

Alba Hernández García

Análisis de los factores pronósticos en el cáncer de colon estadios II y III

Departamento
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es
Alonso Orduña, Vicente
Horndler Argarete, Carlos

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

**ANÁLISIS DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS EN
EL CÁNCER DE COLON ESTADIOS II Y III**

Autor

Alba Hernández García

Director/es

Alonso Orduña, Vicente
Horndler Argarete, Carlos

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2018

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE MEDICINA

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA, PSIQUIATRÍA Y
DERMATOLOGÍA**



TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS EN
EL CÁNCER DE COLON ESTADIOS II Y III**

Memoria presentada por:

ALBA HERNÁNDEZ GARCÍA

Licenciada en Medicina

Para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza

D. Vicente Alonso Orduña, Facultativo Especialista de Área del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza) y Doctor en Medicina, y D. Carlos Hörndler Argarate, Facultativo Especialista de Área del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza) y Doctor en Medicina.

Certifican:

Que Doña Alba Hernández García, Licenciada en Medicina, ha realizado bajo su dirección la Tesis Doctoral titulada “**Análisis de los factores pronósticos en el cáncer de colon estadios II y III**” y que dicho trabajo reúne a nuestro juicio, originalidad, evidencia científica, calidad y méritos académicos suficientes para ser presentado como Memoria para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza.

Y para que conste, firman el presente Certificado en Zaragoza a 28 de Febrero de 2018

Fdo.: Vicente Alonso Orduña

Fdo.: Carlos Hörndler Argarate

*A mis padres, María y Javier, en especial a ti mamá
A mi abuela Manola, por convertirme en quién soy hoy y guiarme en el camino.
A ti Jesús, por ser y estar siempre ahí.
A todos los que me han ayudado, en especial al doctor Alonso.
Y mi gratitud a todos los pacientes por ser un ejemplo de lucha cada día.*

*“Para empezar un gran proyecto, hace falta valentía.
Para terminar un gran proyecto hace falta perseverancia”.*

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	15
1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE COLON (CC).....	17
1.2. FACTORES DE RIESGO DEL CC.....	21
1.3. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD.....	25
1.3.1. La evolución en el conocimiento de las bases moleculares.....	25
1.3.2. Carcinogénesis del CC: vías clásicas en la carcinogénesis del CC.....	26
1.3.2.1. Vía supresora o inestabilidad cromosómica (IC).....	26
1.3.2.2. Vía mutadora o inestabilidad de microsatélites (IMS).....	29
1.3.2.3. Vía serrada o fenotipo metilador (CIMP).....	30
1.3.3. Alteraciones somáticas.....	32
1.3.4. El EGFR y el CC: ligandos de EGFR y transducción de señales.....	35
1.3.5. Otros genes implicados en la carcinogénesis del CC.....	37
1.3.6. Alteraciones en los micro-ARN y su relación con el CC.....	41
1.3.7. Clasificación del CC basada en la correlación clínica, morfológica y molecular.....	41
1.3.7.1. El consenso molecular de los subtipos de CC.....	42
1.4. TRANSICIÓN EPITELIO-MESENQUIMAL EN CC.....	43
1.5. CRIBADO Y PREVENCIÓN DE CC.....	46
1.5.1. Prevención primaria del CC.....	46
1.5.2. Prevención secundaria del CC: cribado.....	47
1.5.3. Prevención terciaria del CC.....	52
1.6. PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL CC.....	53
1.6.1. Clínica más frecuente en CC derecho.....	54
1.6.2. Clínica más frecuente en CC izquierdo.....	54
1.6.3. Clínica más frecuente en CC recto-sigmoideo.....	54
1.6.4. Clínica en CC de cualquier localización.....	55
1.7. DIAGNÓSTICO DEL CC.....	55
1.7.1. Técnicas endoscópicas.....	56

1.7.2. Técnicas radiológicas.....	57
1.7.3. Marcadores tumorales.....	61
1.7.4. Algoritmo diagnóstico del CC.....	64
1.8. TIPOS HISTOLÓGICOS DE CC.....	64
1.9. ESTADIAJE DEL CC.....	66
1.9.1. Metodología para la estadificación.....	66
1.9.2. Clasificación del estadiaje.....	66
1.9.3. Estadiaje y grupos pronósticos.....	69
1.10. TRATAMIENTO DEL CC ESTADIOS II Y III.....	70
1.10.1. Cirugía.....	70
1.10.1.1. Principios generales de la cirugía.....	70
1.10.1.2. Técnica quirúrgica general según localización.....	75
1.10.1.3. Principales complicaciones de la cirugía.....	77
1.10.2. Quimioterapia adyuvante.....	78
1.10.2.1. Consideraciones generales.....	78
1.10.2.2. Evolución de los esquemas de tratamiento.....	81
1.10.2.3. Ensayos clínicos: esquema de elección.....	81
1.10.2.4. ¿Cuándo se debe iniciar?.....	85
1.10.2.5. Cuestiones sin resolver.....	85
1.10.2.6. Principales efectos secundarios.....	86
1.11. FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS EN EL CC ESTADIOS II Y III.....	90
1.11.1. Factores pronósticos y predictivos clínicos.....	91
1.11.2. Factores pronósticos y predictivos histológicos.....	94
1.11.3. Factores pronósticos y predictivos moleculares.....	102
1.11.4. Otros factores pronósticos y predictivos en CC.....	114
1.12. SEGUIMIENTO DEL CC ESTADIOS II y III.....	119
2. OBJETIVOS.....	121
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	125
3.1. VARIABLES ANALIZADAS.....	127

3.1.1. Variables de filiación.....	130
3.1.2. Variables de diagnóstico.....	130
3.1.3. Variables del tumor.....	131
3.1.4. Variables del tratamiento.	132
3.1.5. Variables de evolución y supervivencia.....	135
3.2. ESTUDIO HISTOLÓGICO.....	136
3.2.1. Inmunohistoquímica.....	137
3.2.1.1. Inestabilidad de microsatélites (IMS).....	137
3.2.1.2. Tumor Budding.....	138
3.2.1.3. Transición epitelio-mesénquima.....	139
3.2.1.4. p53.....	139
3.2.1.5. CDX2.....	140
3.2.2. Biología molecular.....	140
3.2.2.1. KRAS y NRAS.....	140
3.2.2.2. BRAF.....	141
3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	142
3.3.1. Estadística descriptiva.....	142
3.3.2. Estadística inferencial.....	142
3.3.3. Análisis de supervivencia.....	143
3.3.4. Aspectos éticos y legales.....	144
3.3.5. Confidencialidad.....	145
4. RESULTADOS.....	147
4.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	149
4.1.1. Características epidemiológicas de la población.....	149
4.1.2. Manifestaciones clínicas al diagnóstico.....	150
4.1.3. Parámetros analíticos al diagnóstico.....	153
4.1.4. Localización tumoral, grado histológico y estadio al diagnóstico.....	155
4.1.5. Cirugía.....	156
4.1.6. Estudio histopatológico del tumor.....	159

4.1.7. Quimioterapia adyuvante.....	164
4.1.8. Inmunohistoquímica y patología molecular.....	178
4.1.9. Situación actual, supervivencia y otros.....	181
4.2. ANÁLISIS SUPERVIVENCIA.....	185
4.2.1. Datos generales de supervivencia.....	185
4.2.1.1. Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE).....	185
4.2.1.2. Supervivencia Global (SG).....	186
4.2.1.3. Supervivencia Cáncer Específica (SCE).....	186
4.2.2. Análisis univariante.....	187
4.2.2.1. Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE).....	187
4.2.2.2. Supervivencia Global (SG).....	221
4.2.2.3. Supervivencia Cáncer Específica (SCE).....	255
4.2.3. Análisis multivariante.....	288
4.2.3.1. Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE).....	288
4.2.3.2. Supervivencia Global (SG).....	289
4.2.3.3. Supervivencia Cáncer Específica (SCE).....	292
5. DISCUSIÓN.....	295
6. CONCLUSIONES.....	319
7. BIBLIOGRAFÍA.....	323

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE COLON (CC)

A nivel mundial, el cáncer continúa siendo un grave problema de salud pública, dado que es una de las principales causas de morbi-mortalidad, con aproximadamente 14 millones de casos nuevos en el año 2012 (últimos datos disponibles estimados por los proyectos GLOBOCAN¹ y EUCAN²). Según la OMS (Organización Mundial de la Salud) representa la tercera causa de muerte en todo el mundo, y segunda en los países desarrollados, únicamente superada por las enfermedades cardiovasculares.³

El cáncer de colon (CC) es una patología oncológica frecuente, con una incidencia a nivel mundial de 1.360.602 (9,7%) de casos anuales y una prevalencia a los 5 años de 3.543.582 (10,8%). Es el tercer cáncer más frecuente en varones (746.298 casos, 10,1%), tras los tumores de pulmón y próstata; y el segundo más frecuente en mujeres (614.304 casos, 9,2%), tras el cáncer de mama. Además es la primera causa de cáncer, si se consideran ambos sexos, representando de forma global alrededor del 9,8% de todos los tumores malignos diagnosticados¹.

Aproximadamente el 55% ocurren en los países más desarrollados, de ahí la evidencia de la influencia de los factores ambientales. Existe variación geográfica pero con patrones geográficos conservados para ambos sexos. Las tasas más altas se encuentran en Australia/Nueva Zelanda (44,8 y 32,2 por 100.000 habitantes en hombres y mujeres respectivamente); mientras que las tasas más bajas se observan en el Oeste de África (4,5 y 3,8 por 100.000 habitantes en hombres y mujeres respectivamente). Mientras que en Europa la prevalencia e incidencia a cinco años es del 14% y 13,7% respectivamente⁴.

Desde los años noventa, la mortalidad ha descendido a un ritmo de un 3% anual de forma aproximada⁵; con 693.933 muertes anuales, (8,5%), con mayor mortalidad (52%) en las regiones menos desarrolladas. Existe menor variabilidad en mortalidad en las diferentes regiones del mundo; representado la sexta causa en varones con una tasa de mortalidad de 307.481 (6,6%) y la cuarta causa en mujeres con una tasa de mortalidad de 320.294 (9%); con las cifras más altas de mortalidad para ambos sexos en el Centro y Este Europeo (20,3 por 100.000 en varones; 11,7 por cada 100.000 en mujeres), y las cifras más bajas en el África Occidental (3,5 and 3,0, respectivamente)^{4,6}.

En EEUU representa el cuarto tipo de neoplasia más frecuentemente diagnosticado y la segunda causa de muerte por cáncer⁷. En 2016, se estima que se diagnosticaron 95.270 casos de CC y 39.220 casos de cáncer de recto (CR). Con una estimación de muerte por CC en ese período de 49.190 personas. A pesar de esto, se estima que desde los años 70 la incidencia ha disminuido del 60,5% al 46,4% según las últimas estimaciones. Evidenciando un descenso de incidencia de CC de un 3% entre el año 2003 y 2012. También se ha objetivado una reducción de mortalidad en EEUU desde el año 1990 al 2007 del 35% y esta cifra continúa bajando situándose en la actualidad en un 50% menos. Está mejora en la incidencia y en el descenso de mortalidad, podría atribuirse a los programas de prevención y a un diagnóstico más temprano en los programas de cribado poblacional, así como a la mejora de los tratamientos. Sin embargo, según el estudio de cohortes retrospectivo SEER⁷, que registra la incidencia de CC, se ha observado un aumento de incidencia por debajo de los 50 años. Los autores estiman que la incidencia del CC se incrementará entre un 90% y un 124,2%, para el grupo de edad de 20 a 34 años en el año 2030. Siendo hasta el momento la causa desconocida.

En Europa, el proyecto EUROCORE⁸ (European Cancer Registry based study on survival and care of cancer patients) es el estudio poblacional más amplio que proporciona desde hace más de 20 años, estimaciones de la supervivencia de cáncer en nuestro continente. Éste indica que el CC se encuentra en la 20ª posición, con una supervivencia estimada a los 5 años del 57%, con diferencias despreciables entre sexos. Para Europa del Norte, Central y del Sur, la supervivencia a 5 años fue similar entorno al 60%; mientras que para Europa del Este, Irlanda y Gran Bretaña, la supervivencia a 5 años fue menor, entorno al 50%.

En Europa, el CC es el tercero en frecuencia, lo que representa alrededor de los 13,8% de todas las neoplasias diagnosticadas⁹. La incidencia aproximada es de 335.000 casos anuales, de los cuales 182.600 acontecen en varones (13,5%) y 151.400 en mujeres (13,7%). Las tasas de mortalidad superan las 149.150 personas anualmente, de los cuales el 11,6% ocurren en hombres (80.150) y el 12,8% en mujeres (69.000), lo que equivale aproximadamente al 12,1% de muertes por cáncer. La prevalencia estimada de CC en Europa es de unos 925.000 casos¹⁰.

Según el último informe anual editado por la SEOM (Sociedad Española de Oncología), con motivo del día mundial del cáncer (04/02/2017), en los últimos 20 años, el número

de tumores diagnosticados ha experimentado un crecimiento constante en España, debido no sólo al aumento poblacional, sino también a las técnicas de detección precoz y al aumento de la esperanza de vida (dado que el riesgo de desarrollar cáncer aumenta con la edad^{11, 12}). En el año 2015 en España el número total de casos nuevos de cáncer fue de 247.711 (148.827 en varones y 98.944 en mujeres) con un incremento para ambos sexos en la última década del 13% en mujeres y el 14% en varones. Los tipos de cáncer más frecuentemente diagnosticados fueron el CC (41.441), seguidos del cáncer de próstata (33.370), pulmón (28.347), mama (27.747) y vejiga (21.093). En varones el CC fue el segundo más frecuente (24.764, de los cuales 15.808 se localizaron en el colon), sólo superado por el cáncer de próstata (33.370) y seguido del cáncer de pulmón (22.430), cáncer vesical (17.439) y estómago (5.150). Mientras que en mujeres, también fue el CC el segundo cáncer más incidente (16.677, de los cuales 11.927 se localizaron en el colon), sólo superado por el cáncer de mama (27.747), y seguido por el cáncer de útero (6.160), pulmón (5.917) y vejiga (3.654)¹².

La prevalencia a cinco años es de 89.705 casos¹³. España es uno de los países con una incidencia intermedia, con una tasa de 30,4 casos /100.000 habitantes/año. Dentro del territorio español también existen diferencias entre los distintos registros de cáncer poblacionales, encontrándose las tasas más elevadas, en lo que respecta a hombres, en el País Vasco, Girona y Tarragona (44,8, 44,1 y 41,3 casos/100.000 habitantes/año, respectivamente) y las más bajas en Cuenca y Albacete (26 y 28,5 casos/100.000 hombres y año, respectivamente). Si consideramos ambos sexos, tanto en Europa como en España, el CC es el más frecuente^{14, 15}.

De acuerdo con la última información proporcionada por el Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III¹⁶, los tumores son la causa más frecuente de muerte entre los varones en España, responsables de 65.014 fallecimientos, por delante de las enfermedades cardiovasculares que ocasionaron 52.907 fallecimientos y las enfermedades respiratorias que ocasionaron 24.798 fallecimientos. Sin embargo, en las mujeres suponen la segunda causa de muerte en España (41.020 fallecimientos), por detrás de las enfermedades cardiovasculares (63.546 muertes), y por delante, de las infecciones respiratorias (18.881 decesos). De acuerdo con los datos del INE¹⁷ (Instituto Nacional de Estadística), la principal causa de muerte en los hospitales españoles fueron los tumores (24,2%)¹⁸. El CC fue la segunda causa de muerte por cáncer en el 2014 (15.449), por detrás del cáncer de pulmón (21.220) y por delante del cáncer de

páncreas (6.278), cáncer de mama (6.213) y cáncer de próstata (5.855). En varones fue responsable de un total de 17.173 fallecimientos, siendo el CC el responsable de más muertes (6.951), seguido por el cáncer de próstata (5.855), vejiga (3.894), hígado (3.389), estómago (3.328) y páncreas (3.193). Entre las mujeres, el cáncer fue responsable de 6.213 fallecimientos por cáncer de mama, siendo el CC la segunda causa más frecuente (4.827), pulmón (4.047), páncreas (3.085), estómago (2.194), útero (2.185) y ovario (2.152)¹⁹.

Por otra parte, según el INE¹⁷ entre los años 2003-2012, la mortalidad por tumores se redujo un 1,32% al año (0,56% en hombres y mujeres respectivamente), pese a que experimentó un aumento global de la incidencia. Estas tendencias, reflejan las mejoras en la supervivencia de los pacientes con tumores debido a las campañas de diagnóstico precoz y a los avances terapéuticos; particularmente relevantes en estos últimos años, se reflejarán fidedignamente en los datos epidemiológicos de los próximos años. La supervivencia de los pacientes con cáncer en España es similar a la del resto de nuestro entorno situándose España en un 53% a 5 años.

La mayoría de los casos se diagnostican entre los 65 y los 75 años, con un máximo a los 70; siendo la edad promedio de presentación de 68 años en los hombres y de 70 años en las mujeres. Aunque se registran casos desde los 35-40 años. Los casos que aparecen a edades tempranas suelen tener una predisposición genética, como los CC hereditarios no polipósicos (Síndrome de Lynch), en los que existe alteración de los genes reparadores de DNA y los CC asociados a poliposis familiar, se asocian generalmente a individuos más jóvenes. Además el CC aumenta notablemente su incidencia a partir de los 50 años; presentando una supervivencia global (SG) a 5 años del 55% aunque esto depende también del estadio tumoral.

El tipo histológico más frecuente del cáncer de colon es el adenocarcinoma y, por lo que respecta a su localización en el diagnóstico, la mayoría de los casos se presentan distalmente, en sigma y recto (68%). Sin embargo en los últimos años se ha observado un aumento porcentual de localizaciones en el colon proximal²⁰.

1.2. FACTORES DE RIESGO DEL CC

La etiología del CC 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*.

Entre los factores de riesgo no modificables del CC destacan: *edad, la enfermedad inflamatoria intestinal y la historia personal de adenomas y/o CC*. La *edad*^{21,22} con una tendencia al incremento de incidencia a partir de los 50 años, siendo un cáncer poco frecuente en personas menores de 40 años. Sin embargo, en sujetos con predisposición genética o 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*²³, la incidencia y características de CC, es similar para ambas patologías. En el caso de la colitis ulcerosa el riesgo de CC es del 5,4% y en el caso de enfermedad de Crohn el riesgo es del 3,7%. El riesgo aumenta con el paso del tiempo de la enfermedad, siendo a los 10 años del 2%, a los 20 años del 8% y a los 30 años del 18%.

En referencia a *la historia personal de adenomas y/o CC*²⁴, la presencia de adenomas previos en un individuo se asocia a mayor riesgo de desarrollo de nuevos adenomas, si bien es cierto que no todos los adenomas van a malignizar. El riesgo de recurrencia de los adenomas se asocia al *número, tamaño, componente vellosos y grado de displasia*. El antecedente de CC aumenta el riesgo de recurrencia, incidencia del 5-6% aproximadamente, mientras que el riesgo de desarrollar adenomas se estima en un 25-27%. Existe también un riesgo aumentado en aquellas personas con enfermedades hereditarias como la poliposis colónica familiar (FAP)²⁵ o el síndrome de Lynch²⁶. Aunque la gran mayoría de CCs son esporádicos (85-90%), hasta un 15-20% pueden presentar agregación familiar y el 5-10% son hereditarios²⁷.

Respecto a los factores de riesgo modificables del CC destacan²⁸: *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 CC. Existen factores de riesgo modificables que pueden considerarse protectores del CC como son *la fibra, verduras y frutas, calcio y vitamina D, antioxidantes, anticonceptivos orales, AINES y ácido acetil-salicílico (AAS), actividad física y el consumo de café*.

Entre los factores de riesgo modificables con “*efecto perjudicial*” y por tanto contribuyentes al desarrollo del CC, destaca el consumo de carne roja y procesada, o de carne muy hecha y cocinada en contacto directo con el fuego ²⁹. Esto fue verificado en el año 2007 en el World Cancer Research Fund/American Institute of Cancer Research report; en una recogida de datos de varios estudios prospectivos de pubmed (2011); estableciendo que el riesgo relativo (RR) era el 1,22 (IC 95% 1,11-1,34) y el RR por cada 100 g/día se incrementaba a 1,14 (IC 95% 1,04-1,24). Al analizar por separado el CC, y el CR. Se establecía que para el CC el RR en relación a carne roja por cada 100 g/día era del 1,17 (IC 95% 1,05-1,31) y para la carne procesada el RR por cada 50 g/día se incrementaba a 1,18 (IC 95% 1,10-1,28). Sin embargo esto no era significativo en el CR³⁰.

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 CC ³¹⁻³⁴. En un análisis temprano del estudio European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC), se observa que el consumo total de fibra se relaciona inversamente con el CC, HR por cada 10 g/día de fibra de 0,87 (IC 95% 0,79-0,96). No encontrando diferencias según edad, sexo o datos antropométricos. Pero esta asociación solo se mantiene en CR en relación a la fibra de los cereales, y no a la fibra de las frutas, a diferencia de lo que ocurre en el CC ³⁵. Todos estos factores dietéticos influirían en el riesgo de aparición de lesiones precursoras de CC, es decir, en forma de adenomas.

Durante muchos años, se creía que los antioxidantes³⁶, podían contribuir a la prevención de CC, sin embargo en la actualidad los datos son contradictorios por lo tanto no se recomienda su administración sistémica para la prevención primaria.

En el siglo XX, en EEUU se objetivó un incremento de CC, en la población caucásica religiosa frente a la población general caucásica. A raíz de esto se desarrollaron muchos estudios, en los que se concluía que tanto las hormonas reproductivas durante la edad fértil como los anticoagulantes orales (ACOs), eran factores protectores para el desarrollo del CC. 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 CC, y además este efecto se puede mantener hasta diez años después de haber suspendido el tratamiento hormonal. Además el uso de ACOs disminuye el riesgo de desarrollo de CC 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 CC³⁸. Por lo tanto, si bien es cierto que los tratamientos hormonales pueden disminuir el riesgo para el desarrollo de CC, en el caso de desarrollarlo bajo este tratamiento el CC 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 CC⁴¹, así como de otros tumores. Sin embargo, esta relación no ha sido confirmada en estudios validados. Si bien es cierto, que lo que parece haberse confirmado es que niveles séricos de selenio o en plasma son normalmente más bajos en pacientes con CC y otros tipos de cáncer, que en sujetos sanos.

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 colon⁴¹. 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 CC⁴². En esta misma línea se ha visto en pacientes afectados de colitis ulcerosa, que el bajo consumo de folatos, se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de CC⁴³. Sin embargo, se ha observado en sentido contrario que este riesgo de desarrollo de CC disminuye en aquellos pacientes en los que se administran dosis extra de folatos.

Algunos procedimientos como la colecistectomía⁴⁴, parece estar asociada a un leve incremento de CC 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 previa⁴⁴ 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 abdominal⁴⁵. Así la presencia en tomografía computarizada de un índice de grasa abdominal visceral por cm² 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 cm² de 51,8 a 95,6; 95,7-147,0 y > 147,1 respectivamente⁴⁶. Respecto a esto, los datos disponibles hacen considerar el síndrome metabólico como un factor de riesgo para el desarrollo del CC e hombres, sin embargo, esta asociación no ha podido ser constada en mujeres.

En cambio el ejercicio y la actividad física actúan como protectores⁴⁷. Se ha demostrado en un análisis de un total de 20 estudios, que existe una relación inversa entre la actividad física y los adenomas colonicos con un RR 0,84 (IC 95% 0,77-0,92), que se mantiene en ambos sexos. Y esta asociación es más manifiesta para pólipos grandes o más avanzados con RR 0,70 (IC 95% 0,56-0,88)⁴⁸. En ambos casos, la hiperinsulinemia juega un papel importante y su presencia comporta un aumento de riesgo de aparición de adenomas colorrectales⁴⁹.

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 con un RR 1,82 (IC 95% 1,41-2,35)^{50,51}. El RR es del 1,21 (IC 95% 1,13-1,28 para los consumidores moderados (2-3 bebidas al día) y de 1,52 (IC 95% 1,27-1,81 para los grandes consumidores (> 4 bebidas al día)⁵¹.

Algunos estudios han apuntado el papel del tabaco en el CC⁵², sobre todo en el CR con un RR de 2,1 para los fumadores activos, de 1,4 para los ex fumadores y de 1,8 para fumadores ocasionales⁵². En el análisis de datos del estudio EPIC se observó tras una mediana de 8,7 años de seguimiento; un incremento de CC entre los fumadores con una HR 1,18 (IC 95% 1,06-1,32). Además se objetivo una correlación en función de la localización tumoral, incrementándose en la localización proximal HR 1,25 (IC 95% 1,04-1,50), mientras que esto no se objetivaba en la localización distal ni el recto. También se evidencio que los ex fumadores de más de 20 años tenían el mismo riesgo de desarrollar CC que los no fumadores⁵³.

Aunque se ha demostrado que el consumo de ácido acetilsalicílico (AAS) es un factor protector del CC 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 quimioprevención⁵⁴. A este respecto se ha postulado que la expresión de 15-PGDH (hidroxiprostaglandina deshidrogenasa 15) en la mucosa normal del colon, pudiera actuar como biomarcador que pudiera predecir respuesta a la quimioprevención con AAS. Así, niveles altos de 15-PGDH en combinación con AAS se relacionan con un RR 0,51 (IC 95% 0,35-0,73), mientras que niveles bajos de 15-PGDH + AAS se relacionan con un RR 0,90 (IC 95% 0,63-1,27)⁵⁵.

Otros factores de riesgo más controvertidos son los agentes infecciosos. Se ha asociado la presencia de una fusobacteria⁵⁶ (*Fusobacterium nucleatum*) en casos de CC, aunque la relación causal deber de ser demostrada en estudios posteriores⁽²⁶⁾. 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 causal⁵⁷

1.3. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

1.3.1. La evolución en el conocimiento de las bases moleculares: la categorización de la diversidad

La mayoría de los CC 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 anatomopatológicas, epidemiológicas y observacionales apoyan la existencia de una secuencia *pólipo* → *carcinoma* (modelo de Volgestein)⁵⁸ en la patogénesis del CC. 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 carcinogénesis⁵⁹ es pues “*una secuencia de alteraciones moleculares que conlleva una secuencia de cambios genéticos correlacionados con etapas histológicas específicas de la progresión tumoral*”

Desde una perspectiva general, la formación de un tumor consiste en la acumulación de múltiples alteraciones en el genoma de las células que lo componen. Como mecanismos mutacionales⁶⁰ asociados al CC se hallan los mecanismos epigenéticos (metilación del ADN) y la inestabilidad genómica, la cual se divide en: inestabilidad cromosómica e inestabilidad de microsatélites. Los cambios en la secuencia del ADN incluyen, deleciones de regiones cromosómicas, que implican pérdida de genes que pueden estar relacionados con la regulación negativa del ciclo celular (*genes supresores de tumores*); mutaciones génicas que pueden activar o inactivar distintas proteínas; amplificaciones génicas que conllevan la sobreexpresión de genes específicos; e incluso pérdidas o ganancias de cromosomas enteros. En relación a las alteraciones epigenéticas se encuentra la metilación del ADN, que implica el silenciamiento (ausencia de expresión)

de genes debido a hipermetilación de las islas CpG localizadas en sus promotores, como en el caso del gen *MLH1*⁶¹.

Uno de los motivos más importantes del gran desarrollo en el conocimiento de las bases moleculares del CC es su alta incidencia, como ya se ha descrito en la sección de epidemiología. Esto ha hecho que el concepto actual de CC no sea el de una única enfermedad, sino que pase a ser el de un grupo heterogéneo de enfermedades causadas por un sustrato genético y epigenético diferenciado^{60, 61}. En principio, cada CC surgirá y se desarrollará de una manera única, y es improbable que sea superponible a otro CC. El CC surgirá finalmente de una progresión guiada a través de múltiples pasos que darán lugar a la transformación de la célula normal en neoplásica, y aunque haya una secuencia preferente, lo que importa es la acumulación de los cambios mutacionales (precisándose de cinco a siete), que serán los que determinen el fenotipo final⁶².

Han sido múltiples las clasificaciones del CC, según *localización tumoral, anatomo-patológica*, etc..., pero en la actualidad el CC se clasifica en diferentes fenotipos, atendiendo a sus perfil molecular^{63, 64}. La clasificación desde el punto de vista molecular se confecciona a partir de los eventos celulares globales predominantes: Inestabilidad Cromosómica (IC); Inestabilidad de Microsatélites (IMS); o el fenotipo metilador de islotes CpG (FM). De manera equivalente, según el factor iniciador de acontecimientos: vía supresora en el caso de la IC; vía mutadora en el de la IMS, o vía metiladora en el de los islotes CpG (FM). Sin embargo, tampoco hay que olvidar otras alteraciones que, sin ser globales, pueden ser útiles a la hora de clasificar los CC con el objetivo, por ejemplo, de predecir respuestas a terapias dirigidas (presencia de *KRAS* mutado o nativo en la respuesta al tratamiento con anticuerpos monoclonales frente a receptores del Factor de Crecimiento Epidérmico-EGFR-, *cetuximab* o *panitumumab*), la identificación de biomarcadores de utilidad clínica, como factores pronósticos o predictivos de respuesta al tratamiento o bien CC hereditarios, importante en el consejo genético⁶⁵.

1.3.2. Carcinogénesis del CC. Vías clásicas en carcinogénesis del CC.

1.3.2.1. Vía supresora o Inestabilidad cromosómica (IC)

En 1988, Fearon y Vogelstein^{58, 66}, propusieron un modelo genético de tumorogénesis como proceso secuencial, conocido como secuencia *adenoma-carcinoma*, que propone

que la acumulación de mutaciones germinales y somáticas condiciona las características del tumor. Este modelo recibe el nombre de modelo clásico de Volgestein o de vía supresora, aunque también es conocido como la vía de inestabilidad cromosómica del CC (CIN) ⁶⁷. Este modelo establece que el CC es el resultado de una acumulación sucesiva de múltiples alteraciones genéticas (mutaciones) en genes con importantes funciones como la regulación de la proliferación celular o en la reparación del daño del ADN. Requiere mutaciones en más de un gen, y la secuencia de las mutaciones es importante para determinar la progresión del CC. Esto sucede en paralelo con una serie de cambios morfológicos clínicamente identificables; comenzando en la fase de pólipo adenomatoso de bajo o alto grado (carcinoma in situ) y finalizando en el carcinoma invasor, proceso que puede llegar a durar más de 10 años.

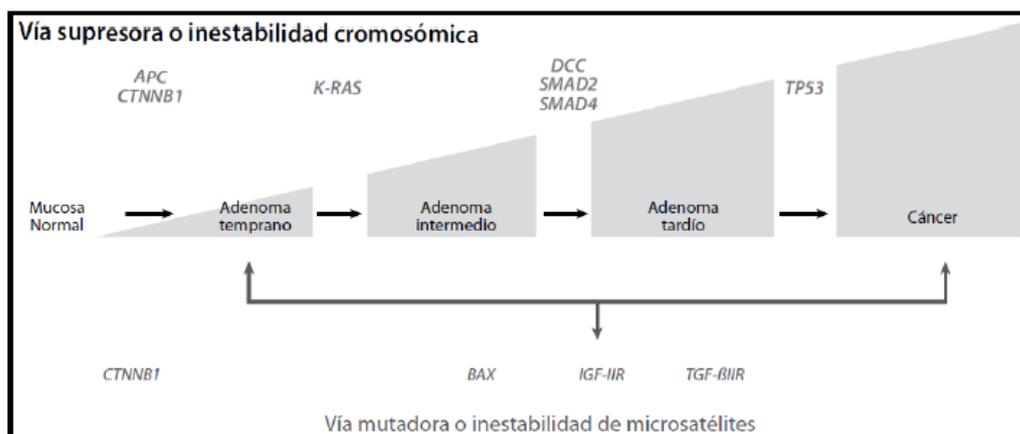
Generalmente afecta de forma más frecuente al colon distal y se caracteriza por *inestabilidad cromosómica* (alteraciones en el cariotipo, con ganancias y pérdidas cromosómicas, así como translocaciones), *pérdida de heterocigosidad* (las pérdidas alélicas son relativamente frecuentes, presentando un desequilibrio alélico a nivel de múltiples loci incluyendo 5q, 8p, 17p y 18 q) y *aneuploidía*. Las causas para que se produzca la IC son heterogéneas, participando múltiples genes en este modelo genético, genes codificantes de proteínas reguladoras de mitosis (BUBR1). Se dividen en dos clases: genes supresores de tumor (*APC*, *DCC* y *TP53*) y oncogenes, como *K-RAS* y *CTNNB1*, ⁶⁶ que participan en mecanismos de regulación de la proliferación, diferenciación, apoptosis y angiogénesis. Los genes supresores de tumor codifican para proteínas que inhiben la proliferación celular o promueven la apoptosis. Estos genes a menudo son inactivados durante la carcinogénesis del CC. Por el contrario, los oncogenes son versiones activadas de protooncogenes, los cuales inducen la proliferación celular. Una vez activados, los oncogenes pueden acelerar el crecimiento celular y contribuir a la formación del tumor. Existen dos mecanismos independientes que pueden conducir al desarrollo del CC. El primero es iniciado por la inactivación mutacional del gen supresor de tumor *APC*⁶⁶, el cual es responsable de la poliposis adenomatosa familiar (FAP) ⁶⁸ y de aproximadamente el 85% de los CC esporádicos. Algunos de estos carcinomas se desarrollan tras la activación mutacional de β -catenina (*CTNNB1*) (actividad normalmente regulada por *APC*). El segundo mecanismo es iniciado a través de la inactivación de una familia de genes supresores del tumor involucrados en la reparación del daño al ADN, conocidos como genes MMR o Mismatch, en donde se incluyen el homólogo humano mutS (*MSH2*), el homólogo 1

humano mutL (*MLH1*) y el gen de segregación posmeiótica aumentada de tipo 2 (*PMS2*). Se han encontrado mutaciones en estos genes tanto en individuos con CC hereditario (cáncer colorrectal hereditario no poliposo (HNPCC), y mutaciones en aproximadamente en el 15% de los CC esporádicos. Se ha descrito además inactivación mutacional de otros genes supresores de tumor como *DPC4/SMAD4* y activación mutacional de oncogenes como *COX-2*⁶⁹, los cuales están presentes en etapas tardías de la formación del CC.

Para su detección se utilizan técnicas como el análisis de la ploidía del ADN, o análisis de la pérdida de heterocigosidad a nivel de marcadores microsatélites (LOH, *Loss of Heterozygosity*)⁶⁹.

Otra de las denominaciones que reciben este tipo de tumores, y que los diferencia de los que se describen en el siguiente apartado, es el de Tumores con Estabilidad de Microsatélites (EMS), diferentes de los que presentan IMS. Se considera que los tumores con IC y aquellos que presentan IMS serían mutuamente excluyentes. Sin embargo, las divisiones por grupos no son excluyentes; al contrario, se presentan casos con características comunes de alguno de los diferentes grupos. De este modo, una parte de los casos con IMS positivo (60%) también se presentan con EMS.

Figura 1. Vía clásica de la carcinogénesis CC: vía supresora o IC.



Entre las vías clásicas de la carcinogénesis, destacan *las vías alternativas*⁶⁴ en las que la progresión de un pólipo serrado puede ocasionar un adenocarcinoma: vía serrada de la carcinogénesis. A este respecto se han descrito, varias vías que explican en parte, la

alta heterogeneidad fenotípica y genotípica de la enfermedad: 1) *La vía mutadora* y 2) *La vía serrada*.

1.3.2.2. Vía mutadora o de Inestabilidad de microsatélites (IMS)

Los microsatélites⁷⁰ son secuencias de nucleótidos cortas, repetitivas, que se extienden a lo largo de todo el genoma y son propensos a errores durante la replicación debido a su manera repetitiva. El sistema de reparación de errores del ADN (MMR o Mismatch Repair) reconoce y repara los desajustes de pares de bases que se producen durante la replicación del ADN. Términos equivalentes son fenotipo RER (errores de replicación), o fenotipo mutador y, por tanto, la vía de carcinogénesis se corresponde con la vía mutadora (15%). En realidad, la IMS es reflejo de la existencia de una alteración del sistema de reparación de errores de emparejamiento del ADN, que está encargado de corregir los fallos que se producen durante la replicación del ADN, y es controlada por varios genes de los cuales 4 son los más importantes⁷¹:

- 1) hMLH1: human mutL homolog 1
- 2) hMSH2: human mutS homolog 2
- 3) hMSH6: human mutS homolog 6
- 4) hPMS2: human postmeiotic segregation 2

Aunque existen también otros genes como hPMS1: human postmeiotic segregation 1 o hMLH3: un gen que interacciona de forma directa con MLH1. Entre los genes que se ven implicados en la aparición de mutaciones en los microsatélites, destacan varios genes reguladores implicados en este proceso como TGFRB2 (factor de crecimiento transformador-B tipo 2), BAX, IFGF2R (receptor del factor II de crecimiento insulínico) que contienen microsatélites en su región promotora y por tanto son susceptibles de mutaciones. Aproximadamente la mitad de los CC esporádico que presentan IMS, se asocian a mutación de BRAF⁷².

La alteración de este sistema conduce a la acumulación de alteraciones de los microsatélites, que están distribuidos a lo largo de todo el genoma. Su prevalencia disminuye con el estadio tumoral (I-II 20%, III 12%, IV 5%)^{73,74}.

Los tumores con IMS se definen como aquellos que presentan IMS alta, 2 o más marcadores de microsatélites según el panel de Bethesda, y está presente en un 15% de los CC, existiendo dos formas diferenciadas⁷². En primer lugar, la que sucede en los casos de síndrome de Lynch, cuya base molecular serían mutaciones a nivel germinal de cualquiera de los genes relacionados con el sistema de reparación del ADN (1/3 de los casos). En segundo lugar, en el que se hallan englobados la mayoría de los casos esporádicos (70-85%), en el cual el mecanismo de la IMS se debe a la hipermetilación en la región promotora de los genes del sistema de reparación del ADN (con mayor frecuencia a en *MLH1*⁷⁵) que silencia la expresión del gen.

La presencia de IMS alta, da como consecuencia ciertos rasgos fenotípicos característicos, pero no exclusivos de este tipo de tumores⁷⁶. Existe mayor frecuencia de tumores con diferenciación mucinosa, de tumores con células "en anillo de sello", con reacción linfocitaria tipo "Crohn", con presencia de infiltrado linfocitario peritumoral, necrosis tumoral, de tumores pobremente diferenciados, o de localización en el colon derecho. Este tipo de tumores también presenta, características propias en relación al pronóstico clínico, o determinada respuesta ante cierto tipo de tratamientos antineoplásicos. El hecho de que un CC presente una o varias de estas características, debe hacer sospechar de un posible Síndrome de Lynch⁷⁷. Sin embargo, al no ser características exclusivas de los CC con IMS, previo a plantear el estudio genético, se ha de realizar el análisis de la IMS, o bien, el estudio inmunohistoquímico de la expresión de las proteínas del sistema de reparación del ADN, ausentes cuando hay un defecto de los genes de dicho sistema. En caso del CC esporádico que puede semejar un CC hereditario (Síndrome de Lynch), los pacientes son más mayores al diagnóstico que en el caso del síndrome hereditario.

Por otro lado, y de la misma forma que sucediera también para algunos casos con IC, en este grupo de tumores existe a su vez solapamiento con otra de las vías, la vía del FM, siendo aproximadamente un 40% de los tumores los que presentan fenotipo IMS los que se pueden asociar a la vía "serrada" de CC⁷⁸.

1.3.2.3. Vía serrada o fenotipo metilador (CIMP)

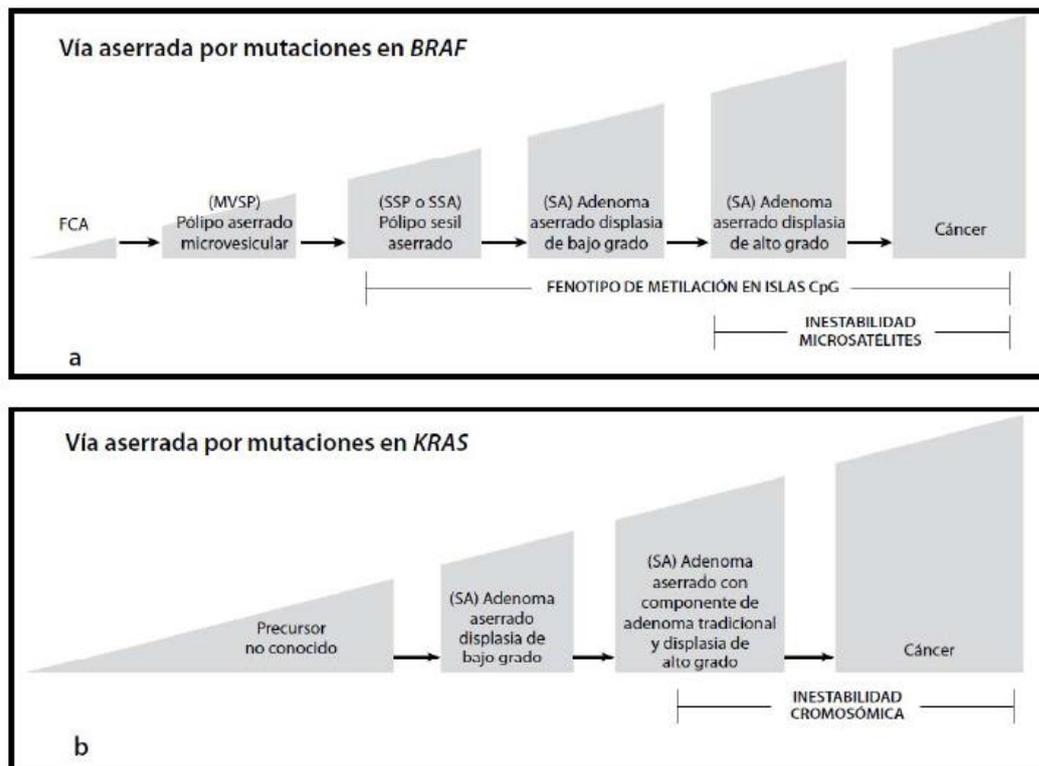
Las alteraciones epigenéticas se refieren a los cambios en la expresión génica o la función, sin cambiar la secuencia de ADN de ese gen particular. En los seres humanos,

los cambios epigenéticos son causados generalmente por la metilación de ADN o la modificación de las histonas. La metilación del ADN ocurre comúnmente en el dinucleótido 5'-CG-3' (CpG). La metilación de los genes en la región promotora resulta en el silenciamiento de los genes; por lo tanto, proporciona un mecanismo alternativo para la pérdida de la función de los genes supresores de los tumores. Los factores ambientales como el tabaquismo o la edad avanzada han demostrado que se correlacionan con un aumento de la metilación⁷⁹.

Por tanto, la inactivación transcripcional mediante la metilación de islas CpG promotoras de genes supresores de tumores es un importante mecanismo de carcinogénesis, también denominado fenotipo metilador (CIMP)⁸⁰. Esta vía puede explicar aproximadamente el 18 al 35% de los CCs. También denominada vía serrada de la carcinogénesis CC, surgirá de una lesión precursora serrada (cuya caracterización histológica engloban los pólipos hiperplásicos, pólipos serrados sesiles, y adenomas serrados), y parece no seguir los mecanismos habituales de la secuencia clásica de adenoma-carcinoma⁸⁰.

En este tipo de tumores pueden identificarse ciertos rasgos diferenciadores. Se presentan más en mujeres, a nivel proximal del colon, más frecuencia de tumores pobremente diferenciados y, desde el punto de vista molecular, una mayor presencia de mutaciones del gen *BRAF* y *KRAS*, mientras que la tasa de mutaciones en *TP53* es más baja⁸¹.

El mecanismo de los CC más comunes que surgen a través de esta vía parece iniciarse mediante una mutación que activa el gen *BRAF*, lo que da lugar a la inhibición de la apoptosis fisiológica a nivel de las células epiteliales del colon⁸². A partir de este suceso, las lesiones serradas pueden dar lugar a pólipos hiperplásicos o pólipos serrados sesiles. Estas lesiones son muy propensas a la metilación de islotes CpG de regiones promotoras de múltiples genes, y por tanto, desencadenan un silenciamiento epigenético (inactivación indirecta del gen), siendo aleatorio los genes específicos que se alteran. En el caso de la metilación del promotor de *MLH1*, muy frecuente en estos casos, originan los CC esporádicos con IMS. Sin embargo, parece un evento tardío, pero a partir del cual se produce una rápida adición de mutaciones de otros genes, como sucede también en el síndrome de Lynch, y por tanto, la progresión tumoral es más rápida.

Figura 2. Vía alternativa en el CC: vía serrada o fenotipo metilador (CpG).

Para que finalmente se produzca el CC son necesarias una serie de alteraciones moleculares germinales y somáticas involucradas.

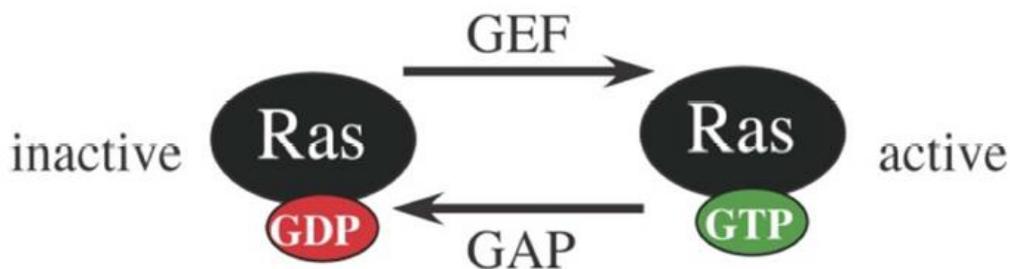
1.3.3. Alteraciones somáticas

Las mutaciones somáticas ocurren durante la división de las células, normales y neoplásicas, debido a errores de la replicación o por compuestos exógenos mutagénicos. A su vez estas mutaciones se pueden clasificar en mutaciones “*drivers*”, que confieren ventajas a las células, y mutaciones “*passenger*”, que no están sujetas a la selección y no contribuyen a la oncogénesis⁸³. Entre los oncogenes implicados en el CC esporádico destacan RAS, SRC, MYC y el factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2, llamado anteriormente HER2/neu o ERBB-2), el más importante de todos es el oncogén RAS.

Una de las vías de traducción de señales que se encuentra alterada en el CC es la vía MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinases). En esta cascada están implicados algunos protooncogenes y está disregulada en una alta proporción de todos los cánceres. En esta vía, *RAS* es uno de los genes involucrados. Los tres genes humanos *RAS* descritos son *HRAS* (*Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog*), *KRAS* (*Kristen rat sarcoma viral*

oncogene homolog) y *NRAS* (*Neuroblastome RAS viral*). Las proteínas que producen, comúnmente llamadas Ras, pertenecen a la superfamilia de las GTPasas. Estas moléculas tienen unido guanosín difosfato (GDP) y son activadas por los factores de intercambio de nucleótidos de guanina (del inglés, *Guanine-nucleotide Exchange Factor* o GEFs) que permiten el intercambio de GDP con el pool de nucleótidos de guanina (en donde predomina el guanosín trifosfato o GTP). Así, la forma de Ras unida a GTP, activa una serie de proteínas situadas más adelante en la cadena de transmisión de señales hasta que la hidrólisis de GTP, mediada por la actividad intrínseca de Ras y gracias a la acción de otras moléculas que aceleran la reacción, las moléculas GAP (del inglés *GTPase Activating Protein*), devuelve el sistema al estado inicial⁸⁴.

Figura 3. Proceso de regulación de las proteínas Ras



El gen *KRAS* (ENSG00000133703) está localizado en el brazo corto del cromosoma 12 (locus12p12.1) y codifica la proteína K-Ras, de 189 aminoácidos y de 21656 Da. Mutaciones puntuales en este gen se han encontrado en un 30-50% de los CC metastásicos, en el 15 al 37% de los CC en estadios iniciales y parecen estar implicadas en la evolución de los adenomas de pequeños a grandes en el 50%, ya que se presenta con mayor porcentaje en aquellos adenomas mayores a 1cm, por lo que supone mayor riesgo de malignización^{85, 86}. Sin embargo, las mutaciones de RAS no son exclusivas de las lesiones colonicas displásicas, sino que hasta el 100% de los ACF (*aberrant cript foci*) podrían presentarlo y el 25% de los pólipos hiperplásicos, aunque su significado es desconocido. Además se sugiere que las mutaciones RAS son más frecuentes en tumores proximales que en tumores distales del CR⁸⁶.

Una mutación puntual en el gen *KRAS*, que provoca la sustitución de glicina por valina en la posición 12 de la proteína, fue la primera en identificarse en un oncogen humano⁸⁷. Hoy se sabe que las mutaciones puntuales que provocan activación de las proteínas Ras se agrupan en las regiones que codifican los aminoácidos 12, 13, 59, 61,

117 y 146. Siendo la mutación en el exón 12 y 13 las más frecuentes (12 al 75%). Un simple cambio en un núcleo produce un aminoácido diferente y como consecuencia una proteína transformada y sin actividad GTPasa por lo que la vía de señalización estaría en este caso constitutivamente activada⁸⁸. Se conocen más de 50 mutaciones distintas.

Las mutaciones en el gen NRAS son menos frecuentes que las mutaciones en KRAS, ocurriendo en el 10-15% de los pacientes con CC metastásico. Las mutaciones tienen lugar en los mismos codones descritos para KRAS y también activan la vía Ras-Raf-Mek-Erk.

Las moléculas Ras activan a una proteína, B-Raf, codificada por el gen *BRAF* (*v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1*) (ENSG00000157764) a su vez localizado en el brazo corto del cromosoma 7 (locus 7q34). La proteína B-Raf pertenece a la familia de las serina-treonina quinasas. Se han descrito mutaciones en este gen asociadas a varios cánceres (melanoma, tiroides y ovario), entre los cuales encontramos también el CC (8% de los casos)^{89,90}.

En el año 2002 se describieron más de 40 mutaciones diferentes en el gen BRAF, si bien la mutación de BRAF más frecuente y comprende del 80 al 90% de todas las mutaciones detectadas en este gen, es una mutación puntual que consiste en el cambio de timina por adenina en el nucleótido 1799 y que provoca el cambio del aminoácido valina en la posición 600, por un ácido glutámico (V600E). Esta mutación afecta a la inhibición fisiológica del dominio de activación de la proteína BRAF lo que comporta una activación constitutiva de la misma con independencia de los factores extracelulares y una consecuente activación de la vía BRAF-MEK-ERK. BRAF es un quinasa que está involucrada en la proliferación celular, diferenciación y muerte.

Las mutaciones en BRAF se encuentran presentes en un 9-12% de estadios iniciales de CC y en un 4-15% de los CC metastásicos⁹¹. Esta frecuencia aumenta hasta un 70% en los tumores que presentan IMS debido normalmente a hipermetilación del promotor del gen MLH1. Las mutaciones de BRAF se asocian a tumores de lado derecho y con un incremento de riesgo de metástasis linfáticas y a distancia⁹¹. Las mutaciones de BRAF son mutuamente exclusivas con las mutaciones de RAS.

Otros dos protooncogenes que han sido relacionados con el CC son SRC y MYC. Este último es un protooncogén que ha sido identificado como gen diana de la vía de señalización Wnt⁹² en líneas celulares de CC y en criptas epiteliales intestinales después

de la delección del gen APC⁹³. La función primaria de MYC⁹² es la regulación transcripcional de aproximadamente el 15% de todos los genes del genoma. Por medio de análisis genómicos y funcionales de los genes diana de MYC se ha demostrado que participa en la apoptosis, la regulación del ciclo celular, la proliferación, la reparación del ADN, el metabolismo, la biogénesis ribosomal, la síntesis proteica y la angiogénesis. También se ha demostrado que MYC actúa como un represor transcripcional de genes implicados en la adhesión celular y la detención del crecimiento, como p21Cip1 y p15INK4B⁹³. Por otra parte, datos recientes sugieren que MYC puede desempeñar un papel directo en la replicación del ADN. Bettess, et al⁹², demostraron que MYC es esencial para la formación de las criptas intestinales. Sin embargo, Muncan et al⁹⁴, mostraron que los enterocitos intestinales deficientes de MYC habían reducido los niveles de proliferación y eran más pequeños en comparación con los enterocitos intestinales normales.

Finalmente, se han descrito mutaciones en el gen SRC⁹⁵ en aproximadamente el 12% de los casos con CC, en donde se ha observado aumento del potencial metastásico de las células colonicas.

1.3.4. El Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) y el CC

Entre los receptores de factores de crecimiento mejor caracterizados en neoplasias figuran los receptores de la familia ErbB (también conocidos como receptores tirosina-quinasa de tipo I). Esta familia está compuesta de cuatro receptores:

1. El EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*, ErbB1 o HER1)
2. ErbB2 o HER2
3. ErbB3 o HER3
4. ErbB4 o HER4

Los más estudiados han sido el EGFR (HER1) y el HER2, que fueron clonados y secuenciados en 1983, y en 1985 respectivamente⁹⁶. En 1987 se consideró que la sobreexpresión de HER2 era un factor de mal pronóstico en los tumores de mama. Por otro lado el EGFR es uno de los receptores más conocidos al haber abundantes pruebas que lo relacionan con la progresión de diversos tumores malignos⁹⁷. Todo esto hizo que comenzara el desarrollo clínico de tratamientos anti-ErbB (frente al EGFR y HER2).

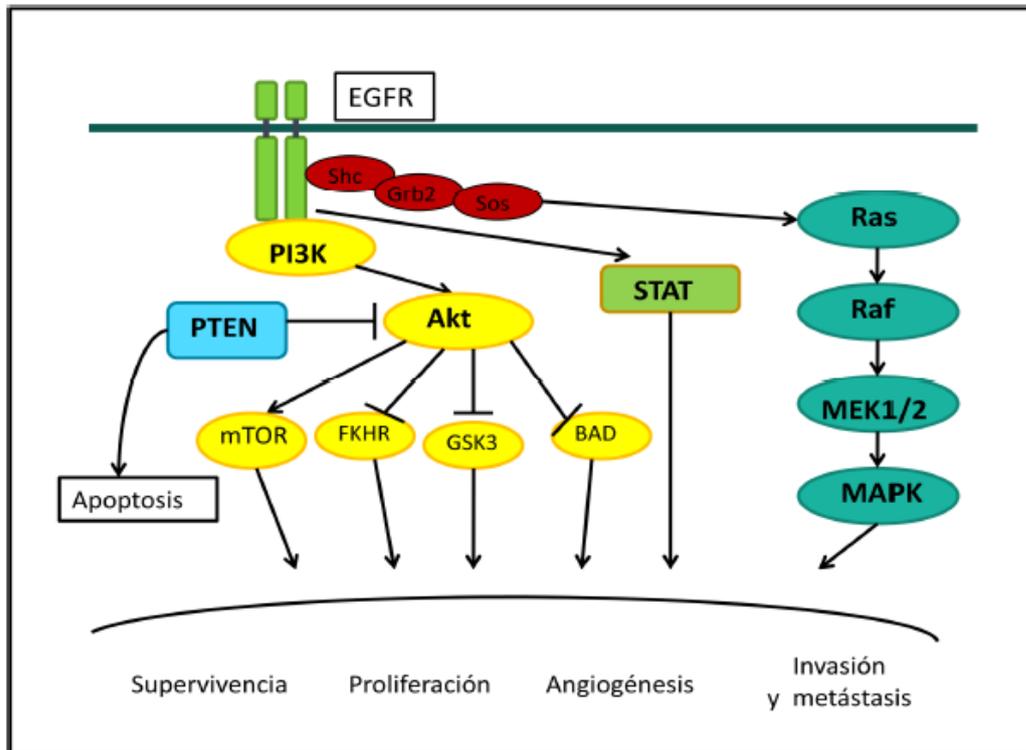
El gen *EGFR* (ENSG00000146648) está localizado en el brazo corto del cromosoma 7 (locus 7p11.2). EGFR se expresa en células epiteliales, estromales, gliales y de músculo liso mediando en funciones de crecimiento, desarrollo y diferenciación⁹⁸. La expresión esta elevada en amplio número de tumores estando descrito del 19% en tumores de CC^{99, 100}.

EGFR es una proteína que está localizada en la membrana plasmática y está compuesta por tres dominios, un dominio extracelular, que constituye el sitio de unión al ligando y el sitio que favorece la dimerización, en el cual se encuentra el grupo amino terminal; una región transmembrana, necesaria para el anclaje a la membrana, y el dominio intracelular, que posee la actividad tirosina quinasa y los sitios de unión a sustratos grupo carboxílico terminal.

Ligandos del EGFR y transducción de señales

El EGFR en condiciones normales está inactivo necesitando de ligandos para su activación. Entre los ligandos del EGFR se encuentran el factor de crecimiento epidérmico (EGF, *Epidermal growth factor*), el factor de crecimiento tumoral alfa (TGF α , *Transforming growth factor alfa*), la anfirregulina (AREG), la epirregulina (EREG), la epigenina y la *heparin-binding* EGF. Alguno de estos a su vez puede interactuar con otros receptores de la misma familia de receptores

Para la unión del ligando el monómero del EGFR homodimeriza o heterodimeriza, activándose así la actividad tirosina quinasa del dominio citoplasmático de las moléculas, autofosforilándose. La activación de la tirosina quinasa del receptor es el suceso clave que inicia la cascada de transducción de señales intracelulares dando lugar a oncogénesis^{101, 102}. Las dos vías principales de señalización del EGFR son las que incluyen Ras-Raf-MAPK, relacionada con la proliferación celular y la ruta PI3K-PTEN-AKT que controla la motilidad y la supervivencia celular¹⁰³.

Figura 4. EGFR y sus ligandos en el CC

1.3.5. Otros genes implicados en la carcinogénesis del CC

Gen APC

Es el primer gen involucrado en la carcinogénesis del CC. Denominado gen de la poliposis adenomatosa, se ubica en el cromosoma 5q21-q22 y está constituido por 15 exones que producen un polipéptido de 2.843 aminoácidos con un peso molecular de más de 300.000 kDa^{104, 105}. Se expresa en una variedad de tejidos epiteliales, sobre todo en células posmitóticas¹⁰⁶. Este gen codifica para la proteína APC, la cual posee sitios de unión a las proteínas: β -catenina, EB1 y axina¹⁰⁷. Este gen forma parte de la vía de señalización Wnt, cuya función primordial es mantener la homeostasis del epitelio intestinal. Dentro de las principales funciones de este gen se encuentran las siguientes: es un miembro crucial de la vía de señalización Wnt/ β -catenina, que participa en múltiples procesos como regular la proliferación y la diferenciación celular, así como la apoptosis; la otra función depende de la capacidad de regular las proteínas del citoesqueleto, como la proteína F-actina y los microtúbulos, lo que le permite regular la adhesión y migración celular, así como la segregación cromosómica¹⁰⁸.

Vía de señalización Wnt/ β -catenina

También llamada vía Wnt canónica, es esencial para el control de la proliferación de las células del epitelio intestinal^{109, 110}. Los ligandos Wnt son glucoproteínas secretadas que interactúan con dos receptores de superficie celular, los receptores Frizzled (Fzd) y los receptores de las lipoproteínas de baja densidad (LRP5/6)¹¹¹. En ausencia de ligando Wnt, la proteína β -catenina es secuestrada en el citoplasma para formar un «complejo multiproteico de destrucción» que incluye a los genes APC, Axina y GSK3B, axina y la proteína glucógeno sintasa cinasa- 3 β (GSK-3 β), conllevando la degradación de la vía proteosoma¹¹². Tras la unión a sus receptores de superficie celular, la activación de la vía Wnt libera a la proteína β -catenina del complejo, que también puede ser liberada como resultado de mutaciones en el gen APC. La proteína β -catenina que se encuentra libre ingresa en el núcleo, donde libera al factor de transcripción de células T (TCF) de los represores transcripcionales CtBP y Groucho¹¹³. Entre los genes diana estimulados por β -catenina/TCF se encuentran MYC y CCND1, esenciales para la progresión del ciclo celular durante la proliferación¹¹⁴. La unión entre APC y β -catenina es crucial. Entre las principales mutaciones en APC se encuentran aquellas que suprimen la capacidad de regular la expresión de β -catenina. La importancia de la vía de señalización Wnt/ β -catenina en la patogénesis del CC se demuestra al observar que, en ausencia de mutaciones en el gen APC, pacientes con CC presentan mutaciones que inactivan a otros genes de esta vía de señalización, como axina¹¹⁵ y CTNNB1¹¹⁶, entre otros.

Hasta la fecha se han descrito más de 800 mutaciones en este gen; la mayoría (95%) son sin sentido o causan corrimiento del marco de lectura por inserciones o deleciones que originan codones de paro prematuro. El exón 15 representa cerca del 75% de toda la región codificante, por lo que en este exón se encuentra la gran mayoría de las mutaciones descritas que conducen a la inactivación del gen, principalmente en la región denominada mutation cluster región (MCR). La mayoría de las mutaciones puntuales en APC afectan a la unión a estas proteínas, llevando a la estabilidad citoplasmática de β -catenina y la subsecuente translocación al núcleo, donde se acumula e induce la transcripción de oncogenes como MYC y CCND1^{115, 116}. Hasta la fecha se han reportado mutaciones en la línea germinal que producen pérdida de heterocigosidad, y se asocian al desarrollo de poliposis adenomatosa colonica.

Gen TP53

Es un gen supresor de tumor que se encuentra mutado en aproximadamente el 50% de todos los cánceres¹¹⁷, a parte del CC (ovario, pulmón, hígado, mama, tiroides y estómago). Se conoce como proteína del tumor p53, se localiza en 17p13 y está constituido por 11 exones. TP53 es un factor de transcripción que normalmente inhibe el crecimiento celular y estimula la muerte celular inducida por estrés celular¹¹⁸. Dentro de las principales funciones del gen se encuentran las siguientes: regulación del ciclo celular, apoptosis, desarrollo, diferenciación, recombinación homóloga y mecanismos de reparación del ADN como la escisión de bases, la senescencia y la segregación cromosómica¹¹⁹. Este gen es el encargado de mantener la estabilidad del genoma al controlar el ciclo celular, por medio de la transcripción de múltiples genes, por ejemplo p21, que detiene el ciclo celular para permitir la reparación del ADN. La expresión normal de p53 en su estado nativo produce una proteína de unión de p53 que actúa como factor activador transcripcional de genes inhibidores. Su actuación es especialmente crítica cuando las células están sometidas a estrés. De forma normal, las células para su crecimiento en respuesta a un daño en el DNA u otros agentes estresantes como por ejemplo la hipoxia, y lo hacen mediante la inducción/activación del p53. Una vez activada, p53 induce varias respuestas que limitan el crecimiento celular, incluyendo la parada del ciclo celular (para facilitar la reparación del DNA), apoptosis, senescencia y diferenciación. El gen p53 produce estas respuestas mediante la alteración de la expresión de varios genes, al menos una veintena que están por debajo del control transcripcional. Por lo tanto, su papel es fundamental es evitar la propagación de células con el DNA dañado, y por eso a este gen se le conoce como “el guardian del genoma humano”.

La inactivación del p53 parece ser un evento tardío en la mayoría de los CCs, aunque puede ser un evento más precoz en la enfermedad inflamatoria relacionada con el CC. Así mismo, se han relacionado las mutaciones germinales de gen p53 con un debut del CC a una edad más temprana. En un estudio derivado del Registro de Cáncer de Colon Familiar se han objetivado 1,3% de mutaciones de p53 en línea germinal, con diagnóstico de estos individuos por debajo de los 40 años.

Se ha descrito una mutación de sentido equivocado que altera la función de TP53 en el 73% de los casos, e inactiva su capacidad para unirse específicamente a su secuencia de reconocimiento cognato. Sin embargo, existen otros mecanismos para lograr este mismo efecto, como la amplificación del gen MDM2, el cual codifica para una proteína ligasa de ubiquitina que se une y degrada al gen TP53¹²⁰, la inactivación del gen p14/p19ARF, que se une e inactiva al gen MDM2¹²⁰, y la infección con virus cuyos productos, como la proteína del virus del papiloma humano E6, inactivan a TP53. Se ha establecido que la cantidad y la actividad de TP53 se incrementan en respuesta a una variedad de señales, como daño en el ADN, disminución de nucleósidos, hipoxia y actividad oncogénica¹²¹. Además, existen otras formas de modificaciones, como la acetilación, la metilación, la fosforilación y la ubiquitinación, que modulan la actividad de TP53. Una vez activada, TP53 inicia un programa transcripcional en donde los genes implicados en la red activan algunos de los mecanismos en los que participa TP53: detención del ciclo celular en G1/S y en los límites de G2/M, activación de la apoptosis y senescencia, entre otros¹²².

Gen DCC

Se localiza en 18q21.1, está constituido por 29 exones y codifica para un receptor transmembrana que participa en la apoptosis, adherencia, diferenciación y crecimiento celular¹²³. A través de la vía de la caspasa 3 induce la apoptosis y evita la metástasis por el aumento de los niveles del gen Carcinoma Colorectal Deleted (DCC). La pérdida de la región 18q21 ocurre en el 70% de los casos de CC; esta región además contiene los genes DPC4 y MADR2, que también están clasificados como genes supresores de tumor. La pérdida de la heterocigosidad ocurre en el 70% de los casos de CC¹²⁴; también se han reportado mutaciones puntuales en el 6% e inserciones. Se han encontrado mutaciones en este gen en el cáncer esofágico, gástrico, pancreático, prostático, ovárico, endometrial, mamario y testicular.

Otros

Durante varios años se ha observado que el uso de AINES se asocia con disminución del riesgo de desarrollar CC. Estudios epidemiológicos han demostrado que el gen *PTGS2*, mejor conocido como *ciclooxigenasa 2 (COX-2)*, juega un papel importante en la patogénesis molecular del CC¹²⁵. Las ciclooxigenasas regulan la producción de los metabolitos del ácido araquidónico, los cuales son mediadores de procesos

inflamatorios. En líneas celulares de cáncer de colon que sobreexpresan PTGS2 se ha demostrado que producen factores que promueven la angiogénesis.

Otro mecanismo que ha presentado recientemente importancia es la dieta rica en grasas, que es asociada con un riesgo incrementado de CC, por lo que se ha investigado la relación de los receptores activadores de la proliferación de peroxisomas (*PPAR*). Los *PPAR* son activados en respuesta a compuestos de derivados lipídicos y ácidos grasos; algunos de estos genes relacionados son el *PPARD* y *PPARG*, han sido encontrados sobreexpresados en células del CC¹²⁶. Otro gen que ha mostrado un papel en la progresión del CC es el *NOS3*¹²⁷, el cual está sobreexpresado en los modelos murinos inducidos de CC.

Otras proteínas relacionadas son las metaloproteinasas¹²⁸ (*MMP*), las cuales degradan la matriz extracelular facilitando la migración celular y la subsecuente metástasis. En pacientes con CC la presencia de *MMP1* ha sido asociada con peor pronóstico, independientemente de la clasificación *Dukes*.

Por último, en el gen *PPP2R1B*¹²⁹, el cual codifica para una subunidad de la fosfatasa de serina/treonina, han sido observadas deleciones en más del 15% de los pacientes con CC.

1.3.6. Alteraciones en micro-ARN y su relación con el CC

Los micro-ARN son pequeños ARN no codificantes que reprimen la traducción de genes diana. Desde su descubrimiento se ha demostrado que juegan un papel importante en el desarrollo del cáncer, ya que pueden actuar como supresores de tumores u oncogenes; la actividad oncogénica en micro-ARN puede ser dependiente del tipo de tejido. Actualmente se ha determinado la utilidad de los micro-ARN como biomarcadores para el diagnóstico y como dianas terapéuticas en el CC¹³⁰.

1.3.7. Clasificación del CC basada en la correlación clínica, morfológica y molecular

La mejoría en las técnicas de secuenciación del DNA, han permitido explorar más de una mutación al mismo tiempo, lo que ha permitido introducirnos en la biología tumoral

del CC. En el año 2007, el doctor JR Jass¹³¹, de la Universidad de Montreal (Canada), publica en la revista *Histopathology*, una nueva clasificación del CC basada no sólo en factores clínicos, sino también en factores morfológicos y moleculares. Para ello se basa fundamentalmente en los diferentes tipos de IMS (H: high, L: low and S: stable) y en la metilación del ADN (CIMP: CpG island methylator phenotype; H: high, L: low o Neg: negative), sugiriendo que hay 5 subtipos moleculares:

-CIMP-H, con metilación de MLH1, BRAF mutado, estabilidad cromosómica, MSI-H, que se origina en los pólipos serrados y que se conoce como esporádico MSI-H (12%).

-CIMP-H, metilación parcial de MLH1, BRAF mutado, estabilidad cromosómica, MSS o MSI-L, originado en pólipos serrados (8%).

-CIMP-L, KRAS mutado, MGMT metilado, inestabilidad cromosómica, MSS o MSI-L, originado en adenomas o pólipos serrados (20%).

-CIMP-negativo, inestabilidad cromosómica, principalmente MSS, originado en adenomas (pudiendo ser esporádico, asociado a FAP o poliposis asociada a MUTYH (57%).

-Síndrome de Lynch, CIMP-negativo, BRAF no mutado, estabilidad cromosómica, MSI-H, originado en adenomas (3%).

1.3.7.1. El consenso molecular de los subtipos del CC

En el año 2014, se presenta en Chicago, en el congreso Americano de oncología ASCO, los resultados del CRCSC (CRC Subtyping Consortium)¹³². Este grupo estaba formado por varios grupos de expertos en CC, cuya finalidad era resolver las inconsistencias en la expresión genética de las diferentes clasificaciones del CC. De tal manera tras un análisis exhaustivo de 4.151 pacientes, llegaron a la conclusión que había 4 CMS (Consensus Molecular Subtypes):

- **CMS1** (13%): más frecuente en mujeres, a edad más tardía y de predominio en el colón derecho. Caracterizado por MSI, hipermutación, BRAF mutado y activación inmune. Tendencia a mejor SLP (supervivencia libre de progresión), SG (supervivencia global) intermedia y peor supervivencia tras la recaída.

- **CMS2 (35%)**: más frecuente en el colon izquierdo, y de histología epitelial. Caracterizado por MSS, CIN-H, TP53 mutado, activación de la vía WNT/MYC. Tendencia a SLP intermedia, pero mejor SG y supervivencia tras la recaída.
- **CMS3 (11%)**: más frecuente histología epitelial. Caracterizado por CIN/MSI, KRAS mutado, amplificación de MYC y sobreexpresión de IGF2BP2. Tendencia a intermedia SLP, SG y supervivencia tras la recaída.
- **CMS4 (20%)**: más frecuente a edades tempranas, estadios III-IV y predominio mesenquimal. Caracterizado por CIN/MSI, activación de VEGF/TGFB y sobreexpresión de NOCH3. Tendencia a peor SLP y SG, y a supervivencia intermedia tras recaída.
- **Inclasificados (21%)**: subtipo mixto con variable activación epitelio-mesenquimal. Tendencia a intermedia SLP, SG y supervivencia tras la recaída.

En la actualidad esta clasificación es considerada la más robusta de todas las disponibles en CC con una interpretabilidad biológica clara, siendo la base para futuras estratificaciones clínicas y subtipos, en los que se podrían basarse las intervenciones terapéuticas.

1.4. TRANSICIÓN EPITELIO-MESENQUIMAL EN CC

La transición epitelial-mesenquimal es un proceso biológico en el que las células epiteliales polarizadas que normalmente interactúan con su membrana basal pierden su organización y las uniones intercelulares, reprograman la expresión génica y desarrollan múltiples cambios bioquímicos que las capacitan para adquirir un fenotipo mesenquimal, que incluye cambio en los programas de señalización que definen la forma y organización del citoesqueleto, lo que lleva a una capacidad migratoria aumentada, invasividad, resistencia a la apoptosis y producción elevada de componentes de la matriz extracelular¹³³. Continúa con la degradación de la membrana basal y la formación de células mesenquimales que pueden migrar en forma individual, invadir el tejido circundante y desplazarse hasta sitios distantes. Los cambios clave en la EMT son: la desestabilización coordinada de las uniones intercelulares y la estimulación de asociaciones dinámicas célula-matriz extracelular requeridas para la locomoción

celular¹³⁴. El concepto inicial de transformación epitelial-mesenquimal lo introdujo Elizabeth Hay¹³⁵, quien en 1967 se percató de su participación en el desarrollo embrionario, con evidencias adicionales de una serie de eventos altamente coordinada y específica, que definen la transición entre células epiteliales y mesenquimales.

La EMT se inicia con la pérdida de la polaridad apical-basal a medida que se pierden las uniones estrechas, permitiendo que se entremezclen los componentes de las membranas apical y baso-lateral, y acompañada por disminución de la expresión de claudinas y ocludinas. Las uniones intercelulares adherentes comienzan a desensamblarse, la E-cadherina se libera de la membrana y es degradada, se separan los desmosomas, se debilitan las uniones tipo gap y por último se degrada la membrana basal. Las proteínas de la superficie celular como la E-cadherina y las integrinas, que median la conexión entre células vecinas y con la membrana basal, respectivamente, son reemplazadas por N-cadherina e integrinas que proveen a las células de uniones transitorias induciéndolas al fenotipo mesenquimal¹³⁶. Los componentes del citoesqueleto se reorganizan y la actina periférica es reemplazada por fibras de estrés, mientras que los filamentos intermedios de citoqueratina son reemplazados por vimentina. El fenotipo mesenquimal resultante se caracteriza por cambios morfológicos y moleculares tales como: adquisición de forma alargada parecida a la de los fibroblastos, sobrerregulación de marcadores mesenquimales (N-cadherina, vimentina, actina de músculo liso) y componentes de la matriz extracelular (colágeno $\alpha 1$ y $\alpha 2$), subregulación de marcadores de superficie de células epiteliales y componentes del citoesqueleto (E-cadherina, claudinas, ocludinas, citoqueratinas), sobrerregulación y/o translocación nuclear de factores de transcripción específicos (Snail, Slug, ZEB1/2, Twist1/2), resistencia a la apoptosis y aumento en la capacidad de invasión y migración a través de la matriz extracelular sin contacto célula-célula¹³⁷.

La EMT tiene lugar en tres contextos biológicos distintos, con diferentes consecuencias funcionales: EMT tipo 1 asociada con procesos de desarrollo, EMT tipo 2 asociada con procesos de cicatrización y regeneración tisular, y EMT tipo 3 que es la que se asocia a progresión tumoral. Esta tipo 3 consiste en el cambio de células cancerosas de origen epitelial en células tumorales con características mesenquimales capaces de invadir y diseminarse llevando a la formación de metástasis. Estos dos últimos tipos de EMT se asemejan en los factores de crecimiento conductores y en la secreción de proteasas que les permiten a estas células remodelar la matriz extracelular circundante¹³⁸.

Transición epitelial-mesenquimal asociada a progresión tumoral y metástasis en CC estadio II y III.

En su etapa inicial, los carcinomas se caracterizan por aumento en la proliferación de células epiteliales y angiogénesis. La aparición subsecuente de invasividad ocurre al inicio de la etapa final del proceso, que finalmente lleva a la diseminación metastásica. Entre los controles genéticos y mecanismos bioquímicos subyacentes a la adquisición de este fenotipo invasivo, se ha propuesto como un mecanismo crítico la activación de un programa de EMT. En este contexto no ocurre la inducción coordinada y ordenada de una EMT completa, sino que, en su lugar, las señales ambientales altamente variables, junto con la heterogeneidad genética del tumor, pueden llevar a diversos grados de plasticidad epitelial y a reactivación de programas migratorios asociados con el desarrollo, de lo que resulta la inducción de migración celular individual o colectiva. Esto sugiere que la EMT no es simplemente un mecanismo de diseminación local de las células tumorales a partir de un sitio primario, sino que se induce un programa con las propiedades necesarias para la progresión tumoral¹³⁹.

Por otra parte, el hecho de que las células tumorales que migran y se establecen en un sitio distante formando un tumor secundario sean histopatológicamente similares a sus progenitoras en el tumor primario implica que, además del papel facilitador de la EMT en la diseminación tumoral, se requiere que estas células se despojen de su fenotipo mesenquimal por medio de un proceso de transición mesenquimal-epitelial (MET) durante la formación de dicho tumor secundario. Esta tendencia a desarrollar la MET probablemente refleje el microambiente local que las células encuentran en el órgano distante y muy posiblemente la ausencia de las señales presentes en el tumor primario que desencadenaron la EMT; además, la recuperación del fenotipo epitelial cohesivo es ventajosa en este contexto y por tanto la EMT puede ser un fenómeno transitorio en la progresión tumoral de muchos carcinomas¹⁴⁰.

En relación con los mecanismos que inician la EMT, se ha planteado que las alteraciones genéticas y epigenéticas que sufren las células tumorales durante la formación del tumor primario hacen que respondan a las señales inductoras de EMT provenientes del estroma asociado al tumor¹⁴¹. La EMT se inicia en un contexto en el que juegan un papel principal los factores de crecimiento y sus receptores, moléculas relacionadas con la matriz extracelular y varias vías de señalización celular. En diversos

estudios llevados a cabo en líneas celulares, se han identificado numerosos factores de crecimiento como inductores de la EMT incluyendo: el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), Wnt, Snail/Slug, Twist y Six1.

La regulación molecular de la EMT es muy compleja, involucra gran cantidad de vías de señalización actuando en forma independiente o interconectadas, la mayoría convergen en el control de la expresión de E-cadherina, cuya subregulación es el evento molecular clave en este proceso, pues conduce a pérdida de uniones intercelulares y a desestabilización de la arquitectura epitelial¹⁴².

1.5. PREVENCIÓN Y CRIBADO DEL CC

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 pronóstico¹⁴³. 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*).¹⁴⁴

Existe evidencia suficiente sobre la eficacia del cribado del CC, derivada de ensayos clínicos randomizados¹⁴⁵⁻¹⁴⁸. 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 CC¹⁴⁹.

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 EPIC¹⁵⁰ 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: $\geq 50-74$ 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 ^{151(Fig5)}. 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.

Figura 5. Cribado del CC en población de riesgo medio (≥ 50 años), según las diferentes sociedades

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 años	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

Sin embargo, las guías de referencia de cribado, no han llegado a establecer cuál es la prueba de referencia¹⁵². 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)¹⁵³.

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 randomizados¹⁵⁴. 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 dudosos¹⁵⁵. Además los resultados se ven afectados por la vitamina C, que inhibe la reacción de guayaco¹⁴⁹.

El estudio Minnesota Colon Cancer Study Control¹⁴⁵ 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^{156, 157, 158}.

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 ($p \leq 0,001$), así como en pólipos con displasia de alto grado 69,2% versus 46,2% ($p=0,004$)¹⁵⁹. 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.

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 Group¹⁶⁰ 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 neoplasias

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 un aumento superior a 6 veces, el uso de la colonoscopia¹⁶¹.

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^{152, 162}.

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 ($\geq 90\%$). 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 Gastroenterology¹⁶³ 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

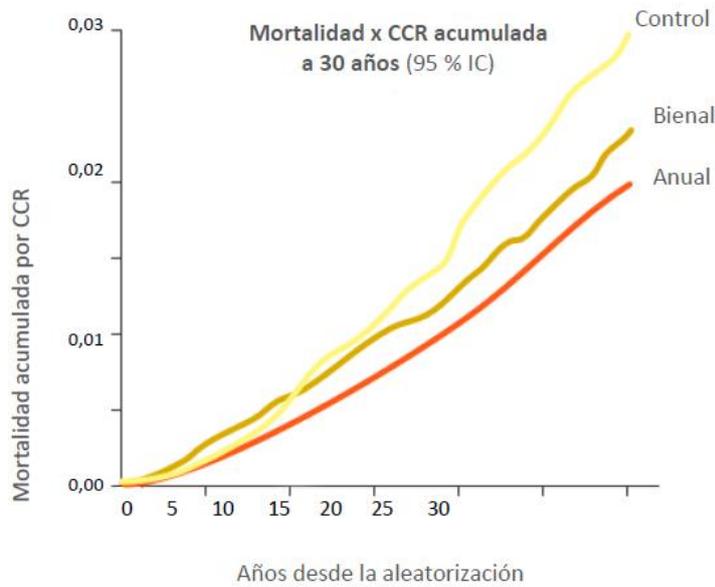
pueden ser mayores que los beneficios, dado que en ocasiones requiere sedación o incluso anestesia, y que no está exenta de complicaciones (hemorragia o perforación intestinal). Además es una prueba difícilmente extensible a toda la población, dado el mayor coste inicial y la importancia de la calidad 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 screening¹⁶⁴.

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. En el programa Aragón de Salud, se utiliza la SOHi, con una periodicidad bienal, como estrategia de cribado habitual¹⁴⁹ (Fig. 6).

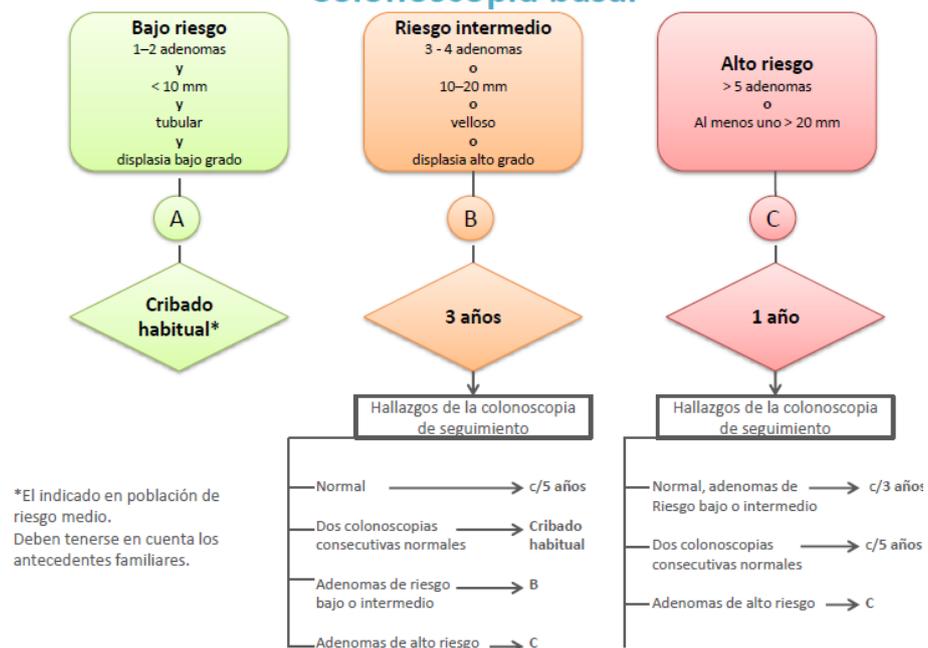
Figura 6. Mortalidad por CC tras cribado mediante SOHi



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 CC¹⁶⁵ (Fig. 7).

Figura 7. Estrategia de prevención terciaria de CC¹⁶⁵.
Colonoscopia basal



Aunque el seguimiento, se detalla a continuación, en relación al CC está bien establecido que los programas de vigilancia postoperatoria favorecen la detección de lesiones en estadios iniciales, con repercusión en el incremento de la supervivencia.

1.6. PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL CC

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

1-Síntomas y/o signos sospechosos entre los que destacan 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 CC en estadios tempranos suelen estar asintomáticos, y ser diagnosticados durante el cribado poblacional (70 al 90%)^{166,167}. La aparición de sintomatología clínica, en relación al tumor suele asociarse con su crecimiento, al invadir estructuras adyacentes, suele ser la presentación típica del CC avanzado y estar en relación con la localización tumoral. En una serie¹⁶⁸ de 388 sujetos con diagnóstico de CC (2011-2014), se concluye que la presentación más frecuente era:

- Rectorragia 37%
- Abdominalgia 34%
- Anemia 23%
- 1,9% presentaron captación hipermetabólica en PET solicitado por otra razón
- 1,3% alteraciones del ritmo intestinal, objetivando tumor en colonoscopia.
- Las indicaciones más frecuentes para cirugía urgente fueron la obstrucción intestinal (57%), diagnóstico preoperatorio de apendicitis aguda con evidencia en TAC de adenocarcinoma cecal (25%) y perforación intestinal (18%)¹⁶⁸.

Si bien es cierto, la presentación clínica depende de la *localización y extensión tumoral*¹⁶⁹:

1.6.1. Clínica más frecuente en CC derecho

En el CC derecho¹⁷⁰, predomina la presentación en forma de síndrome anémico (generalmente anemia ferropénica) y dolor abdominal inespecífico, que puede asociar ocasionalmente la presencia de una “masa abdominal”.

En esta localización 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 intestinal¹⁷⁰.

1.6.2. 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. En ocasiones, se presenta como complicaciones, dado la estrechez de la zona, el crecimiento del tumor puede ocluir la luz intestinal provocando 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, con empeoramiento del pronóstico¹⁷¹.

1.6.3. Clínica más frecuente en CC recto-sigmoideo

En la localización recto-sigma es más frecuente el debut en forma de rectorragia, tenesmo rectal y disminución del calibre de las heces; siendo la anemia un hallazgo infrecuente¹⁷². 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 intestinal¹⁷¹.

1.6.4. 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 peritoneal¹⁷².

Independientemente de la localización del CC, 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 intrahepáticos¹⁷³, 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 coloniales (*Bacteroides fragilis*)¹⁷⁴. En ocasiones, estos pueden derivar en fístulas.

- En el 6% de las ocasiones se puede presentar como un adenocarcinoma de origen desconocido¹⁷⁵.

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

1.7. DIAGNÓSTICO DEL CC

Para el diagnóstico del CC es necesario realizar una historia clínica completa, buscando antecedentes personales y familiares de interés, y sintomatología relacionada con la enfermedad. En algunas ocasiones es un hallazgo incidental o se diagnostica en el

cribado poblacional. Independientemente de esto, es necesaria una exploración minuciosa y sistematizada del paciente, que incluya tacto rectal y palpación abdominal para orientarnos hacia el diagnóstico.

En la actualidad, existen multitud de pruebas complementarias enfocadas a la detección del CC. Entre las pruebas diagnósticas estandarizadas en la actualidad destacan:

1.7.1. Técnicas endoscópicas: colonoscopia y sigmoidoscopia.

Permiten visualizar de modo directo la lesión tumoral, su localización, la realización de la biopsia, y en algunas ocasiones incluso la exéresis de la lesión.

Colonoscopia:

La colonoscopia convencional es la técnica de elección para detectar las lesiones precursoras y neoplásicas colonicas. Permite una visualización completa del colon, siendo su eficacia diagnóstica del 95%^{176,177}, se relaciona con la calidad de la exploración; además permite diagnosticar neoplasias sincrónicas¹⁷⁸, resección de pólipos colónicos, y marcaje de las lesiones, para facilitar su localización en la cirugía (mediante sustancias o colocación de clips metálicos).

Las características que definen una colonoscopia de alta calidad son la exploración del colon completo (de recto a válvula ileo-cecal), una limpieza óptima y un tiempo de retirada del endoscopio de 6-10 minutos¹⁷⁹. El número de muestras óptimo para establecer el diagnóstico del CC es de 4-6, dado que consigue un escaso beneficio cuando se supera esa cifra. En caso de que las biopsias no sean diagnósticas, y la sospecha de cáncer sea alta se deben de revisar las biopsias, o repetir la colonoscopia¹⁷⁹.

En el caso de imposibilidad para una colonoscopia completa, que ocurre en el 11 al 12% de los pacientes sintomáticos, por ejemplo por imposibilidad de alcanzar el ciego, inadecuada preparación, interpretación errónea de las lesiones visualizadas y/o la obtención inadecuada de biopsias. La colonografía por TC (coloTC) es altamente sensible para el diagnóstico¹⁸⁰. En estos casos se puede considerar realizar una RM, enema de bario, incluso en casos seleccionados completar la colonoscopia tras la cirugía.

En la mayoría de las ocasiones el tumor se presenta como una masa endoluminal que crece sobre el espesor de la mucosa y protuye sobre la luz intestinal; sin embargo en

algunas ocasiones, puede presentarse como una tumoración plana, no polipoidea y/o incluso en forma de ulceración¹⁸¹. En estos casos la colonoscopia continua siendo la prueba más sensible (95%), respecto al enema opaco o el coloTC. En el 3-5% de los casos pueden aparecer CCs sincrónicos¹⁷⁸, definido como dos o más lesiones primarias tumorales, en diferentes localizaciones del colón, que pueden diagnosticarse en el momento diagnóstico o en los primeros seis meses tras el diagnóstico del tumor primario (metacrónico). La prevalencia de adenomas sincrónicos alcanza el 30%. Aunque la colonoscopia es el gold estándar para el diagnóstico del CC, no es perfecta, ya que en diferentes estudios se objetiva una tasa aunque baja, de infradiagnósticos sobre todo si se trata de lesiones planas o de pequeño tamaño ($\leq 1\text{cm}$)¹⁷⁶.

Debemos de tener en cuenta que la colonoscopia es una exploración invasiva que no está exenta de complicaciones que aunque poco frecuentes pueden ser graves¹⁷⁶. Estas complicaciones pueden ser secundarias a la preparación, a la exploración y/o a la sedo-analgésia. Las más frecuentes e importantes derivan de la propia técnica fundamentalmente, hemorragia y perforación. La frecuencia estimada de estas complicaciones es difícil de establecer dada la dificultad de comparación entre los diferentes estudios.

Sigmoidoscopia

En la actualidad, la sigmoidoscopia para el diagnóstico del CC ha quedado prácticamente en desuso, puesto que es fundamental y requisito de calidad y eficacia en el proceso diagnóstico la visualización de todo el marco cólico desde recto hasta la válvula ileo-cecal. La sigmoidoscopia sólo permite visualizar el sigma y el recto, siendo su principal limitación que no detecta las lesiones proximales, además de no objetivar tumores sincrónicos. En la actualidad, su papel ha quedado relegado a la localización de los tumores recto-sigmoideos. Generalmente se utiliza un sigmoidoscopio flexible de 60 centímetros.

1.7.2. Técnicas radiológicas

Enema opaco

El enema simple es insuficiente para la detección de lesiones, sólo permite evaluar mejor la obstrucción intestinal; por lo que se emplea la técnica de doble contraste que diagnostica el 91% de los estadios A y B de Dukes y el 96% de los C y D¹⁸²,

permitiendo una detección mejor de las pequeñas lesiones mucosas. El enema opaco de doble contraste con técnica de Fisher permite visualizar correctamente el colon completo, visualizando defectos de repleción, fundamentalmente en las formas vegetantes situadas en el ciego y colon derecho, estenosis típicas de los tumores infiltrantes del resto del colon, incluso permite visualizar la dilatación pre-estenótica. Cuando la estenosis es muy acentuada puede apreciarse una detención del paso de la papilla, motivado por obstrucción, que a veces se salva, dando lugar a una imagen filiforme. Las lesiones infiltrativas originan zonas de rigidez con pérdida de haustras, desestructuración de los pliegues y alteración de la disposición normal.

Las indicaciones del enema baritado de doble contraste en la actualidad son¹⁸²:

1. Síntomas sospechosos de cáncer
2. Rectorragia oculta o manifiesta
3. Detección de pólipos en rectoscopia
4. Historia previa de pólipos o cáncer
5. Paciente mayor de 40 años con historia familiar de CC
6. Cambios en ritmo intestinal con pérdida de peso
7. Anemia de causa desconocida
8. Derivación ureteral a sigma
9. Enfermedad inflamatoria intestinal

Las contraindicaciones del enema opaco de doble contraste son sospecha de perforación, peritonitis generalizada, presencia de aire en la pared intestinal, megacolon tóxico y la realización de una biopsia postsigmoidoscopia¹⁸³.

La sensibilidad del enema opaco de doble contraste para diagnosticar lesiones malignas es muy alta (89%), pero disminuye para la detección de pólipos y depende del tamaño de la lesión, otras pruebas como la colonoscopia tienen un sensibilidad del (95-100%), o la coloTAC (78%), por ello no se utiliza como prueba de elección diagnóstica¹⁸⁴. En la actualidad, la combinación del enema de bario en combinación con la sigmoidoscopia resulta inferior para el diagnóstico de CC con respecto a la colonoscopia o coloTC.

Además su principal limitación a la hora del diagnóstico de CC continúa siendo la imposibilidad de realizar una biopsia para extracción de material histológico.

Tomografía axial computarizada (TC)

Actualmente, la realización de una TC de tórax-abdomen y pelvis, para todos los pacientes con CC es controvertida¹⁸⁵. Las guías ASCO, ESMO y NCCN consideran que en todos los pacientes con CC estadio II, III y IV se debe realizar una TC toraco-abdomino-pélvica de forma preoperatoria. Se basan en que la realización de una TC de tórax preoperatoria, tiene la capacidad de detectar del 4 al 9% de las metástasis pulmonares en el CC¹⁸⁶. Por lo que la TC es la técnica de elección para la estadificación preoperatoria dado que puede detectar la afectación extraluminal del tumor, así como la diseminación metastásica. Su realización requiere una correcta limpieza intestinal y opacificación de las asas intestinales con contrastes específicos o agua, además se debe administrar contraste yodado intravenoso y adquirir estudios sin contraste, en fase arterial y fase portal¹⁸⁵. En caso de que exista contraindicación para la administración de contraste yodado se debe considerar la realización de una TC torácica sin contraste con una RM abdomino-pélvica con contraste (generalmente galodinio)¹⁸⁵.

En la TC, el CC se ve como una masa lobulada de tejido blando o un área focal, bien delimitada con engrosamiento de la pared del colón. Los tumores grandes pueden presentar un área central de baja densidad (necrosis). Ocasionalmente la lesión primaria se puede perforar y originar un absceso pericólico, por lo que puede ser difícil diferenciarla de una diverticulitis. Entonces es necesario realizar una TC de control a los pacientes con diverticulitis para descartar que se trate de un CC. Otros posibles hallazgos incluyen la extensión tumoral a la grasa pericólica, invasión de estructuras adyacentes, linfadenopatías, metástasis suprarrenales y hepáticas, obstrucción ureteral, ascitis y masas en la pared abdominal, omento o mesenterio, entre otras¹⁸⁵.

La TC tiene una fiabilidad en la diseminación local y regional del tumor del 77-100%, una sensibilidad del 54-100%; y una especificidad del 93-100%¹⁸⁵. La vía de diseminación linfática de estos tumores depende fundamentalmente de la localización del tumor primario. Los tumores situados en recto-sigma afectan principalmente a la cadena inguinal, obturatriz y paraaórtica en las que la TC tiene una sensibilidad del 73% y una especificidad del 58%. El criterio de malignidad de los ganglios por TC es el tamaño, aunque existe pobre correlación con la presencia de metástasis en ellos¹⁸⁵.

El lugar de metástasis más frecuente del CC son: hígado (75%), adenopatías retroperitoneales y mesentéricas (10-15%), glándulas suprarrenales (10-14%), pulmón (5-50%), ovario (3-8%), músculo psoas, líquido ascítico (7%), cerebro (5%) y hueso (5%).

Por lo que TC está claramente indicada en el diagnóstico (ante un paciente con masa abdominal palpable), estadificación, y seguimiento¹⁸⁵.

Ecografía intraoperatoria (EIO)

La indicación más frecuente para la realización de una EIO es el estudio del hígado para evaluar la presencia de metástasis hepáticas de CC. Se estima que con la EIO, se detecta aproximadamente el 93-98% de las lesiones metastásicas hepáticas¹⁸⁷.

Las aplicaciones de la EIO hepática son la detección de nódulos no palpables, la determinación de la relación entre los nódulos y los principales vasos y la caracterización de estas lesiones. Sirve además de guía para métodos terapéuticos, biopsias o drenajes¹⁸⁷.

RMN abdomino-pélvica con contraste

La RMN abdomino-pélvica con contraste (galodinio generalmente), es una técnica basada en la utilización de campos magnéticos, sin utilizar radiaciones ionizantes y se caracteriza por su capacidad de obtención de una señal que permite la discriminación entre los tejidos y órganos sanos de los patológicos. Tiene capacidad de realización de planos de corte en todas las direcciones del espacio permitiendo un abordaje diagnóstico multiplanar de las enfermedades y de la extensión o infiltración de los tumores. En el caso del CC se reserva para aquellos casos en los que no se pueda administrar contraste yodado, como se señaló anteriormente. Sin embargo su principal indicación en el diagnóstico de CC sigue siendo la mayor capacidad de identificación de metástasis hepáticas, sobre todo en aquellos casos en que TC no puede clarificar de forma adecuada, la presencia de metástasis o no, influyendo por lo tanto de manera definitiva en el estadiaje¹⁸⁸.

Tomografía por emisión de positrones (PET)

La tomografía por emisión de positrones (PET), no se realiza de forma rutinaria en el preoperatorio del CC. La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del

Ministerio de Sanidad y Consumo (AETS), recomienda la utilización de esta prueba en las siguientes situaciones:

Reestadificación del CC con sospecha de recurrencia y susceptible de rescate quirúrgico.

Los requerimientos son:

- Metástasis hepática única o múltiple siempre que sea resecable.
- Elevación progresiva del CEA con pruebas de diagnóstico TC o RMN no concluyentes.
- Valoración de la respuesta terapéutica de lesiones metastásicas ante técnicas de imagen no concluyentes.
- Está prueba he permitido pues una reducción de la incidencia de laparotomías no terapéuticas.

Colonografía-TC (colo-TC)

La colonografía-TC (colo-TC) consiste en el estudio del colón y/o recto mediante la realización de finas secciones de corte en TC y el estudio de estos datos mediante imágenes en 2-3 dimensiones. Es una exploración mínimamente invasiva que no requiere sedación, ni analgesia. Los resultados de 2 metaanálisis¹⁸⁹⁻¹⁹⁰, indican que la especificidad y la sensibilidad para el diagnóstico de pólipos de 6-9 mm y mayores de 1 cm es lo suficientemente elevada para plantear la colo-TC como alternativa o complementaria a la colonoscopia, sin embargo no puede sustituir a esta última en el diagnóstico de CC por la imposibilidad de toma de muestras histológicas. La Sociedad Europea de Radiología Gastrointestinal y Abdominal¹⁹¹, recomienda su utilización en pacientes con sospecha o diagnóstico de CC en que la colonoscopia haya sido incompleta, como se señaló anteriormente.

1.7.3. Marcadores tumorales

Varios marcadores séricos tumorales se han asociado al CC, entre estos destaca el CEA (antígeno carcinoembrionario). Sin embargo, todos ellos, incluido el CEA tienen una baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del CC en estadios iniciales, por lo que no se indica su uso para este supuesto.

CEA

El CEA fue descrito por primera vez en 1965, como una glicoproteína intracelular que se expresa aproximadamente en el 90% de CC. El CEA está presente en el colon fetal y en el adenocarcinoma de colon, pero no en el colon normal de adultos sanos. Por lo que ha se ha postulado como el marcador tumoral más empleado en el CC. Sin embargo, los niveles de CEA pueden estar elevados en otras situaciones oncológicas, como neoplasias gástricas, pulmonares, pancreáticas, mamarias, en el carcinoma medular de tiroides, y en situaciones no oncológicas como cirrosis hepática, colitis ulcerosa, pancreatitis, diverticulitis y en los fumadores, entre otras¹⁹².

Las guías ASCO (The American Society of Clinical Oncology)¹⁹³, EGTM (European group on Tumour Markers)¹⁹⁴ y NACB¹⁹⁵ no recomiendan el empleo de CEA en el cribaje de las lesiones colorrectales. Sin embargo, los niveles de CEA puede aportar información pronóstica (peor pronóstico con cifras superiores a 5ng/mL), aunque no debe emplearse en la selección de pacientes para el tratamiento adyuvante.

Un metaanálisis¹⁹⁶ concluye que para el diagnóstico de CC la sensibilidad de CEA es del 46% (IC 95% 0,45-0,47); la especificidad de CEA es del 89% (IC 95% 0,88-0,92). Además, ningún otro marcador tumoral¹⁹⁷, ha demostrado mayor sensibilidad incluyendo el Ca 19.9, cuya sensibilidad para el diagnóstico de CC no supera el 0,30 (IC 95% 0,28-0,32).

En el caso de los pacientes tratados quirúrgicamente con intención curativa, la determinación de los niveles de CEA es capaz de detectar de manera precoz, la recidiva local o a distancia, incluso antes de que aparezcan los síntomas (sensibilidad 80% y especificidad 70%)¹⁹⁸. Generalmente los niveles de CEA se normalizan de cuatro a ocho semanas después de la cirugía. Una falta de descenso postoperatorio de CEA debe hacer sospechar de una resección incompleta o bien la presencia de micrometástasis; indicando un CEA postoperatorio anormal un RR de recidiva de 3,778¹⁹². La valoración del CEA postoperatorio para el diagnóstico precoz de la enfermedad metastásica se ha establecido que el incremento de dicho marcador deber ser al menos el 30% de los valores previos, debiendo confirmarse al mes; posteriormente, será preciso confirmar el diagnóstico mediante pruebas de imagen adicionales¹⁹².

En la enfermedad avanzada la ASCO¹⁹³ ha establecido la determinación del CEA como marcador de elección para la monitorización durante la terapia sistémica, debiendo establecer su valor al inicio del tratamiento y cada tres meses a lo largo del mismo. Deben interpretarse con cautela los valores de CEA al inicio de tratamiento¹⁹³.

CA 19-9

El antígeno carbohidrato 19-9 (CA 19-9), antígeno sializado de Lewis, presenta una sensibilidad menor que CEA. Sin embargo, se ha visto, que las concentraciones séricas de CA 19-9 tienen un valor pronóstico en el CC, relacionando los valores de CEA y CA 19-9 con el tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad y con la supervivencia global¹⁹⁸.

En pacientes afectos de CC y metástasis hepáticas, la evolución de los niveles de CEA y CA 19-9 se correlaciona con la respuesta radiológica tras quimioterapia preoperatoria, con una sensibilidad y una especificidad del 90%¹⁹⁹.

Las guías ASCO¹⁹³ y la NACB¹⁹⁵ determinan que no hay evidencia suficiente para recomendar su uso rutinario en el cribado poblacional, diagnóstico precoz, estadificación o monitorización del tratamiento.

Otros marcadores tumorales en CC

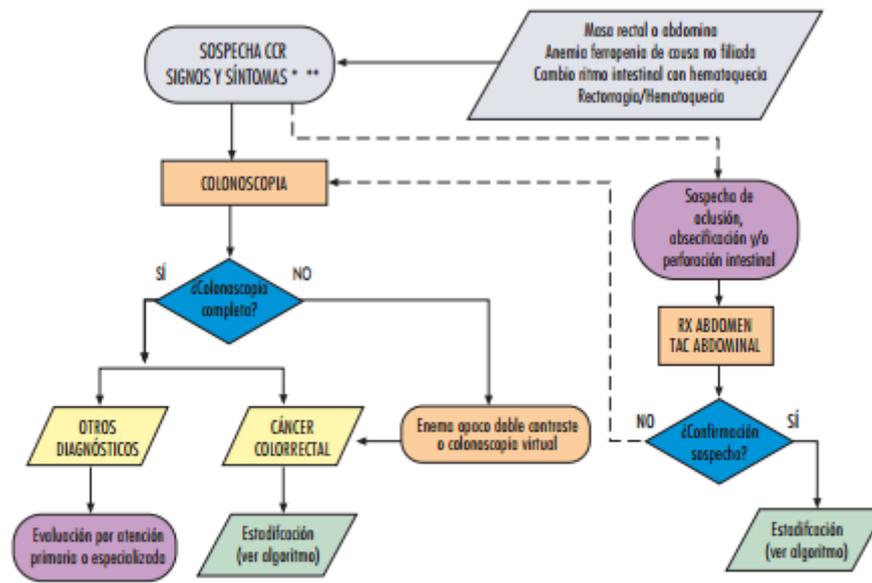
También se ha estudiado el papel de otros como los antígenos carbohidratados CA 242, CA 72.4 (TAG 72.4)¹⁹⁷ y CA 50, los antígenos polipeptídicos tisulares (TPA) y tisular específico (TPS), así como el inhibidor tisular de la metaloproteinasa 1 (TIMP-1), oncogenes (KRAS y p53) y la IMS. Sin embargo, hoy en día, no hay suficientes datos para recomendar su uso rutinario en el manejo de los pacientes con CC¹⁹³. De todas formas, como ocurre en otras neoplasias, los marcadores tumorales no son específicos del tumor, pudiendo estar aumentadas en condiciones benignas¹⁹⁵.

La expresión aberrante de los microRNAs en sangre que se ha evidenciado en varios tumores, entre los que destaca el CC²⁰⁰, se ha demostrado que pueden ser utilizados como marcadores tumorales, habiendo sido propuestos como marcadores de diagnóstico precoz²⁰⁰. Valores plasmáticos de miR-17-3p y de miR-92a que están elevados en el CC disminuyen en el periodo postoperatorio. Los microRNAs que presentan unas concentraciones elevadas en plasma en pacientes con CC son: miR-29a, miR-95, miR-

135b, miR-221, miR-222 y miR-141 (este último en relación con CC estadio IV). Parece ser que la determinación de miR-141 asociada al CEA, incrementa la detección de metástasis hepáticas²⁰⁰.

1.7.4. Algoritmo diagnóstico del CC

Figura 8. Algoritmo diagnóstico del CC.



* Aumenta el índice de sospecha de CCR si: edad >50 años, antecedentes familiares o personales de CCR o pólipos, corta evolución de los síntomas.

** Síntomas de sospecha de CCR menos consistentes: molestias abdominales inespecíficas, cambios del ritmo intestinal sin sangre en las heces, cambios consistencia o forma de las heces.

1.8. TIPOS HISTOLÓGICOS DE CC

Las neoplasias colonicas se clasifica en base a su arquitectura ganglionar, pleomorfismo celular y capacidad de secreción de mucina. Se dividen en tres grados de diferenciación: pobre, moderadamente o bien diferenciado²⁰¹⁻²⁰². (Fig. 9).

Figura 9. Criterios para la gradación histológica del CC (WHO, 2010).

Criterio	Diferenciación	Grado	Descripción
>95% estructuras glandulares	Bien diferenciado	1	Bajo
50-90% estructuras glandulares	Moderadamente diferenciado	2	Bajo
>0-49% estructuras glandulares	Pobremente diferenciado	3	Alto
IMS alta	Variable	Variable	Bajo

Además se puede clasificar en diferentes tipos histológicos²⁰²:

- Adenocarcinoma in situ: confinado a la mucosa
- Adenocarcinoma: es el más frecuente (85-90% de los casos). Es un tumor de células epiteliales malignas, que se origina en el epitelio ganglionar de la mucosa del colon. Las células malignas describen estructuras tubulares, una estratificación anómala, luz tubular adicional y estroma reducido.
- Carcinoma medular: es una entidad derivada del adenocarcinoma, se caracteriza por un patrón de predominio sólido pobremente diferenciado que asocia infiltración linfocitaria intratumoral.
- Carcinoma mucinoso o coloide: las células del tumor presentan un patrón de crecimiento discohesivo y tiene la capacidad de secretar moco, el cual penetra en el intersticio, dando lugar a lagunas mucosas y coloides.
- Carcinoma de células en anillo de sello “signet-ring carcinoma: es una entidad del adenocarcinoma productor de moco (mucina), pero que no secreta el moco al exterior, de forma que permanece intracelularmente empujando al núcleo hacia la periferia con adquisición de su aspecto típico de “células en anillo de sello”.
- Carcinoma de células escamosas o epidermoide: es típica su localización en el canal anal. Está formado por células escamosas atípicas que producen perlas de queratina. Se asocian a la infección por HPV (virus papiloma humano). Generalmente, son tumores muy agresivos con alta tasa de metástasis ganglionares (incluso al diagnóstico).
- Carcinoma adenoescamoso: es una entidad infrecuente. Es descrito como aquel tumor en el que tanto el componente ganglionar como estromal son malignos y con capacidad de metastatizar.
- Carcinoma neuroendocrino: es también una entidad infrecuente y se caracteriza por su agresividad en el caso de alto grado. También se han descrito carcinomas neuroendocrinos CC de bajo grado. Existen dos categorías: una de células grandes y otra de células pequeñas (esta última se ha postulado como de mayor agresividad)²⁰³⁻²⁰⁴.

1.9. ESTADIAJE DEL CC

Cuando se confirma el diagnóstico de CC es fundamental establecer el estadiaje correcto, local o avanzado, para una planificación terapéutica adecuada y óptima. Además el estadiaje permite establecer el pronóstico y evaluar los resultados del tratamiento. Para la estadificación, se utiliza de forma preferente la clasificación TNM²⁰⁵ (Tumor Node Metastases) que es el sistema de estadificación tumoral de la AJCC (American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control). Aunque existen otras clasificaciones más antiguas también aceptadas como la de Astler-Coller que es una modificación de la antigua estadificación de Duke`s.

La clasificación TNM es de difícil aplicación en la estadificación preoperatoria del CC, dado la dificultad para evaluar tanto el compromiso ganglionar como la presencia de metástasis, que pueden existir sin ser visibles en el proceso diagnóstico. La estadificación post-quirúrgica histológica pTNM resulta útil, en cambio, para el establecimiento del pronóstico, ya que está basado en los factores que influyen en el mismo: *grado de diferenciación tumoral, grado de penetración a través de la pared, infiltración de la serosa, extensión a órganos vecinos, existencia de adenopatías tumorales y existencia o no de metástasis a distancia*²⁰⁵.

1.9.1. Metodología para la estadificación.

Estadificación clínica

La estadificación clínica del CC, se basa en la historia clínica, el examen físico, y la colonoscopia con biopsia. Además de estudio de extensión con TC, u otras pruebas radiológicas, si sospecha de enfermedad metastásica.

Estadificación patológica.

El CC localizado (II-III) se estadifica, tras de la intervención quirúrgica del abdomen y examen histológico de la pieza quirúrgica resecada. Según la clasificación TNM y márgenes quirúrgicos.

1.9.2. Clasificaciones del estadiaje

Clasificación “antigua” de Dukes²⁰⁵ y Astler y Coller²⁰⁶:

En esta clasificación se utilizaban letras que van desde la A hasta la D.

- Estadio A: lesión limitada a la mucosa, sin afectación ganglionar.
- Estadio B1: el tumor afecta a parte de la pared del colon o recto, sin atravesarla. No hay afectación ganglionar.
- Estadio B2: afecta a toda la pared del colon o recto, sin invasión ganglionar.
- Estadio C: la enfermedad puede afectar a parte o a toda la pared del colon o recto, con afectación ganglionar.
- Estadio D: existe afectación de otros órganos alejados.

Clasificación “actual” TNM²⁰⁷ 2008²⁰⁸

T tumor primario

- Tx: tumor primario no puede ser evaluado
- T0: sin evidencia de tumor primario
- Tis: carcinoma in situ; intraepitelial o invasión de la lámina propia.
- T1: tumor invade submucosa
- T2: tumor invade capa muscular propia
- T3: tumor invade a través de la capa muscular la subserosa o tejidos pericolonicos o perirrectales en las zonas sin peritoneo
- T4a: el tumor penetra a través del peritoneo visceral
- T4b: invade directamente otros órganos o estructuras adyacentes (incluye invasión de otros segmentos colonicos).

En la 8th edición de la AJCC Staging Manual del 2016 ²⁰⁶, el estadiaje de T: T4a el tumor directamente penetra en la superficie del peritoneo visceral, mientras que T4b directamente invade o se adhiere a órganos o estructuras adyacentes. El estadiaje de la T en el CC es fundamental en el pronóstico, porque varios estudios han demostrado que aquellos pacientes con T4N0, presentan una supervivencia inferior a aquellos con estadio T1-T2, N1-N2. En un análisis de 109.953 pacientes con CC invasivo incluidos en la base SEER entre el año 1992-2004, la tasa de supervivencia a 5 años era

considerablemente más alta en aquellos pacientes con T4a N0 (79,6%) respecto aquellos con estadio T4b N0 (58,4%)²⁰⁹. La subestadificación v y 1, debería ser usada para identificar la presencia o la ausencia de invasión vascular o linfática, respectivamente.

N nódulos linfáticos regionales

- Nx: los ganglios regionales no pueden ser evaluados
- N0: no hay metástasis en ganglios linfáticos regionales
- N1: metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales
- N1a: metástasis en 1 ganglio linfático regional
- N1b: metástasis en 2-3 ganglios linfáticos regionales
- N1c: depósitos tumorales en la subserosa, mesenterio, o en tejidos pericolicos no peritoneales o tejido perirrectal, en ausencia de metástasis linfáticas regionales
- N2: metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales
- N2a: metástasis en 4 a 6 ganglios linfáticos regionales
- N2b: metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales

En el TNM de 2008, un tumor nodular en el tejido adiposo pericorrectal sin evidencia histológica de ganglio linfático residual en dicho nódulo, es clasificado en el pN como metástasis linfático regional si el nódulo tiene la forma y uniformidad de un ganglio linfático. Si el nódulo tiene un contorno irregular, debería ser clasificado en la categoría T estadiado como V1 (invasión venosa microscópica) o V2 (invasión venosa macroscópica evidente), debido a la probabilidad de representar invasión venosa.

M metástasis a distancia

- MX: no se puede evaluar la existencia de metástasis
- M0: no hay metástasis a distancia
- M1: existen metástasis a distancia
- M1a: metástasis confinadas a un solo órgano o un solo lugar (pulmón, hígado, ovario, ganglios no regionales...)

- M1b: metástasis en más de un órgano o localización o en el peritoneo (carcinomatosis peritoneal)

1.9.3. Estadiaje y grupos pronósticos

-Estadio 0 o carcinoma in situ: es la fase más temprana del CC. Las células tumorales se encuentran situadas en la parte más superficial de la mucosa y en ningún caso la traspasa. No afecta a ganglios linfáticos.

-Estadio I: el tumor afecta a la pared del colon o recto sin traspasar la capa muscular. No existe afectación de ganglios linfáticos.

-Estadio II: el tumor ha infiltrado todas las capas de la pared del colon o recto. Puede invadir los órganos de alrededor. No se aprecia afectación ganglionar.

-Estadio III: el tumor puede afectar o no a todas las capas del colon o recto. Lo define la presencia de afectación ganglionar. No presencia de metástasis.

-Estadio IV: el cáncer se ha diseminado afectando a órganos alejados del colon o recto como hígado, pulmón o huesos, es decir, hay presencia de metástasis.

Figura 10. Estadaje anatómico y grupos pronósticos

Stage	T	N	M	Dukes	MAC
0	Tis	N0	M0	--	--
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	Any T	Any N	M1a	--	--
IVB	Any T	Any N	M1b	--	--

1.10. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA ESTADIOS II Y III

1.10.1. Cirugía

1.10.1.1. Principios generales de la cirugía

El tratamiento de elección del CC localizado resecable es la cirugía²¹⁰. Aproximadamente el 80% de los CC están localizados en la pared colónica y/o

presentan afectación de ganglios linfáticos regionales. En la actualidad la cirugía es la única técnica curativa en el CC. Su objetivo primario es la resección completa (RO), con la afectación vascular y el drenaje linfático afecto por el CC. Previo a la cirugía son necesarios cuidados perioperatorios que incluyan: la preparación intestinal, la profilaxis antibiótica y la profilaxis tromboembólica. Además de unas consideraciones postoperatorias: rehabilitación multimodal o Fast-Track. La cirugía del cáncer de colon se basa en unos principios generales²¹⁰:

- Cirugía abierta versus laparoscópica²¹¹⁻²¹²
- Márgenes de resección²¹³
- Linfadenectomía regional²¹⁴
- El papel del mapeo linfático²¹⁵

El pronóstico del paciente, así como el tratamiento postoperatorio se encuentran determinados por el estadio tumoral y por el tumor no reseccionado en la intervención.

Cirugía abierta versus cirugía laparoscópica

La resección curativa, consiste en la resección “en bloque” de toda la enfermedad, con márgenes histológicamente libres (RO) y ausencia de metástasis ganglionares residuales o en órganos distantes, sino será una resección paliativa. Entre 5 y 10 cm a ambos lados del tumor se consideran suficientes para extirpar los ganglios epicólicos, paracólicos y evitar la recidiva local. La tasa de resecciones curativas se estima en el 60%. Si la proporción de pacientes intervenidos en estadios avanzados es alta este porcentaje disminuye. El tumor se encuentra adherido a la pared del colon o a órganos vecinos en un 15% de los casos. En estos casos, si es posible se realiza una resección “en bloque” con los órganos o estructuras afectadas, intentado sea RO para considerar resección curativa. Sólo así, se pueden conseguir tasas de supervivencia similares a la resección estándar aunque agravados por una mayor morbilidad, debido a la extensión de la resección²¹⁶.

Continúa siendo objeto de discusión, pero la revisión de la literatura, demuestra que todo parece indicar que cuanto mayor es el volumen del hospital y del cirujano, como su formación, mejores son los resultados en morbilidad/mortalidad postoperatoria y supervivencia a largo plazo²¹⁷. Sin embargo, esto se debe de interpretar con cautela.

En la cirugía abierta del CC existen unas variables pronósticas que son relevantes en el momento de efectuar la resección quirúrgica (Fig. 11.)²¹⁸:

Figura 11. Cirugía abierta en cáncer de colon: factores pronósticos.

FACTOR PRONÓSTICO	NIVEL DE EVIDENCIA
Diseción cuidadosa de planos anatómicos	2 ^a
Estadio tumoral	2 ^a
Grado de diferenciación	2 ^a
Infiltración serosa	2 ^a
Invasión linfática o vascular	2 ^a
Metástasis ganglionar o a distancia	2 ^a
CEA elevado	2 ^a
Cirugía urgente	3 ^a
Perforación tumoral	3 ^a
Fistulización	3 ^a
Invasión de órganos adyacentes	3 ^a
Comorbilidad	3 ^a

Es totalmente factible, desde un punto de vista técnico, realizar una resección de colon mediante un abordaje laparoscópico. A este respecto, distintos estudios prospectivos y randomizados, realizados en pacientes afectos de CC no han evidenciado diferencias con respecto a la extensión de la resección, número de ganglios linfáticos evaluados y longitud del pedículo vascular primario entre la cirugía abierta y el abordaje laparoscópico. Tampoco se han observado diferencias estadísticamente significativas en la tasa y severidad de complicaciones intraoperatorias y postoperatorias, así como en la mortalidad postoperatoria.

Un meta-análisis de ensayos clínicos randomizados demuestra que la cirugía laparoscópica del CC permite una recuperación postquirúrgica más rápida y no impacta de forma negativa en recurrencia o supervivencia, con respecto a la cirugía abierta²¹⁹. Por tanto la cirugía laparoscópica es una opción a considerar en pacientes con CC localizado no complicado, que no hayan sido previamente sometidos a una cirugía abdominal extensa. Si bien es cierto, la cirugía laparoscópica depende de la experiencia quirúrgica del cirujano (es necesario un adecuado aprendizaje y entrenamiento sistematizado para adquirir la experiencia necesaria), además el cirujano debe ser capaz de convertir la cirugía en abierta en caso de complicación. En el caso de que se realice

una cirugía laparoscópica es necesario, que el tumor haya sido tatuado durante el acto de la colonoscopia, con el fin de asegurar la localización. Por lo tanto la cirugía abierta en CC estadios II-III quedaría relegada aquellos casos complicados²²⁰.

Los pacientes que son sometidos a una cirugía laparoscópica parecen tener menos complicaciones postquirúrgicas y una recuperación más rápida, siendo beneficioso para el tratamiento quimioterápico adyuvante. En un estudio de 12.849 pacientes, intervenidos por CC estadio III, la adyuvancia con quimioterapia fue más frecuentemente administrada, en aquellos en los que se había practicado una cirugía laparoscópica versus un cirugía abierta (72% versus 67%)²²¹.

Son contraindicaciones absolutas para su realización: la existencia de una neoplasia localmente avanzada y/o con infiltración de órganos adyacentes (T4); así como la perforación colónica. Mientras que son contraindicaciones relativas la obstrucción colónica severa y la localización tumoral de difícil acceso. Una vez iniciado el abordaje laparoscópico, la imposibilidad de realizar la intervención con principios oncológicos, debe de ser motivo de una inmediata conversión a cirugía abierta.

Márgenes de resección

Los márgenes que se deben incluir en la cirugía del CC son el proximal, distal, mesentérico y el radial²¹³. Cuando la distancia del tumor al margen transversal más cercano (proximal o distal) es \geq a 5 cm, la recurrencia en la anastomosis es infrecuente. Estos márgenes deben permitir una adecuada resección del segmento de colon tumoral, con su vascularización y afectación ganglionar asociada. La letra R describe la ausencia o presencia del tumor residual tras el tratamiento quirúrgico, sólo tiene sentido en ausencia de enfermedad metastásica (R0). La enfermedad residual es codificada en el sistema TNM como R0, R1 y R2²⁰⁷:

- *R0*, resección completa del tumor con todos los márgenes negativos.
- *R1*, resección incompleta del tumor con margen afecto microscópicamente.
- *R2*, resección incompleta del tumor con margen afecto macroscópicamente.

Aunque la afectación del margen radial es rara en la resección del CC, su afectación se asocia a un peor supervivencia global HR 3,39, (IC 95% 2,41-4,77) y a una peor supervivencia libre de progresión HR 2.03 (IC 95% 1,43-2,89). También se ha

relacionado con el incremento de riesgo de recurrencia a distancia, sin embargo no se ha concluido su relación con incremento en las recaídas locales. Estos datos, sin embargo deben ser interpretados con precaución dado el tamaño muestral pequeño ($n=984$)²²².

En los casos en que se confirme tras la cirugía la afectación de los márgenes quirúrgicos bien de forma preoperatoria o de forma intraoperatoria siempre que se posible se ampliaran los márgenes quirúrgicos, incluyendo la realización de resecciones en bloque o incluso de órganos adyacentes para asegurar los márgenes quirúrgicos.

Además se ha propuesta una nueva clasificación de R, que tendría en cuenta la distancia mínima entre el tumor y el margen de resección. Sin embargo, esta modificación en la clasificación de la R no ha sido incluida por la AJCC, en su clasificación TNM del 2010.

Linfadenectomía regional

En el CC la linfadenectomía regional tiene implicaciones pronosticas (así pacientes con afectación de los ganglios apicales presentan una reducción significativa de la supervivencia a 5 años) y terapéuticas dado que determina el tratamiento tras la cirugía (la quimioterapia adyuvante). La resección mesocolonica completa, debe incluir la excisión del tumor en bloque asociado al mesenterio, así como a los vasos mesentéricos, pero además debe incluir la resección de los ganglios regionales que se extienden a lo largo de los vasos mesentéricos y arcadas vasculares, los adyacentes al borde mesocolico, por lo tanto la extensión de la resección del tubo intestinal, depende de la extensión de la resección linfovascular²¹⁴.

Por otra parte, a mayor número de ganglios analizados se identifica mayor porcentaje de adenopatías con micrometástasis, lo que condiciona la estadificación y el tratamiento. Pero los estudios prospectivos no han demostrado que la linfadenectomía extendida, mejore la supervivencia²¹⁴. Esto es muy importante, dado que existe una correlación entre el número de ganglios evaluados después de una cirugía de CC y la supervivencia²²³. Las guías clínicas en consenso recomiendan que al menos se han de extraer 12 ganglios para poder realizar un adecuado estadiaje, es decir, poder establecer que se trata de un estadio II²²⁴. Está demostrado que se asocia positivamente a la supervivencia, tanto en el estadio II como en el estadio III.

Mapeo linfático

Actualmente el mapeo linfático del ganglio centinela que consiste en la observación de migración de células tumorales desde el tumor primario hacia uno o varios nódulos linfáticos; no está indicado de forma rutinaria en el CC²¹⁵⁻²¹⁶.

1.10.1.2. Técnica quirúrgica general según localización

La técnica quirúrgica general incluye²²⁵:

- Vía de acceso: la más utilizada en cirugía abierta es la laparotomía media que permita tanto la exploración adecuada de la cavidad abdominal como su extensión según necesidad, a la vez que deja los flancos libres en caso de necesitar un estoma no previsto.
- Necesidad o no de protección del campo operatorio: el protector de la herida de tamaño adecuado minimiza la contaminación y el riesgo de implantes tumorales.
- Evaluación intraoperatoria: el primer gesto tras la laparotomía o laparoscopia debe ser la exploración metódica de toda la cavidad abdominal: hígado, ovarios, peritoneo, omento, adenopatías mesentéricas y retroperitoneales, debiendo biopsiar aquellas lesiones sospechosas de metástasis. Todo esto debe de estar reflejado en el informe operatorio.

En el CC localizado, básicamente la técnica quirúrgica consistirá en una colectomía resecaando el segmento donde asienta el tumor con el mesocolon correspondiente y el epiplón adyacente al territorio ganglionar, con el fin de obtener un estadio linfático adecuado. El segmento de colon resecaado dependerá de la altura de la sección vascular efectuada para extirpar todo el territorio ganglionar de drenaje. La anastomosis puede efectuarse manual o mecánica, según la preferencia del cirujano, dado que no hay ventajas entre ambas, pero teniendo presente que debe ser con unos cabos bien vascularizados, y sin tensión, por lo que en determinadas ocasiones habrá que liberar ángulos del colon. Los criterios para definir el tipo de intervención quirúrgica en el CC localizado, dependen de la localización tumoral en colon derecho e izquierdo, variando por tanto los aspectos técnicos²²⁵:

-*Ciego y colon derecho*: una hemicolectomía derecha es generalmente adecuada para el CC localizado en el ciego y en el colón ascendente, y también para algunos CC

localizados en el ángulo hepático. La técnica consiste en realizar una hemicolectomía derecha, más o menos extensa según la localización del tumor, con movilización de la flexura hepática del colón; ligando los vasos ileocólicos, cólicos derechos y medios; y una anastomosis ileocólica manual o mecánica.

-Colon transverso: en este tipo de localización infrecuente del CC suele ser suficiente en dependencia de la laterización, una hemicolectomía derecha o izquierda ampliada. La hemicolectomía derecha ampliada se suele realizar en tumores localizados en el ángulo hepático o en el colón transversal proximal. La colectomía transversa es infrecuente, y se realiza en caso de CC localizados en el colon transversal. En este caso en la resección se incluyen las venas medio-cólicas y el mesenterio asociado; además el cirujano debe asegurar que la linfadenectomía es adecuada y que la anastomosis no esté a tensión; en caso de no poder asegurar este procedimiento habría que realizar un hemicolectomía derecha o izquierda ampliada.

-Colon izquierdo: en el caso de tumores de ángulo esplénico se acepta una colectomía izquierda alta, ligando los vasos cólicos izquierdos superiores y con una anastomosis colocolica. Sin embargo, una actitud muy extendida es la realización de una hemicolectomía derecha ampliada, practicando una anastomosis ileosigmoidea, seccionando la rama ascendente de la arteria mesentérica inferior. En el colon descendente una hemicolectomía izquierda, se considera suficiente en el caso de tumores localizados en el colon distal o colon descendente, y también en casos seleccionados de CC sigmoide proximal. En estos casos hay que ligar la arteria mesentérica inferior a su raíz, y la vena en el borde inferior del páncreas, realizando una anastomosis colorrectal.

-Colon sigmoide: una colectomía sigmoide baja suele ser lo apropiado. Sin embargo hay que tener en cuenta la arteria mesentérica inferior, dado que en esa localización se divide su origen, por lo tanto hay que asegurar una disección adecuada, siendo necesario la ligadura de la esta arteria por arriba o debajo de la cólica media. Además es necesario disecar en la parte superior de las venas rectales hacia la pelvis, con el fin de asegurar los márgenes quirúrgicos y la anastomosis colorrectal.

-CC sincrónico: en estos casos la indicación es realizar un colectomía subtotal o total, si los tumores sincrónicos se encuentran en el lado derecho e izquierdo del colon. Sin embargo, no se han encontrado diferencias en los resultados o complicaciones entre la

doble resección y la colectomía subtotal. La decisión dependerá por tanto de la localización tumoral y de las características del paciente.

1.10.1.3. Principales complicaciones de la cirugía

Las complicaciones de la cirugía del CC son las propias de toda cirugía mayor. Siendo diversos factores los que contribuyen a la aparición de complicaciones en la cirugía colónica:

- *Cirugía de urgencia* con pacientes que no se encuentran en la situación física idónea (trastornos hidroelectrolíticos, anemia e hipoproteïnemia).
- *Edad avanzada*: patologías como neoplasias o diverticulitis aguda son más frecuentes a esta edad.
- *Comorbilidad*: enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento con esteroides o inmunosupresores.
- *Vascularización colónica*: circulación colateral solo entre los vasos arteriales mayores. Cuando se interrumpe el flujo de uno de estos vasos se produce isquemia y falla la anastomosis.
- *Flora bacteriana*: numerosos microorganismos intraluminales, aerobios y anaerobios convierten el procedimiento de la cirugía en contaminada.
- *Duración de la cirugía*: a menudo las cirugías colónicas precisan un tiempo quirúrgico prolongado, con la consiguiente exposición de vísceras al ambiente, deshidratación de los tejidos y contaminación por gérmenes ambientales.

Las complicaciones de la cirugía colónica raramente son únicas con frecuencia aparecen varias de ella, ya que sus causas son comunes y la presencia de una condiciona las manifestaciones de otra²²⁶⁻²²⁷. La resección del colon y/o del recto es una cirugía mayor no exenta de complicaciones inmediatas y tardías:

- Al extirpar parte o todo el colon, se pueden modificar los hábitos intestinales, con tendencia a la diarrea. En otras ocasiones, se produce estreñimiento.

- Los pacientes con ileostomía o colostomía tendrán las molestias e inconvenientes derivados del estoma.

Entre las complicaciones agudas o inmediatas, algunos pacientes pueden presentar fiebre, dolor, infección de la herida abdominal o perineal, infecciones abdominales o pulmonares, sepsis, sangrado, dehiscencia o fuga de la anastomosis, evisceración, lesión ureteral, lesión de grandes vasos mesentéricos superiores, problemas de cicatrización, trombosis, y otras complicaciones. En muchas ocasiones, estas complicaciones se resuelven con tratamiento médico, es decir, con antibióticos, sueroterapia, nutrición parenteral, etc. Sin embargo, a veces es necesario volver a operar para eliminar la causa que está produciendo la complicación. En los casos más graves, estas complicaciones pueden ser amenazantes para la vida.

Entre las complicaciones postoperatorias tardías destacan: estenosis de la anastomosis, obstrucción intestinal, retraso de la cicatrización de la herida quirúrgica, recurrencia tumoral, trastornos sexuales, trastornos de la micción y fístula colocutánea o enterocutánea²²⁸.

1.10.2. Quimioterapia adyuvante

1.10.2.1. Consideraciones

En los estadios II y III del CC, el tratamiento quirúrgico continúa siendo la única opción curativa. Pero tras la cirugía, existe la posibilidad de enfermedad clínicamente oculta “micrometástasis”, por lo que el objetivo de la quimioterapia adyuvante²²⁹ es erradicar las potenciales micrometastasis e incrementar la tasa de curación. De forma global se considera que un 75-80% se cura tras la cirugía y que con la quimioterapia adyuvante existe una reducción el riesgo relativo de muerte²³⁰.

Los beneficios de la quimioterapia adyuvante han sido claramente demostrados en los estadios III, con una reducción del 30% de riesgo de recurrencia y una reducción de riesgo de muerte del 22-32% (Grade 1A). Sin embargo en estadio II el beneficio de la quimioterapia adyuvante es todavía incierto. Actualmente no existe un consenso unánime entre los diferentes grupos de expertos, en cuanto al uso de quimioterapia adyuvante en CC estadio II. La definición de “alto riesgo” en los estadios II no esta estandarizada, reflejando discordancia en las diferentes guías clínicas, dado la falta de

acuerdo sobre qué factores clínico-patológicos debe usarse para la decisión de administrar adyuvancia en estadio II. Los resultados de los ensayos clínicos realizados y los meta-análisis practicados de quimioterapia adyuvante frente a la observación tras la cirugía no son concluyentes, además se basa en antiguos estudios de cohortes²³⁰. Se estima que el beneficio absoluto sobre la supervivencia no supera el 4%. Por tanto, no se recomienda la administración sistémica de quimioterapia adyuvante a todos los estadios II. Debiendo valorar individualmente a cada paciente según riesgo/beneficio.

La recomendación de las guías ASCO²³¹ y la última actualización de las guías ESMO²³² recomiendan no administrar quimioterapia adyuvante en pacientes con CC estadio II, fuera de los ensayos clínicos. A pesar de la falta de evidencia para este argumento, las guías ASCO sugieren que la adyuvancia debería ser planteada en pacientes con buen performance estatus (PS) y que presentaran factores de riesgo clínico-patológicos como: inadecuado mapeo linfático (≤ 12 ganglios), lesiones T4, perforación tumoral, invasión perineural, invasión linfovascular o tumores pobremente diferenciados. Sin embargo, las guías ESMO sugieren que el único factor que se debe considerar para el tratamiento adyuvante en estadios II es el estado de MMR. Por otro lado, la última actualización de las guías NCCN sugieren que la decisión de administrar quimioterapia adyuvante en estadios II, debe basarse en una valoración exhaustiva del riesgo-beneficio según número de ganglios analizados y características clínico-patológicas de alto riesgo definidas como mapeo linfático insuficiente (≤ 12 ganglios), histología pobremente diferenciada, obstrucción o perforación intestinal, invasión perineural, invasión linfovascular y/o márgenes quirúrgicos afectos, próximos y/o indeterminados (Fig. 12.). Además se debería valorar el estado de MMR, y las comorbilidades del paciente, así como la esperanza de vida.

Los pacientes con CC estadios II y nivel sérico preoperatorio elevando de CEA (≥ 5 ng/mL) también deberían ser considerados como alto riesgo para la recurrencia tumoral, debiendo ser valorado en la decisión de la administración de quimioterapia adyuvante. Particularmente en aquellos casos donde estén presentes otros factores de riesgo²³¹. Sin embargo, en ASCO 2006 un panel de expertos concluyó que no existe evidencia científica suficiente para indicar tratamiento adyuvante en aquellos pacientes que como único factor de riesgo presentaban un CEA preoperatorio elevado²³¹.

Figura 12. Definición de factores de alto riesgo en estadio II

Grupo de expertos	ASCO (2006)	NCCN (2014)	ESMO (2012)
T4	+	+	+
< 12 ganglios	+ (< 13)	+ (< 12)	+ (< 12)
Pobremente diferenciado	+	+	+
Perforación intestinal	+	+ (localizado)	+
Obstrucción intestinal		+	+
Invasión linfovascular	+	+	+
Invasión perineural	+	+	+
Márgenes próximos, indeterminados o afectados		+	
CEA \geq 5 ng/mL			

En la actualidad, existen dos herramientas que pueden ayudar al médico oncólogo en la práctica clínica habitual en la decisión de la quimioterapia adyuvante en CC estadio II²³². Estas herramientas permiten conocer el riesgo relativo de recurrencia y mortalidad, basándose en factores clínico-patológicos y calcular el beneficio relativo que aportará la quimioterapia adyuvante en estadios II. Estas herramientas son:

-Adjuvant Online: fue desarrollada usando el registro de tumores de los EEUU SEER de pacientes con CC, y estima la eficacia de la quimioterapia adyuvante basada en la reducción de riesgo proporcional publicada en la literatura.

-Numeracy es una herramienta que se desarrolló por la Clínica Mayo (Nueva York), basándose en un meta-análisis de 7 ensayos clínicos de quimioterapia adyuvante que incluían 3.341 pacientes. Actualmente no está disponible online, dado que ha sido sustituido por otro estimador más seguro derivado de la base de datos ACCENT²³³. En la actualidad sólo aplicable en estadios III, sin embargo se espera que en un futuro próximo se extienda a estadios II.

Ambas herramientas son usadas de forma habitual. Sin embargo, su validez real no ha sido clarificada. Un estudio independiente de ambas herramientas se aplicó en población de la British Columbia Colorectal Cancer Outcomes²³⁴ y concluye que la supervivencia en pacientes con CC estadios II que reciben adyuvancia con 5FU era algo inferior a la estimada por ambos modelos, aunque la diferencia era mínima.

Aunque estas herramientas pueden dar una idea aproximada del beneficio de la quimioterapia adyuvante, la decisión final requiere una consideración cuidadosa y valorada de forma individual, teniendo en cuenta algunos factores clínico-patológicos que no incluyen estas herramientas como por ejemplo la perforación. Además hay que tener en cuenta que ninguna de las dos herramientas incluye factores pronósticos moleculares, que aunque todavía no se han demostrado quizás puedan tener alguna implicación en un futuro no muy lejano.

1.10.2.2. Evolución de los esquemas de tratamiento

A diferencia de lo que ocurre en el estadio II, desde 1990 se acepta como estándar la administración de quimioterapia adyuvante en todos los pacientes con CC resecado estadio III, con un beneficio absoluto en la supervivencia (IC 95% 5-9%).

La evolución en el tipo de tratamiento ha sido:

- En 1990 se objetivó una mejoría tras cirugía al dar quimioterapia adyuvante con 5-FU/levamisol mejor que la cirugía sola²³⁵.
- En 1994, se establece que la combinación 5-FU/LV es mejor que la cirugía sola tanto en estadios II como III (IMPACT)²³⁶.
- En 1996 se establece como estándar el esquema 5-FU/ácido folínico durante 6 meses²³⁷.
- En 2004 se demuestra que la combinación de 5-FU con oxaliplatino (FOLFOX4) es superior al 5-FU/leucovorin²³⁸⁻²³⁹. Posteriormente se objetivó que capecitabina, metabolito oral de 5-FU, es al menos tan efectivo como este (X-ACT)²⁴⁰. El UFT/LV tiene la misma actividad en comparación al bolus intravenoso de 5-FU/LV en estadios II-III (NSABP-C06)²⁴¹.
- En 2005 el bolus de 5-FU/FA/oxaliplatino es mejor que el bolus sin combinación de oxaliplatino (5-FU/FA) (Gercor²⁴² // PETACC-2²⁴³).

1.10.2.3. Ensayos clínicos: esquema de elección

La quimioterapia adyuvante después de la resección quirúrgica del CC fue el gold estándar a finales de la década de los 80 con la introducción de los ciclos basados en 5-FU²³⁵ (NCCTG). Hasta el año 2004 se usaron diferentes esquemas de quimioterapia y

vías de administración, sin que ninguno demostrase un beneficio real en SLP ni en SG. En el año 2004, la publicación en el NEJM del ensayo clínico MOSAIC (Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluoracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer)²³⁸ demostró que la adicción de oxaliplatino a 5-FU mejoraba la SLP (objetivo primario) y SG (objetivo secundario). En la actualización del MOSAIC²³⁹, publicada en JCO en Julio de 2009, demuestra que la adicción de oxaliplatino al 5-FU mejora la SLP a los 5 años con unas tasas de 73,3% para el grupo que recibe oxaliplatino versus 67,4% para el grupo que no lo recibe HR 0,80 (IC 95% 0,68-0,93, p= 0,003) sólo en estadio III. También mejora significativamente la SG a 6 años 78.5% versus 76% HR 0,80(IC 95% 0,65-0,97, p=0,023), pero solo en estadio III. En la última actualización a 10 años²⁴⁴ (Diciembre 2015), se demuestra un impacto positivo en SG a los 10 años en el grupo que recibe oxaliplatino tanto en el estadio II como en el estadio III.

En los estadios II varios estudios han demostrado el beneficio de la quimioterapia adyuvante en pacientes con factores de “alto riesgo”:

-El ensayo clínico de quimioterapia adyuvante del NCCTG (North Central Cancer Treatment Group)²³⁷, que incluía pacientes con CC estadio II y III, restringía el uso de 5-FU adyuvante en el estadio II, a aquellos pacientes que tenían factores de alto riesgo (perforación o adherencia y/o invasión de estructuras adyacentes). Aunque se demostró un claro beneficio clínico de la quimioterapia adyuvante, los resultados no se estratificaron en función del estadio tumoral.

-En el análisis del United States Intergroup²⁴⁵, los pacientes con ganglios negativos (N0), alto grado tumoral, T4 no presentaron mejoría significativa en el pronóstico si recibían quimioterapia adyuvante después de la cirugía que si se realizaba cirugía sola (5 años de supervivencia 72% versus 69%). Pero este estudio no tiene en cuenta el impacto de la obstrucción intestinal, los niveles preoperatorios de CEA, ni el total de ganglios aislados.

Tampoco se demuestra beneficio en estadios II²⁴⁶, que recibían quimioterapia adyuvante con 5-FU, incluso en aquellos que tenían factores de mal pronóstico; en el análisis del SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), un base de datos médica de 24.487 con pacientes de ≥ 65 años, que habían sido intervenidos de CC. Por el contrario los estadios III, que recibían quimioterapia adyuvante se objetivaba una mejoría

estadísticamente significativa en la supervivencia a 5 años, HR para muerte de 0,64 (IC 95% 0,60-0,67). Sin embargo este beneficio no se objetivó en estadios II HR 1,02 (IC 95%: 0,84-1,25) o con factores de mal pronóstico HR 1,03 (IC 95% 0,94-1,13). Los factores de mal pronóstico en este análisis incluían la obstrucción, perforación, cirugía urgente, T4, histología pobremente diferenciada o indiferenciada, y menos de 12 ganglios analizados.

Por el contrario a estos datos, se demostró beneficio de quimioterapia adyuvante en pacientes con T4 (sin otros factores de riesgo) en un análisis de 1.697 pacientes con CC estadio II reportados por la Gastrointestinal Cancers Outcomes Unit Database of the British Columbia Cancer Agency²⁴⁷.

En estadios III también se han desarrollado varios ensayos clínicos en adyuvancia del CC, con diferentes esquemas terapéuticos:

Como ya se ha señalado anteriormente el estudio MOSAIC^{238-239,244}, que incluyó 2.246 pacientes (40% estadio II), demuestra que la adición de oxaliplatino mejora la SLP y la SG en estadios III. Aunque el esquema inicial era con FOLFOX4, este ha sido modificado por el esquema FOLFOX6, dado que no requiere el bolo del segundo día.

El ensayo clínico NSABP C-07²⁴⁸ (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) incluía un 29% de CC estadio II y el resto estadio III. Con un total de 2.409 pacientes, comparaba la eficacia de 5-FU/LV+ oxaliplatino (FLOX) versus 5-FU/LV sólo (esquema Rosewell Park). Con una mediana de seguimiento de 8 años, la SLP a los 5 años era favorable al grupo de oxaliplatino (69% versus 64%, HR 0,82), pero en SG no había diferencias estadísticamente significativas a los 5 años (80% versus 78%, HR 0,88). Mostrando una magnitud en el riesgo de recurrencia similar al MOSAIC. Sin embargo, en un subanálisis no planeado se objetivó que la SG para el grupo de oxaliplatino, podía ser significativa en el subgrupo menor de 70 años HR 0,80 (IC 95% 0,68-0,95 p=0,013), sin embargo este efecto no se demuestra en pacientes más añosos²⁴⁹. Además el esquema FLOX no es de uso habitual en práctica clínica habitual, debido a su perfil de toxicidad, así como a la falta de beneficio en SG.

El ensayo clínico internacional, randomizado fase III: XELOXA²⁵⁰ (NO16968) comparó en 1.884 pacientes con CC estadio III el esquema clásico bolo 5FU/LV (926p) versus XELOX (938p). El objetivo primario fue la SLP objetivando una diferencia absoluta a

los 3 años 4,5% más en el grupo de XELOX ($p= 0,045$), verificando esta diferencia a los 4 años (6,1%) y a los 5 años (6,3%). Esta SLP se mantiene en todos los subgrupos de pacientes, siendo superior en aquellos con < 70 años. Además no se objetivan diferencias en los efectos adversos (EAs). Sin embargo el grupo de pacientes con XELOX experimenta mayor neurotoxicidad periférica, vómitos o síndrome mano-pie, con menos diarrea y alopecia. Menos toxicidad grado 3-4 gastrointestinal, pero más toxicidad grado 3-4 hematológica, neurosensorial y síndrome mano-pie.

En la actualidad la recomendación de esquema de quimioterapia adyuvante por las principales guías clínicas es aquel que contenga un régimen de oxaliplatino en combinación con 5-FU (fluoracilo) más leucovorin bisemanal o capecitabina trisemanal, durante seis meses²⁵¹. Entre los regímenes de combinación con oxaliplatino más utilizados destaca el esquema FOLFOX6 (mFOLFOX6)²⁴⁴ de predominio en América y Europa, y de uso rutinario en España, dado que no requiere poner el segundo día del bolo de 5FU y leucovorin (Fig. 13).

Figura 13. Esquemas de quimioterapia adyuvante en CC estadio II y III

REGIMEN	OXALIPLATINO	LEUCOVORIN	5-FU/ CAPECITABINA	CADENCIA
FOLFOX 4	85mg/m ² día 1	400 mg/m ² durante 2 horas día 1 y 2 antes de 5-FU	5-FU 400 mg/m ² en bolo, después 600 mg/m ² durante 22 horas día 1 y 2	Cada 2 semanas
FOLFOX 6	100mg/m ² día 1	400 mg/m ² durante 2 horas día 1 antes de 5-FU	5-FU 400 mg/m ² en bolo, seguido de 2400 a 3000 mg/m ² en infusión continua 46 h	Cada 2 semanas
FOLFOX 6 modificado	85mg/m ² día 1	350 mg dosis total día 1, 2 horas antes de 5-FU	5-FU 400 mg/m ² en bolo, seguido de 2400 mg/m ² en infusión continua 46h	Cada 2 semanas
XELOX	130mg/m ² día 1		Capecitabina 1000 mg/m ² oral dos veces al día, 1-14 día	Cada 3 semanas

Actualmente oxaliplatino con capecitabina, conocido como XELOX es en la práctica clínica habitual un esquema de quimioterapia adyuvante análogo a FOLFOX tal como se ha demostrado en ensayos clínicos. El ensayo clínico X-ACT²⁴⁰ demuestra que capecitabina es una agente quimioterápico activo con un perfil de toxicidad favorable y que puede además reducir los sobrecostes respecto a los tratamientos intravenosos. A

los 4.3 años de seguimiento, se sigue confirmando la equivalencia en términos de SLP de capecitabina versus 5-FU/LV en estadios III²⁵⁰.

En términos de toxicidad, intensidad de dosis, SLP y SG, se publicó un estudio que analizaba 394 pacientes estadios III que recibían XELOX o FOLFOX (61,7%) en condiciones reales. Mientras que la intensidad de dosis y toxicidad era diferente entre ambos grupos de tratamiento; con una mediana de seguimiento no hubo diferencia significativas en SG (HR 0,73 IC 95% 0,45-1,22 $p=0,24$); sin embargo XELOX se asociaba a un perfil más favorable de SLP (HR 0,61 IC 95% 0,40-0,93; $p=0,022$). Por lo que parece que el esquema adyuvante con XELOX se asocia a una mejor SLP a pesar de mayor toxicidad y reducción de intensidad de dosis²⁵².

En pacientes que exista contraindicación para el tratamiento estándar, en la mayoría de los casos por neurotoxicidad preexistente; el régimen de fluorpirimidinas en monoterapia es aceptado.

Sin embargo, la asociación de otros fármacos utilizados en CC como irinotecan (PETTAC-3²⁵² y ACCORD²⁵³), bevacizumab (NSABP C-08²⁵⁴⁻²⁵⁵, AVANT²⁵⁶ y QUASAR 2²⁵⁷) y cetuximab (NO147²⁵⁸ y PETACC-8²⁵⁹) no aportan beneficio en el tratamiento adyuvante tal como se ha demostrado en ensayos clínicos randomizados.

1.10.2.4. ¿Cuándo se debe iniciar?

Las principales guías clínicas como ASCO²³¹⁻²⁶² o NCCN²⁶³, no explicitan cuando se debe iniciar el tratamiento adyuvante después de la cirugía. En los ensayos clínicos la quimioterapia adyuvante se suele iniciar de 6 a 8 semanas, tras la intervención quirúrgica. De los datos extraídos de dos meta-análisis²⁶⁰⁻²⁶¹, se concluye que la administración de la quimioterapia adyuvante más allá de las ocho semanas tras la cirugía, podría comprometer la eficacia del tratamiento, sugiriendo que la terapia adyuvante se debe administrar tan pronto como el paciente sea médicamente capaz²⁶¹. Sin embargo no se conoce en qué momento se pierde el beneficio de la adyuvancia.

1.10.2.5. Cuestiones sin resolver

Sin embargo en la adyuvancia todavía existen interrogantes a elucidar:

La duración óptima del tratamiento adyuvante: ¿3 o 6 meses? En el último congreso de ASCO 2017 el Dr. Qian Shi presentó los datos del meta-análisis IDEA que trataba de

elucidar si la administración de 3 meses de FOLFOX4 versus XELOX no es inferior a la administración durante 6 meses de estos dos esquemas, en términos de intervalo libre de recurrencia en pacientes con CC estadios II-III. Se presentaron datos de que la administración de 3 meses podía ser suficiente en el grupo T1-T3 N1 (60% de los estadios III), mientras que estadios T4 y/o N2 se aconseja continuar hasta 6 meses, estando la duración supeditada a la tolerancia del tratamiento, preferencias de los pacientes, riesgo de recurrencia y el régimen utilizado. Otros estudios (SCOT, francés, US, griego, japonés...), se ha creado una base común como resultado de todos los anteriores con el fin de determinar la duración óptima del tratamiento adyuvante en estadios III.²⁶⁴

El impacto de oxaliplatino en el riesgo de recurrencia y tiempo que dura ese impacto. El 5-FU + LV como terapia adyuvante reduce el riesgo de recurrencia y muerte a lo largo del tiempo como se evidencia en un análisis de 20.898 pacientes con cáncer de colon de 18 estudios randomizados, sin embargo se desconoce el impacto de añadir oxaliplatino. Se analiza en un total 12.233 sujetos incluidos en los ensayos clínicos C-07, C-08, N0147, MOSAIC y XELOXA. La adicción de oxaliplatino reduce el riesgo de recurrencia los primeros catorce meses en los estadios II y los primeros cuatro años en los estadios III; mientras que reduce el riesgo de muerte desde el segundo al sexto año de tratamiento en los estadios III, esto no se verifica para estadios II.²⁶⁵

La validación de factores pronósticos y predictivos; se esperan datos interesantes y que podrían ser positivos de ensayos clínicos, tales como el PETACC-3, AVANT y PETACC-8.

El posible rol de la aspirina, después del diagnóstico de CC parece incrementar la supervivencia por cáncer y SG, pero solo en aquellos pacientes con mutación PIK3CA. Pero se necesitan más estudios, que confirmen esta observación.

1.10.2.6. Principales efectos secundarios

5-Fluoracilo (5-FU)

Los principales efectos secundarios de 5FU²⁶⁴ de aparición muy frecuente ($\geq 1/10$) son:

-Mielodepresión con aparición en 7-10 días tras el tratamiento, con un punto mínimo entre el día 9-14, y con una recuperación máxima de los 21 a los 28 días. También son muy frecuentes la neutropenia, trombopenia, leucopenia, agranulocitosis, anemia y de forma global la pancitopenia.

-Los efectos adversos gastrointestinales también se pueden presentar de forma muy frecuente y pueden ser potencialmente mortales. Debiendo prestar especial atención a la mucositis en todas sus formas (estomatitis, esofagitis, faringitis, proctitis), anorexia, diarrea acuosa, náuseas y vómitos (para evitarlo es necesario una pauta adecuada “profilaxis antiemética”).

-La alopecia también se puede presentar de forma muy frecuente, como trastorno de la piel y tejido subcutáneo.

-Entre los trastornos del metabolismo y nutrición destaca como muy frecuente la hiperuricemia.

-De forma muy frecuente en relación a la zona de administración, puede aparecer retraso en la cicatrización de heridas, epistaxis, fatiga, debilidad generalizada, astenia y anergia (falta de energía).

-Si afecta al sistema inmunológico (SI) puede provocar de forma muy frecuente inmunodepresión con un mayor riesgo de infección.

En el estudio IMPACT²³⁶ que evalúa la eficacia de 5-FU adyuvante en combinación con ácido folínico, en 3 estudios el GIVIO²⁶⁵ (Gruppo Interdisciplinare Valutazione Interventi Oncología), NCI-CTG (National Cancer Institute-Canada Clinical Trials Group) y FFCD (Fondation Française de Cancerologie Digestive) , publicado de The Lancet en 1995, los efectos secundarios más frecuentes fueron los gastrointestinales. Sin embargo, la toxicidad gastrointestinal grado 4 ocurría en menos del 3% de los casos. De la misma manera la toxicidad hematológica grado 1-2 era frecuente, pero por el contrario la neutropenia grado 4 fue descrita en menos del 14%, sin embargo no se documentó ninguna trombopenia grado 4. Presentaban mucositis severa (grado 3) del 4 al 37% de los sujetos, sin embargo esta se resolvía con tratamiento adecuado. Sólo se documentó un único episodio de infección (en forma de neutropenia febril a las 2 semanas del primer ciclo de tratamiento, y murió por un shock séptico a la tercera semana).

Oxaliplatino

Entre las reacciones adversas más frecuentes del oxaliplatino²⁶⁶ ($\geq 1/10$) figuran en ficha técnica en combinación con 5FU-leucovorin son:

-Infecciones

-Trastornos de la sangre y el sistema linfático en forma de anemia, neutropenia, trombopenia, leucopenia y linfopenia.

-Trastornos del SI: alergia y reacciones alérgicas tales como exantema cutáneo (especialmente urticaria), conjuntivitis y rinitis. Reacciones anafilácticas frecuentes, incluidas broncoespasmo, sensación de dolor torácico, angioedema, hipotensión y shock anafiláctico.

-Trastornos del metabolismo y nutrición como anorexia, hiperglucemia, hipopotasemia e hiponatremia

-Trastornos del sistema nervioso central (SNC): neuropatía periférica sensorial, alteraciones sensoriales, disgeusia y cefalea.

-Trastornos vasculares: epistaxis.

-Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos: disnea y tos.

-Trastornos gastrointestinales: náuseas, diarrea, vómitos, estomatitis/mucositis, dolor abdominal y estreñimiento.

-Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: alteraciones de la piel y alopecia.

-Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo: dolor de espalda.

-Trastornos generales y del lugar de administración: fatiga, fiebre, astenia, dolor y reacciones en el punto de inyección (dolor local, enrojecimiento, inflamación y trombosis). La extravasación puede dar lugar a dolor e inflamación local que puede ser grave y provocar complicaciones, necrosis incluida, especialmente cuando el oxaliplatino se perfunde a través de vena periférica

-En exploraciones complementarias se puede objetivar de forma muy frecuente: aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la fosfata alcalina (FA) en sangre, aumento de la bilirrubina sérica, aumento de lactato deshidrogenasa en sangre (LDH) y aumento de peso (sobre todo en la adyuvancia).

En el ensayo clínico MOSAIC²³⁸ la neutropenia febril (1,8% versus 0,2%) y la diarrea grado 3-4 (10,8% versus 6,6%) eran los efectos secundarios más frecuentes del

FOLFOX. Aunque la neurotoxicidad periférica se desarrolló en el 92% de los pacientes que recibían FOLFOX, solo fue severa (grado 3) en un 13% y además generalmente reversible, con un descenso del 1,1% al año de seguimiento. En el análisis realizado a los 48 meses²³⁹ de seguimiento la neurotoxicidad periférica grado 1, 2 y 3 era respectivamente del 12, 3 y 0,7% en los pacientes. Seis pacientes en cada brazo fallecieron durante el tratamiento (tasa de mortalidad 0,5%). En el NSABP-C07²⁶⁷ la diarrea grado 3-4 fue más frecuente en el esquema FLOX, así como la neurotoxicidad periférica grado 3 sólo se observó en el 8%.

Capecitabina

Entre los efectos secundarios más frecuentes de la capecitabina ²⁶⁸ ($\geq 1/10$) destacan:

- Toxicidad a nivel de la piel y del tejido subcutáneo denominada síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar.
- Toxicidad gastrointestinal, bien en forma de diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis y dolor abdominal.
- La astenia y la fatiga son muy frecuentes, debido a su efecto acumulativo.
- Anorexia, como alteración del metabolismo y de la nutrición es un efecto secundario muy frecuente.

En este caso también hay que destacar, por su alta frecuencia de aparición en la praxis clínica habitual, EAs que son considerados frecuentes ($> 1/100$ a $\leq 1/10$) en ficha técnica independientemente del grado:

- Neutropenia y anemia
- Deshidratación y disminución de peso.
- Disgeusia.
- Conjuntivitis química e irritación ocular.
- Estreñimiento, flatulencia y xerostomía.
- Rash, sequedad de la piel, prurito, hiperpigmentación cutánea, descamación, alteración ungueal y dermatitis.

-Edema periférico.

En los ensayos clínicos fase III, que demuestran la eficacia de capecitabina en adyuvancia tanto en monoterapia (XACT: M66001)²⁴⁰ como en combinación con oxaliplatino (NO16968). XELOX se asocia a menor frecuencia de neutropenia grado 3-4 (9% versus 16%), neutropenia febril ($\leq 1\%$ versus 4%), estomatitis ($\leq 1\%$ versus 9%) y alopecia (4% versus 20%); sin embargo se asocia a mayor neurotoxicidad (78%, el 11% era grado 3/4 versus el 8%, $\leq 1\%$ era grado 3-4), eritrodisestesia palmo-plantar grado 3 (5% versus $\leq 1\%$) y trombopenia grado 3-4 (5% versus $\leq 1\%$) respecto al 5-FU. Las tasas de diarrea y deshidratación grado 3-4 eran significativamente superiores en los pacientes con XELOX y mayores de 65 años²⁶⁸.

En aquellos pacientes que reciben capecitabina se debe de evitar tratamientos tales como los inhibidores de bomba de protones (omeprazol ®)²⁶⁹ o acenocumarol²⁶⁹, por su interferencia en la absorción de capecitabina.

1.11. FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS EN CC ESTADIOS II Y III

Un factor pronóstico es cualquier parámetro evaluable durante el diagnóstico o al comienzo de un escenario clínico de interés que predice la evolución clínica con independencia del tratamiento recibido. Mientras que un factor predictivo es cualquier parámetro evaluable durante el diagnóstico o al comienzo del escenario clínico de interés que predice la respuesta clínica a un determinado tratamiento²⁷⁰.

El factor pronóstico más importante en CC es el *estadio patológico* (TNM)²⁰⁷⁻²⁰⁸, definido tras la intervención quirúrgica. La supervivencia a 5 años, depende del estadio, el cual a su vez depende del tamaño del tumor (T), de la presencia de metástasis ganglionares (N) y de la presencia de metástasis viscerales (M). La presencia de metástasis ganglionares aumenta considerablemente el riesgo de recurrencia de la enfermedad tras el tratamiento. Como ya se ha expuesto anteriormente, en la cirugía se deben de extirpar un mínimo de 12 ganglios linfáticos para considerar que el estudio de la potencial afectación tumoral ganglionar es adecuado, considerándose un índice de calidad de la cirugía.

1.11.1. Factores pronósticos y predictivos clínicos

El impacto del debut clínico el CC puede ser importante en el pronóstico:

Los pacientes sintomáticos al diagnóstico generalmente presentan el CC en estadios avanzados y por tanto mal pronóstico. En un estudio de 1.071 sujetos con reciente diagnóstico de CC, 217 sujetos fueron diagnosticados en el programa de cribado. Los pacientes que no fueron diagnosticados durante el screening, tuvieron mayor riesgo para presentar tumores invasivos (T3 o \geq : RR 1,96), mayor afectación ganglionar (RR 1,92) y presentación metastásica (RR 3,37). Además, los pacientes que no fueron diagnosticados durante el screening presentaron tasas de muerte significativamente superior (RR 3,02) y un riesgo de recurrencia (RR 2,19), así como una supervivencia global y una supervivencia libre de enfermedad inferior²⁷⁰.

El número total de síntomas presentes al diagnóstico del CC se ha relacionado de forma inversa con la supervivencia, sin embargo esto no ha sido corroborado en el caso del CR. La relación, sin embargo de la duración de la clínica antes del diagnóstico, no se ha podido correlacionar directamente con el pronóstico, siendo los datos disponibles en la actualidad contradictorios a este respecto²⁷¹.

Los CCs que se presentan con rectorragia al diagnóstico (generalmente aquellos que afecten al colon distal y al recto) parecen tener tendencia a un mejor pronóstico dado que generalmente se diagnostican antes, por la presencia de sintomatología inicial. Sin embargo, el sangrado no se ha demostrado como un factor predictivo de supervivencia. La rectorragia es más frecuente en los tumores distales de colon, y se ha visto en los diferentes registros que una amplia proporción de tumores distales de colon se diagnostican de forma más temprana en comparación a los de localización proximal²⁷¹. Tanto el debut clínico en forma de urgencia clínica, obstrucción y/o perforación intestinal son infrecuentes²⁷², sin embargo se han asociado con mal pronóstico con independencia del estadio de la enfermedad. Muchas series indican que la obstrucción y/o perforación intestinal son factores predictivos independientes de mal pronóstico. En pacientes con CC estadio II, tanto la obstrucción como la perforación intestinal, son datos clínicos de “alto riesgo”²⁷³⁻²⁷⁴ que debieran influir en la decisión de la administración de la quimioterapia adyuvante. Además varios de estos estudios han

concluido que la cirugía urgente en CC generalmente se asocia a histologías más agresivas²⁷⁵.

En referencia a la edad²⁷⁶ y sexo²⁷⁷ de los pacientes afectados de CC, se ha observado una tendencia a peor pronóstico tanto a edades más tempranas (≤ 50 años) como en pacientes más añosos (≥ 70 años). En los pacientes jóvenes parece deberse a varias causas, como son la presencia de enfermedad inflamatoria intestinal (sobre todo colitis ulcerosa), diagnóstico más tardío que se traduce en estadios más avanzados, tipos histológicos de peor pronóstico como células en anillo de sello y mucinosos, y síndromes hereditarios. En los pacientes más añosos, la causa es multifactorial siendo como otras neoplasias, su aparición más típica a edades más avanzadas, debido a defectos en reparación de ADN en combinación con otros factores. En relación al sexo, parece ser que las mujeres presentan un pronóstico mejor que los varones, sin embargo los datos a este respecto son contradictorios actualmente.

En la actualidad, existen numerosos trabajos²⁷⁹ que parecen indicar que la localización tumoral derecha o izquierda son entidades clínicas diferentes. A este respecto, un meta-análisis²⁷⁸ que incluía 66 estudios, con aproximadamente 1.5 millones de pacientes (estadio I-IV) con una mediana de seguimiento de 65 meses, evidenció que la localización tumoral izquierda se asocia a una reducción de riesgo de muerte (HR 0,82; 0,79-0,84 $p < 0,001$), en todos los estadios. Aunque este meta-análisis tiene algunas limitaciones en cuanto a la heterogeneidad de inclusión de los diferentes estudios, parece confirmar la importancia de la localización en CC, tanto en la enfermedad metastásica como en el contexto de la adyuvancia.

En estadios iniciales, I-III, un estudio australiano, que incluyó 5.051 sujetos con CC derecho y 4.458 con CC izquierdo, evidencia que los pacientes con CC derecho presentan peores factores pronósticos con una mayor tendencia a ser más añosos, mujeres y peor puntuación en la escala de comorbilidad de Charlson. En el análisis univariante se demuestra que los pacientes con CC derecho presentan peor SG (HR 1,20 IC 95% 1,11-1,29 $p < 0,0001$), no mostrándose significativo en el análisis multivariante. En relación al estadio, el III con localización derecha muestra peor SG en análisis multivariante (HR 1,13 IC 95% 1,01-1,26 $p = 0,032$) y una peor tendencia a SCE. Sin embargo, en los estadios I y II, la localización derecha no parece determinar de forma tan acusada su pronóstico.²⁸⁰

Como se verá más adelante, el Oncotype Dx, se ha validado como predictor de recurrencia de riesgo en pacientes con CC estadio II. Así mismo el CDX2 negativo en CC estadio II, se ha asociado a tumores con pronóstico adverso, en términos de SLP. En relación a lo anterior, se ha analizado si esto tenía relación con la localización tumoral, en base a estudios previos que demuestran que los tumores de localización izquierda presentan mejor supervivencia. De forma retrospectiva se analizaron 1.087 pacientes, 46% con tumores derechos y 54% con tumores izquierdos. El recurrence score fue mayor en los de localización derecha ($p=0,01$), objetivando ser menor cuanto más se acercaba al lado izquierdo ($p=0,04$). Los tumores de localización derecha presentaron tasas mayores de CDX2 negativo con respecto a los tumores izquierdos ($p=0,07$). Demostrando que los sujetos con CC derecho estadio II presentaban peor pronóstico en comparación con los del lado izquierdo.²⁸¹

Los niveles séricos de CEA²⁷⁹⁻²⁸¹ antes de la intervención quirúrgica tienen valor pronóstico. Niveles de CEA ≥ 5.0 ng/mL tienen un impacto adverso en la supervivencia con independencia del estadio tumoral. En una serie de 17.910 sujetos diagnosticados de CC en cualquier estadio, registrados en la base de datos de la SEER (2004), con una mediana de seguimiento de 27 meses, un CEA preoperatorio elevado se asocia con un incremento significativo del riesgo de mortalidad HR 1,60 (IC 95% 1,46-1,76). El CEA elevado es un factor pronóstico independiente en todos los estadios. Incluso se ha demostrado que aquellos pacientes con un CEA sérico elevado preoperatorio y ganglios linfáticos no afectados (N0)²⁸², presentan peor pronóstico HR 1,75 (IC 95% 1,48-2,09) incluso en comparación de aquellos que tienen afectación ganglionar (N+) HR 1,58 (IC 95% 1,30-1,91).

En base a estos datos, se considera que el CEA preoperatorio debería ser incluido en el estadiaje TNM. Sin embargo, este estadiaje TNM de 2010, no incluye este valor, aunque si bien es cierto recomienda que esta información sea valorada, por su influencia en el pronóstico. Como se ha expuesto anteriormente los pacientes con CC, CEA preoperatorio elevado y N0, tiene un alto riesgo de recurrencia tras solo intervención quirúrgica, el CEA preoperatorio no se ha concluido como definitivo para la administración de quimioterapia adyuvante, sino que debe de ser valorado con otros factores de alto riesgo²⁸³⁻²⁸⁴. Además, este no está incluido en los factores clínico-patológicos de “alto riesgo” de las guías clínicas (ASCO, NCCN o ESMO).

1.11.2. Factores pronósticos y predictivos histológicos

Entre los factores pronósticos histológicos en CC estadios II-III destacan: 1) Extensión local tumoral; 2) Ganglios linfáticos regionales, 3) Micrometástasis ganglionares, 4) Nódulos mesentéricos, 5) Invasión linfovascular, 6) Invasión perineural, 7) Tumor residual y márgenes quirúrgicos, 8) Tipo histológico, grado de diferenciación y presencia de mucina, 9) Borde tumoral y tumor budding, 10) Densidad microvascular o angiogénesis tumoral, 11) Fibrosis peritumoral desmoplásica y 12) Infiltración linfocitaria.

1) **La extensión local tumoral**²⁸⁵⁻²⁸⁷ 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.

La extensión local tumoral, también implica afectación peritoneal²⁸⁸, que en la mayor parte de los casos suele ser heterogénea, y las guías clínicas tienen una falta de estandarización para su interpretación diagnóstica. La invasión del peritoneo se puede reflejar en los siguientes casos:

- Inflamación del mesotelio y/o reacción hiperplásica con el tumor cerca de la superficie serosa.
- Tumor presente en la superficie serosa que asocia reacción inflamatoria, hiperplasia mesotelial, erosión y/o ulceración.
- Presencia de células tumorales en la superficie serosa con presencia de ulceración del peritoneo visceral (la más frecuente).

Estos tres tipos de afectación del peritoneo local pueden ser usados para definir la afectación de la serosa, como tumores T4a y ello implicaría impacto pronóstico adverso²⁸⁸. Además la presencia de células tumorales libres en la superficie serosa²⁸⁹, se

relaciona con la recurrencia y/o persistencia tumoral. En aquellos casos en los que la afectación peritoneal, no pueda ser determinada se aconseja asignar una categoría inferior en el TNM (por ejemplo: T3). Esto ha verificado una relación entre el tamaño tumoral y la incidencia de metástasis ganglionares.

Aunque hasta el momento, ni el tamaño tumoral²⁹⁰, ni el grosor tumoral, se han podido postular como factor pronóstico en los diferentes estudios; hay nuevos datos que sugieren que el tamaño tumoral podría ser un factor pronóstico adverso para el CC, aunque esto no se ha verificado en el CR. Un tamaño tumoral ≥ 4.5 cm se postula como un factor independiente predictivo de mal pronóstico; además el punto de corte para el tamaño tumoral y la determinación de mal pronóstico varía de la localización en el colon, disminuyendo de derecha a izquierda²⁷⁸.

2) **Ganglios linfáticos regionales**²⁹¹⁻³⁰⁷, es el factor predictivo más potente para estimar el pronóstico después de la cirugía del CC estadio II-III. Como se señaló anteriormente, la afectación ganglionar es indicación de tratamiento adyuvante (estadio III).

La incidencia de afectación ganglionar en el CC, está relacionada con la afectación transmural del tumor primario y con el grado histológico. El número de ganglios afectados, es un fuerte factor predictivo de pronóstico. Por ello la clasificación TNM del año 2010, estratifica la afectación ganglionar en función del número de ganglios afectados.

Además del número de ganglios afectados, el número total de ganglios extirpados en la cirugía oncológica, con el tumor primario influye directamente en el pronóstico de los CC estadio II (ganglios negativos) y estadio III (ganglios positivos). Un meta-análisis²⁹⁸ de 17 estudios, demuestra que el número de ganglios analizados por paciente (con o sin afectación tumoral) se correlaciona de forma significativa con la SLP y SG a los 5 años en pacientes con CC estadio II-III.

El uso de LNR ratio (Lymph node ratio)³⁰⁸, que examina el ratio de afectación metastásica en los ganglios examinados. Se calcula como un denominador entre el número de ganglios que están afectados entre el número de ganglios extraídos en el acto quirúrgico. Como se demostró en el ensayo clínico INT-0089³⁰⁹, permite una estimación de la supervivencia a los cinco años. Además una revisión sistémica de 16 estudios³¹⁰ que incluye 33.984 pacientes con CC estadio III, concluye que el LNR es un factor

predictivo independiente de SG, SLP y supervivencia específica por tipo de cáncer; y que LNR era superior como factor pronóstico que el análisis aislado del número de ganglios (N). Sin embargo, no existe un punto de corte estandarizado para definir que categoría LNR tiene mejor pronóstico. Por tanto su valor es limitado, dado la no disponibilidad de estudios prospectivos, sólo validado en estudios retrospectivos.

3) **Micrometástasis ganglionares**: las células tumorales aisladas (ITCs) son células tumorales únicas o pequeños acúmulos de células tumorales con una dimensión ≤ 0.2 milímetros (mm), detectadas en otras secciones de los cortes histológicos con hematoxilina-eosina (H-E) o en la inmunohistoquímica (IH). También puede ser detectada por otros métodos, como es la detección de RNA mediante reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) para detectar RNA específico tumoral. En el estadiaje del TNM de 2010 se clasifican como pN0 (i+), si son detectadas mediante IH o pN0 (mol+), si son detectadas mediante técnicas moleculares (RT-PCR)³¹¹⁻³¹².

Aunque su presencia parece relacionarse con mal pronóstico, esto no se ha demostrado en ensayos clínicos bien diseñados prospectivos. Si bien es cierto, su detección hace que hasta un 50% de pacientes con CC que histológicamente presentan ganglios linfáticos no afectados, estén infraestadiados, dado que realmente tienen afectación ganglionar por presencia de estas micrometástasis ganglionares³¹³⁻³¹⁵. Una revisión sistémica y un meta-análisis de 39 estudios³¹⁶ en pacientes con CC y no afectación ganglionar concluye que la detección molecular de células tumorales en los ganglios linfáticos regionales se asocia a una peor SG, HR 2,24 (IC 95% 1,57-3,20), peor supervivencia específica de progresión HR 3,37 (IC 95% 2,31-4,93) y peor SLP. Sin embargo, estos datos deben todavía confirmarse en estudios prospectivos.

4) **Nódulos mesentéricos**: la clasificación TNM de 2010, define la presencia de depósitos tumorales satélites para designar discretos acúmulos redondeados de cualquier tamaño que se acumulan en la grasa pericólica o perirectal o adyacentes al mesenterio. Se consideran equivalentes a las metástasis ganglionares, incluso aunque no presenten arquitectura ganglionar. Su estadiaje en el TNM se corresponde al N1c en ausencia de otras metástasis ganglionares, por lo que se deben contar de forma separada de la afectación ganglionar para determinar de forma adecuada el estadio pN³¹⁷⁻³²⁰.

La presencia de estos nódulos mesentéricos se considera un fuerte factor pronóstico adverso. Este impacto pronóstico fue determinado en una revisión sistematizada de 786

pacientes³¹⁸ con CC estadio III, de los cuales el 15% (116 pacientes) presentaban afectación en forma de nódulos mesentéricos. Así cuando los nódulos mesentéricos, se consideraban de forma separada al tumor primario y a los ganglios regionales metastásicos en el estadiaje, su presencia empeoraba el pronóstico de la enfermedad pasando de T/N0 a estadio III, mientras que para estadiajes T/N+, el pronóstico era similar al estadio IIIC y mejor que para la enfermedad metastásica (M1).

5) **Invasión linfovascular (ILV)**: la invasión tumoral de las venas o capilares linfáticos, es un factor pronóstico determinante en el CC. Tanto la invasión venosa, particularmente la invasión extramural de las venas como la invasión linfática, representa un factor pronóstico adverso independiente³²¹⁻³²⁴.

La invasión venosa y la invasión linfovascular deben indicarse ante la presencia o ausencia en todos los tumores, incluyendo los pólipos malignos, además debería indicarse su localización anatómica específica como intramural o extramural³²⁴. Para el diagnóstico de ILV requiere que se identifiquen células tumorales en el endotelio vascular o alrededor de la capa elástica interna.

Su valor pronóstico es importante, de hecho se incluye entre los factores de alto riesgo para CC estadio II en las guías ASCO, NCCN y ESMO; además su presencia influye en este estadio en la decisión de la administración de quimioterapia adyuvante.

Por lo tanto la presencia de invasión vascular, empeora el pronóstico en el CC, con una disminución de la supervivencia a 5 años. Aunque su presencia no es definitiva de diseminación metastásica, se correlaciona con una mayor frecuencia de metástasis.

6) **Invasión perineural**: en varios estudios³²⁵⁻³²⁷, la invasión perineural (IPN) sola se asocia a mal pronóstico. Su valor pronóstico es importante, de hecho al igual que ILV se incluye entre los factores de mal pronóstico de las guías ASCO, NCCN y ESMO. De la misma forma, su presencia influye en el estadio II en la decisión de la administración de quimioterapia adyuvante³²⁸.

7) **Tumor residual y márgenes quirúrgicos**: la presencia de tumor residual después del tratamiento se define como un factor pronóstico adverso. En una serie³²⁹ de 152p con CC T4, a los 10 años la SLP era significativamente menor en el grupo de 42p que con resección tumoral incompleta frente aquellos en los que la resección tumoral había sido completa en estadios T4N0 o T4N+; el 88% versus el 58% respectivamente.

La resección completa tumoral quirúrgica (RO) está íntimamente relacionada con el margen radial (circunferencial), siendo el factor predictor de recurrencia más importante en el CC³³⁰⁻³³¹. Esto es realmente importante en el CR, donde ha demostrado ser el factor de riesgo más importante en las recidivas locales, en directa relación con la supervivencia³³². En la actualidad, los estudios demuestran que existe una relación similar entre el margen radial del colon y la recidiva local, por lo que también se considera un estándar a analizar en las piezas quirúrgicas del CC. La última recomendación actualizada indican que un margen radial ≤ 2 mm debe considerarse positivo, por el contrario > 2 mm se asocia a un riesgo de recurrencia local baja.

Respecto al margen de crecimiento tumoral³³³, existen dos patrones, un patrón de crecimiento expansivo en el cual el margen está bien definido rechazando en su crecimiento el empuje a las estructuras vecinas o un patrón de crecimiento infiltrante en el cual el crecimiento es irregular que disecciona y separa los elementos contiguos de los tejidos que invade. El patrón infiltrante se asocia en diversos estudios a mal pronóstico, y por ende a menor supervivencia dado que conlleva mayor incidencia de afectación ganglionar y/o metastásica que los que presentan un patrón expansivo.

8) **Tipo histológico, grado de diferenciación y presencia de mucina:** como regla general el tipo histológico más frecuente en CC, es el adenocarcinoma³³⁴⁻³³⁵, pero no se ha demostrado como un factor pronóstico independiente. A diferencia de algunos pocos subtipos de alto grado como son el de células en anillo de sello, pobremente diferenciado o tumores indiferenciados que se asocian a peor pronóstico³³⁶; siempre que no estén asociados a IMS dado que sino se consideran de bajo grado. De forma validada solo se ha demostrado que el carcinoma de célula en anillo de sello y el carcinoma de célula pequeña son un factor de mal pronóstico, independiente del estadio tumoral. Por el contrario, el subtipo histológico medular se asocia a mejor pronóstico.

Muchos tumores pueden producir mucina, que puede permanecer en el interior de las células (células en anillo de sello) o bien ser secretada al exterior. Aquellos tumores productores de mucina, que excretan de forma extracelular $\geq 50\%$ de la mucina se clasifican como carcinomas mucinosos. Se ha demostrado además que la localización tumoral y el estado de MMR pueden determinar el pronóstico en carcinomas mucinosos³³⁷:

Algunos datos sugieren que la presencia de mucina se asocia a mal pronóstico en los tumores de localización rectal, pero no en los colonicos. Sin embargo, esto no está claramente demostrado.

Además los tumores de localización derecha suelen asociarse a IMS y parece que pudieran tener un mejor pronóstico. Esto se ha demostrado en una serie de 394 p con CC estadio III³³⁸, que recibieron quimioterapia adyuvante; a los 3 años la supervivencia era significativamente mejor para aquellos que no presentaban histología mucinosa (79% versus 57%). Aunque el número de sujetos incluidos con déficit de MMR era pequeño, un total de 26, no hubo diferencias entre este subgrupo independientemente de la histología. Esto también se verificó en otra serie de 123 p, con CC derecho, en los que se demostró que la histología mucinosa no se asociaba a peor pronóstico.

El grado histológico de un tumor refleja el grado de diferenciación tumoral, y se ha postulado como factor pronóstico adverso independiente del estadio³³⁹⁻³⁴¹. En la actualidad, el sistema más utilizado para la gradación histológica tumoral en el CC, establece 3 o 4 grados en base a la formación de estructuras glandulares y en base a las características arquitecturales y citológicas del tumor. El Colegio Americano de Patólogos (CAP) establece las siguientes categorías³⁴²:

- *Adenocarcinoma bien diferenciado o grado 1*: túbulos simples o complejos, polaridad celular y núcleos basales con tamaño uniforme.
- *Adenocarcinoma moderadamente diferenciado o grado 2*: presencia de diferenciación tubular y escasa polaridad celular.
- *Adenocarcinoma pobremente diferenciado o grado 3*: ausencia de formación glandular y pérdida total de polaridad nuclear.
- *Adenocarcinoma indiferenciado o grado 4*: ausencia total de diferenciación.

Esta clasificación presenta el inconveniente de que el grado histológico es algo subjetivo, con una significativa variación inter-observador, por lo que no está ampliamente aceptado, dado la ausencia de uniformidad. Se debe a que la interpretación del grado puede basarse en parte del tumor completo, en la parte de peor pronóstico o en una pequeña cantidad de glándulas en la combinación de estructuras ganglionares y citológicas. Además los tumores CCs son muy heterogéneos en relación al grado

histológico, presentando en el 80% de los casos diferentes áreas con distintos grados histológicos.

De forma habitual esta clasificación se ve simplificada a 2 grados³⁴²: adenocarcinoma de bajo grado que equivale a los grados 1 y 2 de la CAP (> 50% formación glandular) y adenocarcinoma de alto grado que equivale a los grados 3-4 de la CAP (\leq 50% de formación glandular). Esta clasificación permite mantener el valor pronóstico y además es reproducible, siendo la recomendación actual.

El grado histológico definido como pobremente diferenciado o indiferenciado (grado 3 o 4 de la CAP), es uno de los factores clínico-patológicos que se han definido como alto riesgo en CC estadio II, por las guías ASCO, NCCN y ESMO. Es importante, dado que las tres guías consideran que el grado de diferenciación pobremente diferenciado es un factor adverso, pero esto es sólo real en aquellos con IMS. De hecho, la clasificación de 2010, clasifica como pobremente diferenciados aquellos tumores con inestabilidad de microsatélites independientemente que sean de bajo o alto grado.

9) **Borde tumoral y tumor Budding**: la presencia de infiltración tumoral en el lado opuesto ha demostrado ser un factor adverso pronóstico independiente del estadio en varios análisis multivariantes³⁴³. Las siguientes características son indicativas de afectación del borde tumoral:

-Incapacidad para definir los límites de la invasión tumoral y/o diferenciar tejido sano de tejido tumoral en el examen microscópico.

-En el examen microscópico del borde tumoral, se debe diseccionar a través de la delgada muscular propia sin presencia de estroma y/o diseccionar el tejido adiposo mesentérico por las glándulas o pequeños acúmulos celular y/o invasión perineural.

El tumor “budding” es otro borde tumoral específico que se define por la presencia de pequeños clusters o células tumorales indiferenciadas o con atipia, justo delante del frente invasivo del tumor; también ha sido denominado como “desdiferenciación focal” en la periferia del tumor. Las yemas tumorales o “buds” son definidas como células tumorales aislados o acúmulos de células tumorales con menos de 5 células tumorales indiferenciadas o atípicas en el borde del tumor. Se clasifica en 2 grados:

- *Bajo grado*: ausencia total o presencia de yemas (“buds”) tumorales infiltrantes que afecta $\leq 1/3$ al margen invasivo.

- *Alto grado*: presencia de yemas (“buds”) tumorales infiltrantes en más de 1/3 del margen invasivo tumoral.

La presencia de estos “buds” se ha asociado a mal pronóstico en distintos tipos de cáncer (pulmón, páncreas y esófago). Se ha hipotetizado que el tumor “budding” al reflejar el acúmulo de células en el frente invasivo del tumor, que supuestamente serían el primer paso o un paso inicial, para el proceso de metastatización, afectación ganglionar y/o recidiva³⁴⁴⁻³⁴⁵. Datos actuales sugieren que su valor pronóstico es mayor al del grado tumoral y además es independiente de borde tumoral³⁴⁶.

10) ***Densidad microvascular (MVD) o angiogénesis tumoral***: la densidad microvascular intratumoral es un reflejo de que el tumor produce angiogénesis, produciendo un aumento de vascularización tanto en el interior del tumor como en el borde tumoral. MVD se ha relacionado con una supervivencia más corta, pero no en todos los estudios. A este respecto, un meta-análisis³⁴⁷ concluye que quizás no se ha podido demostrar su valor pronóstico dado la heterogeneidad y la variabilidad metodológica para su determinación. Existe una significativa correlación inversa entre IHC y supervivencia cuando la MVD es determinada con anticuerpos como CD31 o CD34, pero esto no se ha demostrado con el factor VIII.

Estudios actuales indican que la angiogénesis tumoral³²³ es un factor predictivo de mayor recurrencia y por tanto en relación con la supervivencia. Sin embargo, para determinar su valor pronóstico es necesario una evaluación e interpretación estandarizada en las guías clínicas, así como una determinación de MVD en más estudios usando análisis multivariantes.

11) ***Fibrosis peritumoral desmoplásica*** la gran mayoría de los CC independientemente de su histología, pero sobretodo los adenocarcinomas presentan una reacción inflamatoria-desmoplásica en el estroma circulante conocido como estroma peritumoral desmoplásico³⁴⁸⁻³⁵³. Es definido por la formación de “nuevo” tejido fibroso, formado por haces de colágeno y fibroblastos, que rodea a las estructuras glandulares tumorales, acompañado de células inflamatorias: linfocitos B, linfocitos T, células plasmáticas, células dendríticas e histiocitos, presentes en el borde de infiltración tumoral. En varios estudios la fibrosis peritumoral desmoplásica se ha validado con un factor pronóstico adverso independiente, que generalmente se asocia a un grado histológico menos diferenciado.

12) **Infiltración linfocítica (IL)** En el año 1986, la IL se objetivó como un factor de mejor pronóstico en el CR³⁵⁴. En el año 2005³⁵⁵ se demuestra que la abundancia de linfocitos T CD3+ CD8+ y linfocitos T CD3+ CD4+ se asocia a mejor pronóstico en CC. Además la alta densidad de linfocitos T se relaciona con menor afectación ganglionar y menor tendencia a la recurrencia o metastatización. En base a lo anterior se desarrolla el primer “inmunoscore”³⁵⁶ para la aplicación en tumores colonicos basados en las poblaciones linfocitarias (CD3/CD45RO, CD3/CD8 o CD8/CD45RO) que se aplica tanto en tumor como en el margen tumoral. Este score identifica 3 grupos pronósticos, demostrando en un estudio reciente de pacientes con CC estadio III³⁵⁷ su reproductibilidad y fiabilidad en más de 3800 muestras tumorales. De manera paralela se desarrolló otro inmunoscore que se basa en la cuantificación de la infiltración linfocitaria (LQLI, liner quantification of lymphoid infiltration). También estratifica los tumores en 3 grupos pronósticos diferentes. En el cual la presencia de bajo-LQLI (patrón 3) se asocia a peor SLP con una HR 6,02 (IC 95% 2,74-13,18 p=0,001) en el análisis multivariante³⁵⁸. Este score se acaba de validar de manera prospectiva, en un ensayo clínico fase III, de pacientes con CC estadio III que recibían adyuvancia con FOLFOX³⁵⁹.

A pesar de la fiabilidad y reproductibilidad de los inmunoscore, todavía no se ha estandarizado su uso a la práctica clínica habitual. En el futuro se espera que esto se pueda desarrollar como factor pronostico independiente en combinación con otros factores pronósticos como la IMS, la mutación de KRAS y BRAF, en ensayos clínicos prospectivos randomizados.

1.11.3. Factores pronósticos y predictivos inmunohistoquímicos (IHQ) y moleculares

El valor pronóstico y predictivo^{270/373} de una amplia variedad de factores IHQ y moleculares prometedores, potencialmente aplicables en práctica clínica habitual, han sido estudiados en CC. Aunque en la actualidad, en la práctica sólo se usa de rutina en estadios II-III la deficiencia de MMR o IMS.

Inestabilidad de microsatélites (IMS): los genes MMR son responsables de garantizar que la correcta posición de los nucleótidos durante la replicación del DNA. La mayoría de las mutaciones de los genes MMR se encuentran en el síndrome de Lynch (síndrome hereditario de CC no poliposico), pero en el 15-20% las mutaciones de los genes MMR

se asocian a CC esporádico³⁶⁰⁻³⁶¹. De hecho su prevalencia es elevada en estadios tempranos, disminuyendo en estadios avanzados (20% en estadio I-II, 12% en estadio III y 4% en estadio IV).

Los tumores que presentan mutaciones en estos genes MMR, se caracterizan genéticamente por la presencia de un alto número de copias de DNA erróneo durante la replicación (RER+), definiendo al presencia de inestabilidad de microsatélites (IMS) como unos niveles $\geq 30\%$ de DNA MSI-H en el loci de los microsatélites³⁶². Para su detección se ha estandarizado un panel que contiene tres dinucleótidos y dos mononucleótidos repetidos como estándar para la detección de IMS, y se define como MSI-H la presencia de al menos dos nucleótidos (40%) afectados por la inestabilidad. Aquellos que por el contrario presentan $<40\%$ se definen como MSI baja (MSI-L). Además se ha visto, que la mayoría de los MSI-H presentan deficiencia en los genes MMR mientras que los MSI-L no presentan deficiencia en los genes MMR³⁶³.

Entre los pacientes con CC localizado, se pueden diferenciar tumores que presentan IMS alta (IMS-H), IMS baja (IMS-L)³⁶⁴⁻³⁶⁵ o microsatélites estables (MSS). Los tumores que presentan IMS alta (IMS-H) se asocian a un mejor pronóstico en términos de tiempo a la progresión, supervivencia libre de recaída y SG, respecto a los que presentan un IMS baja (IMS-L) o presencia de microsatélites estables (MSS), a pesar del hecho que frecuentemente se asocian a tumores pobremente diferenciados. Por lo tanto la IMS dado que es un factor pronóstico importante, siendo recomendado su recogida en el estadiaje, según el TNM 2010.

Los tumores de CC que presenta IMS-H en comparación a los que presentan MSS, suelen presentarse en el colon proximal, tener mayor componente mucinoso, infiltración linfocítica y ser más a menudo pobremente diferenciados. Resulta interesante que la tendencia a acumular infiltrados linfocitarios refleja la activación de las células T contra el propio tumor, atacando a nivel del extremo carboxi-terminal que a su vez se asocia a la IMS. Además, aunque el significado del fenotipo MSI-L³⁶⁵ no ha sido del todo elucidado, algunos datos sugieren que este fenotipo se asocia en CC esporádico a una pérdida de MSH3, siendo un factor predictivo de respuesta pobre.

El rol de la IMS como biomarcador pronóstico ha sido muy controvertido, sin embargo en la actualidad se acepta que los pacientes con CC estadio II o III presentan mejor pronóstico en presencia de IMS que si presentan MSS. Así se ha visto que los sujetos

con CC estadio II y fenotipo IMS presentan mejor pronóstico clínico y menos tasa de recurrencia sin tratamiento adyuvante que los pacientes con MSS³⁶⁶⁻³⁷⁰. Sin embargo, el fenotipo MMR parece tener menor valor pronóstico en CC estadio III³⁷¹. Un estudio retrospectivo multicéntrico muestra que la SLP es mejor en aquellos con IMS, con una SLP a 3 años un 27% más alta en sujetos con IMS versus aquellos con MSS³⁷². Un post-análisis prospectivo de todos los ensayos clínicos demuestra que los pacientes con CC estadio III e IMS no tienen mejor SG, respecto a aquellos estadio III con MSS³⁷³. Sin embargo en el ensayo N0147, parece existir mejor SLP en aquellos con CC derecho e IMS. Sin embargo, este valor pronóstico de la IMS no se ha verificado en un reciente análisis de PETACC-8 ni del N0147³⁷⁴. En el análisis de la cohorte de 4.674p, la SLP a 3 años fue del 75% en aquellos con IMS versus el 74% en aquellos con MSS HR 0,87 IC 95% (0,71-1,07, p=0,196).

En CC estadio II-III se ha demostrado que la presencia de IMS alta (MSI-H) o deficiencia en una o más enzimas reparadoras (dMMR), aunque se asocia a mejor pronóstico; la quimioterapia adyuvante en estos casos con 5FU se ha demostrado deletérea³⁷⁵⁻³⁷⁶ respecto aquellos que presentan MSS. A falta de datos de ensayos clínicos prospectivos, datos retrospectivos sugieren que la adición del oxaliplatino al 5FU podría solucionar la quimioresistencia a las fluorpirimidinas. En otro análisis retrospectivo de ensayos clínicos adyuvantes, los sujetos con CC esporádico e IMS no se objetiva beneficio del tratamiento con 5-FU a diferencia de los pacientes con síndrome de Lynch. Sin embargo, pacientes con CC estadio III, analizados de los ensayos NSABP C-07 y MOSAIC demuestran que los pacientes tratados con la quimioterapia estándar (FOLFOX), los sujetos con IMS parecen tener el mismo beneficio que aquellos con MSS^{244,377}.

En un estudio de más de 1.000 pacientes, se incluyeron un total de 695p con CC derecho, 685p con CC izquierdo y 407p con CR, todos ellos con IMS. El 17% del colon derecho, el 2% del colon izquierdo y el 2% de los tumores rectales eran BRAF mutado. El KRAS estaba mutado en el 40% de los de localización derecha, 28% de los de localización izquierda y en el 36% de los tumores rectales. Se trataba de predecir la recurrencia tumoral en función de la sensibilidad a la quimioterapia y la correlación entre la IMS, y las mutaciones de BRAF y KRAS. Se concluye que la identificación de la IMS permite identificar pacientes con bajo riesgo de recurrencia, los pacientes con KRAS mutado el riesgo de recurrencia era mayor (28% versus 21%, p=,002), mientras

que para BRAF no se encontró diferencia independientemente estuviera mutado o no. Sin embargo, ningún marcador (IMS, BRAF o KRAS) se demostró como factor predictivo de respuesta a quimioterapia. Siendo el valor pronóstico de la IMS y de KRAS similar en presencia o ausencia de quimioterapia³⁷⁸.

En un estudio retrospectivo que incluía 233 pacientes con CC estadio III de los cuales 124 p recibieron tratamiento adyuvante con 5-FU y 109 p con FOLFOX. Se trataba de determinar si la expresión de p53 y la IMS eran factores predictivos de respuesta a quimioterapia adyuvante. Se determinó que p53 era un factor predictivo independiente de respuesta a quimioterapia con una mejor SLP en grupo de oxaliplatino HR 0.39 (IC 95% 0,19-0,82 p=0,01), sin embargo la IMS no se verificó como factor predictivo independiente de respuesta a quimioterapia³⁷⁹.

El análisis de supervivencia del PETACC-3³⁸⁰ en pacientes con CC estadio II-III estratificados por MSI y estado de BRAF, concluye que aquellos sujetos que presentan mutación en BRAF tienen tendencia a un peor pronóstico y mayor tendencia a la recaída tumoral³⁸⁰.

La relación del estatus de MMR con otras características, como infiltración inmune tumoral, fenotipo CIMP y la mutación BRAF parecen ser responsables de los datos contradictorios obtenidos. Finalmente, recientes ensayos clínicos demuestran eficacia de las terapias inmunes en pacientes con CCm e IMS, dado que presentan gran infiltración por linfocitos T citotóxicos. En pacientes con CC estadio IV se ha evidenciado que el estado de IMS, podría ser un factor predictivo de respuesta a anticuerpos de muerte programada PD1³⁸¹. Sin embargo esto todavía está en fase de desarrollo en estadios II-III.

Clasificación del consejo molecular (CMS)¹³²

Con el fin de identificar diferentes subgrupos de pacientes con distinto pronóstico y mejorar la clasificación del CC basada en características clínico-patológicas, se forma el consorcio internacional que identifica cuatro subtipos moleculares (CMS, apartado 3.7.1)¹³². De acuerdo con sus características particulares, cada subtipo molecular presenta diferente SG a 5 años 62% para CMS 4 (23%), 75% por CMS 3 (13%), 77% por CMS 2 (37%) y 74% por CMS1 (14%). Esto demuestra la relevancia clínica de las

características intrínsecas biológicas implicadas en cada CMS. Sin embargo, en la práctica clínica su uso es todavía bajo, dado que precisa una correcta validación.

CIMP

El fenotipo metilador (CIMP) es debido a la metilación en las regiones promotoras de las islas CpG en genes supresores, inhibiendo por tanto su función y dando lugar a la malignización.

El valor pronóstico del fenotipo metilador (CIMP) en CC estadio III, se ha evaluado en tres estudios: 2 estudios retrospectivos unicéntricos³⁸¹⁻³⁸² y en un post-análisis del ensayo clínico prospectivo CALGB 89803³⁸³. El estudio retrospectivo de Van Rijnoever et al, concluyó en que los pacientes con fenotipo metilador (CIMP positivo) tienen peor supervivencia tras la cirugía que aquellos con CIMP negativo. Sin embargo, esta diferencia no se observa entre los pacientes tratados con quimioterapia adyuvante con independencia del CIMP positivo o negativo. El segundo estudio retrospectivo³⁸² define dos status de CIMP en relación con la mutación BRAF (CIMP1) y KRAS (CIMP2). Los sujetos con CIMP1 presentan peor SLP HR 3,9 (IC 95% 1,08-14,35 p=0,15) y mayor tasa de recurrencia (53% CIMP1, 18% CIMP2 y 26% CIMP negativo). El post-análisis del ensayo CALGB 89803³⁸³, que compara 5FU versus 5FU + irinotecan, muestra que los pacientes con CIMP+ presentan peor pronóstico que los pacientes con CIMP-, HR 1,36 (IC 95% 1,01-1,84). Este trabajo demuestra también una interacción entre CIMP y el estatus MMR: CIMP+/dMMR presentan mejor SG que los pacientes con CIMP+/pMMR HR 0,42 (IC 95% 0,23-0,77, p=0,004), mientras que el estatus MMR no tiene valor pronóstico en sujetos con CIMP-.

Parece ser que CIMP+ confiere peor pronóstico en SLP y SG, si asocia a mutación BRAF (50% de los casos) y al estatus de MMR (MMS), sin embargo todavía no se puede determinar como un factor pronóstico independiente. Estos estudios necesitan ser confirmados en ensayos clínicos randomizados prospectivos.

p53

Es el gen más frecuentemente mutado en el cáncer en general³⁸⁴. Aproximadamente del 0 al 70% de los CCs, presentan inactivación de este gen, que sucede cuando hay una mutación en uno de los alelos que conlleva que haya pérdida de este gen. La pérdida de secuencias de 17p se pone de manifiesto hasta en el 75% de los CCs, siendo menos

frecuente esta pérdida en los adenomas colonicos y en las ACP (aberrant crypt foci), lo que sugiere que la pérdida de la función del gen p53 representa un evento tardío en la tumorigénesis del CC. Esta hipótesis, se ha demostrado en un estudio internacional que incluía 3.583 casos de CC, y evidenciaba un incremento en la frecuencia de mutación de p53 a medida que avanzaba el estadiaje de la enfermedad³⁸⁵.

La identificación de mutaciones en el gen p53 asociado al CC es un factor clínico significativo tanto en el pronóstico como en el tratamiento. En muchos estudios, aunque no en todos, los pacientes que presentan mutaciones en p53 parecen tener peor pronóstico que aquellos sin estas mutaciones. Estos resultados discordantes pueden deberse al hecho que la influencia pronostica de p53 podría depender de la localización tumoral, tipo de mutación y del uso de tratamiento adyuvante³⁸⁵⁻³⁸⁶.

CDX2³⁸⁷

Es una proteína reguladora de desarrollo intestinal y por tanto presenta un papel clave en la oncogénesis del CC, dado que su expresión es altamente específica del epitelio intestinal. De forma habitual, su expresión sólo está ausente en una minoría de CC, que generalmente se caracterizan por altos niveles de ALCAM (activated leukocyte-cell adhesión molecule), una molécula que se expresa en altos niveles en la parte superior de las criptas colonicas y que tiene una actividad tumoral enriquecida, tal como se ha demostrado en modelos murinos. La relación entre la proteína CDX2 y ALCAM confirma la existencia de tres patrones diferentes: CDX2 negativo/ALCAM positivo, CDX2 positivo/ALCAM positivo y CDX2 positivo /ALCAM negativo.

La ausencia de expresión de CDX2 como biomarcador pronóstico se asocia a menudo a características agresivas tumorales como enfermedad avanzada, histología pobremente diferenciada, presencia de invasión vascular, mutación de BRAF y a fenotipo metilador (CIMP). La proteína CDX2, ya se había identificado en trabajos anteriores como un biomarcador pronóstico³⁸⁸⁻³⁹⁰ en pacientes con CC metastásico, determinando su ausencia de expresión, mayor tendencia a la recurrencia tumoral y a la muerte. En esta línea otros trabajos posteriores, han evidenciado la relación entre la proteína CDX2, la IMS³⁹¹ y p53. La relación de CDX2 y la expresión de niveles de RNA mensajero (mRNA) o ALCAM y SLP fue testada en 466p, demostrando que aquellos pacientes con expresión negativa de CDX2 presentaban tendencia a una menor SLP.

La ausencia de expresión o CDX2 negativo, en pacientes con CC estadios II-III podría indicar que este subgrupo podría beneficiarse del tratamiento con quimioterapia adyuvante. Esto resultaría importante en el subgrupo de pacientes con CC estadio II CDX2 negativo, que en ausencia de “factores de riesgo” clínico-patológico, solo reciben tratamiento con cirugía. En el estudio³⁸⁷ realizado para demostrar que CDX2 era un biomarcador pronóstico en CC estadio II-III, se incluyeron 2.115 muestras tumorales de las cuales 87 (4,1%) presentaron CDX2 negativo. Se demostró que la SLP a 5 años era inferior en el grupo CDX2 negativo (6,9%) respecto a CDX2 positivo (93,1%) con un HR de recurrencia tumoral 3,44 (IC 95% 1,60-7,38 p=0,003). En la validación del estudio se consideraron 314 pacientes, demostrando una inferior SLP en el grupo con CDX2 negativo (12,1%) respecto al grupo con CDX2 positivo (87,9%) con una HR de 2,42 (IC 95% 1,36-4,29 p=0,003). En ambos grupos esto era independiente de la edad, sexo, estadio o grado tumoral. En los pacientes con CC estadio II, la diferencia de SLP a 5 años fue del 49% para los 15 pacientes con CDX2 negativo y del 87% para los 191 pacientes con CDX2 positiva, siendo la diferencia estadísticamente significativa (p=0,003). En la validación estos resultados se mantuvieron, con una SLP a los 5 años del 51% en los pacientes con CDX2 negativo y del 80% en el grupo con CDX2 positivo (p=0,004). En un análisis posterior de todos los sujetos con CC estadio II CDX 2 negativo, comparando aquellos que habían recibido quimioterapia adyuvante 23p con los que no la habían recibido 25p, se objetivo una mejor tendencia a la SLP en los pacientes que recibían quimioterapia adyuvante (91% vs 56%) siendo estadísticamente significativa (p=0,006).

Por tanto, la ausencia de tratamiento quimioterapico adyuvante en sujetos con tumores CDX2 negativo, se asocia a una tasa más baja de SLP, respecto aquellos que presentan CDX2 positivo con independencia de otros factores. Esto se explica bajo la hipótesis de que la proteína de CDX2 podría ser una proteína progenitora de la cual derivasen otros marcadores pronósticos. Por lo que, su ausencia de expresión (CDX2 negativo) es un factor adverso pronóstico independiente de otros factores de riesgo, incluido el grado histológico.

Los pacientes con CC y CDX2 negativo asocian generalmente enfermedad tumoral agresiva, estadios avanzados, histología pobre diferenciada, invasión vascular, mutación en BRAF y CIMP. Recientemente, Dalerba³⁸⁷ y colegas demuestran que la ausencia de expresión de CDX2 está asociada a peor pronóstico en CC estadio II-III con un HR de

recurrencia de 3,44 (IC 95% 1,60-7,38 p=0,002). En pacientes con CC estadio III, la presencia de CDX2 positivo y negativo se benefician del tratamiento adyuvante. Pero el valor pronóstico y predictivo de CDX2 todavía debe de ser definido en EC randomizados prospectivos.

RAS

Entre los oncogenes implicados en el CC esporádico, el más importante de todos es el oncogén RAS. Las mutaciones en los oncogenes de RAS y BRAF actúan bloqueando la vía del EGFR. Por lo tanto pacientes con mutaciones en la vía RAS no responden a terapia anti-EGFR³⁹²⁻³⁹⁴. Por lo que, en pacientes con RAS mutado, no estaría indicada la terapia con fármacos que bloquean EFGR como cetuximab o panitumumab, siendo KRAS un factor predictivo negativo de respuesta a estos tratamientos.

Las mutaciones en RAS se encuentran en el 45-50% de los CCs metastasicos³⁹⁵, del 15 al 37% de los CCs iniciales³⁹⁶⁻⁹⁷ y en el 50% de los adenomas colonicos \geq a 1 cm; generalmente no afecta a adenomas más pequeños. Esto podría sugerir que las mutaciones en RAS se adquieran durante la progresión del adenoma³⁹⁸. Sin embargo, las mutaciones de RAS no son exclusivas de las lesiones colonicas displásicas, sino que hasta el 100% de los ACF (*aberrant crypt foci*) podrían presentarlos y el 25% de los pólipos hiperplásicos, aunque su significado es desconocido. Al menos dos estudios sugieren que las mutaciones RAS son más frecuente en tumores proximales que en tumores distales de localización colorrectal³⁹⁹. Además KRAS está implicado de forma demostrada en la invasión tumoral y la metastatización⁴⁰⁰, lo que confiere mal pronóstico.

Existen más de 50 mutaciones descritas en el gen KRAS, que se localizan principalmente en el exón 2, y de forma menos frecuente en el exón 3 y 4. En general las mutaciones en el exón 2 resultan de un cambio en el aminoácido glicina por el ácido aspártico o valina (más frecuentemente) u otros aminoácidos como cisteína, serina, alanina o arginina. Las mutaciones de KRAS que implican el codón 12 o 13⁴⁰¹⁻⁴⁰² se identifica en un 12 a un 75% de los tumores; esto se ha relacionado con mal pronóstico en algunos pero no en todos los estudios. Una explicación a esta discordancia podría ser que quizás en dependencia del gen mutado podría tener influencia en el pronóstico. En el CC, la correlación entre mutaciones en KRAS y peor pronóstico es controvertida. En pacientes con CC estadio II-III, dos meta-análisis: 1) Kirsten Ras in Colorectal

Cancer Collaborative Group study⁴⁰³ y 2) el estudio multicéntrico RASCAL⁴⁰⁴ en el que se evaluó la importancia pronóstica de la mutación en los codones 12 o 13 en 2.721 pacientes de 13 países diferentes. En el análisis multivariante solo las mutaciones en el exón 12 se asociaron a un mayor riesgo de recurrencia y muerte. Sin embargo, en un análisis más tardío que incluía 4.268 pacientes con posibles mutaciones en los codones 12 y 13, sólo una mutación específica del codón 12, encontrada en el 9% de la cohorte, se asociaba a mal pronóstico y sólo en aquellos pacientes que presentaron afectación ganglionar. De forma global ambos estudios demostraron peor pronóstico en tumores con mutaciones de KRAS, especialmente en el codón 12⁴⁰⁴. Sin embargo, análisis de grandes ensayos clínicos de tratamientos de adyuvancia no han confirmado dicho resultados.

Se considera por tanto que las mutaciones en KRAS son un fenómeno muy inicial en la oncogénesis. Varias series han demostrado la concordancia entre el estado mutacional de KRAS en los tumores primarios y las metástasis hepáticas, con una discordancia aproximadamente del 4%. Por este motivo la determinación del estado mutacional de KRAS puede realizarse sobre biopsias del tumor primario con una elevada fiabilidad para toma decisiones ante un paciente con CC metastásico. Sin embargo, esta concordancia es mucho menor entre el tumor primario y las metástasis ganglionares, encontrándose en un 25% de las ocasiones un cambio en el perfil mutacional. En un estudio reciente se detecta una mayor incidencia de mutaciones en KRAS en pacientes con metástasis pulmonares que en pacientes con metástasis hepáticas, lo que sugiere que los tumores con mutación en KRAS tienen una mayor tendencia a metastatizar en pulmón. Por tanto, en pacientes con CC metastásico, los resultados favorecen el estudio mutacional de KRAS como un factor de mal pronóstico, aunque no todos los estudios lo confirman. Sin embargo, la gran relevancia de KRAS se debe a su valor como factor predictivo y no pronóstico⁴⁰⁵.

La mutación de KRAS es más frecuente que asocie pMMR que dMMR en CC⁴⁰⁶. En CCm la mutación de KRAS se traduce en resistencia a tratamiento con anti-EGFR. Sin embargo, la terapia dirigida anti-EGFR no ha demostrado beneficio en SLP ni en SG en CC estadio III. Esto se ha demostrado en los post-análisis de dos ensayos el PETACC-8⁴⁰¹ y el N0147⁴⁰³, parecía que las mutaciones en los codones 12 y 13 no tenían valor pronóstico, sin embargo los datos más recientes con mayor tiempo de seguimiento demuestran que las mutaciones en el exón 2 es indicativo de mal pronóstico. Datos

contrarios, se extraen del EC PETACC-3⁴⁰ que incluye 894 pacientes con CC estadio III, donde las mutaciones en KRAS no se asocian a la recaída ni a la supervivencia. Finalmente, el análisis del PETACC-8⁴⁰² y del NO147⁴⁰⁸ confirman que las mutaciones de KRAS confieren un RR de 1,5 de recaída y muerte, respecto al KRAS nativo, para tiempo a la recaída, SLP y SG. En esta cohorte de 4.411p estadios III pacientes con CC, en combinación con BRAF, el valor pronóstico fue solo encontrado en pacientes con pMMR⁴⁰⁵.

Las mutaciones en el gen NRAS son menos frecuentes que las mutaciones en KRAS, ocurriendo en el 10-15% de los pacientes con CC metastásico. Las mutaciones tienen lugar en los mismos codones descritos para KRAS y también activan la vía Ras-Raf-Mek-Erk. Screening de las mutaciones de KRAS y NRAS. , hoy en día solo es mandatorio en el CC metastasico.

BRAF

Las mutaciones somáticas del gen BRAF se detectan en aproximadamente el 8% de los tumores y especialmente en CC, pero también en otros tumores como melanoma, tiroides y ovario⁴⁰⁸. En el CC esporádico se presenta en el 60% con MSI-H y sólo en el 5-10% con MSS.

Existe evidencia consistente de que BRAF es un factor pronóstico negativo en CC metastásico, independientemente del tratamiento recibido. Las mutaciones en BRAF se asocian generalmente a tumores de localización en colon derecho y con mayor asociación a carcinomatosis peritoneal y metástasis ganglionares a distancia ⁴⁰⁹. Los pacientes con tumores con mutación de BRAF tienen un pronóstico muy pobre y por ello las recomendaciones de las guías clínicas en la actualidad recomienda una triple terapia que incluya terapia dirigida (Anti-VEGF)⁴¹⁰.

Sin embargo el valor pronóstico de la mutación BRAF en estadios iniciales, debe de ser todavía definido. En un reciente post-análisis del ensayo clínico MOSAIC²⁴⁴, la SG y SLR de acuerdo al estado mutacional de BRAF, se demuestra que en 94p (10,4%) de los 902p con CC estadios II-III, la mutación BRAF no se asocia a mal pronóstico HR 0,99 (IC 95% 0,67-1,47, p=0,066). Otros dos estudios, por el contrario sugieren que la mutación de BRAF en CC estadio II-III sea un factor pronóstico mixto, mientras que otros tres estudios han relacionado la mutación de BRAF con mal pronóstico en sujetos

con CC estadio III^{406, 411-412}. Estos estudios sugieren que la mutación en BRAF se relaciona con un intervalo más corto para la recurrencia tumoral, menor SLR y SG que en sujetos con BRAF nativo. El post-análisis del PETACC-8⁴⁰⁶, se evalúa el valor pronóstico de las mutaciones de KRAS y BRAF, estableciendo que BRAF sólo tiene valor pronóstico si se combina con pMMR (90% de los pacientes). BRAF mutado/pMMR presentan peor pronóstico que los sujetos con BRAF nativo/pMMR HR SG 1,84 (IC 95% 1,01-3,36 p=0,046). Sin embargo esto no se relaciona con aquellos que presentan dMMR. En los otros dos estudios, no se estudia la correlación entre BRAF y la IMS. Finalmente la interacción entre BRAF y la IMS se confirma en un análisis de dos grandes estudios de adyuvancia en CC (PETACC8^{402, 406} y N0147⁴⁰⁴), en cual la mutación de BRAF parece conferir peor pronóstico en términos de recurrencia, SLR y SG, sólo en aquellos sujetos que presentan además pMMR.

EGFR

Ni la amplificación, ni la sobreexpresión de EGFR se han correlacionado con un peor pronóstico en los pacientes con CC, tal como lo demuestran los estudios retrospectivos del status de EGFR usando los datos de los brazos control de los estudios randomizados fase III.

Por el contrario, el ligando de EGFR es un marcador pronóstico en pacientes con CC KRAS nativo, tal como lo demuestra un estudio de 120p no tratados con terapia anti-EGFR en los que aquellos pacientes con tumores KRAS nativo y niveles bajos de mRNA de EGFR demostraron mayor supervivencia que aquellos con niveles altos. La expresión antiregulina (AREG) demostró una tendencia similar sin alcanzar el nivel de significación.

EGFR no se ha demostrado como factor predictivo de respuesta a tratamiento, esto se podría explicar debido a la falta de estandarización en la metodología usada limita su uso como marcador predictivo de respuesta en la práctica clínica diaria.

HER 2 (ErbB2)

El valor pronóstico de la sobreexpresión de HER 2 en CC es controvertido. La mayoría de los estudios demuestran que la sobreexpresión de HER 2 no se relaciona con el pronóstico, pero si con la presencia de metástasis. Sin embargo, Park et al⁴¹³ demuestran que los tumores con sobreexpresión de HER2 tienen alta tasa de recurrencia con peor

pronóstico a los 3 y 5 años. Estos resultados fueron confirmados en análisis retrospectivos de 2.559 p con CC estadio III, del EC PETACC-8⁴¹⁴. En este estudio se demuestra una sobreexpresión de HER2 en 3,8% de los pacientes, y esto se asocia a una alta tasa de recurrencia HR 1,55 (IC 95% 1,02-2,36 p=0,04) y menor SG HR 1,57 (IC 95% 0,99-2,5 p=0,05) en el análisis multivariante. La diferencia entre los estudios se puede explicar por las diferentes técnicas utilizadas para la determinación de HER2⁴¹⁵.

HER 2 ha sido recientemente presentado como una potencial diana terapéutica en el EC HERACLES, multicéntrico, abierto, fase 2 que incluía 27 p con CCm HER2 + refractario a tratamiento. Estos pacientes recibían doble bloqueo con trastuzumab y lapatinib objetivando control de enfermedad en el 78%, 34% de respuestas parciales y completas. Sin embargo, aunque en tumores como el cáncer de mama y recientemente el cáncer gástrico la eficacia terapéutica del bloqueo de HER 2 ha sido demostrada, en CC todavía no está definido, siendo de especial interés su papel todavía por definir en estadio II-III⁴¹⁶.

POL-E

El DNA de reparación de errores de emparejamiento (DNA mismatch repair) y DNA polimerasa (POLE y POLD1⁴¹⁷, respectivamente), son los responsables de la estabilidad genómica. Mutaciones patogénicas acontecen en el 1% del CC, siendo responsable del estatus ultramutado. Las mutaciones de POLE se asocian a pacientes más jóvenes, sexo masculino, y tumores de localización derecha, y suelen ser excluyentes con dMMR. Así mismo se suelen asociar a una gran infiltración de linfocitos T citotóxicos.

De forma manifiesta, la mutación de POLE se ha demostrado como un fuerte factor pronóstico positivo en términos de recurrencia y SLP, especialmente en el estadio II (HR 0,22 p=0,014 en CC recurrente). Pero esto necesita ser validado en ensayos clínicos prospectivos.

SMAD4

El gen supresor tumoral SMAD4⁴¹⁸ codifica para un mediador intracelular del TGFb, por lo que está implicado en la regulación de la proliferación celular, diferenciación, apoptosis y migración celular, siendo una de las vías más afectadas en los cánceres humanos.

En el análisis del PETACC-3³⁷³ la pérdida de expresión de SMAD4 se encontró en el 21% de los pacientes, definiéndose como factor de mal pronóstico en términos de SLP HR 1,58 (IC 95% 1,19-1,81 p< 0,001) y SG HR 1,58(IC 95% 1,23-2,01 p< 0,001) tanto en estadio II como en estadio III.

Parece ser que la pérdida de SMAD4 es mayor en estadio III que en el estadio II (23% vs 18%, p=0,03). En un reciente estudio sin embargo parece que la pérdida de SMAD4 no es estadísticamente significativa en términos de SLP, ni SG para pacientes con CC estadio II.

1.11.4. Otros factores pronósticos y predictivos

PIK3CA

Las mutaciones somáticas de **PIK3CA**⁴¹⁹ se presentan en el 10-20% de los pacientes con CC, y generalmente afectan al exón 9 y al exón 20. Estas mutaciones parecen predecir la falta de respuesta a la terapia anti-EGFR, especialmente las mutaciones del exón 20, en pacientes con RAS nativo. Además, existe discreta evidencia de la mutación PIK3CA como factor predictivo de respuesta a tratamiento con aspirina adyuvante, siendo mayor el beneficio en pacientes que expresan COX2 (HR 0,65) y mutaciones de PIK3CA (HR 0,58). No se ha observado efecto sobre la mortalidad específica por CC y tampoco se ha observado efecto en los que usan aspirina antes del diagnóstico sobre la mortalidad global o mortalidad cáncer específica. . Futuros ensayos clínicos en marcha definirán la respuesta⁴²⁰.

Células tumorales circulantes de DNA (ctDNA)

Datos preliminares sugieren que las **células tumorales circulantes de DNA (ctDNA)**⁴²¹⁻⁴²² pudieran ser un factor pronóstico y predictivo en CC, permitiendo monitorizar la respuesta al tratamiento, resistencia al tratamiento y cuantificar la enfermedad mínima residual (EMR), tanto en adyuvancia como en metastásico; además presenta la ventaja de ser un método no invasivo. La presencia de ctDNA después de la cirugía parecen ser un biomarcador pronóstico con una HR 18 (IC 95% 7,9-40) para la recurrencia⁴²³⁻⁴²⁴. Además un estudio reciente evalúa la capacidad del ctDNA para detectar EMR en 1.046 muestras de plasma de 230 pacientes con CC estadio II, demostrando una sensibilidad del 48% y un especificidad del 100% en la predicción de la recurrencia radiológica 36 meses después de la cirugía. Así mismo, pacientes tratados con quimioterapia, que

presentan ctDNA tras finalizar el tratamiento presentan mayor tasa de recurrencia HR 11 (IC 95% 1,8-68 p=0,001). Más recientemente, una revisión sistémica sugiere de forma bastante robusta que la presencia de ctDNA en pacientes con CC se relaciona con peor pronóstico en términos de SLP y SG, sin embargo este estudio presenta limitaciones en relación a la heterogeneidad de los estudios incluidos. Por lo que su valor como factor pronóstico y/o predictivo se debe verificar en estudios randomizados prospectivos.

Plataformas genómicas moleculares

Las **plataformas genómicas moleculares** ⁴²⁵⁻²⁶ se han desarrollado con el fin de resumir la información pronostica que ofrecen los factores moleculares. Las plataformas génicas pueden ser muy variables, focalizadas para un mismo tipo de tumor o para tumores distintos e incluyen el análisis mutacional de un conjunto de genes determinado. Tienen dos objetivos principales:

1) Determinar el riesgo de recidiva de un determinado tumor. “Estas son las plataformas comerciales que existen en cáncer de mama (y en un futuro próximo en otros tipos de cáncer, como el colonico). Aplicando estas plataformas se puede catalogar los tumores de las pacientes en riesgo alto o bajo de recidiva, y actuar en consecuencia; por ejemplo, recomendando o no quimioterapia adyuvante después de la cirugía.

2) Estudiar las alteraciones genómicas de un determinado tipo de tumor, habitualmente en estadios avanzados, para poder ofrecer a los pacientes un tratamiento más personalizado. En este sentido, existen varias plataformas comerciales que estudian cientos de genes relacionados con el cáncer para poder detectar alteraciones moleculares con valor predictivo de respuesta a determinados tratamientos. Estas plataformas resultan de especial interés en el caso de pacientes que estén agotando los tratamientos estándares para un determinado tipo de tumor, dado que a veces permiten contemplar nuevas opciones de tratamiento específico para el tumor que padece cada paciente. También resultan de especial interés en tumores poco frecuentes, donde las opciones de tratamiento son limitadas; aplicando las plataformas genómicas podemos descubrir alteraciones moleculares inesperadas para el tipo tumoral en cuestión y poder ofrecer tratamiento específico.

El principal hándicap de las plataformas genómicas radica en la necesidad de tejido tumoral para poder aplicar las plataformas, lo que limita el seguimiento de la evolución de la enfermedad, ya que obligaría a biopsiar de forma seriada a los pacientes, y aun así, se nos escaparían alteraciones debido a la heterogeneidad tumoral. Una posible solución a corto plazo es la generalización de la biopsia líquida como método que permita obtener DNA tumoral de forma fácil, segura y monitorizable en el tiempo.

Las principales plataformas genómicas han sido ampliamente estudiadas en estudios retrospectivos y prospectivos, pero ninguna de ellas se usa en práctica clínica habitual como una herramienta de decisión. Sólo unas pocas plataformas genómicas han sido validadas de forma independiente entre las que se incluyen: Oncotype Dx[®]⁴²⁷, Coloprint[®], Onco-Defender-CRC[®], ColonPRS[®] y GeneFx[®] Colon. Estas firmas moleculares pueden clasificar el riesgo de recurrencia en bajo o alto. Pero solo OncotypeDx[®] y GeneFx[®] han sido investigadas en relación con el estado de IMS y T4, en estudios. A continuación se presentan las más desarrolladas.

OncotypeDx[®] Recurrence Score⁴²⁸⁻⁴³⁰ es una plataforma genómica que evalúa 12-genes en muestras de tumor primario CC conservadas en parafina mediante la técnica RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa inversa) para estimar de forma validada la predicción de recurrencia en estadios II y III de CC. Fue la primera plataforma genómica evaluada en el ensayo clínico QUASAR, en el cual los pacientes se estratifican en alto riesgo de recurrencia y bajo riesgo de recurrencia, siendo el RR de recurrencia a 3 años en el grupo de alto riesgo del 22% y del 12% en el grupo de bajo riesgo respectivamente; permaneciendo esta diferencia estadísticamente significativa también en el análisis multivariante en relación a MSI y T4. Estos resultados se han confirmado también en dos ensayos clínicos: CALGB y el NSABP C-07. En el primero, el valor pronóstico del recurrence score (RS) era más evidente en el subgrupo T3 con MSS: con un RR a los 5 años del 13% en los de bajo riesgo y un 21% en los de alto riesgo. En el segundo ensayo, el riesgo de recurrencia a 5 años, se estratifica en 3 subgrupos (bajo, intermedio o alto riesgo), siendo en los estadios II del 9%, 13% y 18% respectivamente; mientras que en los estadio III fue del 21%, 29% y 38% respectivamente. Sin embargo, ninguno de estos estudios ha demostrado, que este RS tenga valor predictivo. Por último el estudio SUNRISE, ha objetivado que los pacientes con estadio II y alto riesgo determinado por el RS tienen un riesgo de recurrencia a 5 años comparable con los pacientes con estadio IIIA-B y RS de bajo riesgo (19% vs

20%); mientras que los pacientes con estadio IIIA-B y grupo de alto riesgo en el RS presentan una recurrencia similar a aquellos pacientes con estadio IIIC y bajo riesgo en RS (aproximadamente 38%). En la validación prospectiva del Oncotype Dx Colon Cancer ®, sólo los pacientes con riesgo intermedio o alto se benefician del tratamiento adyuvante con oxaliplatino más 5 FU, pero hay pocos eventos en ambos grupos y requiere confirmación. Por lo que OncotypeDx® Recurrence Score es la firma de genes más validada de forma independiente, sin embargo su poder discriminatorio es débil en la práctica clínica diaria dado que no es un factor predictivo de beneficio a quimioterapia adyuvante, por lo que debería ser integrado con otros factores determinantes.

La plataforma **GeneFx®** es una plataforma genómica que se basa en el análisis genético mediante tecnología de microarrays de DNA de tejido tumoral primario conservado en parafina (>50% de tejido tumoral), permite analizar hasta 482 genes. Ha sido validado en estadios II permitiendo estratificar en dos grupos de bajo o alto riesgo respectivamente. En un total de 215 muestras tumorales de pacientes con CC y estadio II, se pudo discriminar en pacientes con alto riesgo de recaída y muerte por cáncer con una HR 2,53 ($p < 0,001$). Más recientemente, se ha demostrado en un análisis multivariante su relación con otros factores pronósticos en términos de SLP HR 2,13(IC 95% 1,3-3,5; $p < 0,01$).

Coloprint®⁴³¹⁻⁴³² es una plataforma genómica que tipifica 18 genes específicos que permiten evaluar las características biológicas del tumor e indica la probabilidad de recidiva tumoral. El estudio clasifica a los pacientes con cáncer de colon en estadio II en dos grupos distintos: bajo y alto riesgo respectivamente. En el análisis que incluía 416 sujetos con CC estadio II, el 63% fueron identificados como bajo riesgo con RR a los 5 años del 10%, mientras que el 37% fueron identificados como alto riesgo con un RR a los 5 años del 21%, con una HR 2,16 ($p = 0,004$). Se confirmó esta diferencia estadísticamente significativa en el análisis multivariante en relación a la invasión ganglionar y MSS. Por lo tanto, la plataforma genómica Coloprint® mejora la clasificación pronóstica de forma independiente, facilitando la identificación de pacientes con probable alto riesgo de recaída, que pudieran por tanto beneficiarse de tratamiento complementario.

Coloprint® se validó también de forma independiente en 206 muestras tumor de pacientes con CC en estadio I, II y III. Clasificando el 60% de los pacientes de bajo riesgo y el 40% de alto riesgo. La SLP a 5 años fue del 87,6% (IC 95% 81,5-93,7%) y del 67,2% (IC 95% 55,4-79,0%) para el grupo de bajo y alto riesgo respectivamente, con una HR 2,5 (IC 95% 1,33-4,73 p= 0,005). En el análisis multivariante, la plataforma genómica continuaba siendo uno de los principales factores pronósticos con una HR 2,69 (IC 95% 1,41-5,14 p =0,003). En los pacientes con CC estadio II, la HR fue de 3,34 (p= 0,017) siendo superior a los criterios de riesgo de recurrencia de ASCO. Por lo que venía a concluir, que ColoPrint® mejora significativamente el pronóstico respecto a los factores patológicos y la IMS en pacientes con CC estadio II-III; facilitando la identificación de pacientes con estadio II, que pueden no tratarse de forma segura con quimioterapia adyuvante.

Inmunoscore® Colon³⁵⁹ consiste en “diagnosticar” mediante técnicas in vitro el riesgo de recurrencia en pacientes con CC, midiendo la densidad de población linfocitaria CD3+ y CD8+ en el centro y en la periferia tumoral mediante técnicas de inmunohistoquímica (IHQ), usando bloques tumorales conservados en parafina. El Inmunoscore® divide a los estadios II (n= 1.433) en riesgo alto, intermedio y bajo de recurrencia con una HR 0,36 (IC 95% 0,54-0,76 p<0,0001). Al igual que las otras plataformas genómicas trata de seleccionar en pacientes con CC estadio II y III, los que deberían recibir tratamiento adyuvante.

En teoría, la información proporcionada por estas plataformas genómicas es muy importante. Sin embargo, existe diversidad de clasificación, sobre todo en estadios III, ya que la mayoría de estas plataformas sólo se han validado en estadios II. Además, la mayoría dividen a los pacientes en tres grupos, pero el beneficio de la quimioterapia adyuvante no está claro para el grupo de riesgo intermedio, que representa a la mayor parte de los sujetos. Para su utilización en la praxis clínica habitual, se precisa una validación estandarizada⁴³³⁻⁴³⁵.

Deficiencia de DPD (dihidropiridina deshidrogenasa)

La **deficiencia de DPD (dihidropiridina deshidrogenasa)**⁴³⁶⁻⁴³⁸ es la enzima inicial y limitante en el catabolismo de las pirimidinas. El 80% de los fluorpirimidinas son mtabolizadas por la enzima DPD a B-alanina fluorada. La deficiencia de DPD se estima

de un 3-5% de los pacientes y predice una mayor toxicidad a tratamientos con fluorpirimidinas (5-FU y capecitabina).

1.12. SEGUIMIENTO DEL CC ESTADIOS II Y III

El seguimiento, como se detalló anteriormente, se conoce también de forma sinónima como vigilancia o prevención terciaria. En la actualidad se acepta, que el seguimiento en los CC estadio II-III tras el tratamiento quirúrgico +/- la quimioterapia adyuvante, es un estándar que favorece la detección precoz de la recidiva neoplásica, de las lesiones metacrónicas en un estadio inicial susceptible de tratamiento y repercute en un incremento de la supervivencia, tanto en la SLP como de forma más importante en la SG. Sin embargo, se desconoce cuál es la estrategia de seguimiento más adecuada, tanto en las exploraciones que se han de incluir, como en su periodicidad. Diversos estudios controlados, así como meta-análisis recientes, demuestran el beneficio de la realización periódica de controles clínicos, monitorización de los niveles séricos de CEA y colonoscopia, mientras que la realización de pruebas radiológicas continúa siendo controvertida. Las diferentes guías clínicas proponen seguimientos, que se diferencian:

El grupo de expertos de ASCO²⁶² así como el CCO (Cancer Care Ontario), recomiendan en la actualidad realizar anamnesis y exploración física cada 3-6 meses durante 5 años; niveles séricos de CEA cada 3-6 meses durante 5 años, TC toraco-abdominal de forma anual durante los 3 primeros años, incluyendo TC pélvico en el CR también de forma anual durante los 3-5 primeros años, la realización de colonoscopia se recomienda repetir al año del diagnóstico y a partir de ahí valorar según los hallazgos (si negativa repetir en 5 años); la recto-sigmoidoscopia cada seis meses de 2 a 5 años si CR y no tratamiento con radioterapia pélvica. Sin embargo estas recomendaciones están sujetas, al riesgo estimado de recurrencia, performance status, y sólo son aplicables al CC estadio II-III.

La American Cancer Society⁴³⁹ recomienda en el seguimiento, realización de anamnesis y examen físico cada 3 meses durante los primeros 2 años, después con periodicidad semestral hasta completar el 5º año; el CEA se recomienda con una periodicidad cada 3-6 meses durante los primeros 2 años, después cada 6 meses hasta completar el 5º año; se recomienda TC toraco-abdomino-pelvica anual durante los 5 años siguientes en

pacientes con CC estadio III o alto riesgo en estadios I-II; la colonoscopia se recomienda repetir al año de diagnóstico; si adenoma con componente maligno (“velloso”) se repetirá de nuevo en un año, sino cada 3 años, por el contrario si adenomas sin componente maligno, se repetirá a los 4 años y si todo normal cada 5 años. Sin embargo en esta guía, no queda muy bien definido el seguimiento para CC estadio I-II de alto riesgo.

La NCCN²⁶³, plantea realizar anamnesis y examen físico cada 3-6 meses los 2 primeros años; después cada 6 meses hasta el 5º año; el CEA cada 3-6 meses durante los dos primeros años (>T2), después cada 6 meses hasta el 5º año; en el caso de la TC se recomienda de forma anual hasta el 5º año, en aquellos casos considerados de alto riesgo o alta probabilidad de recurrencia; la colonoscopia se repetirá al año del diagnóstico y a partir de ahí se planificará en función de los hallazgos (si adenoma no maligno repetir al tercer año y si también normal cada 5 años; si adenoma maligno se repetirá en un año). Estas recomendaciones son para el seguimiento del CC estadio II-III.

Las recomendaciones de ESMO²³² en CC son, anamnesis y examen físico cada 3-6 meses durante 3 años, después cada 6-12 meses hasta completar dos años más; los niveles séricos de CEA se realizarán cada 3-6 meses durante 3 años y después cada 6-12 meses hasta completar 2 años más; la TC toraco-abdominal se realizará cada 6-12 meses hasta los tres años y la colonoscopia se recomienda de forma anual hasta los 3-5 años de seguimiento. Estas recomendaciones están validadas para el cáncer de colon localizado estadio II-III, no así para el estadio I. Así mismo la TC se recomienda para el alto riesgo o alta probabilidad de recurrencia.

Existen otras recomendaciones de otras sociedades como la British Columbia Medical Association, New Zealand o el US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, con alguna variación respecto a las expuestas anteriormente. Pero las anteriormente expuestas son las más importantes y las utilizadas de forma rutinaria en la práctica clínica habitual.

2. OBJETIVOS

Los objetivos de nuestro trabajo son:

- Presentar las características de una serie de pacientes intervenidos de cáncer de colon estadio patológico II-III que recibieron quimioterapia adyuvante en el Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza) y en el Hospital General San Jorge (Huesca) en el período de 2007 a 2010.
- Describir la frecuencia de las características clínico-patológicas de la población a estudio.
- Describir la frecuencia de la expresión inmunohistoquímica del tumor budding, relación estroma-tumor, inestabilidad de microsatélites IMS, p53 y CDX2.
- Describir la frecuencia de las alteraciones moleculares más frecuentes en el cáncer de colon (CC): KRAS, NRAS y BRAF.
- Analizar la correlación entre las características clínico-patológicas, histológicas y moleculares de la población a estudio.
- Investigar el valor pronóstico del tumor budding, relación estroma-tumor, IMS, p53, CDX2, KRAS, NRAS y BRAF, respecto a la supervivencia libre de progresión SLE, supervivencia global SG y situación cáncer específica SCE.

3. MATERIAL Y METODOS

La tesis se fundamenta en un estudio retrospectivo, con una base de datos recogida de forma prospectiva; con datos de 213 pacientes con cáncer de colon estadio II y III de 4 Hospitales de Aragón:

- Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza)
- Hospital Nuestra Señora de Gracia (Zaragoza)
- Hospital Royo Villanova (Zaragoza)
- Hospital General San Jorge (Huesca).

Todos los sujetos fueron intervenidos quirúrgicamente en el Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza) y en el Hospital General San Jorge (Huesca), respectivamente, entre el 1 de enero del año 2007 y el 31 de diciembre del año 2010.

De forma postoperatoria, todos recibieron quimioterapia complementaria adyuvante dado que eran:

- Estadios II patológicos con factores de riesgo: *T4, invasión vascular, invasión perineural, invasión linfática, alto grado (G3), análisis de menos de 12 ganglios, obstrucción intestinal y/o perforación intestinal.*
- Estadios III patológicos

Posteriormente todos los pacientes completaron un seguimiento ambulatorio de al menos cinco años, en las consultas de Oncología Médica, del Hospital de Referencia.

Se extrajeron datos clínicos de las historias clínicas de los pacientes para rellenar los cuadernos de la recogida de datos (CRD). Según el modelo:

FICHA ADYUVANCIA COLÓN 2007 A 2010

NOMBRE Y APELLIDOS.....

NHC..... SEXO. V/M FECHA NACIMIENTO (EDAD)

CLINICA AL DIAGNÓSTICO:

- DOLOR
- OCLUSIÓN INTESTINAL
- HD
- PERDIDA PONDERAL > o < 10%
- ALTERACIÓN DEL RITMO DEPOSICIONAL
- NAÚSEAS/VÓMITOS
- OTROS

FECHA DIAG (colonoscopia/oclusión):.....

LOCALIZACIÓN TUM: derecho-ciego/ transverso/ izdo.-sigma

CEA DIAG CEA POST.....

ESTADIO DTO..... GRADO HISTOLÓGICO.....

FECHA CIRUGÍA URGENCIA: SI/NO. TIPO CIRUGÍA

ESTADIO pT..... N..... GANGLIOS INV/AISLADOS

INV. VASCULAR –SI/NO INV. PERINEURAL- SI/NO INV. LINFÁTICA-SI/NO

MÁRGENES. –R0/R1/R2

BIOMARCADORES

1. MSI .-SI/NO: MLH1/MSH2/MSH6/PMS2
2. P53 %
3. CDX2
4. KRAS. –WT/MUTADO
5. BRAF. –WT/MUTADO

COMPLICACIONES POSTQX

QT ADYUVANTE. SI/NO

CEA INICIO ADY= POST.....

CEA FIN ADY

ESQUEMA QT ADYUVANTE:

NUMERO DE CICLOS.....

- FU IC
- FOLFOX
- XELODA
- XELOX
- RALTITREXED
- TOMOX
- ENSAYO CLINICO.....
- OTROS

FECHA INICIO QT ADY

FECHA FIN QT ADY

ADYUVANCIA COMPLETA. –SI/NO

- TOXICIDAD
- RECHAZO DEL PACIENTE
- OTROS

RETRASO TTO: SI/NO CAUSA

REDUCCIÓN DE DOSIS: SI/NO % CAUSA

TOX QT:

- NEUROTOXICIDAD PERIFERICA 0/1/2/3/4
- DISESTESIAS FARINGO-LARINGEAS SI/NO
- ANEMIA 0/1/2/3/4
- TROMBOPENIA 0/1/2/3/4
- NEUTROPENIA 0/1/2/3/4
- SD PALMO-PLANTAR 0/1/2/3/4
- MUCOSITIS 0/1/2/3/4
- ESTREÑIMIENTO 0/1/2/3/4
- NAUSEAS/VÓMITOS 0/1/2/3/4
- DIARREA 0/1/2/3/4
- HTA 0/1/2/3/4
- ASTENIA 0/1/2/3/4
- TOX HEPÁTICA 0/1/2/3/4
- OTROS

INGRESO HOSPITALARIO DURANTE ADYUVANCIA SI/NO NUM DÍAS.....

RECAÍDA DURANTE LA ADYUVANCIA NO/ SI: LOCALIZACIÓN

SITUACIÓN ACTUAL. –VSE-VCE-MUERTO-PERDIDO

SI MUERTO: CAUSA

FECHA ÚLTIMO CONTROL

RECIDIVA. SI/NO LOCALIZACIÓN.....

FECHA RECIDIVA

TRATAMIENTO DE RECIDIVA

- CIRUGÍA
- RT
- QT
- OTROS

El conjunto de datos que se recogen en el CRD para cada sujeto registrado es el siguiente:

3.1.1. Variables de filiación

Identifican al paciente: estos datos no han estado disponible para mantener la confidencialidad de los mismos.

Entre estos datos se incluyen:

- Nombre y apellidos *
- Numero de historia clínica *
- Sexo
- Fecha de nacimiento
- Edad
- Hospital de Procedencia:
 - Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza)
 - Hospital Nuestra Señora de Gracia (Zaragoza)
 - Hospital Royo Villanova (Zaragoza)
 - Hospital General San Jorge (Huesca)

**Estos datos no están disponibles para mantener la confidencialidad de los sujetos.*

3.1.2. Variables diagnóstico

- Fecha del diagnóstico: la fecha del diagnóstico de la enfermedad bien sea la de la realización de la colonoscopia o el debut mediante oclusión/perforación intestinal.
- Sintomatología al diagnóstico tres posibilidades:
 - Asintomático
 - Oligosintomático: máximo un síntoma clínico
 - Plurisintomático: 2 o > síntomas clínicos.
- Clínica al diagnóstico:
 - Dolor
 - Perdida ponderal $\geq 0 \leq 10\%$
 - Alteración el ritmo deposicional, tendencia al estreñimiento o a la diarrea.
 - Hemorragia digestiva: señalando si alta o baja.
 - Náuseas y/o vómitos.

-Oclusión intestinal y/o perforación intestinal.

-Anemia: cifras de hemoglobina (mg/dl)

- Otros.

**Para el análisis estadístico se tiene en cuenta la posibilidad de combinación entre las distintas manifestaciones clínicas.*

- Localización tumoral al diagnóstico:
 - Derecho-ciego
 - Transverso
 - Izquierdo-sigma.
- Niveles del marcador tumoral CEA ng/mL (antígeno carcino-embriionario).

3.1.3. Variables del tumor

- Estadio al diagnóstico: *sólo incluye pacientes con estadios II y III de CC, que hayan sido intervenidos quirúrgicamente y hayan recibido quimioterapia adyuvante.*
- Grado histológico:
 - Grado 1: bien diferenciado
 - Grado 2: moderadamente diferenciado
 - Grado 3: pobremente diferenciado.
- Estadio postquirúrgico: pT... pN...
- Ganglios invadidos / ganglios aislados
- Invasión vascular: presencia o ausencia
- Márgenes quirúrgicos tumorales:
 - RO: ausencia de infiltración del margen tumoral
 - R1: contacto microscópico con el margen tumoral
 - R2: contacto macroscópico con el margen tumoral.
- Inmunohistoquímica:
 - Inestabilidad de microsatélites: NO/SI → MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2.
 - Tumor budding: pobre / moderado -rico/ desconocido
 - Transición epitelio/mesenquimal: pobre en estroma o rico en estroma
 - Proteína p53: % de expresión
 - CDX2: % de expresión
- Patología molecular:

- KRAS: nativo /mutado: si mutado n° de exón
- NRAS: nativo /mutado: si mutado n° de exón
- BRAF: nativo /mutado: si mutado n° de exón

3.1.4. Variables del tratamiento

- Tipo de cirugía
 - Hemicolectomía derecha.
 - Hemicolectomía derecha ampliada.
 - Tranversectomía.
 - Hemicolectomía izquierda con anastomosis latero-lateral.
 - Hemicolectomía izquierda ampliada.
 - Resección anterior de sigma con anastomosis
 - Sigmoidectomía.
 - Colectomía subtotal
 - Colectomía total.
- Fecha de cirugía.
- Urgencia quirúrgica: si/no/desconocido
- Cirugía: laparotomía/ laparoscopia/ desconocido
- Complicaciones postquirúrgicas: si/ no/ desconocido
- Tipo de complicaciones postquirúrgicas
 - Infección de la herida quirúrgica
 - Íleo paralítico
 - Neumoperitoneo
 - Apendicitis aguda
 - Absceso abdominal
 - Evisceración
 - Peritonitis
 - Seroma
 - Fístula
 - Dolor
 - Dehiscencia de la anastomosis
 - Neumonía

-Otras complicaciones

**En el análisis estadístico se evalúa una combinación de las anteriores.*

- Quimioterapia adyuvante: si/ no/ desconocido
- CEA inicio de la quimioterapia adyuvante: ... ng/mL
- Esquema de quimioterapia adyuvante:
 - 5-Fluoracilo en infusión continua (5-FU IC)
 - FOLFOX
 - XELODA
 - XELOX
 - RALTITREXED
 - TOMOX
 - ENSAYO CLÍNICO
 - OTROS...
- Fecha de inicio de la quimioterapia adyuvante.
- Fecha de fin de la quimioterapia adyuvante.
- CEA fin de la quimioterapia adyuvante: ... ng/mL.
- Retraso tratamiento de quimioterapia: si/ no/ desconocido
- Causa de retraso:
 - Toxicidad
 - Rechazo del paciente
 - Otros
- Número de días de retraso
- Reducción de dosis de quimioterapia: si/ no/ desconocido
- Causa de reducción de dosis
 - Toxicidad
 - Otros
- % de reducción de dosis
- Adyuvancia completa: si/no/ desconocido
- Causas de adyuvancia no completa:
 - Toxicidad
 - Rechazo del paciente
 - Otros
- Toxicidad a la quimioterapia: si/no

- Tipo de toxicidad a la quimioterapia
 - Neurotoxicidad periférica 0/1/2/3/4
 - Disestesias faringo-laríngeas SI/NO
 - Anemia 0/1/2/3/4
 - Trombopenia 0/1/2/3/4
 - Neutropenia 0/1/2/3/4
 - Síndrome palmo-plantar 0/1/2/3/4
 - Mucositis 0/1/2/3/4
 - Estreñimiento 0/1/2/3/4
 - Náuseas y/o vómitos 0/1/2/3/4
 - Diarrea 0/1/2/3/4
 - Hipertensión arterial 0/1/2/3/4
 - Astenia 0/1/2/3/4
 - Toxicidad hepática 0/1/2/3/4
 - Otros

** Las toxicidades a quimioterapia se han clasificado según los Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 National Institutes of Health National Cancer Institute 2010 (consultado 31 Enero 2017). Disponible en: HYPERLINK «<http://ctep.cancer.gov>»<http://ctep.cancer.gov>.*

- Ingreso hospitalario durante la adyuvancia: si/ no/ desconocido
- Número de días de ingreso durante la adyuvancia: ...
- Causas de ingreso durante la adyuvancia.
 - Neutropenia febril
 - Síndrome diarreico
 - Estreñimiento
 - Mal control del dolor
 - Otras complicaciones médicas.

**En el análisis estadístico se tiene en cuenta la combinación de las mismas*

- Recaída durante la adyuvancia: si/no
- Localización de la recaída durante la adyuvancia:
 - Local
 - Hepática

- Pulmonar
- Carcinomatosis peritoneal
- Ganglionar
- Otras localizaciones

**En el análisis estadístico se tiene en cuenta la combinación de las mismas*

3.1.5. Variables de evolución y supervivencia

- Situación actual:
 - Vivo sin enfermedad (VSE)
 - Vivo con enfermedad (VCE)
 - Muerto
 - Perdido
- Fecha de la muerte: ...
- Muerto causas:
 - Enfermedad tumoral
 - Enfermedad no tumoral
 - Otra neoplasia
 - Otra causa
 - Desconocida
- Fecha de último control (alta médica/ muerte): ...
- Alta médica oncológica: si/ no/ perdido
- Recidiva: si/ no/ desconocido
- Localización de la recidiva
 - Local
 - Ganglionar
 - Hepática
 - Pulmonar
 - Peritoneal
 - Ovárica
 - Esplénica
 - Pélvica
 - Otras localizaciones

**En el análisis estadístico se tiene en cuenta la combinación de las mismas*

- Tratamiento de la recidiva:
 - Cirugía
 - Radioterapia
 - Quimioterapia
 - Otros
- Desarrollo de otro tumor primario: si/ no/ desconocido
- Localización del segundo primario:
 - Mama
 - Glándula suprarrenal
 - Pulmón
 - Páncreas
 - Sarcomas
 - Próstata
 - Piel
 - Tiroides
 - Colangiocarcinoma
 - Vejiga
 - Útero
 - Riñón
 - Otros tumores

3.2. ESTUDIO HISTOLÓGICO

Para el estudio de los biomarcadores se utilizan muestra parafinadas del bloque tumoral extraído durante la cirugía tumoral de los pacientes.

En colaboración con el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza) y Hospital General San Jorge (Huesca) se ha realizado el estudio histológico de cada bloque de tejido para valorar la zona tumoral. Con ello se ha estudiado en cada bloque (Tabla 1):

Tabla 1. Inmunohistoquímica (IHQ) y biología molecular.

INMUNOHISTOQUÍMICA	BIOLOGÍA MOLECULAR
MSI: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	KRAS
TUMOR BUDDING	NRAS
TRANSICIÓN EPITELIO-MESENQUIMAL	BRAF
EXPRESIÓN p53	
EXPRESIÓN DE CDX2	

3.2.1. Inmunohistoquímica

3.2.1.1. Inestabilidad de microsatélites (IMS)

Se realiza estudio inmunohistoquímico de las proteínas reparadoras del ADN MLH1, PMS2, MSH2 y MSH6 en cortes histológicos completos de 5 µm montados en portaobjetos adherentes con carga positiva. Las características técnicas se resumen en la tabla 1. Como control de la técnica inmunohistoquímica se utiliza el tejido normal adyacente, prestándose atención, preferentemente, a la inmunorreactividad en los linfocitos. Se valoraron visualmente con microscopio óptico los portaobjetos teñidos, considerando que las proteínas reparadoras muestran tinción conservada si se aprecia, al menos, un 80% de células neoplásicas teñidas. En caso contrario, el caso se considera negativo para dichas proteínas (tabla 2).

Tabla 2. Determinación de IMS: MLH1, PMS2, MSH2 y MSH6.

Anticuerpo	Casa comercial	Clon	Concentración	Recuperación antigénica	Incubación anticuerpos
MLH1	Dako	ES05	Prediluido	FLEX TRS HIGH 20 minutos a 95° C	20 min
PMS2	Dako	EP51	Prediluido	FLEX TRS HIGH 20 minutos a 95° C	30 min
MSH2	Dako	FE11	Prediluido	FLEX TRS HIGH 20 minutos a 95° C	20 min
MSH6	Dako	EP49	Prediluido	FLEX TRS HIGH 20 minutos a 95° C	20 min

Los estudios se llevaron a cabo en un laboratorio participante en un control de calidad externo con resultados adecuados.

Detección de la inestabilidad microsatélites: se estudian los microsatélites de ADN de 213 muestras de tumorales. La extracción y purificación de ADN de las muestras se efectúa con el *kit QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN, Cat. N° 51304)*. Se realiza la PCR (reacción de cadena de la polimerasa) en un termociclador *MJ Research*, con primers de secuencia específica para cada uno de los microsatélites consenso: BAT 25, BAT 26, D2S 123, D5S 346, D17S 250. Se determina la presencia de producto amplificado mediante una electroforesis en gel de agarosa al 2%, teñido con bromuro de etidio. Para visualizar la inestabilidad genética de los marcadores estudiados, el amplicón fue sometido a una carrera electroforética vertical en gel poliacrilamida, teñido con nitrato de plata.

3.2.1.2. Tumor Budding

La metodología para valorar el gemación tumoral o tumor budding (TB) muestra una gran variabilidad. Si bien puede considerarse como la primera la descrita por Nakamura, en este estudio se emplea otra basada en métodos inmunohistoquímico y que proporciona un valor cuantitativo.

En este método se observan al microscopio todos los cortes histológicos del tumor y se selecciona el que visualmente se valora con mayor número de yemas tumorales. En dicho bloque se realiza estudio inmunohistoquímico frente a citoqueratina AE1-AE3 (características metodológicas en tabla 2). Posteriormente se seleccionan los 10 campos de gran aumento con mayor número de yemas y se proporciona el dato numérico. Se considera tumor budding de alto grado si supera las 100 yemas en 10 campos de gran aumento (tabla 3).

Tabla 3: Determinación de tumor Budding

Anticuerpo	Casa comercial	Clon	Concentración	Recuperación antigénica	Incubación anticuerpos
CK AE1-AE3	Roche	AE1+AE3	Prediluido	CC1 36 minutos a 95° C	32 minutos

Los estudios se llevaron a cabo en un laboratorio participante en un control de calidad externo con resultados adecuados.

3.2.1.3. Transición epitelio-mesenquimal

La transición epitelio-mesenquima es considerada como las áreas desdiferenciadas del tumor, puede graduarse con hematoxilina-eosina en el frente invasivo del tumor. El uso de una citoqueratina o un cóctel de citoqueratinas mejoran la reproductibilidad, sobre todo en situaciones de mucha inflamación, necrosis o fibrosis. Se considera que el tumor budding es la expresión morfológica de la transición epitelio-mesenquima.

3.2.1.4. p53

Inmunohistoquímicamente, el diagnóstico de las alteraciones de p53 se basa en la detección de las proteínas p53 mutantes que tienen una vida media mucho más larga que la proteína de tipo salvaje.

La determinación inmunohistoquímica es posible mediante la detección de la acumulación de p53 mutante principalmente en el núcleo celular, aunque también existen estudios que han documentado expresión citoplasmática de proteína p53. En condiciones normales la proteína p53 se encuentra principalmente en el citoplasma, donde puede asociarse a ribosomas participando en el control de la translocación proteica.

La detección inmunohistoquímica de un determinado antígeno, como puede ser p53, depende de muchas variables: niveles de antígeno, afinidad del anticuerpo, duración de la incubación, sensibilidad en la detección y la fijación. El anticuerpo debe ser lo más específico posible y carecer de reactividad cruzada con otras proteínas celulares. Numerosos anticuerpos monoclonales que reconocen un epítipo generalmente compartido por la proteína p53 normal y mutante han sido comercializados.

La valoración inmunohistoquímica se basó en un H-score. Dicho sistema de puntuación es el producto del porcentaje de células neoplásicas con inmunorreactividad nuclear por la intensidad de la tinción, con valores que oscilan entre 0 y 300 (tabla 4).

Tabla 4. Determinación de p53.

Anticuerpo	Casa comercial	Clon	Concentración	Recuperación antigénica	Incubación anticuerpos
P53	Roche	D0-7	Prediluido	CC1 36 minutos a 95° C	60 minutos

Los estudios se llevaron a cabo en un laboratorio participante en un control de calidad externo con resultados adecuados, considerándose como punto de corte 50⁴⁴⁰.

3.2.1.5. CDX2

Las características metodológicas de la determinación inmunohistoquímica de CDX2 se recogen en la tabla 5.

La valoración inmunohistoquímica se basó en un H-score. Dicho sistema de puntuación es el producto del porcentaje de células neoplásicas con inmunorreactividad nuclear por la intensidad de la tinción, con valores que oscilan entre 0 y 300.

Tabla 5. Determinación de CDX2.

Anticuerpo	Casa comercial	Clon	Concentración	Recuperación antigénica	Incubación anticuerpos
CDX2	Roche	EPR2764Y	Prediluido	CC1 20 minutos a 95° C	36 minutos

Los estudios se llevaron a cabo en un laboratorio participante en un control de calidad externo con resultados adecuados, considerándose como punto de corte 20: negativo <20 y positivo ≥ 20 ⁴⁴¹.

3.2.2. Biología molecular

3.2.2.1. KRAS/NRAS

Para el estudio del estado mutacional de KRAS en los codones 12, 13, 59 y 61 se utiliza el sistema COBAS® a partir de ADN obtenido de tejido con cáncer de colon (CC) humano embebido en parafina y fijado en formalina. En todos los casos se estima el porcentaje de células neoplásicas. Para evitar contaminaciones y productos inhibidores de la PCR se realiza macrodissección guiada por visión microscópica de los carcinomas.

Los estudios se llevaron a cabo en un laboratorio participante en un control de calidad externo con resultados adecuados.

Para el estudio del estado mutacional del gen KRAS en los codones 117 y 146 y del gen NRAS en los codones 12, 13, 59, 61, 117 y 146 se utiliza el kit LightMix en el sistema comercial COBAS® 4800. En todos los casos se estima el porcentaje de células neoplásicas. Para evitar contaminaciones y productos inhibidores de la PCR se realiza macrodissección guiada por visión microscópica de los carcinomas. Los estudios se llevaron a cabo en un laboratorio participante en un control de calidad externo con resultados adecuados.

3.2.2.2. BRAF

BRAF ha sido determinado mediante una técnica basada en la RT-qPCR. En esta técnica se utiliza un termociclador que lleva incorporado un lector de fluorescencia con el que es posible cuantificar el ADN sintetizado en cada momento. Entre las ventajas del método de RT-qPCR destaca la alta sensibilidad, que es mayor que con la secuenciación bidireccional de Sanger. Es un método sencillo y rápido. Su mayor inconveniente es que solo detecta mutaciones conocidas. Sin embargo, teniendo en cuenta que en el momento actual las mutaciones de BRAF más frecuentes son la V600E (40-60%) y la V600K (20%), y que ambas son subsidiarias de tratamientos con inhibidores de BRAF, esta técnica es óptima para identificar este tipo de mutaciones. La sonda que se ha utilizado para la determinación de mutaciones de BRAF ha sido la sonda TaqMan®.

El prototipo de sonda TaqMan® para la determinación de mutaciones BRAF utiliza la prueba diagnóstica COBAS® 4800 BRAF/V600, que está aprobada por la Agencia de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) y tiene el sello de Conformidad Europea (CE). A pesar de ser una prueba inicialmente diseñada para determinar mutaciones en V600E, también es capaz de detectar el 70% de las mutaciones en V600K, así como las mutaciones de V600D y V600E2.

En todos los casos se estima el porcentaje de células neoplásicas. Para evitar contaminaciones y productos inhibidores de la PCR se realiza macrodissección guiada

por visión microscópica de los carcinomas. Los estudios se llevaron a cabo en un laboratorio participante en un control de calidad externo con resultados adecuados.

Entre sus ventajas destacan que es una técnica muy rápida, ya que es posible realizarla en menos de 8h, permite analizar lotes de 3 muestras sin disminuir el rendimiento de los reactivos y obtiene un resultado objetivo mediante la elaboración de informes automáticos, sin la necesidad de interpretar las curvas de amplificación por parte del usuario.

3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Como programa estadístico se utiliza la aplicación SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences, Inc. Chicago, Illinois, USA) en su versión 16 para Windows®.

3.3.1. Estadística descriptiva

Para el análisis descriptivo de las variables cuantitativas se emplean, como índices de tendencia central y de dispersión: la media aritmética y su desviación típica – representados como \bar{x} (DE)- o la mediana y el rango intercuartílico –representados como Md (IQR)- , en función de asumirse, o no, el supuesto de la normalidad de las distribuciones, determinado mediante el test de Kolmogorov-Smirnov (K-S).

Para las variables categóricas se utilizan sus frecuencias absolutas y relativas en tantos por ciento.

La representación gráfica de las variables cuantitativas se efectúa mediante figuras de: barras, cajas o líneas; para las variables categóricas se utilizan figuras de: barras de frecuencia o sectores; y, para los estudios de supervivencia, la curva de supervivencia acumulada generada por las tablas de supervivencia.

3.3.2. Estadística inferencial

La medida de asociación entre dos variables categóricas se efectúa mediante la χ^2 de Pearson, o la prueba exacta de Fisher si ambas son dicotómicas.

Para determinar la asociación entre una variable independiente dicotómica y dependiente cuantitativa de distribución paramétrica (K-S) se emplea la t de Student para muestras independientes. Se valora el efecto mediante la diferencia de medias, y la precisión mediante el intervalo de confianza del 95%. Si la variable dependiente vulnera

el supuesto de la normalidad (K-S) se emplea el test U de Mann Whitney. La medida del efecto se valora mediante la diferencia de las medianas.

La medida de asociación entre una variable independiente politómica y dependiente cuantitativa se estima con el test F de Snedecor (ANOVA de una vía) o con el de Kruskal Wallis, dependiendo del carácter gaussiano o no (K-S), respectivamente, de dicha variable cuantitativa. Las comparaciones múltiples “post hoc” se efectúan mediante el test de Bonferroni, para distribuciones paramétricas, o con el test de las medianas, para distribuciones no paramétricas, previa corrección del nivel de significación estadística según el número de comparaciones.

En todos los casos, como grado de significación estadística se considera un valor de $p < 0,05$.

3.3.3. Análisis de supervivencia

La supervivencia se analiza mediante el método de Kaplan y Meier o de estimación del producto límite. El método utiliza el concepto de probabilidad condicionada, calculando la probabilidad de que, habiendo llegado vivo al final del intervalo “k”, sobreviva también al “k+1”. El producto de estas probabilidades condicionadas sucesivas de cada intervalo, irá proporcionando las tasas acumuladas de supervivencia, desde el comienzo del estudio hasta el final de cada uno de ellos.

Se consideran “casos censurados”, aquellos en los que no se ha producido la muerte y/o en los que no se ha completado el seguimiento a tiempo completo.

La supervivencia es analizada en función de las distintas variables expuestas. Los resultados se expresaron en porcentajes de supervivencia acumulada a 5 años, desde la fecha del diagnóstico.

Se obtienen las tablas de supervivencia, el tiempo medio de supervivencia en meses, así como las curvas de supervivencia, (función de supervivencia acumulada).

La influencia de las diferentes variables en la supervivencia se analiza mediante el método de Log Rank (Mantel-Cox). Los niveles de significación utilizados son del 0,05 y del 0,001.

Supervivencia a tiempo completo o supervivencia específica

Es la tasa de supervivencia acumulada definida como el tiempo de vida entre el diagnóstico y la muerte del paciente, exclusivamente, por causa de la progresión tumoral. Nos permite comparar la expectativa de vida del paciente con cáncer con la de otro individuo sin cáncer.

Análisis de Cox

Para valorar el efecto de más de un factor pronóstico sobre la mortalidad se emplea un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox.

Se seleccionaron para participar en este modelo todos aquellos potenciales factores pronósticos que obtuvieron un valor de $p < 0,250$ en los estudios bivariados realizados mediante el método Log Rank.

Las variables categóricas fueron transformadas en variables "dummy", estableciéndose los correspondientes puntos de corte, determinándose k-1 niveles, mediante método parcial; en todo momento el nivel de referencia ha sido el primero.

Mediante este análisis se establece una jerarquía entre los distintos factores pronósticos. La estabilidad del modelo se asegura mediante la introducción de las variables con el sistema de Wald.

Siempre se ha trabajado con un nivel de significación $p < 0,05$. No obstante, hay autores que para los fenómenos biológicos admiten un nivel de significación menos restrictivo.

El sistema proporciona todos los pasos, con las variables introducidas en cada uno de ellos hasta que se obtiene una ecuación final con las variables significativas (proporciona los coeficientes y sus intervalos de confianza del 95%).

3.3.4. Aspectos éticos y legales

Este trabajo respeta las normas éticas y legales aplicables a este tipo de estudios y sigue las normas de buena práctica clínica en su realización según la Ley 14/2007, de 4 de julio, de Investigación Biomédica.

3.3.5. Confidencialidad

Previo a la realización del estudio, se solicitó y obtuvo la autorización del CEICA (Comité Ético de la Investigación Clínica de Aragón) , con fecha del 30/04/2014 y acta nº8 /2014, con la finalidad de realizar la presente Tesis Doctoral.

Todos los hallazgos obtenidos en esta investigación se mantendrán confidenciales, garantizando el cumplimiento de los principios establecidos en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999, de 13 de diciembre y facilitando el ejercicio de los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición. Los sujetos del estudio se identificaron sólo con sus iniciales y el número de sujeto en el estudio. En caso de publicación de los resultados del estudio no se revelará la identidad de los pacientes.

4. RESULTADOS

4.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

4.1.1. Características epidemiológicas de la población

En este estudio se ha evaluado 213 casos pacientes (p) con cáncer de colon (CC) estadios patológicos II-III de dos Hospitales de Aragón (población total =PT), el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (población 1=P1) y el Hospital General San Jorge de Huesca (población 2=P2).

De los 213 casos analizados, 156 han correspondido al Hospital Universitario Miguel Servet (P1) y 57 al Hospital General San Jorge (P2).

En relación al sexo, en la PT evaluada, 137 eran varones (64,3%) y 76 eran mujeres (35,7%). En la P1, 96 eran varones (61,5%) y 60 mujeres (38,5%); mientras que en la P2, 41 eran varones (71,9%) y 16 mujeres (28,1%). *Tabla 6.*

Tabla 6. Distribución por sexo PT, P1 y P2

SEXO	PT	P1	P2
VARONES	137p (64,3%)	96p (61,5%)	41p (71,9%)
MUJERES	76p (35,7%)	60p (38,5%)	16p (28,1%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Respecto a la edad, la mediana del grupo fue de 65 años, oscilando entre los 33 y los 79 años para la PT. En la P1, la mediana de edad fue de 67 años, oscilando entre los 33 y los 79 años, al igual que el total del grupo; mientras que en la P2, la mediana de edad fue de 62 años, oscilando entre los 46 y 78 años. *Tabla 7.*

Tabla 7. Distribución por edad PT, P1 y P2

EDAD	PT	P1	P2
MEDIANA	65 años	67 años	62 años
RANGO	33 a 79 años	33 a 79 años	46 a 78 años

La evaluación de la edad de forma agrupada, considerando por un lado pacientes con edad inferior a los 65 años y por otro pacientes con edad \geq a 65 años, en la PT, 104 p (48,8%) tenían menos de 65 años, mientras que los otros 109p (51,2%) tenían \geq a 65 años. En la P1 66 p (42,3%) tenían una edad inferior a los 65 años, mientras que 90 p

(57,7%) tenían \geq a 65 años. En la P2 38 p (66,7%) tenían una edad inferior a 65 años, mientras que los otros 19 (33,3%) tenían una edad \geq a 65 años. *Tabla 8.*

Tabla 8. Distribución por edad agrupada PT, P1 y P2

EDAD AGRUPADA	PT	P1	P2
< 65 AÑOS	104p (48,8%)	66p (42,3%)	38p (66,7%)
\geq 65 AÑOS	109p (51,2%)	90p (57,7%)	19p (33,3%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

De los 213p evaluados, 47p (22,1%) habían sido diagnosticados en el 2007, 52p (24,4%) en el año 2008 y 2009 respectivamente y 62 p (29,1%) en el año 2010. De la P1 36p (23,1%) habían sido diagnosticados en el año 2007, 38p (24,4%) en el 2008, 40 p (25,6%) en el 2009 y 42p (26,9%) en el 2010. De la P2 11p (19,3%) fueron diagnosticados en el año 2007, 14p (24,6%) en el 2008, 12p (21,1%) en el 2009 y 20p (35,1%) en el 2010. *Tabla 9.*

Tabla 9. Distribución por el año de diagnóstico PT, P1 y P2

AÑO DIAGNÓSTICO	PT	P1	P2
2007	47p (22,1%)	36p (23,1%)	11p (19,3%)
2008	52p (24,4%)	38p (24,4%)	14p (24,6%)
2009	52p (24,4%)	40p (25,6%)	12p (21,1%)
2010	62p (29,1%)	42p (26,9%)	20p (35,1%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

4.1.2. Manifestaciones clínicas al diagnóstico

Para valorar la clínica al debut diagnóstico se ha considerado:

- Pacientes asintomáticos, aquellos que no tenían ningún síntoma o el hallazgo fue incidental
- Pacientes poco sintomáticos u oligosintomáticos, aquellos que sólo presentaban un síntoma

- Pacientes muy sintomáticos, aquellos que presentaban dos o más síntomas clínicos.

De la PT evaluada 46p (21,6%) estaban asintomáticos, 123p (57,7%) poco sintomáticos y 44p (20,7%) muy sintomáticos. En la P1, 32p (20,5%) estaban asintomáticos, 90p (57,7 %) poco sintomáticos y 34p (21,8%) muy sintomáticos. Mientras que en la P2, 14p (24,6%) estaba asintomáticos, 33p (57,9%) poco sintomáticos y 10p (17,5%) muy sintomáticos. *Tabla 10.*

Tabla 10. Distribución según clínica al diagnóstico PT, P1 y P2

CLÍNICA	PT	P1	P2
ASINTOMÁTICO	46p (21,6%)	32p (20,5%)	14p (24,6%)
OLIGOSINTOMATICO	123p (57,7%)	90p (57,7%)	33p (57,9%)
MUY SINTOMÁTICOS	44p (20,7)	34p (21,8%)	10p (17,5%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Se ha evaluado la clínica de acuerdo a los síntomas más frecuentes en el CC:

- dolor abdominal
- alteración del ritmo deposicional,
- síndrome constitucional,
- hemorragia digestiva baja (HDB)
- oclusión intestinal¹⁶⁸.

De la PT, 66p (31%) presentaban dolor abdominal al diagnóstico, de la P1, lo presentaban 52p (33,3%), mientras que la P2. lo presentaban 14p (24,6%). *Tabla 11.*

Respecto a la alteración del ritmo deposicional de la PT, lo presentaban 112p (52,6%), de la P1, 77p (49,4%) y de la P2 35p (61,4%). *Tabla 11.*

Presentaban síndrome constitucional al diagnóstico, 34p (16%) de la PT, 23p (14,7%) de la P1 y 11p (19,3%) de la P2. *Tabla 11.*

Debutaron con presencia de HDB, 56p (26,3%) de la PT, 41p (26,3%) de la P1 y 15p (26,3%) de la P2. *Tabla 11.*

La oclusión intestinal fue el debut inicial en 44p (20,7%) de la PT, en 32p (20,5%) de la P1 y en 12p (21,1%) de la P2. *Tabla 11.*

Tabla 11. Distribución por clínica en PT, P1 y P2

CLÍNICA	PT	P1	P2
DOLOR ABDOMINAL	66p (31%)	52p (33,3%)	14p (24,6%)
ALT. RITMO DEPOSICIONAL	112p (52,6%)	77p (49,4%)	35p (61,4%)
SDE CONSTITUCIONAL	34p (16%)	23p (14,7%)	11p (19,3%)
HDB	56p (26,3%)	41p (26,3%)	15p (26,3%)
OCCLUSIÓN INTESTINAL	44p (20,7%)	32p (20,5%)	12p (21,1%)

El parámetro de síndrome constitucional se ha evaluado en función a una pérdida ponderal $<$ o \geq al 10% de peso en los últimos seis meses. En relación a esto, de la PT 34p (16%) presentaron síndrome constitucional de los cuales en 7p (20,6%) presentaba una pérdida $<$ 10%, mientras que en 27p (79,4%) la pérdida ponderal fue \geq al 10%. En la P1, de los 23p (14,7%) que presentaron síndrome constitucional, 4p (17,4%) presentaba una pérdida $<$ 10%, mientras que en 19p (82,6%) la pérdida ponderal fue \geq al 10%. En la P2, de los 11p (19,3%) que presentaron síndrome constitucional, 3p (27,3%) presentaba una pérdida $<$ 10%, mientras que en 8p (72,7%) la pérdida ponderal fue \geq al 10%. *Tabla 12.*

Tabla 12. Distribución de síndrome constitucional según pérdida ponderal PT, P1 y P2

SDE CONSTITUCIONAL	PT	P1	P2
$<$ 10%	7p (20,6%)	4p (17,4%)	3p (27,3%)
10%	27p (79,4%)	19p (82,6%)	8p (72,7%)
TOTAL	34p	23p	11p

De forma independiente se ha evaluado también, el debut como oclusión intestinal o como perforación intestinal, que se presentó en la PT en 7p (3,3%). A la P1, correspondieron 6 casos (3,8%) y a la P2, 1 caso (1,7%). *Tabla 13.*

Tabla 13. Distribución por debut como oclusión/perforación intestinal PT, P1 y P2

PERFORACIÓN INTESTINAL	PT	P1	P2
SI	7p (3,3%)	6p (3,8%)	1p (1,8%)

4.1.3. Parámetros analíticos al diagnóstico

Se tuvieron en cuenta dos parámetros clínicos al diagnóstico:

-Los niveles de hemoglobina (Hb: mg/dl)

-Los niveles de Antígeno Carcinoembrionario (CEA: ng/mL)

Se establecieron cuatro subgrupos en función de los niveles de Hb al diagnóstico.

- Hb \geq a 12 mg/dl
- Hb 10-12 mg/dl
- Hb 8-10 mg/dl
- Hb < 8 mg/dl

Los valores según el grupo de niveles de hemoglobina quedan representados en la tabla siguiente. *Tabla 14.*

Tabla 14. Distribución según los valores de Hb (mg/dl) al diagnóstico en PT, P1 y P2

Hb (mg/dl)	PT	P1	P2
12 mg/dl	124p (58,2%)	83p (53,2%)	41p (71,9%)
10-12 mg/dl	48p (22,5%)	42p (26,9%)	6p (10,5%)
8-10 mg/dl	30p (14,1%)	22p (14,1%)	8p (14%)
< 8 mg/dl	11p (5,2%)	9p (5,8%)	2p (3,5%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Con fines de relación con el pronóstico, se ha evaluado la Hb de forma agrupada en dos poblaciones tomando como punto de corte una Hb < a 10 o \geq a 10 mg/dl. En la PT, 41p (19,2%) tenían cifras < a 10 mg/dl, mientras que en al P1, 31p (19,9%) presentaban cifras de Hb al diagnóstico < a 10 mg/dl, y en la P2, 10p (17,5%) presentaban cifras < 10 mg/dl. *Tabla 15.*

Tabla 15. Distribución según cifras de Hb agrupada en PT, P1 y P2

Hb AGRUPADA	PT	P1	P2
< 10 mg/dl	41p (19,2%)	31p (19,9%)	10p (17,5%)
≥10 mg/dl	172p (80,8%)	125p (80,1%)	47p (82,5%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

El CEA se ha evaluado de acuerdo a su valor pronóstico, si niveles de CEA ≥ 5 ng/mL se ha relacionado en diferentes estudios con mal pronóstico¹⁹²⁻¹⁹⁸.

En la PT 74p (34,7%) presentaban un CEA ≥ 5 ng/mL. En la P1, 45p (28,8%) presentaban un CEA ≥ 5 ng/mL, mientras que en la P2, 29p (50,9%) presentaban un CEA diagnóstico ≥ 5 ng/mL. *Tabla 16.*

Tabla 16. Distribución de CEA sérico (ng/mL) al diagnóstico en PT, P1 y P2

CEA (ng/mL)	PT	P1	P2
< 5 ng/mL	139p (65,3%)	111p (71,2%)	28p (49,1%)
≥5 ng/mL	74p (34,7%)	45p (28,8%)	29p (50,9%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

La media del nivel sérico de CEA en la PT, fue de 8.5 ng/mL oscilando entre 0,3 y 176 ng/mL. Para la P1, la media de CEA sérico al diagnóstico fue de 8.49 ng/mL, oscilando de 0,3-176, mientras que para P2, fue de 8.53 ng/mL, oscilando de 2-32 ng/mL. *Tabla 17.*

Tabla 17. CEA sérico (ng/mL) media y rango de distribución PT, P1 y P2

CEA sérico (ng/mL)	PT	P1	P2
MEDIA	8,5 ng/mL	8,49 ng/mL	8,53 ng/mL
MEDIANA	4 ng/mL	3,7 ng/mL	5,75 ng/mL
RANGO	0,3-176 ng/mL	0,3-176 ng/mL	2-32 ng/mL

4.1.4. Localización tumoral, grado histológico y estadio al diagnóstico

Respecto a la localización tumoral en relación a su implicación pronóstica, se ha evaluado si el tumor inicial afectaba:

- Colon derecho: ciego, colon ascendente, ángulo hepático y transversal proximal.
- Colon izquierdo: transversal distal, ángulo esplénico y sigma.

De los 213 casos analizados al diagnóstico, 107p (50,2%) presentaban el tumor en el colon izquierdo y 106p (49,8%) en el colon derecho. Entre los 156 casos analizados en la P1, en 81p (51,9%) el tumor se localizaba en colon izquierdo y en 75p (48,1%) en colon derecho, y de los 57 casos evaluados en la P2, en 26p (45,6%) el tumor se localizaba en el colon izquierdo y en 31p (54,4%) en el colon derecho. *Tabla 18.*

Tabla 18. Distribución por localización tumoral PT, P1 y P2

LOCALIZACIÓN TUMORAL	PT	P1	P2
COLON IZQUIERDO	107p (50,2%)	81p (51,9%)	26p (45,6%)
COLON DERECHO	106p (49,8%)	75p (48,1%)	31p (54,4%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Respecto a la gradación histológica³³⁹⁻³⁴², evaluada en la biopsia de la colonoscopia, en la PT, 48p (22,5%) presentaban tumor bien diferenciado o grado I (g1), 145p (68,1%) tumor moderadamente diferenciado o grado II (g2) y 20p (9,4%) tumor poco diferenciado grado III (g3). La distribución en la P1, de acuerdo a la diferenciación tumoral fue: 42p (26,9%) presentaban tumor g1, 99p (63,5%) g2 y 15p (9,6%) g3. En la P2, 6p (10,5%) g1, 46p (80,7%) g2 y 5p (8,8%) g3. *Tabla 19.*

Tabla 19. Distribución según grado histológico tumoral en PT, P1 y P2

GRADO HISTOLOGICO	PT	P1	P2
GRADO 1 O BIEN DIFERENCIADO	48p (22,5%)	42p (26,9%)	6p (10,5%)
GRADO 2 O MODERADAMENTE DIFERENCIADO	145p (68,1%)	99p (63,5%)	46p (80,7%)
GRADO 3 O POCO DIFERENCIADO	20p (9,4%)	15p (9,6%)	5p (8,8%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

En relación al estadiaje diagnóstico, 71p (33,3%) fueron clasificados como estadio II, y 142p (66,7%) como estadio III al diagnóstico. De los cuales la P1, 51p (32,7%) eran estadios II y 105p (67,3%) eran estadios III. En la P2, 20p (35,1%) eran estadios II y 37p (64,9%) eran estadios III al diagnóstico. *Tabla 20.*

Tabla 20. Distribución según estadiaje al diagnóstico en PT, P1 y P2

ESTADIAJE DIAGNÓSTICO	PT	P1	P2
ESTADIO II	71p (33,3%)	51p (32,7%)	20p (35,1%)
ESTADIO III	142p (66,7%)	105p (67,3%)	37p (64,9%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

4.1.5. Cirugía

Tipo, urgencia quirúrgica, laparoscopia/laparotomía, prótesis digestiva, complicaciones post-quirúrgicas y tipo de complicaciones.

En relación a la cirugía, se han analizado varios parámetros, que incluyen: *la técnica quirúrgica, cirugía de urgencia, laparoscopia/laparotomía, colocación de prótesis digestiva; así como las complicaciones postquirúrgicas.*

En relación a la técnica quirúrgica empleada se ha clasificado: *Tabla 16*

- Hemicolecotomía derecha
- Hemicolecotomía derecha ampliada

- Hemicolectomía izquierda.
- Hemicolectomía izquierda ampliada
- Sigmoidectomía

3. Colectomía subtotal

Tabla 21. Distribución según el tipo de técnica quirúrgica en PT, P1 y P2

TÉCNICA QUIRÚRGICA	PT	P1	P2
HEMICOLECTOMÍA DERECHA	49p (23%)	41p (26,3%)	8p (14%)
HEMICOLECTOMÍA DERECHA AMPLIADA	44p (20,7%)	33p (21,1%)	11p (19,3%)
HEMICOLECTOMÍA IZQUIERDA	19p (8,9%)	15p (9,6%)	4p (7%)
HEMICOLECTOMIA IZQUIERDA AMPLIADA	30p (14,1%)	13p (8,3%)	18p (31,6%)
SIGMOIDECTOMIA	61p (28,6%)	45p (28,9%)	15p (26,3%)
COLECTOMÍA SUBTOTAL	10p (4,7%)	9p (5,8%)	1p (1,8%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Se practicó cirugía urgente, en 42p (19,7%) de la PT. En la P1, se practicó cirugía de urgencia en 30p (19,2%) y en la P2, en 12p (21,1%). *Tabla 22.*

Tabla 22. Distribución según cirugía de urgencia en PT, P1 y P2

CIRUGÍA DE URGENCIA	PT	P1	P2
SI	42p (19,7%)	30p (19,2%)	12p (21,1%)
NO	171p (80,3%)	126p (80,8%)	45p (78,9%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Se intervinieron mediante laparoscopia 41p (19,2%) de la PT, mediante laparotomía 163p (76,5%), y la técnica sino figuraba en protocolo quirúrgico ni en historia clínica, se consideró desconocida, siendo este el caso en 9p (4,2%) de la PT. En la P1, a 22p (14,1%) se les practico laparoscopia, a 125p (80,1%) laparotomía y en 9p (5,8%) este

parámetro fue desconocido. Mientras que en la P2, 19p (33,3%) fueron sometidos a laparoscopia y en el resto la intervención se practicó mediante laparotomía. *Tabla 23.*

Tabla 23. Distribución según laparoscopia, laparotomía o desconocida en PT, P1 y P2

TÉCNICA	PT	P1	P2
LAPAROSCOPIA	41p (19,2%)	22p (14,1%)	19p (33,3%)
LAPAROTOMIA	163p (76,5%)	125p (80,1%)	38p (66,7%)
DESCONOCIDA	9p (4,2%)	9p (5,8%)	0
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Fue necesaria la colocación de prótesis digestiva, en 12p (5,6%) de la PT, en 7p (4,5%) de la P1 y en 5p (8,8%) de la P2, siendo en todos los casos la causa la obstrucción intestinal. *Tabla 24.*

Tabla 24. Distribución según la necesidad de prótesis digestiva en PT, P1 y P2

PRÓTESIS	PT	P1	P2
SI	12p (5,6%)	7p (4,5%)	5p (8,8%)
NO	201p (94,4%)	149p (95,5%)	52p (91,2%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Respecto a las complicaciones postquirúrgicas, las presentaron 33p (15,5%) de la PT, 24p (15,4%) de la P1 y 9p (15,8%) de la P2. *Tabla 25.*

Tabla 25. Distribución según complicaciones postquirúrgicas en PT, P1 y P2

COMPLICACIONES POST-QUIRÚRGICAS	PT	P1	P2
SI	40p (18,8%)	29p (18,6%)	11p (19,3%)
NO	173p (81,2%)	127p (81,4%)	46p (80,7%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Entre las complicaciones recogidas en historia clínica, las más frecuentes fueron: infección de la herida quirúrgica, dehiscencia de la anastomosis (fuga anastomótica), íleo paralítico, absceso abdominal y seroma postquirúrgico. A continuación, en la siguiente tabla se detallan todas las complicaciones postquirúrgicas y su frecuencia.

Tabla 26.

Tabla 26. Distribución según complicaciones postquirúrgicas en PT, P1 y P2

COMPLICACIONES POST-QUIRÚRGICAS	PT	P1	P2
Infección de herida quirúrgica	9p (22,5%)	6p (20,7%)	3p (27,3%)
Dehiscencia: fuga anastomótica	5p (12,5%)	2p (6,9%)	3p (27,3%)
Íleo paralítico	4p (10%)	2p (6,9%)	2p (18,2%)
Absceso abdominal	3p (7,5%)	3p (10,3%)	0
Peritonitis fecaloidea	2p (5%)	2p (6,9%)	0
Seroma postquirúrgico	2p (5%)	2p (6,9%)	0
Evisceración	1p (2,5%)	1p (3,5%)	0
Neumoperitoneo	1p (2,5%)	1p (3,5%)	0
Apendicitis aguda	1p (2,5%)	1p (3,5%)	0
Síndrome de intestino corto	1p (2,5%)	1p (3,5%)	0
Síndrome constitucional	1p (2,5%)	1p (3,5%)	0
Neumonía	3p (7,5%)	2p (6,9%)	1p (9,1%)
Dolor postquirúrgico mal controlado	7p (17,5%)	5p (17,3%)	2p (18,2%)
Total	40p	29p	11p

4.1.6. Estudio histopatológico del tumor

El estudio histo-patológico concluyó que 57p (26,8%) eran estadios II patológicos y 156p (73,2%) estadios III patológicos en la PT. En la P1, 43p (27,6%) eran estadios II y 113p (72,4%) eran estadios III; mientras que en la P2, 14p (24,6%) eran estadios II y 43p (75,4%) eran estadios III patológicos, respectivamente. *Tabla 27.*

Tabla 27. Distribución según estadio patológico PT, P1 y P2

ESTADIAJE PATOLÓGICO	PT	P1	P2
ESTADIO II	57p (26,8%)	43p (27,6%)	14p (24,6%)
ESTADIO III	156p (73,2%)	113p (72,4%)	43p (75,4%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

De acuerdo a la afectación T: profundidad de la afectación tumoral, en la 8ª edición TNM las poblaciones se clasificaban según la tabla que figura a continuación. *Tabla 28.*

Tabla 28. Distribución según la afectación T patológica en PT, P1 y P2

AFECCIÓN T	PT	P1	P2
pT2	22p (10,3%)	15p (9,6%)	7p (12,3%)
pT3	120p (56,3%)	91p (58,3%)	29p (50,9%)
pT4a	65p (30,5%)	45p (28,8%)	20p (35,1%)
pT4b	6p (2,8%)	5p (3,2%)	1p (1,8%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

De acuerdo a la afectación N: ganglios linfáticos regionales afectos, en la 8ª edición TNM las poblaciones se clasificaron según la tabla que figura a continuación. *Tabla 29.*

Tabla 29. Distribución según la afectación N patológica en PT, P1 y P2

AFECCIÓN N	PT	P1	P2
pN0	57p (26,8%)	43p (27,6%)	14p (24,6%)
pN1a	60p (28,2%)	43p (27,6%)	17p (29,8%)
pN1b	50p (23,5%)	36p (23,1%)	14p (24,6%)
pN1c	10p (4,7%)	4p (2,6%)	6p (10,5%)
pN2a	23p (10,8%)	19p (12,2%)	4p (7%)
pN2b	13p (6,1%)	11p (7,1%)	2p (3,5%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Valorando que la afectación ganglionar es un importante factor pronóstico²⁹¹⁻³⁰⁷ en el CC, se clasifico en 3 grupos, para valorar su relación como factor pronóstico: *Tabla 30*.

4. Sin afectación ganglionar
5. Afectación de 1 a 3 ganglios
6. Afectación de más de 3 ganglios.

Tabla 30. Distribución según afectación ganglionar agrupada en PT, P1 y P2

AFECTACIÓN GANGLIONAR AGRUPADA	PT	P1	P2
0	57p (26,8%)	43p (27,6%)	14p (24,6%)
1 a 3 ganglios afectados	120p (56,3%)	83p (53,2%)	37p (64,9%)
>3 ganglios afectados	36p (16,9%)	30p (19,2%)	6p (10,5%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

La mediana de ganglios aislados para la PT fue de 14 ganglios, con un mínimo de 1 hasta un máximo de 37. En la P1, la mediana de ganglios aislados fue de 15, con un mínimo de 1 hasta un máximo de 37; mientras que en la P2, la mediana de ganglios aislados fue de 11, con un mínimo de 2 y un máximo de 26. *Tabla 31*.

Tabla 31. Distribución según número de ganglios aislados en PT, P1 y P2

Nº GANGLIOS AISLADOS	PT	P1	P2
MEDIA	14,77	15,75	12,07
MEDIANA	14	15	11
RANGO	1 a 37 ganglios	1 a 37 ganglios	2 a 26 ganglios

Respecto al número de ganglios patológicos, la mediana en la PT fue de 1, al igual que en ambas poblaciones. Si bien en la PT y en la P1 oscilaban entre de 0-24 ganglios patológicos; en la P2, oscilaban entre de 0 y 11 ganglios patológicos. *Tabla 32*.

Tabla 32. Distribución según número de ganglios patológicos en PT, P1 y P2

Nº GANGLIOS PATOLÓGICOS	PT	P1	P2
MEDIA	2,03	2,19	1,60
MEDIANA	1	1	1
RANGO	0 a 24 ganglios	0 a 24 ganglios	0 a 11 ganglios

Finalmente la distribución por estadios según la clasificación TNM de CC, de acuerdo a la 8ª edición fue: *Tabla 33*.

Tabla 33. Distribución según estadios patológicos en PT, P1 y P2

ESTADIOS PATOLÓGICOS	PT	P1	P2
IIA T3N0M0	36p (16,9%)	26p (16,7%)	10p (17,6%)
IIB T4N0M0	21p (9,9%)	17p (10,9%)	4p (7%)
IIIA T1-2N1M0	21p (9,9%)	15p (9,6%)	6p (10,5%)
IIIB T3-4N1M0	99p (46,5%)	68p (43,6%)	31p (54,4%)
IIIC TxN2M0	36p (16,9%)	30p (19,2%)	6p (10,5%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

De acuerdo, a la presencia de invasión vascular (IV), invasión perineural (IP) e invasión linfática (IL), se obtuvieron los siguientes resultados: *Tabla 34*

Tabla 34. Distribución según la presencia de IV, IL e IP en PT, P1 y P2

INVASIÓN:	PT	P1	P2
IV	49p (23%)	34p (21,8%)	15p (26,3%)
IP	23p (10,8%)	18p (11,5%)	5p (8,8%)
IL	58 (27,2%)	41p (26,3%)	17p (29,8%)

En la PT no presentaban ningún grado de IV, ni IP, ni IL, 145p (68,1%), sólo presentaban un factor de invasión 18p (8,5%), 2 factores de invasión 38p (17,8%) y 3 factores de invasión 12p (5,6%). De la P1, no presentaban ningún grado de invasión

109p (69,9%), presentaban un factor de invasión 12p (7,7%), 2 factores de invasión 24p (15,4%) y 3 factores de invasión 11p (7%). De la P2, no presentaban ningún factor de invasión 36p (63,1%), presentaban 1 factor de invasión 6p (10,5%), 2 factores de invasión 14p (24,6%) y 3 factores de invasión 1p (1,8%). *Tabla 35.*

Tabla 35. Distribución según la presencia del número de factores de invasión en PT, P1 y P2

Nº FACTORES DE INVASIÓN	PT	P1	P2
NINGUNO	145p (68,1%)	109p (69,9%)	36p (63,1%)
UNO	18p (8,5%)	12p (7,7%)	6p (10,5%)
DOS	38p (17,8%)	24p (15,4%)	14p (24,6%)
TRES	12p (5,6%)	11p (7%)	1p (1,8%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

En el grupo de pacientes que presentaban 2 factores de invasión, en la PT 38p, 30 p presentaban de forma simultánea IV e IL, 5p IV e IP y 3p IP e IL. De la P1 24p presentaban 2 factores de invasión, 18p presentaban de forma simultánea IV e IL, 3p IV e IP y 3p IP e IL. De la P2, 14p presentaban 2 factores de invasión, 12p presentaban de forma simultánea IV e IL, 2p IV e IP y ningún paciente presentaba IP e IL de forma simultánea *Tabla 36.*

Tabla 36. Distribución según presencia de 2 factores de invasión simultánea en PT, P1 y P2

2 FACTORES DE INVASIÓN	PT	P1	P2
IV/IL	30p (79%)	18p (75%)	12p (85,7%)
IV/IP	5p (13,1%)	3p (12,5%)	2p (14,3%)
IP/IL	3p (7,9%)	3p (12,5%)	0
	38p	24p	14p

La evaluación de la PT según la afectación de márgenes quirúrgicos ³³⁰⁻³³¹, RO, R1 y R2, evidenció que no había ningún paciente con afectación macroscópica del margen quirúrgico (R2). En la PT, se clasificaron con RO 210p (98,6%) y R1 13p (1,4%). En la

P1 correspondieron a R0 155p (99,4%) y R1 1p (0,6%). En la P2, correspondieron a R0 55p (96,5%) y R1 2p (3,5%). *Tabla 37*

Tabla 37. Distribución según afectación del margen quirúrgico (R) en PT, P1 y P2

AFECCIÓN MARGEN QUIRÚRGICO	PT	P1	P2
R0	210p (98,6%)	155p (99,4%)	55p (96,5%)
R1	3p (1,4%)	1p (0,6%)	2p (3,5%)
	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

4.1.7. Quimioterapia adyuvante.

Todos los pacientes evaluados (n= 213p), recibieron tratamiento con QT adyuvante.

En la PT se ha evaluado, tanto el CEA (ng/mL) al inicio de la QT adyuvante, como a la finalización del mismo, considerando según el valor pronóstico de CEA 2 grupos: *Tabla 38*.

- < 5 ng/mL
- \geq 5 ng/mL.

Tabla 38. Distribución según nivel serico de CEA (ng/mL) al inicio y al final del tratamiento adyuvante

CEA INICIO	PT	P1	P2	CEA FINAL	PT	P1	P2
< 5 ng/mL	187p (87,2%)	145p (92,9%)	42p (73,7%)	< 5ng/mL	204p (95,8%)	150p (96,2%)	54p (94,7%)
\geq 5ng/mL	26p (12,2%)	11p (7,1%)	15p (26,3%)	\geq 5 ng/mL	9p (4.2%)	6p (3,8%)	3p (5,3%)
	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)		213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

La mediana del nivel sérico de CEA (ng/mL) al inicio de la QT adyuvante fue de 2,3 ng/mL en PT, 2 ng/mL en P1 y 3,10 ng/mL en P2. Mientras que al final, de la QT adyuvante la mediana fue de 1,9 ng/mL tanto en PT, como en P1 y P2. *Tabla 39*.

Tabla 39. Distribución según media/mediana del nivel sérico de CEA (ng/mL) al inicio y final de la QT adyuvante

CEA INICIO	PT	P1	P2	CEA FINAL	PT	P1	P2
MEDIA	2,91	2,44	4,19	MEDIA	2,43	2,25	2,91
MEDIANA	2,3	2	3,10	MEDIANA	1,9	1,9	1,9
RANGO	0,3-14	0,3-10	0,56-14	RANGO	0,4-38	0,4-17	0,6-38

La mediana del intervalo entre la cirugía y la QT adyuvante fue de 6 semanas tanto en la PT, como en la P1 y en la P2. *Tabla 40.*

Tabla 40. Distribución según el tiempo (semanas) del intervalo QX-QT adyuvante en PT, P1 y P2

INTERVALO QX → QT (SEM)	PT	P1	P2
MEDIA	6,35	6,46	6,04
MEDIANA	6	6	6
RANGO	4,5-10	4,5-10	5-9

En relación a su valor pronóstico, también se ha evaluado el tiempo entre la cirugía y la QT adyuvante considerando dos intervalos: *Tabla 41.*

- ≤ 8 semanas
- >8 semanas.

Tabla 41. Distribución según el tiempo agrupado (semanas) del intervalo QX-QT adyuvante en PT, P1 y P2

INTERVALO QX → QT (SEM)	PT	P1	P2
≤ 8 SEM	199p (93,4%)	144p (92,3%)	55p (96,5%)
> 8 SEM	14p (6,6%)	12p (7,7%)	2p (3,5%)
	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Se estratificó a los pacientes, según hubieran recibido tratamiento adyuvante con oxaliplatino o no. De la PT 152p (71,4%), en la P1 101p (64,7%) y de la P2 51p (89,5%) respectivamente recibieron tratamiento con oxaliplatino. *Tabla 42.*

Tabla 42. Distribución según adyuvancia con oxaliplatino o no en PT, P1 y P2

ADYUVANCIA OXALIPLATINO	PT	P1	P2
SI	152p (71,4%)	101p (64,7%)	51p (89,5%)
NO	61p (28,6%)	55p (35,3%)	6p (10,5%)
	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Los pacientes recibieron distintos esquemas de quimioterapia adyuvante: *Tabla 43*

- XELODA
- FOLFOX
- XELOX
- TOMOX.

Tabla 43. Distribución según esquema de adyuvancia en PT, P1 y P2

ESQUEMA ADYUVANCIA	PT	P1	P2
XELODA	61p (28,7%)	55p (35,4%)	6p (10,5%)
XELOX	51p (23,9%)	23p (14,7%)	23p (40,4%)
FOLFOX	100p (46,9%)	77p (49,4%)	28p (49,1%)
TOMOX	1p (0,5%)	1p (0,5%)	0
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

De la PT, se incluyeron en ensayo clínico 15 p, todos ellos del Hospital Universitario Miguel Servet, 1 fue incluido en el AVANT y 14 en el PETTAC 8.

Se cambió el esquema adyuvante en 5 p de la P1 y en 2 p de la P2. *Tabla 44.*

Tabla 44. Distribución si cambio de esquema de adyuvancia en PT, P1 y P2

CAMBIO ESQUEMA QT	PT	P1	P2
SI	7p (2,3%)	5p (3,2%)	2p (3,5%)
NO	208 (96,7%)	151p (96,8%)	55p (96,5%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Entre las causas de cambio de esquema de QT figuraron la toxicidad, la decisión del médico y la decisión del paciente. *Tabla 45.*

Tabla 45. Distribución de causas de cambio de esquema adyuvante en PT, P1 y P2

CAUSA CAMBIO ESQUEMA QT	PT	P1	P2
TOXICIDAD	3p (42,8%)	2p (40%)	1p (50%)
DECISIÓN DEL MÉDICO	2p (28,6%)	2p (40%)	0
DECISIÓN DEL PACIENTE	2p (28,6%)	1p (20%)	1p (50%)
TOTAL	7p (100%)	5p (100%)	57p (100%)

El esquema de cambio fue de Folfox/Xelox a xeloda en todos los casos de toxicidad a quimioterapia, siendo la principal causa la neurotoxicidad periférica; también fue el cambio en todos los casos de decisión del médico y en una de los pacientes que decidieron cambiar, dado trabajo con productos fríos. En otro de los casos en los que el paciente decidió cambio de esquema de forma consensuada, el esquema de cambio fue de folfox a xelox, debido a distancia del hospital (> 60 kilómetros) para distanciamiento de los ciclos (de bisemanal a trisemanal) *Tabla 46.*

Tabla 46. Distribución del cambio de esquema de QT adyuvante

ESQUEMA DE CAMBIO QT	PT	P1	P2
FOLFOX → XELODA	4p (57,1%)	3p (60%)	1p (50%)
XELOX → XELODA	2p (28,6%)	2p (40%)	0
FOLFOX → XELOX	1p (14,3%)	0	1p (50%)
TOTAL	7p (100%)	5p (100%)	2p (100%)

En la P1, los p que cambiaron de FOLFOX a XELODA, 2 p lo hicieron en el sexto ciclo y el otro p lo hizo en el octavo ciclo; de los que cambiaron de XELOX a XELODA 1 p cambio en el cuarto ciclo y el otro en el sexto ciclo. En la P2 el p que cambio de FOLFOX a XELODA lo hizo en el cuarto ciclo y el que cambió de FOLFOX a XELOX, lo hizo en el segundo ciclo.

Fue necesario el retraso de algún ciclo de QT adyuvante en 80p (37,6%) de la PT. En la P1 fue necesario el retraso en 68p (43,6%) y en la P2 en 12p (21,1%). *Tabla 47.*

Tabla 47. Distribución según retraso de administración de QT adyuvante en PT, P1 y P2

RETRASO QT ADYUVANTE	PT	P1	P2
SI	80p (37,6%)	68p (43,6%)	12p (21,1%)
NO	133p (62,4%)	88p (56,4%)	45p (78,9%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Entre las causas de retraso de la QT adyuvante se encontraba principalmente la toxicidad, deseo del paciente y otros motivos. *Tabla 48.*

Tabla 48. Distribución según causa de retraso de la administración de QT adyuvante en PT, P1 y P2

CAUSA RETRASO QT ADYUVANTE	PT	P1	P2
TOXICIDAD	63p (78,75%)	54p (79,4%)	9p (75%)
DESEO DEL PACIENTE	1p (1,25%)	1p (1,5%)	0
OTROS MOTIVOS	16p (20%)	13p (19,1%)	3p (25%)
TOTAL	80p (100%)	68p (100%)	12p (100%)

La mediana de número de días (d) de retraso fue de 8 d en PT, 7,5 en P1 y 10 en P2.

Tabla 49.

Tabla 49. Distribución según número de días de retraso de QT adyuvante en PT, P1 y P2

Nº DÍAS RETRASO QT ADYUVANTE	PT	P1	P2
MEDIA	12,10 d	12,43 d	10,09 d
MEDIANA	8 d	7,5 d	10 d
RANGO	3-58 d	5-58 d	3-21 d

Fue necesaria la reducción de dosis de algún fármaco durante la QT adyuvante, en 81p (38%) en la PT. Se redujo la dosis en 64p (41%) del P1 y en 17p (29.8%) de la P2. *Tabla 50.*

Tabla 50. Distribución si reducción de dosis de algún fármaco durante la QT adyuvante en PT, P1 y P2

REDUCCIÓN DE DOSIS	PT	P1	P2
SI	81p (38%)	64p (41%)	17p (29,8%)
NO	132p (62%)	92p (59%)	40p (70,2%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

En todos los casos la causa de reducción fue la toxicidad (100%). La mediana del % de reducción de dosis fue del 20% en PT, 12,5% en P1 y 20% en P2. *Tabla 51.*

Tabla 51. Distribución según % de reducción de dosis en PT, P1 y P2

% REDUCCIÓN DOSIS QTa	PT	P1	P2
MEDIA	15,86%	14,77%	20%
MEDIANA	20%	12,5%	20%
RANGO	10-20%	10-20%	0-20%

Fue necesario suspender algún fármaco durante la QT adyuvante, en 46p (21,6%) de la PT. Suspendiendo algún fármaco en 39p (25%) de la P1 y 7p de la P2 (12,3%). *Tabla 52.*

Tabla 52. Distribución según la suspensión de algún fármaco en PT, P1 y P2

SUSPENSIÓN FÁRMACO	PT	P1	P2
SI	46p (21,6%)	39p (25%)	7p (12,3%)
NO	167p (78,4%)	117p (75%)	50p (87,7%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Los fármacos que se suspendieron fueron el oxaliplatino y el bolo de 5-FU respectivamente. *Tabla 53.*

Tabla 53. Distribución según el tipo de fármaco suspendido en PT, P1 y P2

FÁRMACO SUSPENDIDO	PT	P1	P2
OXALIPLATINO	38p (82,6%)	35p (89,8%)	3p (42,9%)
BOLO DE 5FU	8p (17,4%)	4p (10,2%)	4p (57,1%)
TOTAL	46p (100%)	39p (100%)	7p (100%)

Presentaron algún grado de toxicidad a la quimioterapia el 99,5% de los pacientes de PT, mientras que en la P1 lo presentaron el 100%, y en la P2 el 98,2%. *Tabla 54.*

Tabla 54. Distribución según toxicidad a QTa en PT, P1 y P2

TOXICIDAD A QTa	PT	P1	P2
SI	212p (99,5%)	156p (100%)	56p (98,2%)
NO	1p (0,5%)	0	1p (1,8%)
	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Las toxicidades fueron recogidas, según NCAE, entre las que se registraron: *Tabla 49.*

- Neurotoxicidad
- Disestesias faríngeo-laríngeas
- Anemia
- Trombopenia

- Neutropenia
- Síndrome palmo-plantar
- Mucositis,
- Estreñimiento
- Náuseas y vómitos
- Diarrea
- HTA
- Astenia
- Otras

Tabla 55. Distribución según el tipo de toxicidad en PT, P1 y P2

TOXICIDAD	PT	P1	P2
NEUROTOXICIDAD	144p (67,6%)	107p (68,6%)	37p (64,9%)
DISESTESIAS F-L	68p (31,9%)	38p (24,4%)	30p (52,6%)
ANEMIA	61p (28,6%)	41p (26,3%)	20p (35%)
TROMBOPENIA	73p (34,3%)	48p (30,8%)	25p (43,8%)
NEUTROPENIA	55p (25,8%)	45p (28,8%)	10p (17,5%)
SDE. PALMO-PLANTAR	93p (43,7%)	71p (45,5%)	22p (38,6%)
MUCOSITIS	88p (41,3%)	66p (42,3%)	22p (38,6%)
NÁUSEAS-VOMITOS	64p (30%)	44p (28,2%)	20p (35%)
ESTREÑIMIENTO	121p (56,8%)	87p (55,8%)	34p (59,6%)
DIARREA	86p (40,4%)	71p (45,5%)	15p (26,3%)
ASTENIA	131p (61,5%)	105p (67,3%)	26p (45,6%)
TOXICIDAD HEPÁTICA	13p (6,1%)	8p (5,1%)	5p (8,8%)
HTA	4p (1,9%)	1p (0,6%)	3p (5,3%)
OTROS	87p (40,8%)	69p (44,2%)	18p (31,6%)

Si tenemos en cuenta cada una de las toxicidades por grados 0-4. *Tabla 56.*

Tabla 56. Distribución por grado de neurotoxicidad en PT, P1 y P2

NEUROTOXICIDAD	PT	P1	P2
GRADO 0	69p (32,4%)	49p (31,4%)	20p (35%)
GRADO 1	96p (45%)	70p (44,9%)	26p (45,6%)
GRADO 2	42p (19,7%)	32p (20,5%)	10p (17,6%)
GRADO 3	6p (2,9%)	5p (3,2%)	1p (1,8%)
GRADO 4	0	0	0
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Tabla 57. Distribución según presencia de disestesias faríngeo-laríngeas en PT, P1, P2

DISESTESIAS F-L	PT	P1	P2
SI	68p (31,9%)	38p (24,4%)	30p (52,6%)
NO	145p (68,1%)	118p (75,6%)	27p (47,4%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Tabla 58. Distribución por grado de anemia en PT, P1 y P2

ANEMIA	PT	P1	P2
GRADO 0	152p (71,4%)	115p (73,7%)	37p (64,9%)
GRADO 1	56p (26,3%)	38p (24,4%)	18p (31,6%)
GRADO 2	5p (2,3%)	3p (1,9%)	2p (3,5%)
GRADO 3	0	0	0
GRADO 4	0	0	0
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Tabla 59. Distribución por grado de trombopenia en PT, P1 y P2

TROMBOPENIA	PT	P1	P2
GRADO 0	140p (65,7%)	108p (69,3%)	32p (56,1%)
GRADO 1	38p (17,8%)	24p (15,3%)	14p (24,6%)
GRADO 2	27p (12,7%)	17p (10,9%)	10p (17,5%)
GRADO 3	8p (3,8%)	7p (4,5%)	1p (1,8%)
GRADO 4	0	0	0
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Tabla 60. Distribución por grado de neutropenia en PT, P1 y P2

NEUTROPENIA	PT	P1	P2
GRADO 0	158p (74,2%)	111p (71,2%)	47p (82,5%)
GRADO 1	18p (8,5%)	9p (5,8%)	9p (15,7%)
GRADO 2	14p (6,6%)	13p (8,3%)	1p (1,8%)
GRADO 3	10p (4,6%)	10p	0
GRADO 4	13p (6,1%)	13p	0
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Tabla 61. Distribución por grado de síndrome palmo-plantar en PT, P1 y P2

SDE. PALMO-PLANTAR	PT	P1	P2
GRADO 0	120p (56,3%)	85p (54,5%)	35p (61,4%)
GRADO 1	58p (27,2%)	46p (29,5%)	12p (21,1%)
GRADO 2	23p (10,9%)	15p (9,6%)	8p (14%)
GRADO 3	10p (4,7%)	8p (5,1%)	2p (3,5%)
GRADO 4	2p (0,9%)	2p (1,3%)	0
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Tabla 62. Distribución por grado de mucositis en PT, P1 y P2

MUCOSITIS	PT	P1	P2
GRADO 0	125p (58,7%)	90p (57,7%)	35p (61,4%)
GRADO 1	71p (33,3%)	56p (35,9%)	15p (26,3%)
GRADO 2	17p (8%)	10p (6,4%)	7p (12,3%)
GRADO 3	0	0	0
GRADO 4	0	0	0
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Tabla 63. Distribución por grado de náuseas-vómitos en PT, P1 y P2

NÁ-VÓ	PT	P1	P2
GRADO 0	149p (70%)	112p (71,8%)	37p (64,9%)
GRADO 1	45p (21,1%)	32p (20,5%)	13p (22,8%)
GRADO 2	18p (8,5%)	11p (7,1%)	7p (12,3%)
GRADO 3	1p (0,5%)	1p (0,6%)	0
GRADO 4	0	0	0
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Tabla 64. Distribución por grado de estreñimiento en PT, P1 y P2

ESTREÑIMIENTO	PT	P1	P2
GRADO 0	92p (43,2%)	69p (44,2%)	23p (40,3%)
GRADO 1	79p (37,1%)	63p (40,4%)	16p (28,1%)
GRADO 2	40p (11,3%)	24p (15,4%)	16p (28,1%)
GRADO 3	2p (0,9%)	0	2p (3,5%)
GRADO 4	0	0	0
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Tabla 65. Distribución por grado de diarrea en PT, P1 y P2

DIARREA	PT	P1	P2
GRADO 0	127p (59,6%)	85p (54,5%)	42p (73,7%)
GRADO 1	47p (22,1%)	32p (20,5%)	15p (26,3%)
GRADO 2	24p (11,3%)	24p (15,4%)	0
GRADO 3	13p (6,1%)	13p (8,3%)	0
GRADO 4	2p (0,9%)	2p (1,3%)	0
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Tabla 66. Distribución por grado de astenia en PT, P1 y P2

ASTENIA	PT	P1	P2
GRADO 0	82p (38,5%)	51p (32,7%)	31p(54,4%)
GRADO 1	60p (28,2%)	38p (24,4%)	22p (38,6%)
GRADO 2	65p (30,5%)	61p (39,1%)	4p (7%)
GRADO 3	6p (2,8%)	6p (3,8%)	0
GRADO 4	0	0	0
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Tabla 67. Distribución por desarrollo de toxicidad hepática durante la adyuvancia en PT, P1 y P2

TOX. HEPÁTICA	PT	P1	P2
SI	13p (6,1%)	8p (5,1%)	5p (8,8%)
NO	200p (93,9%)	148p (94,9%)	52p (91,2%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Tabla 68. Distribución por desarrollo HTA durante la adyuvancia en PT, P1 y P2

HTA	PT	P1	P2
SI	3p (1,4%)	1p (0,6%)	2p (3,5%)
NO	210p (98,6%)	155p (99,4%)	55p (96,5%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Tabla 69. Distribución por el desarrollo de otras toxicidades durante la adyuvancia en PT, P1 y P2

OTRAS TOXICIDADES	PT	P1	P2
SI	87p (40,8%)	69p (44,2%)	18p
NO	126p (59,2%)	87p (55,8%)	39p
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Durante el tratamiento con QT adyuvante, precisaron ingreso debido a las toxicidades o complicaciones por el tratamiento quimioterápico, el 9,4% de los pacientes de la PT, el 10,3% de los pacientes de la P1 y el 7% de la P2. *Tabla 70.*

Tabla 70. Distribución por ingreso hospitalaria durante la adyuvancia

INGRESO DURANTE QTa	PT	P1	P2
SI	20p (9,4%)	16p (10,3%)	4p (7%)
NO	193p (90,6%)	140p (89,7%)	53p (93%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Entre las causas ingreso destacaron fiebre neutropénica, diarrea y fiebre neutropénica + diarrea. *Tabla 71.*

Tabla 71. Distribución según causa de ingreso durante la adyuvancia

CAUSA DE INGRESO	PT	P1	P2
FIEBRE NEUTROPÉNICA	14p (70%)	13p (81,3%)	1p (25%)
DIARREA	3p (15%)	1p (6,3%)	2p (50%)
FIEBRE NEUTROPENICA + DIARREA	3p (15%)	2p (12,6%)	1p (25%)
TOTAL	20p (100%)	16p (100%)	4p (100%)

La mediana de días de ingreso fue de 5d, tanto en PT, P1 y P2. *Tabla 72.*

Tabla 72. Distribución según nº de días de ingreso durante la adyuvancia

Nº DIAS INGRESO	PT	P1	P2
MEDIA	5,84d	6,13d	4,75d
MEDIANA	5d	5d	5d
RANGO	3 a 13d	3 a 13d	3 a 6d

Completaron la QTa 191p (89,7%) de la PT, 137p (87,8%) de la P1 y 54p (94,7%) de la P2. *Tabla 73.*

Tabla 73. Distribución según pacientes completaron adyuvancia en PT, P1 y P2

ADYUVANCIA COMPLETA	PT	P1	P2
SI	191p (89,7%)	137p (87,8%)	54p (94,7%)
NO	22p (10,3%)	19p (12,2%)	3p (5,3%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Entre las causas de no finalización de la QTa destacaron la toxicidad, el rechazo del paciente y otras causas. *Tabla 74.*

Tabla 74. Distribución de causas de no fin de QTa en PT, P1 y P2

CAUSA NO FIN DE QT ADYUVANTE	PT	P1	P2
TOXICIDAD	9p (40,9%)	7p (36,8%)	2p (66,7)
RECHAZO DEL PACIENTE	4p (18,2%)	1p (5,3%)	0
OTROS MOTIVOS	9p (40,90%)	8p (42,1%)	1p (33,3%)
TOTAL	22p (100%)	19p (100%)	3p (100%)

Durante la QTa presentaron recaída de la enfermedad tumoral 3p de la PT, 2p en P1 y 1p en P2. *Tabla 75.*

Tabla 75. Distribución de recaída tumoral durante la adyuvancia en PT, P1 y P2

RECAÍDA	PT	P1	P2
SI	3p (1,4%)	2p (1,3%)	1p (1,8%)
NO	210p (98,6%)	154p (98,7%)	56p (98,2%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Todas las recaídas tumorales durante la adyuvancia se localizaron a nivel hepático.

4.1.8. Inmunohistoquímica y patología molecular tumoral.

Según el tumor budding en la pieza tumoral se clasificó como pobre, moderado o rico.

Tabla 76.

Tabla 76. Distribución según el tumor Budding (IHQ) en P1, P2 y P3

TUMOR BUDDING	PT	P1	P2
POBRE	122p (57,3%)	93p (59,6%)	29p (59,2%)
MODERADO	56p (26,3%)	33p (21,2%)	23p (40,4%)
RICO	35p (16,4%)	30p (19,2%)	5p (8,8%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	

La distribución según la relación estroma/tumor en la pieza tumoral se clasificó como pobre/rico. *Tabla 77.*

Tabla 77. Distribución según relación estroma/tumor (IHQ) en P1, P2 y P3

RELACIÓN ESTROMA-TUMOR	PT	P1	P2
POBRE	134p (62,9%)	102p (65,4%)	32p (56,1%)
RICO	79p (37,1%)	54p (34,6%)	25p (43,9%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

La distribución según la presencia de MSI por IHQ se clasificó según estuviera normal o alterado. *Tabla 78.*

Tabla 78. Distribución por la presencia de MSI (IHQ) en P1, P2 y P3

MSI	PT	P1	P2
NORMAL	189p (88,3%)	140p (89,7%)	49p (86%)
ALTERADO	24p (11,7%)	16p (10,3%)	8p (14%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Así mismo se clasificó según la alteración afectase a los diferentes genes MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. *Tabla 79-82.*

Tabla 79. Distribución por alteración de MLH1 (IHQ) en PT, P1 y P2

MLH1	PT	P1	P2
NORMAL	192p (90,1%)	141p (90,4%)	51p (89,5%)
ALTERADO	21p (9,9%)	15p (9,6%)	6p (10,5%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Tabla 80. Distribución por alteración de MSH2 (IHQ) en PT, P1 y P2

MSH2	PT	P1	P2
NORMAL	207p (97,2%)	152p (97,4%)	55p (96,5%)
ALTERADO	6p (2,8%)	4p (2,6%)	2p (15,8%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Tabla 81. Distribución por alteración de MSH6 (IHQ) en PT, P1 y P2

MSH6	PT	P1	P2
NORMAL	207p (97,2%)	151p (96,8%)	56p (98,2%)
ALTERADO	6p (2,8%)	5p (3,2%)	1p (1,8%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Tabla 82. Distribución por alteración de PMS2 (IHQ) en PT, P1 y P2

PMS2	PT	P1	P2
NORMAL	198p (93%)	149p (95,5%)	49p (86%)
ALTERADO	15p (7%)	7p (4,5%)	8p (14%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

La alteración en la expresión de p53, se ha considerado según el punto de corte del 50%, según lo cual la distribución ha correspondido. *Tabla 83.*

Tabla 83. Distribución por expresión de p53 (IHQ) > o ≤ al 50% en PT, P1 y P2

P53	PT	P1	P2
NO EVALUABLE	1p (0,5%)	0p (0%)	1p (1,7%)
>50%	110p (51,6%)	77p (49,4%)	33p (57,9%)
≤50%	102p (47,9%)	79p (50,6%)	23p (40,4%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

La expresión de CDX2, se ha considerado positiva (+) por encima del 20% y negativa (-) ≤ 20.

Tabla 84. Distribución por expresión de CDX2 (IHQ) > o ≤ al 20% en PT, P1 y P2

CDX2	PT	P1	P2
NO EVALUABLE	6p (2,8%)	5p (3,2%)	1p (1,7%)
>20%	190p (89,2%)	142p (91%)	48p (84,2%)
≤20%	17p (8%)	9p (5,8%)	8p (14,1%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Tabla 85. Distribución por mutación en KRAS, NRAS y BRAF en PT, P1 y P2

MUTACIÓN	PT	P1	P2
NO EVALUABLE	1p (0,5%)	1p (0,6%)	0p (0%)
WT	95p (44,6%)	69p (44,2%)	26p (45,6%)
KRAS MUTADO	86p (40,4%)	65p (41,7%)	21p (36,8%)
NRAS MUTADO	14p (6,6%)	10p (6,4%)	4p (7,1%)
BRAF MUTADO	17p (8%)	11p (7,1%)	6p (10,6%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Tabla 86. Distribución por presencia según exón mutado en KRAS en PT, P1 y P2

KRAS MUTADO	PT	P1	P2
EXÓN 2	78p (90,7%)	59p (90,8%)	19p (90,5%)
EXÓN 3	5p (5,8%)	3p (4,6%)	2p (9,5%)
EXÓN 4	3p (3,5%)	3p (4,6%)	0p (0%)
TOTAL	86p (100%)	65p (100%)	21p (100%)

4.1.9. Situación actual, supervivencia y otros.

En la población analizada, al final del análisis estaban vivos el 70% de la PT, mientras que en la P1 lo estaban 67,9% y en la P2 lo estaban el 75,4%. *Tabla 87.*

Tabla 87. Distribución según la situación actual de vivo o muerto en PT, P1 y P2

SITUACIÓN ACTUAL	PT	P1	P2
VIVO	149p (70%)	106p (67,9%)	43p (75,4%)
MUERTO	64p (30%)	50p (32,1%)	12p (24,6%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

Entre los vivos, se analizan los que están vivos con enfermedad tumoral (VCE) relacionada con la neoplasia colonica previa o lo que están vivos sin enfermedad (VSE), dentro de este subgrupo algunos figuran como perdidos. *Tabla 88.*

Tabla 88. Distribución en relación a la situación actual si vivos en PT, P1 y P2

SITUACIÓN ACTUAL VIVOS	PT	P1	P2
VCE	4p (2,7%)	2p (1,9%)	2p (4,6%)
VSE	141p (95,9%)	100p (94,3%)	41p (95,4%)
PERDIDO	4p (2,7%)	4p (3,8%)	0
TOTAL	149p (100%)	106p (100%)	43p (100%)

Respecto a la situación actual cáncer específica (SACE): *Tabla 89.*

Tabla 89. Distribución según la situación actual cáncer específica (SACE) en PT, P1 y P2

SACE	PT	P1	P2
VIVO	179p (84%)	132p (84,6%)	47p (82,5%)
MUERTO	34p (16%)	24p (15,4%)	10p (17,5%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

En relación a los muertos, se clasificaron como causas de muerte, la propia enfermedad tumoral, otro tumor y la causa no tumoral. *Tabla 90.*

Tabla 90. Distribución según causa de muerte en PT, P1 y P2

CAUSAS MUERTE	PT	P1	P2
TUMORAL	28p (43,75%)	22p (44%)	6p (42,8%)
NO TUMORAL	32p (50%)	24p (48%)	8p (57,2%)
OTRO TUMOR	4p (6,25%)	4p (8%)	0
TOTAL	64p	50p	14p

En el momento del análisis, habían presentado recaída tumoral. *Tabla 91.*

Tabla 91. Distribución según recaída tumoral en PT, P1 y P2

RECAÍDA	PT	P1	P2
SI	51p (23.9%)	34p (21,8%)	17p (29.8%)
NO	162p (76.1%)	122p (78,2%)	40p (70.2%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

De la misma forma se analizó la localización de la recaída tumoral: *Tabla 92.*

Tabla 92. Distribución según localización de la recaída tumoral en PT, P1 y P2

LOCALIZACIÓN	PT	P1	P2
HEPÁTICA	19p (37,2%)	11p (32,4%)	8p (47%)
PULMONAR	9p (17,6%)	4p (11,9%)	5p (29,4%)
PERITONEAL	8p (15,6%)	7p (20,6%)	1p (5,9%)
LOCAL	9p (17,6%)	6p (17,7%)	3p (17,7%)
GANGLIONAR	1p (2%)	1p (2,9%)	0
OVARICA	1p (2%)	1p (2,9%)	0
OSEA	1p (2%)	1p (2,9%)	0
HEPÁTICA + PULMONAR + PERITONEAL	2p (4%)	2p (5,8%)	0
HEPÁTICA + ESPLÉNICA	1p (2%)	1p (2,9%)	0
TOTAL	51p (100%)	34p (100%)	17p (100%)

La recaída tumoral se trató con cirugía, QT o cirugía en combinación con QT. *Tabla 93.*

Tabla 93 Distribución según tratamiento de la recaída tumoral en PT, P1 y P2

TTO RECAÍDA	P1	P2	P3
CIRUGÍA	4p (7,8%)	3p (8,9%)	1p (5,8%)
QT	28p (54,9%)	20p (58,8%)	8p (47,1%)
CIRUGÍA + QT	18p (35,3%)	10p (29,4%)	8p (47,1%)
SINTOMÁTICO	1p (2%)	1p (2,9%)	0
TOTAL	51p (100%)	34p (100%)	17p (100%)

En relación al desarrollo de otro tumor primario: *Tabla 94.*

Tabla 94. Distribución según la presencia de otro tumor primario en PT, P1 y P2

OTRO TUMOR 1°	PT	P1	P2
SI	30p (41,1%)	24p (15,4%)	6p (10,5%)
NO	183p (85,9%)	132p (83,6%)	51p (89,5%)
TOTAL	213p (100%)	156p (100%)	57p (100%)

En relación a la localización del segundo tumor primario: *Tabla 95.*

Tabla 95. Distribución según localización del segundo tumor primario en PT, P1 y P2

LOCALIZACIÓN	PT	P1	P2
COLON DRCHO	1p	1p	0
COLON IZDO	2p	2p	0
MAMA	6p	4p	2p
GINECOLOGICO	2p	2p	0
GENITO-URINARIO	4p	4p	0
VÍA BILIAR Y PANCREAS	2p	2p	0
PROSTATA	6p	4p	2p
TIROIDES	2p	1p	1p
PROSTATA + LIPOSARCOMA	1p	1p	0
PULMON	3p	2p	1p
FEOCROMOCITOMA	1p	1p	0
TOTAL	30p	24p	6p

En relación a la SLE (meses), en PT fue de 78m, en P1 de 81,5m y en P2 de 75m. *Tabla 96.*

Tabla 96. Distribución según SLE (m) en PT, P1 y P2

SLE	PT	P1	P2
MEDIA	71,8m	72,8m	69,1m
MEDIANA	78m	81,5m	75m
RANGO	3,5-120m	3,5-120m	6,5-120m

En relación a la SG (meses), en PT fue de 85,5m, en P1 de 86,9m y en P2 de 80m. *Tabla 97.*

Tabla 97. Distribución según SG (m) en PT, P1 y P2

SG	PT	P1	P2
MEDIA	81,1m	82,4m	77,4m
MEDIANA	85,5m	86,9m	80m
RANGO	4,5-120m	4,5-120m	17,5-120m

En relación a la supervivencia cáncer específica (SCE meses): *Tabla 98.*

Tabla 98. Distribución según SCE (m) en PT, P1 y P2

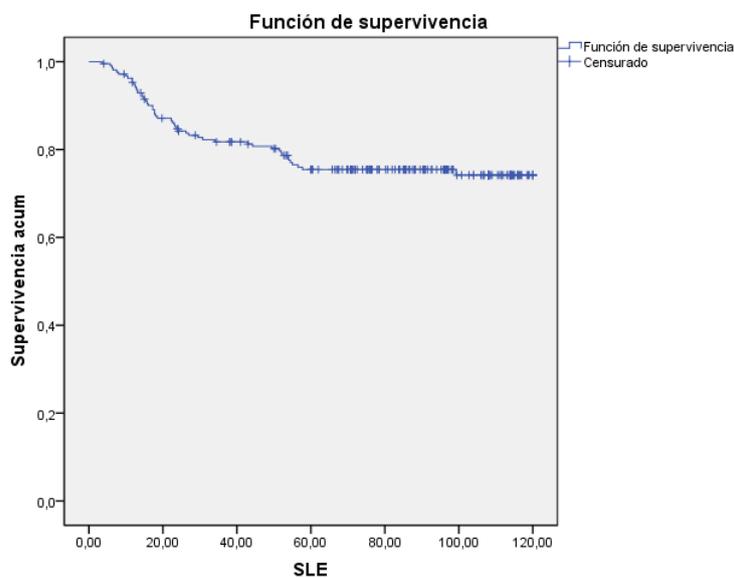
SCE	PT	P1	P2
MEDIA	81,4m	82,9m	77,44m
MEDIANA	85,5m	86,9m	80m
RANGO	4,5-120m	4,5-120m	17,5-120m

4.2. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

4.2.1. Datos generales de supervivencia

4.2.1.1. Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE)

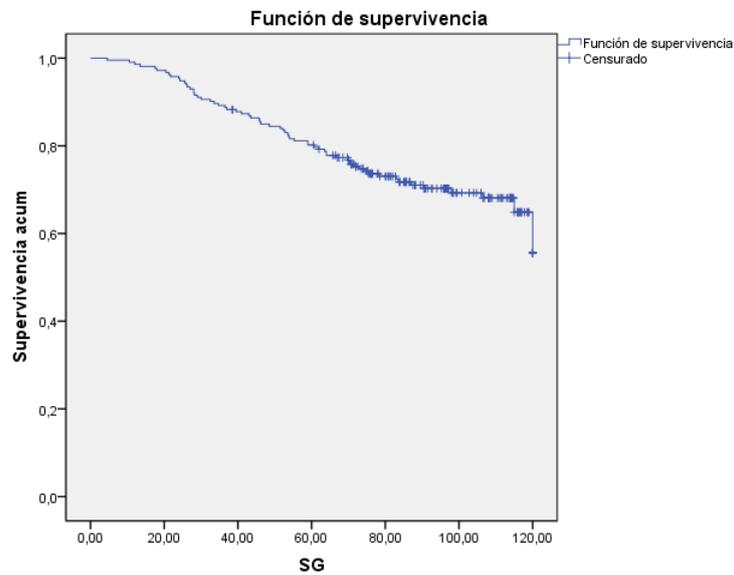
Figura 14. Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE)



La SLE a 3 años fue del 81,5% y a 5 años del 75,5% . .

4.2.1.2. Supervivencia Global (SG)

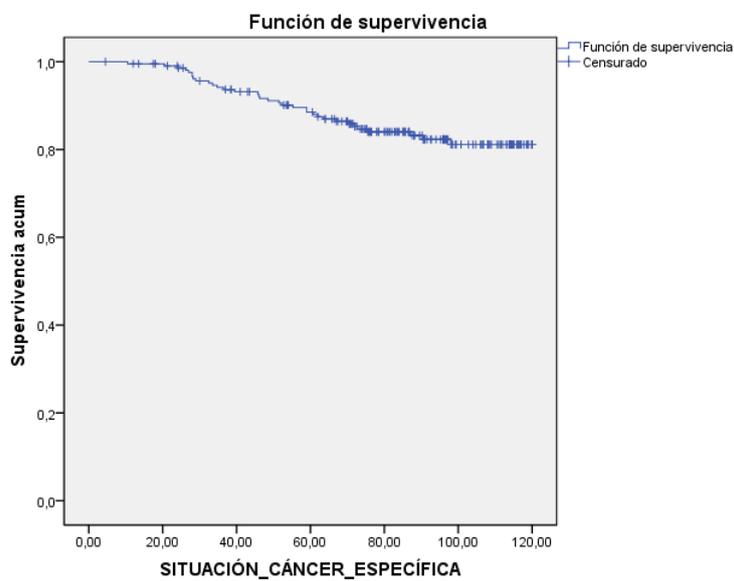
Figura 15. Supervivencia Global (SG)



La SG a 3 años fue del 88,7%, y a 5 años fue del 79,7%.

4.2.1.3. Supervivencia Cáncer Específica (SCE)

Figura 16. Supervivencia Cáncer Específica (SCE)



La SCE a 3 años fue del 93,6% y a 5 años fue del 88%.

4.2.2. Análisis univariante

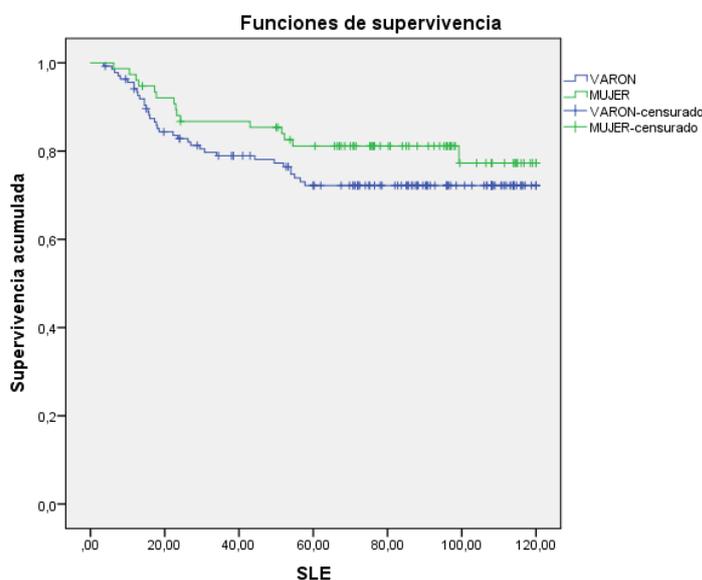
4.2.2.1. Supervivencia libre de enfermedad (SLE): recidiva

Entre los 213p incluidos en el estudio, 51p (23,9%) presentaron recidiva tumoral antes del final del mismo (Diciembre 2017). Entre los 57p con estadio patológico II presentaron recidiva tumoral 13p (22,8%), y en el estadio patológico III de los 156p presentaron recidiva tumoral 38p (24,4%).

Sexo

Entre los 137p varones de la muestra presentaron recidiva tumoral 36p (26,3%) y entre las 76p mujeres presentaron recidiva tumoral 15p (19,7%). Los pacientes varones presentaban un riesgo un 46% mayor de presentar recidiva tumoral HR: 1,46 (IC 95% 0,80-2,66), respecto al grupo de las mujeres, no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,218$).

Figura 17. SLE en función del sexo.

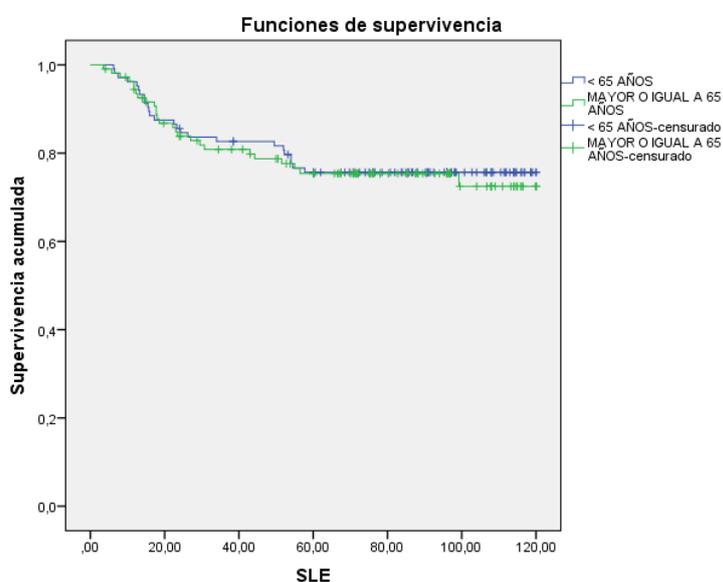


La SLE a 5 años fue del 72,1% para los varones y del 81,2% para las mujeres. Figura 17.

Edad

Entre los 213p, en el subgrupo de los 104p <65 años presentaron recidiva tumoral 25p (24%) mientras que de los 109p \geq 65 años presentaron recidiva tumoral 26p (23,8%); estos últimos tenían un riesgo un 7% mayor de presentar recidiva tumoral HR 1,07 (IC 95% 0,62-1,86); no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,804$).

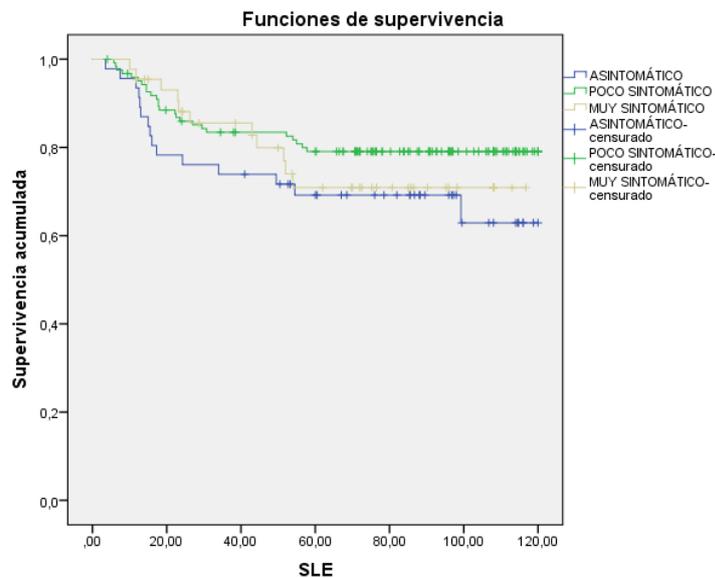
Figura 18. SLE en función de la edad.



La SLE a 5 años fue del 80,6% para los < 65 años, mientras que para los \geq 65 años fue del 75,4%. Figura 18.

Sintomatología clínica

Entre los 213p de la muestra, el subgrupo de 44p muy sintomáticos presentaron recidiva tumoral 11p (25%) no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,501$). Respecto al subgrupo de 46p asintomáticos, presentaron recidiva tumoral 15p (32,6%) y de los 123p poco sintomáticos presentaron recidiva tumoral 25p (20,3%); no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,217$).

Figura 19. SLE en función de sintomatología clínica.

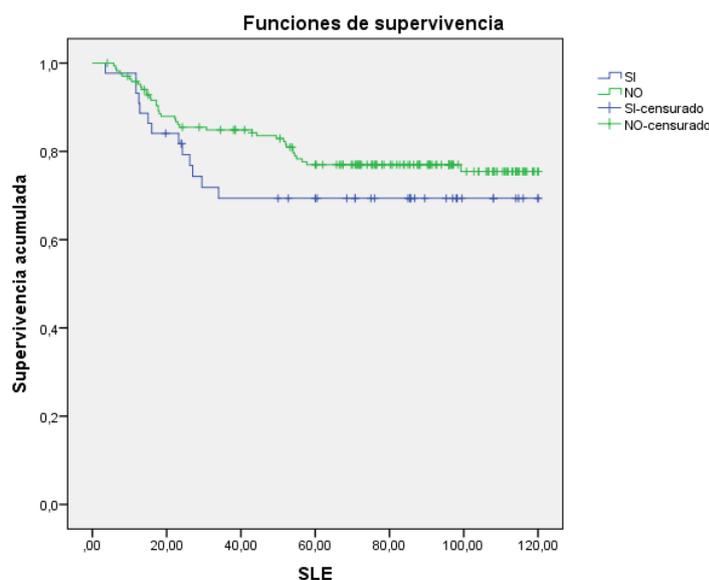
La SLE a 5 años fue del 81,7% para los sujetos asintomáticos, del 79,1% para los poco sintomático y de 70,9% para los muy sintomáticos. Figura 19.

Entre los 16p muy sintomáticos con estadio patológico II presentaron recidiva tumoral 4p (25%) no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,532$). Respecto al subgrupo de 13p asintomáticos, presentaron recidiva tumoral 5p (38,9%) y de los 28p poco sintomáticos presentaron recidiva tumoral 4p (14,3%) no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,105$).

Entre los 28p muy sintomáticos con estadio patológico III presentaron recidiva tumoral 7p (25%), respecto al subgrupo de 33p asintomáticos que presentaron recidiva tumoral 10p (30,3%) y de los 95p poco sintomáticos presentaron recidiva tumoral 21p (22,1%); no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,273$ y $p=0,641$, respectivamente).

Oclusión intestinal

Entre los 44p de la muestra que con oclusión intestinal presentaron recidiva tumoral 13p (29,5%) con un 43% más de riesgo de presentar recaída tumoral HR: 1,43 (IC 95% 0,76-2,68), respecto a los 38p que presentaron recidiva y no tuvieron oclusión intestinal; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,268$).

Figura 20. SLE en función de oclusión intestinal.

La SLE a 5 años fue del 64,4% para los pacientes que debutaron con oclusión intestinal y del 77% para los que no la presentaron. Figura 20.

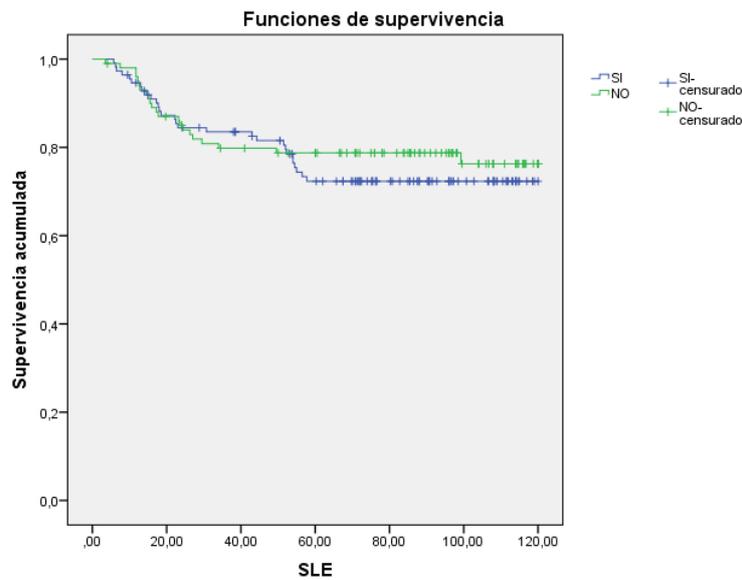
Entre los 17p con estadio patológico II con oclusión intestinal presentaron recidiva tumoral 6p (35,3%), con 2.32 veces más de riesgo de presentar recaída tumoral HR 2,32 (IC 95% 0,77-6,97), respecto a los 7p que presentaron recidiva y no tuvieron oclusión intestinal; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,124$).

Entre los 27p con estadio patológico III con oclusión intestinal presentaron recidiva tumoral 7p (25,9%), con un 16% más de riesgo de recaída tumoral HR 1,16 (IC 95% 0,51-2,63), respecto a los 31p que presentaron recidiva y no tuvieron oclusión intestinal; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,722$).

Alteración del ritmo deposicional

Entre los 112p de la muestra con alteración de ritmo deposicional presentaron recidiva tumoral 29p (25,9%), con un 22% más de riesgo de recaída tumoral (HR: 1,22 IC 95% 0,70-2,12), respecto a los 22p que presentaron recidiva y no tuvieron alteración de ritmo deposicional; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,489$).

Figura 21. SLE en función de alteración del ritmo deposicional.

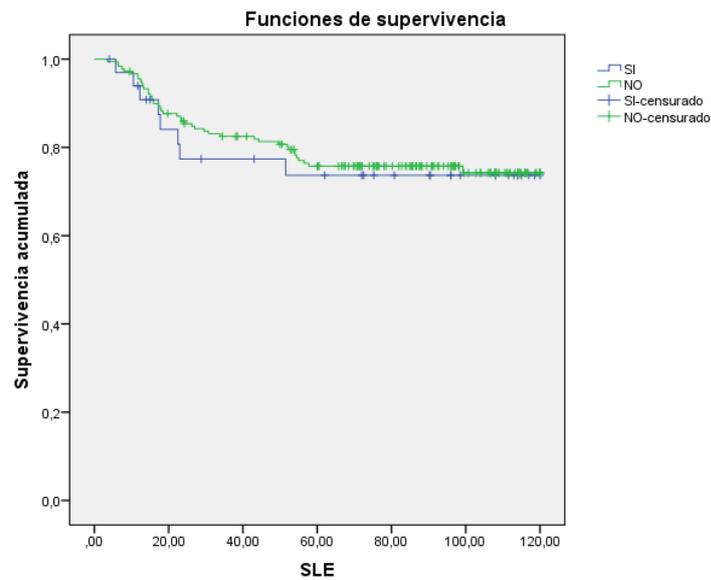


La SLE a 5 años fue del 72,3% para los que presentaron alteración del ritmo deposicional al diagnóstico y del 78,7% para los que no la presentaron. Figura 21.

Síndrome constitucional:

Entre los 34p de la muestra con síndrome constitucional presentaron recidiva tumoral 8p (23,5%), con un 12% más de riesgo de recaída tumoral HR 1,12 (IC 95% 0,53-2,39), respecto a los 43p que presentaron recidiva tumoral y no tuvieron síndrome constitucional; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,767$).

Figura 22. SLE en función de síndrome constitucional.

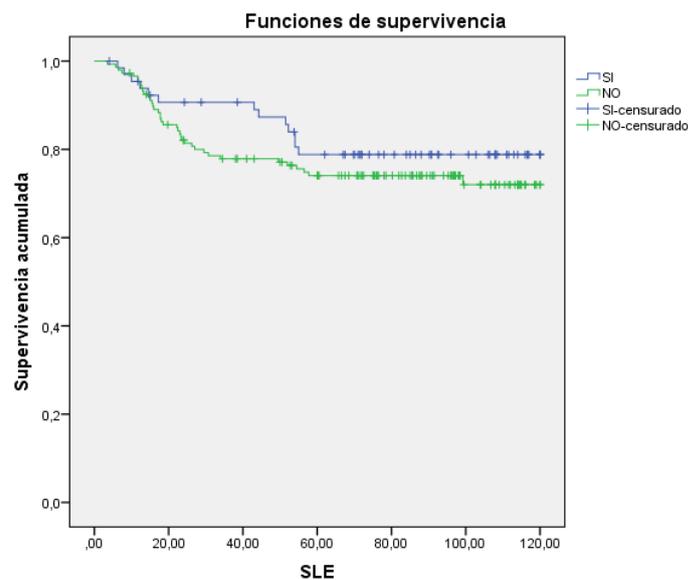


La SLE a 5 años fue del 73,7% para aquellos que presentaron síndrome constitucional al diagnóstico y del 76,4% para aquellos que no lo presentaron. Figura 22.

Abdominalgia

Entre los 66p de la muestra con abdominalgia presentaron recidiva tumoral 13p (19,7%) no presentando diferencias estadísticamente significativas ($p=0,332$) respecto a los 38p con recidiva tumoral que no tuvieron abdominalgia.

Figuro 23. SLE en función de abdominalgia.

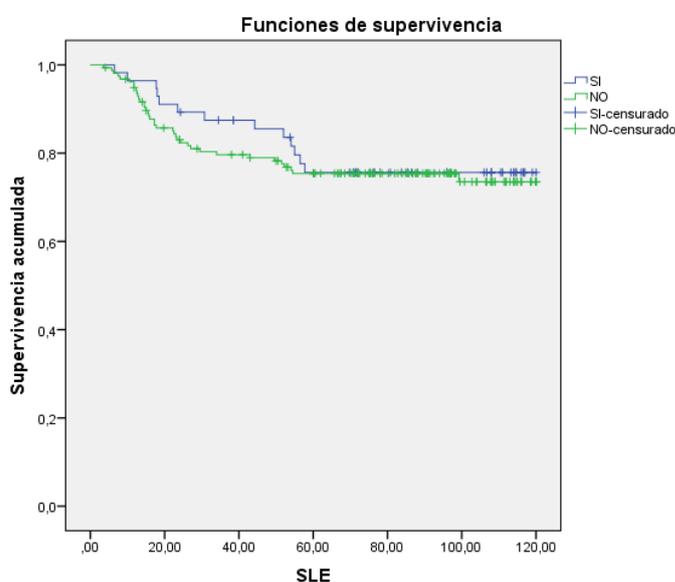


La SLE a 5 años fue del 78,8% para aquellos que presentaron abdominalgia al diagnóstico y del 74% para aquellos que no la presentaron. Figura 23.

Hemorragia digestiva baja (HDB)

Entre los 56p de la muestra con HDB presentaron recidiva tumoral 13p (23,2%), con un 12% menos de riesgo de recaída tumoral HR 0,88 (IC 95% 0,47-1,64) respecto a los 38p con recidiva tumoral que no tuvieron HDB; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,678$).

Figura 24. SLE en función de HDB.

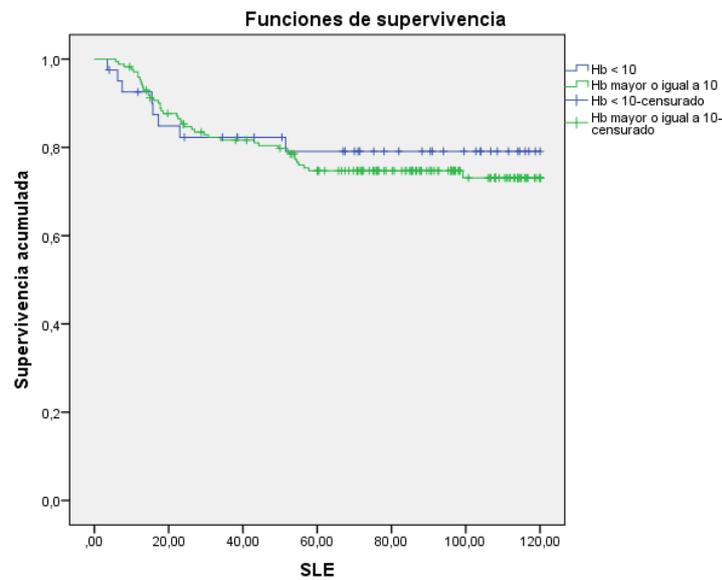


La SLE a 5 años fue del 75,6% para aquellos que presentaron HDB al diagnóstico y del 75,4% para aquellos que no lo presentaron. Figura 24.

Niveles de hemoglobina sérica (g/dl)

Entre los 172p de la muestra que tuvieron niveles de hemoglobina ≥ 10 g/dl presentaron recidiva tumoral 43p (25%), no siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p=0,656$), respecto a los 8p con recidiva tumoral y niveles hemoglobina < 10 g/dl.

Figura 25. SLE en función niveles de Hb.

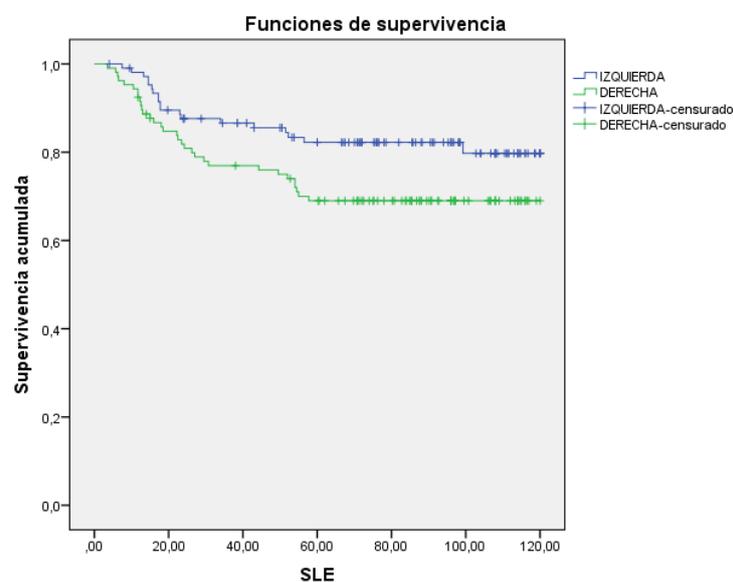


La SLE a 5 años fue similar entre los sujetos con niveles de Hb <10 g/dl al diagnóstico 77,1% y aquellos con niveles de Hb \geq 10 g/dl 76.7%. Figura 25.

Localización tumoral

Entre los 106p de la muestra con localización tumoral derecha presentaron recidiva tumoral 32p (30,2%), con un riesgo 79% más de riesgo de recaída tumoral HR 1,79 (IC 95% 1,01-3,16) respecto a los 19p con recidiva y localización tumoral izquierda, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,041$).

Figura 26. SLE en función localización tumoral



La SLE a 5 años fue del 82,2% para aquellos con tumor en localización izquierda y del 69% para aquellos con localización derecha. Figura 26.

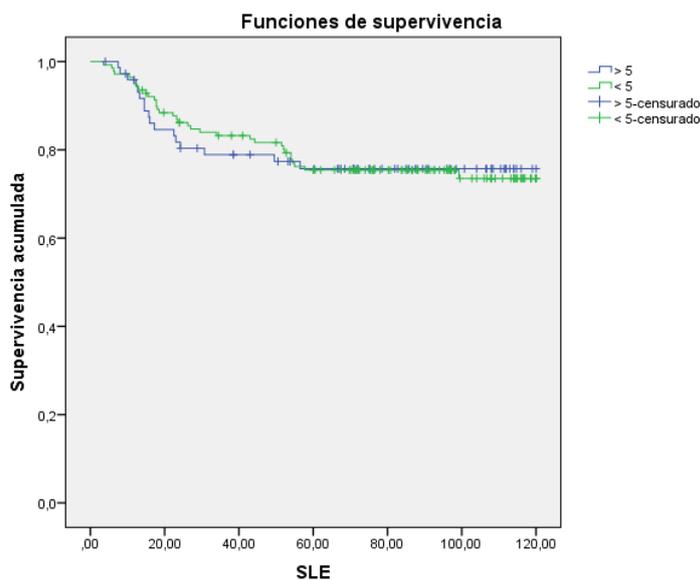
Entre los 8p que presentaron recidiva tumoral con estadio patológico II y localización tumoral derecha, presentaban 2,17 veces más riesgo de recaída tumoral HR 2,17 (IC 95% 0,71-6,67) respecto a los 5p con recidiva y localización tumoral izquierda; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,166$).

Entre los 24p que presentaron recidiva tumoral con estadio patológico III y localización tumoral derecha, presentaban un 69% más de riesgo de recaída tumoral HR 1,69 (IC 95% 0,88-3,27) respecto a los 14p con recidiva y localización tumoral izquierda; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,113$).

CEA (ng/mL) al diagnóstico y postquirúrgico

Entre los 74p de la muestra con un CEA diagnóstico ≥ 5 ng/mL presentaron recidiva tumoral 17p (22,9%), con un 1% más de riesgo de recaída tumoral HR 1,01 (IC 95% 0,56-1,81) respecto a los 34p con recidiva tumoral y un CEA diagnóstico <5 ng/mL; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,977$).

Figura 27. SLE en función de niveles de CEA (ng/mL) diagnóstico



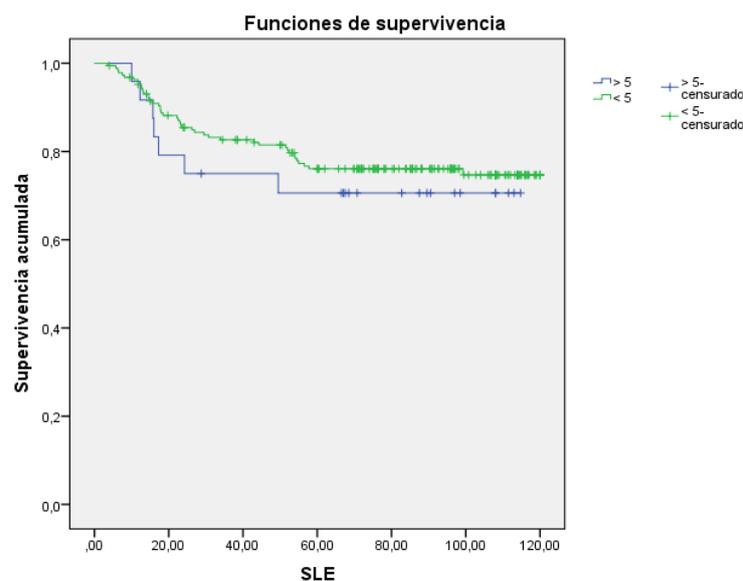
La SLE a 5 años fue del 81,7% para aquellos con CEA diagnóstico <5 ng/mL y del 74,4% para aquellos con CEA diagnóstico ≥ 5 ng/mL. Figura 27.

Entre los 19p con un CEA diagnóstico ≥ 5 ng/mL y estadio patológico II presentaron recidiva tumoral 4p (21%), no siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p=0.893$), respecto a los 9p que presentaron recidiva tumoral y un CEA diagnóstico <5 ng/mL.

Entre los 55p con un CEA diagnóstico ≥ 5 ng/mL y estadio patológico III presentaron recidiva tumoral 13p (23,6%), con un 4% más de riesgo de recaída tumoral HR 1,04 (IC 95% 0,53-2,04), respecto a los 25p con recidiva tumoral y un CEA diagnóstico < 5 ng/mL, no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,903$).

Entre los 24p de la muestra con un CEA postquirúrgico ≥ 5 ng/mL presentaron recidiva tumoral 7p (29,2%) con un 30% más de riesgo de recaída tumoral HR 1,30 (IC 95% 0,59-2,89), respecto a los 44p con recidiva tumoral y un CEA <5 ng/mL; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,516$).

Figura 28. SLE en función de CEA ng/mL postquirúrgico .



La SLE a 5 años entre los sujetos con un CEA ≥ 5 ng/mL postquirúrgico fue del 70,6% y aquellos con un CEA <5 ng/mL fue del 76,1%. Figura 28.

Entre los 7p con un CEA postquirúrgico ≥ 5 ng/mL y estadio patológico II presentaron recidiva tumoral 2p (28,6%) con un 27% más de riesgo de recaída tumoral HR 1,27 (IC 95% 0,28-5,72), respecto a los 11p con recidiva tumoral y CEA < 5 ng/mL; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,756$).

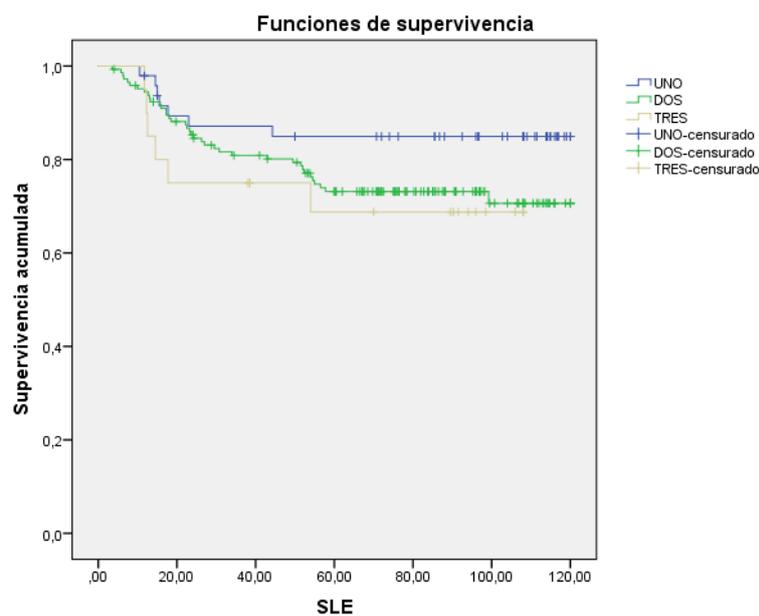
Entre los 17p con un CEA postquirúrgico ≥ 5 ng/mL y estadio patológico III presentaron recidiva tumoral 5p (29,4%) con un 31% más de riesgo de recaída tumoral HR 1,31 (IC 95% 0,51-3,36) respecto a los 33p con recidiva tumoral y CEA < 5 ng/mL; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,571$).

Grado histológico

Entre los 20p de la muestra con grado histológico III presentaron recidiva tumoral 6p (30%), con 2,41 veces más de riesgo de recaída tumoral HR 2,41 (IC 95% 0,81-7,19) respecto a los 7p con recidiva tumoral y grado histológico I; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,114$).

Entre los 145p de la muestra con grado histológico II presentaron recidiva tumoral 38p (26,2%), con 1,94 veces más de riesgo de recaída tumoral HR 1,94 (IC 95% 0,87-4,36) respecto 7p con recidiva tumoral y grado histológico I; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,107$).

Figura 29. SLE en función de grado histológico.

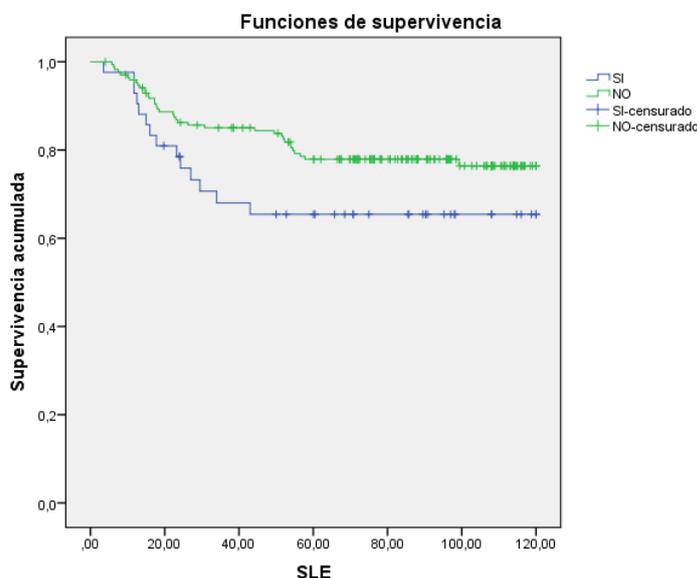


La SLE a 5 años fue del 84,9% para aquellos con grado histológico I, del 73,2% para aquellos con grado histológico II y del 68,7% para aquellos con grado histológico III. Figura 29.

Cirugía urgente

Entre los 42p de la muestra intervenidos de urgencia presentaron recidiva tumoral 14p (30%), con un 73% más riesgo de recaída tumoral HR 1,73 (IC 95% 0,94-3,20), respecto a los 37p con recidiva tumoral intervenidos de forma programada; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,077$).

Figura 30. SLE en función de cirugía urgente.



La SLE a 5 años fue del 65,4% para aquellos intervenidos de urgencia y del 78,6% para aquellos intervenidos de forma programada. Figura 30.

Entre los 14p con estadio patológico II intervenidos de urgencia presentaron recidiva tumoral 5p (35,7%), con 2,28 veces más riesgo de recaída tumoral HR 2,28 (IC 95% 0,74-7,04), respecto a los 8p con recidiva tumoral intervenidos de forma programada, no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,143$).

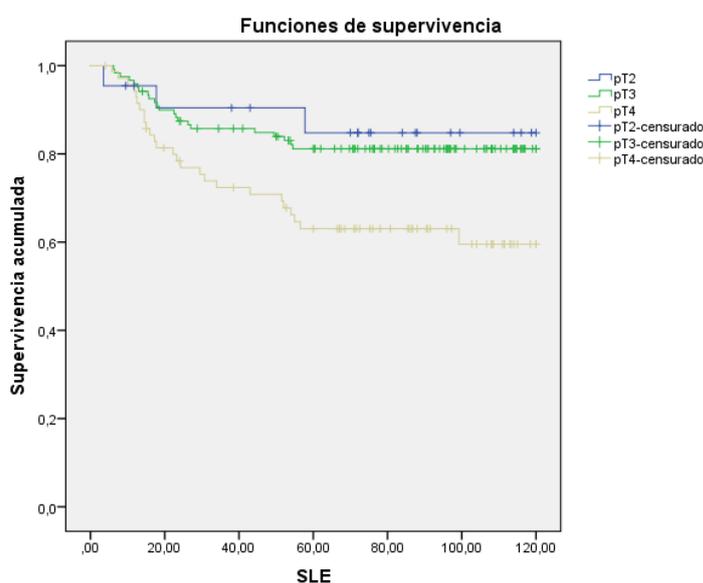
Entre los 128p con estadio patológico III intervenidos de urgencia presentaron recidiva tumoral 9p (7%), con 1,58 veces más de riesgo de recaída tumoral HR 1,58 (IC 95% 0,75-3,34), respecto a los 29p con recidiva tumoral que fueron intervenidos de forma programada; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,227$).

Estadio patológico T (afectación tumoral)

Entre los 71p de la muestra con afectación pT4 presentaron recidiva tumoral 26p (36,6%), con 2,85 veces más riesgo de recaída tumoral HR 2,85 (IC 95% 0,86-9,43), respecto a los 3p con recidiva tumoral y afectación pT2; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,008$).

Entre los 120p de la muestra con afectación pT3 presentaron recidiva tumoral 22p (18,3%), con un 27% más de riesgo de recaída tumoral HR 1,27 (IC 95% 0,38-4,24), respecto a los 3p con recidiva tumoral y con afectación pT2; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,699$).

Figura 31. SLE en función de pT



La SLE a 5 años fue del 84,8% para los pT2, del 81,2% para los pT3 y del 63% para los pT4. Figura 31.

Entre los 21p con afectación pT4 y estadio patológico II presentaron recidiva tumoral 7p (30%), con 2,18 veces más riesgo de recaída tumoral (HR: 2,18 IC 95% 0,73-6,49) respecto a los 6p con recidiva tumoral, afectación pT3 y estadio patológico II; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,153$).

Entre los 50p con afectación pT4 y estadio patológico III presentaron recidiva tumoral 19p (38%), con 2,97 veces más riesgo de recaída tumoral HR 2,97 (IC 95% 0,88-10,1)

respecto a los 3p con recidiva tumoral, afectación pT2 y estadio patológico III; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,023$).

Entre los 84p con afectación pT3 y estadio patológico III presentaron recidiva tumoral 16p (19%), con un 33% más de riesgo de recaída tumoral HR 1,33 (IC 95% 0,39-4,55) respecto a los 3p con recidiva tumoral, afectación pT2 y estadio patológico III; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,653$).

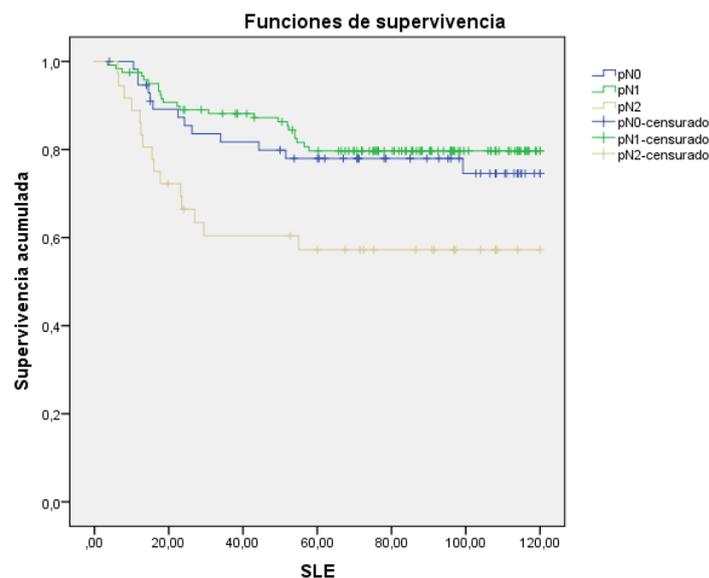
Estadio patológico N (afectación ganglionar)

De manera global se observaban diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de recidiva tumoral ($p=0,007$) según la afectación ganglionar.

Entre los 36p de la muestra con afectación pN2 presentaron recidiva tumoral 15p (41,7%), con 2,19 veces más riesgo de presentar recaída tumoral HR 2,19 (IC 95% 1,04-4,61), respecto a los 13p con recidiva tumoral y pN0, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,039$).

No hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,555$) entre los 23p pN1 con recidiva tumoral y los 13p con afectación pN0 y recidiva tumoral.

Figura 32. SLE en función de pN



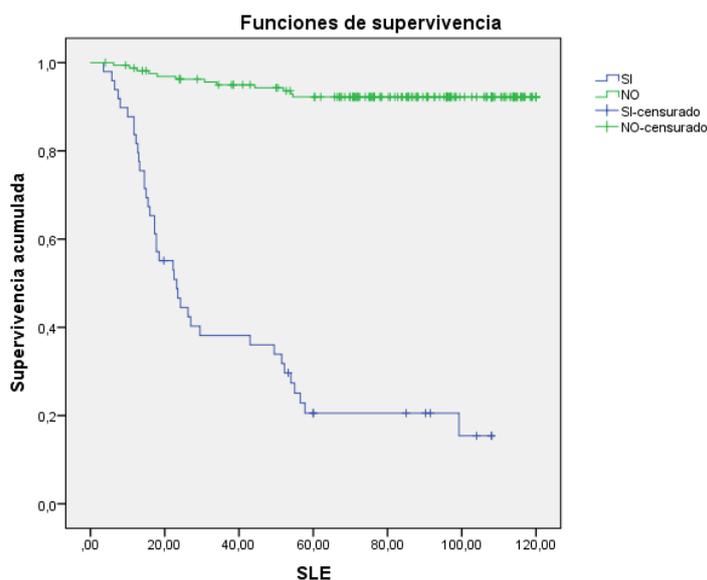
La SLE a 5 años fue del 78% para los pN0, 76,7% para los pN1 y del 57,2% para los pN2. Figura 32.

Entre los 36p con afectación pN2 y estadio patológico III presentaron recidiva tumoral 15p (41,7%), con 2,68 veces más riesgo de recaída tumoral HR 2,68 (IC 95% 1,40-5,14), respecto a los 23p con recidiva tumoral, afectación pN1 y estadio patológico III; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,002$).

Invasión vascular

Entre los 49p de la muestra con invasión vascular presentaron recidiva tumoral 39p (79,6%), con 19,9 veces más riesgo de recaída tumoral HR 19,9 (IC 95% 10,3-38,3) respecto a los 12p con recidiva tumoral y sin invasión vascular, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=<0,0001$).

Figura 33. SLE en función de invasión vascular



La SLE a 5 años fue del 20,5% para aquellos con invasión vascular y del 92,2% para los que no presentaban invasión vascular. Figura 33.

Entre los 11p con invasión vascular y estadio patológico II presentaron recidiva tumoral 9p (81,8%), con 16 veces más riesgo de recaída tumoral HR 16 (IC 95% 4,79-53,6) respecto a los 4p con recidiva tumoral, sin invasión vascular y estadio patológico II, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=<0,001$).

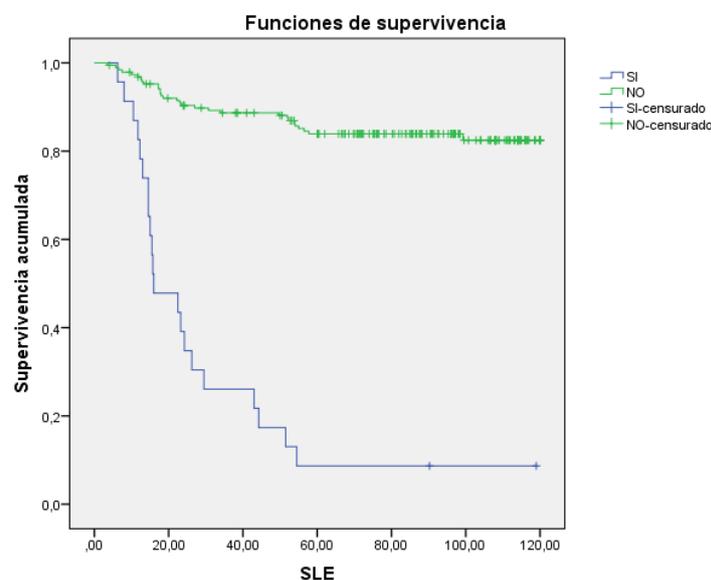
Entre los 38p con invasión vascular y estadio patológico III presentaron recidiva tumoral 30p (78,9%), con 21,8 veces más riesgo de recaída tumoral HR 21,8 (IC 95%

9,87-48,2) respecto a los 30p con recidiva tumoral, sin invasión vascular y estadio patológico III, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Invasión perineural

Entre los 23p de la muestra con invasión perineural presentaron recidiva tumoral 21p (91,3%), con 12 veces más riesgo de recaída tumoral HR 12 (IC 95% 6,72-21,6) respecto a los 30p con recidiva tumoral sin invasión perineural; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Figura 34. SLE en función de invasión perineural.



La SLE a 5 años fue del 8,7% para aquellos con invasión perineural y del 83,9% para los que no tenían invasión perineural. Figura 34.

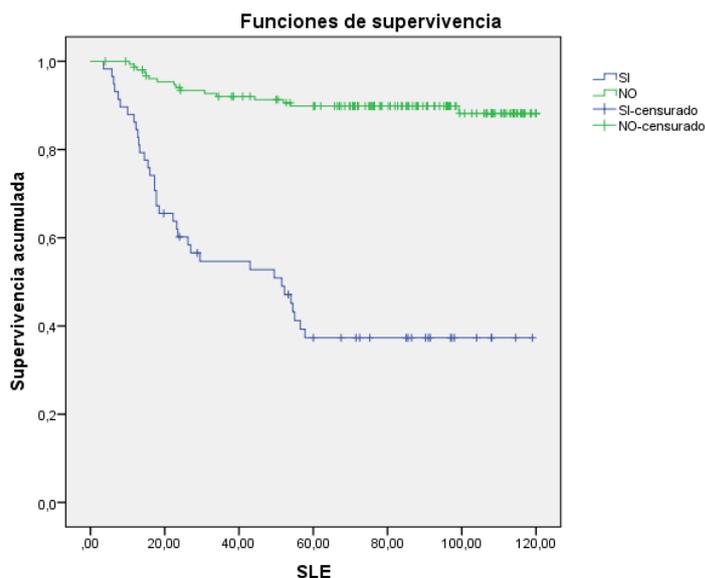
Entre los 10p con invasión perineural y estadio patológico II presentaron recidiva tumoral 10p (100%), con 56,8 veces más riesgo de recaída tumoral HR 56,8 (IC 95% 11,7-275), respecto a los 3p con recidiva tumoral sin invasión perineural y estadio patológico II; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Entre los 13p con invasión perineural y estadio patológico III presentaron recidiva tumoral 11p (84,6%), con 8,17 veces más riesgo de recaída tumoral HR 8,17 (IC 95% 3,99-16,7) respecto a los 27p con recidiva tumoral sin invasión perineural y estadio patológico III; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Invasión linfática

Entre los 58p de la muestra con invasión linfática presentaron recidiva tumoral 35p (60,3%), con 8,49 veces más riesgo de recaída tumoral HR 8,49 (IC 95% 4,68-15,4) respecto a los 16p con recidiva tumoral sin invasión linfática; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Figura 35. SLE en función de invasión linfática.



La SLE a 5 años fue del 37,3% para aquellos con invasión linfática y del 89,9% para los que no presentaban afectación linfática. Figura 35.

Entre los 4p con invasión linfática y estadio patológico II presentaron recidiva tumoral 3p (75%), con 5,28 veces más riesgo de recaída tumoral HR 5,28 (IC 95% 1,43-19,6) respecto a los 10p con recidiva tumoral, sin invasión linfática y estadio patológico II; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,006$).

Entre los 54p con invasión linfática y estadio patológico III presentaron recidiva tumoral 32p (59,3%), con 14,9 veces más riesgo de recaída tumoral HR 14,9 (IC 95% 6,21-35,7), respecto a los 6p con recidiva tumoral sin invasión linfática y estadio patológico III, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Invasión vascular, perineural y linfática agrupada

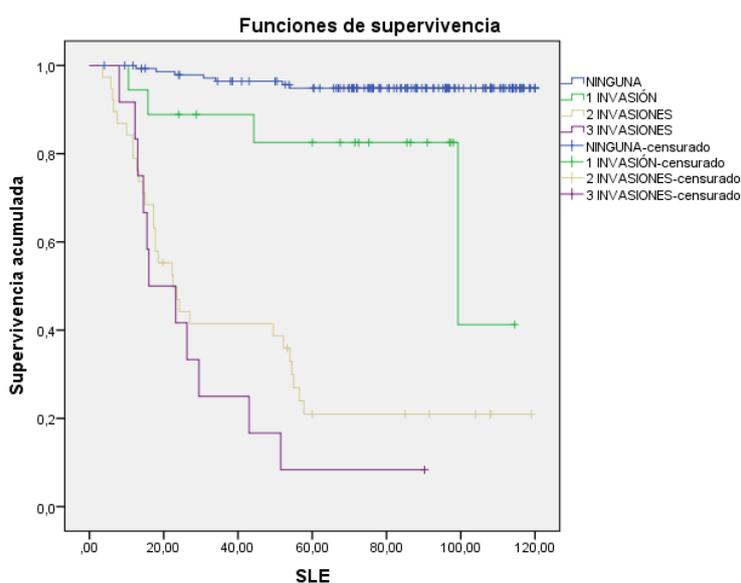
De forma global se observaban diferencias estadísticamente significativas respecto al riesgo de presentar recidiva tumoral según el número de invasiones (vascular, perineural +/- linfática) respectivamente ($p = <0,0001$)

Entre los 12p de la muestra con presencia de las 3 invasiones presentaron recidiva tumoral 11p (91,7%), con 44,4 veces más riesgo de recaída tumoral (HR: 44,4 IC 95% 16,8-117), respecto a los 7p con recidiva tumoral sin presencia de ninguna invasión, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=<0,001$).

Entre los 38p de la muestra con presencia de 2 invasiones presentaron recidiva tumoral 29p (76,3%), con 29,2 veces más riesgo de recaída tumoral HR 29,2 (IC 95% 12,7-67,1) respecto a los 7p con recidiva tumoral y sin presencia de ninguna invasión, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=<0,001$).

Entre los 18p de la muestra con presencia de una invasión presentaron recidiva tumoral 4p (22,2%), con 5,21 veces más riesgo de recaída tumoral HR 5,21 (IC 95% 1,52-17,8) respecto a los 7p con recidiva tumoral y sin presencia de ninguna invasión, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,009$).

Figura 36. SLE en función de número de invasiones.



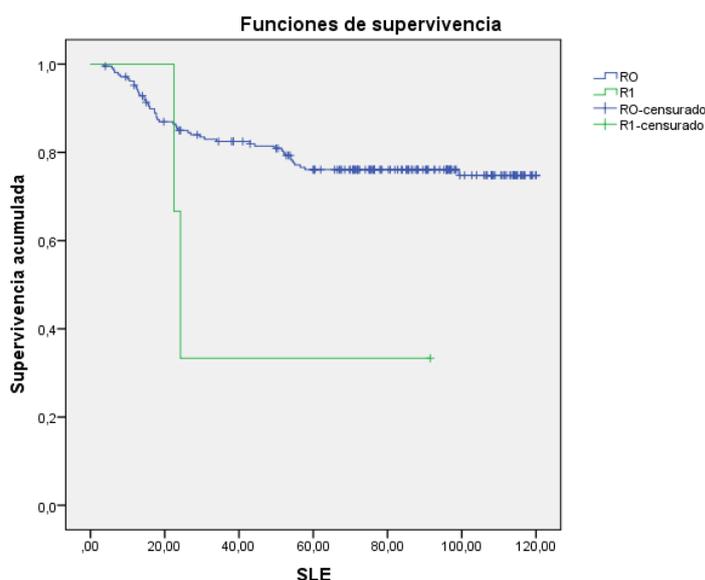
La SLE a 5 años fue del 94,9% para aquellos sin ninguna invasión, 82,5% para aquellos con 1 invasión, 21% para aquellos con 2 invasiones y del 8,3% para aquellos con 3 invasiones. Figura 36.

Márgenes quirúrgicos

Entre los 3p de la muestra con afectación R1 presentaron recidiva tumoral 2p (66,6%), con 3,44 veces más riesgo de recaída tumoral HR 3,44 (IC 95% 0,83-14,2), respecto a los 49p con recidiva tumoral y afectación R0; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,069$).

Entre los 2p con afectación R1 y estadio patológico II presentaron recidiva tumoral ambos sujetos, con 8,91 veces más riesgo de recaída tumoral HR 8,91 (IC 95% 1,79-44,3) respecto a los 11p con recidiva tumoral y afectación R0, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,001$).

Figura 37. SLE en función afectación del margen quirúrgico.



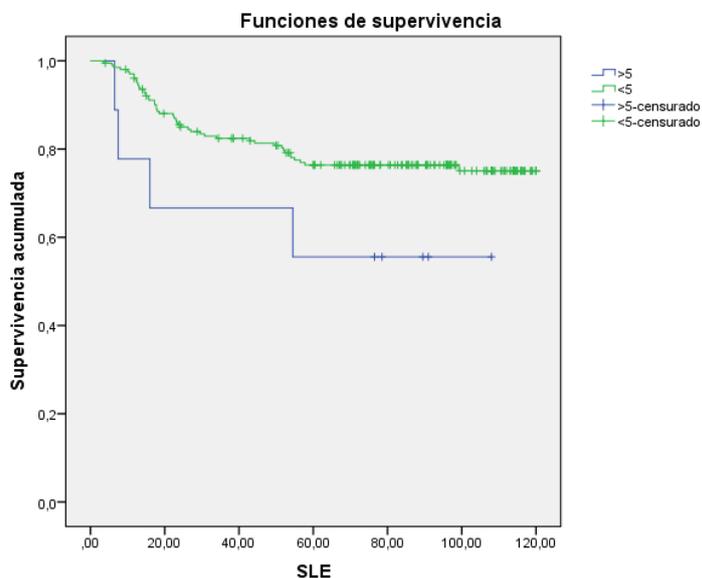
La SLE a 5 años fue del 76,1% para aquellos sin afectación del margen quirúrgico y del 3,3% para aquellos con afectación del margen quirúrgico. Figura 37.

CEA (ng/mL) al fin de la quimioterapia adyuvante

Entre los 9p con un CEA ≥ 5 ng/mL al finalizar la QT adyuvante, presentaron recidiva tumoral 4p (44,4%), con 2,29 veces más de riesgo de recaída tumoral HR 2,29 (IC 95%

0,82-6,36) respecto a los 47p con CEA <5 ng/mL; pero la diferencia entre los grupos no fue estadísticamente significativa ($p=0,102$).

Figura 38. SLE en función de niveles de CEA (ng/mL) tras QT adyuvante.



La SLE a 5 años fue del 55,6% para aquellos con CEA ≥ 5 ng/mL y del 76,4% para aquellos con CEA < 5 ng/mL. Figura 38.

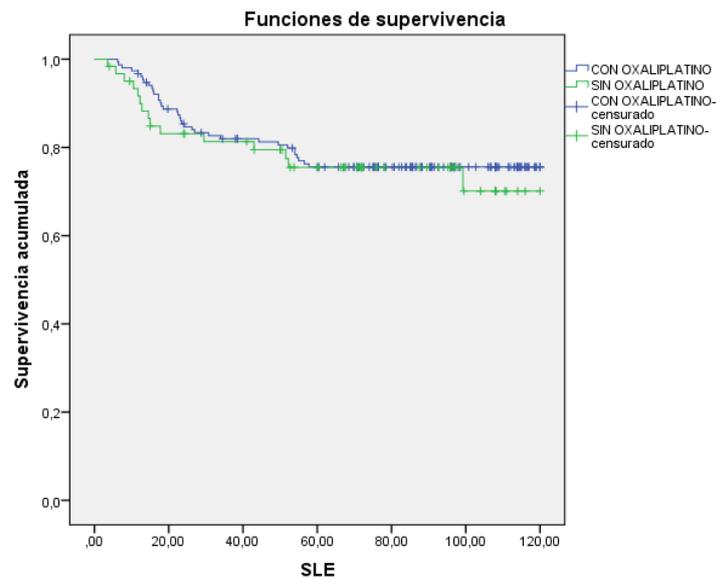
No hubo ninguna recibida entre los 3p con CEA ≥ 5 ng/mL al finalizar la qt adyuvante y estadio patológico II.

Entre los 6p con un CEA ≥ 5 ng/mL al finalizar la QT adyuvante y estadio patológico III presentaron recidiva tumoral 4p (66,6%), con 4,33 veces más de riesgo de recaída tumoral HR 4,33 (IC 95% 1,53-12,2), respecto a los 34p con CEA <5 ng/mL y estadio patológico III, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,003$).

Quimioterapia adyuvante con oxaliplatino

Entre los 152p de la muestra que recibieron QT adyuvante con oxaliplatino presentaron recidiva tumoral 36p (20,9%) no presentando diferencias estadísticamente significativas ($p=0,642$) respecto a los 15p con recidiva tumoral que no recibieron oxaliplatino.

Figura 39. SLE según administración de oxaliplatino.

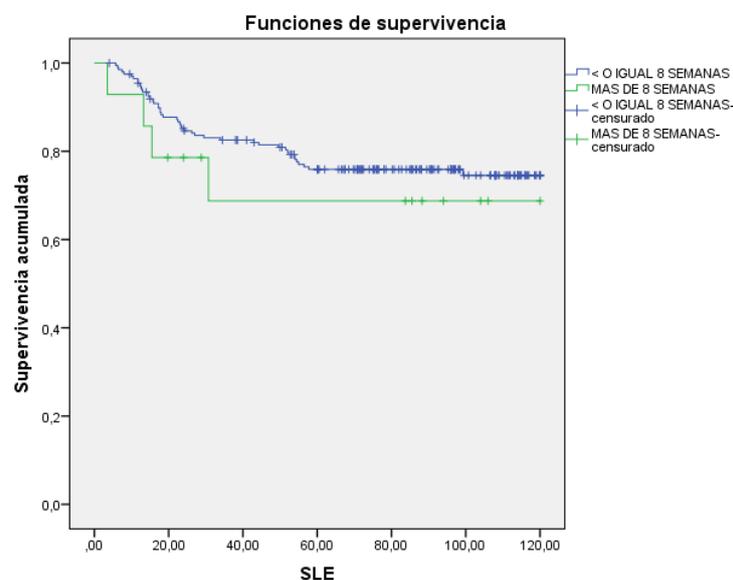


La SLE a 5 años fue del 75,6% para aquellos que recibieron oxaliplatino durante la adyuvancia y del 70,1% para aquellos que no lo recibieron. Figura 39.

Intervalo entre cirugía y QT adyuvante

Entre los 14p de la muestra que iniciaron la QT adyuvante más allá de las 8 semanas tras la cirugía presentaron recidiva tumoral 4p (28,6%), con un 43% más de riesgo de recaída tumoral HR 1,43 (IC 95% 0,51-3,97) respecto a los 47p con recidiva tumoral que recibieron la QT adyuvante < 8 semanas después de la cirugía, no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,491$).

Figura 40. SLE en función de intervalo cirugía-QT adyuvante.

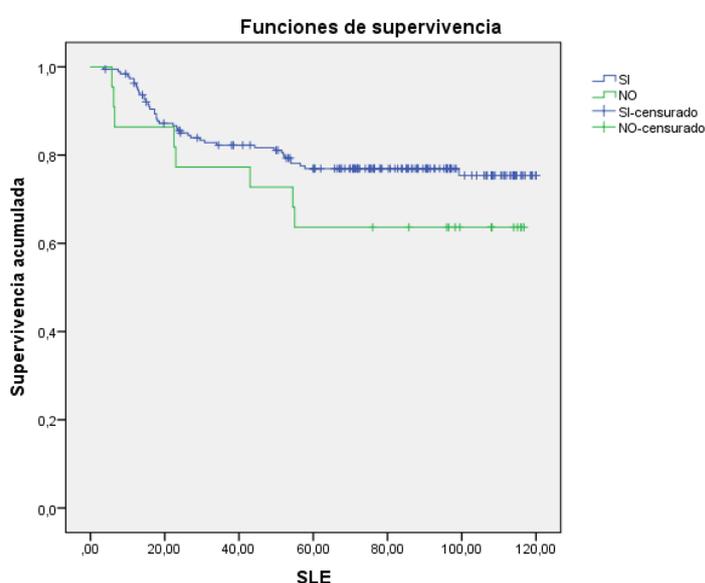


La SLE a 5 años fue del 75,9% para aquellos que recibieron la adyuvancia en ≤ 8 semanas y del 63,6% para aquellos que recibieron la adyuvancia > 8 semanas. Figura 40.

Adyuvancia completa

Entre los 191p de la muestra que finalizaron la QT adyuvante presentaron recidiva tumoral 43p (22,5%), con un 39% menos de riesgo de recidiva tumoral HR 0,61 (IC 95% 0,28-1,29) respecto a los 8p con recidiva tumoral que no completaron la adyuvancia; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,187$).

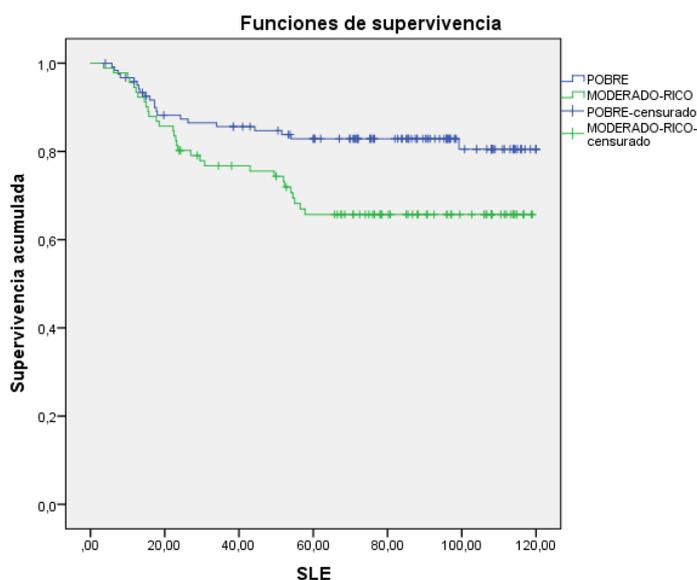
Figura 41. SLE en función de adyuvancia completa.



La SLE a 5 años fue del 76,9% para aquellos que completaron la adyuvancia y del 62,3% para aquellos que no la completaron. Figura 41.

Tumor Budding

Entre los 91p de la muestra con tumor budding moderado-rico presentaron recidiva tumoral 30p (32,9%), con 2 veces más riesgo de recaída tumoral HR 2 (IC 95% 1,14-3,49), respecto a los 21p con recidiva tumoral y con tumor budding pobre; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,013$).

Figura 42. SLE en función de tumor Budding.

La SLE a 5 años fue del 82,9% para aquellos con tumor budding pobre y del 65,1% para aquellos con tumor budding moderado-rico. Figura 42.

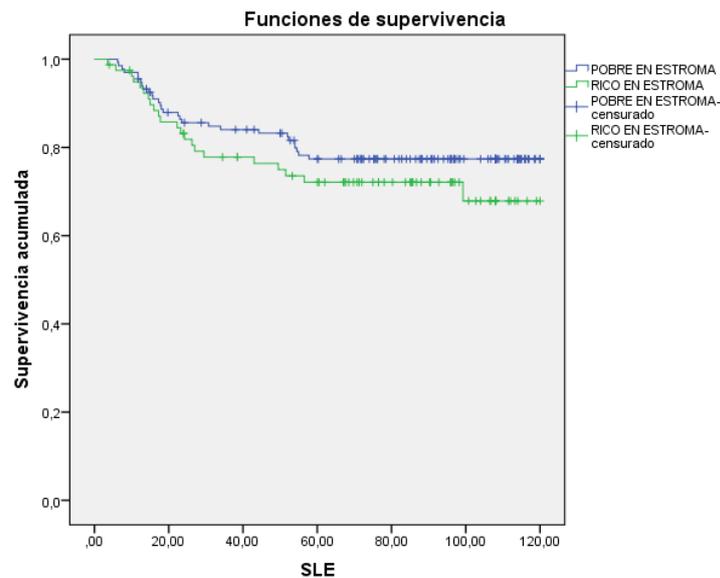
Entre los 18p con tumor budding moderado-rico y estadio patológico II presentaron recidiva tumoral 6p (30%), con 2,15 veces más riesgo de recaída tumoral HR 2,15 (IC 95% 0,72-6,39) respecto a los 7p con recidiva tumoral, tumor budding pobre y estadio patológico II, no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,161$).

Entre los 73p con tumor budding moderado-rico y estadio patológico III presentaron recidiva tumoral 24p (32,9%), con 1,97 veces más de riesgo de recaída tumoral HR 1,97 (IC 95% 1,02-3,81) respecto a los 14p con recidiva tumoral, tumor budding pobre y estadio patológico III; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,040$).

Relación Estroma-Tumor

Entre los 79p de la muestra con relación Estroma-Tumor rico presentaron recidiva tumoral 22p (27,8%), con 1,37 veces más riesgo de recaída tumoral HR 1,37 (IC 95% 0,78-2,38) respecto a los 29p con recidiva tumoral y relación Estroma-Tumor pobre; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,268$).

Figura 43. SLE en función de relación Estroma-Tumor.



La SLE a 5 años fue del 77,4% para aquellos con relación estroma tumor pobre y del 67% para aquellos con relación estroma-tumor rico. Figura 43.

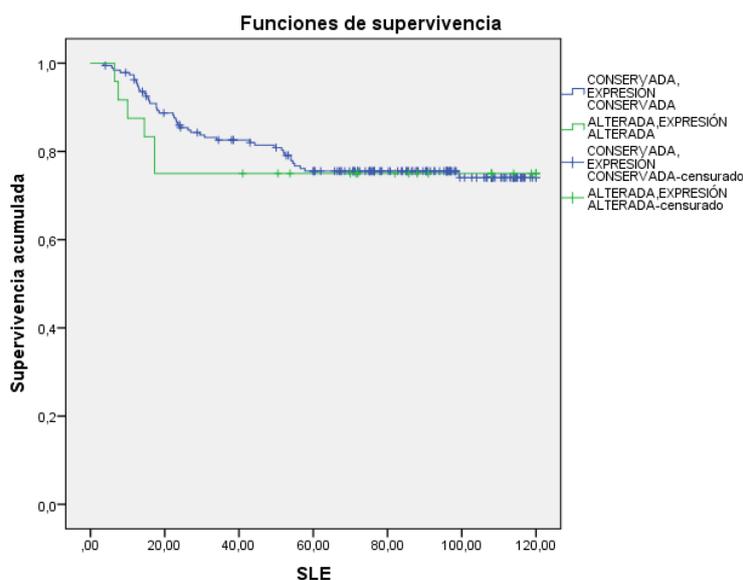
Entre los 20p con relación estroma-tumor rico y estadio patológico II presentaron recidiva tumoral 7p (35%), con 2,42 veces más riesgo de recaída tumoral HR 2,42 (IC 95% 0,81-7,22) respecto a los 6p con recidiva tumoral, relación estroma-tumor pobre y estadio patológico II; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,099$).

Entre los 59p con relación estroma-tumor rico y estadio patológico III presentaron recidiva tumoral 15p (25,4%), con un 12% más de riesgo de recaída tumoral HR 1,12 (IC 95% 0,58-2,14), respecto a los 23p con recidiva tumoral, relación estroma-tumor pobre y estadio patológico III, no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,738$).

Inestabilidad de microsatélites (IMS)

Entre los 24p de la muestra con IMS presentaron recidiva tumoral 6p (25%) con un 13% más de riesgo de recaída tumoral HR 1,13 (IC 95% 0,48-2,64), respecto a los 45p con recidiva tumoral y con MMS, no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,784$).

Figura 44. SLE en función de IMS.



La SLE a 5 años fue del 75,5% para aquellos con MMS y del 77,8% para aquellos con IMS. Figura 44.

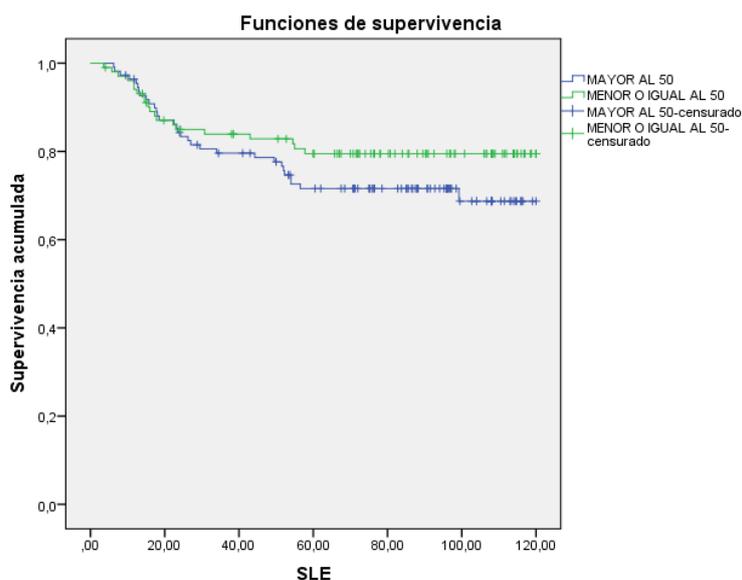
Ninguno de los 6p con IMS y estadio patológico II ha presentado recidiva tumoral ($p=0,161$).

Entre los 18p con IMS y estadio patológico III presentaron recidiva tumoral 6p (30%) con un 71% más de riesgo de recaída tumoral HR 1,71 (IC 95% 0,71-4,09), respecto a los 32p con recidiva tumoral, MMS y estadio patológico III; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,225$).

p53

Entre los 102p de la muestra con $p53 \leq 50$ presentaron recidiva tumoral 20p (19,6%), con un 31% menos de riesgo de recaída tumoral HR 0,69 (IC 95% 0,39-1,21) respecto a los 31p con recidiva tumoral y $p53 > 50$; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,189$).

Figura 45. SLE en función de expresión p53.



La SLE a 5 años fue del 71,6% para aquellos con $p53 > 50$ y del 79,5% para aquellos con $p53 \leq 50$. Figura 45.

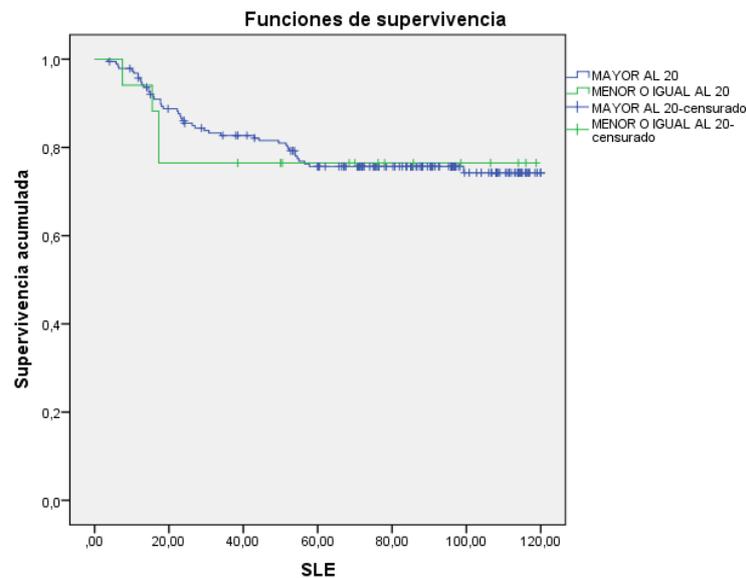
Entre los 32p con $p53 > 50$ y estadio patológico II presentaron recidiva tumoral 10p (31,2%), con 2,55 veces más de riesgo de recaída tumoral HR 2,55 (IC 95% 0,70-9,35) respecto a los 3p con recidiva tumoral, con $p53 \leq 50$ y estadio patológico II; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,140$).

Entre los 78p con $p53 > 50$ y estadio patológico III presentaron recidiva tumoral 21p (26,9%) con un 26% más de riesgo de recaída tumoral HR 1,26 (IC 95% 0,66-2,38) respecto a los 17p con recidiva tumoral, $p53 \leq 50$ y estadio patológico III; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,485$).

CDX2

Entre los 17p de la muestra con $CDX2 \leq 20$ presentaron recidiva tumoral 4p (23,5%) con un 6% más de riesgo de recaída tumoral HR 1,06 (IC 95% 0,38-2,94) respecto a los 47p con recidiva tumoral y $CDX2 > 20$; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,914$).

Figura 46. SLE en función de expresión de CDX2



La SLE a 5 años fue entorno al 75% tanto para los CDX2 positivos como negativos. Figura 46.

No hubo diferencias estadísticamente significativa ($p=0,273$) entre la recidiva tumoral en el estadio patológico II según el CDX2 fuera ≤ 20 o >20 .

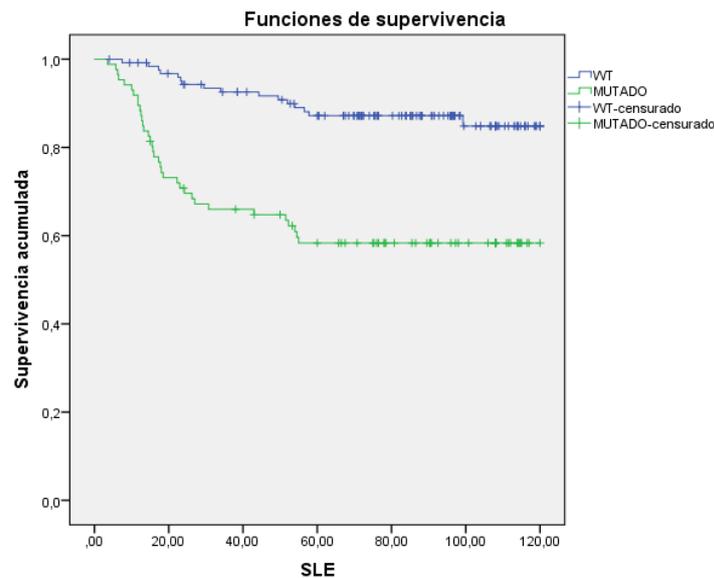
Entre los 13p con CDX2 ≤ 20 y estadio patológico III presentaron recidiva tumoral 4p (30,8%), con un 54% más de riesgo de recaída tumoral HR 1,54 (IC 95% 0,54-4,35) respecto a los 32p con recidiva tumoral con CDX2 >20 y estadio patológico III; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,415$).

Mutaciones KRAS, NRAS y BRAF

De manera global se observaban diferencias significativas en el riesgo de recidiva tumoral según el tipo de mutación RAS ($p=<0,001$)

Entre los 86p de la muestra KRAS mutado presentaron recidiva tumoral 35p (40,7%) con 3,95 veces más riesgo de recaída tumoral HR 3,95 (IC 95% 2,18-7,14), respecto a los 16p con recidiva tumoral y KRAS WT; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=<0,001$).

Figura 47. SLE en función de KRAS



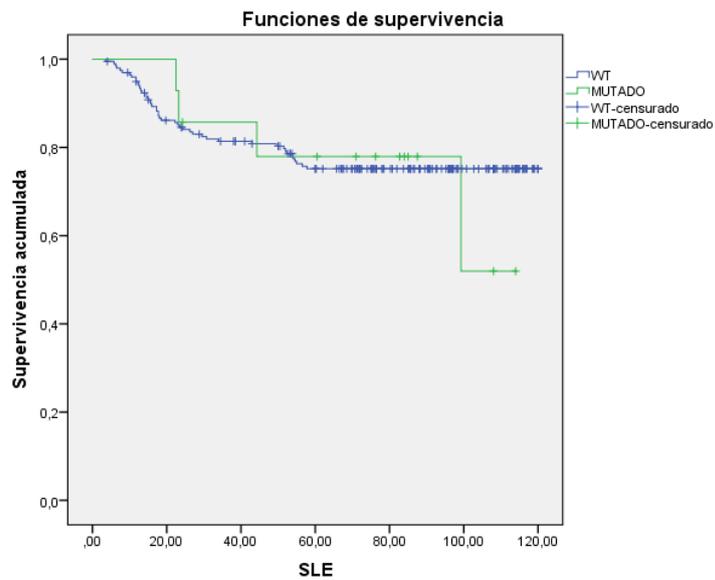
La SLE a 5 años fue del 58,3% para aquellos KRAS mutado y del 87,2% para aquellos KRAS WT. Figura 47.

Entre los 23p KRAS mutado y estadio patológico II presentaron recidiva tumoral 9p (39,1%) con 4,10 veces más riesgo de recaída tumoral HR 4,10 (IC 95% 1,26-13,03), respecto a los 4p con recidiva tumoral, KRAS WT y estadio patológico II; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,011$).

Entre los 63p KRAS mutado y estadio patológico III presentaron recidiva tumoral 26p (41,3%), con 3,90 veces más riesgo de recaída tumoral HR 3,90 (IC 95% 1,96-7,73) respecto a los 12p con recidiva tumoral, KRAS WT y estadio patológico III; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p<0,001$).

Entre los 14p de la muestra NRAS mutado presentaron recidiva tumoral 4p (28,6%) con un 13% más de riesgo de recaída tumoral HR 1,13 (IC 95% 0,41-3,14) respecto a los 49p con recidiva tumoral y NRAS WT, no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,813$).

Figura 48. SLE en función de NRAS



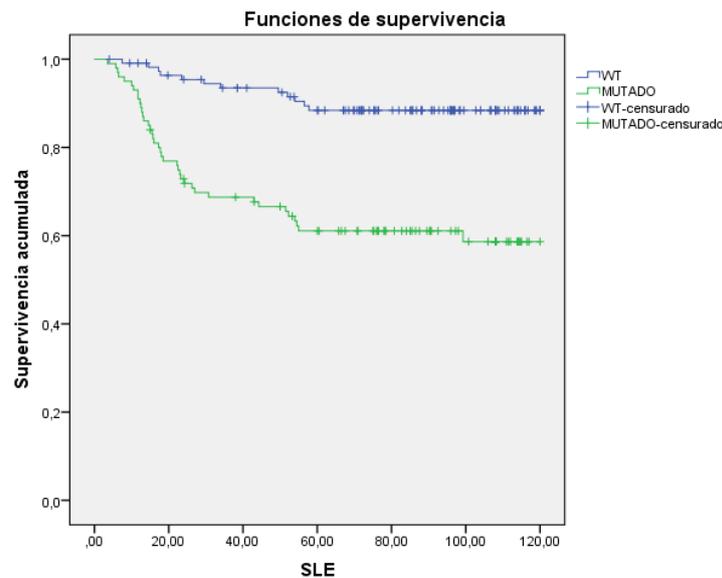
La SLE a 5 años para aquellos NRAS mutado fue del 69% mientras que para aquellos NRAS WT fue del 75,2%. Figura 48.

Entre los 8p NRAS mutado y estadio patológico II presentaron recidiva tumoral 3p (37,5%) con un 65% más de riesgo de recaída tumoral HR 1,65 (IC 95% 0,45-5,99) respecto a los 10p con recidiva tumoral NRAS WT y estadio patológico II, no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,442$).

No hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,669$), en términos de recidiva tumoral en los pacientes con estadio patológico III y NRAS mutado vs WT.

Entre los 100p de la muestra KRAS/NRAS mutado presentaron recidiva tumoral 39p (39%) con 4,37 veces más de riesgo de recaída tumoral HR 4,37 (IC 95% 2,28-8,35), respecto a los 12p con recidiva tumoral y KRAS/NRAS WT; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,001$).

Figura 49. SLE en función de KRAS/NRAS



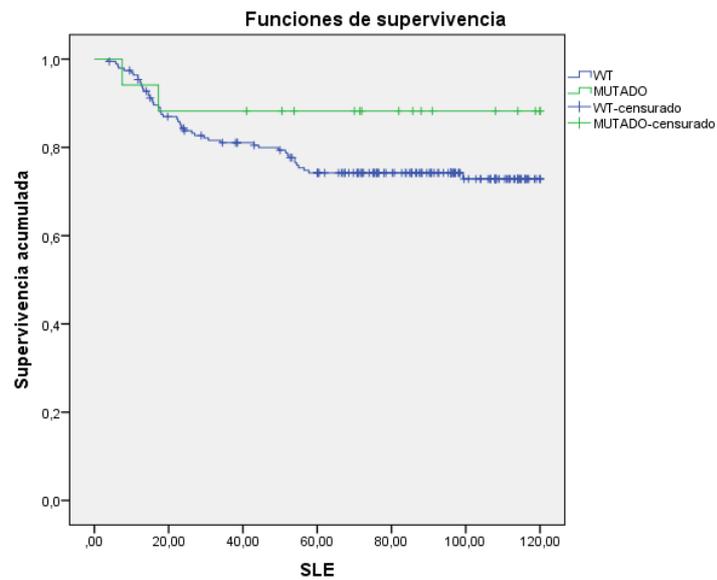
La SLE a 5 años fue del 61,1% para los RAS mutado (KRAS/NRAS mutado) y del 88,4% para los RAS WT (KRAS/NRAS WT). Figura 49.

Entre los 31p KRAS/NRAS mutado y estadio patológico II presentaron recidiva tumoral 12p (38,7%) con 11,6 veces más riesgo de recaída tumoral HR 11,6 (IC 95% 1,51-89,4) respecto al paciente con recidiva tumoral KRAS/NRAS WT y estadio patológico II; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,003$).

Entre los 69p KRAS/NRAS mutado y estadio patológico III presentaron recidiva tumoral 27p (39,1%) con un 3,72 veces más de riesgo de recaída tumoral HR 3,72 (IC 95% 1,85-7,51); respecto a los 11p con recidiva tumoral, KRAS/NRAS WT y estadio patológico III; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p<0,001$).

No hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,250$) entre los 2p con recidiva tumoral y BRAF mutado HR 0,45 (IC 95% 0,11-1,83) y los 49p con recidiva tumoral y BRAF WT.

Figura 50. SLE en función de BRAF



La SLE a 5 años fue del 83% para BRAF mutado y del 76,2% para BRAF WT.

No hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,263$) en términos de recidiva tumoral entre los pacientes BRAF WT vs mutado en estadio patológico II.

No hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,483$) entre los 2p con recidiva tumoral y BRAF mutado HR 0,60 (IC 95% 0,15-2,51) y los 36p con recidiva tumoral y BRAF WT.

Tabla 99. Análisis univariante para SLE estadios patológicos II y III

VARIABLE	NIVEL	HR IC95%	p
Sexo	Hombre vs mujer	1,46 (0,80-2,66)	0,218
Edad	≥65 vs <65 años	1,07 (0,62-1,86)	0,804
Oclusión intestinal	Sí vs no	1,43 (0,76-2,68)	0,268
Localización tumoral	Derecha vs izquierda	1,79 (1,01-3,16)	0,041
CEA diagnóstico	≥5 vs <5	1,01 (0,56-1,81)	0,977
CEA postquirúrgico	≥5 vs <5	1,30 (0,59-2,89)	0,516
Grado histológico	3 vs 1	2,41 (0,81-7,19)	0,114
	2 vs 1	1,94 (0,87-4,36)	0,107
Cirugía urgente	Sí vs no	1,73 (0,94-3,20)	0,077
Estadio pT	pT3 vs pT2	1,27 (0,38-4,24)	0,699
	pT4 vs pT2	2,85 (0,86-9,43)	0,008
Estadio pN	pN2 vs pN0	2,19 (1,04-4,61)	0,007
	pN1 vs pN0	0,81 (0,41-1,61)	0,555
Invasión vascular	Sí vs no	19,9 (10,3-38,3)	0,0001
Invasión perineural	Sí vs no	12 (6,72-21,6)	0,0001
Invasión linfática	Sí vs no	8,49 (4,68-15,4)	0,0001
Invasiones	1 vs 0	5,21 (1,52-17,8)	0,009
	2 vs 0	29,2 (12,7-67,1)	0,001
	3 vs 0	44,4 (16,8-117)	0,001
Márgenes quirúrgicos	Sí vs no	3,44 (0,83-14,2)	0,069
CEA fin QT	≥5 vs <5	2,29 (0,82-6,36)	0,102
QT con Oxaliplatino	Sí vs no	0,87 (0,47-1,58)	0,642
Intervalo Qx – QT	>8 vs ≤8 semanas	1,43 (0,51-3,97)	0,491
Adyuvancia completa	Sí vs no	0,61 (0,28-1,29)	0,187
Tumor Budding	Rico vs pobre	2,00 (1,14-3,49)	0,013
Relación Estroma-tumor	Rico vs pobre	1,37 (0,78-2,38)	0,268
IMS	Sí vs no	1,13 (0,48-2,64)	0,784
p53	≤50 vs >50	0,69 (0,39-1,21)	0,189
CDX2	- vs +	1,06 (0,38-2,94)	0,914
RAS (KRAS/NRAS)	Mutado vs WT	4,37 (2,28-8,35)	0,001
KRAS	Mutado vs WT	3,95 (2,18-7,14)	0,001
NRAS	Mutado vs WT	1,13 (0,41-3,14)	0,813
BRAF	Mutado vs WT	0,45 (0,11-1,83)	0,250

*NC= no calculado

Tabla 100. Análisis univariante para la SLE estadio patológico II.

VARIABLE	NIVEL	HR IC95%	P
Sexo	Mujer vs hombre	0,68 (0,22-2,07)	0,494
Edad	≥65 vs <65 años	1,44 (0,48-4,29)	0,514
Oclusión intestinal	Sí vs no	2,32 (0,77-6,97)	0,124
Localización tumoral	Derecha vs izquierda	2,17 (0,71-6,67)	0,166
CEA diagnóstico	≥5 vs <5	0,92 (0,28-2,99)	0,893
CEA postquirúrgico	≥5 vs <5	1,27 (0,28-5,72)	0,756
Grado histológico	3 vs 1	1,28 (0,14-11,4)	0,827
	2 vs 1	1,16 (0,35-3,89)	0,809
Cirugía urgente	Sí vs no	2,28 (0,74-7,04)	0,143
Estadio pT	pT4 vs pT3	2,18 (0,73-6,49)	0,153
Invasión vascular	Sí vs no	16 (4,79-53,6)	0,001
Invasión perineural	Sí vs no	56,8 (11,7-275)	0,001
Invasión linfática	Sí vs no	5,28 (1,43-19,6)	0,006
Invasiones	1 vs 0	56,9 (6,28-516)	0,001
	2 vs 0	135 (14,4-1270)	0,001
	3 vs 0	70,1 (5,85-841)	0,001
Márgenes quirúrgicos	Sí vs no	8,91 (1,79-44,3)	0,001
CEA fin QT	≥5 vs <5	NC	0,361
QT con Oxaliplatino	Sí vs no	NC	0,95
Adyuvancia completa	Sí vs no	1,28 (0,17-9,84)	0,814
Tumor Budding	Rico vs pobre	2,15 (0,72-6,39)	0,161
Relación Estroma-tumor	Rico vs pobre	2,42 (0,81-7,22)	0,099
IMS	Sí vs no	NC	0,161
p53	≤50 vs >50	2,55 (0,70-9,35)	0,14
CDX2	- vs +	NC	0,273
RAS (KRAS/NRAS)	Mutado vs WT	11,6 (1,51-89,04)	0,003
KRAS	Mutado vs WT	4,10 (1,26-13,3)	0,011
NRAS	Mutado vs WT	1,65 (0,45-5,99)	0,442
BRAF	Mutado vs WT	NC	0,263

*NC: no calculado

Tabla 101. Análisis univariante para la SLE estadio patológico III

VARIABLE	NIVEL	HR IC95%	P
Sexo	Mujer vs hombre	0,69 (0,34-1,42)	0,314
Edad	≥65 vs <65 años	0,97 (0,51-1,83)	0,916
Oclusión intestinal	Sí vs no	1,16 (0,51-2,63)	0,722
Localización tumoral	Derecha vs izquierda	1,69 (0,88-3,27)	0,113
CEA diagnóstico	≥5 vs <5	1,04 (0,53-2,04)	0,903
CEA postquirúrgico	≥5 vs <5	1,31 (0,51-3,36)	0,571
Grado histológico	3 vs 1	3,68 (0,88-15,4)	0,075
	2 vs 1	2,90 (0,89-9,51)	0,079
Cirugía urgente	Sí vs no	1,58 (0,75-3,34)	0,227
Estadio pT	pT3 vs pT2	1,33 (0,39-4,55)	0,653
	pT4 vs pT2	2,97 (0,88-10,1)	0,023
Estadio pN	pN2 vs pN0	2,68 (1,40-5,14)	0,002
Invasión vascular	Sí vs no	21,8 (9,87-48,02)	0,001
Invasión perineural	Sí vs no	8,17 (3,99-16,7)	0,001
Invasión linfática	Sí vs no	14,9 (6,21-35,7)	0,001
Invasiones	1 vs 0	NC	0,996
	2 vs 0	21,7 (8,76-53,6)	0,001
	3 vs 0	38,7 (13,4-112)	0,001
Márgenes quirúrgicos	Sí vs no	NC	0,587
CEA fin QT	≥5 vs <5	4,33 (1,53-12,2)	0,003
QT con Oxaliplatino	Sí vs no	0,75 (0,35-1,58)	0,448
Intervalo Qx – QT	>8 vs ≤8 semanas	1,41 (0,50-3,96)	0,517
Adyuvancia completa	Sí vs no	0,51 (0,22-1,15)	0,096
Tumor Budding	Rico vs pobre	1,97 (1,02-3,81)	0,040
Relación Estroma-tumor	Rico vs pobre	1,12 (0,58-2,14)	0,738
IMS	Sí vs no	1,71 (0,71-4,09)	0,225
p53	≤50 vs >50	1,26 (0,66-2,38)	0,485
CDX2	- vs +	1,54 (0,54-4,35)	0,415
RAS (KRAS/NRAS)	Mutado vs WT	3,72 (1,85-7,51)	0,001
KRAS	Mutado vs WT	3,90 (1,96-7,73)	0,001
NRAS	Mutado vs WT	0,65 (0,09-4,74)	0,669
BRAF	Mutado vs WT	0,60 (0,15-2,51)	0,483

*NC: no calculado

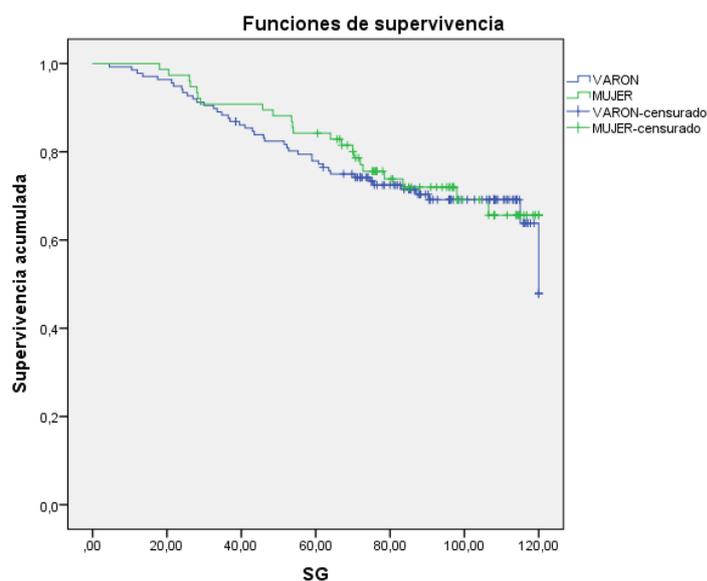
4.2.2.2. Supervivencia global (SG): situación actual (SA)

De los 213p de la muestra 64p (30%) habían fallecido antes del final del mismo (Diciembre 2017). Entre los 57p con estadio patológico II habían fallecido 18p (31,6%), y en el subgrupo de los 156p con estadio patológico III habían fallecido 46p (29,5%).

Sexo

Entre los 137p varones de la muestra habían fallecido 42p (30,7%) y entre las 76p mujeres habían fallecido 22p (28,9%). Los pacientes varones presentaban un riesgo un 11% mayor de fallecer HR 1,11 (IC 95% 0,66-1,86), respecto al grupo de las mujeres; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,684$).

Figura 51. SG en función del sexo.

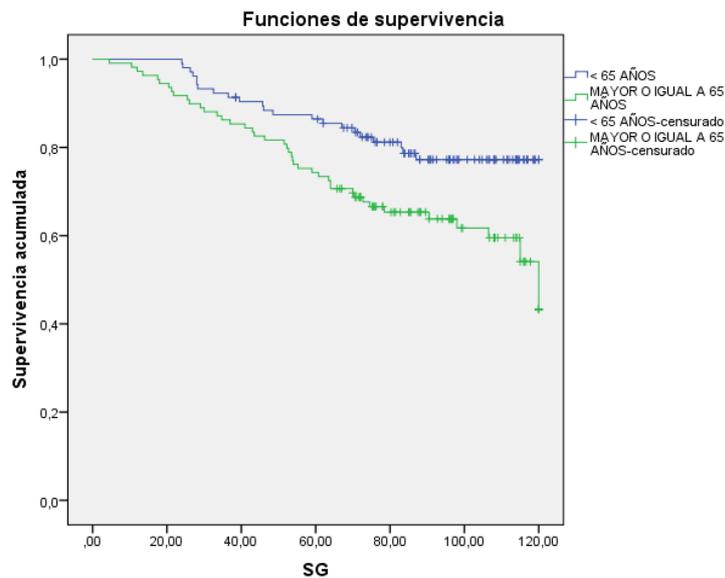


La SG a 5 años fue del 77,2% para los varones y del 84,2% para las mujeres. Figura 51.

Edad

Entre los 213p de la muestra, de los 104p <65 años habían fallecido 22p (21,2%) mientras que de los 109p \geq a 65 años habían fallecido 42p (38,5%); estos últimos tenían un riesgo un 99% mayor de fallecer HR 1,99 (IC 95% 1,19-3,34); siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,008$).

Figura 52. SG en función de edad

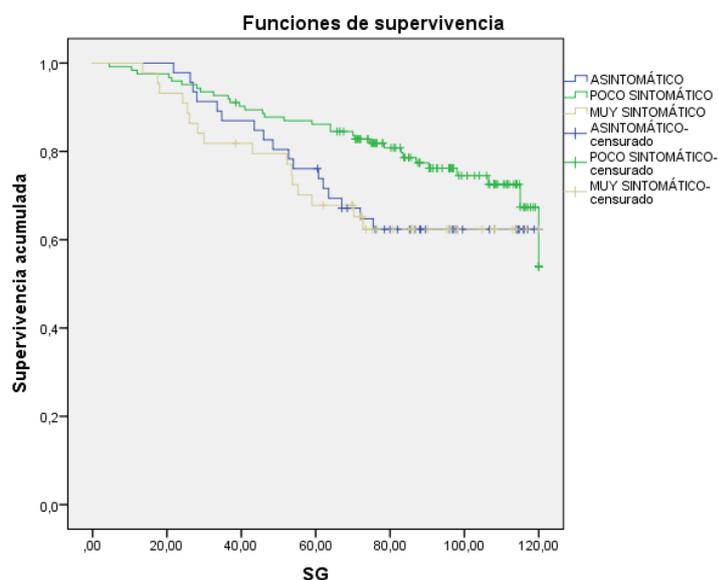


La SG a 5 años fue del 84,4% para aquellos con <65 años y del 73,4% para aquellos con edad \geq 65 años. Figura 52.

Sintomatología clínica

Entre los 213p de la muestra el subgrupo de 44p considerados muy sintomáticos habían fallecido 16p (36,4%) con un 8% más de riesgo de fallecer HR 1,08 (IC 95% 0,54-2,13), respecto al subgrupo de 46p asintomáticos de los cuales habían fallecido 17p (36,9%) y de los 123p poco sintomáticos de los cuales habían fallecido 31p (25,2%); no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,110$).

Figura 53. SG en función sintomatología clínica.



La SG a 5 años fue del 76% para los asintomáticos similar los pocos sintomáticos, mientras que para los muy sintomáticos fue del 67,8%. Figura 53.

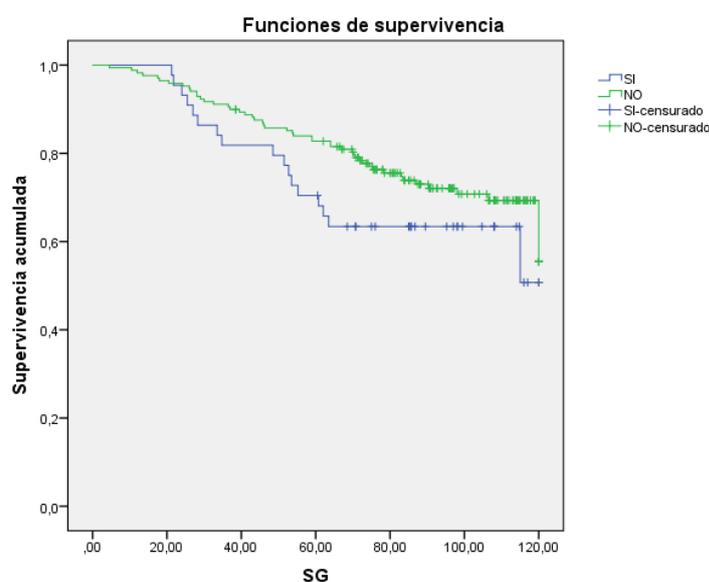
Entre los 16p muy sintomáticos con estadio patológico II fallecieron 7p (80,1%), presentando un 65% más de riesgo de fallecer HR 1,65 (IC 95% 0,47-5,72), respecto al subgrupo de 13p asintomáticos de los cuales habían fallecido 4p (30,7%) y de los 28p poco sintomáticos de los cuales habían fallecido 7p (25%); no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,312$).

Entre los 28p muy sintomáticos con estadio patológico III fallecieron 9p (32,1%), presentando un riesgo similar de fallecer HR 0,91 (IC 95% 0,39-2,14), respecto al subgrupo de 33p asintomáticos de los cuales habían fallecido 13p (39,4%) y de los 95p poco sintomáticos de los cuales habían fallecido 24p (25,3%); no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,242$).

Oclusión intestinal

Entre los 44p de la muestra que presentaron oclusión intestinal habían fallecido 17p (38,6%) con un 52% más de riesgo de fallecer HR 1,52 (IC 95% 0,87-2,64), respecto a los 47p fallecidos que no presentaron oclusión intestinal; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,139$).

Figura 54. SG en función de oclusión intestinal



La SG a 5 años fue del 68,1% para aquellos con oclusión intestinal y del 82,7% para aquellos que no la presentaron. Figura 54.

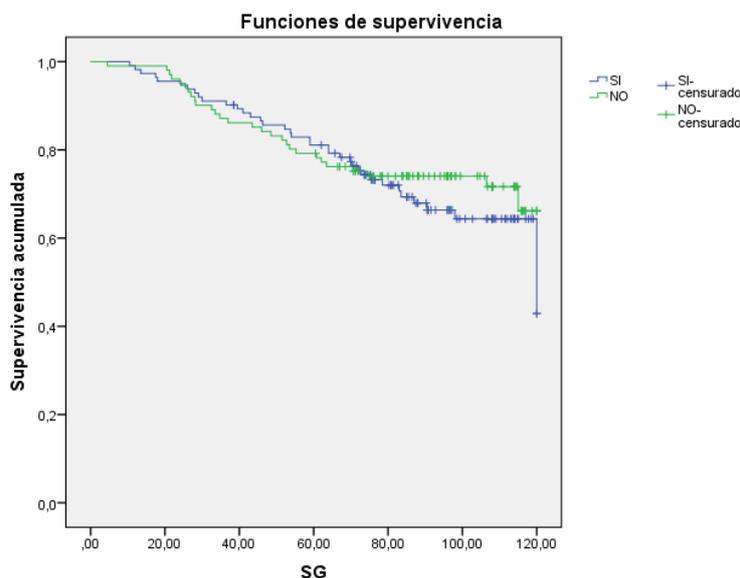
Entre los 17p con estadio patológico II que presentaron oclusión intestinal habían fallecido 6p (35,3%) con un 25% más de riesgo de fallecer HR 1,25 (IC 95% 0,47-3,33), respecto a los 12p fallecidos que no presentaron oclusión intestinal; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,655$).

Entre los 27p con estadio patológico III que presentaron oclusión intestinal habían fallecido 11p (40,7%) con un 69% más de riesgo de fallecer HR 1,69 (IC 95% 0,86-3,34), respecto a los 35p fallecidos que no presentaron oclusión intestinal; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,123$).

Alteración del ritmo deposicional

Entre los 112p de la muestra que presentaron alteración de ritmo deposicional habían fallecido 36p (32,1%) con un 20% más de riesgo de fallecer HR 1,20 (IC 95% 0,73-1,96), respecto a los 28p fallecidos que no presentaron alteración de ritmo deposicional; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,475$).

Figura 55. SG en función de alteración del ritmo deposicional

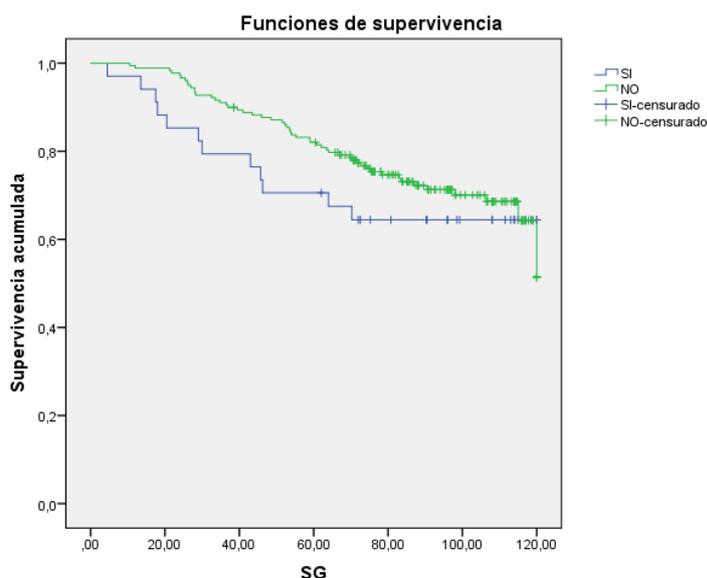


La SG a 5 años fue similar entre aquellos que presentaron alteración del ritmo deposicional y aquellos que no, 81,1% y 79,7%, respectivamente. Figura 55.

Síndrome constitucional:

Entre los 34p de la muestra que presentaron síndrome constitucional habían fallecido 12p (35,3%) con un 32% más de riesgo de fallecer HR 1,32 (IC 95% 0,70-2,47), respecto a los 179p fallecidos que no presentaron síndrome constitucional; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,388$).

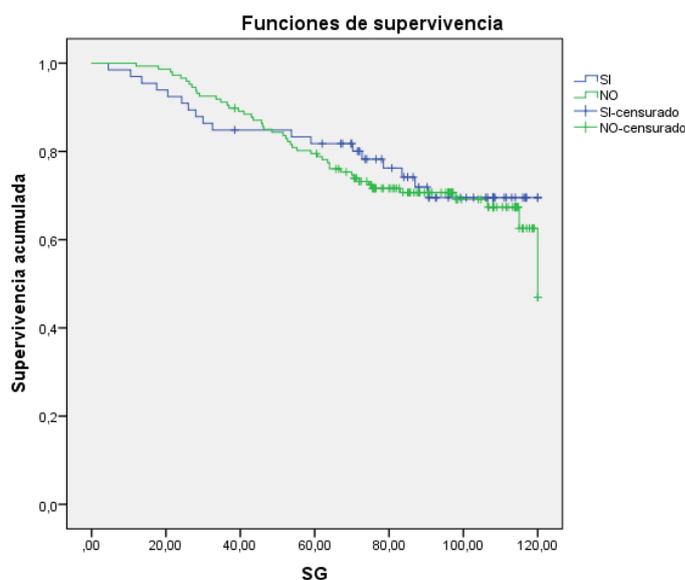
Figura 56. SG en función de síndrome constitucional



La SG a 5 años fue del 70,6% para aquellos con síndrome constitucional y del 81,5% para aquellos sin síndrome constitucional. Figura 56.

Abdominalgia

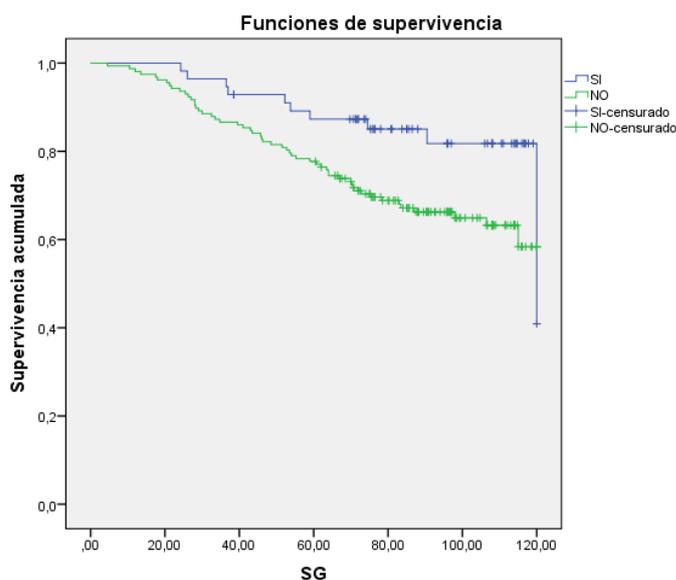
Entre los 66p de la muestra que presentaron abdominalgia habían fallecido 18p (27,3%) no presentando diferencias estadísticamente significativas ($p=0,616$) respecto a los 46p fallecidos que no presentaron abdominalgia

Figura 57. SG en función de abdominalgia.

La SG a 5 años fue similar entre aquellos que presentaron abdominalgia y aquellos que no, 81,8% y 78,8%, respectivamente. Figura 57.

Hemorragia digestiva baja (HDB)

Entre los 56p de la muestra que presentaron HDB habían fallecido 10p (17,9%) con un 53% menos de riesgo de fallecer HR 0,47 (IC 95% 0,24-0,93) respecto a los 54p que habían fallecido sin presentar HDB, siendo la diferencia estadísticamente significativa $p=0,026$.

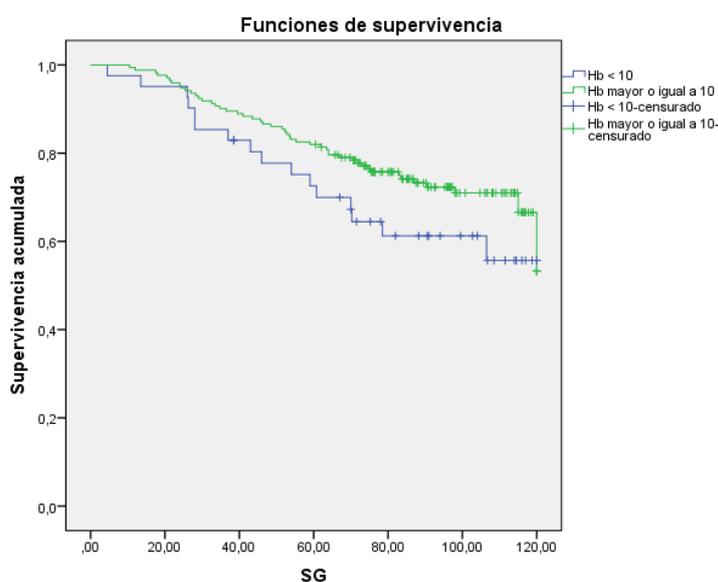
Figura 58. SG en función de HDB.

La SG a 5 años fue del 87,3% para aquellos con HDB y del 77,1% para aquellos sin HDB. Figura 58.

Niveles de hemoglobina sérica (g/dl)

Entre los 172p de la muestra que tenían niveles de hemoglobina ≥ 10 g/dl habían fallecido 48p (27,4%), con un riesgo de fallecer un 35% menor HR 0,65 (IC 95% 0,37-1,15), respecto a los 16p fallecidos con niveles hemoglobina < 10 g/dl; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,135$).

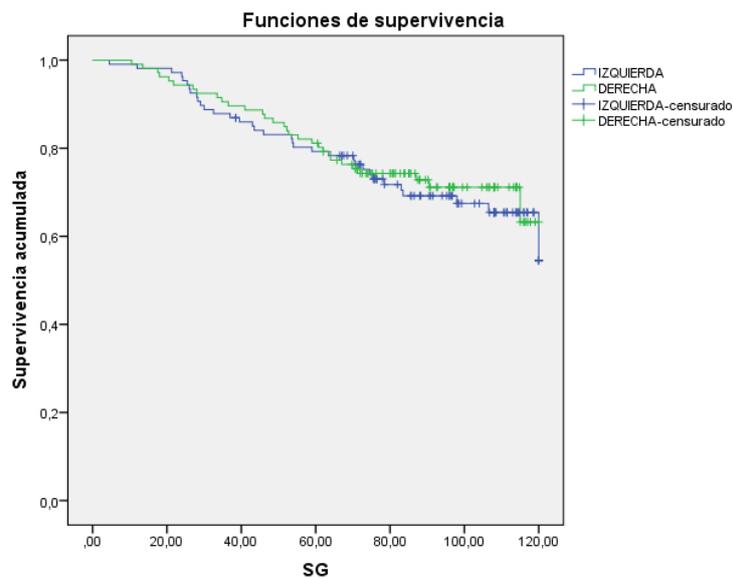
Figura 59. SG en función de niveles de Hb g/dl



La SG a 5 años fue del 70% para aquellos con niveles < 10 y del 81,4% para aquellos con niveles ≥ 10 . Figura 59.

Localización tumoral

Entre los 106p de la muestra con localización tumoral derecha habían fallecido 30p (28,3%) no siendo la diferencia estadísticamente significativa HR 0,91 (IC 95% 0,55-1,48) respecto a los 34p fallecidos con localización tumoral izquierda ($p=0,691$).

Figura 60. SG en función de localización tumoral

La SG a 5 años fue similar entre los sujetos con localización tumoral izquierda y derecha, 79,3% y 81,1%, respectivamente. Figura 60.

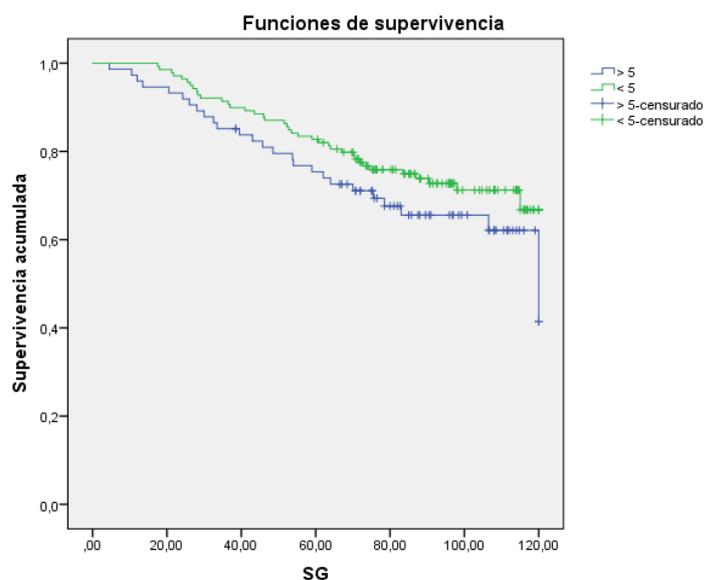
Entre los 9p (33,3%) fallecidos con estadio patológico II y localización tumoral derecha presentaban un 43% más de riesgo de fallecer HR 1,43 (IC 95% 0,55-3,71) respecto a los 9p (30%) fallecidos con localización tumoral izquierda; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,460$).

Entre los 21p (26,6%) fallecidos con estadio patológico III y localización tumoral derecha no presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,357$) (respecto a los 25p (54,3%) fallecidos con localización tumoral izquierda).

CEA (ng/mL) al diagnóstico y postquirúrgico

Entre los 74p de la muestra con un CEA diagnóstico ≥ 5 ng/mL habían fallecido 26p (35,1%) con un 42% más de riesgo de fallecer HR 1,42 (IC 95% 0,86-2,33) respecto a los 38p fallecidos con un CEA diagnóstico < 5 ng/mL, no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,171$).

Figura 61. SG en función de CEA ng/mL al diagnóstico



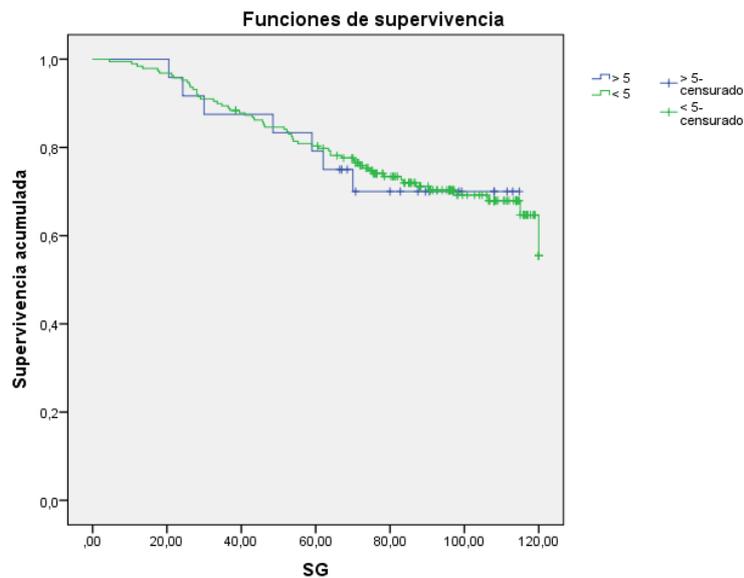
La SG a 5 años para aquellos con CEA <5 ng/mL fue del 82%, y para aquellos con CEA \geq 5ng/mL fue del 82%. Figura 61.

Entre los 19p con un CEA diagnóstico \geq 5 ng/mL y estadio patológico II habían fallecido 8p (42,1%) con un 71% más de riesgo de fallecer HR: 1,71 (IC 95% 0,67-3,42), respecto a los 10p fallecidos con un CEA diagnóstico <5 ng/mL; no siendo la diferencia estadísticamente significativa (p=0,255).

Entre los 55p con un CEA diagnóstico \geq 5ng/mL y estadio patológico III habían fallecido 18p (32,7%) con un 32% más de riesgo de fallecer HR 1,32 (IC 95% 0,73-2,39), respecto a los 28p fallecidos con un CEA diagnóstico < 5ng/mL; no siendo la diferencia estadísticamente significativa (p=0,353).

Entre los 24p de la muestra con un CEA postquirúrgico \geq 5 ng/mL habían fallecido 7p (29,1%) con un 4% más de riesgo de fallecer HR 1,04 (HC 95% 0,47-2,28), respecto a los 57p fallecidos con CEA postquirúrgico <5 ng/mL; no siendo la diferencia estadísticamente significativa (p=0,924).

Figura 62. SG en función de CEA ng/mL postquirúrgico



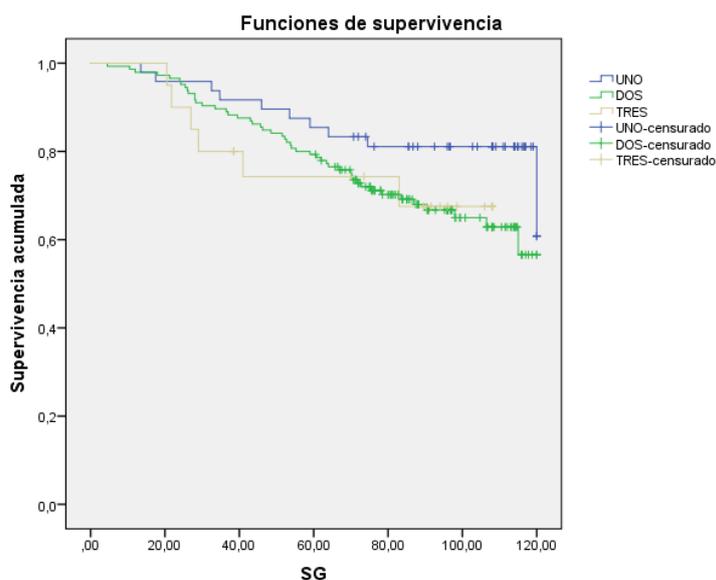
La SG a 5 años fue del 80,3% para aquellos con CEA < 5 ng/mL y del 79,2% para aquellos con CEA ≥ 5 ng/mL. Figura 62

Entre los 7p con un CEA postquirúrgico ≥ 5 ng/mL y estadio patológico II habían fallecido 2p (28,6%) respecto a los 16p fallecidos con CEA < 5 ng/mL HR 0,93 (IC 95% 0,21-4,06); no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,915$).

Entre los 17p con un CEA postquirúrgico ≥ 5 ng/mL y estadio patológico III habían fallecido 5p (29,4%), con un 11% más de riesgo de fallecer HR 1,11 (IC 95% 0,44-2,83) respecto a los 41p fallecidos con CEA < 5 ng/mL; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,819$).

Grado histológico

Entre los 20p de la muestra con grado histológico III habían fallecido 6p (30%) con un 99% más de riesgo de fallecer HR 1,99 (IC 95% 0,72-5,50), respecto a los 10p fallecidos con grado histológico I; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,187$).

Figura 63. SG en función de grado histológico.

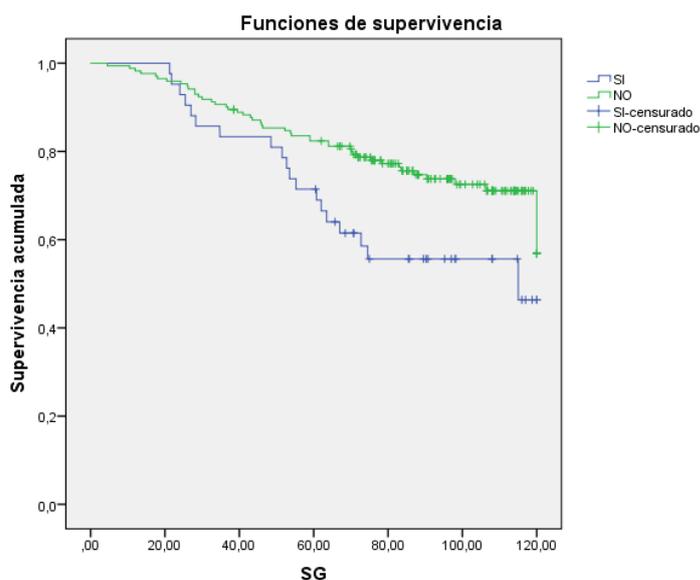
La SG a 5 años fue del 85,4% para aquellos con grado histológico I, 78,6% para aquellos con grado histológico II y 70% para aquellos con grado histológico III. Figura 63.

Entre los 145p de la muestra con grado histológico II habían fallecido 48p (75%) con un 92% más de riesgo de fallecer HR 1,92 (IC 95% 0,97-3,82), respecto a los 10p fallecidos con grado histológico I; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,063$).

Cirugía urgente

Entre los 42p de la muestra intervenidos de urgencia que fallecieron 19p (45,2%) con un 90% más riesgo de fallecer HR 1,90 (IC 95% 1,11-3,26), respecto a los 45p fallecidos que fueron intervenidos de forma programada; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,017$).

Figura 64. SG en función de cirugía urgente.



La SG a 5 años fue del 70,4% en aquellos intervenidos de urgencia y del 82,4% en aquellos intervenidos de forma programada. Figura 64.

Entre los 14p con estadio patológico II que precisaron cirugía urgente fallecieron 6p (42,8%) con un 72% más riesgo de fallecer HR 1,72 (IC 95% 0,64-4,60) respecto a los 12p fallecidos que fueron intervenidos de forma programada; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,273$).

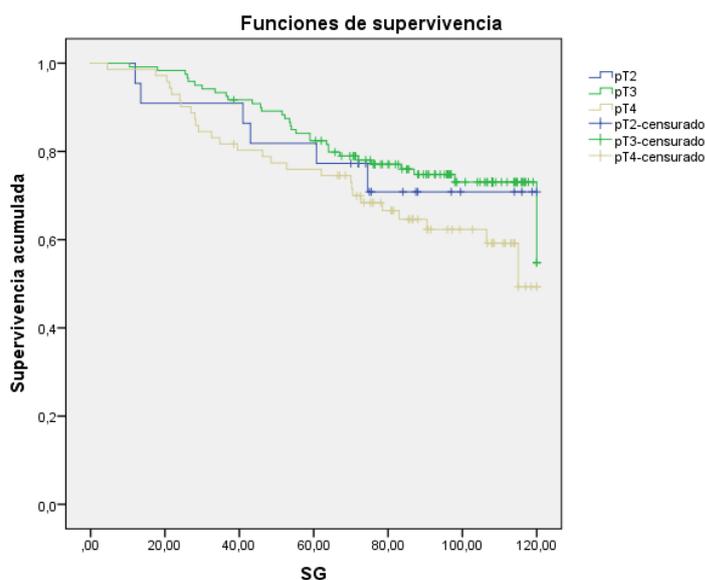
Entre los 128p con estadio patológico III que precisaron cirugía urgente fallecieron 13p (10,2%) con dos veces más de riesgo de fallecer HR 2,00 (IC 95% 1,05-3,81) respecto a los 33p fallecidos que fueron intervenidos de forma programada; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,030$).

Estadio patológico T (afectación tumoral)

Entre los 71p de la muestra con afectación pT4 habían fallecido 27p (38%) con un 43% más de riesgo de fallecer HR 1,43 (IC 95% 0,59-3,48), respecto a los 6p fallecidos con afectación pT2; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,424$).

No hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,770$) entre los 31p fallecidos con afectación pT3 HR 0,88 (IC 95% 0,37-2,11) respecto a los 6p fallecidos con afectación pT2.

Figura 65. SG en función de pT



La 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%. Figura 65.

Entre los 21p con afectación pT4 y estadio patológico II habían fallecido 8p (38,1%), con un 57% más de riesgo de fallecer HR 1,57 (IC 95% 0,62-3,97) respecto a los 10p fallecidos con afectación pT3 y estadio patológico II; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,338$).

Entre los 50p con afectación pT4 y estadio patológico III habían fallecido 19p (38%) con un 45% más de riesgo de fallecer HR 1,45 (IC 95% 0,58-3,63) respecto a los 6p fallecidos con afectación pT2 y estadio patológico III; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,430$).

No hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,702$) entre los 21p fallecidos con afectación pT3 y estadio patológico III HR 0,84 (IC 95% 0,34-2,08) respecto a los 6p fallecidos con afectación pT2 y estadio patológico III.

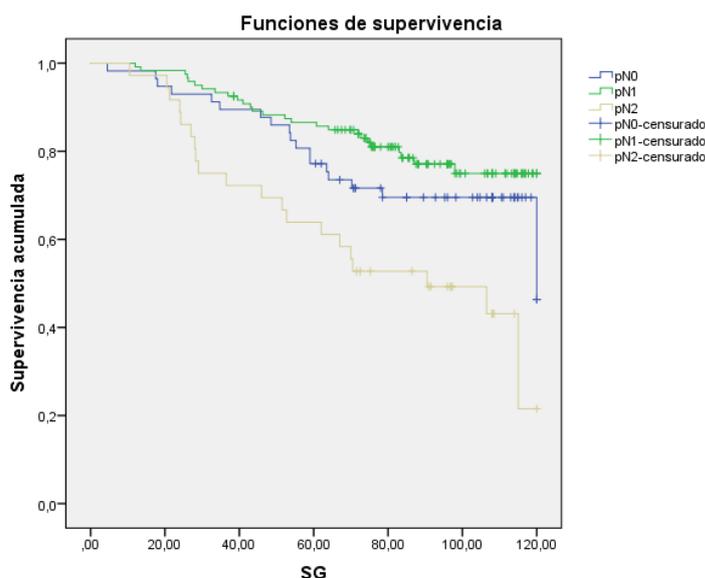
Estadio patológico N (afectación ganglionar)

De manera global se observaban diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de fallecer (p valor $<0,001$) según la afectación ganglionar.

Entre los 36p de la muestra con afectación pN2 habían fallecido 20p (55,6%) con 2,14 veces más riesgo de fallecer HR 2,14 (IC 95% 1,13-4,06), respecto a los 18p fallecidos pN0, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,019$).

No hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,212$) entre los 26p fallecidos con afectación pN1 HR 0,68 (IC 95% 0,37-1,24) y los 18p pN0 fallecidos.

Figura 66. SG en función de pN

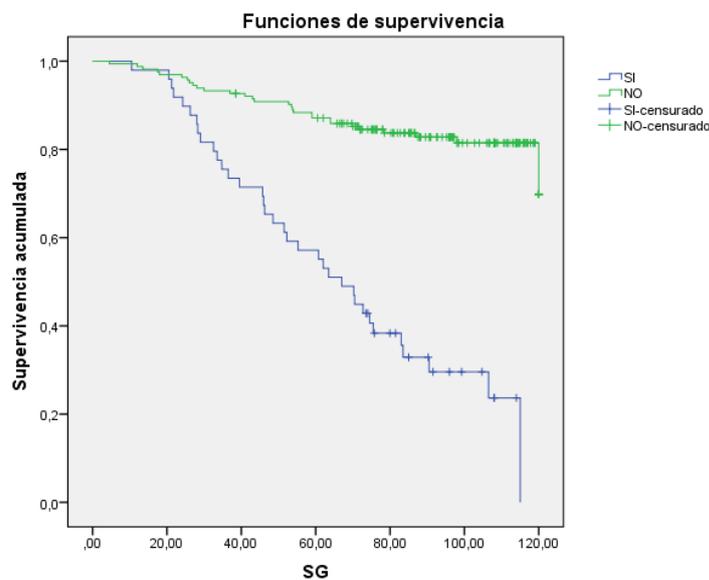


La SG a 5 años fue del 77,2% para los pN0, del 83% para los pN1 y del 61,1% para los pN2. Figura 66

Entre los 36p con afectación pN2 y estadio patológico III habían fallecido 20p (55,6%) con 3,16 veces más de riesgo de fallecer HR 3,16 (IC 95% 1,76-5,66) respecto a los 26p fallecidos con afectación pN1 y estadio patológico III; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=<0,001$).

Invasión vascular

Entre los 49p de la muestra con invasión vascular habían fallecido 35p (71,4%) con 5,94 veces más riesgo de fallecer HR 5,94 (IC 95% 3,59-9,82) respecto a los 29p fallecidos sin invasión vascular, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=<0,001$).

Figura 67. SG en función de invasión vascular

La SG a 5 años fue del 55,7% para aquellos con invasión vascular y del 87,1% para aquellos sin invasión vascular. Figura 67.

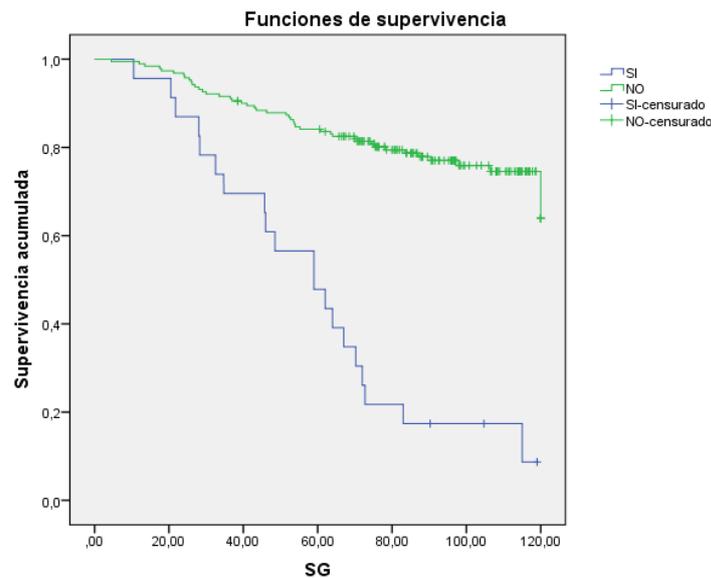
Entre los 11p con invasión vascular y estadio patológico II habían fallecido 8p (72,7%) con 5,45 veces más riesgo de fallecer HR 5,45 (IC 95% 2,08-14,3) respecto a los 10p fallecidos sin invasión vascular y estadio patológico II; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Entre los 38p con invasión vascular y estadio patológico III habían fallecido 27p (46,5%), con 6,19 veces más riesgo de fallecer (HR: 6,19 IC 95% 3,42-11,2) respecto a los 19p fallecidos sin invasión vascular y estadio patológico III; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Invasión perineural

Entre los 23p de la muestra con invasión perineural habían fallecido 20p (86,9%) con 5,73 veces más riesgo de fallecer HR 5,73 (IC 95% 3,35-9,80), respecto a los 44p fallecidos sin invasión perineural; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Figura 68. SG en función de invasión perineural



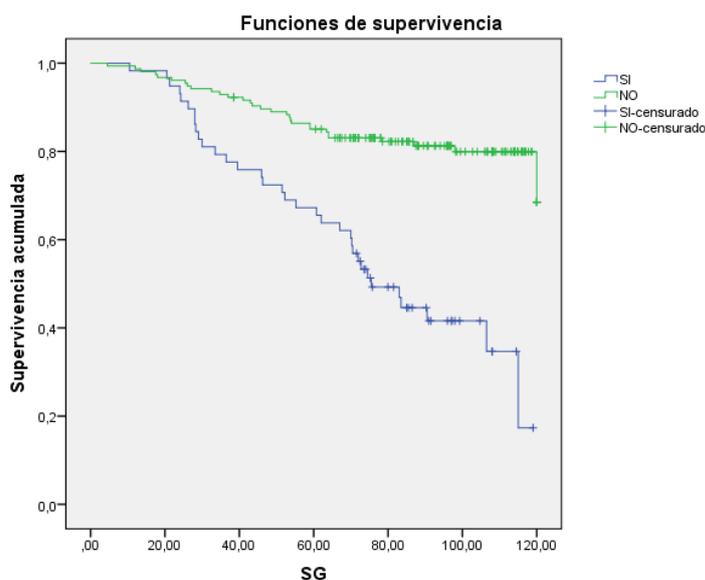
La SG a 5 años fue del 47,8% para aquellos con invasión perineural y del 83,6% para aquellos sin invasión perineural. Figura 68.

Entre los 10p con invasión perineural y estadio patológico II habían fallecido 9p (90%) con 9,10 veces más riesgo de fallecer HR 9,10 (IC 95% 3,40-24,40) respecto a los 9p fallecidos sin invasión perineural y estadio patológico II; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Entre los 13p con invasión perineural y estadio patológico III habían fallecido 11p (84,6%) con 4,63 veces más riesgo de fallecer HR 4,63 (IC 95% 2,34-9,16), respecto a los 35p fallecidos sin invasión perineural y estadio patológico III; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Invasión linfática

Entre los 58p de la muestra con invasión linfática habían fallecido 34p (58,6%) con 3,96 veces más riesgo de fallecer HR 3,96 (IC 95% 2,40-6,52), respecto a los 30p fallecidos sin invasión linfática; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Figura 69. SG en función de invasión linfática.

La SG a 5 años en aquellos que presentaron invasión linfática fue del 65,5%, mientras que en aquellos sin invasión linfática fue del 85,1%. Figura 69.

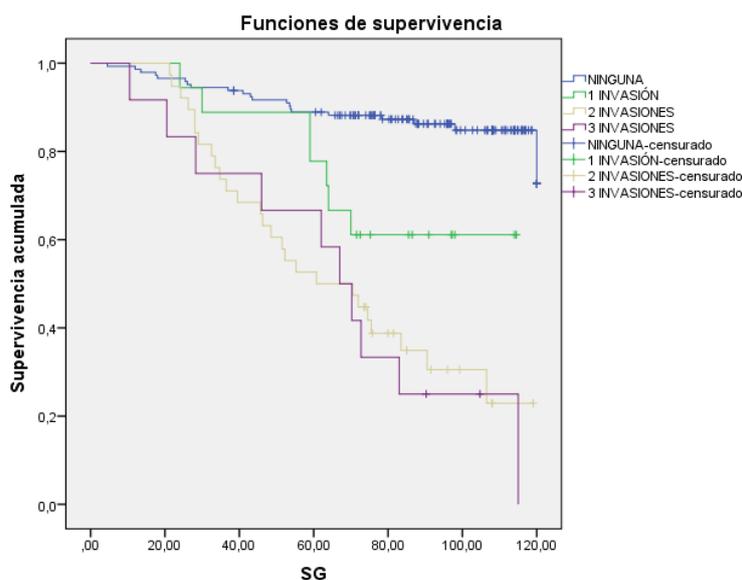
Entre los 4p con invasión linfática y estadio patológico II habían fallecido 2p (50%) con un 66% más de riesgo de fallecer HR 1,66 (IC 95% 0,38-7,28), respecto a los 16p fallecidos sin invasión linfática y estadio patológico II; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,493$).

Entre los 54p con invasión linfática y estadio patológico III habían fallecido 32p (59,2%) con 5,78 veces más riesgo de fallecer HR 5,78 (IC 95% 3,07-10,9), respecto a los 14p fallecidos sin invasión linfática y estadio patológico III; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p<0,001$).

Invasión vascular, perineural y linfática agrupada

De forma global se observan diferencias estadísticamente significativas respecto al riesgo de fallecer según el número de invasiones (vascular, perineural +/- linfática respectivamente $p = <0,001$).

Figura 70. SG en función de nº de invasiones



La SG a 5 años para aquellos que no tenían ninguna invasión fue del 88,9%, para aquellos con 1 invasión del 77,8%, aquellos con 2 invasiones 51,2% y para aquellos con 3 invasiones fue el 50%. Figura 70.

Entre los 12p de la muestra con presencia de las 3 invasiones habían fallecido 10p (83,3%) con 8,58 veces más riesgo de fallecer HR 8,58 (IC 95% 4-18,4), respecto a los 21p fallecidos sin presencia de ninguna invasión; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

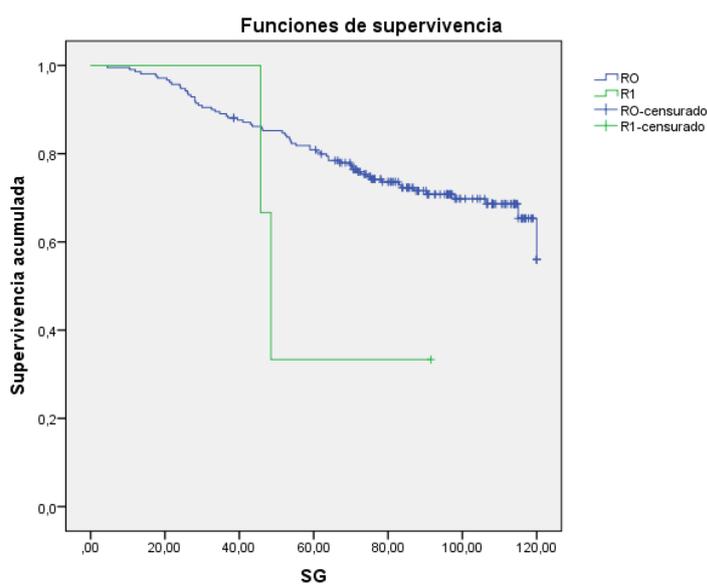
Entre los 38p de la muestra con presencia de 2 invasiones habían fallecido 26p (68,4%) con 7,29 veces más riesgo de fallecer HR 7,29 (IC 95% 4,05-13,01) respecto a los 21p fallecidos sin presencia de ninguna invasión; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Entre los 18p de la muestra con presencia de una invasión habían fallecido 7p (38,9%) con 3,33 veces más riesgo de fallecer HR 3,33 (IC 95% 1,40-7,92), respecto a los 21p fallecidos sin presencia de ninguna invasión, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,006$).

Márgenes quirúrgicos

Entre los 3p de la muestra con afectación R1 habían fallecido 2p (66,6%) con 3,06 veces más riesgo de fallecer HR 3,06 (IC 95% 0,74-12,5), respecto a los 62p fallecidos con afectación R0; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,103$).

Figura 71. SG en función de márgenes quirúrgicos



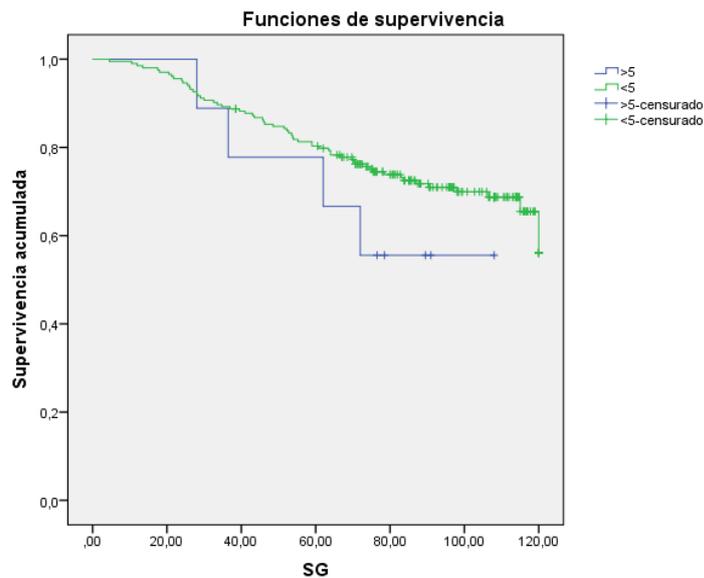
La SG a 5 años fue del 80,4% para aquellos sin afectación del margen quirúrgico, mientras que fue de 30,3% para aquellos con afectación del margen quirúrgico. Figura 71.

Entre los 2p con afectación R1 y estadio patológico II fallecieron ambos (100%) con 9,27 veces más riesgo de fallecer HR 9,27 (IC 95% 1,86-46,2) respecto a los 16p fallecidos con afectación R0, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,001$).

CEA (ng/mL) al fin de la quimioterapia adyuvante

Entre los 9p de la muestra con un CEA ≥ 5 ng/mL al finalizar la QT adyuvante, habían fallecido 4p (44,4%) con un 71% más de riesgo de fallecer HR 1,71 (IC 95% 0,62-4,71), respecto a los 60p con CEA < 5 ng/mL; pero la diferencia entre los grupos no fue estadísticamente significativa ($p=0,296$).

Figura 72. SG en función de CEA ng/mL al finalizar la QT adyuvante



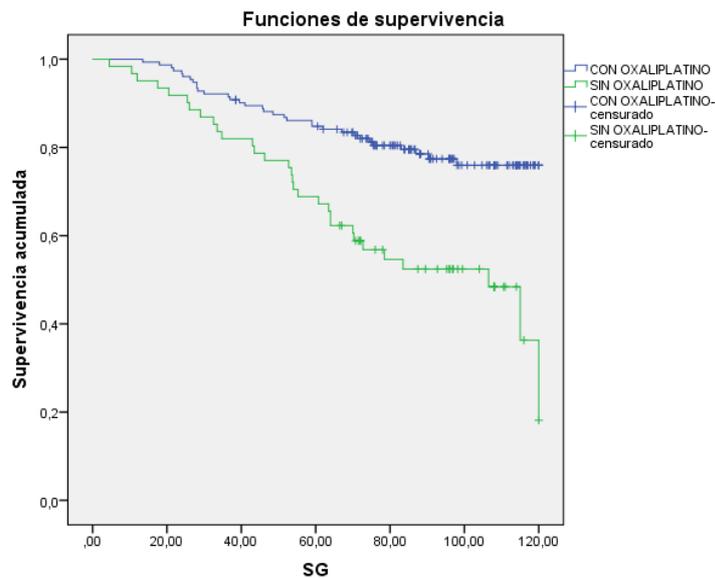
La SG a 5 años fue del 79,8% para aquellos con CEA ≥ 5 ng/mL y del 81,3% para aquellos con CEA < 5 ng/mL. Figura 72.

Entre los 6p con un CEA ≥ 5 ng/mL al finalizar la QT adyuvante y estadio patológico III, habían fallecido 4p (66,6%) con 3,21 veces más de riesgo de fallecer HR 3,21 (IC 95% 1,14-9,02) respecto a los 42p con CEA < 5 ng/mL y estadio patológico III; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,019$).

Quimioterapia adyuvante con oxaliplatino

De forma global se observaban diferencias estadísticamente significativas respecto al riesgo de fallecer según hubieran recibido QT adyuvante con oxaliplatino ($p = < 0,001$)

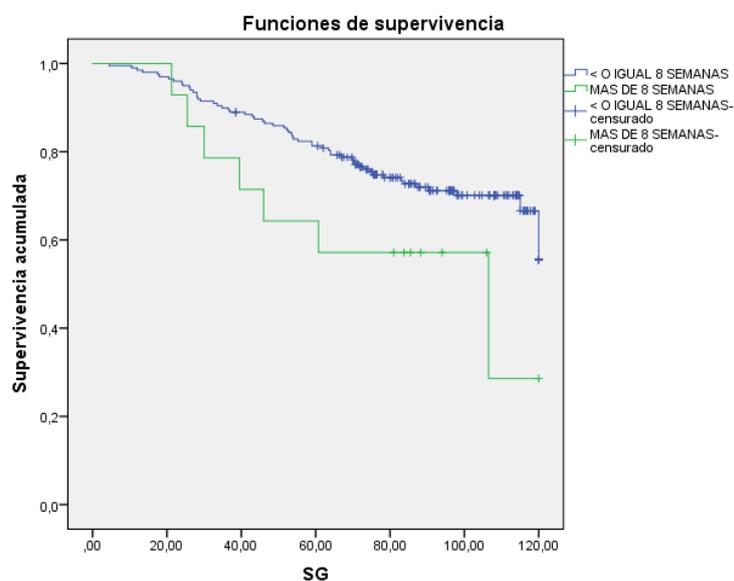
Entre los 152p de la muestra que recibieron QT adyuvante con oxaliplatino había fallecido 33p (27,7%) con un 64% menos de riesgo de fallecer HR 0,36 (IC 95% 0,22-0,59) respecto a los 31p fallecidos que no recibieron oxaliplatino; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p = < 0,001$).

Figura 73. SG en función de adyuvancia con oxaliplatino

La SG a 5 años fue del 84,8% para aquellos que recibieron oxaliplatino durante la adyuvancia y del 67,2% para aquellos que no lo recibieron. Figura 73.

Intervalo entre cirugía y QT adyuvante

Entre los 14p de la muestra que iniciaron la QT adyuvante más allá de las 8 semanas tras la cirugía habían fallecido 7p (50%) con 2,01 veces más riesgo de fallecer HR 2,01 (IC 95% 0,91-4,41) respecto a los 57p fallecidos que recibieron la QT adyuvante \leq 8 semanas después de la cirugía; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,076$).

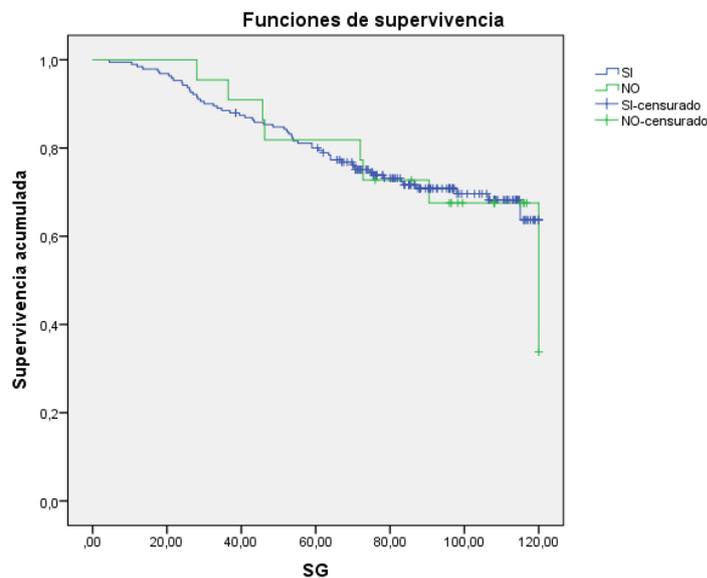
Figura 74. SG en función intervalo cirugía-QT adyuvante

La SG a 5 años fue del 81,3% para aquellos que recibieron la adyuvancia ≤ 8 semanas tras la cirugía del 57,1% para aquellos que recibieron la adyuvancia > 8 semanas de la cirugía. Figura 74.

Adyuvancia completa

Entre los 191p de la muestra que finalizaron la QT adyuvante habían fallecido 56p (29,3%) con un 7% menos de riesgo de fallecer HR 0,93 (IC 95% 0,44-1,96) respecto a los 8p fallecidos que no completaron la adyuvancia; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,854$).

Figura 75. SG en función de adyuvancia completa

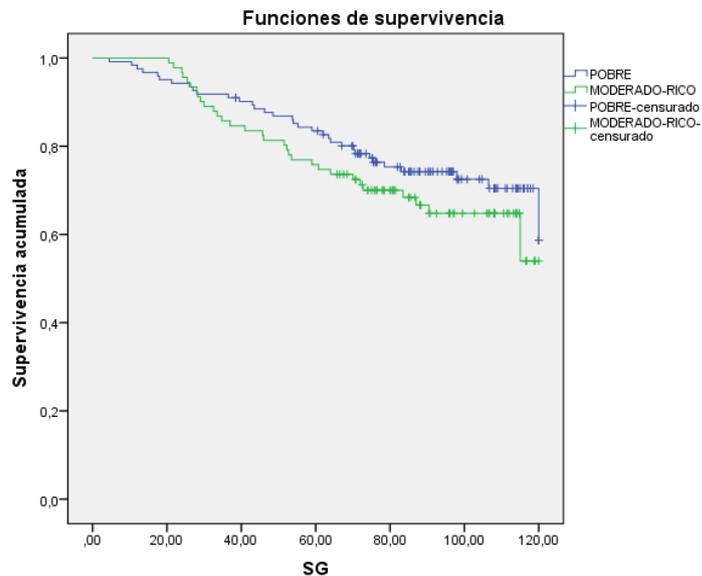


La SG a 5 años fue del 81,2% para aquellos que completaron la adyuvancia, mientras que fue del 77,3% para aquellos que no la completaron. Figura 75.

Tumor Budding

Entre los 91p de la muestra con tumor budding moderado-rico habían fallecido 31p (34,1%) con un 36% más de riesgo de fallecer HR 1,36 (IC 95% 0,83-2,23) respecto a los 33p fallecidos con tumor budding pobre; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,218$).

Figura 76. SG en función de tumor Budding



La SG a 5 años fue del 82,6% para aquellos con tumor budding pobre y del 74,7% para aquellos con tumor budding moderado-rico. Figura 76

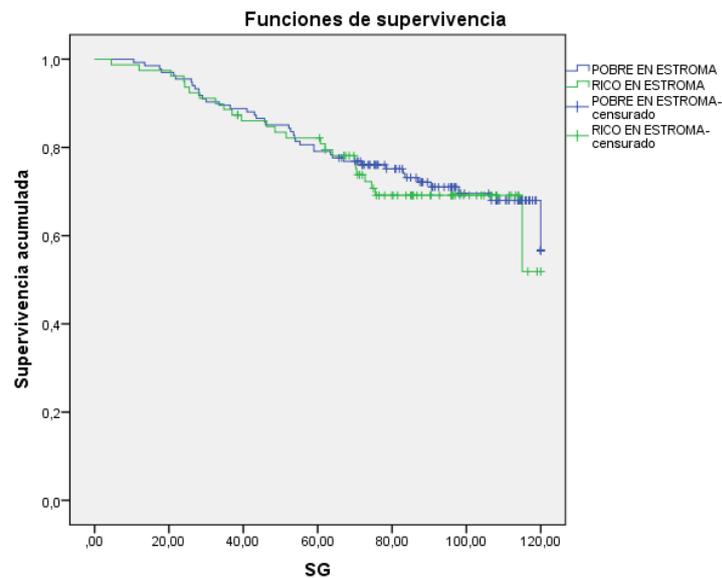
Entre los 18p con tumor budding moderado-rico y estadio patológico II habían fallecido 7p (38,9%) con un 67% más de riesgo de fallecer HR 1,67 (IC 95% 0,64-4,40), respecto a los 11p fallecidos con tumor budding pobre y estadio patológico II; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,292$).

Entre los 73p con tumor budding moderado-rico y estadio patológico III habían fallecido 24p (32,9%) con un 28% más de riesgo de fallecer HR 1,28 (IC 95% 0,72-2,29) respecto a los 22p fallecidos con tumor budding pobre y estadio patológico III; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,397$).

Relación Estroma-Tumor

Entre los 79p de la muestra con relación estroma-tumor rico habían fallecido 24p (30,4%) con un 11% más de riesgo de fallecer HR 1,11 (IC 95% 0,67-1,85) respecto a los 40p fallecidos con relación estroma-tumor pobre; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,681$).

Figura 77. SG en función de relación estroma-tumor



La SG a 5 años fue del 79,9% para aquellos con relación estroma-tumor pobre y del 77,1% para aquellos con relación estroma-tumor rico. Figura 77.

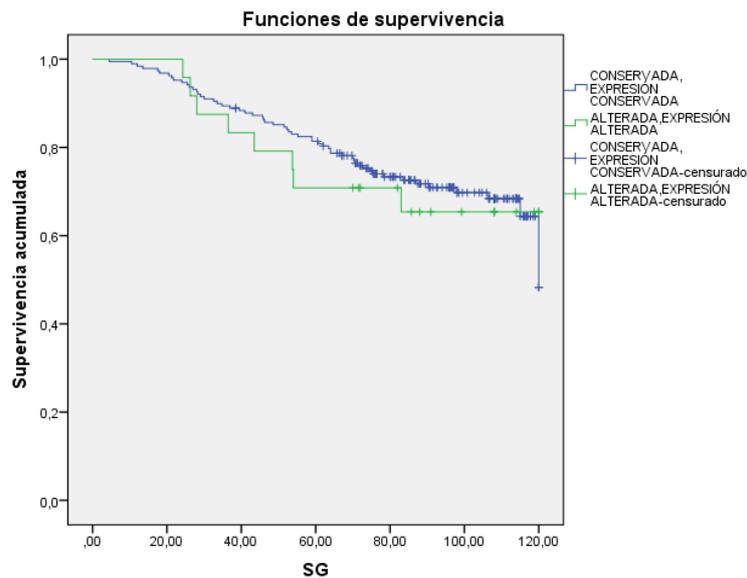
Entre los 20p con relación estroma-tumor rico y estadio patológico II habían fallecido 6p (30%) con un 7% más de riesgo de fallecer HR 1,07 (IC 95% 0,39-2,89), respecto a los 12p fallecidos con relación estroma-tumor pobre y estadio patológico II; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,893$).

Entre los 59p con relación estroma-tumor rico y estadio patológico III habían fallecido 18p (30,5%) con un 14% más de riesgo de fallecer HR 1,14 (IC 95% 0,63-2,05) respecto a los 28p fallecidos con relación estroma-tumor pobre y estadio patológico III; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,673$).

Inestabilidad de microsatélites (IMS)

Entre los 24p de la muestra con IMS habían fallecido 8p (33,3%) con un 9% más de riesgo de fallecer HR 1,09 (IC 95% 0,52-2,31), respecto a los 56p fallecidos con MMS, no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,812$).

Figura 78. SG en función de IMS.



La SG a 5 años para aquellos con IMS fue del 77%, mientras que para los sujetos con MMS fue del 80,3%. Figura 78.

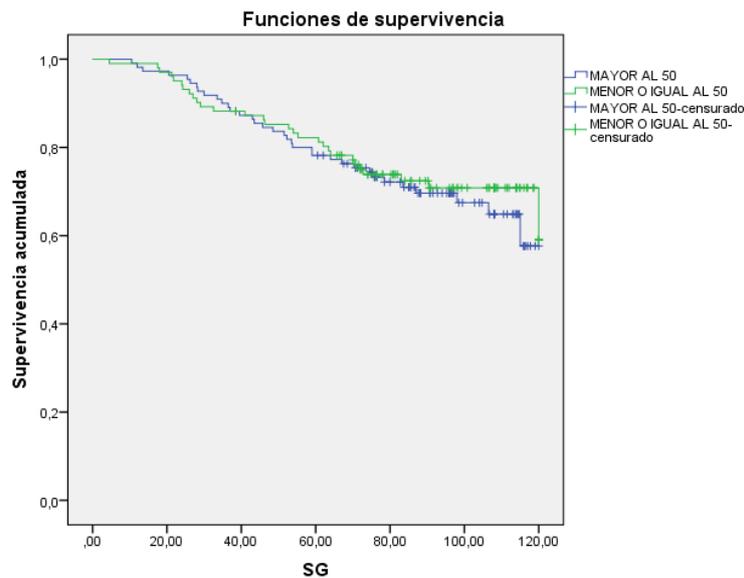
Entre los 6p con IMS y estadio patológico II había fallecido 1p (5,6%) con un 71% menos de riesgo de fallecer HR 0,29 (IC 95% 0,03-2,47), respecto a los 17p (94,4%) fallecidos con relación MMS y estadio patológico II; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,239$).

Entre los 18p con IMS y estadio patológico III habían fallecido 7p (38,9%) con un 55% más de riesgo de fallecer HR 1,55 (IC 95% 0,69-3,48), respecto a los 39p fallecidos con relación MMS y estadio patológico III; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,280$).

p53

Entre los 102p de la muestra con p53 ≤ 50 habían fallecido 29p (28,4%) con un 13% menos de riesgo de fallecer HR 0,87 (IC 95% 0,53-1,43) respecto a los 35p fallecidos con p53 > 50 ; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,580$).

Figura 79. SG en función de expresión p53



La SG a 5 años en aquellos con $p53 \leq 50$ fue del 81,2%, mientras que en aquellos con $p53 > 50$ fue del 78,2%. Figura 79.

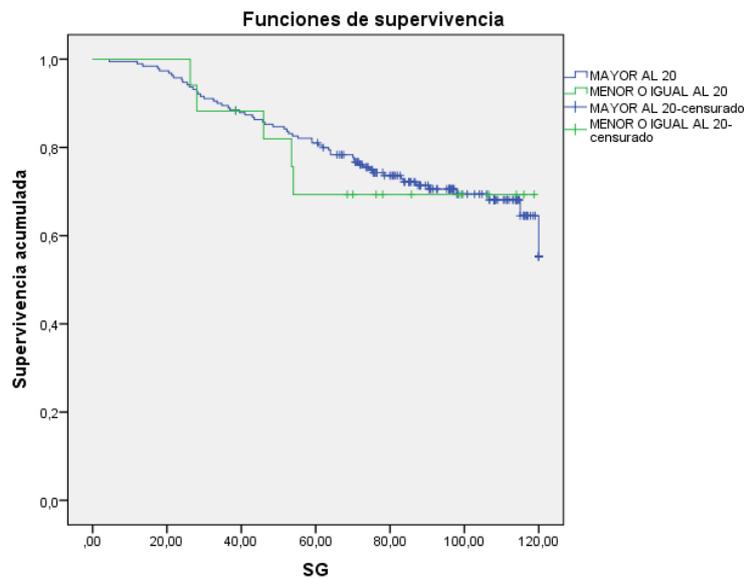
Entre los 32p con $p53 > 50$ y estadio patológico II habían fallecido 10p (31,3%) con un 4% más de riesgo de fallecer HR 1,04 (IC 95% 0,39-2,73) respecto a los 8p fallecidos con $p53 \leq 50$ y estadio patológico II; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,945$).

Entre los 78p con $p53 > 50$ y estadio patológico III habían fallecido 25p (32%) con un 17% más de riesgo de fallecer HR 1,17 (IC 95% 0,66-2,10) respecto a los 21p fallecidos con $p53 \leq 50$ y estadio patológico III, no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,586$).

CDX2

Entre los 17p de la muestra con $CDX2 \leq 20$ habían fallecido 5p (29,4%) con un 9% más de riesgo de fallecer HR 1,09 (IC 95% 0,44-2,73), respecto a los 57p fallecidos con $CDX2 > 20$; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,852$).

Figura 80. SG en función expresión CDX2



La SG a 5 años fue del 80,5% para aquellos con CDX2 positivo (>20), mientras que para aquellos con CDX2 negativo ($CDX2 \leq 20$) fue del 67%. Figura 80.

No hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,802$) entre el paciente fallecido con $CDX2 \leq 20$ y estadio patológico II y los 17p fallecidos con $CDX2 >20$ y estadio patológico II.

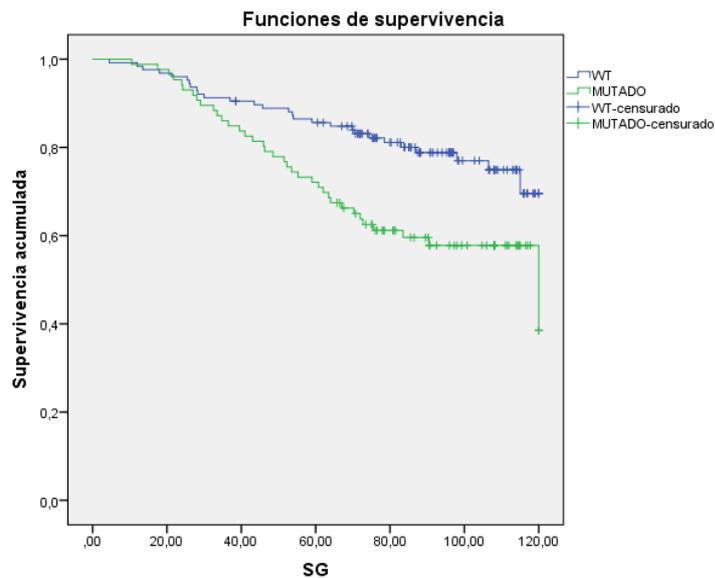
Entre los 13p con $CDX2 \leq 20$ y estadio patológico III habían fallecido 4p (30,8%) con un 22% más de riesgo de fallecer (HR: 1,22 IC 95% 0,43-3,40) respecto a los 40p fallecidos con $CDX2 >20$ y estadio patológico III; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,711$).

Mutaciones KRAS, NRAS y BRAF

De manera global se observaban diferencias significativas en el riesgo de fallecer según la presencia de mutación RAS ($p=0,023$).

Entre los 86p de la muestra KRAS mutado habían fallecido 36p (41,9%) con 2,09 veces más de riesgo de fallecer HR 2,09 (IC 95% 1,27-3,42) respecto a los 28p fallecidos KRAS WT; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,003$).

Figura 81. SG en función de KRAS.



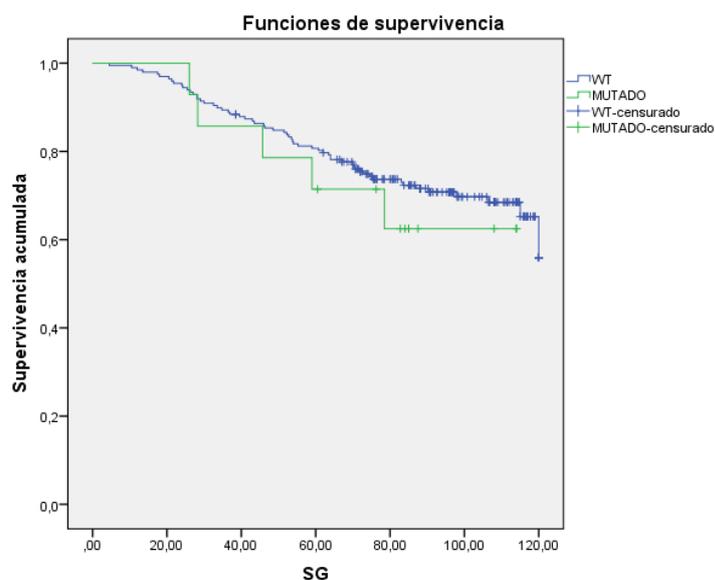
La SG a 5 años en KRAS mutado fue del 70,9%, mientras que en KRAS WT fue del 85,6%. Figura 81.

Entre los 23p KRAS mutado y estadio patológico II habían fallecido 12p (52,2%) con 3,38 veces más de riesgo de fallecer HR 3,38 (IC 95% 1,27-9,03) respecto a los 6p fallecidos KRAS WT y estadio patológico II; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,010$).

Entre los 63p KRAS mutado y estadio patológico III habían fallecido 24p (38,10%) con 1,73 veces más de riesgo de fallecer HR 1,73 (IC 95% 0,97-3,09) respecto a los 22p fallecidos KRAS WT y estadio patológico III; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,060$).

Entre los 14p de la muestra NRAS mutado habían fallecido 5p (7,8%) presentando un 33% más de riesgo de fallecer HR 1,33 (IC 95% 0,53-3,32) respecto a los 59p (92,2%) fallecidos NRAS WT, no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,542$).

Figura 82. SG en función de NRAS



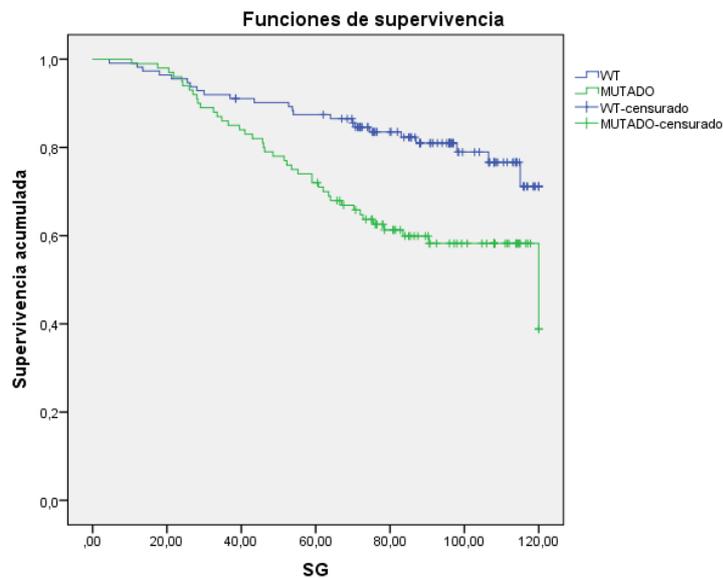
La SG a 5 años para los NRAS mutado fue del 67%, mientras que para los NRAS WT fue del 80,7%. Figura 82.

Entre los 8p (14,3%) NRAS mutado y estadio patológico II habían fallecido 3p (37,5%) con un 26% más de riesgo de fallecer HR 1,26 (IC 95% 0,36-4,38), respecto a los 15p fallecidos NRAS WT y estadio patológico II; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,723$).

Entre los 6p NRAS mutado y estadio patológico III habían fallecido 2p (33,3%) con un 46% más de riesgo de fallecer HR 1,46 (IC 95% 0,35-6,03), respecto a los 44p fallecidos NRAS WT y estadio patológico III; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,603$).

Entre los 100p de la muestra KRAS/NRAS mutado habían fallecido 41p (41%) con 2,26 veces más de riesgo de fallecer HR 2,26 (IC 95% 1,36-3,77), respecto a los 23p fallecidos KRAS/NRAS WT; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,001$).

Figura 83. SG en función de KRAS/NRAS



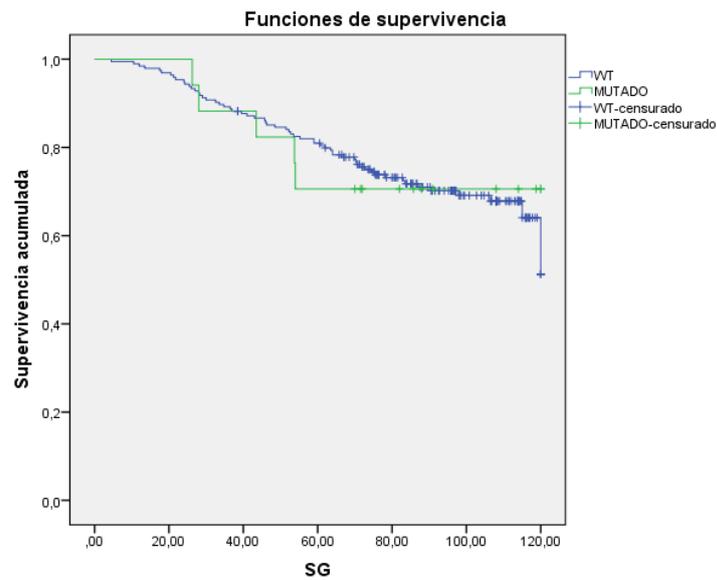
La SG a 5 años fue del 71% para los RAS mutado (KRAS/NRAS mutado) y del 87% para los RAS WT (KRAS/NRAS WT). Figura 83.

Entre los 31p KRAS/NRAS mutado y estadio patológico II habían fallecido 15p (48,4%) con 4,88 veces más riesgo de fallecer HR 4,88 (IC 95% 1,40-17), respecto a los 3p fallecidos KRAS/NRAS WT y estadio patológico II; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,006$).

Entre los 69p KRAS/NRAS mutado y estadio patológico III habían fallecido 26p (37,7%) con un 82% más de riesgo de fallecer HR 1,82 (IC 95% 1,01-3,26), respecto a los 20p fallecidos KRAS/NRAS WT y estadio patológico III; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,042$).

No hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,920$) entre los 5p fallecidos BRAF mutado HR: 0,95 (IC 95% 0,38-2,39) y los 59p fallecidos BRAF WT.

Figura 84. SG en función de BRAF



La SG a 5 años fue del 66% para los BRAF mutado y del 80,4% para los BRAF WT. Figura 84.

No hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,598$) entre el paciente fallecido BRAF mutado y estadio patológico II HR 0,58 (IC 95% 0,07-4,50) y los 17p fallecidos BRAF WT y estadio patológico II.

Entre los 13p BRAF mutado y estadio patológico III habían fallecido 4p (30,8%) con un 15% más de riesgo de fallecer HR 1,15 (IC 95% 0,41-3,21), respecto a los 42p BRAF WT y estadio patológico III; no siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p=0,792$).

Tabla 102. Análisis univariante para SG estadios patológicos II y III

VARIABLE	NIVEL	HR IC95%	P
Sexo	Hombre vs mujer	1,11 (0,66-1,86)	0,684
Edad	≥65 vs <65 años	1,99 (1,19-3,34)	0,008
Oclusión intestinal	Sí vs no	1,52 (0,87-2,64)	0,139
Localización tumoral	Derecha vs izquierda	1,20 (0,73-1,96)	0,475
CEA diagnóstico	≥5 vs <5	1,42 (0,86-2,33)	0,171
CEA postquirúrgico	≥5 vs <5	1,04 (0,47-2,28)	0,924
Grado histológico	3 vs 1	1,99 (0,72-5,50)	0,187
	2 vs 1	1,92 (0,97-3,82)	0,063
Cirugía urgente	Sí vs no	1,90 (1,11-3,26)	0,017
Estadio pT	pT3 vs pT2	0,88 (0,31-2,11)	0,770
	pT4 vs pT2	1,43 (0,59-3,48)	0,424
Estadio pN	pN2 vs pN0	2,14 (1,13-4,06)	0,001
	pN1 vs pN0	0,68 (0,37-1,24)	0,212
Invasión vascular	Sí vs no	5,94 (3,59-9,82)	0,001
Invasión perineural	Sí vs no	5,73 (3,35-9,80)	0,001
Invasión linfática	Sí vs no	3,96 (2,40-6,52)	0,001
Invasiones	1 vs 0	3,33 (1,40-7,92)	0,006
	2 vs 0	7,29 (4,05-13,1)	0,001
	3 vs 0	8,58 (4,00-18,4)	0,001
Márgenes quirúrgicos	Sí vs no	3,06 (0,74-12,5)	0,103
CEA fin QT	≥5 vs <5	1,71 (0,62-4,71)	0,296
QT con Oxaliplatino	Sí vs no	0,36 (0,22-0,59)	0,001
Intervalo Qx – QT	>8 vs ≤8 semanas	2,01 (0,91-4,41)	0,076
Adyuvancia completa	Sí vs no	0,93 (0,44-1,96)	0,854
Tumor Budding	Rico vs pobre	1,36 (0,83-2,23)	0,218
Relación Estroma-tumor	Rico vs pobre	1,11 (0,67-1,85)	0,681
IMS	Sí vs no	1,09 (0,52-2,31)	0,812
p53	≤50 vs >50	0,87 (0,53-1,43)	0,580
CDX2	- vs +	1,09 (0,44-2,73)	0,852
RAS (KRAS/NRAS)	Mutado vs WT	2,26 (1,36-3,77)	0,001
KRAS	Mutado vs WT	2,09 (1,27-3,42)	0,003
NRAS	Mutado vs WT	1,33 (0,53-3,32)	0,542
BRAF	Mutado vs WT	0,95 (0,38-2,39)	0,920

*NC: no calculada

Tabla 103. Análisis univariante para SG estadio patológico II

VARIABLE	NIVEL	HR IC95%	p
Sexo	Mujer vs hombre	0,93 (0,37-2,37)	0,888
Edad	≥65 vs <65 años	4,16 (1,36-12,7)	0,007
Oclusión intestinal	Sí vs no	1,25 (0,47-3,33)	0,655
Localización tumoral	Derecha vs izquierda	1,43 (0,55-3,71)	0,460
CEA diagnóstico	≥5 vs <5	1,71 (0,67-4,32)	0,255
CEA postquirúrgico	≥5 vs <5	0,93 (0,21-4,06)	0,915
Grado histológico	3 vs 1	0,77 (0,09-6,35)	0,811
	2 vs 1	0,84 (0,32-2,24)	0,731
Cirugía urgente	Sí vs no	1,72 (0,64-4,60)	0,273
Estadio pT	pT4 vs pT3	1,57 (0,62-3,97)	0,338
Invasión vascular	Sí vs no	5,45 (2,08-14,03)	0,001
Invasión perineural	Sí vs no	9,10 (3,40-24,4)	0,001
Invasión linfática	Sí vs no	1,66 (0,38-7,28)	0,493
Invasiones	1 vs 0	6,85 (1,90-24,7)	0,003
	2 vs 0	14,6 (4,46-48,0)	0,001
	3 vs 0	3,32 (0,40-27,6)	0,001
Márgenes quirúrgicos	Sí vs no	9,27 (1,86-46,2)	0,001
CEA fin QT	≥5 vs <5	NC	0,283
QT con Oxaliplatino	Sí vs no	0,47 (0,18-1,26)	0,124
Adyuvancia completa	Sí vs no	0,94 (0,21-4,21)	0,937
Tumor Budding	Rico vs pobre	1,67 (0,64-4,40)	0,292
Relación Estroma-tumor	Rico vs pobre	1,07 (0,39-2,89)	0,893
IMS	Sí vs no	0,29 (0,03-2,47)	0,239
p53	>50 vs ≤50	1,04 (0,39-2,73)	0,945
CDX2	- vs +	NC	0,802
RAS (KRAS/NRAS)	Mutado vs WT	4,88 (1,40-17)	0,006
KRAS	Mutado vs WT	3,38 (1,27-9,03)	0,010
NRAS	Mutado vs WT	1,26 (0,36-4,38)	0,723
BRAF	Mutado vs WT	0,58 (0,07-4,50)	0,598

*NC: no calculada

Tabla 104. Análisis univariante para SG estadio patológico III

VARIABLE	NIVEL	HR IC95%	p
Sexo	Mujer vs hombre	0,90 (0,48-1,69)	0,739
Edad	≥65 vs <65 años	1,51 (0,83-2,73)	0,171
Oclusión intestinal	Sí vs no	1,69 (0,86-3,34)	0,123
Localización tumoral	Derecha vs izquierda	0,76 (0,43-1,36)	0,357
CEA diagnóstico	≥5 vs <5	1,32 (0,73-2,39)	0,353
CEA postquirúrgico	≥5 vs <5	1,11 (0,44-2,83)	0,819
Grado histológico	3 vs 1	4,49 (1,07-18,9)	0,031
	2 vs 1	4,24 (1,30-13,8)	0,016
Cirugía urgente	Sí vs no	2,00 (1,05-3,81)	0,030
Estadio pT	pT3 vs pT2	0,84 (0,34-2,08)	0,702
	pT4 vs pT2	1,45 (0,58-3,63)	0,430
Estadio pN	pN2 vs pN1	3,16 (1,76-5,66)	0,001
Invasión vascular	Sí vs no	6,19 (3,42-11,2)	0,001
Invasión perineural	Sí vs no	4,63 (2,34-9,16)	0,001
Invasión linfática	Sí vs no	5,78 (3,07-10,9)	0,001
Invasiones	1 vs 0	1,95 (0,56-6,81)	0,294
	2 vs 0	6,42 (3,23-12,8)	0,001
	3 vs 0	10,1 (4,36-23,5)	0,001
Márgenes quirúrgicos	Sí vs no	NC	0,553
CEA fin QT	≥5 vs <5	3,21 (1,14-9,02)	0,019
QT con Oxaliplatino	Sí vs no	0,30 (0,16-0,54)	0,001
Intervalo Qx – QT	>8 vs ≤8 semanas	2,14 (0,95-4,78)	0,058
Adyuvancia completa	Sí vs no	0,93 (0,39-2,20)	0,870
Tumor Budding	Rico vs pobre	1,28 (0,72-2,29)	0,397
Relación Estroma-tumor	Rico vs pobre	1,14 (0,63-2,05)	0,673
IMS	Sí vs no	1,55 (0,69-3,48)	0,280
p53	≤50 vs >50	1,17 (0,66-2,10)	0,586
CDX2	- vs +	1,22 (0,43-3,40)	0,711
RAS (KRAS/NRAS)	Mutado vs WT	1,82 (1,01-3,26)	0,042
KRAS	Mutado vs WT	1,73 (0,97-3,09)	0,060
NRAS	Mutado vs WT	1,46 (0,35-6,03)	0,603
BRAF	Mutado vs WT	1,15 (0,41-3,21)	0,791

*NC: no calculada

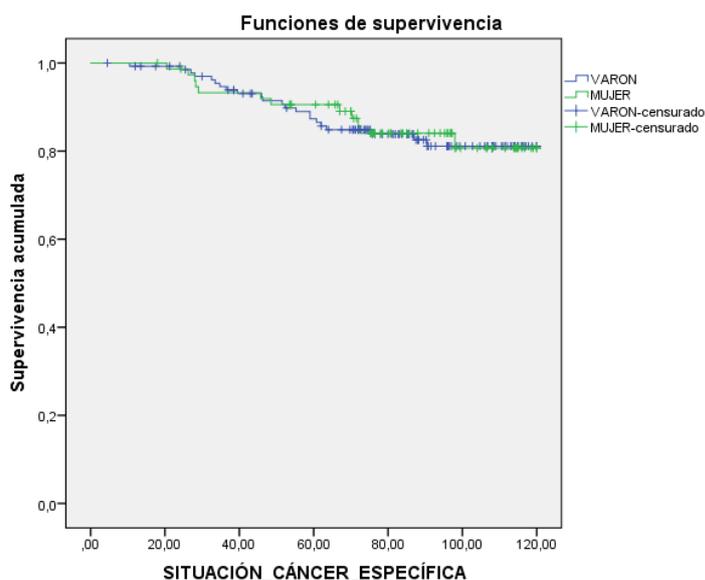
4.2.2.3. Supervivencia cáncer específica (SCE): situación actual cancer específica (SACE)

De los 213p incluidos en el estudio, 34p (16%) habían fallecido antes del final del mismo (Diciembre 2017) como consecuencia del cáncer. Entre los 57p con estadio patológico II habían fallecido 9p (15,8%), y en el subgrupo de los 156p con estadio patológico III habían fallecido 25p (16%), como consecuencia de la enfermedad tumoral.

Sexo

Entre los 137p varones de la muestra habían fallecido 22p (16%) y entre las 76p mujeres habían fallecido 12p (16%). Los pacientes varones presentaban un riesgo un 6% mayor de fallecer HR 1,06 (IC 95% 0,52-2,14), respecto al grupo de las mujeres; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,873$).

Figura 85. SCE en función de sexo

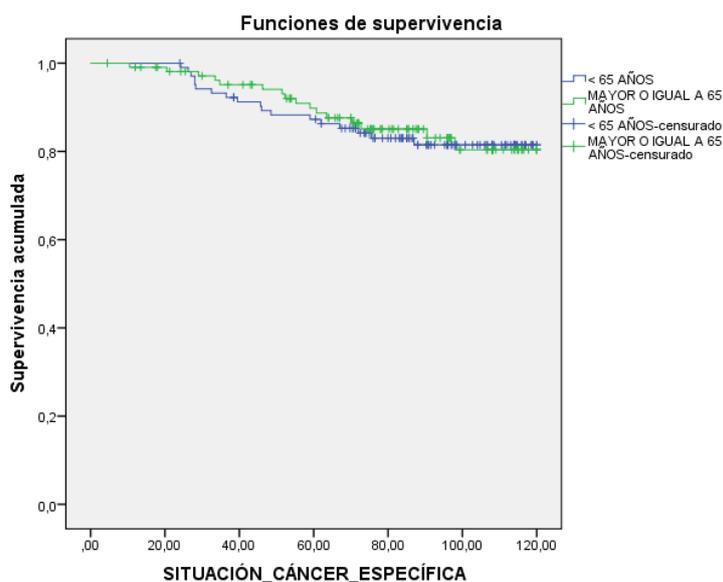


La SCE a 5 años para los varones fue del 86,5% y para las mujeres del 90%. Figura 85.

Edad

Entre los 213p de la muestra, en el subgrupo de los 104p <65 años habían fallecido 18p (17,3%), mientras que de los 109p \geq a 65 años habían fallecido 16p (14,7%) como consecuencia de la enfermedad tumoral; no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,840$).

Figura 86. SCE en función de edad



La SCE a 5 años del 87% tanto en los sujetos con edad <65 años, como en aquellos con edad \geq 65 años. Figura 86.

Sintomatología clínica

Entre los 213p de la muestra el subgrupo de 44p considerados muy sintomáticos fallecieron 7p (15,9%) como consecuencia de la enfermedad tumoral, respecto a los pacientes asintomáticos de los cuáles fallecieron 13p (28,3%) no siendo la diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,320$).

Entre los 16p muy sintomáticos con estadio patológico II fallecieron 3p (18,8%) como consecuencia de la enfermedad tumoral, respecto a los pacientes asintomáticos de los cuáles fallecieron 3p (23,1%); no siendo la diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,521$).

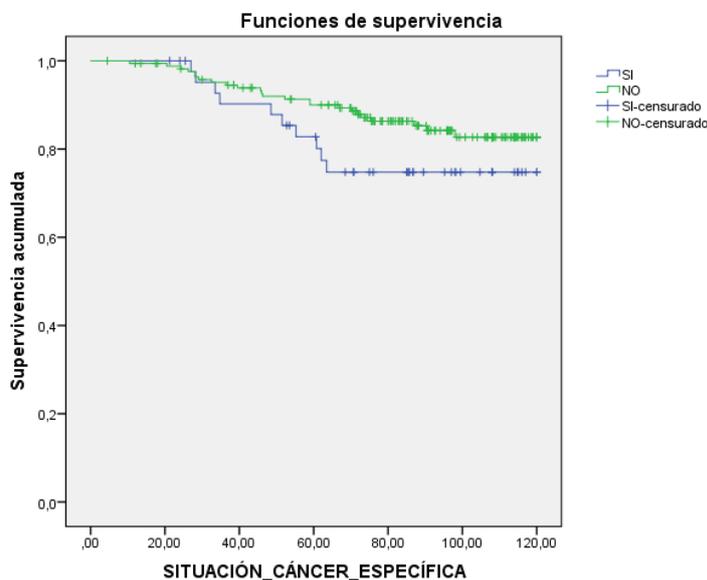
Entre los 28p muy sintomáticos con estadio patológico III fallecieron 4p (14,3%), como consecuencia de la enfermedad tumoral, respecto a los pacientes asintomáticos de los cuáles fallecieron 10p (30,3%); no siendo la diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,290$).

Oclusión intestinal

Entre los 44p de la muestra que presentaron oclusión intestinal fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 10p (22,7%) con un 74% más de riesgo de

fallecer HR 1,74 (IC 95% 0,83-3,65), respecto a los 24p fallecidos que no presentaron oclusión intestinal; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,135$).

Figura 87. SCE en función de oclusión intestinal



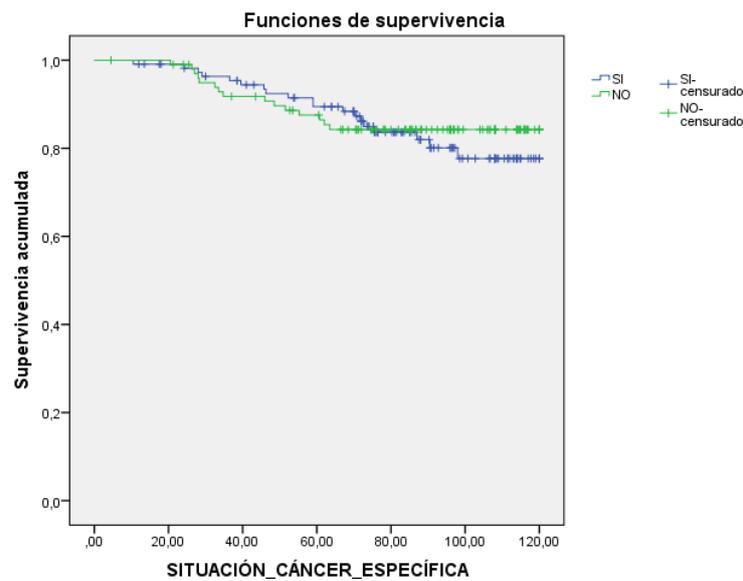
La SCE a 5 años fue del 79,8% para aquellos que debutaron con oclusión intestinal y del 90% para aquellos que no la presentaron. Figura 87.

Entre los 17p con estadio patológico II con oclusión intestinal fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 4p (23,5%) con un 91% más de riesgo de fallecer HR 1,91 (IC 95% 0,51-7,11), respecto a los 5p fallecidos que no presentaron oclusión intestinal; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,324$).

Entre los 27p con estadio patológico III con oclusión intestinal fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 6p (22,2%) con un 71% más de riesgo de fallecer HR 1,71 (IC 95% 0,68-4,29), respecto a los 19p fallecidos que no presentaron oclusión intestinal; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,244$).

Alteración del ritmo deposicional

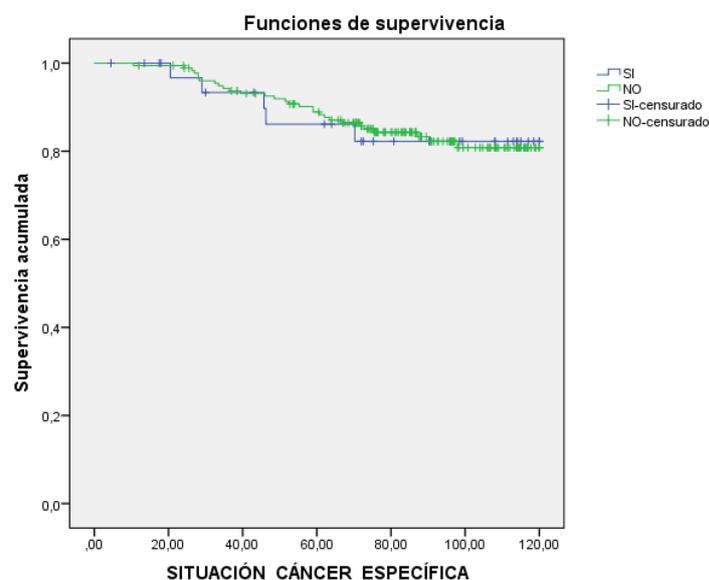
Entre los 112p de la muestra con alteración de ritmo deposicional fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 19p (17%) con un 17% más de riesgo de fallecer HR 1,17 (IC 95% 0,59-2,30), respecto a los 15p fallecidos que no presentaron alteración de ritmo deposicional; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,656$).

Figura 88. SCE en función de alteración del ritmo deposicional

La SCE a 5 años fue del 89,4% en aquellos que presentaron alteración del ritmo deposicional y del 85% en aquellos que no lo presentaron al diagnóstico. Figura 88.

Síndrome constitucional:

Entre los 34p de la muestra con síndrome constitucional fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 5p (14,7%) con un 2% más de riesgo de fallecer HR 1,02 (IC 95% 0,40-2,64), respecto a los 29p fallecidos que no presentaron síndrome constitucional; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,962$).

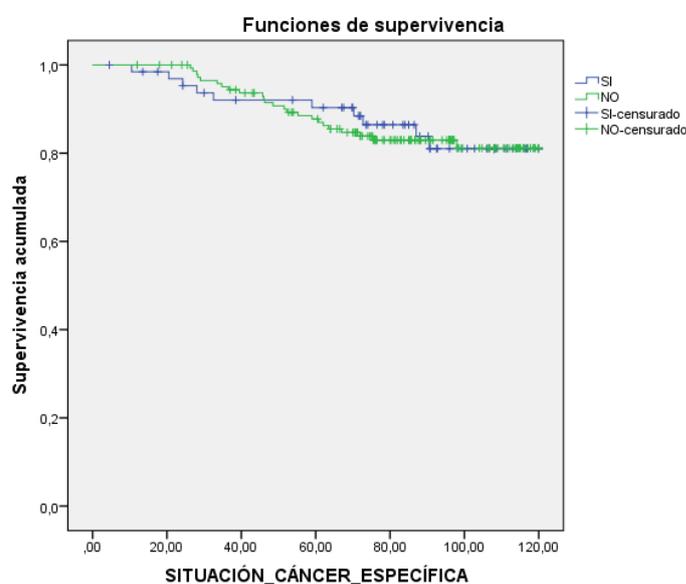
Figura 89. SCE en función de síndrome constitucional.

La SCE a 5 años fue del 84% con independencia del debut con o sin síndrome constitucional. Figura 89.

Abdominalgia

Entre los 66p de la muestra con abdominalgia fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 10p (15,2%) no presentando diferencias estadísticamente significativas ($p=0,962$) respecto a los 24p fallecidos como consecuencia de la enfermedad tumoral que no presentaron abdominalgia.

Figura 90. SCE en función de abdominalgia

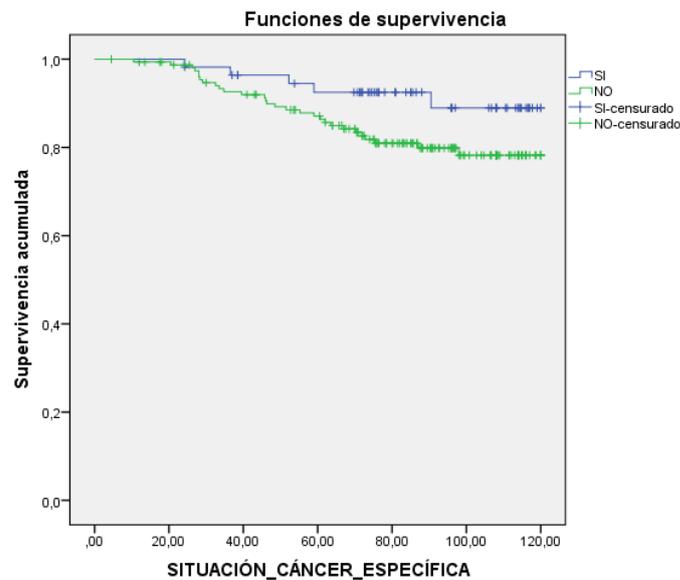


La SCE a 5 años fue del 90,3% en aquellos que debutaron con abdominalgia y del 87% en aquellos que no la presentaron. Figura 90.

Hemorragia digestiva baja (HDB)

Entre los 56p con HDB fallecieron 5p (8,9%) como consecuencia de la enfermedad tumoral no presentando diferencias estadísticamente significativas ($p=0,087$) respecto a los 29p fallecidos como consecuencia de la enfermedad tumoral que no presentaron abdominalgia.

Figura 91. SCE en función de HDB

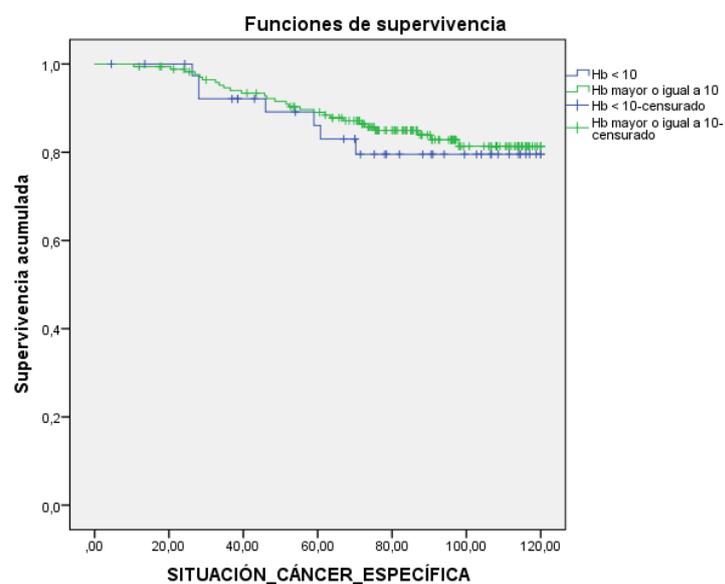


La SCE a 5 años fue del 92,5% en aquellos que presentaron abdominalgia y del 86,4% en aquellos que no la presentaron. Figura 91.

Niveles de hemoglobina sérica (g/dl)

Entre los 172p de la muestra con niveles de hemoglobina ≥ 10 g/dl fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 27p (15,7%), no presentando diferencias estadísticamente significativas ($p=0,625$) respecto a los 7p fallecidos como consecuencia de la enfermedad tumoral con niveles de hemoglobina < 10 g/dl.

Figura 92. SCE en función de niveles de Hb g/dl

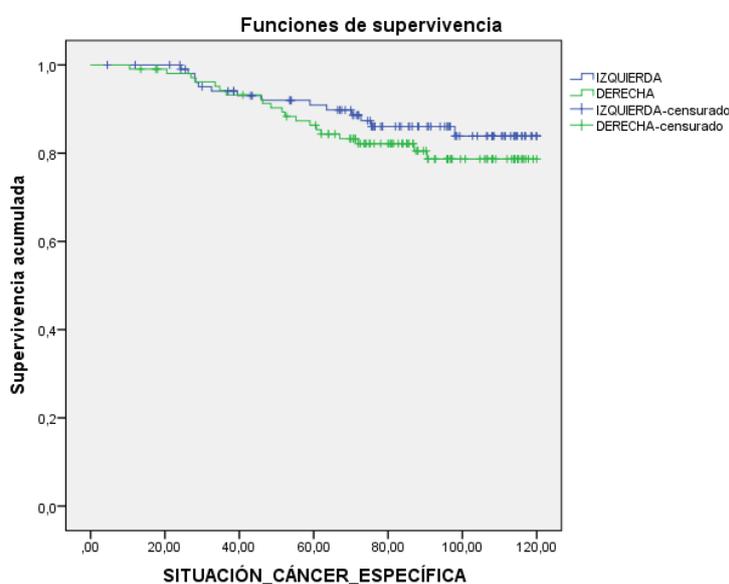


La SCE a 5 años fue del 83% en aquellos con Hb <10 g/dl al diagnóstico y del 89,1% en aquellos con Hb \geq 10 g/dl al diagnóstico. Figura 92.

Localización tumoral

Entre los 106p con localización tumoral derecha fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 20p (18,9%) con un 41% más de riesgo de fallecer HR 1,41 (IC 95% 0,71-2,79), respecto a los 14p fallecidos con localización tumoral izquierda; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,321$).

Figura 93. SCE en función de localización tumoral



La SCE a 5 años en sujetos con localización tumoral izquierda fue del 90,9%, mientras que en sujetos con localización tumoral derecha fue del 85,3%. Figura 93.

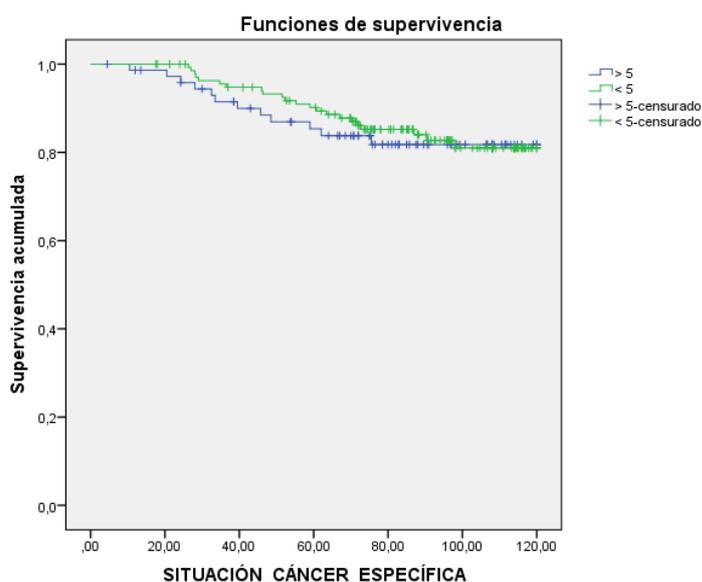
Entre los 5p fallecidos como consecuencia de la enfermedad tumoral con estadio patológico II y localización tumoral derecha, presentaban un 53% más de riesgo de fallecer HR 1,53 (IC 95% 0,41-5,72) respecto a los 4p fallecidos con localización tumoral izquierda; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,520$).

Entre los 15p fallecidos como consecuencia de la enfermedad tumoral con estadio patológico III y localización tumoral derecha, presentaban un 35% más de riesgo de fallecer HR 1,35 (IC 95% 0,61-3,01) respecto a los 10p fallecidos con localización tumoral izquierda; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,458$).

CEA (ng/mL) al diagnóstico y postquirúrgico

Entre los 74p de la muestra con un CEA diagnóstico ≥ 5 ng/mL fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 12p (16,20%) con un 14% más de riesgo de fallecer HR 1,14 (IC 95% 0,56-2,31), respecto a los 22p fallecidos con un CEA diagnóstico < 5 ng/mL; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,713$).

Figura 94. SCE en función de CEA ng/mL al diagnóstico



La SCE a 5 años fue del 90,2% en aquellos con un CEA diagnóstico < 5 ng/mL, mientras que fue del 83,8% en aquellos con CEA ≥ 5 ng/mL. Figura 94.

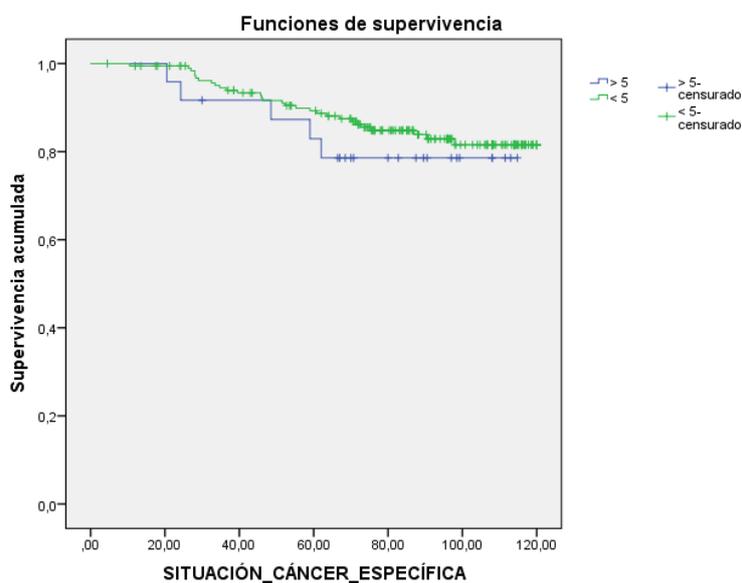
Entre los 19p con un CEA diagnóstico ≥ 5 ng/mL y estadio patológico II fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 4p (21%) con un 79% más de riesgo de fallecer HR 1,79 (IC 95% 0,48-6,67), respecto a los 5p fallecidos con un CEA diagnóstico < 5 ng/mL; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,379$).

Entre los 55p con un CEA diagnóstico ≥ 5 ng/mL y estadio patológico III fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 8p (14,5%), no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,922$) respecto a los 17p fallecidos con un CEA diagnóstico < 5 ng/mL.

Entre los 24p de la muestra con un CEA postquirúrgico ≥ 5 ng/mL fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 5p (20,1 %) con un 41% más de riesgo de

fallecer HR: 1,41 (IC 95% 0,55-3,65), respecto a los 29p fallecidos con CEA postquirúrgico <5 ng/mL; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,476$).

Figura 95. SCE en función de CEA ng/mL postquirúrgico



La SCE a 5 años fue del 89,3% en aquellos con un CEA postquirúrgico <5 ng/mL, mientras que fue del 78,6% en aquellos con CEA ≥ 5 ng/mL. Figura 95.

Entre los 7p con un CEA postquirúrgico ≥ 5 ng/mL y estadio patológico II fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 2p (28,6%) con 2,01 veces más de riesgo de fallecer HR: 2,01 (IC 95% 0,42-9,68), respecto a los 7p fallecidos con un CEA < 5 ng/mL; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,380$).

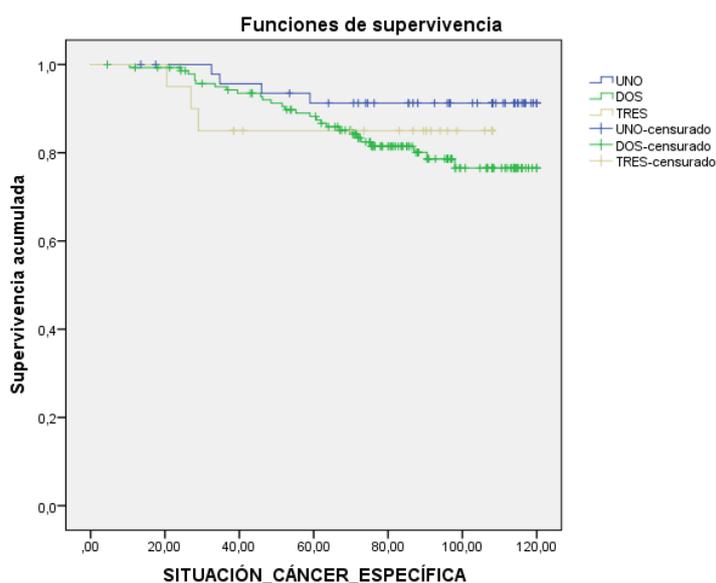
Entre los 17p con un CEA postquirúrgico ≥ 5 ng/mL y estadio patológico III fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 3p (17,6%) con un 20% más de riesgo de fallecer HR 1,20 (IC 95% 0,36-4,01), respecto a los 22p fallecidos con CEA < 5 ng/mL; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,768$).

Grado histológico

Entre los 20p de la muestra con grado histológico III fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 3p (15%) con 2,18 veces más riesgo de fallecer HR 2,18 (IC 95% 0,49-9,75), respecto a los 4p fallecidos con grado histológico I; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,308$).

Entre los 145p de la muestra con grado histológico II fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 27p (18,6%) con 2,55 veces más riesgo de fallecer HR 2,45 (IC 95% 0,89-7,30) respecto a los 4p fallecidos con grado histológico I; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,081$).

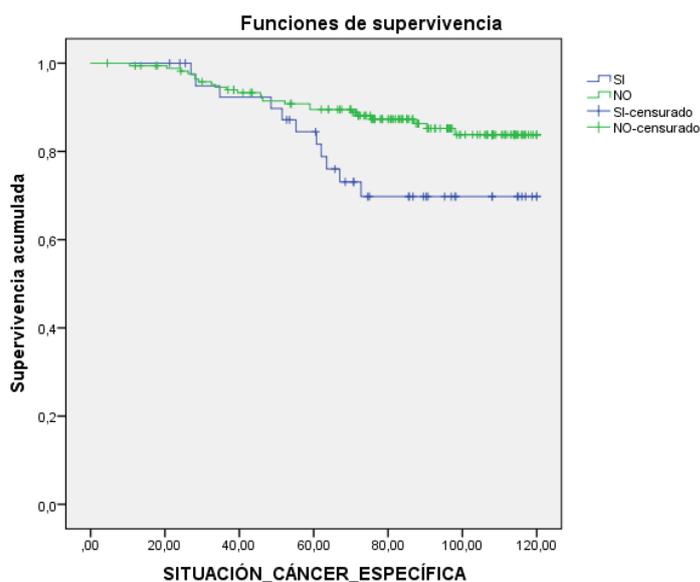
Figura 96. SCE en función de grado histológico



La SCE a 5 años fue del 91,3% en el grado histológico I, del 87,4% en el grado histológico II y del 84% en el grado histológico III. Figura 96.

Cirugía urgente

Entre los 42p de la muestra que precisaron cirugía urgente fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 11p (25%) con 2,16 veces más riesgo de fallecer HR 2,16 (IC 95% 1,05-4,43), respecto a los 23p fallecidos que fueron intervenidos de forma programada; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,032$).

Figura 97. SCE en función de cirugía urgente

La SCE a 5 años en aquellos sujetos intervenidos de urgencia fue del 81%, mientras que en los intervenidos de forma programada fue del 89,5%. Figura 97.

Entre los 14p con estadio patológico II que precisaron cirugía urgente fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 4p (28,5%) con 2,64 veces más riesgo de fallecer HR 2,64 (IC 95% 0,71-9,87) respecto a los 5p fallecidos que fueron intervenidos de forma programada; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,131$).

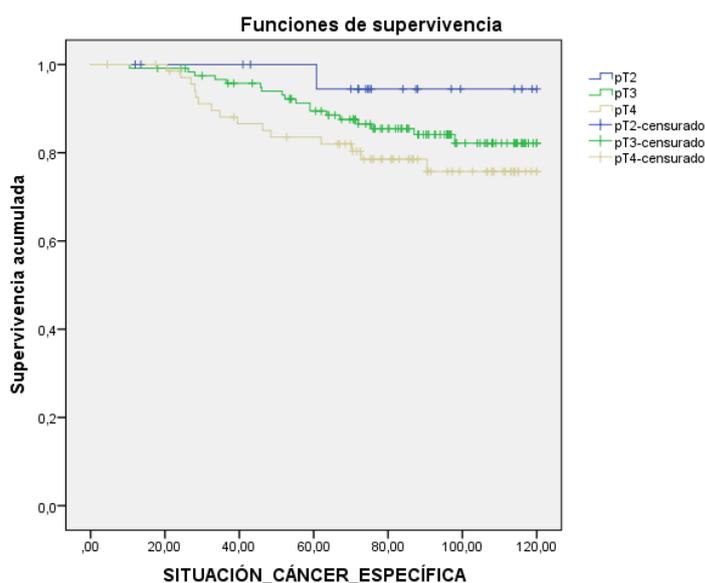
Entre los 128p con estadio patológico III que precisaron cirugía urgente fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 7p (5,5%) con 2,01 veces más de riesgo de fallecer HR 2,01 (IC 95% 0,84-4,81) respecto a los 18p fallecidos que fueron intervenidos de forma programada; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,111$).

Estadio patológico T (afectación tumoral)

Entre los 71p de la muestra con afectación pT4 fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 15p (21,1%), con 4,68 veces más riesgo de fallecer HR 4,68 (IC 95% 0,62-35,5), respecto al paciente fallecido con afectación pT2; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,135$).

Entre los 120p de la muestra con afectación pT3 fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 18p (15%), con 3,03 veces más riesgo de fallecer HR 3,03 (IC 95% 0,40-22,7), respecto al paciente fallecido con afectación pT2; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,281$).

Figura 98. SCE en función de pT



La SCE a 5 años en la afectación pT2 fue del 94%, en la afectación pT3 del 85% y en la afectación pT4 del 82%. Figura 98.

Entre los 21p con afectación pT4 y estadio patológico II fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 4p (19%), con un 51% más de riesgo de fallecer HR 1,51 (IC 95% 0,40-5,62) respecto a los 5p fallecidos con afectación pT3 y estadio patológico II; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,533$).

Entre los 50p con afectación pT4 y estadio patológico III fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 11p (22%) con 4,9 veces más riesgo de fallecer HR 4,90 (IC 95% 0,63-38), respecto al paciente fallecido con afectación pT2 y estadio patológico III; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,128$).

Entre los 84p con afectación pT3 y estadio patológico III fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 13p (15,5%) con 3,07 veces más riesgo de fallecer HR 3,07 (IC 95% 0,40-23,5) respecto al paciente fallecido con afectación pT2 y estadio patológico III; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,280$).

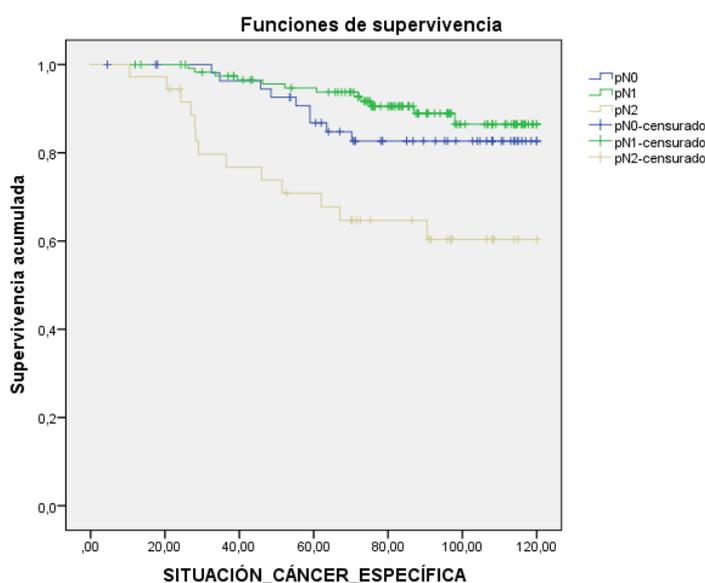
Estadio patológico N (afectación ganglionar)

De manera global se observaban diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de fallecer por la enfermedad tumoral (p valor $<0,001$) según la afectación ganglionar.

Entre los 36p de la muestra con afectación pN2 fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 13p (36,1%) con 2,83 veces más riesgo de fallecer HR 2,83 (IC 95% 1,21-6,62), respecto a los 9p fallecidos pN0, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,017$).

No hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,292$) entre los 12p pN1 fallecidos HR 0,63 (IC 95% 0,26-1,49) y los 9p pN0 fallecidos.

Figura 99. SCE en función de pN



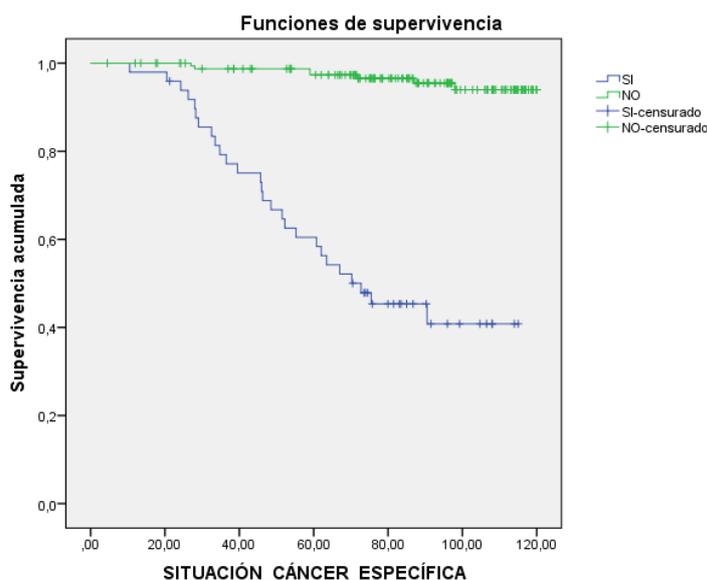
La SCE a 5 años para los pN0 fue del 89,8%, para los pN1 del 91,2%, y para los pN2 del 67,8%. Figura 99.

Entre los 36p con afectación pN2 y estadio patológico III fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 13p (36,1%) presentando 4,43 veces más riesgo de fallecer HR 4,43 (IC 95% 2,02-9,73) respecto a los 12p fallecidos con afectación pN1 y estadio patológico III; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p<0,001$).

Invasión vascular

Entre los 49p de la muestra con invasión vascular fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 27p (55,1%) con 17,8 veces más riesgo de fallecer HR 17,8 (IC 95% 7,70-41), respecto a los 7p fallecidos sin invasión vascular, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Figura 100. SCE en función de invasión vascular



La SCE a 5 años en aquellos con invasión vascular fue del 58,4%, mientras que en aquellos sin invasión vascular fue del 97,3%. Figura 100.

Entre los 11p con invasión vascular y estadio patológico II fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 7p (63,6%) con 19,6 veces más riesgo de fallecer HR 19,6 (IC 95% 4,06-95) respecto a los 2p fallecidos sin invasión vascular y estadio patológico II, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

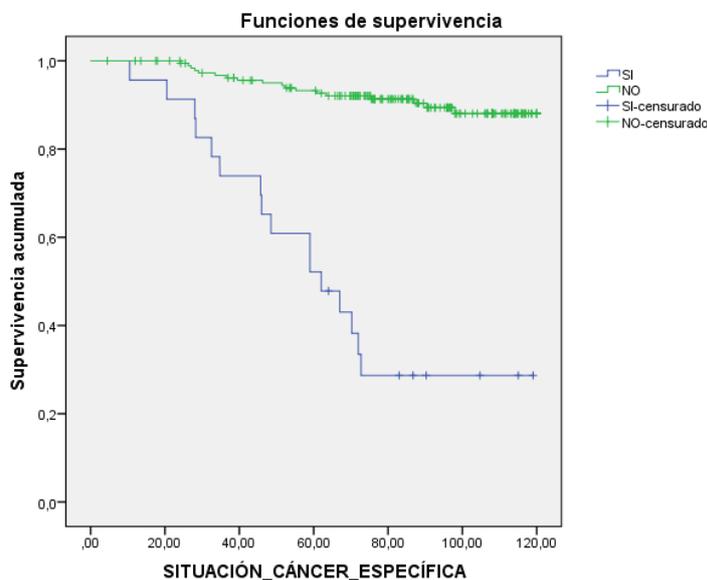
Entre los 38p con invasión vascular y estadio patológico III fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 20p (52,6%), con 17 veces más riesgo de fallecer HR 17 (IC 95% 6,36-45,6) respecto a los 5p fallecidos sin invasión vascular y estadio patológico III; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Invasión perineural

Entre los 23p de la muestra con invasión perineural fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 16p (69,6%) con 10,5 veces más riesgo de fallecer HR 10,5 (IC

95% 5,33-20,9), respecto a los 18p fallecidos sin invasión perineural; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Figura 101. SCE en función de invasión perineural



La SCE a 5 años fue del 47,8% en aquellos con invasión perineural y del 92,7% en aquellos sin invasión perineural. Figura 101

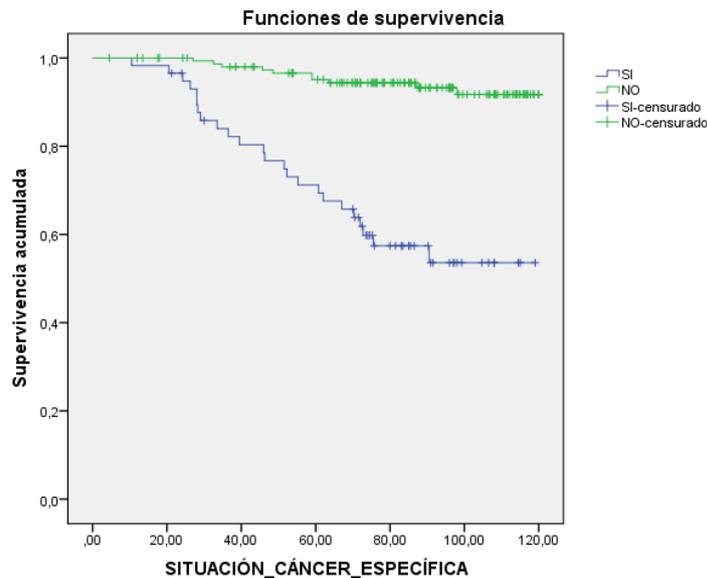
Entre los 10p con invasión perineural y estadio patológico II fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 7p (70%) con 24,8 veces más riesgo de fallecer HR 24,8 (IC 95% 5,07-121), respecto a los 2p fallecidos sin invasión perineural y estadio patológico II; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Entre los 13p con invasión perineural y estadio patológico III fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 9p (69,2%) con 8,54 veces más riesgo de fallecer HR 8,54 (IC 95% 3,75-19,4), respecto a los 16p fallecidos sin invasión perineural y estadio patológico III; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Invasión linfática

Entre los 58p de la muestra con invasión linfática fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 24p (41,4%) con 8,10 veces más riesgo de fallecer HR 8,10 (IC 95% 3,86-17), respecto a los 10p fallecidos sin invasión linfática, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Figura 102. SCE en función de invasión linfática



La SCE a 5 años fue del 69,4% en aquellos con invasión linfática y del 95,1% en aquellos sin invasión linfática. Figura 102.

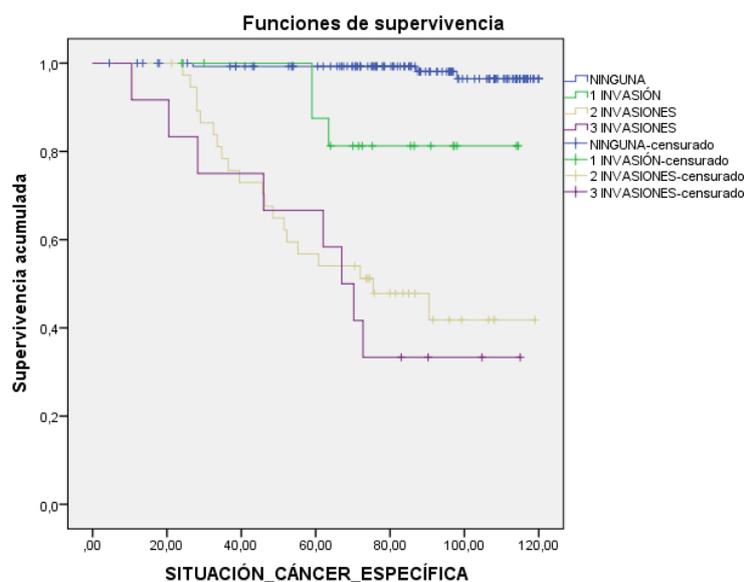
Entre los 4p con invasión linfática y estadio patológico II fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 2p (50%) con 3,60 veces más riesgo de fallecer HR 3,60 (IC 95% 0,75-17,4), respecto a los 7p fallecidos sin invasión linfática y estadio patológico II; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,086$).

Entre los 54p con invasión linfática y estadio patológico III fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 22p (40,7%) con 18,2 veces más riesgo de fallecer HR 18,2 (IC 95% 5,43-61), respecto a los 3p fallecidos sin invasión linfática y estadio patológico III; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Invasión vascular, perineural y linfática agrupada

De forma global se observaban diferencias estadísticamente significativas respecto al riesgo de fallecer según el número de invasiones (vascular, perineural +/- linfática; $p < 0,001$).

Figura 103. SCE en función de nº invasiones



La SCE a 5 años fue del 98% en aquellos sin ninguna invasión, del 81,3% en aquellos que solo presentaban 1 invasión, del 54,1% en aquellos con 2 invasiones y del 47% en aquellos con 3 invasiones. Figura 103.

Entre los 12p de la muestra con presencia de las 3 invasiones fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 8p (66,6%) con 46,1 veces más riesgo de fallecer HR 46,1 (IC 95% 12,2-174), respecto a los 3p fallecidos sin presencia de ninguna invasión siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Entre los 38p de la muestra con presencia de 2 invasiones fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 20p (52,6%) con 36,4 veces más riesgo de fallecer HR 36,4 (IC 95% 10,8-123), respecto a los 3p fallecidos sin presencia de ninguna invasión; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

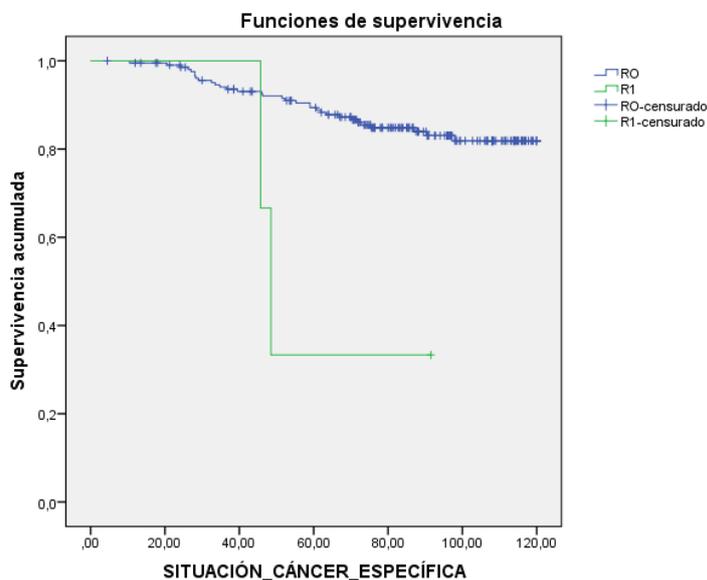
Entre los 18p de la muestra con presencia de una invasión fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 3p (16,7%) con 9,39 veces más riesgo de fallecer HR 9,39 (IC 95% 1,89-46,6) respecto a los 3p fallecidos sin presencia de ninguna invasión, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,006$).

Márgenes quirúrgicos

Entre los 3p de la muestra con afectación R1 fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 2p (66,6%) con 5,84 veces más riesgo de fallecer HR 5,84 (IC 95%

1,39-24,6) respecto a los 32p fallecidos con afectación R0, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,006$).

Figura 104. SCE en función de afectación del margen quirúrgico



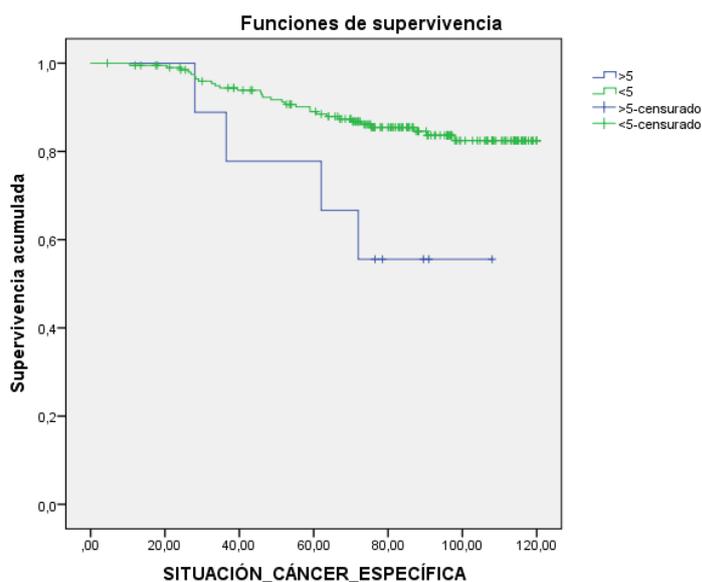
La SCE a 5 años fue del 89,4% en aquellos sin invasión del margen quirúrgico y del 33% en aquellos con invasión del margen quirúrgico. Figura 104.

Entre los 2p con afectación R1 y estadio patológico II fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral ambos pacientes (100%) con 30,1 veces más riesgo de fallecer HR 30,1 (IC 95% 4,15-218), respecto a los 7p fallecidos con afectación R0; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,001$).

CEA (ng/mL) al fin de la quimioterapia adyuvante

Entre los 9p de la muestra con un CEA ≥ 5 ng/mL al finalizar la QT adyuvante, fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 4p (44,9%) con 3,30 veces más de riesgo de fallecer HR: 3,30 (IC 95% 1,16-9,39), respecto a los 30p con CEA < 5 ng/mL; siendo la diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa ($p=0,018$).

Figura 105. SCE en función de CEA ng/mL al finalizar la QT adyuvante

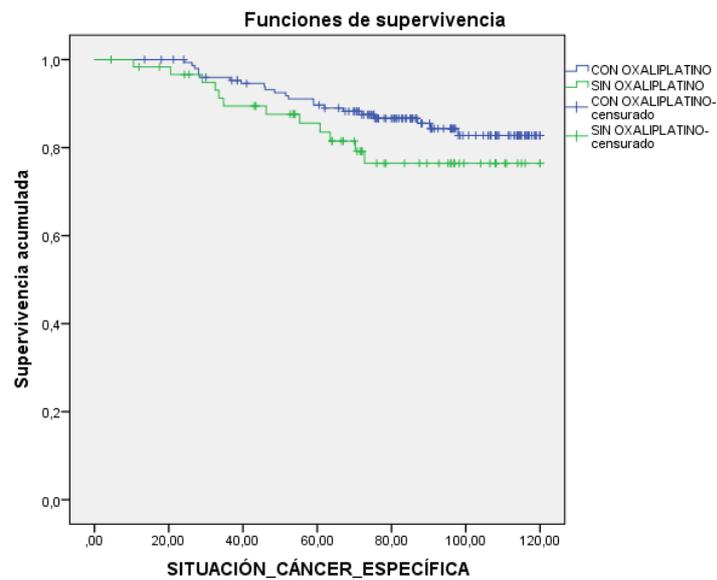


La SCE a 5 años en aquellos con CEA ≥ 5 ng/mL al finalizar la QT adyuvante fue del 66,7%, mientras que en aquellos con CEA < 5 ng/mL fue del 89%. Figura 105.

Entre los 6p con un CEA ≥ 5 ng/mL al finalizar la QT adyuvante y estadio patológico III, fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 4p (66,7%) con 6,17 veces más de riesgo de fallecer HR 6,17 (IC 95% 2,10-18,2) respecto a los 21p fallecidos con CEA < 5 ng/mL y estadio patológico III; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,001$).

Quimioterapia adyuvante con oxaliplatino

Entre los 152p de la muestra que recibieron QT adyuvante con oxaliplatino fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 22p (14,5%) con un 37% menos de riesgo de fallecer HR: 0,63 (IC 95% 0,31-1,26), respecto a los 12p fallecidos que no recibieron oxaliplatino; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,187$).

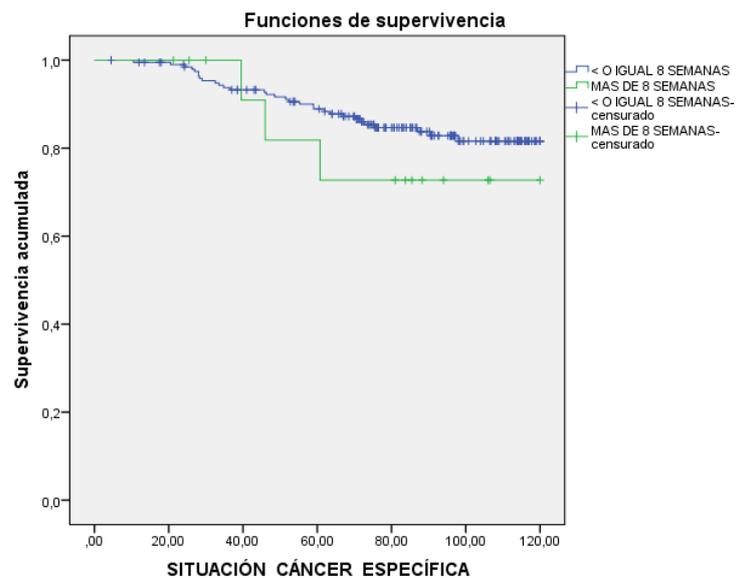
Figura 106. SCE en función de adyuvancia con oxaliplatino

La SCE a 5 años en aquellos sujetos que recibieron oxaliplatino fue del 89,7%, en aquellos que no recibieron oxaliplatino fue del 83,5%. Figura 106.

Intervalo entre cirugía y QT adyuvante

Entre los 14p de la muestra que iniciaron la QT adyuvante más allá de las 8 semanas tras la cirugía fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 3p (21,4%) con 1,66 veces más riesgo de fallecer HR 1,66 (IC 95% 0,51-5,44), respecto a los 31p fallecidos que recibieron la QT adyuvante \leq 8 semanas después de la cirugía; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,396$).

Figura 107. SCE en función de intervalo cirugía-QT adyuvante

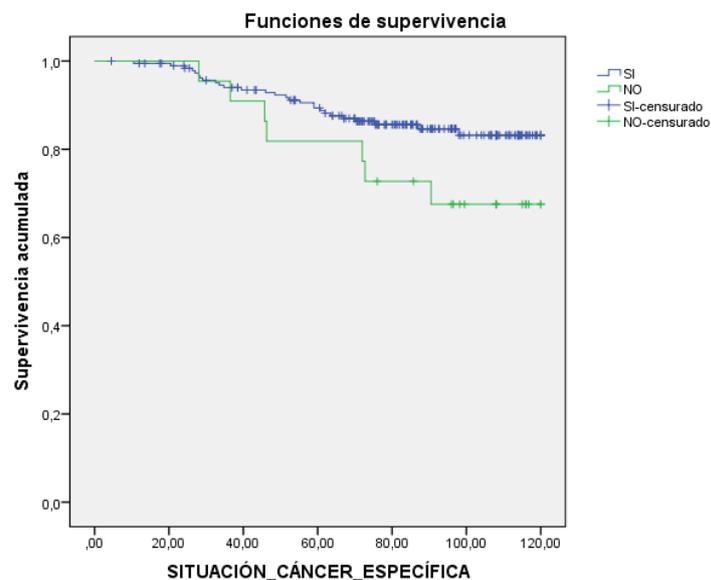


La SCE a 5 años en aquellos con inicio de adyuvancia ≤ 8 semanas tras la cirugía fue del 88,9%, mientras que aquellos con inicio de la adyuvancia > 8 semanas fue del 72,7%. Figura 107.

Adyuvancia completa

Entre los 191p de la muestra que finalizaron la QT adyuvante fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 27p (13,9%) con un 51% menos de riesgo de fallecer HR 0,49 (IC 95% 0,21-1,12), respecto a los 7p fallecidos que no completaron la adyuvancia; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,082$).

Figura 108. SCE en función adyuvancia completa

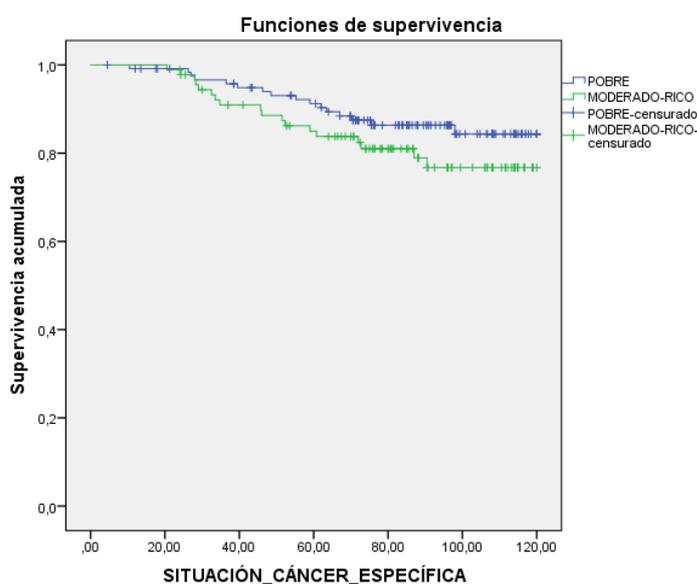


La SCE a 5 años en aquellos que completaron la adyuvancia fue del 88,8%, mientras que en aquellos que no la completaron fue del 77%. Figura 108.

Tumor Budding

Entre los 91p de la muestra con tumor budding moderado-rico fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 18p (19,8%) con un 57% más de riesgo de fallecer HR 1,57 (IC 95% 0,80-3,08) respecto a los 16p fallecidos con tumor budding pobre; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,184$).

Figura 109. SCE en función de tumor Budding.



La SCE a 5 años en aquellos con tumor budding moderado-rico fue del 83,8%, mientras que en aquellos con tumor budding moderado pobre fue del 90,3%. Figura 109.

Entre los 18p con tumor budding moderado-rico y estadio patológico II fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 4p (22,2%) con un 83% más de riesgo de fallecer HR 1,83 (IC 95% 0,49-6,81), respecto a los 5p fallecidos con tumor budding pobre y estadio patológico II, no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,362$).

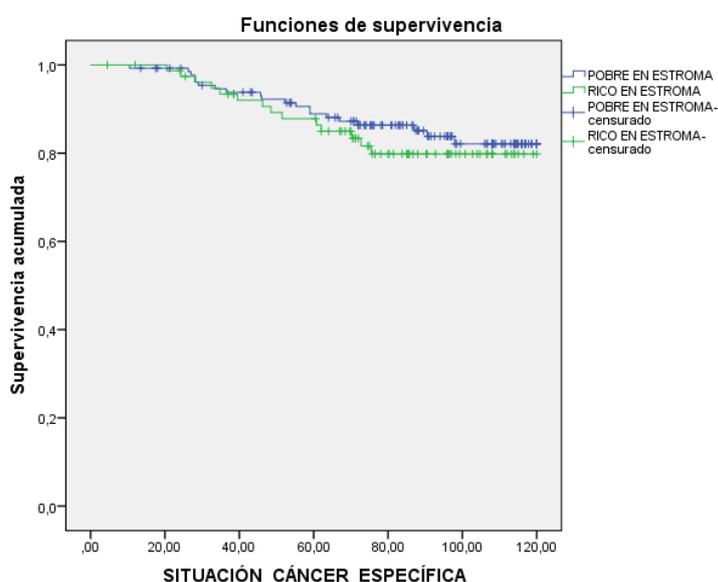
Entre los 73p con tumor budding moderado-rico y estadio patológico III fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 14p (19,1%) con un 49% más de riesgo de fallecer HR 1,49 (IC 95% 0,68-3,28) respecto a los 11p fallecidos con tumor

budding pobre y estadio patológico III; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,319$).

Relación Estroma-Tumor

Entre los 79p de la muestra con relación estroma-tumor rico fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 14p (17,7%) con un 27% más de riesgo de fallecer HR 1,27 (IC 95% 0,64-2,51), respecto a los 20p fallecidos con relación estroma-tumor pobre; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,495$).

Figura 110. SCE en función relación estroma-tumor.



La SCE a 5 años fue del 85% para aquellos con relación estroma-tumor rico y del 89,9% para aquellos con relación estroma-tumor pobre. Figura 110.

Entre los 20p con relación estroma-tumor rico y estadio patológico II fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 4p (20%) con un 60% más de riesgo de fallecer HR 1,60 (IC 95% 0,43-5,97), respecto a los 5p fallecidos con relación estroma-tumor pobre y estadio patológico II; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,474$).

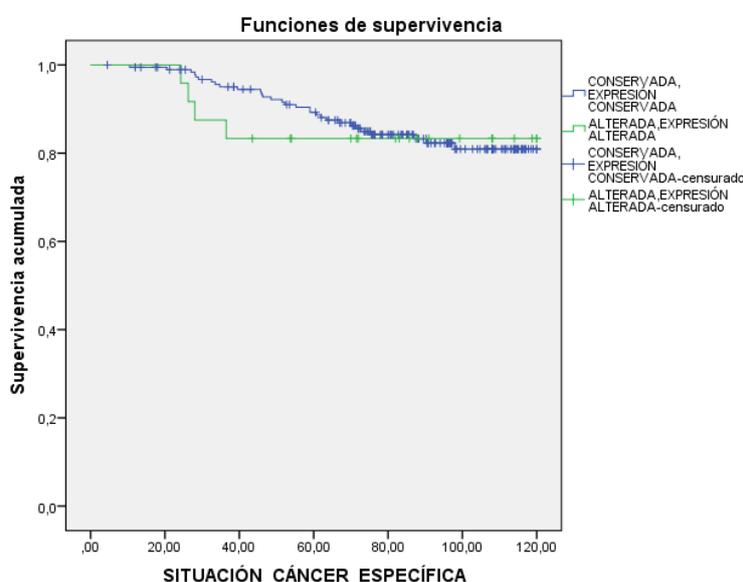
Entre los 59p con relación estroma-tumor rico y estadio patológico III fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 10p (16,9%) con un 17% más de riesgo de fallecer HR 1,17 (IC 95% 0,53-2,61), respecto a los 15p fallecidos con relación

estroma-tumor pobre y estadio patológico III; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,698$).

Inestabilidad de microsatélites (IMS)

Entre los 24p de la muestra con IMS fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 4p (16,6%) con un 11% más de riesgo de fallecer HR 1,11 (IC 95% 0,39-3,16) respecto a los 30p fallecidos con MMS, no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,843$).

Figura 111. SCE en función de IMS



La SCE a 5 años fue similar entre los sujetos con MMS e IMS situándose en torno al 87%. Figura 111.

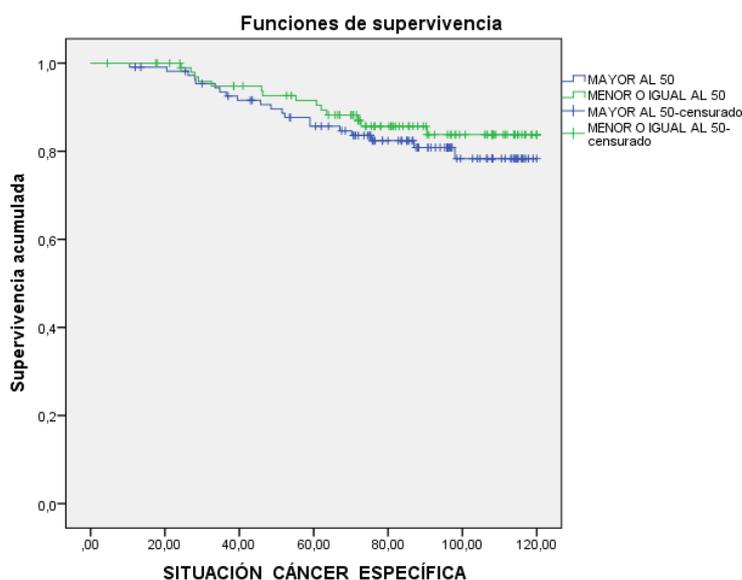
Entre los 6p con IMS y estadio patológico II no falleció ningún paciente como consecuencia de la enfermedad tumoral.

Entre los 18p con IMS y estadio patológico III fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 4p (22,2%) con un 68% más de riesgo de fallecer HR 1,68 (IC 95% 0,58-4,91) respecto a los 21p fallecidos con relación MMS y estadio patológico III; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,335$).

p53

Entre los 102p con $p53 \leq 50$ fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 14p (13,7%) con un 25% menos de riesgo de fallecer HR 0,75 (IC 95% 0,38-1,49), respecto a los 20p fallecidos con $p53 > 50$; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,410$).

Figura 112. SCE en función de expresión p53



La SCE a 5 años en aquellos con $p53 > 50$ fue del 82%, mientras que en aquellos con $p53 \leq 50$ fue del 91,4%. Figura 112.

Entre los 32p con $p53 > 50$ y estadio patológico II fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 6p (18,8%) con un 48% más de riesgo de fallecer HR 1,48 (IC 95% 0,37-5,94), respecto a los 3p fallecidos con $p53 \leq 50$ y estadio patológico II; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,578$).

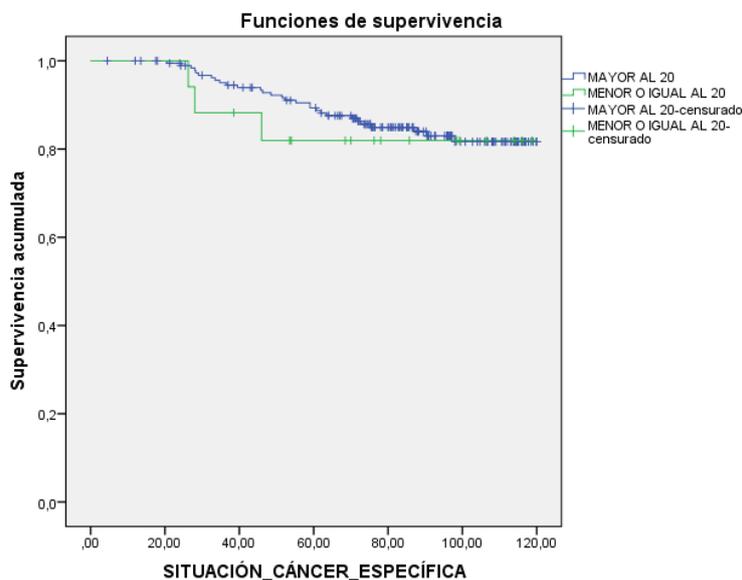
Entre los 78p con $p53 > 50$ y estadio patológico III fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 14p (17,9%) con un 26% más de riesgo de fallecer HR 1,26 (IC 95% 0,57-2,77), respecto a los 11p fallecidos con $p53 \leq 50$ y estadio patológico III; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,570$).

CDX2

Entre los 17p de la muestra con $CDX2 \leq 20$ fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 3p (17,6%) con un 29% más de riesgo de fallecer (HR: 1,29 IC

95% 0,39-4,22), respecto a los 29p fallecidos con $CDX2 > 20$; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,679$).

Figura 113. SCE en función de expresión CDX2



La SCE a 5 años para aquellos con $CDX2 + (>20)$ fue del 89,3%, mientras que para aquellos con $CDX2$ negativo (≤ 20) fue del 80,9%. Figura 113.

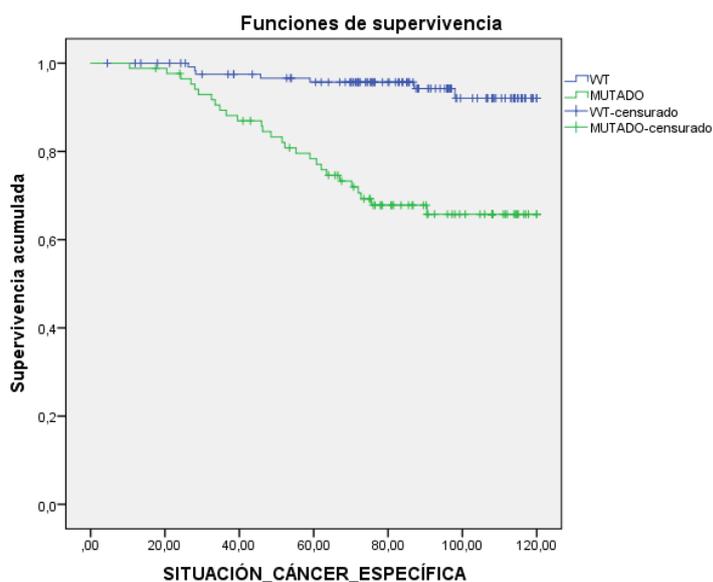
Entre los 13p con $CDX2 \leq 20$ y estadio patológico III fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 3p (23,1%) con un 86% más de riesgo de fallecer HR 1,86 (IC 95% 0,55-6,26), respecto a los 20p fallecidos con $CDX2 > 20$; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,311$).

Mutaciones KRAS, NRAS y BRAF

De manera global se observaban diferencias significativas en el riesgo de fallecer como consecuencia de la enfermedad tumoral, según la mutación RAS ($p=<0,001$).

Entre los 86p de la muestra KRAS mutado fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 27p (31,4%) con 6,17 veces más de riesgo de fallecer HR 6,17 (IC 95% 2,69-14,2) respecto a los 7p fallecidos KRAS WT; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=<0,001$).

Figura 114. SCE en función de KRAS



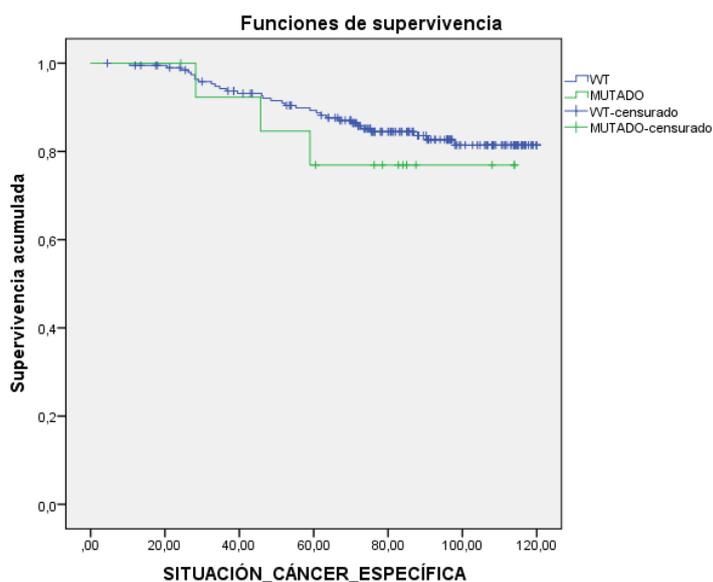
La SCE a 5 años para los sujetos KRAS mutado fue del 75,8%, mientras que para los KRAS WT fue del 95,7%. Figura 114.

Entre los 23p KRAS mutado y estadio patológico II fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 7p (30,4%) con 5,59 veces más riesgo de fallecer HR 5,59 (IC 95% 1,16-26,9), respecto a los 2p fallecidos KRAS WT y estadio patológico II; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,015$).

Entre los 63p KRAS mutado y estadio patológico III fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 20p (31,7%) con 6,26 veces más de riesgo de fallecer HR 6,26 (IC 95% 2,35-16,7), respecto a los 5p fallecidos KRAS WT y estadio patológico III; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p<0,001$).

Entre los 14p NRAS mutado fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 3p (21,4%) con un 50% más de riesgo de fallecer HR 1,50 (IC 95% 0,46-4,93), respecto a los 31p fallecidos NRAS WT; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,498$).

Figura 115. SCE en función de NRAS



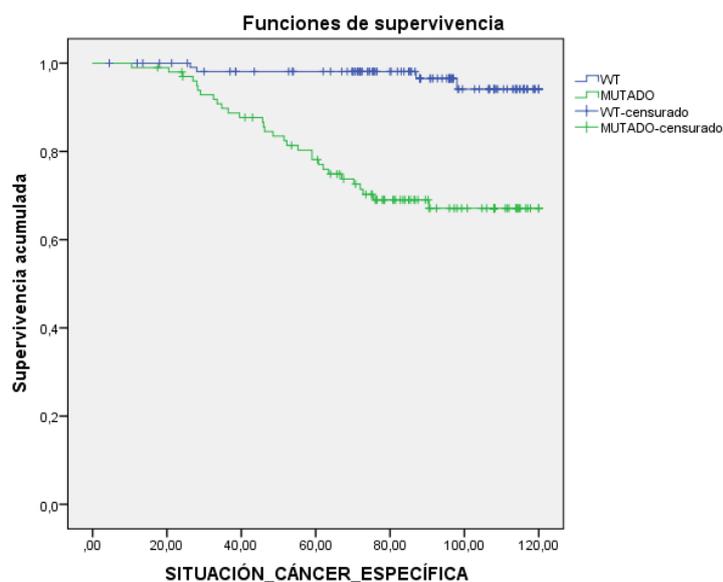
La SCE a 5 años en los sujetos NRAS mutado fue del 75,9%, mientras que en los NRAS WT fue del 88,7%. Figura 115.

Entre los 8p NRAS mutado y estadio patológico II fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 2p (25%) con un 70% más de riesgo de fallecer HR: 1,70 (IC 95% 0,35-8,20), respecto a los 7p fallecidos NRAS WT y estadio patológico II; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,507$).

Entre los 6p NRAS mutado y estadio patológico III falleció como consecuencia de la enfermedad tumoral 1p (16,6%) con un 34% más de riesgo de fallecer HR 1,34 (IC 95% 0,18-9,94) respecto a los 24p fallecidos NRAS WT y estadio patológico III; no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,507$).

Entre los 100p de la muestra KRAS/NRAS mutado fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 30p (30%) con 9,37 veces más de riesgo de fallecer HR 9,37 (IC 95% 3,30-26,6), respecto a los 4p fallecidos KRAS/NRAS WT; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,001$).

Figura 116. SCE en función de KRAS/NRAS



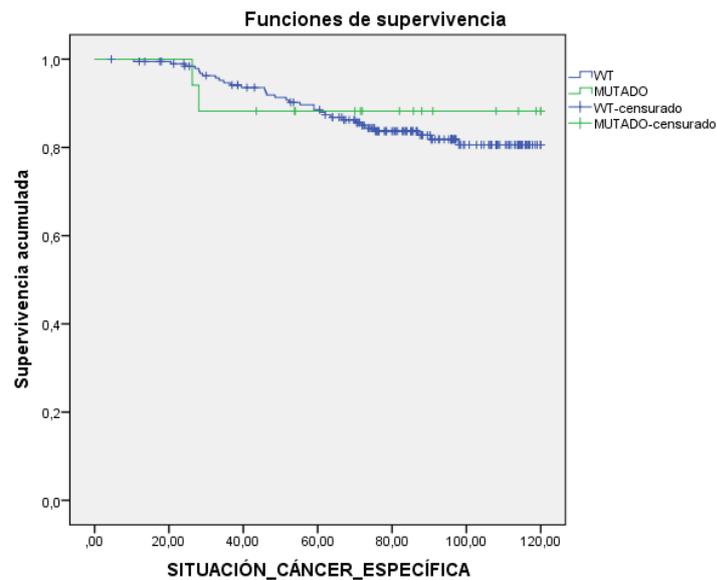
La SCE a 5 años fue del 77% para los RAS mutado (KRAS/NRAS mutado) y del 98,1% para las RAS WT (KRAS/NRAS WT). Figura 116.

Entre los 31p KRAS/NRAS mutado y estadio patológico II fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 9p (29%), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,005$) respecto al subgrupo de KRAS/NRAS WT.

Entre los 69p KRAS/NRAS mutado y estadio patológico III fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 21p (30,4%) con 7,25 veces más riesgo de fallecer HR 7,25 (IC 95% 2,49-21,11), respecto a los 4p fallecidos KRAS/NRAS WT y estadio patológico III; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p<0,001$).

No hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,713$) entre los 2p fallecidos BRAF mutado HR 0,77 (IC 95% 0,18-3,20) y los 32p fallecidos BRAF WT.

Figura 117. SCE en función de BRAF.



La SCE a 5 años en los BRAF mutado y BRAF WT se situó en torno al 87%. Figura 117.

No hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,400$) entre los pacientes fallecidos como consecuencia de la enfermedad tumoral con estadio patológico II BRAF mutado y BRAF WT.

Entre los 13p BRAF mutado y estadio patológico III fallecieron como consecuencia de la enfermedad tumoral 2p (15,4%) con un 9% más de riesgo de fallecer HR 1,09 (IC 95% 0,26-4,65), respecto a los 23p BRAF WT y estadio patológico III; no siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p=0,905$).

Tabla 105. Análisis univariante para SCE estadios patológicos II y III

VARIABLE	NIVEL	HR IC95%	p
Sexo	Hombre vs mujer	1,06 (0,52-2,14)	0,873
Edad	≥65 vs <65 años	0,93 (0,48-1,83)	0,840
Oclusión intestinal	Sí vs no	1,74 (0,83-3,65)	0,135
Localización tumoral	Derecha vs izquierda	1,41 (0,71-2,79)	0,321
CEA diagnóstico	≥5 vs <5	1,14 (0,56-2,31)	0,713
CEA postquirúrgico	≥5 vs <5	1,41 (0,55-3,65)	0,476
Grado histológico	3 vs 1	2,18 (0,49-2,75)	0,308
	2 vs 1	2,55 (0,89-7,30)	0,081
Cirugía urgente	Sí vs no	2,16 (1,05-4,43)	0,032
Estadio pT	pT3 vs pT2	3,03 (0,40-22,7)	0,281
	pT4 vs pT2	4,68 (0,62-35,5)	0,135
Estadio pN	pN2 vs pN0	2,83 (1,21-6,62)	0,001
	pN1 vs pN0	0,63 (0,26-1,49)	0,292
Invasión vascular	Sí vs no	17,8 (7,7-41)	0,001
Invasión perineural	Sí vs no	10,5 (5,33-2,09)	0,001
Invasión linfática	Sí vs no	8,10 (3,86-17)	0,001
Invasiones	1 vs 0	9,39 (1,89-46,6)	0,006
	2 vs 0	36,4 (10,8-123)	0,001
	3 vs 0	46,1 (12,2-174)	0,001
Márgenes quirúrgicos	Sí vs no	5,84 (1,39-24,6)	0,006
CEA fin QT	≥5 vs <5	3,30 (1,16-9,39)	0,018
QT con Oxaliplatino	Sí vs no	0,63 (0,31-1,26)	0,187
Intervalo Qx – QT	>8 vs ≤8 semanas	1,66 (0,20-1,35)	0,396
Adyuvancia completa	Sí vs no	0,49 (0,21-1,12)	0,082
Tumor Budding	Rico vs pobre	1,57 (0,80-3,08)	0,184
Relación Estroma-tumor	Rico vs pobre	1,27 (0,64-2,51)	0,495
IMS	Sí vs no	1,11 (0,39-3,16)	0,843
p53	≤50 vs >50	0,75 (0,38-1,49)	0,410
CDX2	- vs +	1,29 (0,39-4,22)	0,679
RAS (KRAS/NRAS)	Mutado vs WT	9,37 (3,30-26,6)	0,001
KRAS	Mutado vs WT	6,17 (2,69-14,2)	0,001
NRAS	Mutado vs WT	1,50 (0,46-4,93)	0,498
BRAF	Mutado vs WT	0,77 (0,18-3,20)	0,713

*NC: no calculado

Tabla 106. Análisis univariante para SCE estadio patológico II

VARIABLE	NIVEL	HR IC95%	p
Sexo	Mujer vs hombre	0,59 (0,15-2,35)	0,448
Edad	≥65 vs <65 años	1,49 (0,40-5,55)	0,550
Oclusión intestinal	Sí vs no	1,91 (0,51-7,11)	0,324
Localización tumoral	Derecha vs izquierda	1,53 (0,41-5,72)	0,520
CEA diagnóstico	≥5 vs <5	1,79 (0,48-6,67)	0,379
CEA postquirúrgico	≥5 vs <5	2,01 (0,42-9,68)	0,380
Grado histológico	3 vs 1	NC	0,998
	2 vs 1	1,07 (0,27-4,28)	0,924
Cirugía urgente	Sí vs no	2,64 (0,71-9,87)	0,131
Estadio pT	pT4 vs pT3	1,51 (0,40-5,62)	0,533
Invasión vascular	Sí vs no	19,6 (4,06-95)	0,001
Invasión perineural	Sí vs no	24,8 (5,07-121)	0,001
Invasión linfática	Sí vs no	3,60 (0,75-17,4)	0,086
Invasiones	1 vs 0	NC	0,001
	2 vs 0	NC	0,001
	3 vs 0	NC	0,001
Márgenes quirúrgicos	Sí vs no	30,1 (4,15-218)	0,001
CEA fin QT	≥5 vs <5	NC	0,437
QT con Oxaliplatino	Sí vs no	0,70 (0,19-2,59)	0,581
Adyuvancia completa	Sí vs no	0,79 (0,10-6,33)	0,822
Tumor Budding	Rico vs pobre	1,83 (0,49-6,81)	0,362
Relación Estroma-tumor	Rico vs pobre	1,60 (0,63-5,97)	0,474
IMS	Sí vs no	NC	0,283
p53	>50 vs ≤50	1,48 (0,37-5,94)	0,578
CDX2	- vs +	NC	0,395
RAS (KRAS/NRAS)	Mutado vs WT	NC	0,005
KRAS	Mutado vs WT	5,59 (1,16-26,9)	0,015
NRAS	Mutado vs WT	1,70 (0,35-8,20)	0,507
BRAF	Mutado vs WT	NC	0,400

*NC: no calculado

Tabla 107. Análisis univariante para SCE estadio patológico III

VARIABLE	NIVEL	HR IC95%	p
Sexo	Mujer vs hombre	1,16 (0,51-2,61)	0,729
Edad	≥65 vs <65 años	0,76 (0,35-1,68)	0,502
Oclusión intestinal	Sí vs no	1,71 (0,68-4,29)	0,244
Localización tumoral	Derecha vs izquierda	1,35 (0,61-3,01)	0,458
CEA diagnóstico	≥5 vs <5	0,96 (0,41-2,22)	0,922
CEA postquirúrgico	≥5 vs <5	1,20 (0,36-4,01)	0,768
Grado histológico	3 vs 1	7,44 (0,77-71,7)	0,082
	2 vs 1	6,73 (0,90-50,1)	0,063
Cirugía urgente	Sí vs no	2,01 (0,84-4,81)	0,111
Estadio pT	pT3 vs pT2	3,07 (0,40-23,5)	0,280
	pT4 vs pT2	4,90 (0,63-38)	0,128
Estadio pN	pN2 vs pN1	4,43 (2,02-9,73)	0,001
Invasión vascular	Sí vs no	17 (6,36-45,6)	0,001
Invasión perineural	Sí vs no	8,54 (3,75-19,4)	0,001
Invasión linfática	Sí vs no	18,2 (5,43-61)	0,001
Invasiones	1 vs 0	NC	0,998
	2 vs 0	22,1 (6,38-76,6)	0,001
	3 vs 0	37,7 (9,67-147)	0,001
Márgenes quirúrgicos	Sí vs no	NC	0,656
CEA fin QT	≥5 vs <5	6,17 (2,10-18,2)	0,001
QT con Oxaliplatino	Sí vs no	0,54 (0,23-1,30)	0,164
Intervalo Qx – QT	>8 vs ≤8 semanas	1,63 (0,49-5,46)	0,420
Adyuvancia completa	Sí vs no	0,43 (0,17-1,07)	0,063
Tumor Budding	Rico vs pobre	1,49 (0,68-3,28)	0,319
Relación Estroma-tumor	Rico vs pobre	1,17 (0,53-2,61)	0,698
IMS	Sí vs no	1,68 (0,58-4,91)	0,335
p53	>50 vs ≤50	1,26 (0,57-2,77)	0,570
CDX2	- vs +	1,86 (0,55-6,26)	0,311
RAS (KRAS/NRAS)	Mutado vs WT	7,25 (2,49-21,1)	0,001
KRAS	Mutado vs WT	6,26 (2,35-16,7)	0,001
NRAS	Mutado vs WT	1,34 (0,18-9,94)	0,775
BRAF	Mutado vs WT	1,09 (0,26-4,65)	0,905

*NC: no calculado

4.2.3. Análisis multivariante

4.2.3.1. Supervivencia libre enfermedad (SLE): recidiva

Al realizar en la muestra (n=213) el análisis multivariante con los principales factores pronósticos: *localización tumoral*, *afectación tumoral (pT)*, *afectación ganglionar (pN)*, *invasión vascular (IV)*, *invasión perineural (IP)*, *invasión linfática (IL)*, *tumor Budding* y *KRAS/NRAS mutado*.

Sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la IV, IP y KRAS/NRAS mutado. La SLE fue peor en el grupo de pacientes que presentaba IV (HR 11,64, p=0,001), también fue peor en aquellos con IP (HR 3,79, p=0,001) y en aquellos con KRAS/NRAS mutado (HR 2,31, p=0,025). Tabla 108.

Tabla 108. Análisis multivariante para SLE estadios patológicos II y III

VARIABLES	NIVEL	HR (IC 95%)	P
Localización tumoral	Derecha vs izquierda	1,56 (0,86-2,85)	0,146
pT	pT2 vs pT3	0,59 (0,16-2,17)	0,429
	pT2 vs pT4	0,84 (0,21-3,26)	0,808
pN	pN1 vs pN0	1,46 (0,59-3,63)	0,419
	pN2 vs pN0	1,74 (0,61-4,96)	0,300
IV	Si vs no	11,64 (4,17-32,52)	0,001
IP	Si vs no	3,79 (1,75-8,20)	0,001
IL	Si vs no	0,96 (0,35-2,61)	0,933
Tumor Budding	Rico vs pobre	1,40 (0,78-2,51)	0,260
KRAS/NRAS mutado	Mutado vs WT	2,31 (1,11-4,81)	0,025

ESTADIO PATOLÓGICO II

Al realizar en el estadio patológico II (57p) el análisis multivariante con los principales factores pronósticos: *invasión vascular (IV)*, *invasión perineural (IP)*, *invasión linfática (IL)*, *márgenes quirúrgicos (R)* y *KRAS/NRAS mutado*.

Sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la IV y en la IP. La SLE en los sujetos con estadio patológico II, fue peor en el grupo de pacientes que presentaba IV (HR 6,74, p=0,034) e IP (HR 46,83, p=0,001). Tabla 109.

Tabla 109. Análisis multivariante para SLE estadio patológico II

VARIABLE	NIVEL	HR (IC 95%)	P
IV	Si vs no	6,74 (1,16-39,24)	0,034
IP	Si vs no	46,83 (6,10-359,80)	0,001
IL	Si vs no	0,15 (0,02-1,08)	0,059
Márgenes quirúrgicos	No vs si	0,27 (0,04-2,03)	0,204
KRAS/NRAS mutado	Si vs no	1,54 (0,12-19,31)	0,737

ESTADIO PATOLÓGICO III

Al realizar en el estadio patológico III (156p) el análisis multivariante con los principales factores pronósticos: *afectación tumoral (pT)*, *afectación ganglionar (pN)*, *invasión vascular (IV)*, *invasión perineural (IP)*, *invasión linfática (IL)*, *CEA \geq 5 ng/mL al finalizar la quimioterapia*, *tumor Budding* y *KRAS/NRAS mutado*.

Sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la IV y KRAS/NRAS mutado. La SLE en los sujetos con estadio patológico III, fue peor en el grupo de pacientes que presentaba IV (HR 10,09, $p=0.002$) e IP (HR 2,60, $p=0,018$).Tabla 110.

Tabla 110. Análisis multivariante para SLE estadio patológico III

VARIABLES	NIVEL	IC (95%)	P
pT	pT2 vs pT3	0,57 (0,15-2,17)	0,413
	pT2 vs pT4	0,71 (0,18-2,85)	0,633
pN	pN2 vs pN0	1,08 (0,51-2,30)	0,835
IV	Si vs no	10,09 (2,37-42,98)	0,002
IP	Si vs no	1,75 (0,81-3,77)	0,156
IL	Si vs no	1,80 (0,35-9,33)	0,485
CEA \geq 5 ng/mLtras QT	≥ 5 vs < 5	1,12 (0,45-2,81)	0,600
Tumor Budding	Rico vs pobre	1,30 (0,64-2,65)	0,463
KRAS/NRAS mutado	Mutado vs WT	2,60 (1,18-5,73)	0,018

4.2.3.2. Supervivencia global (SG): situación actual

Al realizar en la muestra (n=213) el análisis multivariante con los principales factores pronósticos: *edad*, *cirugía urgente*, *afectación ganglionar (pN)*, *invasión vascular (IV)*,

invasión perineural (IP), invasión linfática (IL), quimioterapia con oxaliplatino y KRAS/NRAS mutado.

Sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la IV, IP, KRAS/NRAS mutado y quimioterapia con oxaliplatino. La SG fue peor en el grupo de pacientes que presentaba IV (HR 3,00, p=0,011), también fue peor en aquellos con IP (HR 2,63, p=0,005) y en aquellos con KRAS/NRAS mutado (HR 1,92, p=0,031). La SG fue mejor en los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante con oxaliplatino (HR 0,463, p=0,020). Tabla 111.

Tabla 111. Análisis multivariante para SG estadios patológicos II y III

VARIABLES	NIVEL	HR (IC 95%)	P
Edad	≥65 vs <65 años	1,42 (0,75-2,70)	0,277
Cirugía urgente	No vs si	0,81 (0,43-1,51)	0,507
pN	pN1 vs pN0	1,16 (0,56-2,38)	0,685
	pN2 vs pN0	2,28 (0,93-5,56)	0,070
IV	Si vs no	3,00 (1,29-6,99)	0,011
IP	Si vs no	2,63 (1,34-5,15)	0,005
IL	Si vs no	0,93 (0,37- 2,28)	0,868
QT con oxaliplatino	Si vs no	0,46 (0,24-0,88)	0,020
KRAS/NRAS mutado	Mutado vs WT	1,92 (1,06-3,50)	0,031

ESTADIO PATOLÓGICO II

Al realizar en el estadio patológico II (57p) el análisis multivariante con los principales factores pronósticos: *edad, invasión vascular, invasión perineural, márgenes quirúrgicos (R) y KRAS/NRAS mutado.*

Sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad y la IP. La SG en los sujetos con estadio patológico II, fue peor en el grupo de pacientes que presentaba edad ≥ 65 años (HR 7,10, p=0,014) e IP (HR 4,87, p=0.010). Tabla 112.

Tabla 112. Análisis multivariante para SG estadio patológico II

VARIABLES	NIVEL	HR (IC 95%)	P
Edad	≥65 vs < 65 años	7,10 (1,48-34,04)	0,014
IV	Si vs no	1,86 (0,57-6,11)	0,306
IP	Si vs no	4,87 (1,45-16,32)	0,010
Márgenes quirúrgicos	R0 vs R1	0,122 (0,01-1,13)	0,054
KRAS/NRAS mutado	WT vs MUTADO	0,99 (0,22-4,46)	0,993

ESTADIO PATOLÓGICO III

Al realizar en el estadio patológico III (156p) el análisis multivariante con los principales factores pronósticos: *grado histológico*, *cirugía urgente*, *afectación ganglionar (pN)*, *invasión vascular (IV)*, *invasión perineural (IP)*, *invasión linfática (IL)*, *CEA ≥ 5 ng/mL al finalizar la quimioterapia*, *quimioterapia con oxaliplatino y KRAS/NRAS mutado*.

Sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes que recibían quimioterapia con oxaliplatino. La SG en los sujetos con estadio patológico III, fue mejor en el grupo de pacientes que recibía quimioterapia con oxaliplatino (HR 0,34 p=0,002). Tabla 113.

Tabla 113. Análisis multivariante para SG estadio patológico III

VARIABLES	NIVEL	HR (IC 95%)	P
Grado histológico	G2 vs G1	2,50 (0,75-8,33)	0,136
	G3 vs G1	2,68 (0,61-11,76)	0,191
Cirugía urgente	No vs si	0,73 (0,30-1,76)	0,486
pN	pN2 vs pN0	1,75 (0,84-3,63)	0,133
IV	Si vs no	2,51 (0,91-6,88)	0,074
IP	Si vs no	1,64 (0,62-4,31)	0,315
IL	Si vs no	1,40 (0,45-4,38)	0,559
CEA ≥ 5 ng/mL tras QT	≥5 vs < 5	2,04 (0,62-6,65)	0,240
QT con oxaliplatino	Si vs no	0,34 (0,17-0,67)	0,002
KRAS/NRAS mutado	Mutado vs WT	1,84 (0,93-3,63)	0,078

4.2.3.3. Supervivencia cáncer específica (SCE): situación actual cáncer específica

Al realizar en la muestra (n=213) el análisis multivariante con los principales factores pronósticos: *cirugía urgente*, *afectación ganglionar (pN)*, *invasión vascular (IV)*, *invasión perineural (IP)*, *invasión linfática (IL)*, *márgenes quirúrgicos (R)*, *CEA \geq 5 ng/mL al finalizar la quimioterapia* y *KRAS/NRAS mutado*.

Sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la afectación pN2, IV, IP y KRAS/NRAS mutado. La SCE fue peor en el grupo de pacientes que presentaba pN2 (HR 3,51, p=0,04), IV (HR 9,75, p=0.001), también fue peor en aquellos con IP (HR 2,98, p=0,021) y en aquellos con KRAS/NRAS mutado (HR 6,32, p=0,001). Tabla 114.

Tabla 114. Análisis multivariante para SCE estadios patológicos II y III

VARIABLES	NIVEL	HR (IC 95%)	P
Cirugía urgente	No vs si	0,54 (0,21-1,39)	0,203
pN	pN1 vs pNo	1,44 (0,46-4,45)	0,531
	pN2 vs pNo	3,51 (1,06-11,65)	0,040
IV	Si vs no	9,75 (2,48-38,28)	0,001
IP	Si vs no	2,98 (1,18-7,53)	0,021
IL	Si vs no	0,75 (0,19-2,91)	0,679
Márgenes quirúrgicos	R1 vs R0	1,64 (0,31-8,68)	0,562
CEA \geq 5 ng/mL tras QT	\geq 5 vs <5	1,59 (0,49-5,13)	0,438
KRAS/NRAS mutado	Mutado vs WT	6,23 (2,05-19,50)	0,001

ESTADIO PATOLÓGICO II

Al realizar en el estadio patológico II (57p) el análisis multivariante con los principales factores pronósticos: *invasión vascular*, *invasión perineural*, *márgenes quirúrgicos (R)* y *KRAS/NRAS mutado*.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables analizadas respecto a la SCE. Tabla 115.

Tabla 115. Análisis multivariante para SCE estadio patológico II

VARIABLES	NIVEL	HR (IC 95%)	p
IV	Si vs no	4,90 (0,73-32,76)	0,101
IP	Si vs no	5,57 (0,93-33,37)	0,060
Márgenes quirúrgicos	R1 vs R0	2,53 (0,29-21,96)	0,399
KRAS/NRAS mutado	Mutado vs WT	9,23 (0,01-69,91)	0,962

ESTADIO PATOLÓGICO III

Al realizar en el estadio patológico III (156p) el análisis multivariante con los principales factores pronósticos: *invasión vascular (IV)*, *invasión perineural (IP)*, *invasión linfática (IL)*, *CEA \geq 5 ng/mL al finalizar la quimioterapia* y *KRAS/NRAS mutado*.

Sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes que con KRAS/NRAS mutado. La SCE en los sujetos con estadio patológico III, fue peor en el grupo de pacientes que presentaba mutación en KRAS/NRAS (HR 4,57, p=0,006).
Tabla 116.

Tabla 116. Análisis multivariante para SCE estadio patológico III

VARIABLES	NIVEL	HR (IC 95%)	p
IV	Si vs no	4,26 (0,98-18,53)	0,053
IP	Si vs no	2,17 (0,91-5,15)	0,078
IL	Si vs no	3,64 (0,60-22,20)	0,162
CEA \geq 5 ng/mL tras QT	\geq 5 vs <5	1,16 (0,39-3,43)	0,787
KRAS/NRAS mutado	Mutado vs WT	4,57 (1,54-13,55)	0,006

5. DISCUSIÓN

El cáncer de colon^{1, 2} representa un importante problema de salud pública por su incidencia. Actualmente es la primera causa de cáncer a nivel mundial si se consideran ambos sexos, constituyendo el 9.8%¹ de todos los tumores diagnosticados. Tanto la prevención primaria como la prevención secundaria¹⁴⁴ han contribuido a un descenso de la mortalidad desde los años 90. La prevención secundaria también ha permitido un diagnóstico más precoz, en estadios iniciales, diagnosticándose aproximadamente el 25% de los casos en estadio II y el 25% en estadio III, sin embargo hasta un 19% serán metastásicos al diagnóstico.

En la enfermedad locorregional al diagnóstico la cirugía radical²¹⁰⁻¹²⁵ continúa siendo el tratamiento de elección. Aunque la recidiva local es muy baja en el cáncer de colon, la recidiva sistémica de la enfermedad tras la cirugía es frecuente y suele ser la causa final de fallecimiento en estos pacientes. En función del estadio de la enfermedad se establece la supervivencia a 5 años en los pacientes tras cirugía: estadio II 67-38% y estadio III 78-28%.

En los estadios II y III la quimioterapia adyuvante²²⁹⁻²³⁰ ha demostrado un beneficio en la supervivencia global a 8 años, con un incremento del 5.4% en el estadio patológico II y del 10.3% en el estadio patológico III. El valor potencial que pueda tener la quimioterapia adyuvante para pacientes con CC estadio patológico II sigue siendo desconocido. Aunque el riesgo de recidiva en algunos subgrupos de pacientes con CC estadio patológico II puede ser mayor que en pacientes con estadio patológico III. Sin embargo no hay pruebas concluyentes de que la quimioterapia se relacione con una mejor SG en comparación con la cirugía sola. El valor de la quimioterapia adyuvante en pacientes con estadio patológico II se ha valorado en varios ensayos clínicos. Los resultados de un meta-análisis²³⁰ de 2015 que incluía 25 estudios mostraron una tendencia a una mejor SLP a 5 años en pacientes con CC y estadio patológico II que presentaban algún factor de riesgo de mal pronóstico y recibían quimioterapia adyuvante del 81.4%, mejorando la SLP hasta un 4% a 5 años. A este respecto, el beneficio fue superior para aquellos que presentaban algún factor de alto riesgo²³¹: obstrucción, perforación, T4, G3, invasión vascular, invasión linfática o invasión perineural y/o menos de 12 ganglios aislados en la cirugía. Estos factores se han demostrado como pronósticos pero no predictivos, siendo la magnitud de riesgo de cada uno desconocida.

En cuanto al inicio del tratamiento adyuvante, una revisión sistémica y un meta-análisis²⁶¹ de 10 estudios con más de 15000 pacientes examinaron el efecto del inicio del tratamiento adyuvante después de la resección. Los resultados de este análisis mostraron que cada demora de 4 semanas en el inicio de la quimioterapia adyuvante daba como resultado, una disminución del 14% en términos de SG, lo que sugiere que la quimioterapia adyuvante se debe administrar tan pronto como el paciente sea médicamente capaz. Estos resultados son consistentes con otros análisis retrospectivos similares.

Respecto al tratamiento estándar un análisis agrupado de datos de pacientes individuales de 4 ensayos aleatorizados²³⁸⁻²⁴⁴ reveló que la adicción de oxaliplatino a las fluorpirimidinas (capecitabina o 5FU/LV) mejoraba los resultados en pacientes con CC estadio patológico III. Basándose en estos datos, XELOX o FOLFOX se consideran tratamiento estándar (categoría 1) como terapia adyuvante para pacientes con CC estadio patológico III. En el estadio patológico II el esquema de elección no está tan clarificado, habiéndose demostrado deletérea la administración de 5FU en aquellos pacientes con IMS. Tampoco está todavía clarificado el beneficio del oxaliplatino en pacientes mayores de 70 años, postulando algunos estudios que su administración pudiera ser perjudicial en este subgrupo de pacientes.

Hasta el momento se consideraba que la duración óptima del tratamiento adyuvante era de seis meses, sin embargo la Evaluación Internacional de la Duración de la Terapia Posquirúrgica (IDEA⁴⁴³) que combina resultados de seis estudios prospectivos con casi 13000 pacientes parece demostrar una eficacia similar y una reducción de efectos secundarios con tratamiento adyuvante durante sólo 3 meses en comparación con 6 meses de FOLFOX o XELOX, sin embargo no está tan claro que perfil de pacientes se beneficiaran, resultando especialmente contradictorio en aquellos sujetos con afectación pT4 o pN2.

La selección de los pacientes para la administración de quimioterapia adyuvante en el estadio patológico II o III sigue basándose en “*antiguos marcadores*”, como son el estadio, la afectación tumoral (T), la afectación ganglionar (N) y los factores de mal pronóstico en relación al estadio patológico II. Respecto a otros factores como la IMS presente en aproximadamente el 22% de sujetos con estadio patológico II, parece que pudiera ser un factor de buen pronóstico y que la administración de fluorpirimidinas (5-

FU o capecitabina) pudiera ser deletérea en este grupo de sujetos. Sin embargo, su papel en pacientes con estadio patológico III en los cuales se encuentra aproximadamente en el 10-12% de los sujetos es desconocido.

En el contexto del CC estadio patológico II-III todavía están por aclarar el papel de otros marcadores todavía desconocidos, que quizás podría ayudar a seleccionar mejor que sujetos se beneficiarían del tratamiento adyuvante, entre ellos destacan la localización tumoral (derecha vs izquierda), tumor budding, la relación estroma-tumor, p53, CDX2 y las mutaciones KRAS, NRAS, BRAF entre otros.

En nuestro estudio se han analizado 213 pacientes, 137 hombres y 76 mujeres intervenidos de cáncer de colon que recibieron quimioterapia adyuvante en el período comprendido entre 2007-2010, dado que correspondían a estadios patológicos II con factores de alto riesgo y a estadios patológicos III. Entre los 213p, 57p (26,8%) se correspondían con un estadio patológico II y 156p (73.2%) correspondían con estadio patológico III. La mediana de seguimiento supera los 5 años lo que nos ha permitido tener datos suficientemente maduros.

Al igual que en otras series en referencia a la edad y el sexo, se ha objetivado que las mujeres, que representan el 35.7% de la muestra, presentaban mejor pronóstico en términos de SLE, SG y SCE, respecto a los varones, aunque al igual que en estudios previos esta diferencia no se ha demostrado como estadísticamente significativa, por tanto la edad no se ha definido como un factor pronóstico. Si bien es cierto que esto pudiera ser explicado porque en nuestro estudio más de un tercio de los varones tenía más de 65 años al diagnóstico, mientras que la población de las mujeres se diagnosticaba a una edad más joven.

En nuestro estudio la mediana de edad al diagnóstico fue de 65 años, si bien las características estaban bien balanceadas, el 48,8% tenía una edad <65 años y el 51,2% tenía una edad \geq 65 años. En este subgrupo de edad \geq 65 años se objetiva una tendencia un peor pronóstico tanto en términos de SLE como en SG, no así en SCE en la que se objetiva que es semejante al subgrupo de pacientes con edad < 65 años. En nuestro análisis se objetiva que este subgrupo tiene una peor SG tanto en el grupo de todos los pacientes como en el estadio patológico II, no verificándose en el análisis multivariante para el grupo de pacientes pero si para el estadio patológico II. Por lo tanto la edad \geq 65 años se ha verificado en nuestro análisis como un factor pronóstico independiente en

términos de SG para el estadio patológico II. El hecho de no haberse verificado en todo el grupo puede deberse a que los pacientes mayores fallecían por otras causas distintas al tumor durante el seguimiento.

En nuestro estudio había 46p (21.6%) asintomáticos al diagnóstico, 123p (57.7%) poco sintomáticos y 44p (20.7%) muy sintomáticos, evidenciando que los pacientes que presentaban alguna clínica al diagnóstico tenían una tendencia a una mejor SLE y SCE. Por lo tanto, esto parece estar en relación que aquellos sujetos que presentaban alguna manifestación clínica se diagnosticaban antes, por tanto recibían el tratamiento con anterioridad, respecto a los sujetos asintomáticos que se diagnosticaban más tarde. En relación a la SG, entre los sujetos que estaban muy sintomáticos al diagnóstico se ha evidenciado una tendencia a una menor SG, esto se puede explicar por varias razones, dado que estos sujetos se presentaban en estadio patológico II con varios factores de riesgo generalmente más de uno o bien en estadio patológico III, presentaban otras comorbilidades importantes asociadas o bien era pacientes mayores, lo cual explicaría que tuvieran una menor tendencia a la SG.

Si evaluamos la clínica de forma individual, entre los 56p (26.3%) del estudio que presentaban HDB al diagnóstico, tenían una tendencia tanto a una mejor SLE, SG y SCE, al igual que en otros estudios. Como en el caso anterior, esto se ha relacionado con un diagnóstico más precoz, sin embargo al igual que en estos el sangrado no se ha demostrado como un factor pronóstico de supervivencia. Otros factores clínicos como la alteración del ritmo deposicional, el síndrome constitucional y la abdominalgia, al igual que en series anteriores, han mostrado tener resultados contradictorios como factores pronósticos en términos de SLE, SG y SCE. En los sujetos que presentaban alteración del ritmo deposicional (52,6%) y síndrome constitucional (16%) se objetiva una tendencia a una peor SLE, SG y SCE, relacionándose a que estos sujetos al diagnóstico presentan estadio patológico II con más de un factor de riesgo, o estadio patológico III. Sin embargo, los 66p (31%) que presentaban abdominalgia al diagnóstico parecen tener una tendencia a una mejor SLE, SG y SCE, este se puede explicar porque este subgrupo de sujetos pertenece aquellos con diagnóstico en estadio patológico II con generalmente un solo factor de riesgo o estadio patológico III (pT3 y/o pN1), que además se diagnosticaba antes al presentar clínica. Esto es concordante con los datos publicados en la literatura.

Entre los 44p (20.7%) que presentaron debut clínico con oclusión intestinal (obstrucción y/o perforación) se ha demostrado al igual que en otros estudios como un factor de mal pronóstico en términos de SLE, SG y SCE, aunque no se ha demostrado como significativo. A este respecto entre los 42 p (19.7%) que fueron sometidos a cirugía urgente se demostró en nuestra serie tener una tendencia a un peor pronóstico en términos de SLE, SG y SCE, aunque esta no ha sido estadísticamente significativa. Por lo tanto, nuestra muestra es coincidente con los datos publicados en la actualidad.

En relación a los niveles séricos de CEA preoperatorio, entre los 74p (34.7%) que presentaban un CEA preoperatorio ≥ 5 ng/mL, al igual que en otras series, se ha verificado como factor de mal pronóstico relacionándose con una tendencia a una peor la SLE, SG y SCE, aunque no se ha demostrado como un factor estadísticamente significativo.

De forma similar, en aquellos sujetos con un CEA ≥ 5 ng/mL postquirúrgico (11.3%) o al finalizar la quimioterapia adyuvante (4.3%) han demostrado tener un valor pronóstico negativo con tendencia a un peor pronóstico tanto en términos de SLE, SG y SCE, aunque tampoco se ha demostrado como estadísticamente significativo. Por lo tanto esto es coincidente, con lo publicado en la literatura, demostrado que el CEA ≥ 5 ng/mL al diagnóstico, postquirúrgico y o postquimioterapia pudiera tener un valor pronóstico. De hecho aunque no existe un consenso unánime, varios autores abogan que el CEA preoperatorio, dado su valor pronóstico debiera ser incluido como un factor de mal pronóstico en el estadio patológico II, identificando a un subgrupo de pacientes que pudieran beneficiarse de quimioterapia adyuvante.

En nuestro estudio de acuerdo a la buena praxis habitual basada en la evidencia científica la mayoría de los sujetos (93,4%) iniciaba la quimioterapia antes de las 8 semanas tras la intervención quirúrgica, revelándose como un factor de buen pronóstico en términos de SLE, SG y SCE, respecto a aquellos que la iniciaban más allá de las 8 semanas. A este subgrupo de pacientes que iniciaba la quimioterapia adyuvante más allá de las 8 semanas, pertenecían 14p (6,6%), de estos la mayoría eran estadio patológico III excepto 3 sujetos que tenían un estadio patológico II con más de un factor de mal pronóstico. En la mayoría de los casos la causa para inicio de la quimioterapia más allá de las 8 semanas fue complicaciones en relación con la cirugía previa. Un 18,8% (40p) presentó alguna complicación en relación a la intervención quirúrgica, la mayoría

fueron leves y estuvieron en relación con la infección de la herida quirúrgica (22,5%). Sin embargo entre los 14p que tuvieron que iniciar la quimioterapia adyuvante las complicaciones fueron más graves destacando la fuga anastomótica, la peritonitis fecaloidea, la evisceración y el neumoperitoneo.

En base a lo anterior, estos resultados son similares a los obtenidos en una revisión sistémica con meta-análisis en la que se recogían 10 estudios (7 artículos publicados y 3 abstracts) con un total de 15410p²⁶¹. Esta revisión sistémica concluía en que cada demora de 4 semanas para el inicio de la quimioterapia adyuvante se asociaba con una disminución en la SG HR: 1,14 (IC 95% 1,10-1,17, p=0,30) y también en disminución en la SLP HR 1,14 (IC 95% 1,10-1,18, p=0,30). Sugiriendo que la terapia adyuvante se debe administrar tan pronto como el paciente sea médicamente capaz dada la repercusión en la supervivencia, resultados concluyentes con nuestro estudio.

Entre los 152 p (71.4%) que completaron la quimioterapia adyuvante con oxaliplatino, esta parece ser una variable de buen pronóstico con tendencia a un mejor pronóstico en términos de SLE, SG y SCE. En los 213 p de nuestro estudio, 51p (23,9%) recibieron adyuvancia con XELOX, 100p (46,9%) con FOLFOX, 61p (28,7%) con capecitabina y 1p (0,5%) con TOMOX, debido a problemas cardiovasculares.

El subgrupo de 61p (28,6%) que no recibió oxaliplatino, sino solo tratamiento con capecitabina se debía a dos razones fundamentales la principal fue la edad (generalmente mayores de 70 años y no candidatos a oxaliplatino) y la segunda que los sujetos presentaban alguna contraindicación para recibir oxaliplatino (debido principalmente a problemas neurológicos). La tendencia a una mejora en supervivencia en los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante con oxaliplatino es concordante, con la actualización del ensayo clínico NSABP C-07 trial²⁴⁹, en el cual se analizaron 2409p elegibles con estadio patológico II y III que habían recibido QT adyuvante con fluorpirimidinas +/- oxaliplatino, evidenciando tras una mediana de seguimiento de 8 años, que la adicción de oxaliplatino a la quimioterapia adyuvante presentaba una tendencia a una mejor SLP HR: 0,82 (IC 95% 0,72-0,93, p=0,02), lo mismo que se ha evidenciado en nuestro estudio HR 0,87 (IC 95% 0,47-1,58, p=0,642). Explicándose la diferencia dado n=2409 vs n=213. En este ensayo clínico sin embargo, no se encontraron diferencias en términos de SG (p=0,38) en función del estadio patológico; en nuestro estudio por el contrario en el estadio patológico III los pacientes

que recibían quimioterapia adyuvante con oxaliplatino tenían una tendencia estadísticamente significativa a una mejor SG ($p=0,001$) verificándose este dato en el análisis multivariante. Sin embargo esto no se ha verificado en el estadio patológico II en los ($p =0,124$). Por lo que en nuestro estudio la adicción de oxaliplatino a la quimioterapia adyuvante en sujetos con estadio patológico III es un factor de buen pronóstico ($p=0,001$).

El estudio ACCENT⁴⁴³ que incluía pacientes de 3 ensayos clínicos NSABP C-07²⁴⁸⁻²⁴⁹, MOSAIC²³⁸⁻²³⁹ y XELOXA²⁵⁰, demostró que la adicción de oxaliplatino a la quimioterapia adyuvante reducía el riesgo de muerte a partir de los 2 años y años posteriores al tratamiento en pacientes con estadio patológico III. Por lo tanto se verifica que la adicción de oxaliplatino a las fluorpirimidinas en estadio III patológico mejora la SG ($p=0,002$).

En nuestro estudio, 109p (51,2%) tenían una edad ≥ 65 años, en la cohorte del Hospital Universitario Miguel Servet 81p (51,9%) y en la del Hospital General San Jorge 55p (67,9%) de estos un total de 61p (55,6%) recibieron tratamiento con capecitabina en monoterapia, mientras que el resto completaron tratamiento adyuvante añadiendo oxaliplatino. No objetivando diferencias en términos de SLP, SG y SLE.

En relación al ensayo clínico MOSAIC^{238-239,244} en el cual los sujetos que recibían esquema FOLFOX adyuvante y tenía más de 70 años la SLP HR: 0,91 (IC 95% 0,62-1,34, $p=0,418$) mientras que la SG HR: 1,10 (IC 95% 0,73-1,65, $p=0,180$). También el estudio NO16968- XELOX²⁵⁰ los pacientes con edad igual o mayor a 70 años tenían una SLP HR: 0,86 (IC95% 0,64-1,16) y una SG HR 0,91 (IC 95% 0,66-1,26) si recibían quimioterapia con XELOX, aunque igual que en el ensayo MOSAIC no fue estadísticamente significativo.

En nuestro estudio 191p (89,7%) completaron la quimioterapia adyuvante. Las principales causas de no haber completado el tratamiento adyuvante fueron la toxicidad en 9p (siendo las principales toxicidades grado 4 la neurotoxicidad, la neutropenia y la trombopenia), rechazo del paciente en 4p y otros motivos 9p. Los que completaron la quimioterapia adyuvante esta se demostró como un factor de buen pronóstico con tendencia a una mejor SLE, SG y SCE. En los ensayos clínicos publicados hasta el momento en adyuvancia de CC, se objetiva de forma similar, una mejora en supervivencia tanto en el estadio patológico II: cirugía sola 66,8% vs cirugía +

quimioterapia adyuvante 72,2%; como en el estadio patológico III cirugía sola 42,7% vs cirugía + quimioterapia adyuvante 53%. Esta mejora es además estadísticamente significativa en el estadio patológico II ($p=0,026$) con una mejoría en supervivencia global a 8 años del 5,4% y en el estadio patológico III ($p=0,0001$) con una mejora en supervivencia global a 8 años del 10,3%.

En nuestro estudio la adyuvancia completa mejora la SG reduciendo un 7% el riesgo de fallecer en todos los sujetos de la serie ($p=0,854$), en el estadio patológico II reduce el riesgo de fallecer un 6% a los 5 años ($p=0,937$) y en el estadio patológico III un 7% a los 5 años ($p=0,870$), la diferencia no estadísticamente significativa se explica en base a $n=213$. Resultados similares a la última actualización del ensayo clínico MOSAIC²⁴⁴ en el cual se objetiva un incremento a 6 años en la SG tanto en el estadio patológico II como en el estadio patológico III, con un incremento en la SG de un 2,5% ($p=0,046$). Por lo tanto la conclusión es similar demostrando que la quimioterapia adyuvante independientemente del estadio se postula como un factor de buen pronóstico con tendencia a mejorar la SG.

Respecto a la SLE aquellos pacientes que completan la adyuvancia esta parece ser un factor de buen pronóstico con tendencia a una mejora en supervivencia con reducción en el riesgo de recaída, en el riesgo de muerte por CC y en el riesgo de muerte, tanto en el estadio patológico II como en el estadio patológico III, aunque no alcanza diferencia estadísticamente significativa ($n=213$). Esto está en relación a lo publicado de acuerdo a ensayos clínicos previos como el MOSAIC²⁴⁴ en el cual los sujetos con estadio patológico III ($n=672$) que recibían FOLFOX 4 presentaban una SLP a 3 años de 72,2% y una SLP a 5 años de 66,4%. Resultados similares se obtuvieron en el ensayo clínico NO16968-XELOXA²⁵⁰ en el cual los sujetos ($n=944$) con estadio patológico III presentaban una SLP a 3 años de 70,9% y a 5 años de 66,1%. También en el ensayo clínico X-ACT trial²⁴⁰ se demuestra que la SLP a 3 años para aquellos sujetos ($n=1004$) que recibían capecitabina era del 62,4% mientras que para aquellos ($n=983$) que recibían 5FU-LV la SLP a 3 años fue de 60,6% HR 0,87 (IC 95% 0,75-1,00; $p=0,0528$).

En nuestro estudio fue necesario un cambio de esquema de QT en 7p (2,3%), siendo las principales causas de cambio la toxicidad (42,8%), decisión del médico (28,6%) y decisión del paciente (28,6%). Entre las causas de toxicidad destacaban la

neurotoxicidad periférica grado 2 persistente y grado 3, la fiebre neutropénica y la trombocitopenia. Los cambios de QT se produjeron 4p cambiaron de FOLFOX a XELOX, 2p de XELOX a capecitabina y 1p de FOLFOX a XELOX.

En nuestro estudio el 37,6% presentaron algún retraso en la administración de QT adyuvante, siendo la mediana de días de retraso de 8. Esto fue principalmente debido a toxicidad a la quimioterapia, sin embargo esto no se ha demostrado en nuestro estudio como un factor pronóstico.

Un 38% precisaron reducción de dosis siendo la mediana de reducción del 20%, y las principales causas la toxicidad entre la que destacaban la neurotoxicidad, la neutropenia y la trombopenia, todas ellas grado 3-4. Si bien es cierto, que esto no se ha demostrado en nuestro estudio como factor pronóstico.

Además un 21,6% precisaron la suspensión de alguno de los fármacos a lo largo de la adyuvancia, suspendiendo principalmente el oxaliplatino (82,6%) de los casos debido a la neurotoxicidad y el bolo 5-FU (17,4%) debido sobre todo a toxicidad hematológica. Si bien es cierto al igual que en los casos anteriores, esto no ha demostrado tener valor pronóstico en nuestro estudio.

Hasta el 99,5% de los sujetos presentaron algún grado de toxicidad, en relación a la administración de la QT adyuvante, siendo en aproximadamente el 80% grado 1, 10-12% grado 2 y < 4% grado 3-4. Entre las toxicidades, estas eran similares a las ya conocidas en esta población de pacientes destacando: neurotoxicidad 67,6%, disestesias faringo-laríngeas 31,9%, la anemia 28,6%, trombocitopenia 34,3%, neutropenia 25,8%, síndrome palmo-plantar 43,7%, mucositis 41,3%, náuseas/vómitos 30%, estreñimiento 56,8%, diarrea 40,4%, astenia 61,5%, toxicidad hepática 6,1% e HTA 1,9%. Siendo la toxicidad y su frecuencia similar a la conocida.

Durante la QT adyuvante, precisaron ingreso 20p (9,4%), siendo las principales causas de ingreso la fiebre neutropénica y la diarrea grado 3-4. La mediana de días de ingreso hospitalario fue de 5, no demostrándose en nuestro estudio su valor pronóstico en relación a la supervivencia.

En nuestro estudio de forma inicial 71p 33,3% fueron clasificados como un estadio diagnóstico II y 142p 66,7% fueron diagnosticados como un estadio diagnóstico III. Tras la cirugía 57p 26,8% fueron reclasificados como estadio patológico II y 156p

73,2% como estadio patológico III. De forma habitual hasta un 10-20% de los casos que presentan de inicio un estadio diagnóstico II están infra diagnosticados, correspondiendo como en nuestro estudio a estadio patológico III. En nuestro estudio, aunque no de forma estadísticamente significativa, se ha evidenciado que los estadios patológico III como en la literatura publicada, tienen tendencia a un peor pronóstico en términos de SLE, SG y SCE. La no diferencia estadísticamente significativa se debe a $n=213$.

En nuestro estudio había 57p con estadio patológico II, entre estos hubo 13p que presentaron recaída tumoral, 18p que fallecieron, de los cuales 9 fallecieron a causa del tumor. Entre los factores de mal pronóstico 21p presentaron afectación tumoral pT4, 48 p < 12 ganglios analizados, 4p tumor pobremente diferenciado, 17p oclusión intestinal, 4p invasión linfática, 11p invasión vascular, 10 p invasión perineural, 2 p afectación del margen quirúrgico R1 y 19p CEA ≥ 5 ng/mL. Demostrándose en estos pacientes que la administración de la quimioterapia adyuvante era un factor pronóstico favorable en términos de SLP, SG y SCE.

En nuestro estudio al igual que en otros estudios (Casadaban, 2016)⁴⁴⁴ se ha demostrado que estos factores de mal pronóstico son predictivos para recibir quimioterapia adyuvante, mejorando y con un impacto clínicamente relevante en SG en todos los pacientes con estadio II patológico que tiene algún factor de alto riesgo. Demostrando que independientemente del ajuste por otras variables, si se administra quimioterapia adyuvante en sujetos con algún factor de mal pronóstico estos muestran una tendencia a una mejor SG (HR 0,76 p <0.001).

El estudio QUASAR²⁵⁷ en el cual se incluyeron 3239 pacientes, 13p con invasión vascular y 13p con afectación pT4 y 5p con ambos factores, evidencia que la quimioterapia adyuvante con oxaliplatino, fluorpirimidinas y ácido folínico mejora en términos absolutos la supervivencia de los pacientes con CC estadio II; asumiendo que a los 5 años la mortalidad de los sujetos que no recibían quimioterapia adyuvante a pesar de tener factores de mal pronóstico era del 20%. Por lo que en términos relativos el riesgo de muerte se traducía en un beneficio absoluto en supervivencia del 3,6% (IC 95% 1,00-6,00). Al igual que el estudio QUASAR²⁵⁷, otros estudios más antiguos habían verificado lo encontrado en nuestro estudio. Ya en 1990 Moertel²³⁵ demostró que la adicción de 5FU/Levamisol en estadio II patológico mejoraba la SLP a 3,5 años

de un 77% a un 84%. El estudio IMPACT B2²³⁶ en 1999 demostró que la quimioterapia adyuvante en estadio II patológico mejoraba la supervivencia libre de recaída a 5 años de un 73% a un 76%. Por último un meta-análisis de 2009 que incluía 37 ensayos clínicos y 11 meta-análisis demostraba que la quimioterapia adyuvante en el estadio patológico II disminuía la posibilidad de recaída HR 0,87.

Al igual que en otros estudios la afectación de los márgenes quirúrgicos (R) se ha evidenciado en nuestro estudio como un factor pronóstico adverso, a pesar de que en el total, solo lo han presentado 3p (1.5%), 2 p en el estadio patológico II y 1 p en el estadio patológico III, se ha postulado como un incremento de riesgo de recidiva, muerte por CC y muerte, por tanto como un factor de mal pronóstico.

En el estadio patológico II en los 2 sujetos con afectación R1, ambos presentaron recaída siendo en el análisis univariante estadísticamente significativo $p=0,001$. En relación a la SG y SCE, los 2 p con afectación R1 fallecieron a causa de la enfermedad tumoral; siendo la diferencia estadísticamente significativa en el análisis univariante ($p=0,001$ y $p=0,001$, respectivamente). También ambos sujetos. Si bien es cierto que en el análisis multivariante no se verificó como factor pronóstico independiente dado sólo hubo un total 2 sujetos afectados.

En el estadio patológico III sólo hubo un sujeto con afectación R1, no demostrándose como factor pronóstico en relación a SLP, SG y SCE ($n=1$).

Al analizar el grado histológico en nuestra serie 145p (68.1%) tenían un carcinoma moderadamente (grado 2) y 20p (9.4%) tenían un carcinoma pobremente diferenciado (grado 3), demostrándose como un factor de mal pronóstico con tendencia a una peor SLE, SG y SCE, respecto a los 48p (22.5%) que presentaban carcinoma bien diferenciado (grado 1); aunque no se ha demostrado como estadísticamente significativo. Esto es concordante con la literatura publicada, donde los tumores grado 3 presentan peor pronóstico en relación a los tumores grado 2 y grado 1.

En nuestro estudio la presencia de IV estaba presente en 49p (23%), la IP en 23p (10.8%) y la IL en 58p (27.2%), tanto en SLE, SG y SCE ha demostrado ser un factor de mal pronóstico en el análisis univariante ($p=0,001$). Demostrándose en nuestro estudio la IV y la IP como un factor pronóstico independiente para la SLE ($p=0,001$ y $p=0,001$, respectivamente) en el análisis multivariante. En SG también la IV y la IV se

han verificado como factores pronósticos independientes ($p=0,011$ y $p=0,005$, respectivamente) en el análisis multivariante. Y también en SCE la IV y la IP se han verificado como factores pronósticos independientes en el análisis multivariante ($p=0,001$ y $p=0,021$, respectivamente). Por lo que en nuestro estudio al igual que la evidencia científica disponible tanto la IV como la IP son factores pronósticos independientes.

En el estadio patológico II la IV, la IP y la IL, se han demostrado como factores de mal pronóstico con significación estadística en el análisis univariante, en términos de SLE ($p=0,001$, $p=0,001$ y $p=0,006$, respectivamente). En el análisis multivariante sólo la IV y la IP han demostrado ser factores pronósticos independientes en el estadio patológico II en relación a la SLE ($p=0,001$ ambas). En relación a la SG sólo la IV y la IP han demostrado significación estadística en el análisis univariante ($p=0,001$, ambas); pero en el análisis multivariante sólo la IP ha demostrado ser un factor pronóstico independiente en el estadio patológico II respecto a SG ($p=0,010$). En relación a la SCE al igual que en SG sólo la IV y la IP han demostrado significación estadística en el análisis univariante ($p=0,001$, ambas); pero en el análisis multivariante ninguna se ha verificado como un factor pronóstico independiente.

En el estadio patológico III la IV, la IP y la IL, se han demostrado como factores de mal pronóstico con significación estadística en el análisis univariante, en términos de SLE ($p=0,001$, las tres); en el análisis multivariante sólo la IV se ha demostrado como un factor pronóstico independiente en el estadio patológico III en relación a la SLE ($p=0,002$). En relación a la SG tanto la IV, como la IP, como la IL, han demostrado significación estadística en el análisis univariante ($p=0,001$, todas); pero en el análisis multivariante ninguna se ha demostrado como un factor pronóstico independiente. En relación a la SCE al igual que en SG las tres variables han demostrado significación estadística en el análisis univariante ($p=0,001$, todas), pero en el análisis multivariante ninguna se ha verificado como factor pronóstico independiente.

En nuestro estudio considerando el número de invasiones en 18p (8.4%) presentaban 1 invasión (IV, IP o IL), siendo en nuestro estudio un factor de mal pronóstico, tanto en términos de SLP ($p=0.0001$), SG ($p=0.001$) y SCE ($p=0.0001$). Además se verifica que el pronóstico está en relación con el número de invasiones, siendo peor en aquellos con presencia de 2 invasiones (17.8%), y siendo el grupo de más riesgo los sujetos con 3

invasiones (5.6%). Esto se verifica en nuestro estudio de la misma manera en el estadio patológico II y en el estadio patológico III.

Por tanto nuestro estudio es concordante con la literatura y estudios publicados hasta el momento en los cuales se demuestra que tanto la IV, como la IP y/o la IL son factores mal pronóstico en relación a la supervivencia. De hecho por eso se incluyen en las guías clínicas de ASCO²³¹, ESMO²³² y NCCN como factores de mal pronóstico, para seleccionar que sujetos con estadio patológico II se beneficiaran de la quimioterapia adyuvante.

La afectación T (según la clasificación TNM), también se ha evidenciado en nuestro estudio como un factor de mal pronóstico en términos de SLE, SG y SCE. En los 71p (33,3%) que presentaban afectación pT4 se relacionaba como un factor de mal pronóstico en términos de SLE siendo en el análisis univariante estadísticamente significativo ($p=0.008$); aunque no fue verificado en el análisis multivariante como un factor pronóstico independiente ($n=71$). Nuestro estudio ha demostrado que los sujetos con afectación pT4 es un factor de mal pronóstico en relación a pT3 y pT2, en términos de SG y SCE aunque no alcanza la significación estadística ($n=71$). De la misma forma la afectación pT4 tanto en el estadio patológico II como en estadio patológico III, se evidencia en nuestro estudio como un factor de mal pronóstico, con mayor riesgo de recaída, muerte y muerte por CC.

La afectación ganglionar es el factor predictivo más fuerte para estimar el pronóstico después de la cirugía del CC estadio II-III patológico. En nuestra serie los pacientes con afectación pN2 es un factor de mal pronóstico respecto a pN1 y pN0, con significación estadística en el análisis univariante respecto a SLE ($p=0,007$), SG ($p=0,001$) y SCE ($p=0,001$). En el análisis multivariante la afectación, se relacionado con mal pronóstico en términos de SCE, SLE, y SG. Evidenciando en el análisis multivariante pN2 se ha demostrado como un factor pronóstico independiente (0,040). Esto se relaciona con los datos extraídos de un meta-análisis de 17 estudios, en el cual se demuestra que el número de ganglios analizados por paciente con o sin afectación tumoral, se correlaciona de forma significativa con la supervivencia en pacientes con CC estadio II-III.

Sin embargo en nuestra muestra los 120p con afectación pN1 (56,3%) no han demostrado diferencias estadísticamente significativas respecto al pronóstico de los

sujetos con afectación pN0 57p (26,8%). Esto se puede explicar en primer lugar por el tamaño (n=213), si bien es cierto que aquellos pacientes con pN0 la mediana de ganglios extraídos fue de 10 (0-11), por tanto esto pudiera explicar de porque los sujetos con afectación pN1 en nuestro estudio no presentan diferente comportamiento en cuanto al pronóstico que lo sujetos pN0.

Los 91p (42,7%) con tumor budding moderado-rico de nuestro estudio presentan una tendencia a una peor SLE, SG y SCE, con independencia del estadio patológico II o III. En este grupo de sujetos se demuestra que el tumor budding puede ser un factor de mal pronóstico en términos de recaída tumoral, muerte por CC y muerte. En el análisis univariante se ha demostrado como estadísticamente significativo ($p=0,013$) considerando el tumor budding moderado-rico como un factor de mal pronóstico en términos de SLE. Aunque en el análisis multivariante no se ha demostrado como un factor pronóstico independiente (n=91). Basándonos en estudios de cohortes bien diseñados retrospectivos, el tumor budding moderado-rico se asocia a una peor SG como SLE en el estadio patológico II intervenido que ha recibido quimioterapia adyuvante. De hecho, las tasas de supervivencia en sujetos con estadio II patológico y tumor budding moderado-rico no eran diferentes de las observadas en pacientes con CC estadio III patológico en un análisis retrospectivo de 446p. Además, al igual que en nuestro estudio la presencia de tumor budding se relaciona de forma consistente con factores clínico-patológicos agresivos incluyendo la IV, IL, IP, alto grado tumoral e infiltración de márgenes R. Nuestro estudio al igual que series previas publicadas podría plantear si el tumor budding es un factor pronóstico que debiera indicar que sujetos con estadio patológico II se beneficiaran de la quimioterapia adyuvante. Por lo tanto, el tumor budding podría ser a propósito de nuestro estudio y en relación a la literatura publicada un candidato para la inclusión en guías clínicas de que pacientes con estadio patológico II se beneficiaran del tratamiento adyuvante, pendiente de validar en ensayos clínicos prospectivos³⁴⁵.

En el CC estadio patológico III los datos de tumor budding como factor pronóstico son limitados, están publicados dos estudios con resultados contradictorios³⁴⁶. El estudio de Choi et al. Incluía 103p con estadio patológico III y tumor budding, demostrando que el tumor Budding, al igual que en nuestro estudio era un factor de mal pronóstico. Por otro lado, una serie de 477p con CC estadio III publicada por Sy et al. Evidencio que había diferencia entre la supervivencia entre el subgrupo de pacientes con tumor budding

pobre o tumor budding moderado-rico, no alcanzo la diferenciación estadísticamente significativa, en el análisis univariante ni multivariante. Demostrando al igual que nuestra serie una tendencia a una peor supervivencia aunque no significativa, pendiente de confirmar en ensayos clínicos prospectivos.

Entre los 79p (37,1%) que presentaban una relación estroma-tumor rica se objetiva en nuestro estudio que este pudiera ser un factor de mal pronóstico con una mayor tendencia a la recidiva tumoral con un incremento en un 37,1%, a la muerte por CC con un incremento del 27% y en general a la muerte con un incremento del 11%. Por tanto la relación estroma-tumor rica en nuestro estudio, aunque no de forma independiente, se verifica como un factor de mal pronóstico con tendencia a una peor SLE, SG y SCE, siendo concordante con la literatura publicada. Estando el papel de este marcador pendiente de validar en ensayos clínicos prospectivos.

Respecto a la localización tumoral, que actualmente es un factor pronóstico, en CC metastásico, relacionándose la localización derecha con mal pronóstico, se desconoce su papel actual en el CC localmente avanzado estadio II y III. En nuestro estudio 106p 49,8% presentaron el tumor en localización tumoral derecha, mientras los otros 107p 50,2% lo presentaron en localización tumoral izquierda. En aquellos con localización tumoral derecha parecer ser un factor de mal pronóstico con tendencia a una peor SLP, tal como demuestra el análisis univariante siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,041$). Aunque no alcanza la significación estadística en el análisis multivariante ($n=213$). Independientemente del estadio patológico II o III, la localización tumoral derecha también se demuestra como un factor de mal pronóstico en ambos estadios, presentado en nuestro estudio tanto el estadio patológico II como el estadio patológico III una tendencia a una peor SLP.

En relación a la SCE la localización tumoral derecha también parece ser un factor de mal pronóstico respecto a la localización tumoral izquierda, presentando este subgrupo de pacientes un mayor riesgo de fallecer como consecuencia del CC 41% respecto a aquellos con localización tumoral izquierda, si bien es cierto que no alcanza la significación estadística ($p=0,321$). Esto está en relación con la ($n=213$). Si analizamos de forma separada el estadio patológico II y el estadio patológico III, también la localización tumoral derecha parece ser un factor de mal pronóstico en ambos subgrupos en relación a la SCE.

El valor pronóstico de la localización tumoral respecto a la SG, en nuestro estudio no ha demostrado que la localización derecha tenga un peor pronóstico que la localización tumoral izquierda, presentado ambas localizaciones el mismo riesgo de fallecer ($p=0,691$). Si analizamos de forma detallada por qué los sujetos con localización tumoral derecha, presentaban de forma habitual una edad superior al diagnóstico que aquellos en los que el tumor se localizaba a la izquierda, de forma que en el seguimiento se ha observado que estos pacientes fallecían por otras causas siendo la más predominante la causa cardiovascular.

Si analizamos por un lado el estadio patológico, la localización tumoral derecha⁴⁴⁵ se demuestra como un factor de mal pronóstico con un riesgo un 43% superior de fallecer, respecto a la localización tumoral izquierda en términos de SG, aunque no se demuestra como estadísticamente significativo en el análisis univariante esto es acorde a lo publicado en la literatura. Sin embargo si analizamos el estadio patológico III, es un reflejo de lo que ocurre en la población total, dado que no se demuestra la localización tumoral como un factor pronóstico en relación a la SG. La explicación como anteriormente es porque este subgrupo de pacientes tenían más edad al diagnóstico y por tanto fallecen principalmente por causas diferentes a la enfermedad tumoral, siendo la causa principal de fallecimiento la cardiovascular.

En base a la localización tumoral, estos datos son concordantes con la literatura publicada. En el estudio de Ben-Aharon et al^{446, se} analizaron 1087p con CC estadio II patológico entre los cuales la distribución tumoral fue de 500p (46%) derecha y 587p (54%) izquierda. Evidenciando un riesgo de recurrencia superior si el tumor se localizaba en el lado derecho respecto al lado izquierdo ($p =0,01$). De la misma manera el riesgo de recurrencia disminuía gradualmente a medida que se avanzaba en el colon de derecha a izquierda ($p =0,04$). Concluyendo este estudio que los tumores de CC estadio II patológicos localizados en el lado derecho tenían mal pronóstico en comparación con el lado izquierdo.

Este estudio además evidenciaba que los tumores con CC estadio II patológico localizados en el lado derecho, presentaban una tendencia a un peor pronóstico si tenían MMS, a diferencia de aquellos que presentaban IMS. En nuestro estudio entre los 24p que presentaron IMS, la localización tumoral fue de 20 en el lado derecho y 4 en el lado izquierdo, dado que aproximadamente el 20% de los sujetos de nuestro estudio

presentaba IMS en la localización derecha esto podría explicar porque el lado derecho no se demuestra como un factor de mal pronóstico en términos de SG, dado que este subgrupo de pacientes al igual que en la literatura sería de mejor pronóstico.

En nuestro estudio 24p (11,3%) presentaban IMS, de los cuales 20 se localizaban en el lado derecho y 4 en el lado izquierdo. En el estadio patológico II (6p) y en el estadio patológico III (18p) lo presentaban.

En el estadio patológico II la IMS se encuentra en aproximadamente un 22% de los sujetos con CC de forma habitual habiéndose definido como un factor de buen pronóstico. En nuestro estudio entre los 6p con estadio patológico II, este se define como un factor de buen pronóstico en términos de SLE dado que ninguno de los 6 sujetos con IMS presentó recidiva tumoral, aunque no alcanzo la significación estadística en el análisis univariante. Esto se puede explicar en base a la $n=6$.

Respecto a la SG también la IMS en el estadio II patológico se verifica como un factor de buen pronóstico dado que sólo un sujeto había fallecido en este subgrupo, a diferencia de lo que ocurría en aquellos con MMS donde había fallecido el 33% de los sujetos. Esto está en relación a lo publicado en la literatura dado que los sujetos con MSS tienen tendencia a una peor SG. También en relación a la SCE la presencia de IMS en estadio patológico II, se ha verificado como un factor de buen pronóstico en nuestro estudio, dado que ninguno de los 6p con IMS fallecían por el CC, aunque no haya alcanzado la significación estadística ($n=6$), esto es concordante con la evidencia científica disponible.

Son varios los estudios que ya han definido la IMS como un factor de buen pronóstico en estadio patológico II. Entre los más importantes destacan el estudio de Ribic et al, en que los pacientes con estadio patológico II e IMS presentaban una tendencia a una mejor SG HR 0,31 (IC 95% 0.14-0,72, $p=0,0004$). En el ensayo PETACC-3²⁵², la IMS en pacientes con estadio patológico II se definió como un factor de buen pronóstico en términos de SLE HR 0,27 (IC 95% 0,10-0,72, $p=0,0094$) y en SG HR 0,14 (IC 95% 0.03-0.64 $p=0,011$). En el ensayo de Sargent et al, los pacientes con estadio patológico II que presentaban IMS tenían mejor pronóstico en SLE HR 0,46 (IC 95% 0.22-0.95) y SG HR 0.51 (IC 95% 0.24-1.10 $p=0.06$). Por último en el estudio QUASAR que analizó 1913 sujetos con CC estadio patológico II sometidos a cirugía sola, la IMS se relacionaba con una mejor SLE HR 0.31 (IC95% 0.15-0.63 $p=0.001$).

El valor pronóstico de la IMS en el estadio III patológico³⁷¹ a día de hoy continua siendo controvertido. En nuestro estudio en el estadio patológico III 18p presentaba IMS, sin embargo no se puede definir como un factor pronóstico ni en términos de SLP, ni SG, ni en SCE. En nuestro estudio al igual que en el PETTAC-8²⁵⁹ parece haber una tendencia a una peor SLE HR 1,13 (IC 95% 0,48-2,64 p=0,784), SG HR 1,09 (IC 95% 0,52-2,31 p=0,812) y SCE HR 1,11 (IC 95% 0,39-3,16 p=0,843); datos semejantes al ensayo clínico PETTAC-8 en el cual un 9,9% (177 de 1791) tenían IMS con una HR para SLP HR 1,10 (IC 95% 0,73-1,64, p=0,67) y para OS HR 1,02 (IC95% 0,61-1,69 p=0,94). Sin embargo al igual, que en este estudio el verdadero valor pronóstico de la IMS en estadio patológico III está aún por determinar.

En nuestro estudio 110p (51,9%) presentaba un p53>50, mientras que 102p (48,1%) presentaban un p≤50, aunque no se ha demostrado como estadísticamente significativa la expresión de p53 ≤50, se ha demostrado en nuestro estudio como un factor de buen pronóstico tanto en términos de SLE, SG y SCE. Si evaluamos por separado el estadio patológico II en el cual 32p (56,1%) presentaban un p53>50 y 25p (43,9%) p≤50, también se objetiva que en este subgrupo la expresión de p53 ≤50 es un factor de buen pronóstico en términos de SLE, SG y SCE. En el estadio patológico III 78p (50,3%) presentaban p53>50, mientras que 77p (49,7%) presentaban p53 ≤50, evidenciando como en el caso anterior que la p53 ≤50 se relaciona con buen pronóstico en términos de SLP, SG y SCE. Si bien es cierto que no se ha demostrado como estadísticamente significativo (p=213). Esto es concordante con la evidencia científica publicada donde la expresión de p53 tanto en el estadio patológico II, pero de forma más corroborada en el estadio patológico III, se relaciona como un factor de mal pronóstico cuando la expresión es p53 >50, con evidencia de que este subgrupo de pacientes quizás podrían beneficiarse de tratamiento adyuvante con oxaliplatino.

El CDX2³⁸⁷⁻³⁸⁹ es otro biomarcador cuyo papel en estadio patológico II y III es desconocido. En nuestro estudio 17p (8,2%) presentaron CDX2 negativo ≤ 20, postulándose como factor de mal pronóstico con tendencia a una inferior SLP, SG y SCE. Si evaluamos de forma separada el estadio patológico II donde 4p (7,3%) y el estadio patológico III donde 13p (8,5%) presentaba CDX 2 negativo ≤ 20, también se evidencia como un factor de mal pronóstico en términos de SLE, SG y SCE, no alcanza la significación estadística (n=17). Nuestros datos son concordantes con los publicados, en una serie de más de 2000 muestras recogidas, donde se verifico que

había 87 muestras con CDX2 negativo, en la validación del estudio se consideraron 314p, de los cuales 38p tenían CDX2 negativo siendo este un factor de mal pronóstico con una peor SLP a 5 años respecto a los 276p CDX2 positivo, siendo el riesgo de recurrencia 2,42 veces superior respecto a los CDX2+ HR 2,42 (IC 95% 1,36-4,29 $p=0,003$), siendo independiente de la edad, el sexo, el estadio tumoral y el grado. En el estadio patológico II de los 121p, 15 p eran CDX 2 negativo, siendo este un factor de mal pronóstico en términos de SLP a 5 años ($p=0,004$). Por lo tanto nuestros datos son concordantes con lo publicado actualmente, evidenciado que la falta de expresión de CDX2 pudiera ser un factor de mal pronóstico que quizás pudiera seleccionar en el estadio patológico II que sujetos pudieran beneficiarse de la quimioterapia adyuvante.

En nuestro estudio 100p (47,2%) presentaron alguna mutación en RAS, 86p en KRAS y 14p en NRAS. La distribución de las mutaciones fue similar a la población general en el exón 2 el 90,7%, exón 3 el 5,8% y exón 4 el 3,5%. Entre los 86p KRAS mutado 38p tenían el tumor en localización derecha y 48p lo tenían en localización izquierda; mientras que en los 14p NRAS mutado, 4 tenían localización derecha y 10 localización izquierda.

La mutación en RAS, independientemente KRAS/NRAS se ha verificado en nuestro estudio como un factor de mal pronóstico en tanto en términos de SLE, SG y SCE resultando estadísticamente significativo en el análisis univariante ($p=0,001$). En el análisis univariante la mutación en RAS KRAS/NRAS se ha verificado en nuestro estudio como un factor de mal pronóstico independiente tanto en términos de SLP ($p=0,025$), SG ($p=0,020$) y SCE ($p=0,001$). Si analizamos de forma separada la mutación KRAS presente en 86p (40,6%) de nuestro estudio, este se ha validado en nuestro estudio como un factor de mal pronóstico en el análisis univariante en términos de SLE ($p=0,001$), SG ($p=0,003$) y SCE ($p=0,001$), confirmándose en el análisis multivariante. La población NRAS mutado eran 14p (6,6%), demostrando también ser un factor de mal pronóstico en términos de SLE, SG y SCE, aunque no ha alcanzado la significación estadística de forma independiente ($n=14$).

Si evaluamos de forma separada el estadio patológico II había 31p (55,4%) que presentaban RAS mutado KRAS/NRAS, evidenciándose como un factor de mal pronóstico en el análisis univariante en términos de SLP ($p=0,003$), SG ($p=0,006$) y SCE ($p=0,005$), aunque no se ha corroborado en el análisis multivariante ($p=31$).

De forma disgregada en el estadio patológico II había 23p (41,1%) KRAS mutado y 8p (14,3%) NRAS mutado. De forma global podemos concluir que el RAS mutado en pacientes con estadio patológico II se relaciona con mal pronóstico y quizás esto podría seleccionar que sujetos con estadio patológico II podrían beneficiarse de la quimioterapia adyuvante.

En el estadio patológico III había 69p (44,2%) que presentaban RAS mutado KRAS/NRAS, evidenciándose como un factor de mal pronóstico en el análisis univariante en términos de SLP ($p=0,001$), SG ($p=0,042$) y SCE ($p=0,001$). Esto se ha corroborado en el análisis multivariante, siendo RAS mutado un factor de mal pronóstico independiente para SLP ($p=0,018$) y para SCE ($p=0,006$). De forma disgregada en el estadio patológico III había 63p (40,4%) con KRAS mutado y 6p (3,8%) NRAS mutado. Al igual que en el estadio patológico III, nuestro estudio concluye que RAS mutado es un factor de mal pronóstico independiente.

Nuestros hallazgos de RAS mutado como factor de mal pronóstico independiente están en relación con los resultados obtenidos en el ensayo clínico PETACC-8²⁵⁹. En este ensayo se intentaba testar el papel de los anti-EGFR (cetuximab/panitumumab) en la adyuvancia del CC. Aunque fue un estudio negativo para el objetivo primario, obtuvo algunos resultados interesantes en cuanto a factores pronósticos. Al igual que en nuestro estudio evaluó el valor pronóstico de la mutación KRAS y BRAF en los pacientes con estadio patológico III. En relación a la mutación KRAS, que estaba presente en 33,1% (588 de 1.776), objetivo que la mutación KRAS se asociaba a una menor SLP HR 1,55 (IC 95% 1,23-1,95) y a una peor SG HR 1,71 (IC 95% 1,12-2,15). Esto es concordante con lo que hallazgos de nuestro estudio.

En el estudio PETTAC-3⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁷ un ensayo clínico de adyuvancia en CC estadio II-III que incluyó 3.278 pacientes, tenía un 37% de KRAS mutado repartido de forma balanceada entre el estadio patológico II y III. En el análisis univariante la mutación KRAS no se verificó como un factor pronóstico en términos de SLP ni SG, concluyendo de acuerdo a sus datos que el valor pronóstico de la mutación KRAS era desconocido. Por lo que, actualmente el valor de RAS mutado está aún por definir en el estadio patológico II y III.

En nuestro estudio 17p (8%) presentaban BRAF mutado en todos ellos la localización tumoral era derecha y todos ellos presentaban IMS. En el estadio patológico II 4p

(7,1%) y en el estadio patológico III 13p (8,35%). Al igual que en estudios previos dado que todos nuestros sujetos del estudio que presentaban mutación en BRAF tenían IMS, todos ellos presentaban buen pronóstico, por lo que no se ha podido definir el verdadero valor pronóstico de BRAF en nuestro estudio.

Al igual que la mutación KRAS, el verdadero significado pronóstico de BRAF mutado está por definir en el CC estadio II-III patológico. En el ensayo clínico PETTAC-8⁴⁰⁶ en el cual un 9% (148 de 1.643) presentaban BRAF mutado se objetivo que este subgrupo tenía una tendencia a una peor SLP HR 1,22 (IC 95% 0,81-1,85 p=0,34) y una peor SG HR 1,13 (IC 95% 0,64-2,00), sin embargo esto sólo se verificaba en aquellos sujetos que presentaban MMS, no en aquellos con IMS. Esto es lo que puede explicar que en nuestro estudio dado que todos los pacientes con BRAF mutado presentan IMS no haya podido definirse como un factor de mal pronóstico.

Por lo tanto para seleccionar que sujetos son candidatos a adyuvancia en CC estadio II, nos debiéramos basar en la IMS evitando administrar quimioterapia en aquellos con presencia de IMS y buen pronóstico, dado la resistencia y posible efecto deletéreo del 5-FU. En aquellos sujetos con estadio patológico II y MMS nos deberíamos basar en los factores de alto riesgo propuestos en las guías clínicas T4, < 12 ganglios analizados, pobremente diferenciado, invasión vascular, invasión perineural, invasión linfática, perforación/obstrucción intestinal. Quizás en este subgrupo de pacientes aunque todavía por demostrar podríamos basarnos en otros marcadores tales como la edad, las mutaciones en BRAF/KRAS, firmas génicas, subtipos intrínsecos entre otros, que nos ayuden a seleccionar que sujetos se pudieran beneficiar de la quimioterapia adyuvante.

En el estadio patológico III, hasta el momento la IMS no parece ser necesaria, quizás queda todavía por determinar cuál es la duración óptima del tratamiento, el verdadero papel de 5FU en ancianos. Estando validado el papel de la quimioterapia adyuvante en estos
pacientes.

6. CONCLUSIONES

- Las características de los pacientes con cáncer de colon estadios patológicos II y III de nuestra serie son semejantes a las publicadas en la literatura.
- La frecuencia de aparición de los marcadores analizados: tumor budding, relación estroma-tumor, inestabilidad de microsatélites (IMS), p53, CDX2, KRAS, NRAS y BRAF es semejante a la descrita en la literatura.
- Las variables estudiadas se distribuyen según estadio patológico:
 - En el estadio patológico II la presencia de tumor budding rico-moderado se evidencia en el 31%, mientras que en el estadio patológico III la presencia de tumor budding rico se evidencia en el 47%.
 - En el estadio patológico II la presencia de relación estroma-tumor rico se evidencia en el 35%, mientras que en el estadio patológico III la presencia de relación estroma-tumor rico se evidencia en el 38%.
 - En el estadio patológico II la presencia de inestabilidad de microsatélites (IMS) se evidencia en el 10,5%, mientras que en el estadio patológico III la presencia de inestabilidad de microsatélites (IMS) se evidencia en el 11,5%.
 - En el estadio patológico II la presencia de p53>50 se evidencia en el 56%, mientras que en el estadio patológico III la presencia de p53>50 se evidencia en el 50%.
 - En el estadio patológico II la presencia de CDX2 negativo (≤ 20) se evidencia en el 7%, mientras que en el estadio patológico III la presencia de CDX2 negativo (≤ 20) se evidencia en el 8,5%.
 - En el estadio patológico II la presencia de KRAS mutado se evidencia en el 41%, mientras que en el estadio patológico III la presencia de KRAS mutado se evidencia en el 40,5%.
 - En el estadio patológico II la presencia de NRAS mutado se evidencia en el 14%, mientras que en el estadio patológico III la presencia de NRAS mutado se evidencia en el 4%.
 - En el estadio patológico II la presencia de BRAF mutado se evidencia en el 7%, mientras que en el estadio patológico III la presencia de BRAF mutado se evidencia en el 8%.
- La mutación KRAS/NRAS y la invasión vascular son los únicos factores independientes asociados tanto a la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE), Supervivencia Global (SG) y Supervivencia Cáncer Específica (SCE).

- En la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) además se demuestra como factor pronóstico independiente la invasión perineural.
- En la Supervivencia Global (SG) además se demuestran como factor pronóstico independiente la invasión perineural y la adicción de oxaliplatino a la quimioterapia adyuvante.
- En la Supervivencia Cáncer Específica (SCE) además se demuestran como factor pronóstico independiente el estadio pN2 y la invasión perineural.
- En el estadio patológico II además se demuestra como factor pronóstico independiente la invasión perineural en relación a la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) y la edad ≥ 65 años en relación a la Supervivencia Global (SG).
- En el estadio patológico III además se demuestra como factor pronóstico independiente la adicción de oxaliplatino en relación a la Supervivencia Global (SG).

7. BIBLIOGRAFIA

1. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. ARCI: OMS; [último acceso el 26/12/17]. Accesible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
2. EUCAN [Internet]. ARCI: OMS; [último acceso el 26/12/17]. Disponible en: <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Default.aspx>
3. World Health Organization. The World Health Report 2003. Shaping the future. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.
5. Steliarova-Foucher E, O'Callaghan M, Ferlay J, Masuyer E, Forman D, Comber H et al. European Cancer Observatory: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in Europe. Version 1.0 (September 2012) European Network of Cancer Registries, International Agency for Research on Cancer. Disponible en: <http://eco.iarc.fr>, último acceso el 30/01/2017.
6. Bray F, Ren JS, Masuyer E, and Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013 Mar 1; 132(5):1133-45. Doi: 10.1002/ijc.27711. Epub 2012 Jul 26.
7. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/, based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2014.
8. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, Trama A, Visser O, Brenner H, Ardanaz E, Bielska-Lasota M, Engholm G, Nennecke A, Siesling S, Berrino F, Capocaccia R; EUROCORE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCORE-5-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014 Jan; 15(1):23-34. Doi: 10.1016/S1470-2045(13) 70546- 1. Epub 2013 Dec 5.
9. Eurostat. Estadísticas sobre causas de muerte durante el año 2010 en la Unión Europea. Disponible en: http://epp.eurostat.ec.europa.eu/statistics_explained/index.php/Causes_of_death_statistics/es.

10. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1374-403.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Servicios Científicos-Técnicos proporcionados por el Instituto de Salud Carlos III. Mortalidad de cáncer en España (1992-2014), [último acceso el 30/01/17]. 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>.
17. 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.
18. Encuesta de Morbilidad Hospitalaria, Notas de Prensa. Año 2015. Instituto Nacional de Estadística. [Último acceso el 30/01/17]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np1005.pdf>

19. REDECAN. Red Española de Registros de Cáncer. [Último acceso el 30/01/17]. Accessible en: <http://redecan.org/es/index.cfm>
20. 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.
21. Castells A, Piqué JM. Tumores intestinales. En: Farreras V, Rozman C, Eds. *Medicina Interna 14º Edición Harcourt*, Madrid, 2000: 261-272.
22. Boyle P. et al. Epidemiology of colorectal cancer. Division of Epidemiology and Biostatistics, European Institute of Oncology, Milan, Italy. *British Medical Bulletin* 2002; 64: 1-25.
23. 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.
24. Read R, Kodner I. Colorectal cancer: risks factors and recommendations for early detection. *Am Fam Physician* 1999; 59:3083.
25. Jarvinen HJ, Peltomaki P. The complex genotype-phenotype relationship in familial adenomatous polyposis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16(1):5-8.
26. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschoff 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.
27. Wirtzfeld D, Petrelli N, Rodríguez- Bigas M. Hamartomatous polyposis syndromes: molecular genetics, neoplastic risk, and surveillance recommendations. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:319-27.
28. 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
29. Norat T, Lukanova A, Ferrari P, Riboli E. Meat consumption and colorectal cancer risk: an estimate of attributable and preventable fractions. *IARC Sci Pub.* 2002; 156: 223-5.
30. Chan DS. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS ONE.* 2011; 6:e20456.

31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Chlebowski R, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh Ch. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Eng J Med* 2004; 350:991-1004.
38. 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.
39. Chlebowski R, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh Ch. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Eng J Med* 2004; 350:991-1004.
40. 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. Disponible en internet: <http://www.update-software.com>.

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. Lindzon GM, et al. Effect of folic acid supplementation on the progression of colorectal aberrant crypt foci. *Carcinogenesis*, 2009 Jun 18.
43. 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.
44. 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.
45. Dai Z, Xu YC, Niu L. Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4199-206.
46. Nagat N. Visceral Abdominal at Measured by Computes Tomography is Associated with an Increases of Risk of Colorectal Adenoma. *Int J Cancer* 2014 .Accepted Article, doi: 10.1002/ijc.28872.
47. 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.
48. Wolink Y. Physical activity and risk of colon adenoma: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2011; 104(5):882-5.
49. Pisani P. Hyper-insulinaemia and cancer meta-analyses of epidemiological studies. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114:63-70.
50. 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.
51. 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.
52. 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.

53. 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.
54. 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.
55. Yamauchi M, Nishihara R, Jung S et al. Aspirin and the Risk of Colorectal Cancer in Relation to the Expression of 15-Hydroxyprostaglandin Dehydrogenase (HPGD). *SciTranslMed* 2014; 6:1-7.
56. 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.
57. Coehlo TR, Almeida L, Lazo PA. JC virus in the pathogenesis of colorectal cancer, an etiological agent or another component in a multistep process. *Virology* 2010 Feb 18; 7: 42.
58. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell.* 1990; 61(5):759-67.
59. Worthley DL, Whitehall VL, Spring KJ, Leggett BA. Colorectal carcinogenesis: road maps to cancer. *World J Gastroenterol.* 2007;13(28): 3784-91
60. Manne U, Shanmugam C, Katkouri VR, Bumpers HL, Grizzie WE. Development and progression of colorectal neoplasia. *Cancer Biomark.* 2010; 9(1-6):235-65.
61. Hisamuddin IM, Yang VW. Molecular Genetics of Colorectal Cancer: An Overview. *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2006; 2:53-9.
62. Palacio Rúa AK, Muñeton Peña CM. Bases moleculares del cancer colorectal. *Iatreia.* 2012; 25:137-48.
63. Worthley DL, Leggett BA. Colorectal cancer: molecular features and clinical opportunities. *Clin Biochem Rev.* 2010; 31(2):31-8.
64. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009; 361(25):2449-60.
65. Hisamuddin IM, Yang VW. Molecular Genetics of Colorectal Cancer: An Overview. *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2006; 2:53-9.

66. Sparks AB, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Mutational analysis of the APC/beta catenina/tcf pathway in colorectal cancer. *Cancer Res.* 1998; 58:1130-4.
67. Pritchard CC, Grady WM. Colorectal cancer molecular biology moves into clinical practice. *Gut.* 2011; 60(1):116-29.
68. Cruz-Correa M, Giardiello FM. Familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc.* 2003; 58:885-94.
69. Arnold CN, Goel A, Blum HE, Boland CR. Molecular pathogenesis of colorectal cancer: Implications for molecular diagnosis. *Cancer.* 2005; 104: 2035-47.
70. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 138:2073-2087, 2010.
71. Iacopetta B, Grieco F, Amanuel B. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 6: 260-9, 2010.
72. Kawakami H, Zaanani A, Sinicrope FA. Implications of mismatch repair-deficient status on management of early stage colorectal cancer. *J. Gastrointest. Oncol.* 2015; 6(6):676–684.
73. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers. *Nature* 1998; 396(6712):643–649.
74. Pino MS, Chung DC. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138(6):2059–2072.
75. Miyakura Y, Sugano K, Konishi F et al. Extensive methylation of hMLH1 promoter region predominates in proximal colon cancer with microsatellite instability. *Gastroenterology* 2001; 121(6):1300–1309.
76. Gryfe R. Clinical implications of our advancing knowledge of colorectal cancer genetics: Inherited syndromes, prognosis, prevention, screening and therapeutics. *Surg Clin N Am* 86: 787-817, 2006.
77. Papadopoulos N, Lindblom A. Molecular basis of HNPCC: mutations of MMR genes. *Hum Mutat.* 1997; 10:89-99.
78. Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 138: 2088-100, 2010.
79. Samowitz WS, Albertsen H, Sweeney C, et al. Association of smoking, CpG island methylator phenotype, and V600E BRAF mutations in colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 98: 1731-8, 2006.

80. Ogino S, Goel A. Molecular classification and correlates in colorectal cancer. *J Mol Diagn* 10: 13-27, 2008.
81. Deschoolmeester V, Baay M, Specenier P, y col. A review of the most promising biomarkers in colorectal cancer: one step closer to targeted therapy. *Oncologist* 15: 699-731, 2010.
82. Lambert R, Kudo SE, Vieth M, y col. Pragmatic classification of superficial neoplastic colorectal lesions. *Gastrointest Endosc* 70: 1182-99, 2009.
83. Greenman C, Stephens P, Smith R, Dalgliesh GL, Hunter C, Bignell G, et al. Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature*. 2007 Mar 8; 446 (7132): 153–8.
84. Perkins AS, Stern DF. *Biología molecular del cáncer: oncogenes. Cáncer Principios y práctica de Oncología*. 5th ed. 2000. p. 79–102.
85. Feliu Batle J, Casado Sáenz E. *Tumores digestivos (II): cáncer de colon. Tratado de Medicina Paliativa 2a edición*. Ed. Médica Panamericana; 2007.
86. Andreyev HJN, Norman AR, Clarke PA, and Cunningham D, Oates JR. Kirsten ras Mutations in Patients With Colorectal Cancer: the Multicenter “RASCAL” Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998 May 6; 90(9): 675–84.
87. Tabin CJ, Bradley SM, Bargmann CI, Weinberg RA, Papageorge AG, Scolnick EM, et al. Mechanism of activation of a human oncogene. *Nature*. 1982 Nov 11; 300 (5888): 143–9.
88. KRAS Gene - GeneCards. <http://www.genecards.org>.
89. Wan PTC, Garnett MJ, Roe SM et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell* 2004; 116(6):855–867.
90. Davies H, Bignell GR, Cox C et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417(6892):949–954.
91. Tran B, Kopetz S, Tie J et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2011; 117(20):4623–4632.
92. Bettess MD, Dubois N, Murphy MJ, et al. MYC is required for the formation of intestinal crypts but dispensable for homeostasis of the adult intestinal epithelium. *Mol Cell Biol*. 2005; 25:7868-78.

93. Ochoa-Hernández AB, Juárez-Vázquez CI, Rosales-Reynoso MA, Barros-Núñez P. WNT- β -catenin signaling pathway and its relationship with cancer. *Cir Cir*. 2012; 80:389-98.
94. Muncan V, Sansom OJ, Tertoolen L, et al. Rapid loss of intestinal crypts upon conditional deletion of the Wnt/Tcf-4 target gene MYC. *Mol Cell Biol*. 2006; 26:8418-26.
95. Irby RB, Mao W, Coppola D, et al. Activating SRC mutation in a subset of advanced human colon cancers. *Nat Genet*. 1999;21:187-9
96. Ullrich A, Coussens L, Hayflick JS, Dull TJ, Gray A, Tam AW, et al. Human epidermal growth factor receptor cDNA sequence and aberrant expression of the amplified gene in A431 epidermoid carcinoma cells. *Nature*. 1984 Jun 31; 309 (5967): 418–25.
97. Yamada M, Ichikawa Y, Yamagishi S, Momiyama N, Ota M, Fujii S, et al. Amphiregulin is a promising prognostic marker for liver metastases of colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2008 Apr 15; 14(8): 2351–6.
98. Wells A. EGF receptor. *Int J Biochem Cell Biol*. 1999 Jun; 31(6): 637–43.
99. Ooi A, Takehana T, Li X, Suzuki S, Kunitomo K, Iino H, et al. Protein overexpression and gene amplification of HER-2 and EGFR in colorectal cancers: an immunohistochemical and fluorescent in situ hybridization study. *Mod Pathol*. 2004 Aug; 17(8): 895–904.
100. Ozğül C, Karaöz E, Erdoğan D, Dursun A. Expression of epidermal growth factor receptor in normal colonic mucosa and in adenocarcinomas of the colon. *Acta Physiol Hung*. 1997 1998; 85(2): 121–8.
101. Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, Hynes NE. NEW EMBO MEMBERS' REVIEW. *EMBO J*. 2000 Jul 3; 19(13): 3159–67.
102. Stern DF. Tyrosine kinase signalling in breast cancer: ErbB family receptor tyrosine kinases. *Breast Cancer Res*. 2000; 2(3): 176–83.
103. Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy--focus on cetuximab. *Eur J Cancer*. 2001 Sep; 37 Suppl 4: S16–22.
104. Jang YH, Lim SB, Kim MJ, et al. Three novel mutations of the APC gene in Korean patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer Genet Cytogenet*. 2010; 200(1):34-9.

105. Yang VW. APC as a checkpoint gene: the beginning or the end? *Gastroenterology*. 2002;123:935-9.
106. Midgley CA, White S, Howitt R, et al. APC expression in normal human tissues. *J Pathol*. 1997;181:426-33.
107. MacDonald BT, Tamai K, and He X. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell*. 2009;17(1):9-26.
108. Nathke IS. The adenomatous polyposis coli protein: the Achilles heel of the gut epithelium. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2004;20:337-66.
109. Reya T, Clevers H. Wnt signaling in stem cells and cancer. *Nature*. 2005;434:843-50.
110. Gregorieff A, Clevers H. Wnt signaling in the intestinal epithelium: from endoderm to cancer. *Genes Dev*. 2005;19:877-90.
111. Bhanot P, Brink M, Samos CH, et al. A new member of the frizzled family from *Drosophila* functions as a Wingless receptor. *Nature*. 1996;382:225-30.
112. Tamai K, Semenov M, Kato Y, et al. LDL-receptor-related proteins in Wnt signal transduction. *Nature*. 2000;407:530-5.
113. Pinson KI, Brennan J, Monkley S, et al. An LDL-receptor-related protein mediates Wnt signalling in mice. *Nature*. 2000;407:535-8.
114. Behrens J, von Kries JP, Kuhl M, et al. Functional interaction of beta-catenin with the transcription factor LEF-1. *Nature*. 1996; 382:638-42
115. He TC, Sparks AB, Rago C, et al. Identification of MYC as a target of the APC pathway. *Science*. 1998; 281:1509-12.
116. Sparks AB, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Mutational analysis of the APC/beta-catenin/Tcf pathway in colorectal cancer. *Cancer Res*. 1998;58(6):1130-4.
117. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, et al. TP53 mutations in human cancers. *Science*. 1991;253:49-53.
118. Vogelstein B, Lane D, Levine AJ. Surfing the TP53 network. *Nature*. 2000;408:307-10.
119. Wsierska-Gadek J, Horky M. How the nucleolar sequestration of TP53 protein or its interplayers contributes to its [re]-activation. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;1010:266-72.

120. Momand J, Zambetti GP, Olson DC, et al. The mdm-2 oncogene product forms a complex with the TP53 protein and inhibits TP53-mediated transactivation. *Cell*. 1992;69:1237-45
121. Agarwal ML, Taylor WR, Chernov MV, et al. The TP53 network. *Biol Chem*. 1998;273:1-4.
122. Harris SL, Levine AJ. The TP53 pathway: positive and negative feedback loops. *Oncogene*. 2005;24:2899-908.
123. Wang W, Wang GQ, Sun XW, et al. Prognostic values of chromosome 18q microsatellite alterations in stage II colonic carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2010;16:6026-34.
124. Font A, Abad A, Monzó M, et al. Prognostic value of K-ras mutations and allelic imbalance on chromosome 18q in patients with resected colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2001;44(4):549-57.
125. Dixon DA, Blanco FF, Bruno A, Patrignani P. Mechanistic aspects of COX-2 expression in colorectal neoplasia. *Recent Results Cancer Res*. 2013;191:7-37.
126. Harman FS, Nicol CJ, Marin HE, Ward JM, Gonzalez FJ, Peters JM. Peroxisome proliferator-activated receptor-delta attenuates colon carcinogenesis. *Nat Med*. 2004;10(5):481-3.
127. Yerushalmi HF, Besselsen DG, Ignatenko NA, et al. The role of NO synthases in arginine-dependent small intestinal and colonic carcinogenesis. *Mol Carcinog*. 2006;45(2):93-105.
128. Wong JC, Chan SK, Schaeffer DF, et al. Absence of MMP2 expression correlates with poor clinical outcomes in rectal cancer, and is distinct from MMP1-related outcomes in colon cancer. *Clin Cancer Res*. 2011; 5; 17(12):4167-76.
129. Takagi Y, Futamura M, Yamaguchi K, Aoki S, Takahashi T, Saji S. Alterations of the PPP2R1B gene located at 11q23 in human colorectal cancers. *Gut*. 2000; 47(2):268-71.
130. Schetter AJ, Harris CC. Alterations of microRNAs contribute to colon carcinogenesis. *Semin Oncol*. 2011; 38(6):734-42.
131. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 50: 113-30, 2007.

132. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The Consensus Molecular Subtypes of Colorectal Cancer. *Nat Med*. 2015 November; 21 (11): 1350-1356.
133. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014 Mar;15(3):178-96.
134. Tiwari N, Gheldof A, Tatarski M, Christofori G. EMT as the ultimate survival mechanism of cancer cells. *Semin Cancer Biol*. 2012 Jun;22(3):194-207.
135. Hay ED. An overview of epithelio-mesenchymal transformation. *Acta Anat (Basel)*. 1995;154(1):8-20.
136. Yilmaz M, Christofori G. EMT, the cytoskeleton, and cancer cell invasion. *Cancer Metastasis Rev*. 2009 Jun;28(1-2):15-33.
137. Zhu QC, Gao RY, Wu W, Qin HL. Epithelial-mesenchymal transition and its role in the pathogenesis of colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013; 14(5):2689-98.
138. Leopold PL, Vincent J, Wang H. A comparison of epithelial-to-mesenchymal transition and re-epithelialization. *Semin Cancer Biol*. 2012 Oct; 22(5-6):471-83.
139. Le Bras GF, Taubenslag KJ, Andl CD. The regulation of cell-cell adhesion during epithelial-mesenchymal transition, motility and tumor progression. *Cell Adh Migr*. 2012 Jul-Aug;6(4):365-73.
140. Yao D, Dai C, Peng S. Mechanism of the mesenchymal-epithelial transition and its relationship with metastatic tumor formation. *Mol Cancer Res*. 2011Dec; 9(12):1608-20.
141. Wang Y, Shang Y. Epigenetic control of epithelial-to mesenchymal transition and cancer metastasis. *Exp Cell Res*. 2013 Jan;319(2):160-9
142. Stadler SC, Allis CD. Linking epithelial-to-mesenchymal- transition and epigenetic modifications. *Semin Cancer Biol*. 2012 Oct;22(5-6):404-10.
143. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112:594.
144. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2008; 149: 627.

145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. 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
149. Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1472
150. 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.
151. 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).
152. Rex DK, Johnson DA, Lieberman DA, Buró RW, Sonnenberg A. Colorectal cáncer prevention 2000: Screening recommendation of the American Collage of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 868-77.
153. 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.
154. Niv Y. Fecal occult blood test: the importance of proper evaluation. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12:393-5.
155. 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.

156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. Imperiale TF. Multitarget Stool DNA Testing for Colorectal-Cancer Screening. *N Engl J Med* 2014; 370:1287-97.
160. 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
161. 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.
162. Quintero E. Colonoscopy versus Fecal Immunochemical Testing in Colorectal–Cancer Screening. *N Engl J Med*. 2012 Feb 23; 366(8):697-706.
163. Kahi CJ, Rex DK, Imperiale TF. Screening, surveillance, and primary prevention for colorectal cancers: a review of the literature. *Gastroenterology* 2008;135: 380– 99
164. Nishihara R. Long-Term Colorectal Cancer Incidence and Mortality after Lower Endoscopy. *N Engl J Med*. 2013; 369:1095-105.
165. Segnan N, Patnick J, Von Karsa L, et al. European Guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First edition 2010.
166. 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.

167. 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.
168. Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ. Clinical Features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study. *Br J Cancer* 2005; 93:399.
169. 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.
170. Goodman D, Irvin TT. Delay in diagnosis an prognosis of carcinoma of the right colon. *Br J Surg* 1993; 80:1327.
171. Tsai JL, Hsieh JS, Yu FJ, et al. Perforated colonic cancer presenting as intra-abdominal abscess. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22:15.
172. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3039.
173. Panwalker AP. Unusual infections associated with colorectal cancer. *Rev Infect Dis* 1988; 10:347.
174. Alvarez JA, Baldonado RF, Bear IG, et al. Anaerobic liver abscesses as initial presentation of silent colonic cancer. *HBPB (Oxford)* 2004; 6:41.
175. 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.
176. Leaper M, Johnston MJ, Barclay M, Dobbs BR, Frizelle FA. Reasons for failure to diagnose colorectal carcinoma at colonoscopy. *Endoscopy* 2004; 36(6):499-503.
177. Bressler B, Paszat LF, Vinden C, Li C, He J, Rabeneck L. Colonoscopic miss rates for right-sided colon cancer: a population-based analysis. *Gastroenterology* 2004; 127(2):452-6.
178. Mulder SA, Kranse R, Damhuis RA, et al. Prevalence and prognosis of synchronous colorectal cancer: a Dutch population-based study. *Cancer Epidemiol* 2011; 35:442.
179. Rex DK, Bond JH, Winawer S, Levin TR, Burt RW, Johnson DA, et al. US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Quality in the technical

performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2002;97(6):1296-308

180. Rosman AS, Korsten MA. Meta-analysis comparing CT colonography, air contrast barium enema, and colonoscopy. *Am J Med* 2007;120(3):203-10.
181. Soetikno RM, Kaltenbach T, Rouse RV, et al. Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *JAMA* 2008; 299:1027.
182. Pijil ME, Chaoul AS, Whal RL, et al. Radiology of colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2002 May; 38(7):887-98.
183. Brown AL, Skehan SJ, Greaney T, Rawlinson J, Somers S, Stevenson GW. Value of double-contrast barium enema performed immediately after incomplete colonoscopy. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176(4):943-5.
184. Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki D, Davis W, Bosworth HB, Sanders L, et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet* 2005; 365(9456):305-11.
185. Horton KM, Abrams RA, Fishman EK. Spiral CT of colon cancer: imaging features and role in management. *Radiographics* 2000;20:419-30.
186. Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, et al. Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicenter randomized trial. *Lancet* 2013; 381:1194.
187. Silas AM, Kruskal JB, Kane RA. Intraoperative Ultrasound. *Radiol Clin North Am* 2001; 39:429-48.
188. Low RN, McCue M, Barone R, Saleh F, Song T. MR staging of primary colorectal carcinoma: comparison with surgical and histopathologic findings. *Abdom Imaging* 2003;28(6):784-93.
189. Halligan S, Altman DG, Taylor SA, Mallett S, Deeks JJ, Bartram CI, et al. CT colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting. *Radiology* 2005;237(3):893-904.

190. Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Ann Intern Med* 2005;142(8):635-50.
191. Taylor SA, Laghi A, Lefere P, Halligan S, Stoker J. European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR): consensus statement on CT colonography. *Eur Radiol* 2007;17(2):575-9.
192. Tsai HL, Chu KS, Huang YH, Su YC, Wu JY, Kuo CH, et al. Predictive factors of early relapse in UICC stage I-III colorectal cancer patients after curative resection. *J Surg Oncol* 2009;100(8):736-743.
193. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Gastrointestinal Cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(33):5313-5327.
194. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer* 2003; 39:718.
195. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Br nner N, Chan DW, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast, and Ovarian Cancers. *Clin Chem* 2008;54(12):e11-79.
196. Liu Z, Zhang Y, Niu Y, et al. A systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic serum biomarkers of colorectal cancer. *PLoS One* 2014; 9:e103910.
197. Van der Schouw YT, Verbeek AL, Wobbes T, et al. Comparison of four serum tumour markers in the diagnosis of colorectal carcinoma. *Br J Cancer* 2002; 66:148.
198. Palmqvist R, Engaras B, Lindmark G, et al. Prediagnostic levels of carcinoembryonic antigen and CA 242 in colorectal cancer: a matched case-control study. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:1538
199. De Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Ducreux M, L vi F, Paule B, et al. Tumor Marker Evolution: Comparison with Imaging for Assessment of Response to Chemotherapy in Patients with Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* 2010;17(4):1010-1023.
200. Cheng H, Zhang L, Cogdell DE, Zheng H, Schetter AJ, Nykter M, et al. Circulating Plasma MiR-141 Is a Novel Biomarker for Metastatic Colon Cancer and Predicts Poor Prognosis. *PLoS One* 2011;6(3):e17745.

201. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality evidence and strength of recommendations. *BMJ* 336:924-926, 2008.
202. Hamilton SR, Bosman FT, Bofetta P, et al. Criteria for histological grading of colorectal adenocarcinomas. *World Health Organization Classification of Tumours of the Digestive System*, 4th ed, 2010; 138.
203. Liu Y, Xu J, Jiao Y, et al. Neuroendocrine differentiation is a prognostic factor for stage II poorly differentiated colorectal cancer. *Biomed Res Int* 2014; 2014:789575.
204. Foley EF, Gaffey MJ, Frierson HF Jr. The frequency and clinical significance of neuroendocrine cells within stage III adenocarcinomas of the colon. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122:912.
205. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *Journal of Pathological Bacteriology* 1932;35:323
206. Astler VB, Collier FA. The prognostic significance of direct extensions of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1954; 139(6):846–51
207. AJCC (American Joint Committee on Cancer) *Cancer Staging Manual*, 7th edition, Edge, SB, Byrd, Dr, Compton, CC et al. Springer. New York 2010. P.143
208. Implementation of AJCC 8th Edition Cancer Staging System, AJCC (American Joint Committee on Cancer). https://cancerstaging.org/About/News/pages/Implementation-of-AJCC-8th-edition-Cancer-Staging-System.aspx. Accessed: January 31, 2017.
209. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, et al. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol* 2010; 288:264.
210. Taylor WE, Donohue JH, Gunderson LL, et al. The Mayo Clinic experience with multimodality treatment of locally advanced or recurrent colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 177.
211. Nelson H, Sargent DJ, Wieand HS et al. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2050.
212. Buunen M, Veldkamp R, et al. Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group, Survival after laparoscopic surgery versus open

surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009; 10:44.

213. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:583.
214. Chang GJ, Rodrigue-Bigas MA, Skibber M, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:433.
215. De Haas RJ, Wicherts DA, Hobbelink MG, et al. Sentinel lymph node mapping in colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14: 1070.
216. Segelman J, Flöter-Radestad A, Hellborg H, et al. Epidemiology and prognosis of ovarian metastases in colorectal cancer. *Br J Surg* 2010; 97: 1704.
217. Smith JA, King PM, Lane RH, Thompson MR. Evidence of the effect of 'specialization' on the management, surgical outcome and survival from colorectal cancer in Wessex. *Br J Surg* 2003;90(5):583-92.
218. Harris GJ, Church JM, Senagore AJ, Lavery IC, Hull TL, Strong SA, et al. Factors affecting local recurrence of colonic adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 2002; 45(8):1029-34.
219. Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, et al. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASSIC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2010; 97: 1638.
220. Liang JT, Huang KC, Lai HS, et al. Oncologic results of laparoscopic versus conventional open surgery for stage II or III left-sided colon cancers: a randomized controlled trial. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:109.
221. Zheng Z, Jemal A, Lin CC, et al. Comparative effectiveness of laparoscopy vs open colectomy among nonmetastatic colon cancer patients: an analysis using the National Cancer Data Base. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107.
222. Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, Berger DL. Association of Radial Margin Positivity with Colon Cancer. *JAMA Surg* 2015; 150:890.
223. Teppei Morikawa T, Noriko T, Kuchiba A et al. Data from US Nationwide Prospective Cohort Studies. Predictors of lymph node count in colorectal cancer resections. *Arch Surg* 2012,147:715.

224. McGory Mol, Shekelle PG, Ko CY. Development of quality indicators for patients undergoing colorectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1623.
225. Roig JV, Solana A, Alós R. Tratamiento quirúrgico y resultados del cáncer de colon. *Cir Esp* 2003;73(1):20-4.
226. Martos-Benítez FD, Gutiérrez-Noyola A, Echevarría-Victores A. Postoperative complications and clinical outcomes among patients undergoing thoracic and gastrointestinal cancer surgery: A prospective cohort study. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2016; 28 (1) :40-48.
227. Ruiz-Tovar J, Morales V, Lobo E. Complicaciones posoperatorias de la cirugía colónica. *Cir Cir* 2010; 78: 283-291.
228. Rodríguez-Montes JA, Rojo E, Álvarez J, Dávila M y García M. Complicaciones de la cirugía colorrectal. *Cir Esp* 2001; 69: 253-256.
229. Buyse M, Zeleniuch-Jacquotte A, Chalmers TC. Adjuvant therapy of colorectal cancer. Why we still don't know? *JAMA* 1988; 259: 3571.
230. Bockleman C, Engelmann B, Kaprio T, et al. Risk of recurrence in patients with colon cancer estadio II-III: A systematic review and meta-analysis of recent literature. *Acta Oncologica*, 2015; 54:5-16.
231. Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2001; 22: 3408.
232. Labianca R, Nordlinger G, Beretta G.D, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6): vi64-vi72, 2013.
233. Renfro LA, Grothey A, Xue Y, et al. ACCENT-based web calculators to predict recurrence and overall survival in stage III colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106.
234. Gill S, Loprinzi C, Hennecke H, et al. Prognostic web-based models for stage II and III colon cancer: A population and clinical trials-based validation of numeracy and adjuvant online. *Cancer* 2011; 117: 4155.
235. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon cancer. *N Engl J Med* 1990; 322: 352-358.

236. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995; 345: 939.
237. Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 246.
238. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343.
239. André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3109.
240. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696.
241. Lembersky BC; Wieand HS, Petrelli NJ, et al. Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2059.
242. Poplin EA, Benedetti JK, Estes NC, et al. Phase III Southwest Oncology Group 9415/Intergroup 0153 randomized trial of fluorouracil, leucovorin, and levamisole versus fluorouracil continuous infusion and levamisole for adjuvant treatment of stage III and high-risk stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 : 1819.
243. Carrato A, Kohne C, Bedenne L, et al. Folinic acid modulated bolus 5-FU or infusional 5-FU for adjuvant treatment of patients of UICC stage III colon cancer: Preliminary analysis of the PETACC 2 study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 161s.
244. André T, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and MMR Status of the MOSAIC study. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1-12.

245. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer. Who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004; 22: 1797
246. O'Connor ES, Greenblatt DY, LoConte NK, et al. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer with poor prognostic features. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3381.
247. Kumar A, Kennecke HF, Renouf DJ, et al Adjuvant chemotherapy use and outcomes of patients with high-risk versus low-risk stage II colon cancer. *Cancer* 2015; 121: 527.
248. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2198.
249. Yothers J, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3768.
250. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011; 28: 1465.
251. Des Guetz G, Uzzan B, Morere JF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for patients with non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.:CD007046. DOI: 10.1002/14651858.CD007046.pub2.
252. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3117.
253. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FCCD9802). *Ann Oncol* 2009; 20: 674.
254. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Initial safety report of NSABP C-08: A randomised phase III study of modified FOLFOX-6 with or without bevacizumab for the adjuvant treatment of patients with stage II or III colon cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3385.

255. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Bevacizumab in stage II-III colon cancer 5 year update of the National Surgical Breast and Bowel Project C-08 trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 359.
256. De Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ, et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised control trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 1225.
257. Kerr RS, Love S, Segelov E, et al. Adjuvant capecitabine plus bevacizumab versus capecitabine alone in patients with colorectal cancer (QUASAR 2): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016.
258. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA* 2012; 307: 1383.
259. Taieb J, Tabernero J, Mini E, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15 (8): 862-73.
260. Des Guetz G, Nicolas P, Perret GY, et al. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1049.
261. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, et al. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 2335.
262. Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, et al. Follow-up care, surveillance protocol and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4465.
263. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp, (Accessed on January 31,2017).
264. 5-Fluoracilo®. Ficha Técnica del medicamento. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for

Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): 5-Fluoracilo ®. <http://www.eudra.org/emea.html>.

265. Zaniboni A, Labianca R, Marsoni S, et al. GIVIO-SITAC 01: A randomized trial of adjuvant 5-fluoracil and folinic acid administered to patients with colon carcinoma-long term results and evaluation of the indicators of health-related quality of life. Gruppo Italiano Valutazione Interventi in Oncologia. Studio Italiano Terapia Adjuvante Colon. Cancer 1998; 82: 2135.
266. Oxaliplatino ®. Ficha Técnica del medicamento. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Oxaliplatino ®. <http://www.eudra.org/emea.html>.
267. Land SR, Kopec JA, Cecchini RS, et al. Neurotoxicity from oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer. NSABP C-07. J Clin Oncol 2007; 25: 2205.
268. Capecitabine ®. Ficha Técnica del medicamento. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Capecitabine ®. <http://www.eudra.org/emea.html>.
269. Sun J, Ilich AI, Kim CA, et al. Concomitant Administration of Proton Pump Inhibitors and Capecitabine is Associated with increased Recurrence Risk in Early Stage Colorectal Cancer Patients. Clin Colorectal Cancer 2016; 15: 257.
270. Faivre-Finn C, Bouvier-Benhamiche AM, Phelip JM, et al. Colon cancer in France: evidence for improvement in management and survival. Gut 2002; 51:60.
271. Michelassi F, Ayala JJ, Balestracci T, et al. Verification of new clinicopathologic staging system for colorectal adenocarcinoma. Ann Surg 1991; 214: 11.
272. Chen HS, Sheen-Chen SM. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognosis and current trends. Surgery 2000; 127: 370.

273. Quah HM, Chou JF, Gonen M, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 503.
274. Mohd Suan MA, Tan WL, Soelar SA, et al. Intestinal Obstruction: predictor of poor prognosis in colorectal carcinoma? *Epidemiol Health* 2015; 37: e201507.
275. Amri R, Bordeianou LG, Berger LD. Effect of High-Grade Disease Outcomes of Surgically Treated Colon Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 1157.
276. García-Muñoz I. Tesis Doctoral: Estudio de la supervivencia en el cáncer colorrectal en relación con el grado arquitectural sumatorio y topográfico. Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Málaga (SPICUM). Departamento de Histología y Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina. Universidad de Málaga. Málaga, 2013
277. Jansen L, Hoffmeister M, Chang-Claude J, Koch M, Brenner H, Arndt V. Age-specific administration of chemotherapy and long-term quality of life in stage II and III colorectal cancer patients: a population-based prospective cohort. *Oncologist*. 2011; 16: 1741-51.
278. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, et al. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016 Oct 27. Doi 10.1001/jamaoncol.2016.4227.
279. Wolmark N, Fisher B, Wieand HS, et al. The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer. Results from NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) clinical trials. *Ann Surg* 1984; 199: 375.
280. Meling GI, Rognum TO, Clausen OP, et al. Serum carcinoembryonic antigen in relation to survival, DNA ploidy pattern and recurrent disease in 406 colorectal carcinoma patients. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 1061.
281. Lindmark G, Bergström R, Pählman L, Glimelius B. The association of preoperative serum tumour markers with Dukes' stage and survival in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1995; 71: 1990.
282. Harrison LE, Guillem PG, Paty P, Cohen AM. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer

- patients: a multivariate analysis of 572 patients. *J Am Coll Surg* 1997; 185:55.
283. Park IJ, Choi GS, Lim KH, et al. Serum carcinoembryonic antigen monitoring after curative resection for colorectal cancer: clinical significance of the preoperative level. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3087.
284. Thirunavukarasu P, Sukumar S, Sathaiah M, et al. C- stage in colon cancer: implications of carcinoembryonic antigen biomarker in stage, prognosis and management. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 689.
285. Arends JW, Volovics A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. *Dis Colon Rectum* 1988; 31:33
286. Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *Br J Surg* 1985; 72:69.
287. Tominaga T, Sakabe T, Koyama Y, et al. Prognostic factors for patients with colon or rectal carcinoma treated with resection only. Five-year follow-up report. *Cancer* 1996; 78:403.
288. Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation. *Gastroenterology* 1997; 112:1096. *JAMA Oncol.* 2016 Oct 27. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.4227.
289. Zeng Z, Cohen AM, Hajdu S, et al. Serosal cytologic study to determine free mesothelial penetration of intraperitoneal colon cancer. *Cancer* 1992; 70:73
290. Kornprat P, Pollheimer MJ, Lindtner RA, et al. Value of tumor size as a prognostic variable in colorectal cancer: a critical reappraisal. *Am J Clin Oncol* 2011; 34:43.
291. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients. *Ann Surg* 2002; 236:416.
292. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:65.

293. Chen SL, Bilchik AJ. More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population-based study. *Ann Surg* 2006; 244:602.
294. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:157.
295. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:433.
296. Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R, Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:3570.
297. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003; 21:2912.
298. Baxter NN, Ricciardi R, Simunovic M, et al. An evaluation of the relationship between lymph node number and staging in pT3 colon cancer using population-based data. *Dis Colon Rectum* 2010; 53:65.
299. Moore J, Hyman N, Callas P, Littenberg B. Staging error does not explain the relationship between the number of lymph nodes in a colon cancer specimen and survival. *Surgery* 2010; 147:358.
300. Parsons HM, Tuttle TM, Kuntz KM, et al. Association between lymph node evaluation for colon cancer and node positivity over the past 20 years. *JAMA* 2011; 306:1089.
301. Tsikitis VL, Larson DL, Wolff BG, et al. Survival in stage III colon cancer is independent of the total number of lymph nodes retrieved. *J Am Coll Surg* 2009; 208:42.
302. Prandi M, Lionetto R, Bini A, et al. Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy: results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial. *Ann Surg* 2002; 235:458.
303. Bui L, Rempel E, Reeson D, Simunovic M. Lymph node counts, rates of positive lymph nodes, and patient survival for colon cancer surgery in Ontario, Canada: a population-based study. *J Surg Oncol* 2006; 93:439.

304. Baxter NN, Virnig DJ, Rothenberger DA, et al. Lymph node evaluation in colorectal cancer patients: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:219.
305. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Stewart AK, et al. Lymph node evaluation as a colon cancer quality measure: a national hospital report card. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1310.
306. Chang GJ, Taylor SH, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, et al. The twelve lymph node standard in colon cancer: Can it be achieved? (abstract 448). Data presented at the 2008 ASCO GI Cancers Symposium, Orlando, FL, January 24, 2008.
307. Abbassi-Ghadi N, Boshier PR, Goldin R, Hanna GB. Techniques to increase lymph node harvest from gastrointestinal cancer specimens: a systematic review and meta-analysis. *Histopathology* 2012; 61:531.
308. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol* 2005; 23:8706.
309. Meyers MO, Hollis DR, Mayer RJ, et al. Ratio of metastatic to examined lymph nodes is a powerful predictor of overall survival in rectal cancer: An analysis of Intergroup 0114 (abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25:165s.
310. Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Prognostic value of the lymph node ratio in stage III colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:2847.
311. Waldman S, Hyslop T, Schulz S, et al. A prospective multicenter study of guanyl cyclase C (GCC), quantified by the reverse transcriptase-polymerase chain reaction (qRT-PCR), as a prognostic marker of occult metastases in lymph nodes of pN0 colorectal cancer patients (abstract). *J Clin Oncol* 2008; 26:580s.
312. Sargent DJ, Shi Q, Gill S, et al. Molecular testing for lymph node metastases as a determinant of colon cancer recurrence: results from a retrospective multicenter study. *Clin Cancer Res* 2014; 20:4361.
313. Paramo JC, Summerall J, Wilson C, et al. Intraoperative sentinel lymph node mapping in patients with colon cancer. *Am J Surg* 2001; 182:40.

314. Bilchik AJ, Nora DT, Sobin LH, et al. Effect of lymphatic mapping on the new tumor-node-metastasis classification for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:668.
315. Gill S, Haince JF, Shi Q, et al. Prognostic Value of Molecular Detection of Lymph Node Metastases After Curative Resection of Stage II Colon Cancer: A Systematic Pooled Data Analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2015; 14:99.
316. Rahbari NN, Bork U, Motschall E, et al. Molecular detection of tumor cells in regional lymph nodes is associated with disease recurrence and poor survival in node-negative colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012; 30:60.
317. Goldstein NS, Turner JR. Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+MO colon adenocarcinomas: markers of reduced disease free survival and intra-abdominal metastases and their implications for TNM classification. *Cancer* 2000; 88:2228.
318. Lo DS, Pollett A, Siu LL, et al. Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer. *Cancer* 2008; 112:50.
319. Belt EJ, van Stijn MF, Bril H, et al. Lymph node negative colorectal cancers with isolated tumor deposits should be classified and treated as stage III. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:3203.
320. Nagtegaal ID, Tot T, Jayne DG, et al. Lymph nodes, tumor deposits, and TNM: are we getting better? *J Clin Oncol* 2011; 29:2487.
321. Minsky BD, Mies C, Recht A, et al. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. II. The influence of blood vessel invasion. *Cancer* 1988; 61:1417.
322. Minsky BD, Mies C, Rich TA, Recht A. Lymphatic vessel invasion is an independent prognostic factor for survival in colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:311.
323. Takebayashi Y, Aklyama S, Yamada K, et al. Angiogenesis as an unfavorable prognostic factor in human colorectal carcinoma. *Cancer* 1996; 78:226.

324. Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting. *Cancer* 2012; 118:628.
325. Ueno H, Hase K, Mochizuki H. Criteria for extramural perineural invasion as a prognostic factor in rectal cancer. *Br J Surg* 2001; 88:994.
326. Peng J, Sheng W, Huang D, et al. Perineural invasion in pT3N0 rectal cancer: the incidence and its prognostic effect. *Cancer* 2011; 117:1415.
327. Liebig C, Ayala G, Wilks J, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:5131
328. Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Prognostic value of perineural invasion in patients with stage II colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:2066. 17:2066.
329. Willett CG, Goldberg S, Shellito PC, et al. Does postoperative irradiation play a role in the adjuvant therapy of stage T4 colon cancer? *Cancer J Sci Am* 1999; 5:242.
330. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986; 2:996.
331. De Haas-Kock DF, Baeten CG, Jager JJ, et al. Prognostic significance of radial margins of clearance in rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83:781.
332. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008; 26:303.
333. Nagashima I, Oka T, Hamada C, Naruse K, Osada T, Muto T. Histopathological prognostic factors influencing long-term prognosis after surgical resection for hepatic metastases from colorectal cancer. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94: 739-43.
334. Blenkinsopp WK, Stewart-Brown S, Blesovsky L, et al. Histopathology reporting in large bowel cancer. *J Clin Pathol* 1981; 34:509.
335. Ofner D, Riedmann B, Maier H, et al. Standardized staining and analysis of argyrophilic nucleolar organizer region associated proteins (AgNORs) in radically resected colorectal adenocarcinoma--correlation with tumour stage and long-term survival. *J Pathol* 1995; 175:441.

336. Hyngstrom JR, Hu CY, Xing Y, et al. Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: analysis from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:2814.
337. Tarantino I, Hüttner FJ, Warschkow R, et al. Prognostic Relevance of Mucinous Subtype in a Population-based Propensity Score Analysis of 40,083 Rectal Cancer Patients. *Ann Surg Oncol* 2016; 23:1576.
338. Kim SH, Shin SJ, Lee KY, et al. Prognostic value of mucinous histology depends on microsatellite instability status in patients with stage III colon cancer treated with adjuvant FOLFOX chemotherapy: a retrospective cohort study. *Ann Surg Oncol* 2013; 20:3407.
339. Grinnell RS. The grading and prognosis of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg.* 1939; 109: 500-33.
340. Chung CK, Zaino RJ, Stryker JA. Colorectal carcinoma: evaluation of histological grade and factors influencing prognosis. *J Surg Oncol.* 1982; 21: 143-8.
341. Nabi U, Nagi AH, Riaz S. Morphological evaluation of colorectal carcinoma with grading staging and histological types. *J Pak Med Assoc.* 2010; 60: 998-1001.
342. Ueno H, Kajiwara Y, Shimazaki H et al. New criteria for histologic grading of colorectal cancer. *Am J Surg Pathol.* 2012, 36: 139-201.
343. Morikawa T, Kuchiba A, Qian ZR, et al. Prognostic significance and molecular associations of tumor growth pattern in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:1944.
344. Hase K, Shatney C, Johnson D, et al. Prognostic value of tumor "budding" in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1993; 36:627.
345. Van Wyk HC, Park J, Roxburgh C, et al. The role of tumour budding in predicting survival in patients with primary operable colorectal cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2015; 41:151.
346. Koelzer VH, Zlobec I, Berger MD, et al. Tumor budding in colorectal cancer revisited: results of a multicenter interobserver study. *Virchows Arch* 2015; 466:485.

347. Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P, et al. Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer. Meta-analysis of the literature. *Br J Cancer* 2006; 94:1823.
348. Klintrup K, Mäkinen JM, Kauppila S, et al. Inflammation and prognosis in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41:2645.
349. Canna K, McArdle PA, McMillan DC, et al. The relationship between tumour T-lymphocyte infiltration, the systemic inflammatory response and survival in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Cancer* 2005; 92:651.
350. Pagès F, Berger A, Camus M, et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:2654.
351. Pagès F, Kirilovsky A, Mlecnik B, et al. In situ cytotoxic and memory T cells predict outcome in patients with early-stage colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:5944.
352. Lee WS, Park S, Lee WY, et al. Clinical impact of tumor-infiltrating lymphocytes for survival in stage II colon cancer. *Cancer* 2010; 116:5188.
353. Huh JW, Lee JH, Kim HR. Prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes for patients with colorectal cancer. *Arch Surg* 2012; 147:366.
354. Jass JR. Lymphocytic infiltration and survival in rectal cancer. *J. Clin. Pathol.* 1986; 39(6):585–589.
355. Pagès F, Berger A, Camus M et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353(25):2654–2666.
356. Laghi L, Bianchi P, Miranda E et al. CD3+ cells at the invasive margin of deeply invading (pT3-T4) colorectal cancer and risk of post-surgical metastasis: a longitudinal study. *Lancet Oncol.* 2009; 10(9):877–884.
357. Pagès F, Kirilovsky A, Mlecnik B et al. In situ cytotoxic and memory T cells predict outcome in patients with early-stage colorectal cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2009; 27(35):5944–5951.
358. Galon J, Mlecnik B, Bindea G et al. Towards the introduction of the “Immunoscore” in the classification of malignant tumours. *J. Pathol.* 2014; 232(2):199–209.

359. Galon J, Mlecnik B, Marliot F et al. Validation of the Immunoscore (IM) as a prognostic marker in stage I/II/III colon cancer: Results of a worldwide consortium based analysis of 1.336 patients. *J. Clin. Oncol.* 2016.
360. Shibata D, Peinado MA, Ionov Y, et al. Genomic instability in repeated sequences is an early somatic event in colorectal tumorigenesis that persists after transformation. *Nat Genet* 1994; 6:273.
361. Lothe RA, Peltomäki P, Meling GI, et al. Genomic instability in colorectal cancer: relationship to clinicopathological variables and family history. *Cancer Res* 1993; 53:5849.
362. De la Chapelle A, Hampel H Clinical relevance of microsatellite instability in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3380.
363. Hatch SB, Lightfoot HM Jr, Garwacki CP, et al. Microsatellite instability testing in colorectal carcinoma: choice of markers affects sensitivity of detection of mismatch repair-deficient tumors. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2180.
364. Sankila R, Aaltonen LA, Järvinen HJ, Mecklin JP. Better survival rates in patients with MLH1-associated hereditary colorectal cancer. *Gastroenterology* 1996; 110:682.
365. Kohonen-Corish MR, Daniel JJ, Chan C, et al. Low microsatellite instability is associated with poor prognosis in stage C colon cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:2318.
366. Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN et al. DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011; 103(11):863–75.
367. Sargent DJ, Shi Q, Yothers G et al. Prognostic impact of deficient mismatch repair (dMMR) in 7,803 stage II/III colon cancer (CC) patients (pts): A pooled individual pt data analysis of 17 adjuvant trials in the ACCENT database. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32 (suppl 5s: abstr 3507).
368. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med.* 2003 Jul 17;349(3):247-57.
369. Gray RG, Quirke P, Handley K, et al. Validation study of a quantitative multigene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay for

assessment of recurrence risk in patients with stage II colon cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Dec 10;29(35):4611-9.

370. Roth A.D, Tejpar S, Yan P, et al. Stage-specific prognostic value of molecular markers in colon cancer: Results of the translational study on the PETACC 3-EORTC 40993-SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol* 27: 15s, 2009 (suppl abstract 4002).
371. Sinicrope FA, Mahoney MR, Smyrk TC, et al. Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013; 31:3664-72.
372. Zaanan A, Fléjou J-F, Emile J-F et al. Defective mismatch repair status as a prognostic biomarker of disease-free survival in stage III colon cancer patients treated with adjuvant FOLFOX chemotherapy. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2011; 17(23):7470–7478.
373. Roth AD, Delorenzi M, Tejpar S et al. Integrated analysis of molecular and clinical prognostic factors in stage II/III colon cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2012; 104(21):1635–1646.
374. Zaanan A, Shi Q, Taieb J et al. Analysis of DNA mismatch repair (MMR) and clinical outcome in stage III colon cancers from patients (pts) treated with adjuvant FOLFOX +/- cetuximab in the PETACC8 and NCCTG N0147 adjuvant trials. *J. Clin. Oncol.*2015.
375. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2010; 28(20):3219–3226.
376. Tougeron D, Mouillet G, Trouilloud I et al. Efficacy of Adjuvant Chemotherapy in Colon Cancer With Microsatellite Instability: A Large Multicenter AGEO Study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2016. doi:10.1093/jnci/djv438.
377. Gavin PG, Colangelo LH, Fumagalli D et al. Mutation profiling and microsatellite instability in stage II and III colon cancer: an assessment of their prognostic and oxaliplatin predictive value. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2012; 18(23):6531–6541.

378. Hutchins G, Southward K, Handley K et al. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2011; 29(10):1261–1270.
379. Zaanan A, Cuilliere-Dartigues P, Guilloux A, et al. Impact of p53 expression and microsatellite instability on stage III colon cancer disease-free survival in patients treated by 5-fluorouracil and leucovorin with or without oxaliplatin. *Annals of Oncology* 21: 772-780, 2010.
380. Tepjar S, Bosman F, Delorenzi M, et al. Microsatellite instability (MSI) in stage II and III colon cancer treated with 5FU-LV or 5FU-LV and irinotecan (PETACC-3, EORTC 40993, SAKK60 trial) *J Clin Oncol* 27: 15s, 2009 (suppl; abstr 4001).
381. Ahn JB, Chung WB, Maeda O et al. DNA methylation predicts recurrence from resected stage III proximal colon cancer. *Cancer* 2011; 117(9):1847–1854.
382. Van Rijnsoever M, Elsaleh H, Joseph D et al. CpG island methylator phenotype is an independent predictor of survival benefit from 5-fluorouracil in stage III colorectal cancer. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2003; 9(8):2898–2903.
383. Shiovitz S, Bertagnolli MM, Renfro LA et al. CpG island methylator phenotype is associated with response to adjuvant irinotecan-based therapy for stage III colon cancer. *Gastroenterology* 2014; 147(3):637–645.
384. Soussi T. The p53 tumor suppressor gene: from molecular biology to clinical investigation. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 910: 221.
385. Russo A, Bazan V, Iacopetta B, et al. The p53 colorectal cancer international collaborative study on prognostic and predictive significance of p53 mutation: influence of tumor site, type of mutation, and adjuvant treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7518.
386. Yurgelun MB, Masciari S, Joshi VA, et al. Germline TP53 mutations in patients with early-onset colorectal cancer in the colon cancer family registry. *JAMA Oncol* 2015; 1: 124.
387. Dalerba P, Sahoo D, Paik S et al. CDX2 as a Prognostic Biomarker in Stage II and Stage III Colon Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374(3):211–222.

388. Lee KS, Kwak Y, Nam KH et al. c-MYC Copy-Number Gain Is an Independent Prognostic Factor in Patients with Colorectal Cancer. *PloS One* 2015; 10(10):e0139727.
389. Baba Y, Nosho K, Shima K et al. Relationship of CDX2 loss with molecular features and prognosis in colorectal cancer. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2009; 15(14):4665–4673.
390. Bae JM, Lee TH, Cho N-Y et al. Loss of CDX2 expression is associated with poor prognosis in colorectal cancer patients. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21(5):1457–1467.
391. Hinoi T, Tani M, Lucas PC et al. Loss of CDX2 expression and microsatellite instability are prominent features of large cell minimally differentiated carcinomas of the colon. *Am. J. Pathol.* 2001; 159(6):2239–2248.
392. Ricard I, Modest DP, Heinemann V et al. Outcome according to KRAS-, NRAS mutation. *Ann Oncol.* 2016 Sep; 27(9): 1746–1753.
393. Benvenuti S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F et al. Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies. *Cancer Res.* 2007; 67(6):2643–2648.
394. Lièvre A, Bachet J-B, Le Corre D et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res.* 2006; 66(8):3992–3995.
395. Modest P, Ricard, V. Heinemann L et al. BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants - pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 2016. doi:10.1093/annonc/mdw261
396. Mireia GR, Gallach S, Jantus-Lewintre E et al. Molecular subtyping of colon cancer (CC) based on mutational status of RAS, BRAF, and DNA mismatch repair (MMR) proteins. Prognostic value. *J. Clin. Oncol.* 2016.
397. Mouradov D, Sloggett C, Jorissen RN et al. Colorectal cancer cell lines are representative models of the main molecular subtypes of primary cancer. *Cancer Res.* 2014; 74(12):3238–3247.

398. Cerottini JP, Caplin S, Saraga E, et al. The type of K-ras mutation determines prognosis in colorectal cancer. *Am J Surg* 1998; 175:198.
399. Samowitz WS, Curtin K, Schaffer D, et al. Relationship of Ki-ras mutations in colon cancers to tumor location, stage, and survival: a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9:1193
400. Clarke GA, Ryan E, Crowe JP, et al. Tumour-derived mutated K-ras codon 12 expression in regional lymph nodes of stage II colorectal cancer patients is not associated with increased risk of cancer-related death. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16:108.
401. Imamura Y, Morikawa T, Liao X et al. Specific mutations in KRAS codons 12 and 13, and patient prognosis in 1075 BRAF wild-type colorectal cancers. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2012; 18(17):4753-63.
402. Blons H, Emile JF, Le Malicot K et al. Prognostic value of KRAS mutations in stage III colon cancer: post hoc analysis of the PETACC8 phase III trial dataset. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 2014; 25(12):2378–85.
403. Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D et al. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the “RASCAL II” study. *Br. J. Cancer* 2001; 85(5):692–696.
404. Yoon HH, Tougeron D, Shi Q et al. KRAS codon 12 and 13 mutations in relation to disease-free survival in BRAF-wild-type stage III colon cancers from an adjuvant chemotherapy trial (N0147 alliance). *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2014; 20(11):3033–43.
405. Eklöf V, Wikberg ML, Edin S et al. The prognostic role of KRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN in colorectal cancer. *Br. J. Cancer* 2013; 108(10):2153–2163.
406. Taieb J, Le Malicot K, Shi Q et al. Prognostic Value of BRAF and KRAS Mutations in MSI and MSS Stage III Colon Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2016 Dec 31;109(5). pii: djw272. doi: 10.1093/jnci/djw272.
407. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2010; 28(3):466–74.

408. Davies H, Bignell GR, Cox C et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417(6892):949–954.
409. Tran B, Kopetz S, Tie J et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2011; 117(20):4623–4632.
410. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 2016; 27(8):1386–1422.
411. Sinicrope FA, Shi Q, Smyrk TC et al. Molecular markers identify subtypes of stage III colon cancer associated with patient outcomes. *Gastroenterology* 2015; 148(1):88–99.
412. Ogino S, Shima K, Meyerhardt JA et al. Predictive and prognostic roles of BRAF mutation in stage III colon cancer: results from intergroup trial CALGB 89803. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2012; 18(3):890–900.
413. Park DI, Kang MS, Oh SJ et al. HER-2/neu overexpression is an independent prognostic factor in colorectal cancer. *Int. J. Colorectal Dis.* 2007; 22(5):491–497.
414. Laurent-Puig P, Balogoun R, Cayre A et al. ERBB2 alterations a new prognostic biomarker in stage III colon cancer from a FOLFOX based adjuvant trial (PETACC8). *Ann. Oncol.* 2016; 27(suppl 6):4590.
415. Ochs A-M, Wong L, Kakani V et al. Expression of vascular endothelial growth factor and HER2/neu in stage II colon cancer and correlation with survival. *Clin. Colorectal Cancer* 2004; 4(4):262–267.
416. Baiocchi G, Lopes A, Coudry RA et al. ErbB family immunohistochemical expression in colorectal cancer patients with higher risk of recurrence after radical surgery. *Int. J. Colorectal Dis.* 2009; 24(9):1059–1068.
417. Domingo E, Freeman-Mills L, Rayner E, et al. Somatic POLE proofreading domain mutation, immune response, and prognosis in colorectal cancer: a retrospective, pooled biomarker study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016; 1(3):207–16

418. Yan P, Klingbiel D, Saridaki Z, et al. Reduced expression of SMAD4 is associated with poor survival in Colon cancer. *Clin Cancer Res.* 2016;22(12):3037–47.
419. De Roock W, Claes B, Bernasconi D et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol.* 2010; 11(8):753–762.
420. Li P, Wu H, Zhang H, et al. Aspirin use after diagnosis but not prediagnosis improves established colorectal cancer survival: a meta-analysis. *Gut.* 2015 Sep;64(9):1419-25.
421. Siravegna G, Marsoni S, Siena S, Bardelli A. Integrating liquid biopsies into the management of cancer. *Nat Rev Clin Oncol.*
422. Fan G, Zhang K, Yang X, et al. Prognostic value of circulating tumor DNA in patients with colon cancer: systematic review. *PLoS ONE* 2017; 12(2).
423. Tie J, Wang Y, Tomasetti C et al. The potential of circulating tumor DNA (ctDNA) to reshape the design of clinical trials testing adjuvant therapy in patients with early stage cancers. *J. Clin. Oncol.* 2016.
424. Tie J, Wang Y, Tomasetti C et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci. Transl. Med.* 2016; 8(346):346ra92.
425. Vivas CS, Sanz-pamplona R, Grasselli J, et al. Are Gene signatures ready for use in the selection of patients for adjuvant treatment? *Curr Color Cancer Rep.* 2016;12(1):18–26.
426. Venook AP, Niedzwiecki D, Lopatin M, et al. Biologic determinants of tumor recurrence in stage II colon cancer: validation study of the 12-gene recurrence score in cancer and leukemia group B (CALGB) 9581. *J Clin Oncol.* 2013;31(14):1775–81.
427. O’Connell M, Lavery I, Yother G, et al. Relationship between tumor gene expression and recurrence in four independent studies of patients with stage II/III colon cancer treated with surgery alone or surgery plus adjuvant fluorouracil plus leucovorin. *J Clin Oncol.* 2010;28 (25) :3937-44.

428. Yamanaka T, Oki E, Yamazaki K, et al. 12-Gene recurrence score assay stratifies the recurrence risk in stage II / III Colon cancer with surgery alone: the SUNRISE study. *J Clin Oncol.* 2016; 34(24): 2906–13.
429. Kennedy RD, Bylesjo M, Kerr P, et al. Development and independent validation of a prognostic assay for stage ii colon cancer using formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *J Clin Oncol.* 2011; 29(35): 4620–6.
430. Niedzwiecki D, Frankel WL, Venook AP, et al. Association between results of a Gene expression signature assay and recurrence-free interval in patients with stage II Colon cancer in cancer and leukemia group B 9581 (alliance). *J Clin Oncol.* 2016; 34(25):3047–53.
431. Kopetz S, Taberero J, Rosenberg R, et al. Genomic Classifier ColoPrint Predicts Recurrence in Stage II Colorectal Cancer Patients More Accurately Than Clinical Factors. *The Oncologist.* 2015; 20 (2):127-133.
432. Salazar R, Roepman P, Capella G et al. Gene Expression Signature to Improve Prognosis Prediction of Stage II and III Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2011 29:1, 17-2
433. Yothers G, O’Connell MJ, Lee M et al. Validation of the 12-gene colon cancer recurrence score in NSABP C-07 as a predictor of recurrence in patients with stage II and III colon cancer treated with fluorouracil and leucovorin (FU/LV) and FU/LV plus oxaliplatin. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2013; 31(36):4512–9.
434. Jiang Y, Casey G, Lavery IC et al. Development of a clinically feasible molecular assay to predict recurrence of stage II colon cancer. *J. Mol. Diagn. JMD* 2008; 10(4):346–354.
435. Capella G, Salazar R, Roepman P, et al. Gene expression signature to improve prognosis prediction of stage II and III colorectal cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2011; 29(1):17–24.
436. Kubota T. 5-fluorouracil and dihydropyrimidine dehydrogenase. *Int J Clin Oncol.* 2003; 8:127-31.
437. Johnson MR, Diasio RB. Importance of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients exhibiting toxicity following treatment with 5-fluorouracil. *Adv Enzyme Regul.* 2001; 41:151-7.
438. Ezzeldin H, Diasio R. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency, a pharmacogenetic syndrome associated with potentially life-threatening

toxicity following 5-fluorouracil administration. Clin Colorectal Cancer. 2004; 4:181-9.

439. Cancer Care Ontario. www.cancercare.on.ca.
440. Zlobec I, Steele R, Michel RP, Compton CC, Lugli A, Jass JR. Scoring of p53, VEGF, Bcl-2 and APAF-1 immunohistochemistry and interobserver reliability in colorectal cancer. Mod Pathol. 2006 Sep; 19(9):1236-42. Epub 2006 Jun 2.
441. Jeong Mo Bae, Tae Hun Lee, Nam-Yun Cho, Tae-You Kim, and Gyeong Hoon Kang. Loss of CDX2 expression is associated with poor prognosis in colorectal cancer patients. World J Gastroenterol. 2015 Feb 7; 21(5): 1457–1467.
442. Souglakos J, Boukovinas I, Kakolyris S, et al. The Greek participation to IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy) study of 3 versus 6 months of adjuvant chemotherapy in stage III colon cancer: Patients' characteristics and safety analysis. Journal of Clinical Oncology 2017 35:4_suppl, 740-740.
443. Manish A, Lindsay A, Allegra J et al. Impact of Patient Factors on Recurrence Risk and Time Dependency of Oxaliplatin Benefit in Patients With Colon Cancer: Analysis From Modern-Era Adjuvant Studies in the Adjuvant Colon Cancer End Points (ACCENT) Database. Journal of Clinical Oncology 2016 34:8, 843-853.
444. Casadaban L, Rauscher G, Aklilu M, Villenes D, Freels S, Maker AV, et al. Adjuvant chemotherapy is associated with improved survival in patients with stage II colon cancer. Cancer 2016 Nov 2015; 122 (21): 3277-3287.
445. Brungs D, Agmesheh M, Souza P, et al. Sidedness is prognostic in locoregional colon cancer: an analysis of 9509 Australian patients. BMC Cancer (2017) 17:251.
446. Irit Ben-Aharon, Tal Goshen-Lago, Ravit Geva, Alexander Beny, Ygael Dror, Mariana Steiner, Ayala Hubert, Efraim Idelevich, Ofer Purim, Moshe Mishaeli, Katerina Shulman, Sofia Man, Lior Soussan-Gutman, Nicky Liebermann, and Baruch Brenner. Sidedness matters: Surrogate biomarkers prognosticate colorectal cancer upon anatomic location. Journal of Clinical Oncology 2017 35:4_suppl, 523-523