Universidad de Alcalá

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD

Relación entre los índices inflamatorios GPS, GPSm, NLR, COP-NLR, CAR y el estado nutricional en pacientes con CCR con los estadios tumorales TNM.

Tesis Doctoral presentada por Aylhin Joana López Marcano

DIRECTOR: José Manuel Ramia Ángel

TUTOR: Juan Manuel Bellón Caneiro

Alcalá de Henares, 27 de noviembre de 2020

Dedicatoria

A mis abuelos, mis ángeles que siempre están presente porque dejaron huellas en mi vida

A mi madre y hermano, mis guias y compañeros

A Edu, mi apoyo incondicional siempre

A Aitor, mi motor en la vida

Son mi inspiración en este y todos los proyectos de mi vida.

Agrcimientos

Al Hospital de Guadalajara, especialmente al Servicio de Cirugia General, acerté totalmente al elegirlos para comenzar mi formación y vida quirúrgica. Gracias por el apoyo y colaboración en la realización de este trabajo de investigación.

Al Dr. Bellon por apoyar este proyecto y por impulsar la investigación desde la Universidad de Alcalá.

A Ramia por ser parte fundamental en mi formación. Por apoyarme y por ser el cerebro principal de este proyecto. Gracias por todo el tiempo dedicado.

A Roberto por no dudar de mi y estar siempre dispuesto a colaborar.

A Vladi por ser mi tutor y siempre querer lo mejor para mi.

A Raquel, Carmen y Alba, por ser mi apoyo incondicional, por empujarme dia a dia en este proyecto y siempre confiar en mi.

A mi Madre, te debo todo lo que soy, eres la mejor persona y madre del mundo.

A Edu por ser mi mano derecha en la vida, gracias por ayudarme siempre que has podido para sacar adelante este proyecto.

A mi pequeñin Aitor que me alimenta el alma y alegra la vida con su existencia, esta tesis la hicimos juntos.

A mi familia, con mención especial a Jan, Guel, Kens, Tia y mis sobris Rodri, Emma, Gulia y Alessia, por ser mi inspiración para superar cualquier obstáculo y mi apoyo para lograr todo lo que soy.

“Yo dormía y soñé que la vida era alegría. Me desperté y vi que la vida era servicio. Serví y comprendí que el servicio era alegría”

Rabindranath Tagore

Índice

Índice de abreviaciones…….6

Índice de tablas……...8

Índice de graficos……..23

I.Introducción……....25

1. Cáncer colorrectal……29

1.1. Epidemiología del cancer colorrectal…….29

1.2. Factores de riesgo del cáncer colorrectal……..31

1.3 Patogenia del cáncer colorrectal……..…44

1.4 Clinica del cáncer colorrectal……45

1.5 Cribado del cáncer colorrectal……..47

1.6 Diagnostico del cáncer colorrectal……...49

1.7 Estadificacion y tratamiento del cáncer colorrectal……50

1.8 Clasificacion de Clavien Dindo…….55

1.9 Papel de la inflamacion en el cáncer……61

1.10 Papel de la inflamación en el cáncer colorrectal……..71

1.11 Revision bibliográfica……..79

II.Hipótesis..……100

III.Objetivos……101

IV.Metodología……102

V.Analisis estadístico……107

VI. Resultados……110

4.1 Descripción de los pacientes……..110

4.2 Descripción situación clínica del paciente……115

4.3 Descripción de la analítica y marcadores en el momento del diagnóstico...123

4.4 Descripción de la analítica y marcadores en el momento del preoperatorio……..129

4.5 Comparación de la analítica y marcadores entre diagnóstico y preoperatorio……..136

4.6 Descripción del tratamiento, postoperatorio y anatomía patológica…….137

4.7 Distribución Clavien y CCI de los pacientes con cáncer de colorrectal……142

4.8 Relacion del CCI con las características de los pacientes…….146

4.9 Estancia…….151

4.10 Tasa de reingresos……153

4.11 Distribución del estadio patológico de los pacientes con cáncer coloerrectal……..153

4.12 Relación de los factores inflamatorios preoperatorios y el estado nutricional con el estadio tumoral clínico y patológico……..156

4.13 Relación de los factores sistémicos preoperatorios y CCI……...199

4.14 Relación del estadio clinico y patologico (cTNM y pTNM) con las complicaciones (CCI)…….212

V.Discusión…….218

VI.Limitaciones……...235

VII. Conclusiones……236

VII.Bibliografía…….238

IX.Anexos…….270

Índice de abreviaciones

AAP: resección abdominoperineal

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

AJCC: American Joint Committee on Cancer

APC: poliposis colónica adenomatosa

CCI: Comprehensive Complication Index

CCR: cáncer colorrectal

CCRHNP: cáncer colorrectal hereditario no poliposo (síndrome de Lynch)

CEA: antígeno carcinoembrionario

COP-NLR: relación entre el recuento de plaquetas y la proporción linfocitos-neutrófilos

cTNM: TNM clínico

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

GnRH: hormona liberadora de gonadotropina

GPS: índice pronóstico de Glasgow

GPSm: índice pronóstico de Glasgow modificado

IIC: intervalo intercuartílico

IL: interleucina

IMS: inestabilidad de microsatélites

IP: índice de Petersen

MMR: vía reparadora

NLR: proporción linfocitos-neutrófilos

OMS: Organización Mundial de la Salud

ONI: Índice nutricional Onodera

PAF: poliposis adenomatosa familiar

PAFA: poliposis adenomatosa familiar atenuada

PAM: Poliposis asociada a MUTYH

PCR: proteína C reactiva

PET-TC: tomografía computarizada por emisión de positrones

PLR: proporción de linfocitos-plaquetas

pTNM: TNM patológico

PS: estado funcional

RAB: resección anterior baja

RMN: esonancia magnética nuclear

SG: supervivencia general

SGA: evaluación global subjetiva

SIR: respuesta inflamatoria sistémica

SOH: sangre oculta en las heces

SSE: supervivencia sin enfermedad

TC: tomgrafia axial computarizada

TDA: terapia de privación de andrógenos

TNF: factor de necrosis tumoral

TNM: Tumor, Nódulo, Metástasis

TEM: técnica de microcirugía endoscópica

USER: ultrasonografía endorrectal

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular

Índice de tablas

Tabla 1. Clasificación TNM para el CC……..52

Tabla 2. Clasificación TNM para el CR……..53

Tabla 3. Distribución por edad……..110

Tabla 4.Distribución por sexo……...110

Tabla 5. Distribución del IMC……111

Tabla 6.Distribución del peso en categorías de OMS……114

Tabla 7. Distribución del ASA……115

Tabla 8. Distribución del ASA en pacientes con CC……..116

Tabla 9. Distribución del ASA en pacientes con CR……..116

Tabla10. Distribución de la localización del tumor……117

Tabla 11. Distribución de la localización del tumor en pacientes con CC……...117

Tabla 12. Distribución de la localización del tumor en pacientes con CR……...118

Tabla 13. Distribución de los pacientes según la presentación clínica……118

Tabla 14. Descripcion de los pacientes según la presentación clínica……119

Tabla 15. Distribución de los pacientes según la presentación clínica en pacientes con CC……...120

Tabla 16. Distribución de los pacientes según la presentación clínica en pacientes con CR……...120

Tabla 17. Distribución del estadio clínico en los paciente con CC……...121

Tabla 18. Distribución del estadio clínico agrupados en los paciente con CC...121

Tabla 19. Distribución del estadio clínico en los paciente con CR……...121

Tabla 20. Distribución del estadio clínico reagrupasdos en los paciente con CR……122

Tabla 21. Comparación del estadio clínico entre los pacientes con CC y CR…122

Tabla 22. Variables cuantitativas /numéricas de toda la serie……..124

Tabla 23. Variables cuantitativas /numéricas de los pacientes con CC al diagnóstico……..125

Tabla 24. Variables cuantitativas /numéricas de los pacientes con CR al diagnóstico……..127

Tabla 25. Distribución del GPS al diagnóstico……127

Tabla 26. Distribución del GPSm al diagnóstico……127

Tabla 27. Distribución del COP NRL al diagnóstico……..127

Tabla 28. Distribución del GPS en pacientes con CC al diagnóstico……..127

Tabla 29. Distribución del GPSm en pacientes con CR al diagnóstico……...128

Tabla 30. Distribución del COP NRL en pacientes con CC al diagnóstico…….128

Tabla 31. Distribución del GPS en pacientes con CR al diagnóstico……..128

Tabla 32. Distribución del GPSm en pacientes con CR al diagnóstico……...129

Tabla 33. Distribución del COP NRL en pacientes con CR al diagnóstico…….129

Tabla 34. Descripción de las variables preoperatorias cuantitativas / numéricas preoperatorias……130

Tabla 35. Descripción de las variables preoperatorias cuantitativas / numéricas preoperatorias en pacientes con CC……131

Tabla 36. Descripción de las variables preoperatorias cuantitativas / numéricas preoperatorias en pacientes con CR……132

Tabla 37. Distribución del GPS preoperatorio……133

Tabla 38. Distribución del GPSm preoperatorio……133

Tabla 39. Distribución del COP NRL preoperatorio……...133

Tabla 40. Distribución del GPS preoperatorio en pacientes con CC……...134

Tabla 41. Distribución del GPSm preoperatorio en pacientes con CC……134

Tabla 42. Distribución del COP NRL preoperatorio en pacientes con CC al diagnóstico……..134

Tabla 43. Distribución del GPS preoperatorio en pacientes con CR……...135

Tabla 44. Distribución del GPSm preoperatorio en pacientes con CR……135

Tabla 45. Distribución del COP NRL preoperatorio en pacientes con CR……..135

Tabla 46. Comparación de la analítica y marcadores entre diagnóstico y preoperatorio……..136

Tabla 47. Distribución de la Neoadyuvancia……..137

Tabla 48. Distribución de los pacientes según el tipo de cirugía……..138

Tabla 49. Distribución de los pacientes según el tratamiento adyuvante……...138

Tabla 50. Distribución de la Neoadyuvancia en pacientes con CC…….139

Tabla 51. Distribución del tipo de cirugía en pacientes con CC……139

Tabla 52. Distribución de la adyuvancia en pacientes con CC……139

Tabla 53. Distribución de la Neoadyuvancia en pacientes con CR…….140

Tabla 54. Distribución del tipo de cirugía en pacientes con CR……140

Tabla 55. Distribución de la adyuvancia en pacientes con CR……140

Tabla 56. Vía de abordaje según el estadio clínico……141

Tabla 57. Vía de abordaje según el estadio clínico en pacientes con CC……..141

Tabla 58. Vía de abordaje según el estadio clínico en pacientes con CR……..142

Tabla 59. Distribución de las complicaciones de los pacientes según la clasificación de Clavien Dindo……..143

Tabla 60. Distribución de las complicaciones clasificadas en mayores y menores……...……143

Tabla 61. Descripcion del CCI……..143

Tabla 62. Distribución de las complicaciones de los pacientes según la clasificación de Clavien Dindo en pacientes con CC…….144
Tabla 63. Distribución de las complicaciones clasificadas en mayores y menores en pacientes con CC……..145
Tabla 64. Descripcion del CCI en pacientes con CC…….145
Tabla 65. Distribución de las complicaciones de los pacientes según la clasificación de Clavien Dindo en pacientes con CR…….145
Tabla 66. Distribución de las complicaciones clasificadas en mayores y menores en pacientes con CR……..146
Tabla 67. Descripcion del CCI en pacientes con CR…….146
Tabla 69. Descripción del IMC clasificado según la OMS en pacientes con CC…….147
Tabla 70. Descripción del IMC clasificado según la OMS en pacientes con CR…….147
Tabla 71. Relación entre el ASA y el CCI……147
Tabla 72. Relación entre el ASA y el CCI en pacientes con CC……...148
Tabla 73. Relación entre el ASA y el CCI en pacientes con CR……...148
Tabla 74. Relación entre los síntomas y el CCI……..148
Tabla 75. Relación entre los síntomas y el CCI en pacientes con CC……149
Tabla 76. Relación entre los síntomas y el CCI en pacientes con CR……149
Tabla 77. Relacion del CCI y la neoadyuvancia……149
Tabla 78. Relacion del CCI y la neoadyuvancia en pacientes con CC……150
Tabla 79. Relacion del CCI y la neoadyuvancia en pacientes con CR……150
Tabla 80. Relacion entre el tipo de abordaje y el CCI……150
Tabla 81. Relacion entre el tipo de abordaje y el CCI en pacientes con CC…...151

Tabla 82. Relacion entre el tipo de abordaje y el CCI en pacientes con CR…...151

Tabla 83. Desripción de la estancia……151

Tabla 84. Relacion de la Estancia con el CCI……152

Tabla 85. Relacion de la Estancia con el CCI en pacientes con CC……153

Tabla 86. Relacion de la Estancia con el CCI en pacientes con CR……153

Tabla 87. Distribución según el estadio patológico……154

Tabla 88. Distribución según el estadio patológico agrupados……154

Tabla 89. Distribución según el estadio patológico en pacientes con CC y CR.155

Tabla 90. Distribución según el estadio patológico agrupados en pacientes con CC……155

Tabla 91. Distribución según el estadio patológico agrupados en pacientes con CR……155

Tabla 92. Relación entre el GPS y el tamaño tumoral (cT)……..156

Tabla 93. Relación entre el GPS y el tamaño tumoral (cT) en pacientes con CC……157

Tabla 94. Relación entre el GPS y el tamaño tumoral (cT) en pacientes con CR……157

Tabla 95. Relación entre el GPS y los ganglios patologicos (cN)……157

Tabla 96. Relación entre el GPS y los ganglios patológicos (cN) en pacientes con CC……158

Tabla 97. Relación entre el GPS y los ganglios patologicos (cN) en pacientes con CR……158

Tabla 98. Relación entre el GPS y las metástasis (cM)……158

Tabla 99. Relación entre el GPS y las metástasis (cM) en pacientes con CC…159

Tabla 100. Relación entre el GPS y las metástasis (cM) en pacientes con CR.159

Tabla 101. Relación entre el GPS y el tamaño tumoral (pT)……159
Tabla 102. Relación entre el GPS y el tamaño tumoral (pT) en pacientes con CC……160
Tabla 103. Relación entre el GPS y el tamaño tumoral (pT) en pacientes con CR……160
Tabla 104. Relación entre el GPS y los ganglios patologicos (pN)……160
Tabla 105. Relación entre el GPS y los ganglios patológicos (pN) en pacientes con CC……161
Tabla 106. Relación entre el GPS y los ganglios patologicos (pN) en pacientes con CR……161
Tabla 107. Relación entre el GPS y las metástasis (pM)……..161
Tabla 108. Relación entre el GPS y las metástasis (pM) en pacientes con CC……162
Tabla 109. Relación entre el GPS y las metástasis (pM) en pacientes con CR……162
Tabla 110. Relación entre el GPSm y el tamaño tumoral (cT)……163
Tabla 111. Relación entre el GPSm y el tamaño tumoral (cT) en pacientes con CC……163
Tabla 112. Relación entre el GPSm y el tamaño tumoral (cT) en pacientes con CR……163
Tabla 113. Relación entre el GPSm y los ganglios patologicos (cN)……..164
Tabla 114. Relación entre el GPSm y los ganglios patológicos (cN) en pacientes con CC……164
Tabla 115. Relación entre el GPSm y los ganglios patologicos (cN) en pacientes con CR……164

Tabla 116. Relación entre el GPSm y las metástasis (cM)……...165

Tabla 117. Relación entre el GPSm y las metástasis (cM) en pacientes con CC……165

Tabla 118. Relación entre el GPSm y las metástasis (cM) en pacientes con CR……165

Tabla 119. Relación entre el GPSm y el tamaño tumoral (pT)……166

Tabla 120. Relación entre el GPSm y el tamaño tumoral (pT) en pacientes con CC……166

Tabla 121. Relación entre el GPSm y el tamaño tumoral (pT) en pacientes con CR……166

Tabla 122. Relación entre el GPSm y los ganglios patologicos (pN)……..167

Tabla 123. Relación entre el GPSm y los ganglios patológicos (pN) en pacientes con CC……167

Tabla 124. Relación entre el GPSm y los ganglios patologicos (pN) en pacientes con CR……167

Tabla 125. Relación entre el GPSm y las metástasis (pM)……...168

Tabla 126. Relación entre el GPS y las metástasis (pM) en pacientes con CC.168

Tabla 127. Relación entre el GPS y las metástasis (pM) en pacientes con CR.168

Tabla 128. Relación entre el COP NRL y el tamaño tumoral (cT)……...169

Tabla 129. Relación entre el COP NRL y el tamaño tumoral (cT) en pacientes con CC……169

Tabla 130. Relación entre el COP NRL y el tamaño tumoral (cT) en pacientes con CR……170

Tabla 131. Relación entre el COP NRL y los ganglios patologicos (cN)……170

Tabla 132. Relación entre el COP NRL y los ganglios patológicos (cN) en pacientes con CC……...170
Tabla 133. Relación entre el COP NRL y los ganglios patologicos (cN) en pacientes con CR……...171
Tabla 134. Relación entre el COP NRL y las metástasis (cM)……171
Tabla 135. Relación entre el COP NRL y las metástasis (cM) en pacientes con CC……171
Tabla 136. Relación entre el COP NRL y las metástasis (cM) en pacientes con CR……172
Tabla 137. Relación entre el COP NRL y el tamaño tumoral (pT)……...172
Tabla 138. Relación entre el COP NRL y el tamaño tumoral (pT) en pacientes con CC……172
Tabla 139. Relación entre el COP NRL y el tamaño tumoral (pT) en pacientes con CR……173
Tabla 140. Relación entre el COP NRL y los ganglios patologicos (pN)……173
Tabla 141. Relación entre el COP NRL y los ganglios patológicos (pN) en pacientes con CC……...173
Tabla 142. Relación entre el COP NRL y los ganglios patologicos (pN) en pacientes con CR……...174
Tabla 143. Relación entre el COP NRL y las metástasis (pM)……174
Tabla 144. Relación entre el COP NRL y las metástasis (pM) en pacientes con CC……174
Tabla 145. Relación entre el COP NRL y las metástasis (pM) en pacientes con CR……175
Tabla 146. Relación entre el CAR y NRL con el tamaño tumoral (cT)……176

Tabla 147. Relación entre el CAR y NRL con el tamaño tumoral (cT) en pacientes con CC……177
Tabla 148. Relación entre el CAR y NRL con el tamaño tumoral (cT) en pacientes con CR……178
Tabla 149. Relación entre el CAR y NRL con los ganglios patologicos (cN)….179
Tabla 150. Relación entre el CAR y NRL con los ganglios patológicos (cN) en pacientes con CC……...179
Tabla 151. Relación entre el CAR y NRL con los ganglios patologicos (cN) en pacientes con CR……...180
Tabla 152. Relación entre el CAR y NRL con las metástasis (cM)……..180
Tabla 153. Relación entre el CAR y NRL con las metástasis (cM) en pacientes con CC……181
Tabla 154. Relación entre el CAR y NRL con las metástasis (cM) en pacientes con CR……181
Tabla 155. Relación entre el CAR y NRL con el tamaño tumoral (pT)……182
Tabla 156. Relación entre el CAR y NRL con el tamaño tumoral (pT) en pacientes con CC……183
Tabla 157. Relación entre el CAR y NRL con el tamaño tumoral (pT) en pacientes con CR……184
Tabla 158. Relación entre el CAR y NRL con los ganglios patologicos (pN)….184
Tabla 159. Relación entre el CAR y NRL con los ganglios patológicos (pN) en pacientes con CC……...185
Tabla 160. Relación entre el CAR y NRL con los ganglios patologicos (pN) en pacientes con CR……...185
Tabla 161. Relación entre el CAR y NRL con las metástasis (pM)……..186

Tabla 162. Relación entre el CAR y NRL con las metástasis (pM) en pacientes con CC……186
Tabla 163. Relación entre el CAR y NRL con las metástasis (pM) en pacientes con CR……186
Tabla 164. Relación entre el índice nutricional ONODERA y el estadio tumoral clínico y patológico……188
Tabla 165. Relación entre el índice nutricional ONODERA con el tamaño tumoral (cT) en pacientes con CC……..189
Tabla 166. Relación entre el índice nutricional ONODERA con los ganglios patológicos (cN) en pacientes con CC……189
Tabla 167. Relación entre índice nutricional ONODERA con las metástasis (cM) en pacientes con CC……..189
Tabla 168. Relación entre el índice nutricional ONODERA con el tamaño tumoral (pT) en pacientes con CC……..190
Tabla 169. Relación entre índice nutricional ONODERA con los ganglios patológicos (pN) en pacientes con CC……190
Tabla 170. Relación entre índice nutricional ONODERA con las metástasis (pM) en pacientes con CC……..190
Tabla 171. Relación entre el índice nutricional ONODERA con el tamaño tumoral (cT) en pacientes con CR……..190
Tabla 172. Relación entre el índice nutricional ONODERA con los ganglios patológicos (cN) en pacientes con CR……191
Tabla 173. Relación entre índice nutricional ONODERA con las metástasis (cM) en pacientes con CR……..191

Tabla 174. Relación entre el índice nutricional ONODERA con el tamaño tumoral (pT) en pacientes con CR……..191
Tabla 175. Relación entre índice nutricional ONODERA con los ganglios patológicos (pN) en pacientes con CR……192
Tabla 176. Relación entre índice nutricional ONODERA con las metástasis (pM) en pacientes con CR……..192
Tabla 177. Relación entre el NRL con el tamaño tumoral (cT) según el punto de corte de la bibliografía……193
Tabla 178. Relación entre el NRL con los ganglios patológicos (cN) según el punto de corte de la bibliografía……193
Tabla 179. Relación entre el NRL con las metástasis (cM) según el punto de corte de la bibliografía……193
Tabla 180. Relación entre el NRL con el tamaño tumoral (pT) según el punto de corte de la bibliografía……194
Tabla 181. Relación el NRL con los ganglios patológicos (pN) según el punto de corte de la bibliografía……194
Tabla 182. Relación entre el NRL con las metástasis (pM) según el punto de corte de la bibliografía……194
Tabla 183. Relación entre el CAR con el tamaño tumoral (cT) según el punto de corte de la bibliografía……195
Tabla 184. Relación entre el CAR con los ganglios patológicos (cN) según el punto de corte de la bibliografía……195
Tabla 185. Relación entre el CAR con las metástasis (cM) según el punto de corte de la bibliografía……195

Tabla 186. Relación entre el CAR con el tamaño tumoral (pT) según el punto de corte de la bibliografía……196
Tabla 187. Relación el CAR con los ganglios patológicos (pN) según el punto de corte de la bibliografía……196
Tabla 188. Relación entre el CAR con las metástasis (pM) según el punto de corte de la bibliografía……196
Tabla 189. Relación entre el ONODERA con el tamaño tumoral (cT) según el punto de corte de la bibliografía……197
Tabla 190. Relación entre el ONODERA con los ganglios patológicos (cN) según el punto de corte de la bibliografía……197
Tabla 191. Relación entre el ONODERA con las metástasis (cM) según el punto de corte de la bibliografía……..198
Tabla 192. Relación entre el ONODERA con el tamaño tumoral (pT) según el punto de corte de la bibliografía……198
Tabla 193. Relación el ONODERA con los ganglios patológicos (pN) según el punto de corte de la bibliografía……198
Tabla 194. Relación entre el ONODERA con las metástasis (pM) según el punto de corte de la bibliografía……..199
Tabla 195. Relación de el GPS preoperatorio y el CCI……..200
Tabla 196. Relación de el GPS preoperatorio y el CCI en pacientes con CC….200
Tabla 197. Relación de el GPS preoperatorio y el CCI en pacientes con CR….200
Tabla 198. Relación de el GPSm preoperatorio y el CCI……..200
Tabla 199. Relación de el GPSm preoperatorio y el CCI en pacientes con CC.201
Tabla 200. Relación de el GPSm preoperatorio y el CCI en pacientes con CR.201
Tabla 201. Relación de el COPNRL preoperatorio y el CCI……201

Tabla 202. Relación de el COPNRL preoperatorio y el CCI en pacientes con CC…….201
Tabla 203. Relación de el COPNRL preoperatorio y el CCI en pacientes con CR…….202
Tabla 204. Relación de el NRL, CAR y ONODERA preoperatorio y el CCI……202
Tabla 205. Relación de el NRL, CAR y ONODERA preoperatorio y el CCI en pacientes con CC……...203
Tabla 206. Relación de el NRL, CAR y ONODERA preoperatorio y el CCI en pacientes con CR……...203
Tabla 207. Relación entre el NRL CCI según el punto de corte de la bibliografía……...204
Tabla 208. Relación entre el NRL con los ganglios patológicos (cN) según el punto de corte de la bibliografía……204
Tabla 209. Relación entre el CAR con el CCI según el punto de corte de la bibliografía……..……204
Tabla 210. Relación el ONODERA con el CCI según el punto de corte de la bibliografía……...204
Tabla 211. Relación entre el NRL con el CCI según el punto de corte de la bibliografía en pacientes con CC……..205
Tabla 212. Relación entre el NRL con CCI según el punto de corte de la bibliografía en pacientes con CC……..205
Tabla 213. Relación el CAR con el CCI según el punto de corte de la bibliografía en pacientes con CC……..205
Tabla 214. Relación el ONODERA con el CCI según el punto de corte de la bibliografía en pacientes con CC……..205

Tabla 215. Relación entre el NRL con el CCI según el punto de corte de la bibliografía en pacientes con CR……..206
Tabla 216. Relación entre el NRL con CCI según el punto de corte de la bibliografía en pacientes con CR……..206
Tabla 217. Relación el CAR con el CCI según el punto de corte de la bibliografía en pacientes con CR……..206
Tabla 218. Relación el ONODERA con el CCI según el punto de corte de la bibliografía en pacientes con CR……..206
Tabla 219. Relación entre el CCI con el tamaño tumoral (cT)……207
Tabla 220. Relación entre el CCI con los ganglios patológicos (cN)……...207
Tabla 221. Relación entre el CCI con las metástasis (cM)……207
Tabla 222. Relación entre el CCI con el tamaño tumoral (cT) en pacientes con CC……208
Tabla 223. Relación entre el CCI con los ganglios patológicos (cN) en pacientes con CC……208
Tabla 224. Relación entre el CCI con las metástasis (cM) en pacientes con CC……208
Tabla 225. Relación entre el CCI con el tamaño tumoral (cT) en pacientes con CR……208
Tabla 226. Relación entre el CCI con los ganglios patológicos (cN) en pacientes con CR……209
Tabla 227. Relación entre el CCI con las metástasis (cM) en pacientes con CR……209
Tabla 228. Relación entre el CCI con el tamaño tumoral (pT)……..209
Tabla 229. Relación el CCI con los ganglios patológicos (pN)……210

Tabla 230. Relación entre el CCI con las metástasis (pM)……210

Tabla 231. Relación entre el CCI con el tamaño tumoral (pT) en pacientes con CC……210

Tabla 232. Relación el CCI con los ganglios patológicos (pN) en pacientes con CC……210

Tabla 233. Relación entre el CCI con las metástasis (pM) en pacientes con CC……211

Tabla 234. Relación entre el CCI con el tamaño tumoral (pT) en pacientes con CR……211

Tabla 235. Relación el CCI con los ganglios patológicos (pN) en pacientes con CR……211

Tabla 236. Relación entre el CCI con las metástasis (pM) en pacientes con CR……211

Tabla 237. Relación del estadio clinico y el CCI……212

Tabla238. Relación del estadio clinico y el CCI en pacientes con CC……213

Tabla 239. Relación del estadio clinico y el CCI en pacientes con CR……214

Tabla 240. Relación del estadio patológico y el CCI……..215

Tabla 241. Relación del estadio patológico y el CCI en pacientes con CC…….216

Tabla.242 Relación del estadio patológico y el CCI en pacientes con CR…….216

Índice de Gráficos

Gráfico 1. Gráficos de cajas y bigotes…….107

Gráfico 2. Distribución por edad……...110

Grafico 3. Distribución por sexo……111

Gráfico 4. Ditribución del peso……..112

Gráfico 5. Distribuciónn de la talla……112

Gráfico 6. Distribución del IMC…….113

Grafico 7. Distribución del peso en categorías de OMS……114

Grafico 8. Descripcion del IMC en los pacientes con CC y recto…….114

Gráfico 9. Distribución del ASA……115

Gráfico 10. Distribución de la localización del tumor…….117

Gráfico 11. Distribución de los pacientes según la presentación clínica…….119

Gráfico 12. Distribución de la Neoadyuvancia……137

Gráfico 13. Distribución del tipo de cirugía……..138

Gráfico 14. Distribución de la adyuvancia……...138

Gráfico 15. Distribución del CCI……144

Gráfico 16. Desripción de la estancia……..152

I. INTRODUCCIÓN

El CCR (cáncer colorrectal) es un importante problema sociosanitario ya que es uno de los cánceres más frecuentes en la población española, lo que ha justificado la creación de programas de cribado poblacional (1). Así mismo las posibles complicaciones derivadas de la cirugía pueden suponer un peor pronóstico y elevar el coste sanitario (2) por lo que la identificación de pacientes con alto riesgo de desarrollarlas puede ayudar a mejorar los resultados y a disminuir los costes.

La relación entre el estado inflamatorio y nutricional y el cáncer es objeto de estudio en la actualidad, en donde la interacción entre el tumor y el huésped genera una reacción inflamatoria sistémica mediante diversos mecanismos inmunológicos y neuroendocrinos contribuyendo a la proliferación tumoral y al desarrollo de complicaciones con graves consecuencias para el paciente (3).

Estos hallazgos han llevado a la creación de diferentes índices para valorar adecuadamente el estado nutricional e inflamatorio en el paciente con cáncer, que son fácilmente calculables a partir de los parámetros analíticos realizados de rutina en la valoración preoperatoria de los pacientes. La mayoría de los estudios relacionados con estos índices se han centrado en analizar su influencia en la supervivencia. Son pocos los trabajos que han examinado su influencia sobre la aparición de complicaciones postoperatorias y su relación con los estadios clínicos y patológicos.

Las evaluaciones objetivas y reproducibles de la morbilidad postoperatoria son fundamentales para la evaluación confiable de los procedimientos quirúrgicos y el control de calidad (4). Actualmente, el sistema de clasificación de complicaciones más utilizado es la clasificación Clavien-Dindo descrita en 2004, reevaluada y validada 5 años después. Esta clasifica las complicaciones según la gravedad dentro de los 5 grados, según el tratamiento aplicado para corregir cada complicación. Sin embargo, la tabulación completa de complicaciones múltiples es engorrosa y solo informa del grado más alto de complicaciones. Por lo tanto, la clasificación de Clavien-Dindo puede no representar el espectro completo de la morbilidad postoperatoria y subestimar la morbilidad en muchos estudios (5).

A raiz de esto se desarrolló una nueva métrica, el Índice Comprehensivo de Complicaciones (CCI®), que integra en una sola fórmula todas las complicaciones registradas ponderadas por la gravedad, facilitando las comparaciones de pacientes con más de una complicación, ya que todos los eventos postoperatorios, incluida su gravedad respectiva, se tienen en cuenta para su cálculo (4).

Asi mismo existe una creciente apreciación de que las complicaciones postoperatorias no solo tienen un impacto directo en los resultados del paciente, sino que también, a través de una posible respuesta inflamatoria sistémica (SIR) o una respuesta inmunológica deteriorada, pueden afectar el pronóstico específico del cáncer (6).

El tratamiento quirúrgico del CCR está inherentemente asociado con un mayor riesgo de infección y a menudo se realiza en pacientes con comorbilidades significativas. Por lo que la aparición de complicaciones postoperatorias es frecuente y se podrían asociar con un aumento de la mortalidad. La relación entre la morbilidad postoperatoria y los TNM clínico y patologico es poco clara (7).

A pesar de las mejoras en el tratamiento de CCR, los resultados siguen siendo inadecuados para un gran número de pacientes. La inflamación, las reacciones inmunes, las respuestas antitumorales, son una parte fundamental del CCR y tienen una influencia significativa en el desarrollo, crecimiento y diseminación del tumor. Además, la microbiota intestinal podría tener un papel en el desarrollo de CCR debido a la inducción de inflamación crónica (7).

La respuesta inmune antitumoral, realizada principalmente por linfocitos T NK y CD8 + , tiene un efecto beneficioso y sus características se pueden utilizar para mejorar el pronóstico. Además, se realizan esfuerzos para encontrar formas de facilitar estas reacciones y se utilizan como una herramienta de terapia inmunológica (3).

Por el contrario, se ha demostrado que las respuestas inmunes pro-tumorales mediadas por TAM, células T reguladoras, MDSC y TMI facilitan la progresión del cáncer. Por lo tanto, es un área de investigación prometedora que podría resultar en comprender la forma en que podemos cambiar el equilibrio de

las respuestas antitumorales y protumorales a nuestro favor y mejorar el tratamiento del CCR (3).

La reacción inflamatoria local ha demostrado ser beneficiosa en el caso de CCR. Su intensidad se puede evaluar con herramientas como el *inmunoscore* para mejorar el pronóstico además del sistema de estadificación TNM. Por el contrario, la reacción inflamatoria sistémica se asocia con una respuesta pro-tumoral y un peor pronóstico para los pacientes con CCR. Además de los puntajes SIR ya establecidos como mGPS, las relaciones celulares estudiadas más recientemente como NLR, PLR y LMR han mostrado un buen valor pronóstico. El siguiente paso es dilucidar el marcador más preciso y determinar su valor de corte, de modo que esta herramienta prometedora pueda usarse en la práctica clínica y ayudar a la toma de decisiones (8).

1.CÁNCER COLORRECTAL

1.1 EPIDEMIOLOGIA DEL CÁNCER COLORRECTAL

El cáncer es un problema de salud pública a nivel mundial. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) representa la tercera causa de muerte en todo el mundo y la segunda en los países desarrollados, únicamente superada por las enfermedades cardiovasculares. A nivel mundial el CCR es el cuarto cáncer más frecuente tomando en cuenta ambos sexos (1.360.000, 9,7% del total), superado por el cáncer de mama, próstata y pulmón (9).

En Estados unidos se diagnostican 145,600 casos nuevos de CCR anualmente; 101,420 de cánceres de colon y 44,180 cánceres de recto (10). La mortalidad por CCR ha disminuido progresivamente desde 1990 aproximadamente 2,5-3% por año, pero sigue siendo la tercera causa más común de muerte por cáncer en las mujeres y la segunda en los hombres (11).

Esta tendencia tambien se ha observado en España a partir de 1995 probablemente relacionada con la mejoría en el diagnostico y el tratamiento del CCR (12). En España, en el año 2014 se estima que se produjeron 241.284 casos de cáncer, 145.813 en hombres y 95.471 en mujeres. Globalmente, el CCR es el cáncer más frecuente, con un total de 39.553 nuevos casos, y pasa a ocupar la segunda posición entre los hombres (12). En 2014, ocurrieron 9.244 muertes por CCR en varones y 6.205 en mujeres en España.

La incidencia del CCR varia en función de la edad, incrementándose de forma notoria a partir de los 50 años. El progresivo envejecimiento de la población, la exposición a riesgos ambientales y, más recientemente, el cribado de CCR, influyen de forma muy marcada en la evolución del número de casos. Un desarrollo precoz del CCR indica una mayor probabilidad de que exista un componente hereditario. La forma hereditaria más frecuente es el síndrome de Lynch. Se estima que representa entre el 2 y el 5 % de todos los CCR (12).

El CCR se diagnostica después de la aparición de los síntomas, o en los programas de cribado mediante una colonoscopia de detección o pruebas de sangre oculta en las heces (SOH). La detección de individuos asintomáticos con CCR mediante cribado diagnostica neoplasias malignas asintomáticas en etapa temprana y mejora la mortalidad (13).

Históricamente, la incidencia del CCR izquierdo (colon descendente, sigma y recto) ha sido más elevada que la del CCR derecho (ciego, colon ascendente y colon transverso). Cifras recientes de la American Cáncer Society confirman esta mayor proporción del CCR izquierdo (51 %) en comparación con el derecho (42 %). Sin embargo, la incidencia del CCR derecho se ha ido incrementando en los últimos años, este aumento y esta tendencia podrían atribuirse a las diferencias en los factores anatómicos, la exposición a factores ambientales y hereditarios y a que los mecanismos genéticos y epigenéticos conducen a diferentes vías moleculares en la carcinogénesis del CCR (14)

La incidencia de CCR en hombres y mujeres menores de 50 años ha estado aumentando constantemente a una tasa del 2,15 por año entre 1992 y 2012 (9). Estos aumentos están impulsados principalmente por cánceres del lado izquierdo en general y cáncer rectal en particular (3.9% por año) (15). Más del 86% de los diagnosticados menores de 50 años son sintomáticos en el momento del diagnóstico, y esto se asocia con un estadio más avanzado y con resultados más precarios (16).

El estudio EUROCARE-5 (European Cancer Registry Study of Survival and Care of Cancer Patients) muestra que la supervivencia media a los 5 años ajustada por edad para los pacientes adultos (> de 15 años) diagnosticados entre 2000 y 2007 presenta marcadas diferencias entre la población europea. EUROCARE-5 muestra que la tasa de supervivencia relativa a los 5 años para el CC varia del 42,9 al 62,2 % y para CR del 36,1 al 73,2%, con grandes variaciones incluso dentro de las principales regiones europeas de EUROCARE. En España la supervivencia de CC se sitúa en la media de Europa y para el CR muy discretamente por encima (17).

1.2 FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR CCR

El CCR evoluciona lentamente en el transcurso de varios años, a partir casi siempre de la formación previa de un pólipo adenomatoso. El período de transformación de adenoma de pequeño tamaño a CCR avanzado dura aproximadamente 10 años. Un pólipo adenomatoso es una neoplasia benigna que protruye hacia la luz intestinal, originada por una proliferación celular

incontrolada del epitelio de la mucosa del colon. La probabilidad de transformación maligna está relacionada directamente con el tamaño del pólipo (a mayor tamaño, mayor riesgo), la proporción de componente velloso y la presencia de displasia (18).

Los factores ambientales y genéticos pueden aumentar la probabilidad de desarrollar CCR. Aunque la susceptibilidad hereditaria produce los aumentos más notables del riesgo, la mayoría de los CCR son esporádicos (19).

Los factores que actualmente influyen en las recomendaciones de detección de CCR se modifican para miembros de familias con síndromes de CC hereditario, en pacientes con antecedentes personales o familiares de CCR y en pacientes con adenomas y enfermedad inflamatoria intestinal, así como en aquellos que han estado expuestos a radiación (19).

Síndromes de CCR hereditario

Los avances en la patogenia molecular del CCR han permitido identificar varios trastornos genéticos específicos, la mayoría de los cuales se heredan de forma autosómica dominante y se asocian con un riesgo muy alto de desarrollar CC. La poliposis adenomatosa familiar (PAF) y el síndrome de Lynch (cáncer colorrectal hereditario no poliposo [CCRHNP]) son los síndromes de CC familiar más comunes, pero en conjunto estas dos afecciones representan solo alrededor del 5% de los casos de CCR, la mayoría de los cuales son síndrome de Lynch (20).

Síndromes de poliposis adenomatosa

Poliposis adenomatosa familiar

La PAF y sus variantes (síndrome de Gardner, síndrome de Turcot y poliposis adenomatosa familiar atenuada [PAFA]) representan menos del 1 % de los CCR. En la PAF típica, numerosos adenomas colónicos aparecen durante la infancia. Los síntomas aparecen a los 16 años (edad media) y el CC se presenta en el 90 % de los individuos no tratados antes de los 45 años. La PAFA conlleva un alto riesgo de CCR (aunque su incidencia no está tan bien definida), pero se caracteriza por un menor número de adenomas y una edad promedio mayor de diagnóstico de cáncer (54 años) (21).

La PAF es causada por mutaciones en la línea germinal en el gen de la poliposis colónica adenomatosa (APC) que se encuentra en el cromosoma 5. El mismo gen está involucrado en la forma atenuada (PAFA), pero los sitios de las mutaciones del gen APC son diferentes (21).

Poliposis asociada a MUTYH (PAM)

La PAM es un síndrome autosómico recesivo debido a mutaciones en la línea germinal bialélica en el homólogo MUTYH del gen de reparación por escisión de bases (MUTYH). El fenotipo es variable, pero puede presentarse con un fenotipo de poliposis; típicamente con menos de 500 adenomas. El sistema de reparación de escisión base repara mutaciones debidas al daño oxidativo del

ADN, y el gen APC parece ser particularmente susceptible a dicho daño. Por lo tanto, el fallo del sistema de reparación de la escisión de la base a menudo conduce a mutaciones somáticas en el gen APC, especialmente transversales G: C a T: A, que pueden conducir a un fenotipo de poliposis. Cada vez más informes sugieren que las mutaciones de la línea germinal en estos genes MUTYH pueden explicar una fracción sustancial de los CCR familiares que ocurren en ausencia de un síndrome familiar dominantemente heredado, y que un número significativo de portadores bialélicos se presentan con cáncer sin poliposis asociada, lo que hace su fenotipo muy difícil de identificar (22).

Síndrome de Lynch

El síndrome de Lynch o CCRHNP es un síndrome autosómico dominante, más común que la PAF y representa aproximadamente el 3% de todos los adenocarcinomas de colon (23).

El término síndrome de Lynch actualmente se reserva para las familias que se ha determinado genéticamente que tienen un defecto causante de la enfermedad en uno de los genes de reparación del desemparejamiento del ADN (RMM), más comúnmente hMLH1, hMSH2, hMSH6 o hPMS2. Como regla general, tienen una mutación germinal en un alelo de un gen MMR, y el segundo alelo está inactivado somáticamente en los pacientes con CCR por mutación somática, pérdida de heterocigosidad o silenciamiento epigenético por hipermetilación del promotor. Como resultado, los CCR del síndrome de Lynch

han alterado la RMM del ADN, son hipermutables y tienen microsatélites inestables (23).

Los CCR que se desarrollan en pacientes con síndrome de Lynch se caracterizan por una edad de inicio temprana y un predominio de lesiones del lado derecho. La edad promedio en el momento del diagnóstico inicial de cáncer es de alrededor de 48 años, y algunos pacientes se presentan alrededor de los 20 años. Aproximadamente el 10% tendrá cánceres sincrónicos o metacrónicos. La probabilidad de desarrollar CCR metacrónico en los que se han sometido a una resección segmentaria es alta: 16% a los 10 años, aumentando a 62% a los 30 años después de la resección primaria(24).

Los cánceres extracolónicos son muy comunes en el síndrome de Lynch, particularmente el carcinoma endometrial, que puede ocurrir hasta en un 60% de portadoras de mutaciones en algunas familias. Otros sitios con mayor riesgo de formación de neoplasias incluyen el ovario, el estómago, el intestino delgado, el sistema hepatobiliar, el cerebro, la pelvis renal o el uréter, y posiblemente la mama y la próstata (23).

Los criterios de Ámsterdam I se propusieron para identificar a los individuos que probablemente serían portadores de mutaciones para el síndrome de Lynch. Estos criterios requieren la presencia de CCR de inicio joven además de un historial familiar de CCR de tres famliares que involucren a dos generaciones sucesivas, estos criterios se modificaron posteriormente para incluir otras neoplasias malignas asociadas con el síndrome de Lynch. De

acuerdo con los criterios de Amsterdam II, el síndrome de Lynch debe sospecharse en familias que cumplan con todos los siguientes criterios:

● Tres o más familiares con cánceres asociados con el síndrome de Lynch histológicamente verificado (CCR, cáncer del endometrio o intestino delgado, carcinoma de células de transición del uréter o pelvis renal), uno de los cuales es un pariente de primer grado de los otros dos y se ha excluido la PAF.

● Cánceres asociados con el síndrome de Lynch que involucran al menos dos generaciones.

● Uno o más cánceres fueron diagnosticados antes de los 50 años (24).

Síndromes de poliposis hamartomatosa.

Existen dos sindromes: poliposis juvenil y Peutz Jeghers.

El síndrome de Poliposis Juvenil constituye una enfermedad autosómica dominante que aparece en una de cada 15.000-50.000 personas. Los genes involucrados son SMAD4 y BMPR1A. Supone un riesgo elevado de CCR y de cáncer duodenal, gástrico o pancreático. Se asocia a la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (enfermedad de Rendu-Osler-Weber) y a otras malformaciones arterio-venosas. Se debe realizar una colonoscopia cada 2 años desde los 15 años y una endoscopia alta cada 2 años desde los 25 años(25).

El síndrome de Peutz-Jeghers es una enfermedad autosómica dominante pero que hasta en un 40% de los casos puede originarse de Novo. Se manifiesta

en una de cada 50.000-200.000 personas. El gen más habitualmente afectado es STK11. Implica el desarrollo de pólipos hamartomatosos a lo largo de todo el tracto digestivo, principalmente a nivel de yeyuno. Genera un riesgo elevado de padecer diversos cánceres: colorrectal, mama, gástrico, ginecológicos y de páncreas. En cuanto al seguimiento de las posibles manifestaciones digestivas, se debe realizar cada 3 años una colonoscopia, una gastroscopia, y tránsito baritado, cápsula endoscópica o resonancia magnética nuclear (RMN). En cuanto al seguimiento ginecologico requiere, mamografía y ecografía mamaria anual desde los 30 años, y una exploración pélvica cada 2 años desde los 18 años (25).

Antecedentes personales o familiares de CCR esporádicos o pólipos adenomatosos

Los pacientes con antecedentes personales de CCR o pólipos adenomatosos del colon tienen riesgo de desarrollar CC en el futuro. En pacientes sometidos a resección de un solo CCR, los cánceres metacrónicos primarios se desarrollan en 1.5 a 3% de los pacientes en los primeros cinco años postoperatorios (26).

Una historia personal de pólipos adenomatosos grandes (> 1 cm) y pólipos con histología vellosa o tubulovellosa o con displasia de alto grado también aumenta el riesgo de CCR, particularmente si es múltiple. El riesgo relativo varía de aproximadamente 3.5 a 6.5 % (27).

Los antecedentes familiares también son un factor de riesgo importante incluso fuera de los síndromes con una predisposición genética definida. Tener un único pariente de primer grado afectado con CCR aumenta el riesgo aproximadamente el doble que el de la población general. El riesgo aumenta aún más si dos parientes de primer o segundo grado, uno o más familiares de primer o segundo grado de ambos lados de la familia tienen CCR o si el caso índice se diagnostica por debajo de los 50 años (26).

Las personas que tienen un pariente de primer grado con antecedentes documentados de adenoma avanzado deben ser evaluadas de manera similar a aquellas con antecedentes familiares de CCR (27).

Enfermedad inflamatoria intestinal

Colitis ulcerosa

Existe una asociación bien documentada entre la colitis ulcerosa crónica y la neoplasia colónica, siendo la extensión, la duración y la actividad de la enfermedad los principales determinantes. La pancolitis confiere un aumento de 5 a 15 veces en el riesgo en comparación con la incidencia esperada en la población general (28).

La enfermedad que se limita al lado izquierdo del colon se asocia con un riesgo relativo de tres veces superior de para desarrollar CCR. Existen pruebas de que algunos tratamientos para la colitis inflamatoria pueden disminuir el riesgo

de CCR y la enfermedad inactiva conlleva menos riesgo que la enfermedad crónica activa, justificando una reducción en la frecuencia de la vigilancia (28).

Se estima una incidencia de CCR de aproximadamente 0.5% por año para sujetos con una duración de enfermedad entre 10 y 20 años, aumentando 1% por año a partir de entonces. El aumento en el riesgo de CCR comienza aproximadamente de 8 a 10 años después del diagnóstico inicial de pancolitis, y de 15 a 20 años para la colitis limitada al colon izquierdo. La probabilidad de desarrollar cáncer aumenta con la duración de la enfermedad y en aquellos con inflamación activa; en la cuarta década de la enfermedad alcanza hasta el 30 % en pacientes con pancolitis (28).

Enfermedad de Crohn

Aunque hay muchos menos datos, parece que la pancolitis debida a la enfermedad de Crohn se asocia con un riesgo relativo similar de malignidad del colon como la colitis ulcerosa extensa, aunque los datos son menos consistentes. Las recomendaciones de los grupos de expertos varían para la enfermedad de Crohn donde hay menos afectación colónica, pero la mayoría de las guías recomiendan la vigilancia cuando se trata de un tercio o más de la mucosa colónica(29).

Radiación abdominal

Los adultos supervivientes a un cáncer infantil que recibieron radiación abdominal tienen un riesgo significativamente mayor de neoplasmas gastrointestinales posteriores, que la mayoría de ellos son CCR. Las pautas del Children's Oncology Group recomiendan la colonoscopia cada 5 años para sobrevivientes de cáncer infantil que recibieron 30 Gy o más de radiación abdominal, con exámenes de detección que comienzan 10 años después de la radiación o a los 35 años, lo que ocurra más tarde (30).

Otros factores que pueden influir en las recomendaciones de detección

Raza

Los afroamericanos tienen las tasas de CCR más altas de todos los grupos étnicos en los Estados Unidos. La mortalidad por CCR es aproximadamente 20 % mayor en los afroamericanos. Además, los CCR ocurren a una edad más temprana y hay una mayor frecuencia en menores de 50 años. También parece haber una distribución más proximal. No está claro si estas diferencias raciales son biológicas o se deben a las menores tasas de acceso a la detección y polipectomía entre los afroamericanos en los Estados Unidos (31).

Sexo

La mortalidad por CCR es aproximadamente un 25% mayor en los hombres que en las mujeres, y tanto los adenomas colónicos como los CCR

parecen tener una distribución más proximal en las mujeres, particularmente en las mujeres posmenopáusicas (31).

Acromegalia

La mayoría de los informes sugieren que los adenomas colónicos y el CCR se producen con mayor frecuencia en pacientes con acromegalia, especialmente en aquellos con enfermedad no controlada (32).

Trasplante renal

El trasplante renal, en asociación con la inmunosupresión a largo plazo, se ha relacionado con un mayor riesgo de CCR. En general, las tasas de cáncer en los receptores de trasplante renal son similares a las de los individuos no trasplantados. Sin embargo, muchos receptores de trasplante renal tienen comorbilidades que deben tener en cuenta en las decisiones de detección de CCR (33).

Factores de riesgo que no alteran las recomendaciones de detección

Hay una gran cantidad de factores clínicos ambientales y de estilo de vida que se asocian con un riesgo pequeño y/o incierto de CCR. Aunque muchas de estas asociaciones se han observado consistentemente en estudios observacionales, la relación causal de estas asociaciones no se ha demostrado en gran medida.

En una revisión sistemática y un metanálisis de 13 estudios informaron que un aumento de peso entre la edad adulta temprana y mediana se asoció con un aumento modesto pero significativo en el riesgo de CCR. El riesgo fue más alto para aquellos en la categoría de aumento de peso más alto (34).

Un metanálisis de 14 estudios (6 casos y 8 cohortes) estimó que el riesgo de CC entre los diabéticos era aproximadamente 38% mayor que entre los no diabéticos y para el cáncer rectal fue un 20 % más alto (35). La hiperinsulinemia es un importante factor de crecimiento para las células de la mucosa colónica y estimula las células tumorales del colon (35).

El consumo a largo plazo de carnes rojas o procesadas parece estar asociado con un mayor riesgo de CCR, en particular para los tumores del lado izquierdo. La cocción a alta temperatura se ha implicado como una contribución al riesgo, tal vez por la producción de hidrocarburos poliaromáticos y otros carcinógenos producidos a partir de proteínas en el proceso de carbonización. La carne roja magra puede estar asociada con menos riesgo (36).

Un metanálisis de 106 estudios observacionales estimó que el riesgo de desarrollar CCR aumentó entre los fumadores de cigarrillos en comparación con aquellos que nunca fumaron. El riesgo de morir por CCR también aumentó entre los fumadores. Además, fumar puede aumentar el riesgo de CCR en pacientes con síndrome de Lynch (37)

En varios estudios se ha observado una asociación entre el consumo de alcohol y un mayor riesgo de CCR. Un metanálisis de 27 estudios de cohortes y 34 de casos y controles concluyó que, en comparación con los que nunca bebían, hubo un aumento significativo en el riesgo de CCR para moderado (dos a tres bebidas por día, riesgo relativo resumido (RR 1,21) y bebedores empedernidos (≥4 bebidas por día, RR 1.52), pero no bebedores livianos (≤1 bebida por día, RR 1.00). El riesgo elevado puede estar relacionado con la interferencia de la absorción de folato por el alcohol y la disminución del consumo de folato. El consumo excesivo de alcohol es un factor de riesgo potencialmente modificable establecido para otras enfermedades malignas, además del CCR, y también complica el tratamiento y los resultados del tratamiento al contribuir a hospitalizaciones más prolongadas, mayores costes de atención médica y una mayor mortalidad general y relacionada con el cáncer (38).

En una revisión de 107.859 hombres de 67 años en adelante con cáncer de próstata que se incluyeron en la base de datos de Vigilancia, Epidemiología e Informe de resultados finales/Medicare sugiere que la terapia de privación de andrógenos (TDA) a largo plazo también puede aumentar el riesgo de CCR (39).

Otros factores de riesgo

La presencia de enfermedad coronaria se ha asociado con un aumento del riesgo de CCR y adenomas avanzados (40).

Varios agentes bacterianos y virales (p. Ej., Streptococcus bovis, Helicobacter pylori, virus JC, virus del papiloma humano [VPH], Fusobacterium, colonización del intestino por cepas patógenas de E. coli, y disminución de la diversidad del microbioma bacteriano intestinal) se han propuesto como factores de riesgo para CCR. Algunos datos sugieren un papel potencial para la microbiota intestinal en la mediación de la asociación (41).

1.3 PATOGENIA DEL CCR

La mayoría de los CCR esporádicos y los que se desarrollan en paciente con PAF, la alteración genética inicial es la inactivación del gen APC seguida de la acumulación de mutaciones en oncogenes y genes oncosupresores. Estos tumores siguen la denominada vía supresora o de inestabilidad cromosómica, que se caracteriza por las pérdidas y ganancias de cromosomas enteros o de grandes fragmentos cromosómicos y se manifiesta como aneuploidia. Esta pérdida de fragmentos cromosómicos es la responsable de la inactivación de oncogenes (K-ras) y genes supresores (DCC, APC, TP53). Los tumores originados por esta asociación de alteraciones, denominada vía supresora, muestran entre sus características el ser aneuploides (inestabilidad cromosómica) (42).

Por el contrario, la mayoría de los tumores desarrollados en pacientes con CCRHNP y aproximadamente el 15% de los CCR esporádicos, siguen otra vía de carcinogénesis caracterizada por la alteración del sistema de reparación de errores durante la replicación del Ácido Desoxirribonucleico (ADN), controlado

por los genes MMR (mismatch repair), principalmente MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. Los tumores desarrollados por esta vía presentan cientos de mutaciones en secuencias altamente repetitivas denominadas microsatélites. Para denominarlos se han aplicado en la literatura diversos términos como tumores con inestabilidad de microsatélites (IMS), tumores con alteración de la vía reparadora (MMR), tumores con fenotipo RER (replication errors) o tumores con fenotipo mutador (43).

1.4 CLÍNICA DEL CCR

La forma de presentación depende, en gran medida, de la localización del tumor (44). Los síntomas están asociados con tumores relativamente grandes y/o etapas avanzadas de la enfermedad, y generalmente no son específicos para el CC. El cambio en los hábitos intestinales, dolor abdominal general o localizado, pérdida de peso sin otras causas específicas, debilidad, deficiencia de hierro y anemia son los síntomas más comunes y dependen de la ubicación y el estadio del tumor primario; se asocian con peor pronóstico y su número (pero no su duración) está inversamente relacionado con la supervivencia (45).

Los tumores del colon izquierdo se manifiestan en general en forma de rectorragia y/o cambios en el ritmo intestinal (estreñimiento o falsa diarrea), condicionados por la reducción de la luz del colon. En algunos casos la manifestación inicial es la de un cuadro de obstrucción intestinal. Los tumores del colon derecho acostumbran a causar hemorragia oculta y los síntomas referidos por el paciente son los atribuibles a la anemia crónica secundaria,

aunque también es posible que se manifieste en forma de rectorragia. Los tumores en estadios avanzados pueden producir dolor abdominal inespecífico o la presencia de una masa palpable. Una complicación poco frecuente del CCR pero que empeora el pronóstico es la perforación intestinal, que conduce a una peritonitis fecaloidea o la formación de abscesos.

El CR puede manifestarse por un síndrome anorrectal, con urgencia rectal, tenesmo y diarrea con moco y sangre. Cuando el tumor invade órganos de vecindad, el paciente puede presentar síntomas urinarios atribuibles a afectación vesical, como hematuria y poliaquiuria, o incluso hematuria, e infecciones urinarias recidivantes si se ha establecido una fístula rectovesical. Asimismo, puede existir invasión de la vagina, con emisión de heces a través de ésta.

Además de los síntomas locales, el CCR causa a menudo síntomas generales, como astenia, anorexia, pérdida de peso o fiebre, y también síntomas dependientes de la presencia de metástasis a distancia (44)(45)(46).

1.5 CRIBADO DEL CCR.

El objetivo del cribado es la detección de lesiones precancerosas (adenomas) o de cáncer en individuos asintomáticos, permitiendo así el tratamiento precoz y el aumento de la supervivencia. El CCR tiene una lesión precursora, el pólipo adenomatoso, de lento crecimiento y fácilmente identificable, sobre el que se puede actuar mediante polipectomía (47).

Hay que clasificar el nivel de riesgo individual de padecer CCR (bajo, medio o elevado). Para ello es fundamental la evaluación de los antecedentes personales y/o familiares. los antecedentes de CCR o adenomas en el propio individuo o en familiares de primer grado (padres, hermanos e hijos), de segundo grado (abuelos, tíos y sobrinos) y de tercer grado (bisabuelos y primos) (48).

En ausencia de antecedentes personales y/o familiares, la edad del individuo es la condición más influyente para determinar el riesgo de CCR. Los individuos menores de 50 años, sin factores de riesgo adicionales, presentan un riesgo bajo para CCR, y no se consideran candidatos a cribado para esta patología (47).

Los pacientes considerados de riesgo medio tienen más de 50 años, están asintomáticos y no presentan antecedentes personales de enfermedad inflamatoria intestinal ni antecedentes personales o familiares de CCR o pólipos adenomatosos. En estos pacientes, debe recomendarse el cribado anual o

bienal mediante la detección de sangre oculta en heces y/o sigmoidoscopia cada 5 años, o colonoscopia cada 10 años (47).

Se consideran de riesgo elevado aquellos individuos con factores de riesgo personal y/o familiar para el desarrollo de CCR (antecedentes personales de enfermedad inflamatoria intestinal, pólipos adenomatosos o antecedentes familiares de primer grado de CCR, PAF o CCRHNP), son subsidiarios de programas de cribado o vigilancia específicos. Cuando en un individuo coexistan ambos tipos de factores (personales y familiares) la medida de prevención debe ir dirigida a la situación de mayor riesgo. En estos pacientes, la evidencia científica recomienda una búsqueda activa, ofrecerles el cribado con colonoscopia, y evaluar la conveniencia de realizar análisis genéticos. En la actualidad, una de las estrategias que más puede contribuir a disminuir las tasas de incidencia y mortalidad del CCR es la implantación de protocolos de seguimiento de los pólipos adenomatosos de riesgo (adenomas múltiples: ≥ 3, o adenomas avanzados: tubulares de tamaño ≥10 mm, vellosos o displasia de alto grado). Los estudios prospectivos han demostrado que la resección de los pólipos esporádicos y el posterior seguimiento colonoscópico de los adenomas de riesgo contribuye a reducir la incidencia de CCR en más de un 75%(48).

Cuando un individuo presenta clínica sospechosa del desarrollo de CCR no se considera tributario de cribado. En esta situación, debe realizarse una estrategia diagnóstica adecuada con el fin de confirmar o descartar esta patología. La extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico es el principal factor pronóstico(48).

1.6 DIAGNOSTICO DEL CCR

Se debe realizar una historia clínica incluyendo antecedentes familiares y personales de CCR, pólipos, otros cánceres, examen físico, colonoscopia con toma de biopsia, hemograma completo, perfil bioquímico, CEA y CA19-9, y TAC toraco abdomino pélvico.

El CEA y CA19-9 preoperatorio carecen de sensibilidad diagnóstica, y por esa razón no se pueden utilizar para el diagnóstico, pero pueden ayudar a la estadificación y la evaluación del pronóstico y posteriormente para el seguimiento (13).

Se recomienda realizar una colonoscopia como examen de primera elección porque tiene la ventaja sobre todas las demás modalidades diagnósticas de llevar a cabo biopsia, polipectomía y tatuaje de la pared colónica para facilitar la localización perioperatoria de cánceres de colon pequeños o pólipos malignos sospechosos (especialmente importante para la laparoscopia). Se prefiere la confirmación histológica, aunque en casos muy seleccionados con una alta sospecha de crecimiento invasivo basado en las características macroscópicas durante la endoscopia y cuyas biopsias no muestran invasión de la submucosa, se puede recomendar cirugía. En caso de visualización preoperatoria incompleta del colon durante la colonoscopia, existen varias opciones: se puede realizar una colonoscopia intraoperatoria, una colonografía por tomografía computarizada (colonoscopia virtual) o un enema baritado para los pacientes sin obstrucción cuando una nueva colonoscopia no es posible o

está contraindicada y la colonografía por tomgrafia axial computarizada (TC) no está disponible.

La tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC) no debe sustituir al TC con contraste como prueba diagnóstica. Solo debe usarse la PET-TC para evaluar los resultados confusos en las imágenes de TC con contraste o en pacientes con serias contraindicaciones para el contraste IV(13).

1.7 ESTADIFICACIÓN Y TRATAMIENTO DEL CCR

Estadificación del CCR

El CC se clasifica de acuerdo con la 8ª edición del manual del American Joint Committee on Cancer (AJCC) donde se utiliza el sistema de estadificación TNM (tabla 1 y 2). Se recomienda realizar una TC abdominal para pacientes con CC (13).

La TC es una exploración radiológica más utilizada para la estadificación del CCR. En cuanto al tumor primario (T), trabajos iniciales atribuían a la TC una exactitud del 85-90% pero estudios posteriores observan poca correlación entre los hallazgos radiológicos y la estadificación patológica. Las principales limitaciones de la TC son la incapacidad para determinar la profundidad de invasión del tumor en la pared del colon y para reconocer la afectación de los ganglios linfáticos. Teniendo en cuenta que la precisión de una TC abdominal para la estadificación TN del CC es solo razonable: precisión para la

estadificación T del 67% y la estadificación del N del 69%. El valor real de la TC es su alta precisión para detectar metástasis a distancia (95%) (53).

El único criterio de imagen para establecer la invasión de los ganglios regionales es el aumento de su tamaño, porque ningún procedimiento actual (no histopatológico) detecta su invasión microscópica. Clásicamente se ha considerado 1 cm el tamaño limite de los ganglios normales, excepto en el área perirrectal donde todo nódulo es considerado patológico, sobre todo si son varios y agrupados. Sin embargo, el tamaño no es un buen predictor de malignidad y no debe usarse para definir si los ganglios linfáticos están implicados o no.

En el carcinoma rectal el estadio tumoral tiene una repercusión importante en las decisiones terapéuticas. Es necesario conocer el grado de invasión del tumor en la pared y la existencia o no de adenopatías para tomar la decisión terapéutica más indicada en cada caso. Sólo dos técnicas permiten reconocer las distintas capas de la pared rectal y determinar la profundidad de invasión del tumor en la pared del recto: la ultrasonografía endorrectal (USER) y la RNM. Una revisión de la literatura, incluyendo 4.897 pacientes, encontró mayor sensibilidad y exactitud con la USER frente a la RNM (54).

El patrón de diseminación de las metástasis a distancia depende de la localización del tumor primario. Los carcinomas de colon y recto superior metastatizan por vía portal en el hígado como primera localización, desde donde pueden extenderse a otros órganos. En cambio, los carcinomas del recto distal drenan por las hemorroidales inferiores a las hipogástricas y a la cava inferior,

por lo que pueden metastatizar directamente a los pulmones. La TC toraco-abdomino-pélvica aporta información relevante sobre la presencia/ausencia de metástasis en distintos órganos. La ultrasonografía abdominal es un método comúnmente utilizado para la detección de lesiones hepáticas, pero de menor eficiencia que la TC aunque más economico. La RNM hepática se usa de forma complementaria para confirmar angiomas o imágenes hepáticas dudosas en la TC. En todo paciente al que se va a resecar metástasis hepáticas se debe practicar ultrasonografía intraoperatoria, ya que es el método más exacto de detección de lesiones hepáticas, con una sensibilidad de hasta 97 % (13) (53)(54).

Tabla 1. Clasificación TNM para el CC

Tabla 1. Definiciones de T, N, M

Tumor primario (T)	
TX	Tumor primario no evaluable
T0	Sin indicios de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ: intraepitelial o con invasión de la lámina propia[a]
T1	El tumor invade la submucosa
T2	El tumor invade la muscular propia
T3	El tumor atraviesa la muscular propia e invade los tejidos pericolorrectales
T4a	El tumor penetra en la superficie del peritoneo visceral[b]
T4b	El tumor directamente invade o se adhiere a otros órganos o estructuras[b,c]
Ganglios linfáticos regionales (N)	
NX	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales
N0	No hay metástasis de los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos regionales
N1a	Metástasis en un ganglio linfático regional
N1b	Metástasis en 2-3 ganglios linfáticos regionales
N1c	Depósito(s) tumoral(es) en la subserosa, el mesenterio o los tejidos no peritonealizados pericólicos o perirrectales sin metástasis ganglionar regional
N2	Metástasis en cuatro o más ganglios linfáticos regionales
N2a	Metástasis en 4-6 ganglios linfáticos regionales
N2b	Metástasis en siete o más ganglios linfáticos regionales
Metástasis a distancia (M)	
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Metástasis restringida a un órgano o una zona (p. ej., hígado, pulmón, ovario, ganglio no regional)
M1b	Metástasis en más de un órgano/una zona o en el peritoneo

Tabla 2. Estadio anatómico/grupos pronósticos

Estadio	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	Cualquier T	Cualquier N	M1a	-	-
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b	-	-

Nota: cTNM es la clasificación clínica y pTNM es la clasificación anatomopatológica. El prefijo "y" se emplea para aquellos cánceres que se clasifican después del pretratamiento neoadyuvante (p. ej., ypTNM). Los pacientes que presentan una respuesta anatomopatológica completa son ypT0N0cM0, que puede asemejarse a los grupos de estadificación 0 o I. El prefijo "r" se emplea para los cánceres que han recidivado tras un intervalo sin enfermedad (rTNM).

*Dukes B es una combinación de los grupos pronósticos mejor (T3 N0 M0) y peor (T4 N0 M0), al igual que Dukes C (cualquier TN1 M0 y cualquier T N2 M0). MAC es la clasificación modificada de Aster-Coller.

Tabla 2. Clasificación TNM para el CR

Tabla 1. Definiciones para T, N, M

Tumor primario (T)

TX Tumor primario que no se puede evaluar
T0 Sin evidencia de tumor primario
Tis Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia[a]
T1 El tumor invade la submucosa
T2 El tumor invade la capa muscular propia (muscularis propria)
T3 El tumor penetra la capa muscular propia hacia los tejidos pericolorrectales
T4a El tumor penetra la superficie del peritoneo visceral[b]
T4b El tumor invade directamente o se encuentra adherido a otros órganos o estructuras [b,c]

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar
N0 No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1 Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos regionales
N1a Metástasis en un ganglio linfático regional
N1b Metástasis en 2-3 ganglios linfáticos regionales
N1c Depósito(s) tumoral(es) en la subserosa, mesenterio o en los tejidos pericólicos o perirrectales no recubiertos por el peritoneo, sin metástasis ganglionar regional.
N2a Metástasis en cuatro o más ganglios linfáticos regionales
N2b Metástasis en 4-6 ganglios linfáticos regionales

Metástasis distante (M)

M0 Sin metástasis distante
M1 Metástasis distante
M1a Metástasis confinada a un órgano o área (por ejemplo, hígado, pulmón, ovario, ganglio no regional)
M1b Metástasis en más de un órgano/área o en el peritoneo.

Tabla 2. Grupos de estadio anatómico/pronóstico

Estadio	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	Cualquier T	Cualquier N	M1a	-	-
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b	-	-

Nota: cTNM es la clasificación clínica y pTNM es la clasificación patológica. El prefijo "y" se usa para aquellos cánceres que se clasifican luego de un pretratamiento neoadyuvante (por ejemplo, ypTNM). Los pacientes que tienen una respuesta patológica completa (ypT0N0cM0) pueden ser similares al grupo en estadios 0 o I. El prefijo "r" se deber usar en aquellos cánceres que recidivaron luego de un intervalo libre de la enfermedad (rTNM).

*Dukes B es una combinación de los mejores (T3 N0 M0) y los peores (T4 N0 M0) grupos de pronóstico, así como el Dukes C (cualquier T N1 M0 y cualquier T N2 M0). MAC es la clasificación modificada de Astler-Coller.

[a]Tis incluye células cancerosas confinadas dentro de la membrana basal glandular (intraepitelial) o la mucosa de la lámina propia (intramucosa) sin diseminación a través de la mucosa muscular hacia la submucosa.

[b]La invasión directa en T4 incluye invasión de otros órganos u otros segmentos colorrectales como resultado de una diseminación directa a través de la serosa, según se haya confirmado mediante examen microscópico (por ejemplo, invasión del colon sigmoideo por un carcinoma del ciego), o por cánceres en una ubicación retroperitoneal o subperitoneal, invasión directa de otros órganos o estructuras a causa de una diseminación más allá de la muscularis propria (es decir, respectivamente, hasta un tumor en la pared posterior del colon descendente que invade el riñón izquierdo o la pared abdominal lateral, o cáncer rectal mediano o distal con invasión de la próstata, vesículas seminales, cuello uterino o vagina).

[c]Un tumor que se adhiere a otros órganos o estructuras, manifiestamente, se clasifica como cT4b. Sin embargo, si no hay presencia tumoral microscópica en la adhesión, la clasificación deberá ser pT1-4ª, dependiendo de la profundidad anatómica de la invasión de la pared. Las clasificaciones V y L se deberán usar para identificar la presencia o ausencia de invasión linfática o vascular, mientras que el factor específico a la ubicación PN se deberá usar para la invasión perineural.

Utilizado con el permiso del Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer (American Joint Committee on Cancer, AJCC), Chicago, Illinois. La fuente original y primaria de esta información es el AJCC Cancer Staging Manual (Manual de estadificación del cáncer del AJCC), séptima edición (2010), publicado por Springer Science+Business Media, LLC (SBM). (Para obtener la información completa y los datos que respaldan las tablas de estadificación, visite www.springer.com) Cualquier mención o cita de este material debe acreditar al AJCC como su fuente primaria. La inclusión de esta información en el presente documento no autoriza su reutilización ni su posterior distribución sin el permiso expreso por escrito de Springer SBM, en nombre del AJCC.

Tratamiento del CC

Las decisiones de tratamiento se deben tomar a partir de la clasificación TNM (tumor, ganglio linfático y metástasis).

Un grupo patrocinado por el AJCC y el Instituto Nacional del Cáncer recomendó que se examinen por lo menos 12 ganglios linfáticos en los pacientes con CC y recto con el fin de corroborar que no hay compromiso tumoral ganglionar (13)

Las opciones de tratamiento estándar del CC según el estadio son (52):

- CC en estadio 0, I, II: Cirugia
- CC en estadio III: Cirugia, quimioterapia adyuvante

- CC estadio IV. Tratamiento de las metástasis hepáticas: Quimioterapia neoadyuvante, ablación local, quimioterapia adyuvante, quimioterapia intraarterial.
- CC estadio IV y recidivante: cirugía, quimioterapia y terapia dirigida

Tratamiento del CR

El tratamiento del CR es un poco diferente del tratamiento del CC por el riesgo alto de recidiva local y un pronóstico general más precario. Las diferencias abarcan la técnica quirúrgica, el uso de radioterapia y el método de administración de la quimioterapia. Además de determinar la intención de la cirugía del CR (es decir, curativa o paliativa), es importante considerar aspectos terapéuticos que permitan mantener o restaurar el funcionamiento normal del esfínter anal, el funcionamiento genitourinario y el funcionamiento sexual (53).

El abordaje de tratamiento del CR es multimodal e involucra un equipo multidisciplinario de especialistas en cáncer expertos en gastroenterología, oncología médica, oncología quirúrgica, radioterapia y radiología(54).

Las opciones de tratamiento estándar del CR según el estadio son (52):

- CR estadio 0: polipectomía o cirugía
- CR estadio I: cirugía con/sin quimioradioterapia
- Cancer de recto estadio II y III: cirugía, quimioradioterapia preoperatoria, ciclo corto de radioterapia preoperatoria seguido de cirugía y quimioterapia, quimioradioterapia postoperatoria,

quimiorradioterapia primaria seguida de vigilancia intensiva para pacientes con respuesta clínica completa

- CR en estadio IV y recidivante: Cirugía con quimioterapia o radioterapia, o sin estas, quimioterapia de primera línea y terapia dirigida, quimioterapia de segunda línea, terapia paliativa
- Metástasis hepáticas: cirugía, quimioterapia neoadyuvante, ablación local, quimioterapia adyuvante, quimioterapia intraarterial después de resección hepática.

1.8 CLASIFICACIÓN DE CLAVIEN DINDO

Los principales métodos de evaluación de los resultados quirúrgicos y de la calidad son la mortalidad y la morbilidad. Por lo tanto, la medición de la morbilidad requiere una definición precisa de una complicación quirúrgica. Ademas el creciente coste de la atención sanitaria recibe cada vez más importancia en todo el mundo y un factor importante que afecta el costo hospitalario son las complicaciones después de la cirugía (5).

La ausencia de consenso dentro de la comunidad quirúrgica sobre la mejor manera de informar complicaciones quirúrgicas ha obstaculizado la evaluación adecuada del trabajo del cirujano y posiblemente el progreso en el campo quirúrgico (5).

Anteriormente las evaluaciones concluyentes de los procedimientos quirúrgicos eran limitadas por la falta de consenso sobre cómo definir

complicaciones y estratificarlas por gravedad. Se ha comenzado a utilizar el sistema de clasificación de la gravedad de las complicaciones postoperatorias propuesto por Clavien y Dindo en la literatura quirúrgica (5).

En 1992 Clavien et al. propusieron una clasificación de las complicaciones de la cirugía e introdujeron un sistema de clasificación de la gravedad que se basaba en la intervención necesaria para resolver la complicación. Se describieron 4 grados con 5 niveles de complicaciones. Este enfoque permite la identificación de la mayoría de las complicaciones y evita la baja calificación de los principales resultados negativos. En 2004 Dindo et al. introdujeron una modificación de la clasificación utilizando 5 grados que contenían 7 niveles. Esta modificación se realizó para añadir mayor precisión y caracterizar si una intervención debida a la complicación llevaba a anestesia general, ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos o insuficiencia de un órgano y, de nuevo, se basa en el tipo de terapia necesaria para el tratamiento de la complicación. Esta clasificación modificada, que se conoce como el sistema de Clavien-Dindo, fue validada y probada para la variación interobservador en 10 centros en todo el mundo (5).

Las complicaciones las definen como cualquier desviación del curso postoperatorio normal. Esta definición también tiene en cuenta las complicaciones asintomáticas como la arritmia y las atelectasias. Y las diferencian de una secuela (efecto posterior de la cirugía que es inherente al procedimiento, por ejemplo, incapacidad para caminar después de una amputación de la pierna). Asi como del fracaso de la cirugia para curar (ejemplo:

tumor residual después de la cirugía). Las secuelas y la falta de cura no forman parte de la clasificación de complicaciones (5).

La clasificación esta dividida en cinco niveles:

Grado I: Cualquier desviación de la evolución postoperatoria normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico o quirúrgico, endoscópicos e intervenciones radiológicas (5).

Regímenes terapéuticos permitidos: medicamentos como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos y electrolitos y fisioterapia. Este grado también incluye infecciones de heridas (5).

Grado II: Necesidad de tratamiento farmacológico con fármacos que no sean permitidos para complicaciones de grado I. También se incluye la transfusión de sangre y la nutrición parenteral total (5).

Grado III: Intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica

Grado IIIa: intervención sin anestesia general

Grado IIIb: intervención bajo anestesia general

Grado IV: complicación potencialmente mortal

Grado IV a: fallo orgánico (incluyendo diálisis)

Grado IV b: fallo multiorgánico

Grado V: muerte

La discapacidad, definida como cualquier deterioro de la función corporal (como los déficits neurológicos de una extremidad debido a la posición del paciente durante la cirugía o la disfonía después de la cirugía de tiroides), se destaca con el sufijo "d" (para "discapacidad"), se añade al grado respectivo de complicación (5).

Esta clasificación de las complicaciones postoperatorias tiende a minimizar la interpretación subjetiva y cualquier tendencia a disminuir las complicaciones porque se basa en hechos concretos. Probablemente muchos de los problemas postoperatorios se informan poco, sobretodo las grado I, mientras que la terapia para tratar una complicación está bien documentada en los informes médicos y de enfermería. Como limitación de esta clasificacion, se podría argumentar que las políticas en el manejo de una complicación quirúrgica dada varían entre los diferentes médicos y centros o países. Por ejemplo, un absceso intraabdominal después de la resección intestinal puede tratarse con antibióticos, drenaje percutáneo o relaparotomía, a menudo dependiendo de evaluaciones personales y algo subjetivas. Dicha variación se debe principalmente a la falta de paradigma aceptado para la "mejor práctica", pero también puede depender de factores locales como la disponibilidad de recursos médicos (por ejemplo, radiólogo intervencionista) (5).

A pesar de estas variaciones, el uso de la terapéutica como base para clasificar las complicaciones sigue siendo el mejor enfoque ya que esta es la información más fácilmente disponible y objetiva sobre el curso postoperatorio. Ademas, una terapia puede inducir estrés a un paciente y una mayor morbilidad

(p. Ej., Antibióticos, anticoagulación completa, anestesia, et). El tratamiento menos invasivo o costoso que sea efectivo debe elegirse para tratar una complicación (5).

La tabulación completa de complicaciones múltiples puede resultar engorrosa para los lectores, y solo se informa el grado más alto de complicaciones. Por lo tanto, la clasificación de Clavien-Dindo puede no representar el espectro completo de la morbilidad postoperatoria y subestimarla en muchos estudios. Además, las comparaciones de pacientes con más de una complicación son difíciles (4).

Para superar estas deficiencias, se desarrolló una nueva métrica, el CCI®, que integra en una sola fórmula todas las complicaciones registradas sopesadas por su gravedad, basándose en la clasificación de Clavien-Dindo y resume el curso postoperatorio con una nueva escala de morbilidad que va de 0 (sin complicaciones) a 100 (muerte). Además, el CCI permite calcular fácilmente la morbilidad postoperatoria longitudinalmente, por ejemplo, al alta, 3 o 6 meses después de la cirugía (4).

El CCI® se calcula con una herramienta en línea proporcionada en http://cci.assessurgery.com. Garantiza la comparabilidad de los datos entre los estudios. Se ha demostrado que el CCI® proporciona un valor adicional sustancial a la clasificación de Clavien-Dindo en pacientes con más de una complicación. Especialmente después de una cirugía mayor y con la inclusión del tiempo de observación después de la cirugía, su valor aumenta (4).

En el CCR, el tratamiento quirúrgico está inherentemente asociado con un mayor riesgo de infección y a menudo se realiza en pacientes con comorbilidades significativas. Las complicaciones postoperatorias después de la resección del CCR están asociadas con están asociadas con desventajas a corto plazo, una calidad de vida comprometida, aumento de los costos, retraso del inicio de la quimioterapia postoperatoria, aumento de las tasas de recurrencia y pobres resultados a largo plazo (55). Los resultados oncológicos adversos, se deterioran proporcionalmente al aumento en la clasificación de Clavien-Dindo (55).

Las complicaciones postoperatorias producen alteraciones de la respuesta inflamatoria e inmunomoduladora sistémica al cáncer, lo que podría resultar en una recurrencia temprana del cáncer. Asi mismo las complicaciones postoperatorias pueden ocasionar la omisión, el retraso o la interrupción de la quimioterapia adyuvante. En base a esto una hipotética reducción de la morbilidad perioperatoria podría mejorar los resultados del cáncer (7).

Ademas se ha llegado a pensar que las complicaciones postoperatorias podrían suponer una indicación potencial para la quimioterapia postoperatoria, hipotizando que seria ideal para contrarrestar el efecto oncológico adverso derivado de las complicaciones. Sin embargo, los pacientes que se complican a menudo no son aptos para tolerar la quimioterapia.

Una explicación alternativa de la asociación entre las complicaciones postoperatorias y los resultados del cáncer podría ser que una proporción de los

pacientes que se someten a cirugía contra el cáncer tienen un deterioro basal de su sistema inmunitario que determina a la vez un mayor riesgo de ambos, complicaciones y recurrencia del cáncer (7).

La capacidad de predecir el riesgo de complicaciones antes del tratamiento facilitaría el diseño de estrategias de tratamiento personalizadas óptimamente adaptadas a cada paciente (56). Existe una creciente apreciación de que las complicaciones postoperatorias no sólo tienen un impacto directo en los resultados de los pacientes, sino también, a través posiblemente de una respuesta inflamatoria sistémica o una respuesta inmunológica alterada, pueden afectar el pronóstico específico del cáncer (56).

1.9 PAPEL DE LA INFLAMACIÓN EN EL CÁNCER

Se postula que hasta el 20% de todos los cánceres en humanos son resultado de inflamación crónica e infecciones persistentes. El CCR puede clasificarse como esporádico, con inflamación después del inicio del cáncer o CCR asociado a colitis, que son inducidos por inflamación crónica. La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn tienen una correlación clara con un riesgo significativamente mayor de CCR, lo que indica el papel de la inflamación crónica en la cancerogénesis. Durante todo el proceso de cancerogénesis, el sistema inmunitario, según el tipo, la intensidad y el momento de las reacciones, puede suprimir o promover el crecimiento tumoral (57).

Hasta hace poco, se prestaba poca atención a la reacción inflamatoria local (LIR) y sistémica (SIR) en el cáncer. Sin embargo actualmente existe una creciente evidencia que sugiere a la reacción inflamatoria como uno de los elementos clave en el desarrollo y progresión del tumor. En estudios recientes, las características distintivas de LIR y SIR han demostrado superioridad en la predicción de la supervivencia general y la recurrencia (57).

Los dos componentes fundamentales de la respuesta inmune son la inmunidad innata y adaptativa, funcionan de forma sinérgica para eliminar los patógenos y las moléculas extrañas. Varios factores de la inmunidad innata tienen un papel crucial en la función exitosa de la inmunidad adaptativa, y viceversa (57).

La inmunidad innata es la primera línea de defensa y no es específica, limita la amenaza inmediatamente después del contacto, pero lo hará de una manera predefinida sin considerar los antígenos específicos del patógeno, lo que podría no ser suficiente. Los principales elementos celulares del sistema inmune innato son los macrófagos, las células dendríticas (DC), las células asesinas naturales (NK) y los granulocitos. También incluye moléculas bioactivas presentes en los fluidos biológicos (ya sea constitutivamente o después de la liberación después de la activación celular) como el sistema del complemento, defensinas, citocinas, quimiocinas y especies reactivas de oxígeno. Finalmente, parte del sistema inmune innato consiste en receptores unidos a la membrana y proteínas citoplasmáticas que reconocen los llamados patrones moleculares asociados a patógenos que ayudan a identificar y destruir agentes infecciosos.

Sin embargo, el sistema inmunitario puede distinguir de alguna manera entre organismos comensales beneficiosos y patógenos. Por lo tanto, la respuesta que sigue al reconocimiento puede diferir dependiendo de otros factores. Uno de los inconvenientes de la inmunidad innata es la falta de memoria. Las reacciones son las mismas después de cada exposición (57).

La inmunidad adaptativa, por el contrario, funciona de manera muy específica contra los antígenos diana y es llevada a cabo por los linfocitos T y B y sus receptores específicos de antígeno expresados en la superficie celular. Sin embargo, para proporcionar una respuesta tan específica, es necesaria la expansión clonal de los linfocitos T y B específicos de antígeno. Por lo tanto, puede llevar hasta cinco días producir suficientes células T y B de memoria para proporcionar una respuesta adaptativa suficiente. A diferencia de la respuesta innata, la inmunidad adaptativa tiene memoria, por lo que la respuesta mejora después de la exposición repetida (57)

Vigilancia inmunológica

La respuesta inmune a las células cancerosas es algo similar a la reacción contra los agentes infecciosos. Las células inmunes innatas como NK pueden detectar células cancerosas por su falta de antígeno MHC-I en la superficie celular. Tras el reconocimiento, NK puede destruir estas células y producir citocinas y quimiocinas que atraen otras células inmunes innatas, como las DC y macrófagos, que luego fagocitan las células cancerosas y presentan sus antígenos en la superficie celular para activar células T citotóxicas específicas(57).

Como ocurre con la mayoría de las enfermedades, la inflamación en el CCR puede ser beneficiosa y perjudicial. La idea de que la inmunidad tiene propiedades protectoras contra el cáncer fue propuesta por primera vez por Ehrlich en 1909. Medio siglo después, se usó el término inmunosupervisión (IS) para describir la capacidad del sistema inmune para detectar antígenos específicos de células cancerosas y eliminar estas células antes crecimiento y expresión clínica (57).

Además de las células NK, otras también están involucradas en IS. Por ejemplo, los linfocitos T CD8 + pueden lisar directamente las células cancerosas y producir citocinas citotóxicas; Los linfocitos CD4 + Th1 pueden facilitar las reacciones de los linfocitos T citotóxicos. Sin embargo, además de las células NK, la mayoría de los agentes IS también pueden estimular el crecimiento y la

diseminación del cáncer, dependiendo de otros cofactores y el microambiente tumoral (57).

Estas reacciones, conocidas colectivamente como respuesta inmune antitumoral (ATIR), se han estudiado ampliamente y sus características podrían usarse para mejorar el pronóstico antes y después de la cirugía, o incluso ayudar en el diagnóstico temprano del cáncer colorrectal. Por ejemplo, se ha demostrado que la extensión de los linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) se correlaciona con la supervivencia general, con mejores resultados observados en pacientes con un grupo de TIL alto. Los pacientes con CCR tienen una mayor proporción de linfocitos T reguladores (suprimen la inmunidad antitumoral) en la sangre periférica que los controles sanos. Además de la determinación pronóstica, la ATIR es un objetivo prometedor para la inmunoterapia, ya que muchos científicos están tratando de encontrar formas de facilitar esta defensa natural (57).

Inmunoedición y escape

Después de que se desarrolló el concepto de IS, estudios adicionales revelaron cómo el cáncer evade estos ATIR en un proceso llamado edición inmune. Tiene tres fases: eliminación, equilibrio y escape. En la primera fase, el IS con respuestas innatas y adaptativas elimina las células tumorales y evita la expresión clínica. Este es el estado preferido en el que el sistema inmunitario tiene control sobre las células defectuosas y su crecimiento. A medida que esta interacción entre las células cancerosas y el sistema inmunitario pasa a la fase

de equilibrio, los mecanismos de defensa ya no son capaces de destruir todas las células en división, pero pueden hacer lo suficiente para prevenir la expansión y la metástasis. El proceso de desarrollo tumoral se puede detener en la fase de equilibrio durante toda la vida del huésped. Sin embargo, si el proceso progresa, las células tumorales que son más inmunogénicas se reconocen y eliminan, pero las que pueden escapar de la detección y eliminación inmunitaria se seleccionan y permanecen resistentes a la inmunidad y, por lo tanto, la enfermedad entra en la fase de escape (57)(58).

En esta fase, las células tumorales se dividen sin restricciones en un microambiente inmunosupresor. Las células cancerosas expresan receptores captadores de macrófagos, obteniendo así características funcionales y fenotípicas de las células inmunes; la activación aberrante de las vías oncogénicas ayuda en la interacción con las células del estroma; la producción local de citocinas antiinflamatorias y metabolitos reduce la inmunogenicidad y crea un microambiente tumoral favorable. La mayoría de los CCR (alrededor del 70%) reducen la expresión de antígenos MHC-I en la superficie celular (58).

Microbiota intestinal y CCR

Una teoría reciente de Yamauchi et al. propone que los CCR difieren molecularmente en varias partes del intestino grueso y que los microorganismos intestinales, junto con factores como sustancias bioquímicas, células epiteliales e inmunidad innata, podrían tener un efecto directo o indirecto (a través de la influencia en el microambiente tumoral) en el desarrollo del tumor (59).

Hay evidencia que respalda la suposición de que ciertos microorganismos pueden facilitar el desarrollo o crecimiento de tumores al causar una reacción inflamatoria crónica en el intestino grueso. Un ejemplo es la infección por Streptoccucus gallolyticus, que, si está presente, existe un 65% de probabilidad de desarrollar CCR. La posible patogénesis es que los precursores de CCR, los adenomas, crean un entorno metabólico y nutricional favorable para este oportunista, que a cambio provoca una reacción inflamatoria crónica con alta expresión de ciclooxigenasa-2 (COX-2). COX-2 estimula la proliferación epitelial, la neoangiogénesis e inhibe la apoptosis, y se expresa altamente en aproximadamente el 85% de los CCR. Esa es la razón por la cual los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos tienen un efecto protector en pacientes con CCR. Sin embargo, las pruebas para determinar la colonización por estreptococos y facilitar el diagnóstico precoz de CCR ha demostrado tener un valor limitado debido a la baja sensibilidad de las pruebas disponibles (57).

Respuesta inmune pro tumor

Desafortunadamente, el sistema inmune tiene relaciones bilaterales con el cáncer, por lo que no solo realiza actividades antitumorales, sino que también puede promover el crecimiento y la diseminación del tumor. Los mecanismos por los cuales el tumor cambia la actividad del sistema inmune a su favor son numerosos y apenas se estan comenzando a dilucidar. Se ha demostrado que las TAM, las células T reguladoras (Tregs), las células supresoras derivadas de mieloides (MDSC) y el microambiente tumoral (TMI) influyen en la agresividad del tumor, la diseminación metastásica y el pronóstico (60).

Las TAM se pueden dividir en dos tipos: M1 (asesino) y M2 (sanador). Las M1 son clásicamente activadas por las citocinas Th1 y están involucradas en la respuesta inmune innata, secretan moléculas proinflamatorias (IL-6, IL-12, IL-23 y TNFα) y facilitan las funciones de los linfocitos T citotoxicos. Sin embargo, los M2 TAM tienen propiedades inmunosupresoras (producen IL-10 y TGFβ) y proporcionan mantenimiento y reparación después del daño en el tejido sano. Los TAM M2 también atraen Tregs que ayudan a crear un entorno inmunosupresor. Los TAM M2 facilitan la angiogénesis (producen VEGF y otros factores), aumentan la invasividad del tumor al secretar metaloproteasas de la matriz y mantienen la inflamación crónica (a través de la secreción de COX-2). Se ha demostrado que los TAM son flexibles y pueden cambiar de fenotipo M1 a M2, y que el TMI podría cambiar los TAM a un fenotipo M2 más favorable (60).

Hay pruebas sólidas que respaldan la importancia del TMI en la dirección de las células inmunes innatas y adaptativas de las funciones y actividades antitumorales. Este proceso se llama *oncotraining*. Después del escape inmune, las células cancerosas que resistieron la eliminación inmune crean un microambiente que hace que las células inmunes que llegan pierdan sus funciones fagocitóticas y citotóxicas mientras mantienen otras actividades promotoras de tumores, como la reparación de tejidos, la estimulación de la proliferación, la angiogénesis y la transición epitelial-mesenquimatosa (adquirir fenotipo invasivo de células mesenquimales migratorias) (57).

Una de las poblaciones de células T descubiertas más recientemente, Tregs, juega un papel importante en la autotolerancia y previene las reacciones inmunes hiperactivas. Estas células se caracterizan por la expresión de CD4, CD25 y Foxp3, que es un gen "regulador maestro" de vital importancia en el desarrollo y la función de esta población celular. Las Tregs modulan las reacciones inmunes inducidas por tumores y patógenos, además de proteger al huésped del desarrollo de enfermedades y alergias autoinmunes. Con estas funciones, Tregs puede suprimir la activación, la proliferación y el funcionamiento de otras células inmunes, como las células T CD4 + y CD8 +, linfocitos B, NK y células presentadoras de antígeno. Por lo tanto, los Tregs son importantes en la recuperación de la inflamación y en el mantenimiento de la homeostasis inmune, pero también pueden ser utilizados por el CCR y otros tumores para evitar el aclaramiento inmune y facilitar la progresión (57).

Se ha demostrado que la proporción de las células T efectoras infiltrantes CD3 + con respecto a Tregs influye en la supervivencia libre de enfermedad, con una alta proporción de células T efectoras que tiene un resultado más favorable. Varios estudios informaron un aumento en los recuentos de Treg en la sangre circulante, el drenaje de los ganglios linfáticos y el CCR (60).

Existe evidencia de que la expresión de Foxp3, que es un marcador de la capacidad supresora de Tregs, y no solo la cantidad de Tregs, aumenta en pacientes con CCR. Además, un año después de la cirugía, la expresión de Foxp3 en Tregs periféricos disminuye sustancialmente y se vuelve comparable con los controles sanos, lo que indica que el CCR podría aumentar la capacidad

supresora de Tregs. Tanto los estudios en ratones como en humanos han documentado que varios tipos de cáncer, incluido el CCR, pueden estimular la proliferación y acumulación de Treg en tumores y sangre periférica (60).

Los mecanismos propuestos por los cuales Tregs suprimen la inmunidad antitumoral son la secreción de IFN-γ, TGF-β, IL-10 y la inhibición directa de las células inmunes. En base a estos hallazgos, la inmunoterapia dirigida contra Tregs inducida por tumores se ha estudiado como una forma potencial de mejorar la inmunidad antitumoral y el pronóstico en pacientes con CCR. El papel de Tregs podría depender de la etapa. En las primeras etapas, Tregs ayuda a suprimir las reacciones proinflamatorias inducidas por tumores y bacterias, mientras que en etapas posteriores el CCR provoca un cambio de fenotipo en Tregs para que estas células eviten la inmunidad antitumoral y faciliten el crecimiento y la propagación del cáncer (60).

MDSC es un grupo heterogéneo de células compuesto por progenitores mieloides, macrófagos inmaduros, granulocitos inmaduros y DC. La diferenciación de estas células mieloides se interrumpe en diferentes etapas, por lo tanto, las MDSC tienen características fenotípicas de granulocitos y monocitos. La cantidad de MDSC aumenta en sangre periférica y TMI en pacientes con CCR, lo que sugiere que el cáncer recluta preferentemente estas células. La investigación muestra que las MDSC tienen propiedades inmunosupresoras dirigidas contra las reacciones inmunes de las células T y las respuestas innatas. Además de las propiedades inmunosupresoras, las MDSC promueven la angiogénesis, invasión y metástasis tumorales. Después de la

activación por IFN-γ, IL-4, IL-10, TGF-β y ligandos de receptores similares, las MDSC inhiben la activación y proliferación de células T, la migración a los ganglios linfáticos, la migración de células T efectoras CD8 + al tumor y NK actividad celular. Además, las MDSC expanden la población de Tregs y estimulan su diferenciación en Tregs inducibles, que favorecen el crecimiento tumoral (57).

1.10 PAPEL DE LA INFLAMACIÓN EN EL CCR

Marcadores inflamatorios locales en CCR

Numerosas publicaciones enfatizan la importancia de la respuesta inmune del huésped en el CCR. La investigación ha llevado a la conclusión de que la inflamación local, medida por las densidades de TIL, se asocia con un mejor pronóstico en CCR. Más específicamente, se ha demostrado que las poblaciones de células T como las células TH1, T citotoxicas y T de memoria se asocian con una mejor supervivencia libre de enfermedad (57).

Hasta ahora, la estadificación del tumor y el establecimiento del pronóstico se han basado en el sistema de estadificación TNM del Comité Estadounidense Conjunto de Cáncer (AJCC / UICC), que también determina qué pacientes reciben quimioterapia adyuvante después de la resección quirúrgica. Sin embargo, los pacientes en la misma etapa TNM muestran diferentes tasas de recurrencia y supervivencia. Por ejemplo, del 20 al 25% de los pacientes con enfermedad local sin ganglios linfáticos o metástasis a distancia aún desarrollan recurrencias. Esto indica claramente que el sistema TNM por sí solo es

insuficiente y se necesita información adicional para mejorar la predicción y los resultados.

Se desarrolló una herramienta para medir la inflamación local después de la resección quirúrgica de CCR llamada inmunoscore. Para determinar el inmunoscore, se miden las densidades de las células T CD3 +, las células T CD8 + y / o las células T con memoria CD45RO +. Dos de estas poblaciones se examinan en el núcleo del cáncer y el margen invasivo para determinar el inmunoscore. El puntaje varía de 0 a 4. En un estudio de cohorte (n = 602), los pacientes con inmunoscore 0 tuvieron una recurrencia de 5 años del 72% y solo el 27.5% sobrevivieron en los últimos cinco años, mientras que los pacientes con un puntaje de 4 tuvieron 4.8% tasa de recurrencia y supervivencia a 5 años del 86,2%. En un estudio de 599 pacientes, la puntuación inmune demostró ser un predictor superior de recurrencia del cáncer que el estadio TNM. En base a estos y otros hallazgos que consolidan esta creencia, existe una propuesta para evaluar rutinariamente este puntaje inmune e incorporarlo en la práctica diaria para mejorar la estadificación y el pronóstico. Sin embargo, existen preocupaciones sobre la estandarización y la automatización de este método antes de que pueda usarse en la práctica clínica (57).

Marcadores de inflamación sistémica en CCR

Si bien la inflamación local intensiva con alta densidad de TIL se asocia con una respuesta inmune antitumoral y un mejor pronóstico, la inflamación sistémica se ha asociado con una respuesta inmune protumoral con un

comportamiento más agresivo y un peor pronóstico para pacientes con varios tipos de cáncer, incluido el CCR. Algunos de los mecanismos por los cuales la inflamación sistémica favorece el crecimiento y la diseminación del cáncer incluyen una mayor permeabilidad vascular, una mayor infiltración de células cancerosas a través de la sangre y los vasos linfáticos, una mayor adhesión al endotelio en los sitios metastásicos. Sin embargo, no está claro si la inflamación sistémica es la causa de la oncogénesis o un efecto deseado del desarrollo del cáncer. Existen varios marcadores de inflamación sistémica en pacientes con cáncer: proteínas de fase aguda (la más importante es la PCR), células inmunes circulantes y sus proporciones, y citocinas circulantes (57).

PCR y Albumina

La PCR es secretada por los hepatocitos después del estímulo proinflamatorio, especialmente la IL 6, que también disminuye la producción de albúmina en el hígado. La PCR no es específica, por lo tanto, se pueden observar niveles aumentados durante estados como infección, traumatismo tisular e isquemia, inflamación crónica y también cáncer. Los estudios muestran que los niveles elevados de PCR pre-diagnóstico tienen una relación dosis-dependiente con un mayor riesgo de desarrollo posterior de CCR. Después de que la enfermedad ya se ha desarrollado, los niveles preoperatorios de PCR muestran propiedades pronósticas. Varios estudios han demostrado una asociación entre los niveles elevados de PCR preoperatoria y la peor supervivencia específica al cáncer de los pacientes con CCR después de la resección quirúrgica. Esta asociación está presente en todas las etapas. Se observan valores más altos de

PCR en pacientes con adenomas de alto riesgo durante las colonoscopias de detección, lo que indica el papel de la PCR en todo el ciclo de pólipo-adenoma-carcinoma de CCR (61).

GPS, GPS modificado y CAR

Debido a su papel como marcador de la respuesta inflamatoria sistémica, la PCR se ha utilizado junto con la albúmina para crear una puntuación pronóstica simple: Glasgow Prognostic Score (GPS). Originalmente, se daba una puntuación de 2 si había PCR> 10 mg / dL y albúmina <35 g / L. Una puntuación de 1 y 0 si solo se cumplía uno o ninguno de los criterios, respectivamente. Este índice ha sido modificado en base a la evidencia de que la hipoalbuminemia, en pacientes sin una elevada concentración de PCR, no tuvo asociación significativa con la supervivencia específica por cáncer. En el GPS modificado (GPSm) la puntuación de 2 corresponde al incremento de tanto de la PCR asociado con la presencia de hipoalbuminemia. Sólo la elevación de la PCR se puntúa con 1, mientras que la PCR normal o la hipoalbuminemia sola se puntúa con 0 (62). Hay varios estudios que indican una asociación clara entre GPS alto y mGPS alto con supervivencias pobres, independientemente del estadio TNM y la diferenciación tumoral (62).

Más recientemente se desarrollo la relación PCR/albúmina (CAR), que también incluye el nivel de PCR sérica y de albumina, inicialmente se demostró buen predictor de los resultados del tratamiento para pacientes con carcinoma

hepatocelular. Luego en el campo del CCR, ha demostrado la utilidad para predecir la supervivencia postoperatoria (63).

Aunque tanto el CAR como el GPS usan los mismos componentes, sus resultados tienen diferentes implicaciones. El CAR es una relación simple, considerada como una variable cuantitativa con un valor continuo. Sin embargo, el GPS se evalúa en función de una puntuación de tres puntos y se considera que tiene una naturaleza cualitativa con valores discontinuos (64).

NLR

Las células inmunes innatas y adaptativas circulantes se han estudiado ampliamente como una herramienta potencial para evaluar una reacción inflamatoria sistémica (SIR). La relación de neutrófilos a linfocitos (NLR), la relación de plaquetas a linfocitos (PLR), la relacion plaquetas con la NLR (COP-NLR), han mostrado asociación con la supervivencia en pacientes con CCR (65). Factores importantes a favor de estos marcadores son que son fácilmente disponibles en la practica clínica habitual.

Los neutrófilos desempeñan un papel clave en la proliferación tumoral, induciendo la proliferación de células tumorales, la invasión y promoción de la vascularización del tumor mediante la liberación de quimiocinas y proangiogénicos. Por lo tanto, el aumento de los neutrófilos puede promover el crecimiento del tumor y las metástasis (65).

Por otro lado, los linfocitos juegan un papel clave en la supresión de tumores. La función de los linfocitos es inducir la muerte celular citotóxica y la producción de citocinas en células del cáncer. Una disminución en el número de linfocitos deteriora la respuesta inmune antitumoral del huésped y confiere un mal pronóstico (65).

Por lo tanto, la proporción de neutrófilos/linfocitos puede ser considerado como un equilibrio entre el estado de inflamación pro-tumor y el estado inmune anti-tumor. La NLR es calculada como el recuento de neutrófilos, dividido por el número de linfocitos (66).

Existe una variación significativa entre los diferentes estudios en cuanto al biomarcador más preciso y el valor de corte óptimo. La mayoría de las publicaciones concluyen que el biomarcador más útil y preciso de SIR es NLR. Con respecto a las tasas de supervivencia a 5 años, una revisión sistemática compuesta por más de 10,000 pacientes mostró una supervivencia de 76.6% para pacientes con NLR <5 y solo 49.9% para aquellos con NLR> 5. El valor de corte varía significativamente en diferentes estudios, y la mayoría de ellos elige un NLR de 2 a 5 como punto de corte. Además de la SG, las tasas de recurrencia también difieren significativamente entre pacientes con NLR más alto y más bajo. Es importante destacar que esta asociación se mostró también en pacientes con enfermedad temprana (etapa I-II), lo que indica que la NLR podría usarse para predecir la recurrencia y guiar la terapia en el CCR temprano. Del mismo modo, el CCR avanzado, entre otros cánceres sólidos, muestra una asociación

estadísticamente significativa entre un NLR más alto y un peor supervivencia (57).

Otro marcador de inflamación sistémica ampliamente estudiado es la proporción de linfocitos-plaquetas (PLR). Varias publicaciones establecen una asociación entre PLR elevado y peor pronóstico en pacientes con CCR, tanto en enfermedad localizada como metastásica. Existen varios mecanismos conocidos que causan el aumento del PLR en pacientes con cáncer. La hipercoagulación es una característica conocida de malignidad. Como se señaló anteriormente, la elevación de varias citocinas acompaña a la carcinogénesis, incluida la IL-6, que estimula la producción de plaquetas en la médula ósea. Las plaquetas, a cambio, producen varias citocinas y factores de crecimiento que favorecen la angiogénesis y el crecimiento tumoral. El otro componente, los linfocitos, juegan un papel fundamental en la respuesta inmune antitumoral. Por lo tanto, un recuento bajo de linfocitos es un factor pronóstico negativo para pacientes con CCR. Con base en estos mecanismos, no es sorprendente que la PLR elevada se asocie con un estadio tumoral más avanzado, grado y peores características pronósticas. En un estudio que comparó PLR entre pacientes con CCR, personas sanas y pacientes con pólipos neoplásicos, la PLR fue significativamente elevada en el grupo de CCR en comparación con los otros dos. Esto indica un papel potencial de PLR como herramienta para el diagnóstico precoz de CCR.

Ademas existe un índice que combina el recuento de plaquetas y la relación linfocitos-neutrófilos (COP-NLR): un recuento de plaquetas elevado y

una NLR elevada se les asigna una puntuación de 2, una sola de estas alteraciones una puntuación de 1 y ninguna una puntuación de 0 (67).

Hay una diferencia fundamental entre el CAR / GPS y el PLR / NLR. El CAR y el GPS se basan en dos parámetros de proteínas. Sin embargo, el PLR y el NLR constan de dos componentes celulares (63).

Estado nutricional

Hay varias herramientas validadas para la evaluación del estado nutricional y está demostrado que el estado nutricional preoperatorio se asocia con complicaciones postoperatorias, la progresión del tumor y un pobre resultado clínico (68).

El índice de Onodera o índice pronóstico nutricional que combina en una fórmula a los linfocitos circulantes y la albúmina sérica, se ha utilizado como marcador del estado nutricional, postulándose su posible valor pronóstico en el cáncer colorrectal (68).

La determinación habitual de estos factores pronósticos basados en la respuesta inflamatoria en la práctica clínica es simple, fiable y nos permitirían un estadiaje más preciso y real, incorporándolos al sistema de clasificación y estadiaje actual. Posiblemente proporcionaría una mejor predicción del resultado, y por lo tanto una mejor asignación del tratamiento. Podrían no sólo

identificar a los pacientes de más riesgo, sino también proporcionar dianas terapéuticas.

1.11 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Para hacer una puesta al día del tema, Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en PubMed sin límites el 30 de julio de 2019 con la siguiente estrategia: ((Glasgow score) OR (Glasgow prognostic score) OR (modified Glasgow Prognostic Score) OR (gps) OR (mGPS) OR (COP NLR) OR (platelet count and neutrophil-lymphocyte ratio)) and ((Colonic Neoplasms) OR (Rectal Neoplasms) OR (Colorectal Neoplasms)) obteniéndose 409 resultados. Todos fueron revisados, seleccionándose 77 estudios que coincidían con el tema.

Heys et al en 1998 demostraron que la presencia de una concentración baja en circulación de albúmina antes de la cirugía del CCR y la magnitud de esta disminución, se asocia con una supervivencia global más pobre (69).

Nozoe et al en 1998 demostraron que la PCR elevada pre o post cirugía predecía la menor supervivencia en pacientes sometidos a cirugía curativa de CCR (70).

Nielsen et al en el 2000 demostraron que la presencia de una concentración elevada de la PCR antes de la cirugía y a la magnitud de ésta elevación, se asocia con una menor supervivencia global (71).

McMillan et al en 2003 asociaron el aumento de la PCR preoperatoria con un peor pronóstico, mayor invasión local del tumor, una etapa patológica más avanzada, y con una mayor tasa de recurrencia, en pacientes sometidos a cirugía curativa por CCR. Concluyendo que la elevación de la PCR preoperatoria predice la supervivencia de forma independiente (69).

Sin embargo, Chung et al en 2003 realizaron un estudio similar concluyendo que PCR elevada no era predictor independiente de supervivencia (72).

Cana et al en el 2004 estudiaron la relación entre la PCR y el estadio clinicopatológico (estadios de Dukes) y concluyeron que estaban asociados de forma independiente con la supervivencia (73).

Forrest et al en 2003 estudiaron la combinación de la hipoalbuminemia y la PCR elevada en el cáncer no microcítico de pulmón observando que tenían valor pronóstico y que era independiente del estadio tumoral (74).

Posteriormente Elahi et al en 2004 estudiaron, en pacientes con cáncer gastrointestinal avanzado (CCR y gástrico), la relación entre la combinación de la hipoalbuminemia y una elevada concentración de PCR con la supervivencia, observando que tanto la hipoalbuminemia y la elevación PCR se asociaron con reducción de la supervivencia. Por otra parte, la combinación de estos factores en una puntuación (GPS) pareció mejorar la predicción de la supervivencia en estos pacientes (75).

Walsh et al (2005) observaron que la NLR tuvo valor pronóstico en pacientes sometidos a cirugía para el CCR, concluyendo que el NLR predice la supervivencia, pero no fue estadio independiente (66).

McMillan et al en 2007 asociaron el GPS con la supervivencia después de una resección potencialmente curativa de CCR. Observó que en aquellos pacientes con un GPS de 1 debido a hipoalbuminemia la tasa de supervivencia era mayor que en aquellos pacientes con un GPS de 1 debido a una elevada concentración de proteína C reactiva por lo que modificaron el GPS. Concluyo que un GPS elevado antes de la cirugía se asocia con la edad avanzada, pero no con la etapa de Dukes. Sin embargo, también concluye que el GPS modificado, antes de la cirugía es predictivo de la supervivencia específica del cáncer en pacientes con enfermedad en estadio Dukes B (62).

Leitch et al en el 2007 estudiaron en pacientes sometidos a cirugía curativa por CCR (TNM estadio I/II) y en los pacientes con metástasis hepáticas por CCR no resecables (estadio IV), además de las proteínas de fase aguda (PCR y albumina), otros componentes celulares de la respuesta inflamatoria sistémica como los neutrófilos, linfocitos, monocitos y plaquetas, comparándolos. Estos parámetros ya habían sido comunicados como valor pronóstico en pacientes con una variedad de tumores sólidos (76). Leitch en el CCR observó que estos parámetros eran mayores en los estadios más avanzados, concluyendo que el GPS modificado (GPSm) era mejor para predecir la

supervivencia en comparación con los otros componentes de la respuesta inflamatoria sistémica (76).

Ishizuka en 2007 estudió el valor del GPS para la predicción de la mortalidad postoperatoria en pacientes con CCR, observó diferencias significativas en la supervivencia global en relación con el CEA (antígeno carcinoembrionario), PCR, albúmina, estadio de Dukes, la clasificación TNM, y el GPS. El GPS preoperatorio más alto predijo un mayor riesgo de mortalidad postoperatoria y el TNM postoperatorio fue el predictor más sensible de la mortalidad postoperatoria. Observo que un GPS mayor se asocia niveles mas altos de marcadores tumorales y estadios más avanzados de Dukes y TNM (77).

Roxburgh en el 2009, comparó el valor pronóstico del tumor, medido por el Índice de Petersen (IP), informado en la anatomía patológica, con el valor pronóstico de la respuesta inflamatoria sistémica (medida por la puntuación GPSm preoperatorio), en pacientes sometidos a resección por CCR. Observaron que el estadio de Dukes, el índice de Petersen (IP) (basado en cuatro variables patológicas de la muestra tumoral: la invasión vascular intra y extramural, la afectación peritoneal y del margen) y el GPSm se asocian de forma independiente con la supervivencia específica del cáncer. Demuestra por primera vez que tanto tumor (IP) y los sistemas de puntuación basado en la inflamación (GPSm) tienen valor pronóstico independiente en pacientes sometidos a resección potencialmente curativa para el CC y propone su combinación para identificar a los pacientes con un alto riesgo de muerte relacionada con el cáncer para orientar la gestión y la estratificación (78).

McArdle et al (2005) y Law et al (2007), demostraron que las complicaciones postoperatorias contribuyen a una peor supervivencia específica del CCR (79) (80).

Moyes en 2009, estudió la relación entre el GPSm preoperatorio y el desarrollo de complicaciones postoperatorias por primera vez en pacientes sometidos a resección potencialmente curativa para el cáncer colorrectal, observando asociación independiente del GPSm con un mayor riesgo de desarrollar infección postoperatoria (81).

Roxburgh 2009, estudió por primera vez la interrelación entre la SIR preoperatoria (medida por GPS), el infiltrado inflamatorio peritumoral (medido por criterios de Jass y Klintrup), y la supervivencia específica del cáncer en los pacientes sometidos a resección potencialmente curativa para CCR. Un infiltrado peritumoral de bajo grado se asoció con mayor estadio de Dukes y un aumento del recuento total de glóbulos blancos y neutrófilos circulantes. El GPSm, no mostró asociación con el estadio de Dukes ni con el infiltrado peritumoral, pero se asoció con un aumento de recuento total de glóbulos blancos circulantes, aumento del recuento de neutrófilos, y la disminución de linfocitos circulantes. Sugiriendo que el bajo infiltrado peritumoral y el aumento de la inflamación sistémica están vinculados a través del sistema inmune mediada por células de la inmunidad adquirida (linfocitos) e innata (neutrófilos) (82).

Ishizuka (2009) estudió la influencia del GPSm en la mortalidad de los pacientes con CCR avanzado (estadiados clínicamente) o recidivado, todos sometidos a cirugía (paliativa o curativa) y a quimioterapia. Identificaron que los pacientes con un GPSm de 2 presentaron una mortalidad más alta, en comparación con los GPSm de 0 o 1. Sin embargo no mostraron diferencias de la respuesta al tratamiento de la quimioterapia, en oposición a los resultados de Crumley para el cáncer gastroesofágico en 2008, que muestra que la elevación de GPS no sólo se asocia con un período de disminución de la supervivencia, sino también una mala respuesta clínica y un aumento de la necesidad de reducir la dosis (83).

Roxburgh et al (2009) evaluaron pacientes sometidos a cirugía curativa por CCR, observando que los pacientes con estadios TNM iguales presentaban diferentes tasas de supervivencia a 3 años dependiendo de la inflamación local (Klintrup) y de la inflamación sistémica (GPS) (84).

Ishizuka et al en 2010 plantearon que los pacientes con CCR T1 o T2 (diagnosticados por anatomía patológica) con metástasis tendrían un estatus de mayor inflamación que los pacientes sin metástasis, por lo que el GPS y la PCR serían útiles para el manejo y seguimiento de estos pacientes (85).

Kobayashi et al en el 2010 estudió la elevación de la PCR y la hipoalbuminemia medidas antes de la resección de metástasis hepáticas por CCR. Informaron que el GPS y el número de metástasis hepáticas, medibles antes de la operación (mediante pruebas de imagen), determinan la

supervivencia y predicen la evolución postoperatoria. Igualmente, el resultado patológico de la pieza quirúrgica, pero éste se obtiene sólo después de un examen preciso de la pieza de resección (86).

Moug et al (2011), compararon la relación del GPSm con la clasificación TNM basada en el estudio patológico del ganglio linfático positivo. Ambos fueron superiores a la estadificación TNM convencional, pero encontró que la relación de los ganglios linfáticos positivos es superior al GPSm en la determinación de la supervivencia a largo plazo en pacientes sometidos a resección del CCR (87).

Roxburgh et al en el 2011, examinó las relaciones entre la comorbilidad preoperatoria evaluada con cuatro puntuaciones de comorbilidad con la respuesta inflamatoria sistémica (GPSm), y la supervivencia en pacientes sometidos a resección curativa para el CCR. Concluyendo que la comorbilidad generalizada no explica por completo la relación entre la respuesta inflamatoria sistémica y la baja supervivencia específica del cáncer en pacientes sometidos a resección potencialmente curativa para CCR (88).

Roxburgh et al en otro estudio en 2011 examinaron el valor pronóstico de los factores tumorales y del paciente, utilizados para valorar iniciar el tratamiento quimioterapéutico (calculadora online de adyuvancia), junto con las medidas de las respuestas inflamatorias locales (puntuación Klintrup de infiltrado de células inflamatorias) y sistémicas (GPSm). Resultando el GPSm con valor pronóstico superior al resto. Dejando abierto la idea de su uso para la identificación de

aquellos pacientes que se beneficiarían de quimioterapia posterior a la cirugía (89).

Richards et al 2011, determinaron que los pacientes con disfunción fisiológica e inflamación sistémica elevada en el preoperatorio se asocian con recurrencia temprana, independientemente de la etapa del tumor, después de la resección potencialmente curativa del CCR. También informan que no hubo asociación entre las complicaciones quirúrgicas y un mayor riesgo de recurrencia del CCR (9).

Proctor et al en el 2011 realiza un estudio en el que compara los índices pronósticos basados en la inflamación en pacientes con cáncer, los resultados muestran que la inflamación sistémica basada en las puntuaciones GPSm, NLR, PLR, IP y ONI tienen valor pronóstico en una variedad de cánceres. Siendo el GPSm superior al resto (91).

Richards et al 2011, identificaron al factor de necrosis tumoral (TNF) (medido semicuantitativamente en los cortes de anatomía patológica) como marcador de mal pronóstico, independiente de estadio patológico, en pacientes sometidos a resección de cáncer colorrectal. Asociándolo directamente tanto con un aumento de la respuesta inflamatoria sistémica y una atenuación del infiltrado de células inflamatorias locales (92).

Ishizuka et al (2012) estudiaron la relación entre la respuesta inflamatoria sistémica (SIR) y las metástasis a distancia en el CCR T3, con la hipótesis de

que los CCR T3 con metástasis a distancia (estadio IV) tendrían un mayor grado SIR, que los pacientes sin metástasis distante o metástasis en los ganglios linfáticos (estadios II y III). Observó un mayor nivel de PCR y supervivencia global más corta en pacientes en estadio IV. Los pacientes con albúmina baja mostraron una peor supervivencia global. Sin embargo, un nivel de albúmina bajo no se asoció con el estadio IV. La elevación de la PCR y GPS se relacionó con metástasis a distancia en CCR T3, así como la diferenciación tumoral, invasión linfática y venosa, las metástasis en los ganglios, y el CEA. Finalmente, los pacientes con CCR T3, con ganglios linfáticos o metástasis a distancia presentaron más frecuentemente tumor residual (Curabiliadad B o C) en la pieza quirúrgica (93).

Otro estudio de Ishizuka et al (2012) estudian a pacientes con CCR con un nivel sérico preoperatorio normal de CEA, observan la utilidad del GPS frente al CEA para predecir la supervivencia postoperatoria. Comparó a paciente GPS 0 con pacientes con GPS de 1 o 2, los pacientes con GPS 1 o 2 tenían una mayor proporción de recurrencia que los pacientes con GPS 0. La mayoría de los pacientes con un nivel sérico preoperatorio normal de CEA no recibieron ningún beneficio de la vigilancia postoperatoria con CEA, y en su lugar, la evaluación secuencial del GPS fue capaz de predecir la supervivencia postoperatoria. Concluyó que el CEA y CA 19-9 no era una de las características clínicas importantes asociadas con la supervivencia global (94).

Yamamoto et al en 2012 investigaron el nivel de dímero D en plasma antes de la quimioterapia sistémica en el CCR avanzado no resecable o recurrente

resultando ser un factor predictivo para la supervivencia, incluso mayor que el GPSm. La supervivencia fue significativamente menor en los pacientes con niveles de D-dímero elevado (95).

Sugimoto et al (2012) determinó el GPS en los pacientes con CCR sometidos a cirugía, observando que en los CCR estadio II la supervivencia específica del cáncer fue signicativamente peor en los pacientes con un GPS de 2. Sin embargo, el GPS no fue un factor pronóstico en la supervivencia en los CCR estadio III. Concluyendo que el GPS puede ser útil en la identificación de pacientes con CCR estadio II de alto riesgo susceptibles a tratamiento adyuvante (96).

Ishizuka et al (2013) estudiaron a pacientes con CCR en estadio IV (7ª edición de la clasificación TNM) asociando el GPS con la supervivencia global. En base al GPS se agruparon a los pacientes en 3 grupos independientes que mostraron diferencias significativas en la supervivencia postoperatoria. Concluyeron que el GPS es un factor independiente de mortalidad en pacientes sometidos a quimioterapia y señaló que sería útil para decidir las indicaciones de la cirugía paliativa o quimioterapia preoperatoria (97).

Inoue et al 2013, investigaron si un GPSm podría predecir la supervivencia en pacientes sometidos a terapia multimodal (quimioterapia sistémica seguido de terapia citorreductora secundaria: cirugía o radiofrecuencia) para el CCR avanzado. El sitio de metástasis, el valor del CEA, GPSm y la tasa de respuesta, se asociaron con el tiempo de supervivencia específica del cáncer. La

importancia pronostica del GPSm antes de la quimioterapia en los pacientes que recibieron quimioterapia sola mostró diferencias significativas en la supervivencia. En los pacientes que recibieron terapia citorreductora secundaria el GPSm antes de la quimioterapia no mostró diferencias significativas en la supervivencia, sin embargo, el GPSm antes de esta terapia fue un indicador pronóstico independiente de la supervivencia (98).

Mauricio et al (2013), estudiaron la asociación entre el estado nutricional del paciente (valorada por el SGA: Evaluación Global Subjetiva) y la inflamación (valorada por el GPS) en pacientes con CCR. El estado nutricional se asoció con el GPS, pero el SGA y el GPS no se relacionan con la presencia de complicaciones. Al comparar los diferentes métodos de valoración nutricional con el SGA, se observaron diferencias estadísticamente significativas (99).

Haruki et al 2013, observaron que el desarrollo de infección del sitio quirúrgico después de la resección de metástasis hepáticas de CCR se asoció con peores resultados a largo plazo, siendo el GPS útil para la estratificación del riesgo preoperatorio de infección del sitio quirúrgico en estos pacientes. La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con infección del sitio quirúrgico fue significativamente peor sugiriendo que el crecimiento de un tumor recurrente es más rápido debido al estado inmunosupresor (100).

Son et al en 2013 evaluaron la importancia pronostica de fibrinógeno como marcadores de la respuesta inflamatoria en pacientes sometidos a cirugía

curativa por CCR, el fibrinógeno elevado, el estadio tumoral avanzado, y los niveles más elevados de CEA se asociaron de forma independiente con una peor supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global (101).

Guthrie et al en 2013, la analizaron las de IL-6, IL-10, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (mediadores circulatorios), el recuento diferencial de glóbulos blancos, PCR, y la albúmina (respuesta sistémica) en pacientes sometidos a resección del CCR en cuya pieza quirúrgica se examinó incluyendo la necrosis y la extensión del infiltrado de células inflamatorias (características del tumor). Obteniendo como resultado que la concentración de IL-6 se asociaron significativamente con el aumento del estadio T, de la necrosis tumoral, IL-10, VEGF, GPSm, glóbulos blancos y plaquetas. La necrosis del tumor, se asoció significativamente con concentraciones elevadas de IL-6, IL-10, VEGF, GPSm, NLR, recuento de plaquetas, y el índice de músculo esquelético (102).

Guthrie et al en 2013 compararon el valor pronóstico del GPS y el NLR en pacientes sometidos a resección potencialmente curativa por el CCR. Realización de la medición de estos parámetros en el preoperatorio y a los 3-6 meses postoperatorios, sin observar variación. En los resultados el estadio T, el estadio TNM, el GPSm pre y post operatorio, NLR pre y postoperatoria, se asociaron con la supervivencia específica del cáncer (103).

Ishizuka et al 2013, investigaron la utilidad de un sistema de pronóstico basado en la inflamación: COP-NLR (combinación de recuento de plaquetas y la

relación linfocitos-neutrófilos), para predecir la supervivencia postoperatoria de los pacientes con cáncer colorrectal. La COP-NLR se dividen en pacientes con una cifra elevada de plaquetas y una NLR elevada a los que se les asignaron una puntuación de 2, pacientes con una o ninguna de estas alteraciones se asignaron una puntuación de 1 o 0, respectivamente. Demostraron asociación del índice COP-NLR con la supervivencia específica del CCR, junto con la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos, los niveles séricos de CEA, PCR y albúmina, y el GPS (104).

Kishiki et al en 2013, estudiaron por primera vez en pacientes con CCR estadio IV que se sometieron a cirugía paliativa, el GPSm preoperatorio en la predicción de la supervivencia específica del CCR, observando que la hemoglobina, la quimioterapia adyuvante y el GPSm fueron factores altamente predictivos del pronóstico postoperatorio. El GPSm y bajo nivel de hemoglobina se asoció con una supervivencia más corta en estos pacientes (105).

Dreánic et al en 2013, evaluaron la precisión pronóstica del GPS en pacientes que reciben terapia anti-EGFR en combinación con quimioterapia convencional (5-fluorouracilo más cetuximab) en pacientes con CCR avanzado (TNMc) confirmando la utilidad del GPS para identificar a los pacientes con CCR con mal pronóstico (106).

Maeda et al en 2013, identificaron los factores predictivos de la supervivencia después de la resección paliativa, midieron GPS, NLR, estado funcional y el grado de metástasis a distancia, comprobando que son predictores

independientes de la supervivencia postoperatoria. Realizaron tres grupos (1: sin factores pronósticos (FP. 2: uno o dos factores. 3: tres o cuatro), las diferencias en las tasas de supervivencia específica del cáncer fueron significativas, concluyendo que el grupo de alto riego la resección paliativa no tiene beneficios en la supervivencia ya que es similar a la reportada para los pacientes que recibieron tratamiento de soporte (107).

Richards et al (2014), evaluaron en pacientes sometidos a cirugía curativa por CCR la utilidad clínica de la respuesta inflamatoria local medida a través de tres métodos diferentes: los subtipos de células T individuales (CD3, CD8, CD45R0, FOXP3), una puntuación inmune basada en inmunohistoquímica (Galon inmune Score) y una evaluación histopatológica (grado Klintrup-Makinen). Resultando que un infiltrado intenso de células T, se asoció regularmente a una mejor supervivencia específica del CCR, independiente del estado ganglionar o sitio del tumor (indicativo de una respuesta inmune adaptativa coordinada), proponiendo desarrollar un método estandarizado para evaluar la respuesta inflamatoria local en el cáncer colorrectal (108).

Sagawa et al en 2013, evaluaron el estado de acogida en los pacientes tratados con quimioterapia adyuvante (mFOLFOX6) después de la cirugía por CCR. Observaron mayor toxicidad en los pacientes con un Índice nutricional Onodera (ONI) de <45, medido durante la quimioterapia adyuvante, sugiriendo que el apoyo nutricional puede ser necesario para la administración forma segura de FOLFOX adyuvante (109).

Nakagawa et al, 2014, fueron los primeros que estudian el valor del GPSm preoperatorio en el pronóstico de los pacientes tras una resección curativa de metástasis hepáticas colorrectales. Evidencia que la supervivencia especifica por CCR en pacientes con GPSm 0 fue significativamente mayor que la de pacientes con GPSm 2. Los pacientes con GPSm 0 tuvieron un menor número de recurrencias del hígado y se sometieron a un número menor resecciones. Un GPSm mayor se asoció con patrones agresivos de la recidiva hepática y una peor supervivencia (110).

Choi et al en 2014 estudiaron retrospectivamente el GPS de pacientes con CCR, sin considerar los estadios TNM. El GPS fue significativamente mayor en los pacientes con anemia, trombocitosis, un alto NLR, tumores más grandes. Mientras el CEA, el estadio TNM y la diferenciación del tumor no estaban relacionados con el GPS. Los pacientes con un GPS de 0 y un GPS de 1 tenían un pronóstico similar, pero los pacientes con un GPS de 2 tenían un peor pronóstico (111).

Ikeguchi et al 2014 analizaron los factores pronósticos asociados con la supervivencia después de la quimioterapia intensiva en pacientes con cáncer colorrectal no resecable. Encontraron peor pronóstico en los pacientes con estado funcional anormal (PS), GPS alto (1 o 2), NLR> 5, y bajo índice de pronóstico nutricional (PNI: 10 × concentración sérica ALB (g / dL) + 0,005 × recuento de linfocitos (número / mm2)). Agruparon a los pacientes que cumplían con estas alteraciones formando un nuevo índice (PS anormal, 2 o 3 = 1; alta GPS, 1 ó 2 = 1; NLR alta,> 5 = 1; PNI y baja, <40 = 1). Observaron que los

pacientes que tienen puntuaciones bajas pueden ser capaces de sobrevivir a través de un tratamiento intensivo, aunque hayan sido consideradas como no resecables previamente al tratamiento (112).

Sun et al en el 2014, estudiaron el nivel de fibrinógeno preoperatorio en pacientes con CCR, encontrando que el nivel preoperatorio fibrinógeno se asoció estrechamente con el pronóstico. Además, la supervivencia fue significativamente mayor en el grupo fibrinógeno bajo en comparación con el grupo de fibrinógeno alto (113).

Hamilton et al en 2014, comprobaron que la elevación de PCR se asocia con un estado proinflamatorio en pacientes con CCR con metástasis hepáticas, se cuantificaron 42 mediadores inflamatorios. Observándose que el incremento de la PCR es predictor de la supervivencia y la recurrencia. El estado inflamatorio asociado con la elevación de la PCR estaba compuesto elevación de IL-1β, IL-6, IL-12 e IL-15 (114).

Nozoe et al (2014) realizaron un estudio para dilucidar aún más la importancia de GPS y mGPS en el CCR encontrando que ambos son útiles para predecir la supervivencia. Observaron que el GPS, el estadio del tumor y la invasión venosa fueron factores independientemente asociados con un peor pronóstico para el paciente (115).

Kobayashi et al (2014) evaluaron, en pacientes sometidos a resección curativa de metástasis hepáticas por CCR, el CEA y el GPS, los cuales fueron

factores pronósticos independientes. Construyeron una puntuación en base a estos dos parámetros, GPS 1 o 2 Y CEA >30 ng/ml: 2 puntos, la presencia de uno de estos: 1 punto, ninguno de estos: 0 puntos. Demostrando diferencias en la supervivencia entre los 3 grupos por lo que sugieren su empleo para la elección de pacientes que se beneficiarían de la cirugía curativa de las metástasis hepáticas (116).

Watt et al (2015) determinaron la relación entre los componentes de la cantidad de glóbulos blancos (CMI) y la supervivencia en los pacientes sometidos a cirugía curativa por CCR. De los componentes de un CMI diferencial, sólo el recuento de neutrófilos fue independientemente asociado con la supervivencia, en particular en el CC con ganglios negativos. Plantean que valor pronóstico informado de la NLR se deriva principalmente del recuento de neutrófilos. Además, informan el recuento de neutrófilos con mayor valor pronóstico que la NLR (65).

Shibutani et al (2015), estudiaron la importancia pronostica de la respuesta inflamatoria sistémica postoperatoria en pacientes con CCR sometidos a cirugía potencialmente curativa estadio II / III. Midieron la NLR y el GPS dentro de las dos semanas antes de la operación y en la primera visita después del alta y observaron que la NLR tanto pre como postoperatoria es predictor de la supervivencia (117).

Uratani et al (2015), investigaron la relación entre los hallazgos clínico-patológicos, los datos de laboratorio y los resultados de supervivencia en los

pacientes sometidos a cirugía laparoscópica curativa por CCR, observaron que la elevación del CA19-9 y GPS, y el índice de masa corporal (IMC) <20 kg / m2 fueron indicadores de una peor supervivencia (118).

Eren et al (2016), evaluaron la importancia pronostica de GPS preoperatorio, observaron que a medida que la albúmina estaba baja, la PCR se incrementaba, con un aumento del GPS, resultando éste una variable independiente del estadio tumoral y un factor pronóstico significativo, sugiriendo su inclusión en la evaluación preoperatoria de rutina de todos los pacientes de CRC tratados quirúrgicamente (119).

Shibutani M et al (2016), investigaron la utilidad de la proporción preoperatoria de la PCR/ALB en pacientes con sometidos a cirugía potencialmente curativa, demostrando que es un marcador de pronóstico incluso superior al mGPS para predecir la supervivencia (120).

Solaini et al (2016), demostraron que el GPS es un factor pronóstico significativo en pacientes con metástasis hepáticas colorrectales sometidos a cirugía y que el CAR podría ser una herramienta valiosa para estratificar a los pacientes con GPS preoperatorio de 0 según su pronóstico (121).

Ohki et al (2016), realizaron un estudio en pacientes mayores de 80 años de edad con CCR demostrando que pacientes con GPS de 2 presentan más complicaciones, peor pronóstico y menor supervivencia a 5 años (122).

Tokunaga et al (2017), sugiere que el estado nutricional y el mGPS son predictores útiles en pacientes con CCR que se someten a una resección potencialmente curativa, especialmente el estado nutricional en combinación con la etapa TNM (123).

Lee et al (2017), sugieren que las plaquetas y PLR cambian después de la neoadyuvancia en pacientes con CR localmente avanzado y se pueden utilizar como marcadores pronósticos y predictivos para los resultados oncológicos (124).

González-Trejo et al (2017) identifican a la albumina sérica como factor pronóstico significativo e independiente en pacientes con CCR, y su efecto se mantiene a través de los estratos TNM (125).

Park et al (2017) estudió la respuesta inflamatoria local (puntuación Klintrup de infiltrado de células inflamatorias) y sistémicas (GPSm, NRL) relacionándolas con la T del estadio TNM, concluyendo que, aunque están asociadas con el aumento de la etapa T, tiene un valor pronostico independiente. Y que pueden emplearse eficazmente en la estatificación de pacientes con CCR sometidos a resección curativa (126).

Ide et al (2017) evaluaron la importancia clínica de la CAR en pacientes con CR sometidos a quimiorradioterapia preoperatoria seguida de cirugía. Evidenciaron una la CAR elevada como factor pronostico independiente para la supervivencia general y libre de enfermedad (127).

Yoshimatsu et al (2017), demostraron que el NLR (> 2) es superior como factor pronóstico independiente para la supervivencia sin enfermedad a 3 años y supervivencia global a 5 años, entre todos los factores pronósticos basados en la inflamación, la nutrición y la inmunidad en pacientes con CCR estadio II / III (128).

Wang et al (2018) estudio el valor pronóstico de varias puntuaciones basadas en la inflamación en pacientes que reciben resección radical por cáncer CCR, concluyo que la albumina-NLR (Niveles de albúmina sérica ≥39.75 g/L y NLR <2.39 se les asignó un puntaje de 0; los pacientes con hipoalbuminemia <39.75 g / L) o elevados en niveles de NLR (≥2.39) se puntuaron como 1; y aquellos con hipoalbuminemia (<39.75 g / L) y un aumento en los niveles de NLR (≥2.39) fueron calificados como 2) es el que mejor predijo la supervivencia general (129)

Tsuchihashi et al (2018) demostró el valor predictivo del GPSm la para la quimioterapia de línea posterior en pacientes con cáncer colorrectal metastásico evidenciando una fuerte correlacion con la supervivencia (130)

Dolan et al (2018) estudiaron la relación entre las relaciones compuestas (NLR, PLR, LMR, CAR) y las puntuaciones acumulativas de puntuación de linfocitos y neutrófilos (NLS), puntaje de linfocitos plaquetarios (PLS), puntaje de linfocitos-monocitos (LMS), puntaje de plaquetas de neutrófilos (NPS), mGPS y características clinicopatológicas, supervivencia específica de cáncer (CSS) y

supervivencia general (OS). Evidenciando que ambas tienen valor pronóstico, independiente del estadio TNM. Sin embargo, los puntajes acumulativos, basados en rangos de referencia normales, son más simples y más consistentes para uso clínico (131).

Okugawa (2018), demostró que el GPSm puede identificar pacientes con CCR de alto riesgo, que podrían ser candidatos para una nutrición enriquecida con aceite de pescado (132).

II. HIPOTESIS

1.¿Existe relación entre la respuesta inflamatoria sistémica y el estadio tumoral según la pTNM en el cáncer colorrectal?

2.¿Él GPS, el mGPS, el CAR, la NLR, el COP-NLR, el estado nutricional y el TNM son predictores de las complicaciones postoperatorias?

3.¿Hay diferencias en los valores obtenidos entre los pacientes con cancer de colon y de recto?

III. OBJETIVOS

1.Determinar la relación entre los factores inflamatorios sistémicos preoperatorios: GPS, GPSm, CAR, NLR, COP-NLR, y el estado nutricional, en toda la serie, en pacientes con cancer de colon y en pacientes con CR, con el estadio tumoral según la cTNM y pTNM en los pacientes con CCR.

2.Determinar las diferencias entre la sensibilidad de la cTNM y de los factores inflamatorios sistémicos, GPS, GPSm, CAR, NLR y COP-NLR preoperatorios con la pTNM, en toda la serie, en pacientes con cancer de colon y de recto.

3.Determinar en los pacientes con CCR la relación entre los índices inflamatorios preoperatorios, GPS, GPSm, CAR, NLR y COP-NLR, con las complicaciones postoperatorias (Clasificación de Clavien dindo y CCI), en toda la serie, en pacientes con CC y en los pacientes con CR

4.Determinar en los pacientes con CCR la relación entre la pTNM con las complicaciones postoperatorias (CCI), en toda la serie, en pacientes con cancer de colon y de recto.

IV. METODOLOGÍA

Realizamos un diseño de cohorte, prospectivo observacional, en el que estudiamos la respuesta inflamatoria sistémica en el cáncer colorrectal, las complicaciones postoperatorias y la relación con el estadio tumoral. Eligiendo índices medibles en la práctica clínica habitual: GPS, GPSm, CAR, NLR y COP-NLR; la clasificación de Clavien Dindo y el Comprenhensive Complication Index; y el estadiaje según la 8ª edición de la TNM Classification of Malignant Tumours (TNM) de la American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Antes de iniciar este estudio, se presentó en el Comité de Ética de la Investigación Clínica del Hospital Universitario de Guadalajara y una vez conseguida su aprobación se inició la recolección de datos.

Todos los pacientes incluidos fueron informados por los facultativos responsables y mediante un consentimiento informado (Anexo 1) que firmaron previo al inicio del tratamiento.

Tipo de estudio

Se presenta un estudio diseño de cohorte prospectivo observacional.

Población y muestra

Criterios de inclusión: Se analizaron todos los pacientes con diagnóstico anatomopatológico de CCR intervenidos en el Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital de Guadalajara, se incluyeron consecutivamente desde el 1 de noviembre de 2016 al 30 de noviembre de 2018.

Criterios de exclusión: Se excluyeron a todos los pacientes con antecedentes de cualquier patología inflamatoria o con evidencia clínica de infección aguda o crónica, así mismo se excluyeron los pacientes con CCR con presentación como obstrucción o perforación u otras presentaciones que resultaron en un ingreso hospitalario de urgencia no planificada y a los tratados con prótesis. También se excluyeron los menores de 18 años y los incapacitados para firmar el consentimiento informado (Anexo 2).

Se utilizo el siguiente protocolo en todos los pacientes con diagnóstico anatomopatológico de CCR, recogiendo los datos en una base de datos prospectiva que incluyó:

- Datos del paciente: fecha de nacimiento, sexo (mujer/varón), peso (kg), talla (cm), IMC (kg/m2) y antecedentes de interés.

- Datos de la presentación clínica: síntomas (asintomático/sintomático: síntoma), localización (colon derecho/colon transverso/colon

descendente/sigma/recto alto/recto medio/recto bajo), cTNM (tamaño tumoral, nódulos linfáticos, metástasis) y estadio clínico.

Los pacientes con tumores proximales al angulo hepatico se clasifican como tumores del colon derecho. Los tumores ubicados entre la angulo hepático y esplénico se clasificaron como transversos. Los tumores distales al angulo esplénico y proximal a la unión rectosigmoidea se consideron izquierdos y los distales a estos, incluyendo los localizados en la unión recto-sigmoidea se consideron tumores rectales.

Se clasificaron los tumores según la 8ª Edición del manual de estadificación del cáncer (American Joint Committee on Cancer, AJCC), posteriormente al estudio completo del paciente (Anexo 3).

Se realizaron las siguientes determinaciones de la práctica clínica habitual en nuestro Servicio en el estudio de los pacientes con carcinomas colorrectales:

- Historia clínica y exploración física
- Colonoscopia y biopsia
- Determinación de niveles séricos de CEA y CA19.9
- Ecografía endorrectal o Resonancia Magnética Pélvica en los localizado en recto
- Tomografía axial computarizada toraco-abdomino-pélvica
- Hemograma
- Estudio de coagulación

- Perfil bioquímico: perfil hepático y perfil renal
- Perfil nutricional
- Marcadores tumorales
- Otras pruebas si fueron necesarias (colonoTC, ecografía hepática)

Cómo único parámetro no recogido habitualmente en el estudio de estos pacientes, se realizó la determinación preoperatoria de la proteína C Reactiva.

La estadificación clínica se realizó con en el estudio inicial diagnóstico, y en el caso de recibir neoadyuvancia, se reestadificaron nuevamente previo a la intervención.

-Datos analíticos en el momento del diagnóstico y antes de iniciar el tratamiento: hemoglobina, leucocitos, linfocitos, neutrófilos, plaquetas, albumina, pre albumina, transferrina, PCR, índice nutricional, CEA y CA 19-9

-Datos analíticos previos al tratamiento: hemoglobina, leucocitos, linfocitos, neutrófilos, plaquetas, albumina, prealbumina, transferrina, PCR, índice nutricional, CEA y CA 19-9

A los pacientes cuyo tratamiento inicial fue la cirugía, se realizó una analítica preopraratoria el dia de la cirugía

A los pacientes que recibieron tratamiento quimioterapéutico y/o radioterapéutico se realizó analítica antes del comienzo de este (pretratamiento)

A partir de estos datos se calcularon los índices inflamatorios preoperatorios explicados previamente: GPS, GPSm, NLR, COP-NLR, CAR y el índice nutricional ONODERA (Anexo 4) y se recogieron el riesgo preoperatorio según el ASA (American Society of Anaesthesiologists) (Anexo 5).

-Según el estadio clínico se decidió el tratamiento: neoadyuvancia, cirugía y adyuvancia.

-En los pacientes operados se recogió la mortalidad y morbilidad según la clasificación de Clavien Dindo y el Comprenhensive Complication Index en los 90 días postoperatorios (Anexo 6), así como la estancia hospitalaria global y postoperatoria en días.

-Los datos del tumor se recogieron de los informes de anatomía patológica: el pTNM y el estadio patológico

Finalmente se realizó el análisis estadístico de los datos recogidos. Una vez concluida la investigación, se remitirá un resumen de esta al Comité de Ética. Los resultados individuales de esta investigación se comunicarán a los participantes, siempre que lo soliciten. Los resultados generales se publicarán una vez concluido este estudio.

V. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La descripción de los valores cuantitativos se realizó mediante los estadísticos descriptivos de la media y desviación típica. Dado que es posible que las distribuciones de los datos no sigan una distribución Gaussiana, se indican también otros estadísticos robustos como la mediana, y el intervalo intercuartílico, así como los valores máximo y mínimo.

Las distribuciones de variables categóricas se describen por medio de frecuencias absolutas y relativas de la distribución.

La descripción gráfica de las variables cuantitativas se realizó por medio de gráficos de cajas y bigotes (Gráficos de Box plot), indicándose la información que se muestra en el siguiente gráfico

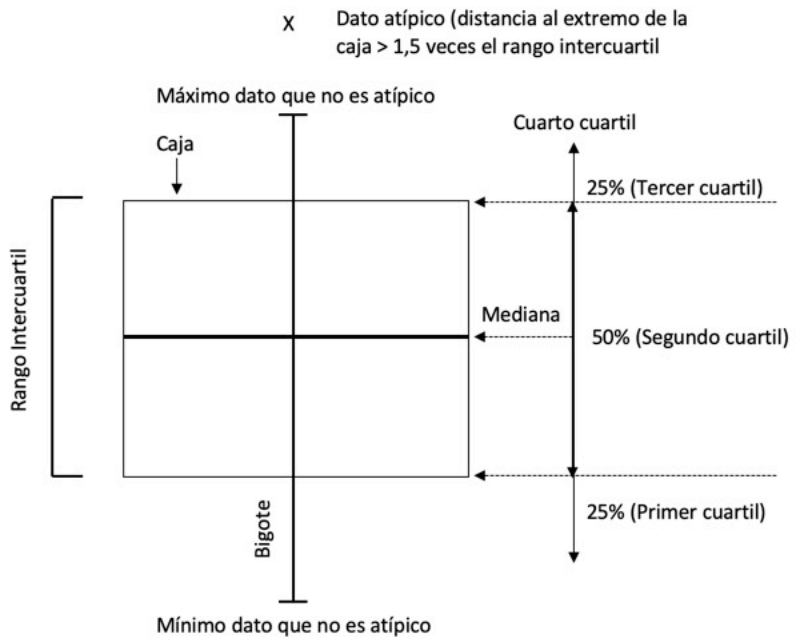

Gráfico 1. Gráficos de cajas y bigotes

La descripción gráfica de las variables categóricas la realizamos mediante el uso de gráficos de barras o gráficos de sectores.

Con el objeto de analizar la relación entre los factores inflamatorios sistémicos preoperatorios: GPS, GPSm, CAR, NLR, COP-NLR, y el estado nutricional con el estadio tumoral según la cTNM y pTNM, lo realizamos por separado según cT, cN y cM, al igual que con pT, pN y pM ya que el estadío tumoral de los pacientes tiene una variabilidad muy grande. Para ello, con los factores CAR y NLR, al ser numéricos y no tener distribución normal, pvalor del test de Shapiro Wilk < 0.001 para ambas variables, utilizamos un test no paramétrico, concretamente el test U de Mann Whitney en COP-NLR por tener dos categorías y en el resto utilizamos el test de Kruskal Wallis al tener más de dos categorías. Para el resto utilizamos la prueba de chi-cuadrado o test de Fisher.

Para relacionar variables de complicación, se utilizan los análisis anteriores, además, en el caso de los factores de inflamación medidos a través de variables continuas, se utilizan coeficientes de correlación no paramétricos, en concreto el rho de Spearman. El coeficiente de correlación toma valores entre menos uno y uno. Valores próximos a cero indican independencia entre las variables, y cuanto más se acerque a los extremos (1 y -1) mejor es la relación. Igualmente, el signo indica el tipo de relación de forma que, un signo positivo indica relación directa, o lo que es lo mismo, cuando aumenta el valor del factor inflamatorio,

aumenta el valor del CCI. Un signo negativo indica relación inversa, o lo que es lo mismo, cuando disminuye el valor del factor inflamatorio, aumenta el valor del CCI.

VI. RESULTADOS

4.1 DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES

Durante el periodo de la recogida de datos 183 pacientes con CCR fueron incluidos en el estudio, la edad media de toda la serie fue 72.21 años ± 13.62 años. Distribuidos por sexo en 119 varones (65.03% de la muestra) y 64 mujeres (34,97% de la muestra).

Variable	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75
Edad	183.00	72.88	12.47	40.00	97.00	63.00	75.00	83.00

Tabla 3. Distribución por edad

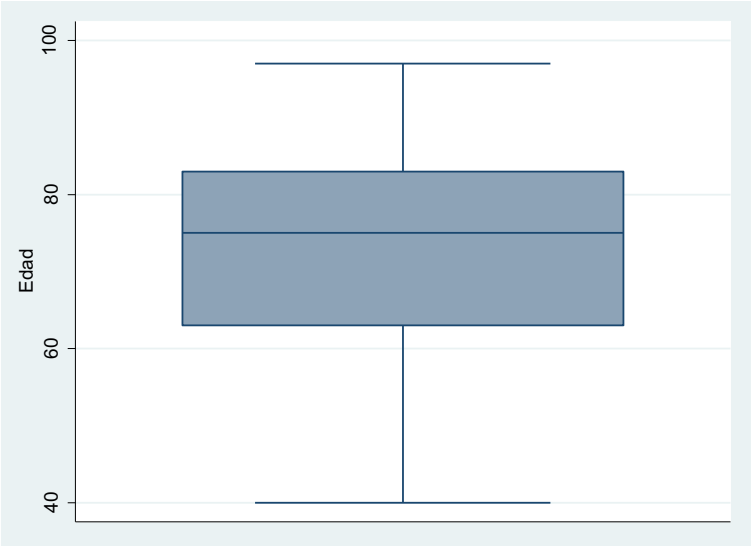

Grafico 2. Distribucion de la edad

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Mujer	64	34.97
Varón	119	65.03

Tabla 4. Distribución por sexo

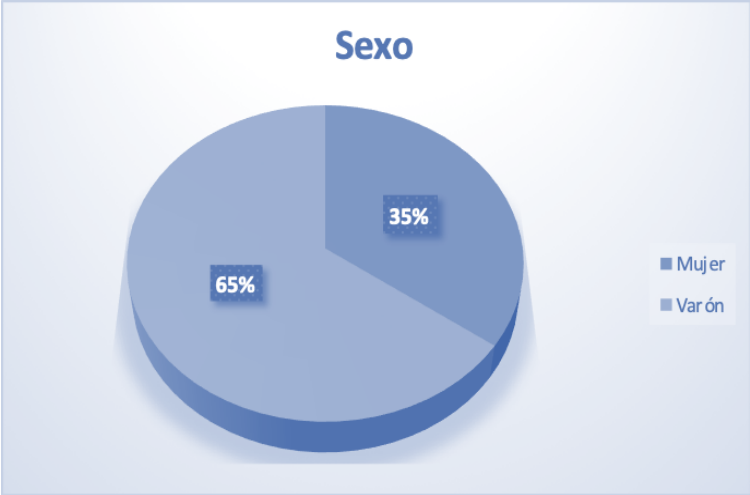

Grafico 3. Distribución por sexo

Separados por localización del tumor, la edad media de los pacientes con CC fue de 74,56 ±12.47 años, mientras que en los pacientes con CR la edad media descendió hasta los 66.59 ±14.74 años, p <0.001. Sin embargo, por sexo no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, p 0.522, habiendo un 63.57% de varones en el grupo de CC y 68.52% en el grupo de CR.

Las variables antropométricas de toda la serie se describen en la siguiente tabla, el peso mediano fue 70 kg (IIC: 63-80), la talla mediana de 165 cm (IIC: 160-172) y el índice de masa corporal mediano de 26.02 (IIC. 23.66-28.67), correspondiendo así a la categoría de sobrepeso según la clasificación de la OMS.

Variable	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75
Peso (kg)	183	71.57	13.66	35	115	63	70	80
Talla (cm)	183	165.25	9.11	145	185	160	165	172
IMC	183	26.12	4.06	15.56	38.45	23.66	26.02	28.67

Tabla 5. Distribución del IMC

A continuación, se muestra en gráficos la distribución de las variables antropométricas, observando una forma muy simétrica todos ellos. En el peso tenemos un valor atipico por exceso y otro por defecto, es decir, un paciente con un peso muy elevado comparado con el resto de los pacientes.

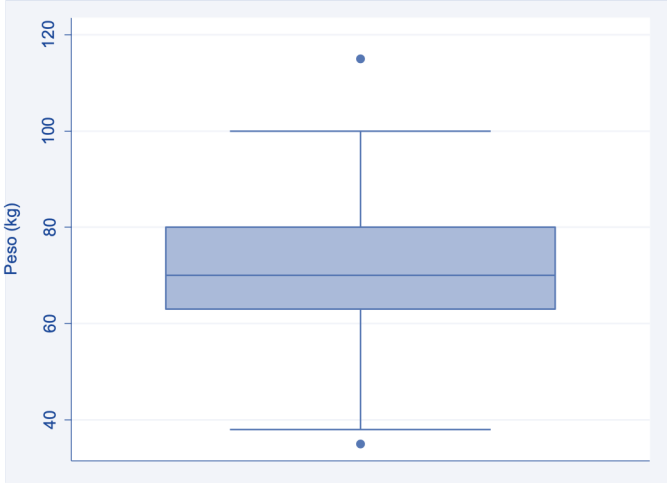

Gráfico 4.Ditribución del peso

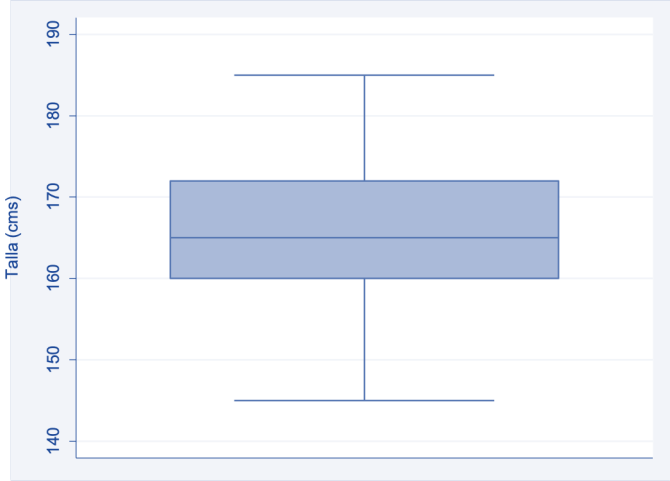

Gráfico 5. Distribuciónn de la talla

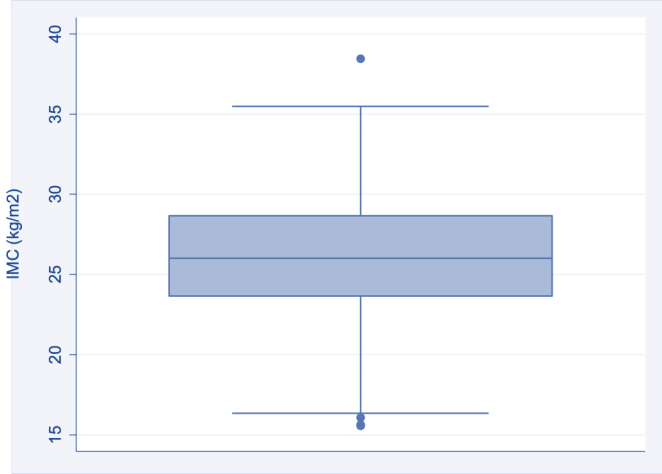

Gráfico 6. Distribución del IMC

En el grupo de pacientes con CC el peso medio fue de 71.61Kg (IC 95%= 69.09-74.13), la talla media de 164.67cm (IC 95%= 163.12-166.21) y el IMC medio de 26.26 (IC 95%= 25.54-26.97), es decir sobrepeso según la clasificación de la OMS.

En el grupo de los pacientes con CR el peso medio fue 71.31kg (IC 95%= 68.28-74.65), la talla media de 166.69 cm (IC 95%= 163.99-169.29) y el IMC medio de 25.71 (IC 95%=24.69-26.86), correspondiendo también a la categoría de sobrepeso según la clasificación de la OMS.

Si clasificamos el IMC según las categorías de la OMS, obtenemos la siguiente distribución, donde la mayoría de los pacientes presentan sobrepeso, 9 pacientes bajo peso, 28 pacientes obesidad y en 58 pacientes (31,69%) un IMC adecuado.

IMC	Frecuencia	Porcentaje (%)
Bajo peso	9	4.92
Normopeso	58	31.69
Sobrepeso	88	48.09
Obesidad	28	15.30

Tabla 6.Distribución del peso en categorías de OMS

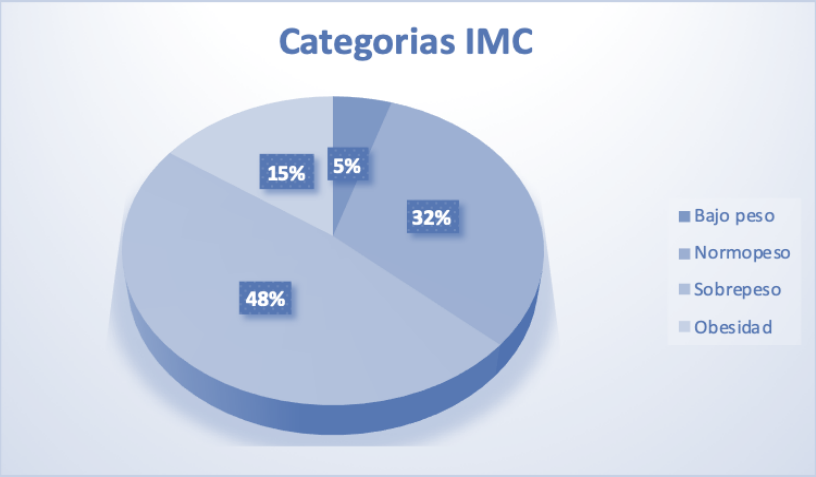

Grafico 7. Distribución del peso en categorías de OMS

No se hayaron diferencia significativas con respecto al IMC (p0.309) desagregando por localización del tumor.

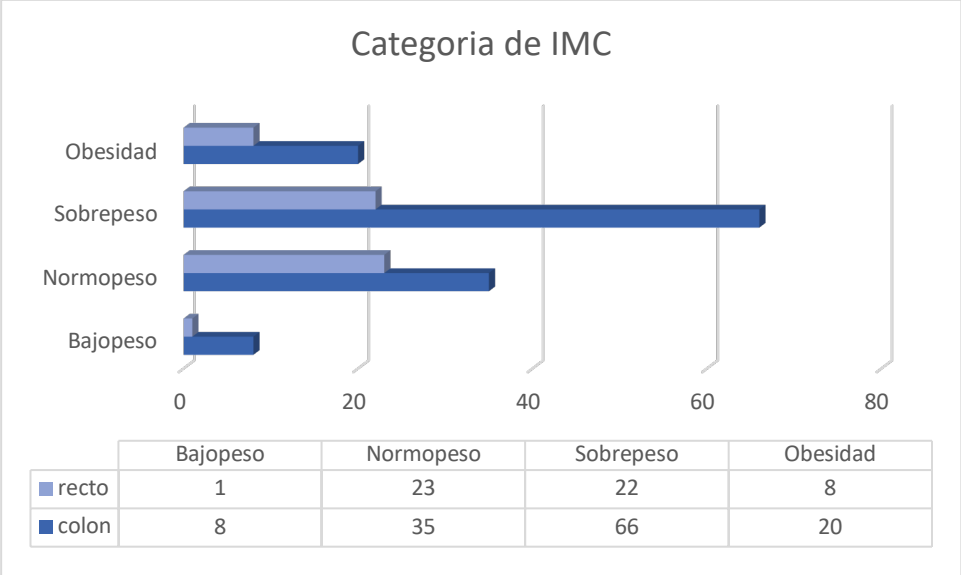

Grafico 8. Descripcion del IMC en los pacientes con CC y recto

4.2 DESCRIPCIÓN SITUACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE

La mayoría de los pacientes de toda la serie fueron ASA II (60.11%), seguido de ASA III (30.05%). Ningún paciente presentaba enfermedad inflamatoria ya que es un criterio de exclusión.

ASA	Frecuencia	Porcentaje
I	16	8.74
II	110	60.11
III	55	30.05
IV	2	1.09

Tabla 7. Distribución del ASA

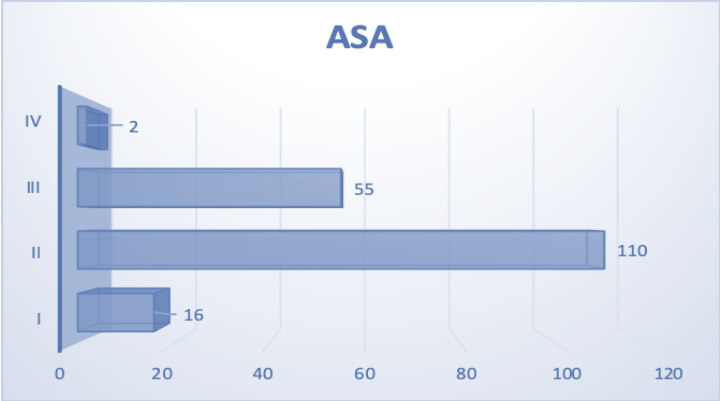

Gráfico 9. Distribución del ASA

En los pacientes con CC la mayoría eran ASA II (73 pacientes), seguido por ASA III (45 pacientes), ASA I (10 pacientes) y ASA IV (1 paciente)

ASA	Frecuencia	Porcentaje
I	10	7,75
II	73	56,59
III	45	34,88
IV	1	0,78

Tabla 8. Distribución del ASA en los pacientes con CC

En los pacientes con CR igualmente la mayoría eran ASA II (37 pacientes), segudio de ASA III (10 pacientes), ASA I (6 pacientes) y ASA IV (1 paciente)

ASA	Frecuencia	Porcentaje
I	6	11,11
II	37	68,52
III	10	18,52
IV	1	1,85

Tabla 9. Distribución del ASA en los pacientes con CR

No se encontraron diferencias en la distribución ASA según la localización del tumor.

De los 183 pacientes que forman toda la serie, en 129 pacientes el tumor se localizo en el colon. Y en los otros 54 pacientes el tumor se localizo en el recto. El resto de las localizaciones se puede observar en la tabla siguiente

Localización	Frecuencia	Porcentaje
Derecho	49	26.78
Transverso	8	4.37
Descendente	72	39.34
Recto alto	15	8.20
Recto medio	23	12.57
Recto bajo	16	8.74

Tabla10. Distribución de la localización del tumor

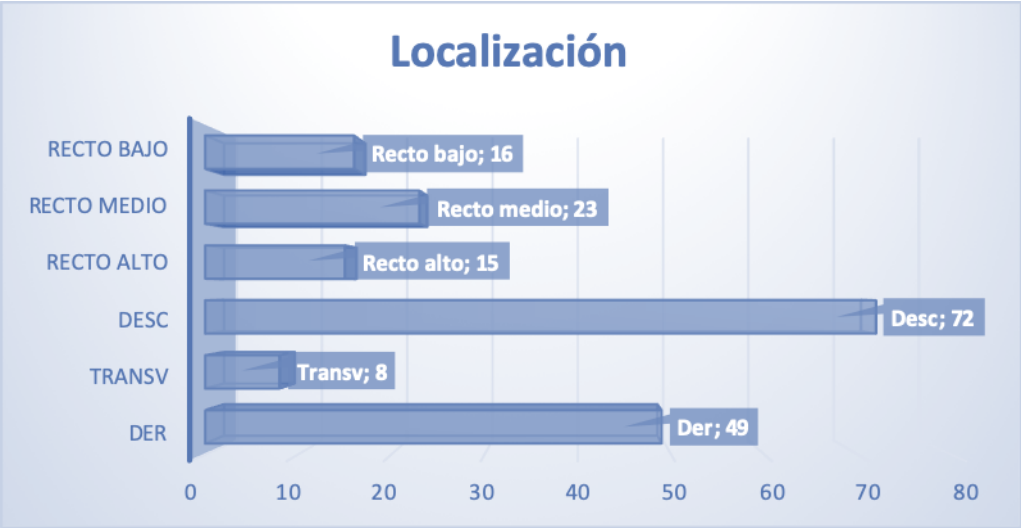

Gráfico 10. Distribución de la localización del tumor

Agrupando los pacientes con CC, la mayoría se localizo en el colon descendente, la distribución es la siguiente

Localización	Frecuencia	Porcentaje
Derecho	49	37.98
Transverso	8	6.20
Descendente	72	55.81

Tabla 11. Distribución de la localización del tumor en los pacientes con CC

Y centrándonos en los pacientes con CR solamente, la localización más frecuente fue el recto medio con casi la mitad de los pacientes (42,59%)

Localización	Frecuencia	Porcentaje
Recto alto	15	27.78%
Recto medio	23	42.59%
Recto bajo	16	29.63%

Tabla 12. Distribución de la localización del tumor en los pacientes con CR

De todos los pacientes de nuestro estudio, 122 (66,67%) manifestaron algún síntoma, motivo por el que se realizó el diagnóstico. 61 pacientes fueron asintomáticos, siendo diagnosticados a través del programa de cribado de CCR o por un hallazgo al realizar pruebas diagnosticas por otro motivo. El síntoma mas frecuente en toda la serie fue la rectorragia (61 pacientes). La presentación clínica se muestra en la tabla siguiente.

	Frecuencia	Porcentaje
Sintomáticos	122	66.67
Asintomáticos	61	33.33

Tabla 13. Distribución de los pacientes según la presentación clinica

Gráfico 11. Distribución de los pacientes según la presentación clinica

La mayoria de los pacientes fueron sintomaticos con diferencia significativa (p 0,002).

	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	pvalor
Sintomático	119.00	21.20	23.71	0	100	0	20.90	30.80	0.002
Asintomático	59.00	11.91	18.29	0	100	0	0	20.90	

Tabla 14. Descripcion de los pacientes según la presentación clínica

En los pacientes con CC, la mayoría (79 pacientes), presentaron síntomas, la rectorragia sigue siendo el síntoma mas frecuente (30 pacientes), seguido por síndrome constitucional (21 pacientes), dolor abdominal (15 pacientes) y alteración del ritmo intestinal (13 pacientes), mientras que los otros 50 pacientes fueron asintomáticos estudiándose en 35 de ellos por SOH+.

Presentacion clinica	Frecuencia	Porcentaje
Sintomatico	79	61,24
Asintomatico	50	38,76

Tabla 15. Distribución de los pacientes según la presentación clínica en los pacientes con CC

En cuanto al CR 43 pacientes fueron sintomáticos, 31 pacientes presentaron rectorragia, 5 pacientes alteración del ritmo intestinal, 5 pacientes síndrome constitucional y 2 pacientes dolor. Los otros 11 pacientes fueron asintomáticos, todos ellos estudiados por SOH+.

Presentacion clinica	Frecuencia	Porcentaje
Sintomatico	43	79,63
Asintomatico	11	20,37

Tabla 16. Distribución de los pacientes según la presentación clínica en los pacientes con CR

La presentación clinica en los pacientes con CR fue mas frecuente la presentación de síntomas en comparación con los pacientes con CC con diferencia significativa (p 0.016)

El estadio preoperatorio en los pacientes con CC y CR se muestra en la siguiente tabla, la mayoría del grupo de colon fueron estadio I (59 pacientes) y en el CR el estadio mas frecuente fue el IIIb (25 pacientes)

Estadio Clinico	Frecuencia	Porcentaje
O	3	2,33
I	59	45,74
IIA	24	18,60
IIB	3	2,33
IIIA	9	6,98
IIIB	24	18,60
IIIC	1	0,78
IVA	6	4,65

Tabla 17. Distribución del estadio clínico en los paciente con CC

Estadio clinico	Frecuencia	Porcentaje
0-I-II	89	68,99
III-IV	40	31,01

Tabla 18. Distribución del estadio clínico agrupados en los paciente con CC

Estadio Clinico	Frecuencia	Porcentaje
O	1	1,85
I	20	37,04
IIA	4	7,41
IIIB	25	46,30
IIIC	3	5,56
IVA	1	1,85

Tabla 19. Distribución del estadio clínico en los paciente con CR

Estadio clinico	Frecuencia	Porcentaje
0-I-II	25	46,30
III-IV	29	53,70

Tabla 20. Distribución del estadio clínico reagrupasdos en los paciente con CR

Se encontraron diferencias significativas en la distribución de estadio clinico respecto a la localización colon/recto (p 0.001).

El estadio preoperatorio en los pacientes con CC y CR reagrupados (0-I-II vs III-IV) se muestra en la siguiente tabla. Hubo diferencia en los estadíos preoperatorios en colon / recto (p 0.004).

Estadío clínico	Colon	Recto
0-II	89	25
III-IV	40	29

Tabla 21. Comparación del estadio clínico entre los pacientes con CC y CR

La mayoría de los pacientes con CC presentaron estadios inferiores con respecto a los pacientes con CR los cuales presentaron tumores mas avanzados, con diferencias significativas en la distribución del estadío clínico (p 0.015).

4.3 DESCRIPCIÓN DE LA ANALÍTICA Y MARCADORES EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

La siguiente tabla muestra los valores de las variables cuantitativas / numéricas de toda la serie, las cuales describimos mediante media, desviación típica, valores mínimo máximo, mediana e intervalo intercuartílico de toda la serie

Variable	n	Media	sd	min	Max	p25	p50	p75
Hemoglobina	183	12.90	2.25	7.20	17.80	11.30	13.20	14.80
Plaquetas	183	239701.51	81462.52	176	525000	181000	236000	282000
Leucocitos	183	8573.77	15903.60	3000	221000	6100	7300	8500
Linfocitos	183	2030.05	1273.41	300	15000	1400	1800	2300
PCR	183	26.46	157.16	0.20	2100	2.10	5.00	14
Albumina	183	39.11	6.15	9.20	56.10	36.50	40.50	42.90
PreAlbumina	183	21.44	5.93	7.00	37.40	17.00	21	25
Transferrina	183	1895.24	21378.80	10.40	279000.00	221.00	251	289
IN	183	1.78	1.88	0	10.00	0	1	3
CEA	183	10.96	40.21	0.50	354.80	1.40	2.60	4.40
CA	183	15.95	44.64	1	469.30	2.95	5.20	12.10
GPS	183	0.53	0.67	0	2	0	0	1
GPSm	183	0.46	0.67	0	2	0	0	1
NRL	183	2.80	1.99	0	19.67	1.76	2.44	3.42
COPNRL	183	1.33	0.50	0	2	1	1	2
ONODERA	183	399.10	68.18	6.50	570	374.50	414	441
CAR	182	0.69	3.77	0	50.12	0.05	0.13	0.39

Tabla 22. Variables cuantitativas /numéricas de toda la serie

La siguiente tabla muestra los valores de las variables cuantitativas / numéricas de los pacientes con CC

Variable	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75
Hemoglobina	129	12.54	2.27	7.20	17.80	10.80	12.70	14.40
Plaquetas	129	241134.71	81178.29	176	521000	187000	237000	288000
Leucocitos	129	7437.21	1842.43	4200	13200	6100	7300	8300
Linfocitos	129	2075.19	1421.16	300	15000	1400	1800	2300
PCR	129	32.75	186.12	0.20	2100	2.10	5.60	14.50
Albumina	129	38.46	6.62	9.20	49.20	35.40	39.80	43
PreAlbumina2	119	20.95	5.90	7	36	16	21	25
Transferrina	122	2539.22	25236.51	10.40	279000	222	251.50	289
IN	116	1.79	1.96	0	10	0	1	3
CEA	129	9.41	37.41	0.50	354.80	1.40	2.60	4.50
CA	126	14.83	33.50	0.20	236.30	3	5.45	11.60
GPS	129	0.58	0.68	0	2	0	0	1.00
GPSm	129	0.50	0.69	0	2	0.00	0	1.00
NRL	129	2.77	2.01	0	19.67	1.76	2.44	3.25
COPNRL	129	1.33	0.50	0	2	1	1	2
ONODERA	129	394.98	66.55	100.50	502.00	363.00	409.50	446.50
CAR	129	0.86	4.46	0.00	50.12	0.05	0.15	0.47

Tabla 23. Variables cuantitativas /numéricas de los pacientes con CC al diagnóstico

La siguiente tabla muestra los valores de las variables cuantitativas / numéricas de los pacientes con CR

Variable	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75
Hemoglobina	54	13.76	1.96	7.30	16.70	12.50	13.90	15.30
Plaquetas	54	236277.78	82801.29	81000	525000	180000	233000	268000
Leucocitos	54	11288.89	29149.28	3000	221000	6200	7200	8600
Linfocitos	54	1922.22	820.88	400	3800	1400	1800	2400
PCR	54	11.16	19.20	0.30	90.80	1.70	4.40	9.90
Albumina	54	40.69	4.52	25.00	56.10	39.20	40.90	42.30
PreAlbumina	54	22.95	6.26	4.60	37	18	22	26
Transferrina	54	258.44	52.42	136	390	221	249.50	276
IN	54	1.76	1.65	0	9.00	1	1	3
CEA	54	14.67	46.40	0.50	238.90	1.30	2.45	3.60
CA	54	18.92	63.72	0.20	469.30	2.50	4.60	13.10
GPS	54	0.41	0.63	0	2	0	0	1
GPSm	54	0.39	0.63	0	2	0	0	1
NRL	54	2.86	1.95	0.70	14.25	1.79	2.36	3.57
COPNRL	54	1.35	0.48	1	2	1	1	2
ONODERA	54	408.94	71.61	6.50	570	398	420.75	436.50
CAR	54	0.28	0.49	0	2.27	0.03	0.10	0.25

Tabla 24. Variables cuantitativas /numéricas de los pacientes con CR al diagnóstico

Las siguientes tablas muestran la descripción de los índices inflamatorios que se recogen en variables cualitativas de toda la serie

GPS	Frecuencia	Porcentaje
0	104	56.83
1	61	33.33
2	18	9.84

Tabla 25. Distribución del GPS al diagnóstico

GPSm	Frecuencia	Porcentaje
0	116	63.39
1	49	26.78
2	18	9.84

Tabla 26. Distribución del GPSm al diagnóstico

COP NRL	Frecuencia	Porcentaje
0	2	1.09
1	118	64.48
2	63	34.43

Tabla 27. Distribución del COP NRL al diagnóstico

Las siguientes tablas muestran la descripción de los índices inflamatorios que se recogen en variables cualitativas de los pacientes con CC

GPS	Frecuencia	Porcentaje
0	68	52,71
1	47	36,43
2	14	10,85

Tabla 28. Distribución del GPS en los pacientes con CC al diagnóstico

GPSm	Frecuencia	Porcentaje
0	79	61,24
1	36	27,91
2	14	10,85

Tabla 29. Distribución del GPSm en los pacientes con CC al diagnóstico

COP NRL	Frecuencia	Porcentaje
0	2	1,55
1	83	64,34
2	44	34,11

Tabla 30. Distribución del COP NRL en los pacientes con CC al diagnóstico

La siguiente tabla muestra la descripción de los índices inflamatorios que se recogen en variables cualitativas de los pacientes con CR

GPS	Frecuencia	Porcentaje
0	36	66,67
1	14	25,93
2	4	7,41

Tabla 31. Distribución del GPS en los pacientes con CR al diagnóstico

GPSm	Frecuencia	Porcentaje
0	37	68,52
1	13	24,07
2	4	7,41

Tabla 32. Distribución del GPSm en los pacientes con CR al diagnóstico

COP NRL	Frecuencia	Porcentaje
1	35	64,81
2	19	35,19

Tabla 33. Distribución del COP NRL en los pacientes con CR al diagnóstico

4.4 DESCRIPCIÓN DE LA ANALÍTICA Y MARCADORES EN EL MOMENTO DEL PREOPERATORIO

En la siguiente tabla se muestran los valores de las variables cuantitativas / numéricas, las cuales describimos mediante media, desviación típica, valores mínimo máximo, mediana e intervalo intercuartílico de toda la serie.

Variable	n	Media	Sd	min	max	p25	p50	p75
Hemoglobina	183	12.68	2.25	1.30	17.20	11.40	12.90	14.30
Plaquetas	183	215112.70	80159.62	163	577000	164000	203000	255000
Leucocitos	183	7046.45	2927.34	2900	32000	5300	6500	8200
Linfocitos	183	4547.54	2737.30	1700	30000	3000	4000	5500
PCR	183	1702.62	816.93	300	6200	1200	1600	2100
Albumina	182	14.54	23.87	0.40	185.20	2.10	5.20	16.10
PreAlbumina	181	39.48	13.53	9.20	205	35.70	39.40	42.30
Transferrina	165	21.44	5.93	7	37.40	17	21	25
IN	170	241.08	60.26	99	491	204	238	272
CEA	161	1.97	1.88	0	10	1	1	3
CA	183	9.51	32.62	0.50	238.90	1.30	2.40	4.20
GPS	182	22.51	75.10	0.70	769.70	2.90	5.70	11.30
GPSm	183	0.54	0.68	0	2	0	0	1
NRL	183	0.48	0.68	0	2	0	0	1
COPNRL	183	3.55	4.05	0.80	35	1.78	2.47	3.88
ONODERA	183	1.33	0.49	0	2	1	1	2
CAR	183	398.95	141.29	4.50	2062	368	400	430.50
CAR2	181	0.40	0.73	0	5.19	0.05	0.14	0.42

Tabla 34. Descripción de las variables preoperatorias cuantitativas / numéricas preoperatorias

En la siguiente tabla se muestran los valores de las variables cuantitativas / numéricas de los pacientes con CC y de los pacientes con CR

Variable	n	mean	Sd	min	max	p25	p50	p75
Hemoglobina	129	12.54	2.27	7.20	17.80	10.80	12.70	14.40
Plaquetas	129	241134.71	81178.29	176.00	521000	187000	237000	288000
Leucocitos	129	7437.21	1842.43	4200	13200	6100	7300	8300
Linfocitos	129	2075.19	1421.16	300	15000	1400	1800	2300
PCR	129	32.75	186.12	0.20	2100	2.10	5.60	14.50
Albumina	129	38.46	6.62	9.20	49.20	35.40	39.80	43
PreAlbumina	119	20.95	5.90	7.00	36.00	16.00	21.00	25
Transferrina	122	2539.22	25236.51	10.40	279000	222	251.50	289
IN	116	1.79	1.96	0	10.00	0	1	3
CEA	129	9.41	37.41	0.50	354.80	1.40	2.60	4.50
CA	126	14.73	33.54	1	236.30	3.00	5.45	11.60
GPS	129	0.58	0.68	0	2	0	0	1
GPSm	129	0.50	0.69	0	2	0.00	0.00	1
NRL	129	2.77	2.01	0	19.67	1.76	2.44	3.25
COPNRL	129	1.33	0.50	0	2.00	1.00	1	2
ONODERA	129	394.98	66.55	100.50	502	363	409.50	446.50
CAR	129	0.86	4.46	0	50.12	0.05	0.15	0.47

Tabla 35. Descripción de las variables preoperatorias cuantitativas / numéricas preoperatorias en los pacientes con CC

Variable	n	mean	Sd	min	max	p25	p50	p75
Hemoglobina	54	13.76	1.96	7.30	16.70	12.50	13.90	15.30
Plaquetas	54	236277.78	82801.29	81000	525000	180000	233000	268000
Leucocitos	54	11288.89	29149.28	3000	221000	6200	7200	8600
Linfocitos	54	1922.22	820.88	400	3800	1400	1800	2400
PCR	53	11.16	19.20	0.30	90.80	1.70	4.40	9.90
Albumina	53	40.69	4.52	25	56.10	39.20	40.90	42.30
PreAlbumina	46	22.70	5.86	14	37.40	18	21.50	26
Transferrina	48	258.44	52.42	136.00	390	221	249.50	276
IN	45	1.76	1.65	0	9	1	1	3
CEA	54	14.67	46.40	0.50	238.90	1.30	2.45	3.60
CA	54	18.78	63.76	1	469.30	2.50	4.60	13.10
GPS	54	0.41	0.63	0	2	0	0	1
GPSm	54	0.39	0.63	0	2	0	0	1
NRL	54	2.86	1.95	0.70	14.25	1.79	2.36	3.57
COPNRL	54	1.35	0.48	1	2	1	1	2
ONODERA	54	408.94	71.61	6.50	570	398	420.75	436.50
CAR	53	0.29	0.49	0	2.27	0.03	0.10	0.25

Tabla 36. Descripción de las variables preoperatorias cuantitativas / numéricas preoperatorias en los pacientes con CR

Se encontraron diferencias significativas en la hemoglobina entre las dos localizaciones ($p < 0.001$), siendo los pacientes con CC los que presentaron una hemoglobina mas baja, pero en ambos grupos en rango (>12). En el resto de las

variables no hubo diferencias significativas entre los pacientes de colon y recto por lo que están igualmente distribiuidas.

La siguiente tabla muestra la descripción de los índices inflamatorios que se recogen en variables cualitativas toda la serie

GPS	Frecuencia	Porcentaje
0	104	56.83
1	60	32.79
2	19	10.38

Tabla 37. Distribución del GPS preoperatorio

GPSm	Frecuencia	Porcentaje
0	114	62.30
1	50	27.32
2	19	10.38

Tabla 38. Distribución del GPSm preoperatorio

COP NRL	Frecuencia	Porcentaje
0	2	1.09
1	119	65.03
2	62	33.88

Tabla 39. Distribución del COP NRL preoperatorio

La siguiente tabla muestra la descripción de los índices inflamatorios que se recogen en variables cualitativas de los pacientes con CC

GPS	Frecuencia	Porcentaje
0	67	51,94
1	47	36,43
2	15	11,63

Tabla 40. Distribución del GPS preoperatorio en los pacientes con CC

GPSm	Frecuencia	Porcentaje
0	76	58,91
1	38	29,46
2	15	11,63

Tabla 41. Distribución del GPSm preoperatorio en los pacientes con CC

COP NRL	Frecuencia	Porcentaje
0	2	1,55
1	90	69,77
2	37	28,68

Tabla 42. Distribución del COP NRL preoperatorio en los pacientes con CC al diagnóstico

La siguiente tabla muestra la descripción de los índices inflamatorios que se recogen en variables cualitativas de los pacientes con CR

GPS	Frecuencia	Porcentaje
0	37	68,52
1	13	24,07
2	4	7,41

Tabla 43. Distribución del GPS preoperatorio en los pacientes con CR

GPSm	Frecuencia	Porcentaje
0	38	70,37
1	12	22,22
2	4	7,41

Tabla 44. Distribución del GPSm preoperatorio en los pacientes con CR

COP NRL	Frecuencia	Porcentaje
1	29	53,70
2	25	46,30

Tabla 45. Distribución del COP NRL preoperatorio en los pacientes con CR

En ningún caso hubo diferencias significativas entre colon y recto (p 0.220, 0.611 y 0.653 para GPS, GPSm y COP NRL, respectivamente).

4.5 COMPARACIÓN DE LA ANALÍTICA Y MARCADORES ENTRE DIAGNÓSTICO Y PREOPERATORIO.

Para comparar ambos momentos se utilizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon cuyos valores se muestran a continuación. Observamos que los valores cambian prácticamente en todas las variables a excepción de la PCR, sin embargo, no hay diferencias en los índices inflamatorios calculados, GPS, GPSm, NRL, COPNRL, CAR y ONODERA.

Variable	p (Wilcoxon)
Hemoglobina	0.005
Plaquetas	< 0.001
Leucocitos	< 0.001
Linfocitos	< 0.001
PCR	0.779
Albumina	0.009
PreAlbumina	0.007
Transferrina	< 0.001
IN	< 0.001
CEA	< 0.001
CA	0.018
GPS	0.707
GPSm	0.658
NRL	0.149
COPNRL	0.891
ONODERA	< 0.001
CAR	0.819

Tabla 46. Comparación de la analítica y marcadores entre diagnóstico y preoperatorio

4.6 DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO, POSTOPERATORIO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Con respecto al tratamiento, 36 pacientes (19.67%) recibieron neoadyuvancia y el resto cirugía como tratamiento inicial. La adyuvancia fue administrada en 55 pacientes (30.39%). El abordaje quirúrgico se realizo en 36,5% vía laparoscópica y en el resto vía laparotomica.

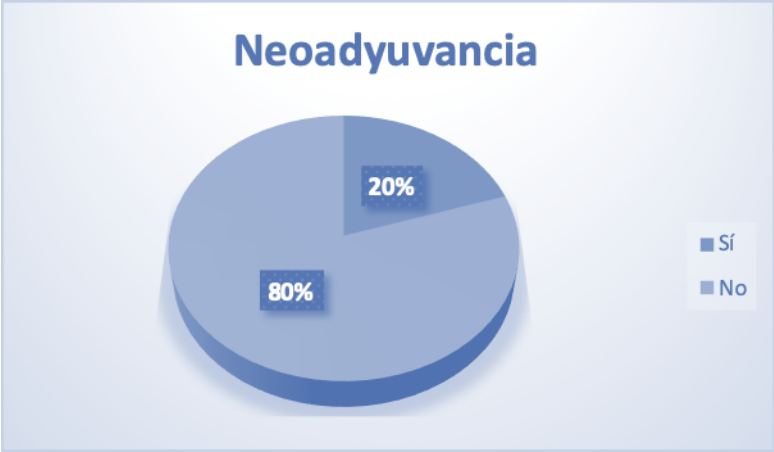

Gráfico 12. Distribución de la Neoadyuvancia

Neoadyuvacia	Frecuencia	Porcentaje
Sí	36	19.67
No	147	80.33

Tabla 47. Distribución de la Neoadyuvancia

Gráfico 13. Distribución del tipo de cirugía

Cirugía	Frecuencia	Porcentaje
Laparotomica	116	63.39
Laparoscópica	67	36.61

Tabla 48. Distribución de los pacientes según el tipo de cirugía

Adyuvancia	Frecuencia	Porcentaje
Sí	55	30.39
No	126	69.61

Tabla 49. Distribución de los pacientes según el tratamiento adyuvante

Gráfico 14. Distribución de la adyuvancia

En los pacientes con CC, 7 pacientes (5,4%) recibieron neoadyuvancia (para reducir el tamaño tumoral) y 122 cirugía como tratamiento inicial (94,57%). La adyuvancia se administró en 30 pacientes (23,44%). El abordaje quirúrgico se realizo en 43 pacientes via laparoscópica y en el resto (11) vía laparotomica

Neoadyuvacia	Frecuencia	Porcentaje
Sí	7	5,43
No	122	94,57

Tabla 50. Distribución de la Neoadyuvancia en los pacientes con CC

Cirugía	Frecuencia	Porcentaje
Laparotomica	73	56,59
Laparoscópica	56	43,41

Tabla 51. Distribución del tipo de cirugía en los pacientes con CC

Adyuvancia	Frecuencia	Porcentaje
Sí	30	23,26
No	98	75,97

Tabla 52. Distribución de la adyuvancia en los pacientes con cáncer de colo

En los pacientes con CR, 28 pacientes recibieron neoadyuvancia y el resto (26) cirugía como tratamiento inicial. La adyuvancia se dio en 25 pacientes. El abordaje quirúrgico se realizo en 11 pacientes via laparoscópica y en 43 vía laparotomica.

Neoadyuvacia	Frecuencia	Porcentaje
Sí	28	51,85
No	26	48,15

Tabla 53. Distribución de la Neoadyuvancia en los pacientes con CR

Cirugía	Frecuencia	Porcentaje
Laparotomica	43	79,63
Laparoscópica	11	20,37

Tabla 54. Distribución del tipo de cirugía en los pacientes con CR

Adyuvancia	Frecuencia	Porcentaje
Sí	25	46,30
No	28	51,85

Tabla 55. Distribución de la adyuvancia en los pacientes con CR

Hubo diferencia significativa en neoadyuvancia la cual fue mas frecuente en los pacientes con CR ($p< 0.001$).

Hubo diferencia significativa en la adyuvancia la cual fue mas frecuente en los pacientes con CR ($p < 0.001$).

Hubo diferencia significativa en via de abordaje entre colon y recto siendo menos usada la via laparoscópica en el CR ($p< 0.001$).

La tabla siguiente muestra el número de pacientes con cirugía laparotomica o laparoscópica dependiendo del estadio clínico del tumor, siendo la diferencia estadísticamente significativa (p 0.003).

Estadío	Abierta	Laparoscópica
I	37	42
IIA	22	6
IIB	3	0
IIIA	5	4
IIIB	38	11
IIIC	4	0
IVA	5	2

Tabla 56. Vía de abordaje según el estadio clinico

COLON		
Estadío	Abierta	Laparoscópica
I	25	34
IIA	18	6
IIB	3	0
IIIA	5	4
IIIB	15	9
IIIC	1	0
IVA	4	2

Tabla 57. Vía de abordaje según el estadio clínico en pacientes con CC

No observamos diferencias significaticas en la via de abordaje en los diferentes estadio de los pacientes con CC (p 0.066)

RECTO		
Estadío	Abierta	Laparoscópica
I	12	8
IIA	4	0
IIB	0	0
IIIA	0	0
IIIB	23	2
IIIC	3	0
IVA	1	0

Tabla 58. Vía de abordaje según el estadio clínico en pacientes con CR

En los pacientes con CR observamos diferencias signifiicativas (p =0.047) en la via de abordaje según el estadio, siendo mas frecuente el abordaje laparotomico en los pacientes con estadios mayores.

4.7 DISTRIBUCIÓN CLAVIEN Y CCI DE LOS PACIENTES CON CCR

La primera tabla muestra la distribución de la morbilidad según la clasificación de Clavien, mientras que en segundo lugar se muestra la escala CCI donde observamos una media de 18.12 ± 22.44 puntos, con un rango de 0 a 100.

CLAVIEN	Frecuencia	Porcentaje
0	74	40.88
I	23	12.71
II	52	28.73
IIIA	5	2.76
IIIB	20	11.05
IV	1	0.55
IVA	1	0.55
IVB	2	1.10
V	3	1.66

Tabla 59. Distribución de las complicaciones de los pacientes según la clasificación de Clavien Dindo

Divididas en complicaciones mayores (Clavien III-IV-V) y menores (Clavien 0-I-II)

Clavien	Frecuencia
0-I-II	149
III-IV-V	32

Tabla 60. Distribución de las complicaciones clasificadas en mayores y menores

Variable	N	Media	sd	min	max	p25	p50	p75
CCI	178	18.12	22.44	0	100	0	8.70	29.60

Tabla 61. Descripcion del CCI

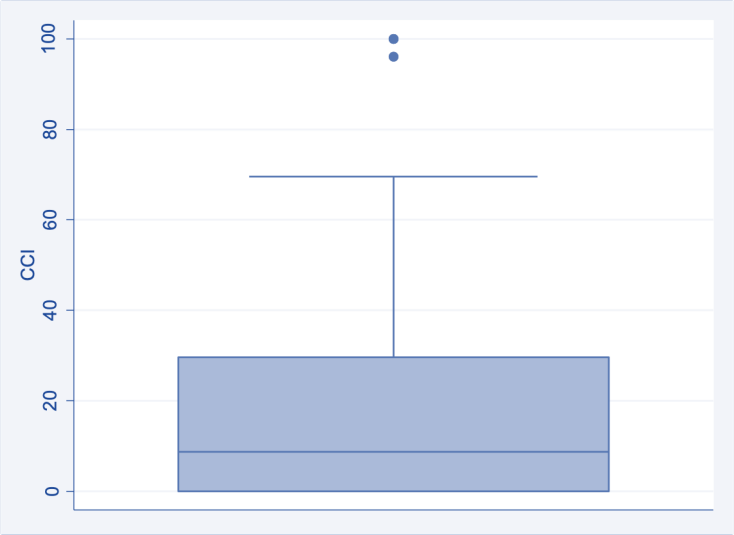

Gráfico 15. Distribución del CCI

Clavien	Frecuencia	Porcentaje
0	61	47,66
I	13	10,16
II	29	22,66
IIIA	3	2,34
IIIB	15	11,72
IVA	2	1,56
IVB	2	1,56
V	3	2,34

Tabla 62. Distribución de las complicaciones de los pacientes según la clasificación de Clavien Dindo en los pacientes con CC

Divididas en complicaciones mayores (Clavien III-IV-V) y menores (Clavien 0-I-II)

Clavien	Frecuencia
0-I-II	103
III-IV-V	25

Tabla 63. Distribución de las complicaciones clasificadas en mayores y menores en los pacientes con CC

En la escala CCI de los pacientes con CC observamos una media de 17,93 ± 24,99 puntos, con un rango de 0 a 100.

Variable	N	Media	sd	min	Max	p25	p50	p75
CCI	126.00	17.93	24.99	0	100	0	8.70	30.80

Tabla 64. Descripcion del CCI en los pacientes con CC

Distribución Clavien de los pacientes con CR

Clavien	Frecuencia	Porcentaje
0	13	24,53
I	10	18,87
II	23	43,40
IIIA	2	3,77
IIIB	5	9,43
IVA	0	-
IVB	0	-
V	0	-

Tabla 65. Distribución de las complicaciones de los pacientes según la clasificación de Clavien Dindo en los pacientes con CR

Divididas en complicaciones mayores (Clavien III-IV-V) y menores (Clavien 0-I-II)

Clavien	Frecuencia
0-I-II	46
III-IV-V	7

Tabla 66. Distribución de las complicaciones clasificadas en mayores y menores en los pacientes con CR

Escala CCI de los pacientes con CR, donde observamos una media de 18,58± 14,74 puntos, con un rango de 0 a 100.

Variable	N	mean	sd	min	max	p25	p50	p75
CCI	52.00	18.58	14.74	0	52.10	3.90	20.90	28.60

Tabla 67. Descripcion del CCI en los pacientes con CR

4.8 RELACION DEL CCI CON LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

RELACION DEL CCI CON EL IMC

El IMC no se asoció con las complicaciones, en este caso, la correlación entre IMC y CCI fue de 0.036 (p 0.625). Dividiendo por localización no encontramos tampoco una correlación estadísticamente significativa, de hecho el coeficiente de correlación para colon y recto fue de 0.018 y 0.089, respectivamente. Tampoco lo hizo con las categorías de IMC donde la p fue de 0.890 en el total de la muestra y de 0.808 y 0.237 en colon y recto, respectivamente.

COLON	N	mean	sd	min	max	p25	p50	p75
Bajopeso	8	16.97	1.09	15.56	18.13	15.84	17.23	17.97
Normopeso	35	22.97	1.64	18.59	24.91	21.87	23.44	24.30
Sobrepeso	66	27.30	1.39	25.16	29.97	25.95	27.31	28.52
Obesidad	20	32.27	2.03	30.02	35.49	30.36	31.89	34.60

Tabla 69. Descripción del IMC clasificado según la OMS en los pacientes con CC

RECTO	N	mean	sd	min	max	p25	p50	p75
Bajopeso	1	16.33	.	16.33	16.33	16.33	16.33	16.33
Normopeso	23	22.79	1.88	18.50	24.96	21.09	23.15	24.80
Sobrepeso	22	27.33	1.50	25.34	29.97	25.95	27.16	28.52
Obesidad	7	32.08	2.99	30.04	38.45	30.10	31.20	33.03

Tabla 70. Descripción del IMC clasificado según la OMS en los pacientes con CR

Relacion del CCI con el ASA

No hubo diferencias con respecto a las complicaciones según valores de ASA (ASA I, II frente a ASA III,IV), como observamos a continuación.

ASA	N	mean	sd	min	max	p25	p50	p75	pvalor
I, II	122	15.38	17.51	0	100	0	8.70	22.60	0.216
III, IV	56	24.08	29.89	0	100	0	8.80	39.70	

Tabla 71. Relación entre el ASA y el CCI

Tampoco hubo relación ASA y CCI en colon ni en recto como podemos observar en las siguientes tablas

ASA (colon)	N	mean	sd	min	max	p25	p50	p75	pvalor
I, II	81	14.69	19.53	0	100	0	8.70	24.20	0.312
III, IV	45	23.75	32.05	0	100	0	8.70	39.70	

Tabla 72. Relación entre el ASA y el CCI en los pacientes con CC

ASA (recto)	N	mean	sd	min	max	p25	p50	p75	pvalor
I, II	41	16.74	12.74	0	46.50	7.80	20.90	22.60	0.112
III, IV	11	25.43	19.81	0	52.10	0	32.00	39.70	

Tabla 73. Relación entre el ASA y el CCI en los pacientes con CR

Relacion del CCI con los síntomas

Con respecto a los pacientes asintomáticos, observamos que las complicaciones fueron menores que en los pacientes que presentaban síntomas (p 0.002)

Presentación clínica	N	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	pvalor
Asintomáticos	119.00	21.20	23.71	0	100	0	20.90	30.80	0.002
Sintomáticos	59.00	11.91	18.29	0	100	0	0	20.90	

Tabla 74. Relación entre los síntomas y el CCI

Con respecto a las diferencias, se encontraron relación entre CCI y la sintomatología clínica en colon, pero no en recto como observamos a continuación.

Presentación clínica	N	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	p
Asintomáticos	78	22.04	27.21	0	100	0	8.80	33.70	0.009
Sintomáticos	48	11.24	19.34	0	100	0	0	20.90	

Tabla 75. Relación entre los síntomas y el CCI en los pacientes con CC

Presentación clínica	N	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	pvalor
Asintomáticos	41	19.59	15.14	0	52.10	7.80	20.90	29.60	0.225
Sintomáticos	11	14.81	13.07	0	41.80	0	17.30	20.90	

Tabla 76. Relación entre los síntomas y el CCI en los pacientes con CR

Relacion del CCI con la neoadyuvancia

El 20% de pacientes con neoadyuvancia, no tuvieron más complicaciones (p 0.348), como observamos en la tabla siguiente. Además, los pacientes sin neoadyuvancia tuvieron estadios menos avanzados que los pacientes con neoadyuvancia (p 0.001).

CCI	N	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	p
Neoadyuvancia	35	17.88	15.43	0	47.60	0	20.90	30.80	0.348
Sin neoadyuvancia	143	18.18	23.89	0	100	0	8.70	29.60	

Tabla 77. Relacion del CCI y la neoadyuvancia

No se encontro relación entre el CCI y la neoadyuvancia, en los toda la serie ni en los paciente divididos según la localización (colon y recto).Tabla 78.

CCI (colon)	N	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	p
Neoadyuvancia	8	12.88	16.47	0	39.70	0	4.35	27.30	0.774
Sin neoadyuvancia	118	18.27	25.48	0	100	0	8.70	30.80	

Tabla 80. Relacion del CCI y la neoadyuvancia en los pacientes con CC

CCI (recto)	N	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	p
Neoadyuvancia	27	19.36	15.12	0	47.60	0	20.90	30.80	0.547
Sin neoadyuvancia	25	17.74	14.58	0	52.10	8.70	20.60	22.60	

Tabla 79. Relacion del CCI y la neoadyuvancia en los pacientes con CR

Relacion del CCI con el tipo de abordaje

Observamos que las complicaciones son diferentes según la via de abordaje quirugica, observamos entonces mayor CCI en los pacientes abordados via laparotomica en comparación con los pacientes abordados por via laparoscopica (22.13 de media frente a 11.32, $p < 0.001$).

CCI	N	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	pvalor
Cirugía Laparotomica	112	22.13	23.74	0	100	0	20.90	30.80	<0.001
Cirugía Laparoscopica	66	11.32	18.30	0	100	0	0	20.90	

Tabla 80. Relacion entre el tipo de abordaje y el CCI

Este patrón solamente se observa en los pacientes con CC, no en los pacientes con CR.

CCI (colon)	N	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	pvalor
Cirugía Laparotomica	70	23.66	27.68	0	100	0	20.90	36.20	0.001
Cirugía Laparoscopica	56	10.76	19.08	0	100	0	0	20.75	

Tabla 81. Relacion entre el tipo de abordaje y el CCI en los pacientes con CC

CCI (recto)	N	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	pvalor
Cirugía Laparotomica	42	19.57	15.01	0	52.10	7.80	20.90	29.60	0.274
Cirugía Laparoscopica	10	14.42	13.45	0	41.80	0	14.65	20.90	

Tabla 82. Relacion entre el tipo de abordaje y el CCI en los pacientes con CR

4.9 ESTANCIA

La estancia en el hospital de toda la serie tuvo una mediana de 8 días y un rango de 3 a 85 días como podemos observar. Ademas los pacientes con cirugía laparoscopica tiene una estancia estadísticamente inferior que la cirugía laparotomica (pvalor < 0.001).

Variable	N	mean	sd	min	max	p25	p50	p75
Estancia (días)	183	11.81	11.89	3	85	6	8	13
Colon. Estancia (días)	129	11.69	13.51	3	85	6	7	11
Recto. Estancia (días)	54	12.09	6.73	4	34	7	10	16

Tabla 83. Desripción de la estancia

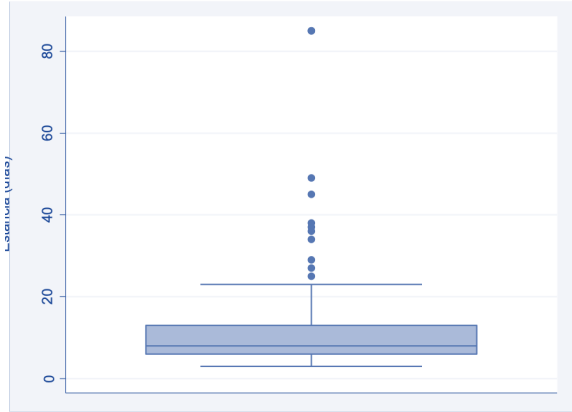

Gráfico 16. Desripción de la estancia

Relacion del CCI con la Estancia

Si relacionamos el CCI con la estancia hospitalaria, tenemos una relación muy fuerte, exactamente se obtiene un coeficiente de correlación de Spearman de 0.778 (p< 0.001), lo que indica, por el signo positivo del coeficiente, que a mayor CCI más estancia hospitalaria

La estancia fue mayor en los pacientes abordados via laparotomica con diferencia significativa en toda la serie y en el grupo localizado en el colon. En los pacientes con CR la estancia fue mayor cuando se realizo cirugía laparotomica sin observar diferencia significativa.

	N	mean	sd	min	max	p25	p50	p75	pvalor
Cirugía laparotomica	90	13.94	14.06	4	85	6	9	16	<0.001
Cirugía Laparoscopica	55	8.31	5.56	3	36	5	7	9	

Tabla 84. Relacion de la Estancia con el CCI

Estancia (colon)	N	mean	sd	min	max	p25	p50	p75	pvalor
Cirugía laparotomica	57	14.47	16.84	4	85	6	8	14	0.002
Cirugía Laparoscopica	45	8.16	5.95	3	36	5	6	8	

Tabla 85. Relacion de la Estancia con el CCI en los pacientes con CC

CCI (recto)	N	mean	sd	min	max	p25	p50	p75	pvalor
Cirugía laparotomica	33	13.03	7.23	5	34	7	11	18	0.209
Cirugía Laparoscopica	10	9	3.40	4	16	7	8	11	

Tabla 86. Relacion de la Estancia con el CCI en los pacientes con CR

4.10 TASA DE REINGRESOS

En el grupo de CC, 12 pacientes (9.30%) reingresaron, en comparación con el grupo de cancer de recto, en donde reingresaron 8 pacientes (14.81%), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p 0276) en los reingresos.

4.11 DISTRIBUCIÓN DEL ESTADIO PATOLÓGICO

La distribución de los pacientes de toda la serie según el estadio patológico aparece en la siguiente tabla

Estadio patológico	Frecuencia	Porcentaje
0	24	13.11
I	41	22.40
IIA	51	27.87
IIB	12	6.56
IIIA	7	3.83
IIIB	30	16.39
IIIC	12	6.56
IVA	5	2.73
IVB	1	0.55

Tabla 87. Distribución según el estadio patológico

Que reagrupando quedaría de la siguiente forma,

Estadio patológico	Frecuencia	Porcentaje
0	24	13,11%
I-II	104	56,83%
III-IV	55	30,05%

Tabla 88. Distribución según el estadio patológico agrupados

Además, si diferenciamos a los pacientes con CC y CR, encontramos diferencias significativas en cuanto al estadio como podemos observar ($p < 0.001$). La localización de colon tiene un estadio inferior que la localización de recto.

Estadio patológico	% colon	% recto
0	2.33	1.85
I	45.74	37.04
IIA	18.60	7.41
IIB	2.33	0
IIIA	6.98	0
IIIB	18.60	46.30
IIIC	0.78	5.56
IVA	4.65	1.85

Tabla 89. Distribución según el estadio patológico en los pacientes con CC y CR

Estadio patológico	Frecuencia
0-I-II	88
III-IV	38

Tabla 90. Distribución según el estadio patológico agrupados en los pacientes con CC

Estadio patológico	Frecuencia
0-I-II	36
III-IV	16

Tabla 91. Distribución según el estadio patológico agrupados en los pacientes con CR

4.12 RELACIÓN DE LOS FACTORES INFLAMATORIOS PREOPERATORIOS Y EL ESTADO NUTRICIONAL CON EL ESTADIO TUMORAL CLÍNICO Y PATOLÓGICO.

Vamos a analizar la relación entre los factores inflamatorios sistémicos preoperatorios y el estado nutricional con el estadio tumoral según la cTNM y pTNM, haremos el análisis con cT, cN y cM, al igual que con pT, pN y pM ya que el estadío tumoral de los pacientes tiene una variabilidad muy grande.

Respecto al GPS observamos diferencias significativas con los estadíos c T (p 0.003) y c N (p 0.014), al igual que con p T donde la p fue de 0.046. En los pacientes con CC observamos diferencias significativas con los estadios cT (p 0), cN (p 0.001). En los pacientes con CR no observamos diferencias significativas.

GPS	cT (%)				
	0	**1**	**2**	**3**	**4**
0	0.97	16.50	47.57	32.04	2.91
1	1.67	16.67	21.67	51.67	8.33
2	0	26.32	21.05	31.58	21.05

* p test de Fisher = 0.003

Tabla 92. Relación entre el GPS y el tamaño tumoral (cT)

GPS	cT (%)				
	0	**1**	**2**	**3**	**4**
0	1.49	20.9	50.75	26.87	0
1	2.13	17.02	25.53	46.81	8.51
2	0	33.33	13.33	26.67	26.67

* p test de Fisher = 0.000

Tabla 93. Relación entre el GPS y el tamaño tumoral (cT) en los pacientes con CC

GPS	cT (%)				
	1	**2**	**3**	**4**	**IS**
0	8.11	40.54	40.54	8.11	2.70
1	15.38	7.69	69.23	7.69	0
2	0	50	50	0	0

* p test de Fisher = 0.373

Tabla 94. Relación entre el GPS y el tamaño tumoral (cT) en los pacientes con CR

GPS	cN (%)			
	0	1	2	3
0	74.76	19.42	5.83	0
1	51.67	40	6.67	1.67
2	52.63	31.58	15.79	0

* p test de Fisher = 0.014

Tabla 95. Relación entre el GPS y los ganglios patologicos (cN)

GPS	cN (%)		
	0	1	2
0	83.33	13.64	3.03
1	57.45	40.43	2.13
2	60	20	20

* p test de Fisher = 0.001

Tabla 96. Relación entre el GPS y los ganglios patológicos (cN) en los pacientes con CC

GPS	cN (%)			
	0	1	2	3
0	59.46	29.73	10.81	0
1	30.77	38.46	23.08	7.69
2	25	75	0	0

* ptest de Fisher = 0.144

Tabla 97. Relación entre el GPS y los ganglios patologicos (cN) en los pacientes con CR

GPS	cM (%)	
	0	1
0	97.12	2.88
1	91.67	8.33
2	100	0

*p test de Fisher = 0.202

Tabla 98. Relación entre el GPS y las metástasis (cM)

GPS	cM (%)	
	0	1
0	97.01	2.99
1	89.36	10.64
2	100	0

*p test de Fisher = 0.141

Tabla 99. Relación entre el GPS y las metástasis (cM) en los pacientes con CC

GPS	cM (%)	
	0	1
0	97.30	2.70
1	100	0
2	100	0

*p test de Fisher = 1

Tabla 100. Relación entre el GPS y las metástasis (cM) en los pacientes con CR

GPS	pT (%)				
	0	1	2	3	4
0	18.27	11.54	21.15	40.38	8.65
1	10	6.67	10	53.33	20
2	5.26	5.26	15.79	42.11	31.58

* p test de Fisher = 0.046

Tabla 101. Relación entre el GPS y el tamaño tumoral (pT)

GPS	pT (%)				
	0	**1**	**2**	**3**	**4**
0	16.42	5.97	19.40	47.76	10.45
1	10.64	6.38	10.64	48.94	23.40
2	6.67	0	13.33	40	40

* p test de Fisher = 0.282

Tabla 102. Relación entre el GPS y el tamaño tumoral (pT) en los pacientes con CC

GPS	pT				
	0	**1**	**2**	**3**	**4**
0	21.62	21.62	24.32	27.03	5.41
1	7.69	7.69	7.69	69.23	7.69
2	0	25	25	50	0

* p test de Fisher = 0.274

Tabla 103. Relación entre el GPS y el tamaño tumoral (pT) en los pacientes con CR

GPS	pN (%)			
	0	1	2	3
0	69.23	21.15	9.62	0
1	75	15	8.33	1.67
2	63.16	21.05	15.79	0

* p test de Fisher = 0.625

Tabla 104. Relación entre el GPS y los ganglios patologicos (pN)

GPS	pN (%)		
	0	1	2
0	67.16	19.40	13.43
1	80.85	10.64	8.51
2	60	20	20

* p test de Fisher = 0.390

Tabla 105. Relación entre el GPS y los ganglios patológicos (pN) en los pacientes con CC

GPS	pN (%)			
	0	1	2	3
0	72.97	24.32	2.70	0
1	53.85	30.77	7.69	7.69
2	75	25	0	0

* p test de Fisher = 0.4552

Tabla 106. Relación entre el GPS y los ganglios patologicos (pN) en los pacientes con CR

GPS	pM (%)	
	0	1
0	97.03	2.97
1	93.33	6.67
2	100	0

*p test de Fisher = 0.423

Tabla 107. Relación entre el GPS y las metástasis (pM)

GPS	pM (%)	
	0	1
0	96.97	3.03
1	93.62	6.38
2	100	0

*p test de Fisher = 0.813

Tabla 108. Relación entre el GPS y las metástasis (pM) en los pacientes con CC

GPS	pM (%)	
	0	1
0	97.14	2.86
1	92.31	7.69
2	100	0

*p test de Fisher = 0.533

Tabla 109. Relación entre el GPS y las metástasis (pM) en los pacientes con CR

En relación con GPSm, obsevamos en toda la serie relaciones estadísticamente significativa con el estadío cT (p 0.005), cN (p 0.019) y pT (p 0.018), como muestran las siguientes tablas. En los pacientes con CC observamos diferencias significativas con los estadios cT (p 0.004), cN (p 0.008). En los pacientes con CR no observamos diferencias significativas.

GPSm	cT (%)				
	0	1	2	3	4
0	0.88	15.93	46.02	33.63	3.54
1	2	18	20	52	8
2	0	26.32	21.05	31.58	21.05

* p test de Fisher = 0.005

Tabla 110. Relación entre el GPSm y el tamaño tumoral (cT)

GPSm	cT (%)				
	0	1	2	3	4
0	1.32	19.74	47.37	30.26	1.32
1	2.63	18.42	26.32	44.74	7.89
2	0	33.33	13.33	26.67	26.67

* p test de Fisher = 0.004

Tabla 111. Relación entre el GPSm y el tamaño tumoral (cT) en los pacientes con CC

GPSm	cT (%)				
	1	2	3	4	is
0	7.89	42.11	39.47	7.89	2.63
1	16.67	0	75	8.33	0
2	0	50.00	50	0	0

* p test de Fisher = 0.092

Tabla 112. Relación entre el GPSm y el tamaño tumoral (cT) en los pacientes con CR

GPSm	cN (%)			
	0	1	2	3
0	73.45	21.24	5.31	0
1	50	40	8	2
2	52.63	31.58	15.79	0

* p test de Fisher = 0.019

Tabla 113. Relación entre el GPSm y los ganglios patologicos (cN)

GPSm	cN (%)		
	0	1	2
0	80	17.33	2.67
1	57.89	39.47	2.63
2	60	20	20

* p test de Fisher = 0.008

Tabla 114. Relación entre el GPSm y los ganglios patológicos (cN) en los pacientes con CC

GPSm	cN (%)			
	0	1	2	3
0	60.53	28.95	10.53	0
1	25	41.67	25.00	8.33
2	25	75	0	0

*p test de Fisher = 0.068

Tabla 115. Relación entre el GPSm y los ganglios patologicos (cN) en los pacientes con CR

GPSm	cM (%)	
	0	1
0	97.37	2.63
1	90	10
2	100	0

*p test de Fisher = 0.101

Tabla 116. Relación entre el GPSm y las metástasis (cM)

GPSm	cM (%)	
	0	1
0	97.37	2.63
1	86.84	13.16
2	100	0

*p test de Fisher = 0.063

Tabla 117. Relación entre el GPSm y las metástasis (cM) en los pacientes con CC

GPSm	cM (%)	
	0	1
0	97.37	2.63
1	100	0
2	100	0

*p test de Fisher = 1

Tabla 118. Relación entre el GPSm y las metástasis (cM) en los pacientes con CR

GPSm	pT (%)				
	0	1	2	3	4
0	16.67	11.40	21.93	40.35	9.65
1	12	6	6	56	20
2	5.26	5.26	15.79	42.11	31.58

* p test de Fisher = 0.028

Tabla 119. Relación entre el GPSm y el tamaño tumoral (pT)

GPSm	pT (%)				
	0	1	2	3	4
0	14.47	6.58	21.05	46.05	11.84
1	13.16	5.26	5.26	52.63	23.68
2	6.67	0	13.33	40	40

* p test de Fisher = 0.153

Tabla 120. Relación entre el GPSm y el tamaño tumoral (pT) en los pacientes con CC

GPSm	pT (%)				
	0	1	2	3	4
0	21,05	21.05	23.95	28.95	5.26
1	8.33	8.33	8.33	66.67	8.33
2	0	25	25	50	0

* p test de Fisher = 0.448

Tabla 121. Relación entre el GPSm y el tamaño tumoral (pT) en los pacientes con CR

GPSm	pN (%)			
	0	1	2	3
0	71.05	19.30	9.65	0
1	72	18	8	2
2	63.16	21.05	15.79	0

* p test de Fisher = 0.688

Tabla 122. Relación entre el GPSm y los ganglios patologicos (pN)

GPSm	pN (%)		
	0	1	2
0	69.74	17.11	13.16
1	78.95	13.16	7.89
2	60	20	20

* p test de Fisher = 0.631

Tabla 123. Relación entre el GPSm y los ganglios patológicos (pN) en los pacientes con CC

GPSm	pN (%)			
	0	1	2	3
0	73.68	23.68	2.63	0
1	50	33.33	8.33	8.33
2	75	25	0	0

* p test de Fisher = 0.368

Tabla 124. Relación entre el GPSm y los ganglios patologicos (pN) en los pacientes con CR

GPSm	pM (%)	
	0	1
0	97.30	2.70
1	92	8
2	100	0

*p test de Fisher = 0.312

Tabla 125. Relación entre el GPSm y las metástasis (pM)

GPSm	pM (%)	
	0	1
0	97.33	2.67
1	92.11	7.89
2	100	0

*p test de Fisher = 0.390

Tabla 126. Relación entre el GPS y las metástasis (pM) en los pacientes con CC

GPSm	pM (%)	
	0	1
0	97.22	2.78
1	91.67	8.33
2	100	0

*p test de Fisher = 0.506

Tabla 127. Relación entre el GPS y las metástasis (pM) en los pacientes con CR

Las tablas que aparecen a continuación muestran el análisis de la correlación de COP-NLR con los estadíos, encontrando diferencias significativas con el estadío c T y el estadío c N en toda la serie

En el análisis por separado de los pacientes con CC y recto no encontramos diferencias signicativas

COP NRL	cT (%)				
	0	1	2	3	4
0	0	50	0	50	0
1	0.85	18.64	43.22	29.66	7.63
2	1.61	14.52	24.19	54.84	4.84

* p test de Fisher = 0.019

Tabla 128. Relación entre el COP NRL y el tamaño tumoral (cT)

COP NRL	cT (%)				
	0	1	2	3	4
0	0	50	0	50	0
1	1.11	21.11	42.22	28.89	6.67
2	2.70	18.92	27.03	45.95	5.41

* p test de Fisher = 0.369

Tabla 129. Relación entre el COP NRL y el tamaño tumoral (cT) en los pacientes con CC

COP NRL	cT (%)				
	1	2	3	4	is
1	10.34	44.83	31.03	10.34	3.45
2	8	20	68	4	0

* p test de Fisher = 0.066

Tabla 130. Relación entre el COP NRL y el tamaño tumoral (cT) en los pacientes con CR

COP NRL	cN (%)			
	0	1	2	3
0	100	0	0	0
1	71.43	23.53	5.04	0
2	50.82	36.07	11.48	1.64

* p test de Fisher = 0.049

Tabla 131. Relación entre el COP NRL y los ganglios patologicos (cN)

COP NRL	cN (%)			
	0	1	2	3
0	100	0	0	0
1	72.22	23.33	4.44	0
2	66.67	27.78	5.56	1.64

* p test de Fisher = 0.859

Tabla 132. Relación entre el COP NRL y los ganglios patológicos (cN) en los pacientes con CC

COP NRL	cN (%)			
	0	1	2	3
1	68.97	24.14	6.90	0
2	28	48	20	4

* p test de Fisher = 0.012

Tabla 133. Relación entre el COP NRL y los ganglios patologicos (cN) en los pacientes con CR

COP NRL	cM (%)	
	0	1
0	100	0
1	97.48	2.52
2	91.94	8.06

*p test de Fisher = 0.200

Tabla 134. Relación entre el COP NRL y las metástasis (cM)

COP NRL	cM (%)	
	0	1
0	100	0
1	96.67	3.33
2	89.19	10.81

*p test de Fisher = 0.278

Tabla 135. Relación entre el COP NRL y las metástasis (cM) en los pacientes con CC

COP NRL	cM (%)	
	0	1
1	100	0
2	96	4

*p test de Fisher = 0.463

Tabla 136. Relación entre el COP NRL y las metástasis (cM) en los pacientes con CR

COP NRL	pT (%)				
	0	1	2	3	4
0	50	0	0	50	0
1	15.13	10.08	21.01	42.02	11.76
2	11.29	8.06	9.68	50	20.97

* p test de Fisher = 0.240

Tabla 137. Relación entre el COP NRL y el tamaño tumoral (pT)

COP NRL	pT (%)				
	0	1	2	3	4
0	50	0	0	50	0
1	15.56	6.67	17.78	46.67	13.33
2	5.41	2.70	10.81	48.65	32.43

* p test de Fisher = 0.123

Tabla 138. Relación entre el COP NRL y el tamaño tumoral (pT) en los pacientes con CC

COP NRL	pT (%)				
	0	1	2	3	4
1	13.79	20.69	31.03	27.59	6.90
2	20	16	8	52	4

* p test de Fisher = 0.170

Tabla 139. Relación entre el COP NRL y el tamaño tumoral (pT) en los pacientes con CR

COP NRL	pN (%)			
	0	1	2	3
0	100	0	0	0
1	73.95	15.97	9.24	0.84
2	62.90	25.81	11.29	0

* p test de Fisher = 0.505

Tabla 140. Relación entre el COP NRL y los ganglios patologicos (pN)

COP NRL	pN (%)		
	0	1	2
0	100	0	0
1	73.33	15.56	11.11
2	64.86	18.92	16.22

* p test de Fisher = 0.791

Tabla 141. Relación entre el COP NRL y los ganglios patológicos (pN) en los pacientes con CC

COP NRL	pN (%)			
	0	1	2	3
1	75.86	17.24	3.45	3.45
2	60	36	4	0

* p test de Fisher = 0.363

Tabla 142. Relación entre el COP NRL y los ganglios patologicos (pN) en los pacientes con CR

COP NRL	pM (%)	
	0	1
0	100	0
1	96.55	3.45
2	95.08	4.92

*p test de Fisher = 0.717

Tabla 143. Relación entre el COP NRL y las metástasis (pM)

COP NRL	pM (%)	
	0	1
0	100	0
1	95.51	4.49
2	97.30	2.70

*p test de Fisher = 1.000

Tabla 144. Relación entre el COP NRL y las metástasis (pM) en los pacientes con CC

COP NRL	pM (%)	
	0	1
1	100	0
2	91.67	8.33

*p test de Fisher = 0.216

Tabla 145. Relación entre el COP NRL y las metástasis (pM) en los pacientes con CR

A continuación se muestra el análisis de la relación entre los estadios y el NRL y el CAR, con respecto a toda la serie, se hallaron diferencias significativas en el estadio cN (p 0.024), mientras que con el marcador CAR se hallaron diferencias significativas entre el cT (p 0.024) y el pT (p 0.027) como observamos en las tablas siguientes. Se observa que a los valores del índice CAR son mayores en estadios tumorales mayores.

En el análisis por separado de los pacientes con CC y los pacientes con CR de la relación entre los estadios y el marcador NRL no se hallaron diferencias significativas.

cT	variable	n	Media	sd	Min	Max	p25	p50	p75
0	NRL	2	2.76	2.37	1.09	4.44	1.09	2.76	4.44
	CAR	2	0.77	0.88	0.14	1.39	0.14	0.77	1.39
1	NRL	32	3.01	1.67	1.05	8.41	2.05	2.62	3.90
	CAR	32	0.58	0.90	0.01	4.49	0.03	0.11	0.97
2	NRL	66	3.39	4.93	0.81	35	1.53	2.14	3
	CAR	65	0.29	0.68	0.01	4.84	0.04	0.07	0.17
3	NRL	70	4.12	4.26	0.80	23.75	1.81	2.92	4.40
	CAR	70	0.42	0.71	0	5.19	0.06	0.19	0.53
4	NRL	12	2.84	1.21	1.26	5.36	2.01	2.64	3.54
	CAR	11	0.44	0.52	0.01	1.59	0.05	0.28	0.44

* p Kruskal Wallis (NRL) = 0.111
* p Kruskal Wallis (CAR) = 0.024

Tabla 146. Relación entre el CAR y NRL con el tamaño tumoral (cT)

cT	n	Media	sd	min	Max	p25	p50	p75
0	2	2.76	2.37	1.09	4.44	1.09	2.76	4.44
	2	0.77	0.88	0.14	1.39	0.14	0.77	1.39
1	27	3	1.71	1.05	8.41	1.96	2.61	3.80
	27	0.58	0.94	0.01	4.49	0.03	0.14	0.95
2	48	2.97	3.28	0.81	18	1.53	2.09	2.89
	48	0.32	0.75	0.01	4.84	0.03	0.07	0.20
3	44	3.25	2.62	0.92	14.29	1.70	2.43	3.61
	44	0.49	0.85	0.02	5.19	0.07	0.21	0.59
4	8	2.89	1.28	1.65	5.36	2.01	2.55	3.48
	8	0.51	0.59	0	1.59	0.11	0.30	0.85

* p Kruskal Wallis (NRL) = 0.4906
* p Kruskal Wallis (CAR) = 0.0456

Tabla 147. Relación entre el CAR y NRL con el tamaño tumoral (cT) en los pacientes con CC

cT	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75
1	5	3.06	1.59	1.05	5.17	2.24	2.83	4
	5	0.55	0.71	0.01	1.36	0.02	0.07	1.28
2	18	4.50	7.85	0.90	35	1.53	2.25	3.18
	18	0.19	0.44	0	1.92	0.03	0.08	0.16
3	26	5.60	5.89	0.80	23.75	2.56	3.94	5.86
	26	0.29	0.37	0	1.57	0.05	0.11	0.47
4	4	2.75	1.23	1.26	4.27	1.96	2.74	3.54
	4	0.17	0.19	0.01	0.42	0.03	0.13	0.32
IS	1	2.58	.	2.58	2.58	2.58	2.58	2.58
	1	0.16	.	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16

* p Kruskal Wallis (NRL) = 0.2195
* p Kruskal Wallis (CAR) = 0.6359

Tabla 148. Relación entre el CAR y NRL con el tamaño tumoral (cT) en los pacientes con CR

cN	variable	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75
0	NRL	118	3.18	3.92	0.84	35	1.53	2.30	3.18
	CAR	117	0.39	0.73	0.01	4.84	0.04	0.11	0.33
1	NRL	50	4.30	4.58	0.80	23.75	2	2.87	5.17
	CAR	49	0.38	0.46	0	1.59	0.06	0.22	0.42
2	NRL	13	4.08	3.03	1.50	13	2.07	3.20	4.43
	CAR	13	0.65	1.38	0.01	5.19	0.07	0.24	0.49
3	NRL	1	3.50	.	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50
	CAR	1	0.70	.	0.70	0.70	0.70	0.70	0.70

* p Kruskal Wallis (NRL) = 0.024
* p Kruskal Wallis (CAR) = 0.191

Tabla 149. Relación entre el CAR y NRL con los ganglios patologicos (cN)

cN	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75
0	91	3	2.81	0.84	18	1.53	2.32	3.21
	91	0.42	0.78	0	4.84	0.05	0.13	0.44
1	31	3.30	2.41	0.81	10.38	1.81	2.46	3.59
	31	0.44	0.48	0.02	1.59	0.07	0.24	0.73
2	6	2.66	1.03	1.67	4.40	1.88	2.42	3.20
	6	1.09	2.02	0.01	5.19	0.04	0.38	0.57

* p Kruskal Wallis (NRL) = 0.5548
* p Kruskal Wallis (CAR) = 0.1908

Tabla 150. Relación entre el CAR y NRL con los ganglios patológicos (cN) en los pacientes con CC

cN	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75
0	27	3.78	6.43	0.90	35	1.32	2.29	3.18
	27	0.26	0.48	0.01	1.92	0.02	0.07	0.17
1	19	5.94	6.54	0.80	23.75	2.81	3.88	6.11
	19	0.26	0.41	0	1.57	0.05	0.08	0.26
2	7	5.29	3.71	1.50	13	2.67	4.43	5.86
	7	0.26	0.23	0.01	0.65	0.07	0.21	0.47
3	1	3.50	.	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50
	1	0.70	.	0.70	0.70	0.70	0.70	0.70

* p Kruskal Wallis (NRL) = 0.0200
* p Kruskal Wallis (CAR) = 0.2912

Tabla 151. Relación entre el CAR y NRL con los ganglios patologicos (cN) en los pacientes con CR

cM	variable	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75
0	NRL	175	3.54	4.12	0.80	35	1.78	2.46	3.80
	CAR	173	0.40	0.74	0	5.19	0.05	0.13	0.35
1	NRL	8	3.89	2.02	1.53	6.50	1.86	3.83	5.83
	CAR	8	0.49	0.43	0.04	0.96	0.09	0.40	0.96

* p Mann Whitney (NRL) = 0.204
* p Mann Whitney (CAR) = 0.196

Tabla 152. Relación entre el CAR y NRL con las metástasis (cM)

cM	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75
0	122	3.02	2.67	0.81	18.00	1.65	2.33	3.20
	122	0.45	0.83	0	5.19	0.05	0.14	0.44
1	7	3.85	2.17	1.53	6.50	1.67	3.53	5.83
	7	0.54	0.43	0.04	0.96	0.09	0.60	0.96

* p Mann Whitney (NRL) = 0.2160
* p Mann Whitney (CAR) = 0.1973

Tabla 153. Relación entre el CAR y NRL con las metástasis (cM) en los pacientes con CC

cM	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75
0	53	4.74	6.18	0.80	35	2.05	2.83	4.82
	53	0.27	0.42	0	1.92	0.05	0.10	0.24
1	1	4.13	.	4.13	4.13	4.13	4.13	4.13
	1	0.10	.	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10

* p Mann Whitney (NRL) = 0.5005
* p Mann Whitney (CAR) =0.9744

Tabla 154. Relación entre el CAR y NRL con las metástasis (cM) en los pacientes con CR

pT	variable	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75
0	NRL	26	5.36	8.47	1.05	35	1.64	2.32	3.50
	CAR	26	0.26	0.39	0.01	1.38	0.04	0.08	0.35
1	NRL	17	2.90	1.30	1.10	5.20	2.05	2.62	4
	CAR	17	0.39	0.58	0.01	1.92	0.05	0.11	0.21
2	NRL	31	2.81	2.77	0.81	16.40	1.45	2.29	2.73
	CAR	31	0.20	0.31	0.01	1.16	0.01	0.07	0.17
3	NRL	82	3.38	2.65	0.80	14.29	1.81	2.50	4
	CAR	81	0.48	0.83	0	4.84	0.05	0.16	0.57
4	NRL	27	3.62	3.14	0.95	18.00	1.97	2.93	4.29
	CAR	26	0.53	1.02	0.03	5.19	0.07	0.25	0.49

* p Kruskal Wallis (NRL) = 0.346
* p Kruskal Wallis (CAR) = 0.027

Tabla 155. Relación entre el CAR y NRL con el tamaño tumoral (pT)

pT	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75
0	17	2.32	1.27	1.05	6.50	1.64	1.96	2.64
	17	0.27	0.38	0.01	1.38	0.03	0.08	0.35
1	7	2.67	1.50	1.10	5.20	1.43	2.62	4
	7	0.35	0.51	0.01	1.28	0.05	0.06	0.86
2	20	3.04	3.33	0.81	16.40	1.59	2.24	2.76
	20	0.25	0.35	0.01	1.16	0.03	0.09	0.20
3	61	3.09	2.49	0.84	14.29	1.81	2.33	3.18
	61	0.54	0.92	0.01	4.84	0.05	0.18	0.66
4	24	3.66	3.33	0.95	18.00	1.91	3.07	4.35
	24	0.56	1.06	0.00	5.19	0.07	0.25	0.55

* p Kruskal Wallis (NRL) = 0.2990
* p Kruskal Wallis (CAR) = 0.2782

Tabla 156. Relación entre el CAR y NRL con el tamaño tumoral (pT) en los pacientes con CC

pT	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75
0	9	11.10	12.81	1.05	35	2.21	5.17	23.75
	9	0.24	0.43	0.04	1.36	0.05	0.07	0.17
1	10	3.06	1.19	1.53	4.82	2.05	2.63	4.27
	10	0.41	0.65	0.01	1.92	0.05	0.14	0.21
2	11	2.39	1.25	0.90	5.50	1.32	2.35	2.67
	11	0.12	0.17	0.01	0.59	0.01	0.03	0.15
3	21	4.23	2.97	0.80	13	2.29	3.86	5.86
	21	0.31	0.40	0	1.57	0.05	0.12	0.47
4	3	3.26	0.76	2.81	4.13	2.81	2.83	4.13
	3	0.13	0.10	0.05	0.25	0.05	0.10	0.25

* p Kruskal Wallis (NRL) = 0.3065
* p Kruskal Wallis (CAR) = 0.3809

Tabla 157. Relación entre el CAR y NRL con el tamaño tumoral (pT) en los pacientes con CR

pN	variable	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75
0	NRL	129	3.40	4.27	0.80	35	1.78	2.36	3.59
	CAR	128	0.37	0.61	0.01	4.84	0.05	0.14	0.35
1	NRL	35	4.31	3.95	0.84	18	1.55	2.79	5.36
	CAR	34	0.45	0.94	0	5.19	0.02	0.10	0.57
2	NRL	18	3.31	2.34	1.62	10.38	1.88	2.53	3.50
	CAR	18	0.50	1.06	0.01	4.49	0.05	0.07	0.49
3	NRL	1	0.92	.	0.92	0.92	0.92	0.92	0.92
	CAR	1	0.53	.	0.53	0.53	0.53	0.53	0.53

* p Kruskal Wallis (NRL) = 0.170 * p Kruskal Wallis (CAR) = 0.674

Tabla 158. Relación entre el CAR y NRL con los ganglios patologicos (pN)

pN	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75
0	92	2.76	2	0.81	16.40	1.68	2.30	3.17
	92	0.41	0.66	0	4.84	0.05	0.14	0.44
1	21	4.18	4.48	0.84	18	1.53	2.35	5.36
	21	0.58	1.13	0.01	5.19	0.02	0.16	0.90
2	16	3.34	2.48	1.62	10.38	1.87	2.50	3.38
	16	0.52	1.12	0.01	4.49	0.05	0.07	0.41

* p Kruskal Wallis (NRL) = 0.5227

* p Kruskal Wallis (CAR) = 0.9523

Tabla 159. Relación entre el CAR y NRL con los ganglios patológicos (pN) en los pacientes con CC

pN	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75
0	37	5.01	7.13	0.80	35	2.05	2.67	4.82
	37	0.27	0.43	0.01	1.92	0.05	0.12	0.23
1	14	4.51	3.16	1.14	13	2.31	3.94	5.33
	14	0.22	0.43	0.00	1.57	0.02	0.06	0.25
2	2	3.01	0.69	2.53	3.50	2.53	3.01	3.50
	2	0.37	0.46	0.05	0.70	0.05	0.37	0.70
3	1	0.92	.	0.92	0.92	0.92	0.92	0.92
	1	0.53	.	0.53	0.53	0.53	0.53	0.53

* p Kruskal Wallis (NRL) = 0.3057

* p Kruskal Wallis (CAR) = 0.4425

Tabla 160. Relación entre el CAR y NRL con los ganglios patologicos (pN) en los pacientes con CR

pM	Variable	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75
0	NRL	172	3.54	4.08	0.81	35	1.78	2.48	3.87
	CAR	171	0.41	0.75	0	5.19	0.05	0.14	0.44
1	NRL	7	4.11	4.02	1.67	13	1.81	2.59	4.13
	CAR	7	0.29	0.24	0.04	0.65	0.10	0.19	0.60

* p Mann Whitney (NRL) = 0.647
* p Mann Whitney (CAR) = 0.429

Tabla 161. Relación entre el CAR y NRL con las metástasis (pM)

pM	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75
0	123	3.11	2.70	0.81	18.00	1.65	2.35	3.50
	123	0.46	0.83	0	5.19	0.05	0.14	0.52
1	5.00	2.33	0.76	1.67	3.53	1.81	2.05	2.59
	5	0.26	0.21	0.04	0.60	0.18	0.19	0.28

* p Mann Whitney (NRL) = 0.7213
* p Mann Whitney (CAR) = 0.7076

Tabla 162. Relación entre el CAR y NRL con las metástasis (pM) en los pacientes con CC

pM	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75
0	49	4.62	6.26	0.90	35.00	2.05	2.83	4.43
	49	0.28	0.43	0	1.92	0.05	0.10	0.24
1	2	8.57	6.27	4.13	13.00	4.13	8.57	13.00
	2	0.38	0.39	0.10	0.65	0.10	0.38	0.65

* p Mann Whitney (NRL) = 0.1204
* p Mann Whitney (CAR) = 0.3824

Tabla 163. Relación entre el CAR y NRL con las metástasis (pM) en los pacientes con CR

Continuamos con la relación del índice nutricional ONODERA con el estadio tumoral, en el análisis de de toda la serie observamos diferencias estadísticamente significativas con el estadio pT (p 0.037). En el grupo de CC observamos diferencias signiticativas con el estadio cT, cN, (p 0.0206) y no se observan diferencias significativas en el grupo de CR con ningún estadio

ONODERA		n	Medi	sd	min	max	p25	p50	p75	P
cT	0	2	428	2.83	426	430	426	428	430	0.158
	1	32	393.20	70.76	99.50	462	374.50	404.25	439.25	
	2	66	396.20	74.64	4.50	502.50	374	405.75	442.50	
	3	70	387.48	47.88	238.50	472.50	358.50	398	425	
	4	12	486.58	508.97	8.50	2062	332.50	379.25	406.75	
cN	0	118	396.10	68.98	8.50	502.50	374	403.25	436	0.103
	1	50	377.01	69.34	4.50	467.50	356	391	416	
	2	13	506.35	471.16	242	2062	355	400	429.50	
	3	1	392	.	392	392	392	392	392	
cM	0	175	398.17	144.08	4.50	2062	368	399	430	0.722
	1	8	416.13	51.76	356	502.50	371.50	414	449.75	
pT	0	26	414.10	41.16	313	502.50	391.50	415	441	0.037
	1	17	399.71	64.09	208.50	462	375.50	429	446	
	2	31	456.40	302.02	302.50	2062	373.50	419	446.50	
	3	82	382.10	72.99	4.50	472.50	360	396	426.50	
	4	27	369.11	88.04	8.50	490	348.50	387.50	416.50	
pN	0	129	402.42	161.62	8.50	2062.	365	398	430.50	0.905
	1	35	390.10	82.04	4.50	490	372	403.50	429.50	
	2	18	392.30	57.00	274.40	472.50	349	395.50	448.50	
	3	1	381	.	381	381	381	381	381	
pM	0	172	399.90	142.33	8.50	2062	365.75	397.75	429.75	0.239
	1	7	417	32.12	365	467.50	400	426.50	432	

Tabla 164. Relación entre índice nutricional ONODERA y el estadio tumoral clínico y patológico.

cT	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	P
0	2	428	2.83	426	430	426	428	430	0.0206
1	27	387.90	74.78	99.50	462	371	396	435.50	
2	48	405.05	51.56	208.50	502.50	382	404.25	444.50	
3	44	379.88	48.11	242	472.50	351.75	374.75	415.75	
4	8	323.63	136.13	8.50	467.50	323.25	343.50	389.75	

Tabla 165. Relación entre índice nutricional ONODERA con el tamaño tumoral (cT) en los pacientes con CC

cN	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	P
0	91	394.39	71.52	8.50	502.50	374	401.50	435.50	0.0035
1	31	378.03	39.34	319.50	467.50	349	363.50	407.50	
2	6	337.33	64.47	242	432	311	334	371	

Tabla 166. Relación entre índice nutricional ONODERA con los ganglios patológicos (cN) en los pacientes con CC

cM	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	P
0	122	386.66	66.12	8.50	490	360	395.75	429.50	0.7198
1	7	414.64	55.72	356	502.50	356	401.50	467.50	

Tabla 167. Relación entre índice nutricional ONODERA con las metástasis (cM) en los pacientes con CC

pT	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	p
0	17	414.47	40.51	313	502.50	391.50	419.00	435.50	0.1221
1	7	387	85.59	208.50	462	371	395.50	448.50	
2	20	401.25	55.16	302.50	480.50	357.25	418.25	449	
3	61	386.49	57.83	99.50	472.50	357.50	396.50	426.50	
4	24	363.31	91.84	8.50	490	343.25	379.50	404	

Tabla 168. Relación entre índice nutricional ONODERA con el tamaño tumoral (pT) en los pacientes con CC

pN	N	mean	sd	min	max	p25	p50	p75	Pvalor
0	92.00	387.29	69.56	8.50	502.50	360.00	395.75	430.25	0.9797
1	21.00	391.81	55.12	242.00	490.00	363.50	403.00	426.50	
2	16.00	388.56	58.53	274.40	472.50	347.50	393.75	440.25	

Tabla 169. Relación entre índice nutricional ONODERA con los ganglios patológicos (pN) en los pacientes con CC

pM	N	mean	sd	min	max	p25	p50	p75	Pvalor
0	123.00	386.83	66.65	8.50	502.50	357.50	393.50	429.50	0.2119
1	5.00	418.50	38.07	365.00	467.50	401.50	426.50	432.00	

Tabla 170. Relación entre índice nutricional ONODERA con las metástasis (pM) en los pacientes con CC

cT	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	p
1	5	421.80	35.23	371	455	401	433.50	448.50	0.4988
2	18	372.61	114.64	4.50	467	356	413.50	435.50	
3	26	400.35	45.52	238.50	449.50	382	409.25	429	
4	4	812.50	833.17	375.50	2062	385.50	406.25	1239.50	
IS	1	457.50	.	457.50	457.50	457.50	457.50	457.50	

Tabla 171. Relación entre el índice nutricional ONODERA con el tamaño tumoral (cT) en los pacientes con CR

cN	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	p
0	27.00	401.87	60.50	177	467	373.50	416.50	448.50	0.4372
1	19.00	375.34	102.49	4.50	449	378	403	425	
2	7.00	651.21	622.47	375.50	2062	400	429	437.50	
3	1.00	392	.	392	392	392	392	392	

Tabla 172. Relación entre el índice nutricional ONODERA con los ganglios patológicos (cN) en los pacientes con CR

cM	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	p
0	53.00	424.64	241.38	4.50	2062	378.00	415.50	435.50	0.7003
1	1.00	426.50	.	426.50	426.50	426.50	426.50	426.50	

Tabla 173. Relación entre índice nutricional ONODERA con las metástasis (cM) en los pacientes con CR

pT	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	p
0	9.00	413.39	44.84	343	467	398	402	455	0.5955
1	10.00	408.60	46.95	313.50	458	375.50	431.25	446	
2	11.00	556.68	500.72	308.50	2062	393.50	425	429.50	
3	21.00	369.33	106.37	4.50	452.50	378	395.50	425	
4	3.00	415.50	11.82	403	426.50	403	417	426.50	

Tabla 174. Relación entre el índice nutricional ONODERA con el tamaño tumoral (pT) en los pacientes con CR

pN	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	p
0	37.00	440.04	280.37	177	2062	375.50	415.50	433.50	0.7761
1	14.00	387.54	113.65	4.50	467	382.50	418.50	437.50	
2	2.00	422.25	42.78	392	452.50	392	422.25	452.50	
3	1.00	381	.	381	381	381	381	381	

Tabla 175. Relación entre índice nutricional ONODERA con los ganglios patológicos (pN) en los pacientes con CR

pM	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	p
0	49	432.71	243.59	177	2062	378	415.50	433.50	0.9227
1	2	413.25	18.74	400	426.50	400	413.25	426.50	

Tabla 176. Relación entre índice nutricional ONODERA con las metástasis (pM) en los pacientes con CR

Hemos utilizado el valor de corte de 5 ya que es el valor mas utilizado en la literatura (66), en nuestro estudio evidenciamos relación entre el NRL mayor de 5 y el tamaño tumoral (cT) y extencion a distancia (cM) (a mayor NRL mayor tamaño tumoral y mayor presencia de metastasis).

cT	NRL<5	NRL >= 5
0	0.59	8.33
1	17.65	16.67
2	35.29	50
3	39.41	25
4	7.06	0

p 0.083

Tabla 177. Relación entre el NRL con el tamaño tumoral (cT) según el punto de corte de la bibliografía

cN	NRL<5	NRL >= 5
0	64.12	75
1	28.24	16.67
2	7.06	8.33
3	0.59	0

p 0.838

Tabla 178. Relación entre el NRL con los ganglios patológicos (cN) según el punto de corte de la bibliografia

cM	NRL<5	NRL >= 5
0	96.49	83.33
1	3.51	16.67

p 0.031

Tabla 179. Relación entre el NRL con las metástasis (cM) según el punto de corte de la bibliografia

pT	NRL<5	NRL >= 5
0	14.04	16.67
1	9.36	8.33
2	17.54	8.33
3	43.86	58.33
4	15.20	8.33

p 0.825

Tabla 180. Relación entre el NRL con el tamaño tumoral (pT) según el punto de corte de la bibliografia

pN	NRL<5	NRL >= 5
0	71.35	58.33
1	18.13	33.33
2	9.94	8.33
3	0.58	0

P 0.632

Tabla 181. Relación el NRL con los ganglios patológicos (pN) según el punto de corte de la bibliografia

pM	NRL<5	NRL >= 5
0	96.41	91.67
1	3.59	8.33

p 0.413

Tabla 182. Relación entre el NRL con las metástasis (pM) según el punto de corte de la bibliografia

Al analizar según los puntos de corte de la bibliografía (127), un CAR mayor de 0,049 no se relaciona con el estadio clínico pero si con la pT

cT	CAR < 0.049	CAR >= 0.049
0	0	1.48
1	23.40	15.56
2	44.68	33.33
3	29.79	41.48
4	2.13	8.15

p 0.177

Tabla 183. Relación entre el CAR con el tamaño tumoral (cT) según el punto de corte de la bibliografia

cN	CAR < 0.049	CAR >= 0.049
0	69.57	63.24
1	23.91	28.68
2	6.52	7.35
3	0	0.74

p 0.833

Tabla 184. Relación entre el CAR con los ganglios patológicos (cN) según el punto de corte de la bibliografia

cM	CAR < 0.049	CAR >= 0.049
0	93.62	96.32
1	6.38	3.68

p 0.434

Tabla 185. Relación entre el CAR con las metástasis (cM) según el punto de corte de la bibliografia

pT	CAR < 0.049	CAR >= 0.049
0	27.66	9.56
1	10.64	8.82
2	25.53	13.97
3	25.53	51.47
4	10.64	16.18

p 0.003

Tabla 186. Relación entre el CAR con el tamaño tumoral (pT) según el punto de corte de la bibliografia

pN	CAR < 0.049	CAR >= 0.049
0	72.34	69.85
1	19.15	19.12
2	8.51	10.29
3	0	0.74

p 0.927

Tabla 187. Relación el CAR con los ganglios patológicos (pN) según el punto de corte de la bibliografia

pM	CAR < 0.049	CAR >= 0.049
0	97.78	95.52
1	2.22	4.48

p 0.499

Tabla 188. Relación entre el CAR con las metástasis (pM) según el punto de corte de la bibliografia

Con respecto al índice nutricional y al analizar según los puntos de corte de la bibliografía (68), un ONODERA mayor de 40 no se relaciona con el estadio clínico ni patológico

cT	ONODERA < 40	ONODERA >= 40
0	0	1.10
1	0	17.68
2	100	35.91
3	0	38.67
4	0	6.63

p 0.778

Tabla 189. Relación entre el ONODERA con el tamaño tumoral (cT) según el punto de corte de la bibliografia

cN	ONODERA < 40	ONODERA >= 40
0	0	65.19
1	100	27.07
2	0	7.18
3	0	0.55

p 0.448

Tabla 190. Relación entre el ONODERA con los ganglios patológicos (cN) según el punto de corte de la bibliografia

cM	ONODERA < 40	ONODERA >= 40
0	100	95.60
1	0	4.40

p 0.830

Tabla 191. Relación entre el ONODERA con las metástasis (cM) según el punto de corte de la bibliografia

pT	ONODERA < 40	ONODERA >= 40
0	0	14.29
1	0	9.34
2	0	17.03
3	100	44.51
4	0	14.84

p 0.872

Tabla 192. Relación entre el ONODERA con el tamaño tumoral (pT) según el punto de corte de la bibliografia

pN	ONODERA < 40	ONODERA >= 40
0	0	70.88
1	100	18.68
2	0	9.89
3	0	0.55

p 0.236

Tabla 193. Relación el ONODERA con los ganglios patológicos (pN) según el punto de corte de la bibliografia

pM	ONODERA < 40	ONODERA >= 40
0	0	96.09
1	0	3.91

p NA

Tabla 194. Relación entre el ONODERA con las metástasis (pM) según el punto de corte de la bibliografía

4.13 RELACIÓN DE LOS FACTORES SISTÉMICOS PREOPERATORIOS Y CCI

En este apartado vamos a analizar la relación entre los índices inflamatorios preoperatorios, GPS, GPSm, CAR, NLR y COP-NLR, con las complicaciones postoperatorias medidas a través del CCI.

Como observamos en el análisis de toda la serie que todos los marcadores tienen relación significativa con las complicaciones. GPS y GPSm tiene valores muy pequeños en el valor 0 y muy similar si observamos la mediana entre los valores 1 y 2. Con respecto al marcador COPNRL hay un incremento muy grande entre las categorías. En los pacientes con CC los marcadores en donde evidenciamos relación significativa con las complicaciones son el GPS, COPNRL. En los pacientes con CR evidenciamos relación entre el GPSm y el desarrollo de complicaciones.

GPS	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	p
0	102	13.74	18.44	0	96.10	0	8.70	20.90	0.015
1	57	24.24	25.69	0	100	0	20.90	36.20	
2	19	23.28	27.12	0	100	0	22.60	37.20	

Tabla 195. Relación de el GPS preoperatorio y el CCI

GPS	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	p
0	66	12.40	20.68	0	96.10	0	0	20.90	0.0321
1	45	23.66	27.86	0	100	0	20.90	36.20	
2	15	25.03	29.12	0	100	0	22.60	40.60	

Tabla 196. Relación de el GPS preoperatorio y el CCI en los pacientes con CC

GPS	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	p
0	36	16.19	13.34	0	52.10	3.90	18.95	22.60	0.1345
1	12	26.39	15.81	0	47.60	20.90	24.40	40.15	
2	4	16.70	19.53	0	37.20	0	14.80	33.40	

Tabla 197. Relación de el GPS preoperatorio y el CCI en los pacientes con CR

GPSm	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	p
0	112	15.64	22.69	0	100	0	8.70	21.75	0.028
1	47	21.93	19.16	0	69.60	0	20.90	36.20	
2	19	23.28	27.12	0	100	0	22.60	37.20	

Tabla 198. Relación de el GPSm preoperatorio y el CCI

GPSm	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	p
0	75	15.59	26.17	0	100	0	0	20.90	0.0321
1	36	19.83	20.15	0	69.60	0	20.90	35.40	
2	15	25.03	29.12	0	100	0	22.60	40.60	

Tabla 199. Relación de el GPSm preoperatorio y el CCI en los pacientes con CC

GPSm	N	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	p
0	37	15.75	13.42	0.00	52.10	0	17.30	22.60	0.0321
1	11	28.79	14.11	0.00	47.60	20.90	26.20	40.60	
2	4	16.70	19.53	0.00	37.20	0	14.80	33.40	

Tabla 200. Relación de el GPSm preoperatorio y el CCI en los pacientes con CR

COPNRL	N	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	p
0	2	0	0	0	0	0	0	0	0.049
1	115.00	16.89	23.20	0	100.00	0	8.70	27.60	
2	61	21.03	20.99	0	96.10	0	20.90	30.80	

Tabla 201. Relación de el COPNRL preoperatorio y el CCI

COPNRL	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	p
0	2	0	0	0	0	0	0	0	0.0321
1	87	16.14	25.40	0	100	0	0	22.60	
2	37	23.09	23.95	0	96.10	0	20.90	30.80	

Tabla 202. Relación de el COPNRL preoperatorio y el CCI en los pacientes con CC

COPNRL	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	p
1	28	19.21	14.49	0	52.10	8.25	20.90	28.60	0.6897
2	24	17.85	15.30	0	47.60	0	20.90	27.50	

Tabla 203. Relación de el COPNRL preoperatorio y el CCI en los pacientes con CR

Con respecto al resto de índices de inflamación en todos ellos hay relación con las complicaciones ($p < 0.05$ en todos los casos). Añadir que tanto NRL como CAR tienen una relación positiva, es decir, a mayor valor de los índices inflamatorios, mayor valor en la escala de complicaciones. Sin embargo, ONODERA tiene coeficiente negativo, indicando que un valor menor se relaciona con mayor complicación en la escala CCI.

		CCI
NRL	Coeficiente	0.168
	p	0.025
CAR	Coeficiente	0.265
	p	< 0.001
ONODERA	Coeficiente	-0.184
		0.014

Tabla 204. Relación de el NRL, CAR y ONODERA preoperatorio y el CCI

		CCI
NRL	Coeficiente	0.1670
	p	0.0617
CAR	Coeficiente	0.2929
	p	0.0009
ONODERA	Coeficiente	-0.2427
		0.0062

Tabla 205. Relación de el NRL, CAR y ONODERA preoperatorio y el CCI en los pacientes con CC

		CCI
NRL	Coeficiente	-0.0607
	p	0.6690
CAR	Coeficiente	0.2826
	p	0.0423
ONODERA	Coeficiente	0.0097
		0.9455

Tabla 206. Relación de el NRL, CAR y ONODERA preoperatorio y el CCI en los pacientes con CR

Al relacionar el los índice inflamatorios con el CCI, según los puntos de corte de la bibliografía (125) no se encontró relación significativa, excepto entre el CCI y el CAR, cuya relación es significativa, es decir que los pacientes con un CAR ≥0,049 tienen mayor CII (≥26,2) (p 0,0001)

CCI	NRL<5	NRL >= 5
< 26.2	70.76	50
>= 26.2	29.24	50

p 0.131

Tabla 207. Relación entre el NRL con el CCI según el punto de corte de la bibliografia

CCI	NRL<2	NRL >= 2
< 26.2	75.41	66.39
>= 26.2	24.59	33.61

p 0.683

Tabla 208. Relación entre el NRL con los ganglios patológicos (cN) según el punto de corte de la bibliografia

CCI	CAR < 0.049	CAR >= 0.049
< 26.2	89.36	62.50
>= 26.2	10.64	37.50

p 0.001

Tabla 209. Relación entre el CAR con el CCI según el punto de corte de la bibliografia

CCI	ONODERA < 40	ONODERA >= 40
< 26.2	100	69.23
>= 26.2	0	30.77

p 0.506

Tabla 210. Relación el ONODERA con el CCI según el punto de corte de la bibliografia

CCI	NRL<2	NRL >= 2
< 26.2	75.55	64.71
>= 26.2	20.45	35.29

p 0.082

Tabla 211. Relación entre el NRL con el CCI según el punto de corte de la bibliografía en los pacientes con CC

CCI	NRL<5	NRL >= 5
< 26.2	70.59	60
>= 26.2	29.41	40

p 0.484

Tabla 212. Relación entre el NRL con CCI según el punto de corte de la bibliografía en los pacientes con CC

CCI	CAR < 0.049	CAR >= 0.049
< 26.2	93.75	61.86
>= 26.2	6.25	38.14

p 0.001

Tabla 213. Relación el CAR con el CCI según el punto de corte de la bibliografía en los pacientes con CC

CCI	ONODERA < 40	ONODERA >= 40
< 26.2	0.00	69.77
>= 26.2	0.00	30.23

p no aplicable

Tabla 214. Relación el ONODERA con el CCI según el punto de corte de la bibliografía en los pacientes con CC

CCI	NRL<2	NRL >= 2
< 26.2	64.71	70.27
>= 26.2	35.29	29.73

p 0.683

Tabla 215. Relación entre el NRL con el CCI según el punto de corte de la bibliografía en los pacientes con CR

CCI	NRL<5	NRL >= 5
< 26.2	71.15	0
>= 26.2	28.85	100

p 0.033

Tabla 216. Relación entre el NRL con CCI según el punto de corte de la bibliografía en los pacientes con CR

CCI	CAR < 0.049	CAR >= 0.049
< 26.2	80	64.10
>= 26.2	20	35.90

p 0.260

Tabla 217. Relación el CAR con el CCI según el punto de corte de la bibliografía en los pacientes con CR

CCI	ONODERA < 40	ONODERA >= 40
< 26.2	100	67.92
>= 26.2	0	32.08

p 0.494

Tabla 218. Relación el ONODERA con el CCI según el punto de corte de la bibliografía en los pacientes con CR

cTNM y CCI.

El estadio c T, c N y c M no se relacionaron con las complicaciones tal cual puede verse en las tablas siguientes.

cT	n	Media	sd	min	Max	p25	p50	p75	p
0	2	20.90	0	20.90	20.90	20.90	20.90	20.90	0.3986
1	32	13.74	16.06	0	54.40	0	8.70	20.90	
2	64	17.95	25.76	0	100	0	4.35	28.60	
3	67	20.62	22.75	0	100	0	20.90	30.80	
4	12	15.92	19.22	0	56.00	0	8.25	28.55	

Tabla 219. Relación entre el CCI con el tamaño tumoral (cT)

cN	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	P
0	115	18.29	23.73	0	100	0	8.70	29.60	0.2066
1	49	19.39	21.16	0	100	0	20.90	32.00	
2	12	9.61	11.82	0	30.80	0	3.90	20.90	
3	1	47.60	.	47.60	47.60	47.60	47.60	47.60	

Tabla 220. Relación entre el CCI con los ganglios patológicos (cN)

cM	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	p
0	170.00	18.11	22.68	0	100.00	0	8.70	29.60	0.6457
1	8.00	18.28	17.68	0	39.70	0	19.75	33.50	

Tabla 221. Relación entre el CCI con las metástasis (cM)

cT	n	Media	sd	Min	max	p25	p50	p75	p
0	2	20.90	0	20.90	20.90	20.90	20.90	20.90	0.5057
1	27	12.18	16.51	0	54.40	0	0	20.90	
2	47	19.06	28.40	0	100.00	0	0	30.80	
3	42	21.22	26.58	0	100.00	0	14.90	30.80	
4	8	12.61	21.55	0	56.00	0	0	22.45	

Tabla 222. Relación entre el CCI con el tamaño tumoral (cT) en los pacientes con CC

cN	n	Media	sd	Min	max	p25	p50	p75	p
0	89	18.31	25.88	0	100	0	8.70	29.60	0.4015
1	30	19.53	24.56	0	100	0	8.70	33.70	
2	6	5.82	10.57	0	26.20	0	0	8.70	

Tabla 223. Relación entre el CCI con los ganglios patológicos (cN) en los pacientes con CC

cM	n	Media	sd	Min	max	p25	p50	p75	p
0	119	18.06	25.41	0	100	0	8.70	29.60	0.8430
1	7	15.71	17.42	0	39.70	0	8.70	30.80	

Tabla 224. Relación entre el CCI con las metástasis (cM) en los pacientes con CC

cT	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	p
1	5	22.16	11.12	8.70	39.70	20.60	20.90	20.90	0.4846
2	17	14.85	16.73	0	52.10	0	8.70	20.90	
3	25	19.60	14.64	0	47.60	8.70	22.60	29.60	
4	4	22.55	13.53	7.80	40.60	14.35	20.90	30.75	

Tabla 225. Relación entre el CCI con el tamaño tumoral (cT) en los pacientes con CR

cN	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	p
0	26	18.24	14.51	0.00	52.10	8.70	20.75	26.20	0.3023
1	19	19.16	14.89	0.00	46.50	0	20.90	29.60	
2	6	13.40	12.69	0.00	30.80	0	14.35	20.90	
3	1	47.60	.	47.60	47.60	47.60	47.60	47.60	

Tabla 226. Relación entre el CCI con los ganglios patológicos (cN) en los pacientes con CR

cM	n	Media	sd	min	Max	p25	p50	p75	p
0	51	18.24	14.67	0	52.10	0	20.90	27.60	0.2124
1	1	36.20	.	36.20	36.20	36.20	36.20	36.20	

Tabla 227. Relación entre el CCI con las metástasis (cM) en los pacientes con CR

El estadio p T, p N y p M no se relacionaron con las complicaciones. Solo hubo diferencias significativas (p 0.0442) en los pacientes con CR del estadio pN con las complicaciones

pT	n	Media	sd	Min	max	p25	p50	p75	p
0	26	11.58	14.59	0	54.40	0	8.70	20.90	0.067
1	17	27.84	22.27	0	100.00	20.60	20.90	37.20	
2	29	13.38	20.39	0	96.10	0	0	22.60	
3	79	21.34	25.97	0	100.00	0	8.70	34.60	
4	27	13.97	16.40	0	56.00	0	8.70	26.20	

Tabla 228. Relación entre el CCI con el tamaño tumoral (pT)

pN	n	Media	sd	Min	max	p25	p50	p75	p
0	125	17.79	23.10	0	100	0	8.70	29.60	0.732
1	34	16.07	15.51	0	46.50	0	14.80	30.80	
2	18	23.84	28.93	0	100	0	14.80	47.60	
	1	26.20	.	26.20	26.20	26.20	26.20	26.20	

Tabla 229. Relación el CCI con los ganglios patológicos (pN)

pM	n	Media	sd	Min	max	p25	p50	p75	p
0	168	18.08	22.38	0	100	0	8.70	29.60	0.397
1	6	26.20	28.05	0	69.60	0	22.45	42.70	

Tabla 230. Relación entre el CCI con las metástasis (pM)

pT	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	p
0	17	11.99	16.64	0	54.40	0	0	20.90	0.4241
1	7	30.83	34.11	0	100	0	20.90	39.70	
2	19	14.08	23.75	0	96.10	0	0	22.60	
3	59	21.57	28.35	0	100	0	8.70	36.20	
4	24	12.46	16.62	0	56	0	4.35	23.55	

Tabla 231. Relación entre el CCI con el tamaño tumoral (pT) en los pacientes con CC

pN	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	p
0	89	18.58	26.09	0	100.00	0	8.70	30.80	0.9417
1	21	13.14	15.56	0	42.70	0	8.70	26.20	
2	16	20.59	29.09						

Tabla 232. Relación el CCI con los ganglios patológicos (pN) en los pacientes con CC

pM	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	p
0	120	17.82	24.89	0	100.00	0	8.70	30.20	0.5744
1	5	24.20	30.88	0	69.60	0	8.70	42.70	

Tabla 233. Relación entre el CCI con las metástasis (pM) en los pacientes con CC

pT	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	p
0	17	11.99	16.64	0	54.40	0	0	20.90	0.1899
1	7	30.83	34.11	0	100	0	20.90	39.70	
2	19	14.08	23.75	0	96.10	0	0.00	22.60	
3	59	21.57	28.35	0	100	0	8.70	36.20	
4	24	12.46	16.62	0	56.00	0	4.35	23.55	

Tabla 234. Relación entre el CCI con el tamaño tumoral (pT) en los pacientes con CR

pN	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	p
0	36	15.83	13.19	0	41.80	0	18.95	22.60	0.0442
1	13	20.80	14.80	0	46.50	8.70	22.60	30.80	
2	2	49.85	3.18	47.60	52.10	47.60	49.85	52.10	
3	1	26.20	.	26.20	26.20	26.20	26.20	26.20	

Tabla 235. Relación el CCI con los ganglios patológicos (pN) en los pacientes con CR

pM	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75	p
0	48.00	18.73	14.53	0	52.10	8.25	20.90	26.90	0.2247
1	1.00	36.20	.	36.20	36.20	36.20	36.20	36.20	

Tabla 236. Relación entre el CCI con las metástasis (pM) en los pacientes con CR

4.14 RELACIÓN DEL ESTADIO CLINICO Y PATOLOGICO CON LAS COMPLICACIONES (CCI)

Estos resultados se mantienen al analizarlo por estadios, no se observa relación entre los estadios clínicos ni patológicos en toda la serie, asi como tampoco separado por localización (colon y recto) ya que la p es >0,05 en todos los análisis como se constata a continuación

Estadio clinico	n	Media	sd	Min	max	p25	p50	p75
O	4	21.32	0.85	20.90	22.60	20.90	20.90	21.75
I	77	17.67	23.81	0	100	0	8.70	22.60
IIA	27	21.10	26.67	0	100	0	20.90	30.80
IIB	3	12.07	20.90	0	36.20	0	0	36.20
IIIA	9	16.23	23.75	0	64	0	0	33.70
IIIB	47	17.69	20.56	0	100	0	8.70	29.60
IIIC	4	12.40	10.32	0	20.90	3.90	14.35	20.90
IVA	7	20.89	17.35	0	39.70	0	30.80	36.20

p estadio clínico con CCI = 0.885

Tabla 237. Relación del estadio clinico y el CCI

Estadio clinico en colon	N	Media	sd	min	max	p25	p50	p75
0	3	20.90	0	20.90	20.90	20.90	20.90	20.90
I	58	17.55	25.99	0	100	0	0	22.60
IIA	23.00	20.93	28.77	0	100	0	8.90	30.80
IIB	3	12.07	20.90	0	36.20	0	0	36.20
IIIA	9	16.23	23.75	0	64	0	0	33.70
IIIB	23	17.58	24.99	0	100	0	8.70	33.70
IIIC	1	0	.	0	0	0	0	0
IVA	6	18.33	17.51	0	39.70	0	19.75	30.80

p 0.976

Tabla238. Relación del estadio clinico y el CCI en los pacientes con CC

Estadio clinico en recto	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75
0	1	22.60	.	22.60	22.60	22.60	22.60	22.60
I	19	18.02	15.94	0	52.10	0	17.30	27.60
IIA	4	22.07	9.53	8.70	30.80	15.65	24.40	28.50
IIIB	24	17.80	15.75	0	47.60	0	20.90	29.60
IIIC	3	16.53	7.56	7.80	20.90	7.80	20.90	20.90
IVA	1	36.20	.	36.20	36.20	36.20	36.20	36.20
IIIC	1	0	.	0	0	0	0	0
IVA	6	18.33	17.51	0	39.70	0.00	19.75	30.80

p 0.699

Tabla 239. Relación del estadio clinico y el CCI en los pacientes con CR

Con respecto a estadio patológico, los resultados son:

Estadio patologico	n	Media	Sd	min	max	p25	p50	p75
0	24	11.03	14.82	0	54.40	0	4.35	20.90
I	39	20.65	22.53	0	100.00	0	20.90	29.60
IIA	49	19.94	27.03	0	100.00	0	8.70	33.70
IIB	12	8.85	11.58	0	29.60	0	4.35	14.80
IIIA	7	11.33	14.43	0	30.80	0	0	27.60
IIIB	30	17.34	17.23	0	52.10	0	14.80	30.80
IIIC	12	29.77	30.25	0	100.00	0	22.55	46.25
IVA	4	28.63	31.37	0	69.60	4.35	22.45	52.90
IVB	1	0	.	0	0.00	0	0	0

p 0.303

Tabla 240. Relación del estadio patológico y el CCI

Para colon y recto las tablas siguientes muestran la distribución, sin ser significativo (p (colon) =0.473; p (recto) = 0.371).

Estadio patologico en colon	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75
0	17	11.99	16.64	0	54.40	0	0	20.90
I	20	22.48	29.30	0	100.00	0	20.75	32.25
IIA	40	21.13	28.93	0	100.00	0	4.35	35.40
IIB	11	7.75	11.48	0	29.60	0	0	8.70
IIIA	3	0.00	0.00	0	0.00	0	0	0
IIIB	21	14.67	16.36	0	52.10	0	8.70	26.20
IIIC	10	28.87	32.77	0	100.00	0	22.55	44.90
IVA	3	26.10	37.92	0	69.60	0	8.70	69.60
IVB	1	0	.	0	0.00	0	0	0

Tabla 241. Relación del estadio patológico y el CCI en los pacientes con CC

Estadio patologico en recto	n	Media	sd	min	max	p25	p50	p75
0	7	8.70	9.74	0	22.60	0	8.70	20.90
I	19	18.73	12.58	0	41.80	8.70	20.90	22.60
IIA	9	14.70	16.26	0	40.60	0	8.70	29.60
IIB	1	20.90	.	20.90	20.90	20.90	20.90	20.90
IIIA	4	19.82	13.85	0	30.80	10.45	24.25	29.20
IIIB	9	23.59	18.54	0	52.10	8.70	24.20	32
IIIC	2	34.25	18.88	20.90	47.60	20.90	34.25	47.60
IVA	1	36.20	.	36.20	36.20	36.20	36.20	36.20

Tabla.242 Relación del estadio patológico y el CCI en los pacientes con CR

A pesar de no haber significación estadística, se evidencia que existe un aumento de CCI a medida que aumenta el estadio

V. DISCUSIÓN

Caracteristicas basales

Edad y sexo

La incidencia del CCR se incrementa de forma notoria a partir de los 50 años (133), en nuestro estudio la edad media fue 72.21 años. Existe una variabilidad considerable en la distribución por sexo entre los diferentes países de la Unión Europea (grafico). La mayor incidencia de CCR entre los hombres se observa en países de Europa central, como Eslovaquia, Hungría o la República Checa, en contraste con tasas muy bajas en Grecia y Chipre. Las mujeres de Dinamarca y los Países Bajos tienen la mayor incidencia de CCR seguidos de Hungría y Eslovaquia (53). En España, hubo 19,261 casos nuevos de CCR en hombres (44 casos por 100,000), siendo el tercer sitio con cáncer y 12,979 casos en mujeres (24.2 casos por 100,000) siendo el segundo sitio con cáncer en 2012 (54), la distribución por sexo de nuestros pacientes coincide con estos datos (65% varones).

La edad avanzada (>50 años) es un factor de riesgo para el desarrollo de CCR. En este estudio la edad de presentación de los pacientes con CC fue superior a la de los pacientes con CR (74,56 vs 66.59 años) (pvalor < 0.001), no hubo diferencias en la distribución por sexo.

Localizacion tumoral, comorbilidad y presentación clínica

La proporción de casos de cáncer rectal es variable según el registro de cáncer y la clasificación de los tumores rectosigmoides, varia del 27% al 58% (53). En este estudio los resultados son acorde a este dato ya que el 29,51% de los tumores se localizaron en el recto, siendo mas frecuente en el recto medio (12,57%).

En nuestros pacientes la mayoría de los tumores se localizaron en el colon descendente, teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes presentaron una edad mayor de 50 años, se corresponde con los datos estadísticos de la bibliografía (47). Si tomamos a los menores de 50 años, solo tenemos 4 pacientes, 2 localizados en recto, 1 en colon derecho y 1 en colon izquierdo, debido a la poca casuística en este grupo etario, no podemos analizar ni concluir sobre el teorico predominio de cánceres del lado izquierdo y recto, ni el predominio del diagnostico en estadios avanzados. (dos pacientes en estadio I, uno estadio IVa y uno estadio IIa). De estos 4 pacientes solo uno presento el estudio genético positivo para síndrome de Lynch.

Tomando en cuenta que la localizacion mas frecuente en nuestro estudio fue el colon descendente, la presentación clínica mas frecuente para esta localización es la rectorragia y los cambios del ritmo intestinal, coincidiendo asi con los síntomas presentados por la mayoría de nuestros pacientes (61 pacientes con rectorragia y 27 con alteración del transito intestinal). Sin embargo, hay que tomar en cuenta que hemos excluido los pacientes con presentación clínica urgente. Los pacientes con CR fueron mas sintomáticos que los pacientes con CC con diferencias significativas (pvalor = 0.016), los síntomas no solo

dependen de la localización del tumor sino también del tamaño tumoral, por eso el cribado del CCR tiene como finalidad la detección asintomática y/o en etapas tempranas para asi mejorar la supervivencia (134).

La obesidad es un factor de riesgo para el CCR, en una revisión sistemática y un metanálisis de 13 estudios evidenciaron que el aumento de peso se asocia con un aumento modesto pero significativo en el riesgo de CCR. El riesgo fue mayor para aquellos en la categoría de mayor aumento de peso (135). El 63,39% de nuestros pacientes tenían sobrepeso u obesidad, no encontramos diferencias en el peso de los pacientes con CC y recto (p 0.309). El IMC medio fue de 26.02, sin embargo, no encontramos asocacion entre IMC y el desarrollo de complicaciones (p 0.625).

La valoración preanestésica incluye la medición de las reservas orgánicas funcionales y la estimación de probables complicaciones durante el perioperatorio, que al final proporciona un perfil de riesgo clínico que permite realizar intervenciones influyentes, a corto y a largo plazo, en la morbimortalidad. La clasificación de ASA, ampliamente usada para la estratificación de este riesgo (136), en la mayoría de nuestros pacientes fue II, no hubo diferencias entre los pacientes con CC y recto y tampoco fue determinante para el desarrollo de complicaciones al comparar los pacientes ASA I-II frente a ASA III-IV (p0.216).

Las variables pre-tratamiento reflejan la situación basal de los pacientes y son fundamentales a la hora de valorar el riesgo de desarrollar complicaciones durante el postoperatorio. Las características basales de nuestra población en

cuanto a edad, sexo y existencia de comorbilidades fueron igualmente distribuidas y no difieren de los datos publicados en otras series (137)

Estadiaje, índices inflamatorios y tratamiento

El CR se diagnostico en estadios mas avanzados que el CC (p0.015) y por lo tanto como se ha comentado previamente fueron mas sintomáticos (p 0.016).

El estadio clínico en la mayoria de los pacientes con CC de nuestro estudio fue I-II (86 pacientes, 66,66%), con una distribución similar en el estadio patológico (91 pacientes, 70,5%). En cuanto al CR, la mayoría de los pacientes (29 pacientes, 53,70%) presentaron estadio clínico avanzado (III-IV).

En estos pacientes con CR evidenciamos una disminución del estadio tras la neoadyuvancia, ya que el estadio patológico en la mayoría fue 0-I-II (37 pacientes, 68,51%). Se ha evidenciado que la administración de QT y radioterapia (neoadyuvante), permite una reducción del tumor y favorece la resecabilidad, observando una respuesta patológica completa hasta en un 6-8% de los casos, pero no ha demostrado aumento en la supervivencia (138).

En los cánceres de recto la neoadyuvancia varía en función del estadio, de la precisión diagnóstica y de los criterios de indicación de terapia neoadyuvante en los diferentes centros. En líneas generales en los cánceres de recto T3/T4 o con sospecha de adenopatías patológicas, el tratamiento es la neoadyuvancia con QT y radioterapia previa a la cirugía siempre que no existan

contraindicaciones (13). En nuestro estudio el 29,51% de los pacientes presentaron CR y de estos 66,6% recibieron neoadyuvancia debido a su estadio, fue mayor la neoadyuvancia en los pacientes con CR ($p < 0.001$), sin evidenciar el desarrollo de mas complicaciones en este grupo.

La adyuvancia en los pacientes con CCR se decide en función del estadio patológico y del planteamiento inicial, en nuestros pacientes fue mayor la adyuvancia en los pacientes con CR ($p<0.001$), los pacientes sin adyuvancia mostraron estadios menos avanzados ($p<0.001$).

En la bibliografía existe heterogenicidad en el momento de la toma de la analítica preoperatoria para el calculo de los índices inflamatorios preoperatorios estudiados, por ello hemos realizado la toma en dos momentos, en el momento del diagnostico y en el momento preoperatorio. Estos valores fueron igualmente distribuidos en los pacientes de CC y recto ya que no se encontraron diferencias significativas. Hemos evidenciado que, aunque los valores de la analítica en el momento del diagnostico y en el momento preoperatorio son diferentes, no hay diferencias significativas en los índices inflamatorios preoperatorios calculados ($p>0,05$), con lo cual seria valido tomarla en cualquiera de los dos momentos.

Estos parámetros analíticos preoperatorios nos permitieron calcular los índices inflamatorios. La mediana de la PCR en nuestros pacientes fue de 5.6 mg/l (rango normal 0-8 mg/l), esta es secretada por los hepatocitos tras un estímulo proinflamatorio que a su vez disminuye la producción de albúmina en el hígado, la media de la albumina fue de 39,8g/L. La mediana de los linfocitos,

los cuales inducen la muerte celular citotóxica y la producción de citocinas en células del cáncer (anitumoral) (10), fue de 1.800uL (rango normal 1,1-4,5x1000/uL). Los neutrófilos que inducen la proliferación de células tumorales, la invasión y promoción de la vascularización del tumor (protumoral) (10), tuvieron una mediana de 4.400 uL (rango normal 1,7-4,5x1000/uL). Y por ultimo las plaquteas una mediana de 237.000uL (rango normal 100-400x1000/uL), siendo la hipercoagulación una característica conocida de malignidad ya que favorece la angiogénesis y el crecimiento tumoral.

Al calcular los índices inflamatorios predominaron los pacientes con un GPS de 0 (56,83%), siendo menor la proporción de aquellos con GPS de 1 (33,33%) y GPS de 2 (9,84%). El GPSm mostro una distribución similiar, GPSm de 0 (63,39%), GPSm de 1 (26,78%) y GPS de 2 (9,84%). El NRL en nuestra muestra de pacientes encontramos una mediana de 2,44, media 2,80 +/- 1,99. El COP NRL de 1 se presento en la mayoría de los pacientes (64,48%), seguido por el COP NRL de 2 (34,43%) y COP NRL 0 (1,09%). El CAR medio fue de 0,69 +/- 3,77 y mediana de 0,13. Es decir que la mayoría de nuestros pacientes tenia una reacción inflamatoria sistémica baja.

Confirmamos una de las ventajas históricamente atribuidas al abordaje laparoscópico como es la recuperación mas rápida y por lo tanto menor estancia hospitalaria. Esto esta íntimamente relacionado con el estadio tumoral, ya que el abordaje laparoscópico lo realizamos en estadios menos avanzados, como observamos en los resultados, en el estadio I predomina el abordaje laparoscópico y a medida que avanzamos en estadios predomina la cirugía

abierta (p0.003). Ya que los pacientes con CR presentaron estadios mas avanzandos, la via laparoscópica fue menos realizada que en los pacientes con CC ($p<0.001$). Adicionalmente esto también explicaría la presencia de menor CCI en los pacientes intervenidos via laparoscópica (CCI medio en cirugía abierta de 22.13 frente a 11.32, en cirugía laparoscópica, $p< 0.001$).

Complicaciones postoperatorias

Las complicaciones definidas como cualquier desviación del curso postoperatorio normal, clasificadas según Clavien Dindo y tabuladas según el CCI nos permite medir objetivamente nuestras complicaciones. La media de CCI en nuestros pacientes fue de 18.12 ± 22.44 puntos. McArdle et al (2005) y Law et al (2007), demostraron que las complicaciones postoperatorias contribuyen a una peor supervivencia específica del CCR (79) (80). Nuestro estudio no mide la supervivencia ya que no tenemos el tiempo de seguimiento necesario para su calculo, siendo este punto calculable a largo plazo. Como una posible línea de continuación de esta investigación nos permitiría relacionar el CCI con la supervivencia.

Además, las complicaciones conllevan otras desventajas a corto plazo, una calidad de vida comprometida, aumento de los costos, retraso del inicio de la quimioterapia postoperatoria, aumento de las tasas de recurrencia y pobres resultados a largo plazo (55).

En el grupo de CC la mayor parte de los pacientes (52,34%) presentaron complicaciones, de las cuales 61,7% fueron menores (Clavien I,II), el CCI medio en este grupo (17,93 puntos) fue inferior al de los pacientes con CR (18,58 puntos) donde el 75% de los pacientes presentaron complicaciones, de estas 80% fueron menores (Clavien I,II)

Relacion entre CCI con la presentación clínica, via de abordaje y estancia hospitalaria

En nuestro estudio el diagnostico precoz, cuando los pacientes son asintomáticos, presentan menos complicaciones postoperatorias (p0.002), posbiblemente esto tenga una explicación multifactorial donde el estado inflamatorio es menor y el tratamiento quirurgico se realiza en su mayoría via laparoscópica (con una indicación adecuada según el estadio tumoral), permitiendo disminuir las complicaciones postoperatorias ($p< 0.001$), reflejando asi mismo una disminución en la estancia hospitalaria ($p< 0.001$). Es decir, los pacientes abordados via laparoscópica tienen menos complicaciones y menor estancia hospitalaria con diferencias significativas y al ser menos avanzados la respuesta inflamatoria es menor.

Esto también lo hemos comprobado en el grupo de los pacientes con CC (p0,001), sin embargo, no hemos visto significancia en el grupo de CR, probablemente debido a los pocos casos, ya que, a pesar de no haber relación significativa, en la cirugía laporotomica se observa mayor CCI (media de 20.9) que en la cirugía laparoscópica (media de 14,65)

Relación entre los factores inflamatorios sistémicos preoperatorios, (GPS, GPSm, CAR, NLR y COP-NLR) y el estado nutricional con el estadio tumoral según la cTNM y pTNM

Los factores biológicos tumorales, que constituyen la etapa tumoral-ganglionar-metástasis (TNM), promulgados por el AJCC, se validaron como indicadores para evaluar el pronóstico de CCR antes de que los pacientes se sometan a tratamiento. Sin embargo, el sistema de estadificación TNM actual para CCR carece de información que refleje el estado inflamatorio de los pacientes, por lo que lo relacionamos el estadio clínico y patológico (TNM) con el estado inflamatorio sistémico (índices/scores inflamatorios calculados)

Los parámetros del sistema inmune son difíciles de medir en la practica clínica diaria, por ello se hemos estudiado la medición de la respuesta inflamatoria sistémica a través de parámetros accesibles y fácilmente medibles preoperatoriamente, que constituyen los índices inflamatorios en los que se basa este estudio.

Existen numerosos estudios que relacionan los índices inflamatorios con la supervivencia, en nuestro estudio no disponemos del tiempo de seguimiento para confirmar esta relación.

GPS

En nuestro estudio existe relación entre del GPS con el estadio clínico cT (p0.003) y cN (p0.014). Asi como también existe relación entre el GPS y el estadio pT (p 0.046). A mayor GPS mayor tamaño tumoral tanto pre como postoperatorio y mayor ganglios patológicos en el estudio preoperatorio.

En los pacientes con CC existe relación entre el GPS con el estadio cT (p0) y el cN (p0.001). A mayor GPS mayor tamaño tumoral y ganglios patológicos en el estudio preoperatorio. En los pacientes con CR no encontramos relación del GPS con los estadios tumorales probablemente por el tamaño muestral.

GPSm

Existe relación entre el GPSm con el estadío cT (p 0.005), cN (p 0.019) y pT (p 0.018). Es decir, a mayor GPSm mayor estadio clínico (mayor tamaño tumoral y ganglios patológicos preoperatorios). Igualmente, en los pacientes con CC en donde existe relación entre el GPSm con el estadío cT (p0.004) y cN (p0.008). A mayor GPSm mayor tamaño tumoral y ganglios patológicos preoperatorios. En los pacientes con CR no observamos relación entre el GPSm y el estadio tumoral.

CAR

Hemos encontrado relación entre el estadio cT (p0.024) y pT (p0.027) con el CAR. Los valores mayores de CAR corresponden a mayor tamaño tumoral.

Existe relación entre el estadio cT (p0.045) con el CAR en los pacientes con cancer de colon. No encontramos esta relación en los pacientes con CR.

Un CAR mayor de 0,049 (p0.027) no se relaciona en nuestro estudio con el estadio clínico, pero si con la pT. Es decir, un CAR mayor de 0,049 se realaciona con mayor tamaño tumoral.

Tanto el GPS como el GPSm y el CAR se calculan a partir de los niveles séricos de la PCR (asociada con malos resultados en una variedad de tumores sólidos (17,18) y la albumina (indicador de desnutrición y caquexia y también asociado con malos resultados en varios tipos de cáncer) (62). Permiten una mejor apreciación de la inflamación sistémica y la desnutrición en pacientes con CCR aportando un valor pronóstico en el manejo clínico del CCR. Los pacientes con GPS o mGPS elevado, serian candidatos a un protocolo de gestión preoperatoria para disminuir la respuesta inflamatoria sistémica a través de la interacción tumor-huésped para mejorar su pronóstico (65)

NRL

En nuestro estudio existe relacion entre el estadio cN (p 0.024) y el NRL de toda la serie. Asi mismo existe relación entre el estadio cN (p0.0200) con el NRL en los pacientes con CR. Sin encontrar esta relación en los pacientes con CC. Al tomar el punto de corte de la bibliografía un NRL mayor de 5 no encontramos relación con el estadio tumoral

COP-NLR

Existe relacion del COP-NLR con el estadio cT (p0,019) y el estadío cN (p0.049) en toda la serie, en los pacientes con CR hubo relación con el cN (p0.012)

Estado nutricional

Encontramos que existe relacion entre el estado nutricional medido por el indice ONODERA con el estadio pT (p 0.037).

En el grupo de CC existe relación con el estadio cT (p 0.0206) y el cN, (p 0.0035) y no se encontró relación en el grupo de CR con ningún estadio. Un ONODERA mayor de 40 no se relaciona con el estadio clínico ni patológico.

Si diagnosticamos el CCR en estadios iniciales, la respuesta inflamatoria es menor. Hemos mostrado la relación entre el GPS, GPSm, NRL > 5 y CAR con

el tamaño tumoral en el estudio preoperatorio, esto es claramente explicado por el papel de la inflamación en el crecimiento tumoral

Cuando el cáncer genera una respuesta inflamatoria, los niveles de citoquinas aumentan y los fenotipos de las células inmunitarias cambian, lo que aumenta la propensión al crecimiento tumoral al promover la resistencia a la terapia con medicamentos y la angiogénesis, inhibiendo la apoptosis y dañando el ADN (139)

En cuanto a las metástasis, el tamaño muestral de los pacientes con metastasis es muy pequeño por lo que no hemos podido concluir la posible relación entre la inflamación y la presencia de metástasis

El GPS y el mGPS pretratamiento es un predictor del pronostico en pacientes con CCR demostrado en varios estudios, asociando la elevación de estos con peor pronóstico (140) sin embargo no hemos encontrado un estudio donde se demuestre la relación entre el tamaño tumoral con el GPS y el GPSm.

Relación entre la pTNM con las complicaciones postoperatorias

En nuestro estudio el estadio pT, pN y pM no se relacionaron con las complicaciones. Sin embargo en los pacientes con CR existe relación entre el estadio pN con las complicaciones. Solo hubo diferencias significativas (p 0.0442) en los pacientes con CR del estadio pN con las complicaciones.

Relación entre los factores inflamatorios sistémicos, GPS, GPSm, CAR, NLR y COP-NLR y el estado nutricional con las complicaciones postoperatorias

Él GPS, el mGPS, el CAR, la NLR, el COP-NLR y el estado nutricional son predictores de las complicaciones postoperatorias en nuestro estudio. Todos estos índices de inflamación mostraron relacion con el desarrollo de complicaciones en toda la serie (p inferior a 0.05 en todos los casos).

Tanto NRL como CAR tienen una relación positiva, es decir, a mayor valor de los índices inflamatorios, mayor valor en la escala de complicaciones. Asi como, el índice nutricional ONODERA tiene coeficiente negativo, indicando que un valor menor se relaciona con mayor complicación en la escala CCI.

Mientras que en los pacientes con CC los marcadores que tienen relación significativa con las complicaciones son el GPS, COPNRL (no se relaciona con el GPSm). Tanto NRL como CAR tienen una relación positiva, a mayor valor de los índices inflamatorios, mayor valor en la escala de complicación. El ONODERA tiene coeficiente negativo (un valor menor se relaciona con mayor complicación en la escala CCI)

En la bibliografía estudios de pacientes con CCR resecable, en etapa temprana, evidenciaron que puntuaciones GPS elevadas se asocian menor supervivencia específica del cáncer. También se ha sugerido a raíz del estudio de los índices inflamatorios que la quimioterapia adyuvante para el CCR en

estadio II podría mejorar la supervivencia específica del cáncer en pacientes con puntajes GPS altos. En pacientes con CCR metastásico y una puntuación de GPS elevado, todos los estudios demuestran una supervivencia general más pobre (140).

Se ha informado la capacidad de predecir las complicaciones postoperatorias según el puntaje de gravedad fisiológica y operativa para el modelo de enumeración de mortalidad y morbilidad (POSSUM), y su modificación (P-POSSUM) y en el especifico para CCR (CR-POSSUM) (141), sin embargo, no hemos encontrado ningún estudio que relacione específicamente las complicaciones según el CCI con los índices inflamatorios.

Yamashita en el 2017 publica un estudio retrospectivo en donde demuestra que los pacientes sometidos a resección de metástasis por CCR con CCI elevado tienen peor supervivencia que los que tienen CCI bajo (56).

Igualmente se ha publicado un estudio en pacientes con cáncer gástrico cuyos resultados demuestran que las complicaciones de la gastrectomía radical es un factor pronóstico independiente, y la gravedad de la complicación según el CCI refleja la diferencia de la supervivencia específica del cáncer en pacientes con cáncer gástrico (142).

Miyakita et al evaluan varias puntuaciones de riesgo (la estimación de la capacidad fisiológica y el estrés quirúrgico integral puntuación de riesgo E-PASS CRS), puntuación quirúrgica de Apgar Score SAS, índice nutricional pronóstico

PNI, POSSUM colorrectal y NLR. Concluyendo que el E-PASS CRS y NLR fueron puntajes de riesgo relacionados con la fuga anastomótica. NLR fue el único puntaje para predecir el riesgo de fuga por lo que su calculo preoperatorio facilitaría el diseño de estrategias de tratamiento como evaluar la necesidad de una colostomía de derivación (55).

Si diagnosticamos el CCR en estadios iniciales, la respuesta inflamatoria es menor, se podría plantear un abordaje quirúrgico menos invasivo para obtener menos complicaciones postquirugicas, menores en su mayoría y una menor estancia. Asi mismo, algunos autores plantean la decisión de la realización de ileostomía de protección en función del riesgo preoperatorio de desarrollar complicaciones en el tratamiento del CR (56)

Relacion entre CCI con la presentación clínica, via de abordaje y estancia hospitalaria

El diagnostico precoz, cuando los pacientes son asintomáticos, permite disminuir las complicaciones postoperatorias (p 0.002). El abordaje laparoscópico, con una indicación adecuada según el estadio tumoral, permite disminuir las complicaciones postoperatorias ($p< 0.001$). La disminución de las complicaciones postoperatarias diminuye la estancia hospitalaria ($p < 0.001$)

VI. LIMITACIONES

Las principales limitaciones de este trabajo de investigación son debidas a su tamaño muestral y al escaso periodo de seguimiento. El número de casos clasificados por estadios y por localización forman subgrupos con menos casos que la muestra total. Al aumentar el número de pacientes podríamos obtener mayor solidez en la relación entres los índices inflamatorios y el estadio tumoral.

VII. CONCLUSIONES

1.Existe relación entre la respuesta inflamatoria sistémica y el estadio tumoral según la pTNM en el cáncer colorrectal como hemos comprobado específicamente en los siguientes parámetros: :

-Existe relación entre del GPS con el estadio clínico cT, cN y el estadio pT, en los pacientes con CCR

- Existe relación entre el GPS con el estadio cT y el cN (p 0.001), en los pacientes con CC.

- Existe relación entre el GPSm con el estadío cT, cN y pT, en los pacientes con CCR

- Existe relación entre el GPSm con el estadío cT, cN y cM, en los pacientes con CC

- Existe relacione entre el estadio cN y el NRL, en los pacientes con CCR

- Existe relación entre el estadio cN con el NRL, en los pacientes con CR existe

- Existe relación entre el estadio cT y pT con el CAR, en los pacientes con CCR

-En los pacientes con CCR existe realacion entre el estado nutricional medido por el indice ONODERA con el estadio pT

-En el grupo de CC existe relación entre ONODERA y el estadio cT y el cN

2. Él GPS, el mGPS, el CAR, la NLR, el COP-NLR, el estado nutricional y el TNM son predictores de las complicaciones postoperatorias

3. El diagnostico precoz, cuando los pacientes son asintomáticos, permite disminuir las complicaciones postoperatorias (p0.002).

4.El abordaje laparoscópico, con una indicación adecuada según el estadio tumoral, permite disminuir las complicaciones postoperatorias ($p< 0.001$)

5. La disminución de las complicaciones postoperatarias diminuye la estancia hospitalaria ($p< 0.001$)

6. No existe relación entre la pTNM con las complicaciones postoperatorias (CCI), en toda la serie, en pacientes con cancer de colon y de recto. A pesar de no existir significación se evidencia que existe un aumento de CCI a medida que aumenta el estadio.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015 Mar 1;136(5):E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210. Epub 2014 Oct 9. PubMed PMID: 25220842.

2. De la Plaza Llamas R, Hidalgo Vega Á, Latorre Fragua RA, López Marcano AJ, Medina Velasco AA, Díaz Candelas DA, et al. The Cost of Postoperative Complications and Economic Validation of the Comprehensive Complication Index: Prospective Study. JM. Ann Surg. 2019 Apr 9. doi: 10.1097/SLA.0000000000003308. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30985367.

3. Maurício SF, da Silva JB, Bering T, Correia MI. Relationship between nutritional status and the Glasgow Prognostic Score in patients with colorectal cancer. Nutrition. 2013 Apr;29(4):625-9. doi: 10.1016/j.nut.2012.09.016. Epub 2013 Jan 5.

4. Clavien PA, Vetter D, Staiger RD, Slankamenac K, Mehra T, Graf R, Puhan MA. The Comprehensive Complication Index (CCI®): Added Value and Clinical Perspectives 3 Years "Down the Line". Ann Surg. 2017 Jun;265(6):1045-1050. doi: 10.1097/SLA.0000000000002132.

5. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg. 2004 Aug;240(2):205-13. PubMed PMID: 15273542; PubMed CentralPMCID: PMC1360123.

6. Suguru Yamashita, Rahul A. Sheth, Andrew S. Niekamp, Thomas A. Aloia, Yun Shin Chun, Jeffrey E. Lee, et al. Comprehensive Complication Index Predicts Cancer-specific Survival After Resection of Colorectal Metastases Independent of RAS Mutational Status. Ann Surg. 2017 Dec;266(6):1045-1054. doi: 10.1097/SLA.0000000000002018. PubMed PMID: 27735824.

7. H, Lavryk Duraes LC, Stocchi L, Steele SR, Kalady MF, Church JM, Gorgun E, et al. The Relationship Between Clavien Dindo Morbidity Classification and Oncologic Outcomes After Colorec tal Cancer Resection.. Ann Surg Oncol. 2018 Jan;25(1):188-196. doi: 10.1245/s10434-017-6142-6. Epub 2017 Nov 7.

8. Rumba R, Cipkina S, Cukure F, Vanags A. Systemic and local inflammation in colorectal cancer. Acta Med Litu. 2018;25(4):185-196. doi: 10.6001/actamedica.v25i4.3929.

9. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019Jan;69(1):7-34. doi: 10.3322/caac.21551. Epub 2019 Jan 8. PubMed PMID: 30620402.

10. Cronin KA, Lake AJ, Scott S, Sherman RL, Noone AM, Howlader N, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. Cancer. 2018 Jul 1;124(13):2785-2800. doi: 10.1002/cncr.31551. Epub 2018 May 22. PubMed PMID: 29786848; PubMed Central PMCID: PMC6033186

11. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, Cronin KA, Ma J, Ryerson B, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival. J Natl Cancer Inst. 2017 Sep 1;109(9). doi:10.1093/jnci/djx030. PubMed PMID: 28376154; PubMed Central PMCID: PMC5409140.

12. Jaume Galceran, Alberto Ameijide, Marià Carulla, Antonio Mateos, José Ramón Quirós, Araceli Alemán, et al. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Octubre 2014

13. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, et al. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. J Natl Compr Canc Netw. 2018 Apr;16(4):359-369. doi: 10.6004/jnccn.2018.0021. PubMed PMID: 29632055.

14. Asociación Española de Gastroenterología . Diagnóstico y prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2018.

15. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90. doi: 10.3322/caac.20107. Epub 2011 Feb 4. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2011 Mar-Apr;61(2):134. PubMed PMID: 21296855.

16. Doubeni CA, Laiyemo AO, Major JM, Schootman M, Lian M, Park Y, et al. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: an analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. Cancer. 2012 Jul 15;118(14):3636-44. doi:10.1002/cncr.26677. Epub 2012 Jan 3. Erratum in: Cancer. 2013 Jan 15;119(2):467-9. PubMed PMID: 22898918; PubMed Central PMCID: PMC3422782.

17. Holleczek B, Rossi S, Domenic A, Innos K, Minicozzi P, Francisci S, et al. EUROCARE-5 Working Group:. On-going improvement and persistent differences in the survival for patients with colon and rectum cancer across Europe 1999-2007 - Results from the EUROCARE-5 study. Eur J Cancer. 2015 Oct;51(15):2158-2168. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.024. Epub 2015 Sep 26. PubMed PMID: 26421819.

18. Atkin WS, Valori R, Kuipers EJ, Hoff G, Senore C, Segnan N, et al. International Agency for Research on Cancer. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition, colonoscopic surveillance following adenoma removal. Endoscopy. 2012 Sep;44 Suppl 3:SE151-63. Epub 2012 Sep 25. PubMed PMID: 23012119

19. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. Gastroenterology. 2010 Jun;138(6):2029-2043.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2010.01.057. Review. PubMed PMID: 20420944; PubMed Central PMCID: PMC2947820

20. Yurgelun MB, Kulke MH, Fuchs CS, Allen BA, Uno H, Hornick JL, et al. Cancer Susceptibility Gene Mutations in Individuals With Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2017 Apr 1;35(10):1086-1095. doi: 10.1200/JCO.2016.71.0012. Epub 2017 Jan 30. PubMed PMID: 28135145; PubMed Central PMCID: PMC5455355

21. Boursi B, Sella T, Liberman E, Shapira S, David M, Kazanov D, et al. The APC p.I1307K polymorphism is a significant risk factor for CRC in average risk Ashkenazi Jews. Eur J Cancer. 2013 Nov;49(17):3680-5. doi:10.1016/j.ejca.2013.06.040. Epub 2013 Jul 26. PubMed PMID: 23896379.

22. Dolwani S, Williams GT, West KP, Newman J, Stock D, Griffiths AP, et al. Analysis of inherited MYH/(MutYH) mutations in British Asian patients with colorectal cancer. Gut. 2007 Apr;56(4):593. PubMed PMID: 17369389; PubMed Central PMCID: PMC1856848

23. Jenkins MA, Dowty JG, Ait Ouakrim D, Mathews JD, Hopper JL, Drouet Y, et al. Short-term risk of colorectal cancer in individuals with lynch syndrome: a meta-analysis. J Clin Oncol. 2015 Feb 1;33(4):326-31. doi: 10.1200/JCO.2014.55.8536. Epub 2014 Dec 22. PubMed PMID: 25534380.

24. Hampel H, de la Chapelle A. The search for unaffected individuals with Lynch syndrome: do the ends justify the means? Cancer Prev Res (Phila). 2011 Jan;4(1):1-5. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0345. PubMed PMID: 21205737; PubMed Central PMCID: PMC3076593.

25. Patel R, Hyer W. Practical management of polyposis syndromes. Frontline. Gastroenterol. 2019 Oct;10(4):379-387. Epub 2019 Mar 30. Review. PubMed PMID: 31656563. doi: 10.1136/flgastro-2018-101053

26. Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. N Engl J Med. 1996 Jan 11;334(2):82-7. PubMed PMID: 8531963.

27. Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC, Jacobson JS, Forde KA, Treat MR, et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. Ann Intern Med. 1998 Jun 1;128(11):900-5. PubMed PMID: 9634428.

28. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. N Engl J Med. 1990 Nov 1;323(18):1228-33. PubMed PMID: 2215606.

29. Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG, Cicala M. Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. Dig Dis Sci. 2012 Jun;57(6):1618-23. doi:10.1007/s10620-012-2072-0. Epub 2012 Feb 11. PubMed PMID: 22350786.

30. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. Gastroenterology. 2005 Apr;128(4):819-24. PubMed PMID: 15825064.

31. Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Zauber AG, Boer R, Wilschut J,Winawer SJ, et al. Individualizing colonoscopy screening by sex and race. Gastrointest Endosc. 2009 Jul;70(1):96-108, 108.e1-24. doi: 10.1016/j.gie.2008.08.040. Epub 2009 May 24. PubMed PMID: 19467539; PubMedCentral PMCID: PMC2805960.

32. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D et al. Acromegaly Consensus Group. Guidelines for acromegaly management: an update. J Clin Endocrinol Metab. 2009 May;94(5):1509-17. doi: 10.1210/jc.2008-2421. Epub 2009 Feb 10. Review. PubMed PMID: 19208732.

33. Park JM, Choi MG, Kim SW, Chung IS, Yang CW, Kim YS, Jung CK, Lee KY, Kang JH. Increased incidence of colorectal malignancies in renal transplant recipients: a case control study. Am J Transplant. 2010 Sep;10(9):2043-50. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03231.x. PubMed PMID: 20883538.

34. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Body Fatness and Cancer-Viewpoint of the IARC Working Group. N Engl J Med. 2016 Aug 25;375(8):794-8. doi: 10.1056/NEJMsr1606602. PubMed PMID: 27557308; PubMed Central PMCID: PMC6754861

35. Ma Y, Yang W, Song M, Smith-Warner SA, Yang J, Li Y, et al. Type 2 diabetes and risk of colorectal cancer in two large U.S. prospective cohorts. Br J Cancer. 2018Nov;119(11):1436-1442. doi: 10.1038/s41416-018-0314-4. Epub 2018 Nov 7. PubMed PMID: 30401889; PubMed Central PMCID: PMC6265303.

36. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissassi FE, Benbrahim-Tallaa L,et al. International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. Lancet Oncol. 2015 Dec;16(16):1599-600. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00444-1. Epub 2015 Oct 29. PubMed PMID: 26514947.

37. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. JAMA. 2008 Dec 17;300(23):2765-78. doi: 10.1001/jama.2008.839. PubMed PMID: 19088354.

38. LoConte NK, Brewster AM, Kaur JS, Merrill JK, Alberg AJ. Alcohol and Cancer: A Statement of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2018 Jan 1;36(1):83-93. doi: 10.1200/JCO.2017.76.1155. Epub 2017 Nov 7. PubMed PMID: 29112463.

39. Gillessen S, Templeton A, Marra G, Kuo YF, Valtorta E, Shahinian VB. Risk of colorectal cancer in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Natl Cancer Inst. 2010 Dec 1;102(23):1760-70. doi: 10.1093/jnci/djq419.Epub 2010 Nov 10. PubMed PMID: 21068432; PubMed Central PMCID: PMC2994861.

40. Stewart M, Macrae FA, Williams CB. Neoplasia and ureterosigmoidostomy: a colonoscopy survey. Br J Surg. 1982 Jul;69(7):414-6. PubMed PMID: 7104616.

41. Burnett-Hartman AN, Newcomb PA, Potter JD. Infectious agents and colorrectal cancer: a review of Helicobacter pylori, Streptococcus bovis, JC virus, and human papillomavirus. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008 Nov;17(11):2970-9. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0571. Review. PubMed PMID: 18990738; PubMed Central PMCID: PMC2676114.

42. Ogino S, Goel A. Molecular classification and correlates in colorectal cancer. J Mol Diagn. 2008 Jan;10(1):13-27. doi: 10.2353/jmoldx.2008.070082. Epub 2007 Dec 28. Review. PubMed PMID: 18165277; PubMed Central PMCID: PMC2175539.

43. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. Gastroenterology. 2010 Jun;138(6):2073-2087.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2009.12.064. Review. PubMed PMID: 20420947; PubMed Central PMCID: PMC3037515.

44. Francesc Balaguer, Virginia Piñol , Antoni Castells. Cáncer colorrectal. Gastroenterología y Hepatología. Jarpyo Editores, 2012. Cap 41 pag 617- 626

45. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandalà M, Cervantes A,et al. ESMO Guidelines Working Group. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi64-72. doi: 10.1093/annonc/mdt354. PubMed PMID: 24078664

46. Ayuso M, Grávalos C, Cámara JC, García Carbonero R, Cortés Funes H, Morillas JD, et al. Diagnóstico y tratamiento Carcinoma Colorrectal. OncoSur: Grupo de trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid. 2007

47. Cubiella J, Marzo-Castillejo M, Mascort-Roca JJ, Amador-Romero FJ, Bellas-Beceiro B, Clofent-Vilaplana J, et al. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Asociación Española de Gastroenterología. Clinical practice guideline. Diagnosis and prevention of colorectal cancer. 2018 Update. Gastroenterol Hepatol. 2018 Nov;41(9):585-596. doi: 10.1016/j.gastrohep.2018.07.012. Epub 2018 Sep 20. English, Spanish. PubMed PMID: 30245076

48. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of colorectal cancer. Edinburgh: SIGN; 2011. (SIGN publication no. 126). [December 2011]. Available from URL: http://www.sign.ac.uk

49. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Rectal Cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2018 Jul;16(7):874-901.doi: 10.6004/jnccn.2018.0061. PubMed PMID: 30006429

50. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii1-9. doi: 10.

51. Gérard JP, André T, Bibeau F, Conroy T, Legoux JL, Portier G, et al. Rectal cancer: French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR,UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). Dig Liver Dis. 2017 Apr;49(4):359-367. doi:10.1016/j.dld.2017.01.152. Epub 2017 Jan 20. PubMed PMID: 28179091.

52. Amin, M.B., Edge, S., Greene, F., Byrd, D.R., Brookland, R.K., Washington, M.K., Gershenwald, J.E., et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer, 2017

53. Cornelis J.H. van de Velde, Petra G. Boelens, Josep M. Borras, Jan-Willem Coebergh, Andres Cervantes, Lennart Blomqvist.

EURECCA colorectal: Multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum. European Journal of Cancer (2014) 50, 1.e1– 1.e34

54. E. Aranda, J. Aparicio, V. Alonso, X. Garcia-Albeniz, P. Garcia-Alfonso, R. Salazar, et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer 2015. Clin Transl Oncol (2015) 17:972–981 DOI 10.1007/s12094-015-1434-4

55. Miyakita H, Sadahiro S, Saito G, Okada K, Tanaka A, Suzuki T. Risk scores as useful predictors of perioperative complications in patients with rectal cancer who received radical surgery. Int J Clin Oncol. 2017 Apr;22(2):324-331. doi: 10.1007/s10147-016-1054-1. Epub 2016 Oct 25

56. Yamashita S, Sheth RA, Niekamp AS, Aloia TA, Chun YS, Lee JE, et all. Comprehensive Complication Index Predicts Cancer-specific Survival After Resection of Colorectal Metastases Independent of RAS Mutational Status. Ann Surg. 2017 Dec;266(6):1045-1054. doi: 10.1097

57. Rumba R, Cipkina S, Cukure F, Vanags A. Systemic and local inflammation in colorectal cancer. Acta Med Litu. 2018;25(4):185-196. doi: 10.6001/actamedica.v25i4.3929

58. Pancione M, Giordano G, Remo A, Febbraro A, Sabatino L, Manfrin E, et al. Immune escape mechanisms in colorectal cancer pathogenesis and liver metastasis. J Immunol Res. 2014; 2014: 686879

59. Yamauchi M, Lochhead P, Morikawa T, Huttenhower C, Chan AT, Giovannucci E, et al. Colorectal cancer: a tale of two sides or a continuum? Gut. 2012; 61(6): 794–7.

60. Whiteside TL. Immune responses to cancer: are they potential biomarkers of prognosis? Front Oncol. 2013; 3: 107

61. Lee HM, Cha JM, Lee JL, Jeon JW, Shin HP, Joo KR, et al. . High C-reactive protein level is associated with high-risk adenoma. Intest Res. 2017; 15(4): 511–7.

62. McMillan DC, Crozier JE, Canna K, Angerson WJ, McArdle CS. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in

patients undergoing resection for colon and rectal cáncer. Int J Colorectal Dis. 2007 Aug;22(8):881-6. Epub 2007 Jan 24

63. Tominaga T, Nonaka T, Sumida Y, Hidaka S, Sawai T, Nagayasu T. The C-Reactive Protein to Albumin Ratio as a Predictor of Severe Side Effects of Adjuvant Chemotherapy in Stage III Colorectal Cancer Patients. PLoS One. 2016 Dec 8;11(12):e0167967. doi: 10.1371

64. Terzić J, Grivennikov S, Karin E, Karin M. Inflammation and colon cancer. Gastroenterology. 2010;138(6):2101–2114.e5

65. Watt DG, Martin JC, Park JH, Horgan PG, McMillan DC. Neutrophil count is the most important prognostic component of the differential white cell count in patients undergoing elective surgery for colorectal cáncer. Am J Surg. 2015 Jul;210(1):24-30.

66. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil–lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. J Surg Oncol 2005 91: 181–184)

67. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Kubota K. Preoperative thrombocytosis is associated with survival after surgery for colorectal cancer. J Surg Oncol. 2012;106:887–891.

68. Maurício SF, da Silva JB, Bering T, Correia MI. Relationship between nutritional status and the Glasgow Prognostic Score in patients with colorectal cancer. Nutrition. 2013 Apr;29(4):625-9. doi: 10.1016/j.nut.2012.09.016. Epub 2013 Jan 5.

69. Heys SD, Walker LG, Deehan DJ, Eremin OE. Serum albumin: a prognostic indicator in patients with colorectal cancer. J R Coll Surg Edinb 1998 43:163–168

70. Nozoe T, Matsumata T, Kitamura M, Sugimachi K. Significance of preoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator for prognosis in colorectal cancer. Am J Surg 1998. 176: 335–338

71. Nielsen HJ, Christensen IJ, Sorensen S, Moesgaard F, Brunner N. Preoperative plasma plasminogen activator inhibitor type-1 and serum C-reactive protein levels in patients with colorectal cancer. The RANX05 Colorectal Cancer Study Group. Ann Surg Oncol 2000 7:617–623.

72. Chung YC, Chang YF. Serum C-reactive protein correlates with survival in colorectal cancer patients but is not an independent prognostic indicator. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003;15:369–73

73. Canna K, McMillan DC, McKee RF, McNicol AM, Horgan PG, McArdle CS. Evaluation of a cumulative prognostic score based on the systemic

inflammatory response in patients undergoing potentially curative surgery for colorectal cancer. Br J Cancer. 2004 May 4;90(9):1707-9

74. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, and Dunlop DJ. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. Br J Cancer 89, 1028–1030, 2003)

75. Elahi MM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Sattar N. Score based on hypoalbuminemia and elevated C-reactive protein predicts survival in patients with advanced gastrointestinal cáncer. Nutr Cancer. 2004;48(2):171-3.

76. Leitch EF, Chakrabarti M, Crozier JE, McKee RF, Anderson JH, Horgan PG, et al. Comparison of the prognostic value of selected markers of the systemic inflammatory response in patients with colorectal cáncer. Br J Cancer. 2007 Nov 5;97(9):1266-70. Epub 2007 Oct 9

77. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Horie T, Kubota K. Inflammation-based prognostic score is a novel predictor of postoperative outcome in patients with colorectal cáncer. Ann Surg. 2007 Dec;246(6):1047-51.

78. Roxburgh CS, Crozier JE, Maxwell F, Foulis AK, Brown J, McKee RF, et al Comparison of tumour-based (Petersen Index) and inflammation-based (Glasgow Prognostic Score) scoring systems in patients

undergoing curative resection for colon cáncer. Br J Cancer. 2009 Mar 10;100(5):701-6. doi: 10.1038/sj.bjc.6604926. Epub 2009 Feb 10

79. McArdle CS, Hole DJ. Emergency presentation of colorectal cancer is associated with poor 5-year survival. Br J Surg 2004;91:605–9.

80. Law WL, Choi HK, Lee YM, Ho JW. The impact of postoperative complications on long-term outcomes following curative resection for colorectal cancer. Ann Surg Oncol 2007. 14: 2559–2566

81. Moyes LH, Leitch EF, McKee RF, Anderson JH, Horgan PG, McMillan DC. Preoperative systemic inflammation predicts postoperative infectious complications in patients undergoing curative resection for colorectal cáncer. Br J Cancer. 2009 Apr 21;100(8):1236-9. doi: 10.1038/sj.bjc.6604997. Epub 2009 Mar 24

82. Roxburgh CS, Crozier JE, Maxwell F, Foulis AK, Brown J, McKee RF, et al. Comparison of tumour-based (Petersen Index) and inflammation-based (Glasgow Prognostic Score) scoring systems in patients undergoing curative resection for colon cáncer. Br J Cancer. 2009 Mar 10;100(5):701-6. doi: 10.1038/sj.bjc.6604926. Epub 2009 Feb 10

83. Ishizuka M, Kita J, Shimoda M, Rokkaku K, Kato M, Sawada T, et al. Systemic inflammatory response predicts postoperative outcome in

patients with liver metastases from colorectal cáncer. J Surg Oncol. 2009 Jul 1;100(1):38-42. doi: 10.1002/jso.21294

84. Roxburgh CS, Salmond JM, Horgan PG, Oien KA, McMillan DC. Comparison of the prognostic value of inflammation-based pathologic and biochemical criteria in patients undergoing potentially curative resection for colorectal cáncer. Ann Surg. 2009 May;249(5):788-93. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181a3e738

85. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Kubota K. Systemic inflammatory response associated with distant metastasis of T1 or T2 colorectal cáncer. Dig Dis Sci. 2010 Nov;55(11):3181-7. doi: 10.1007/s10620-010-1159-8. Epub 2010 Mar 3

86. Kobayashi T, Teruya M, Kishiki T, Endo D, Takenaka Y, Miki K, et al. Elevated C-reactive protein and hypoalbuminemia measured before resection of colorectal liver metastases predict postoperative survival. Dig Surg. 2010;27(4):285-90. doi: 10.1159/000280021. Epub 2010 Jul 31

87. Moug SJ, McColl G, Lloyd SM, Wilson G, Saldanha JD, Diament RH. Comparison of positive lymph node ratio with an inflammation-based prognostic score in colorectal cancer. Br J Surg. 2011 Feb;98(2):282-6. doi: 10.1002/bjs.7294

88. Roxburgh CS, Platt JJ, Leitch EF, Kinsella J, Horgan PG, McMillan DC. Relationship between preoperative comorbidity, systemic inflammatory response, and survival in patients undergoing curative resection for colorectal cáncer. Ann Surg Oncol. 2011 Apr;18(4):997-1005. doi: 10.1245/s10434-010-1410-8. Epub 2010 Nov 2.

89. Roxburgh C, McDonald A, Salmond J, Oien K, Anderson J, McKee R, et al. Adjuvant chemotherapy for resected colon cancer: comparison of the prognostic value of tumour and patient related factors. Int J Colorectal Dis. 2011 Apr;26(4):483-92. doi: 10.1007/s00384-010-1120-5. Epub 2011 Jan 7.

90. Richards CH, Roxburgh CS, Anderson JH, McKee RF, Foulis AK, Horgan PG et all. Prognostic value of tumour necrosis and host inflammatory responses in colorectal cáncer. Br J Surg. 2012 Feb;99(2):287-94. doi: 10.1002/bjs.7755. Epub 2011 Nov 16

91. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'Reilly DS, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. Eur J Cancer. 2011 Nov;47(17):2633-41. doi: 10.1016/j.ejca.2011.03.028. Epub 2011 Jul 1

92. Richards CH1, Roxburgh CS, Anderson JH, McKee RF, Foulis AK, Horgan PG, McMillan DC. Prognostic value of tumour necrosis and

host inflammatory responses in colorectal cáncer. Br J Surg. 2012 Feb;99(2):287-94. doi: 10.1002/bjs.7755. Epub 2011 Nov 16

93. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Kubota K. C-reactive protein is associated with distant metastasis of T3 colorectal cancer. Anticancer Res. 2012 Apr;32(4):1409-15.

94. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Kubota K. Inflammation-based prognostic system predicts postoperative survival of colorectal cancer patients with a normal preoperative serum level of carcinoembryonic antigen. Ann Surg Oncol. 2012 Oct;19(11):3422-31. doi: 10.1245/s10434-012-2384-5. Epub 2012 May 11

95. Yamamoto M, Yoshinaga K, Matsuyama A, Iwasa T, Osoegawa A, Tsujita E, et al. Plasma D-dimer level as a mortality predictor in patients with advanced or recurrent colorectal cáncer. Oncology. 2012;83(1):10-5. doi: 10.1159/000338329. Epub 2012 Jun 21

96. Sugimoto K, Komiyama H, Kojima Y, Goto M, Tomiki Y, Sakamoto K. Glasgow prognostic score as a prognostic factor in patients undergoing curative surgery for colorectal cancer. Dig Surg. 2012;29(6):503-9. doi: 10.1159/000346002. Epub 2013 Feb 5.

97. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Kubota K. Inflammation-based prognostic system predicts survival after surgery for stage IV

colorectal cancer. Am J Surg. 2013 Jan;205(1):22-8. doi: 10.1016/j.amjsurg.2012.04.012. Epub 2012 Oct 29

98. Inoue Y, Iwata T, Okugawa Y, Kawamoto A, Hiro J, Toiyama Y, et al. Prognostic significance of a systemic inflammatory response in patients undergoing multimodality therapy for advanced colorectal cáncer. Oncology. 2013;84(2):100-7. doi: 10.1159/000343822. Epub 2012 Nov 9.

99. Maurício SF, Da Silva JB, Bering T, Correia MI. Relationship between nutritional status and the Glasgow Prognostic Score in patients with colorectal cancer. Nutrition. 2013 Apr;29(4):625-9. doi: 10.1016/j.nut.2012.09.016. Epub 2013 Jan 5.

100. Haruki K, Shiba H, Fujiwara Y, Furukawa K, Wakiyama S, Ogawa M, et al. Negative impact of surgical site infection on long-term outcomes after hepatic resection for colorectal liver metastases. Anticancer Res. 2013 Apr;33(4):1697-703

101. Son HJ, Park JW, Chang HJ, Kim DY, Kim BC, Kim SY, et al. Preoperative plasma hyperfibrinogenemia is predictive of poor prognosis in patients with nonmetastatic colon cancer. Ann Surg Oncol. 2013 Sep;20(9):2908-13. doi: 10.1245/s10434-013-2968-8. Epub 2013 Apr 25.

102. Guthrie GJ, Roxburgh CS, Richards CH, Horgan PG, McMillan DC. Circulating IL-6 concentrations link tumour necrosis and systemic and local inflammatory responses in patients undergoing resection for colorectal cáncer. Br J Cancer. 2013 Jul 9;109(1):131-7. doi: 10.1038/bjc.2013.291. Epub 2013 Jun 11

103. Guthrie GJ, Roxburgh CS, Farhan-Alanie OM, Horgan PG, McMillan DC. Comparison of the prognostic value of longitudinal measurements of systemic inflammation in patients undergoing curative resection of colorectal cancer. Br J Cancer. 2013 Jul 9;109(1):24-8. doi: 10.1038/bjc.2013.330. Epub 2013 Jun 25.

104. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Kubota K. Combination of platelet count and neutrophil to lymphocyte ratio is a useful predictor of postoperative survival in patients with colorectal cáncer. Br J Cancer. 2013 Jul 23;109(2):401-7. doi: 10.1038/bjc.2013.350. Epub 2013 Jul 2.

105. Kishiki T, Masaki T, Matsuoka H, Kobayashi T, Suzuki Y, Abe N et al. Modified Glasgow prognostic score in patients with incurable stage IV colorectal cancer. Am J Surg. 2013 Aug;206(2):234-40. doi: 10.1016/j.amjsurg.2012.07.051. Epub 2013 Jul 1

106. Dréanic J, Maillet M, Dhooge M, Mir O, Brezault C, Goldwasser F, et al. Prognostic value of the Glasgow Prognostic Score in metastatic

colorectal cancer in the era of anti-EGFR therapies. Med Oncol. 2013;30(3):656. doi: 10.1007/s12032-013-0656-y. Epub 2013 Jul 10

107. Maeda K, Shibutani M, Otani H, Nagahara H, Sugano K, Ikeya T, et al. Prognostic value of preoperative inflammation-based prognostic scores in patients with stage IV colorectal cancer who undergo palliative resection of asymptomatic primary tumors. Anticancer Res. 2013 Dec;33(12):5567-73.

108. Richards CH, Roxburgh CS, Powell AG, Foulis AK, Horgan PG, McMillan DC.The clinical utility of the local inflammatory response in colorectal cancer. Eur J Cancer. 2014 Jan;50(2):309-19. doi: 10.1016/j.ejca.2013.09.008. Epub 2013 Oct 5.

109. Sagawa M, Yoshimatsu K, Yokomizo H, Osawa G, Matsumoto A, Yano Y, et al. Assessment of host status in patients treated with mFOLFOX6 adjuvant chemotherapy after colorectal cancer surgery. Gan To Kagaku Ryoho. 2013 Nov;40(12):1587-9.

110. Nakagawa K, Tanaka K, Nojiri K, Kumamoto T, Takeda K, Ueda M, et al. The modified Glasgow prognostic score as a predictor of survival after hepatectomy for colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol. 2014 May;21(5):1711-8. doi: 10.1245/s10434-013-3342-6. Epub 2014 Jan 23.

111. Choi KW, Hong SW, Chang YG, Lee WY, Lee B, Paik IW, et al. Inflammation-based score (Glasgow prognostic score) as an independent prognostic factor in colorectal cancer patients. Ann Surg Treat Res. 2014;86(6):309–13)

112. Ikeguchi M, Urushibara S, Shimoda R, Yamamoto M, Maeta Y, Ashida K. Inflammation-based prognostic scores and nutritional prognostic index in patients with locally-advanced unresectable colorectal cancer. World J Surg Oncol. 2014 Jul 15;12:210. doi: 10.1186/1477-7819-12-210. PubMed PMID: 25022764; PubMed Central PMCID: PMC4114089.

113. Sun ZQ, Han XN, Wang HJ, Tang Y, Zhao ZL, Qu YL, et al. Prognostic significance of preoperative fibrinogen in patients with colon cancer. World J Gastroenterol. 2014 Jul 14;20(26):8583-91. doi: 10.3748/wjg.v20.i26.8583

114. Hamilton TD, Leugner D, Kopciuk K, Dixon E, Sutherland FR, Bathe OF. Identification of prognostic inflammatory factors in colorectal liver metastases. BMC Cancer. 2014 Jul 28;14:542. doi: 10.1186/1471-2407-14-542

115. Nozoe T, Matono R, Ijichi H, Ohga T, Ezaki T. Glasgow Prognostic Score (GPS) can be a useful indicator to determine prognosis of

patients with colorectal carcinoma. Int Surg. 2014 Sep-Oct;99(5):512-7. doi: 10.9738/INTSURG-D-13-00118.1.

116. Kobayashi T, Kawakamil M, Hara Y, Shioiri S, Yasuno M, Teruya M, et al. Combined evaluation of the Glasgow prognostic score and carcinoembryonic antigen concentration prior to hepatectomy predicts postoperative outcomes in patients with liver metastasis from colorectal cáncer. Hepatogastroenterology. 2014 Jul-Aug;61(133):1359-62

117. Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, Ohtani H, Iseki Y, Ikeya T, et al. The prognostic significance of a postoperative systemic inflammatory response in patients with colorectal cáncer. World J Surg Oncol. 2015 Jun 4;13:194. doi: 10.1186/s12957-015-0609-3

118. Uratani R, Toiyama Y, Shimura T, Mori K, Fujikawa H, Hiro J, et al. Preoperative Lower Body Mass Index Correlates with Poorer Prognosis in Patients Undergoing Curative Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer. Anticancer Res. 2015 Oct;35(10):5639-48

119. Eren T, Burcu B, Tombalak E, Ozdemir T, Leblebici M, Ozemir IA, et al. Glasgow Prognostic Score (GPS) can be a useful indicator to determine prognosis of patients with colorectal carcinoma. Int Surg. 2014 Sep-Oct;99(5):512-7. doi: 10.9738/INTSURG-D-13-00118.1.

120. Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, Iseki Y, Ikeya T, Hirakawa K. Prognostic significance of the preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with colorectal cancer. Oncol Lett. 2017 Feb;13(2):1000-1006. doi: 10.3892/ol.2016.5487. Epub 2016 Dec 12. PMID:28356991

121. Solaini L, Atmaja BT, Arumugam P, Hutchins RR, Abraham AT, Bhattacharya S, et al. The role of perioperative inflammatory-based prognostic systems in patients with colorectal liver metastases undergoing surgery. A cohort study. Int J Surg. 2016 Dec;36(Pt A):8-12. doi:10.1016/j.ijsu.2016.10.010. Epub 2016 Oct 11. PMID: 27742565

122. Ohki S, Kase K, Chida S, Hayase S, Fujita S, Monma T, et al. Risk Evaluation and Prognostic Prediction of Colorectal Cancer in Elderly Patients Over 80 Years of Age]. Gan To Kagaku Ryoho. 2016 Nov;43(12):1532-1534. PubMed PMID: 28133047

123. Miyakita H, Sadahiro S, Saito G, Okada K, Tanaka A, Suzuki T. Risk scores as useful predictors of perioperative complications in patients with rectal cancer who received radical surgery. Int J Clin Oncol. 2017 Apr;22(2):324-331. doi: 10.1007/s10147-016-1054-1. Epub 2016 Oct 25.

124. Lee IH, Hwang S, Lee SJ, Kang BW, Baek D, Kim HJ, et al. Systemic Inflammatory Response After Preoperative Chemoradiotherapy Can Affect Oncologic Outcomes in Locally Advanced Rectal Cancer. Anticancer Res. 2017 Mar;37(3):1459-1465. PMID: 28314318

125. González Trejo S, Carrillo JF, Carmona Herrera DD, Baz Gutiérrez P, Herrera Goepfert R, Núñez G, et al. Baseline serum albumin and other common clinical markers are prognostic factors in colorectal carcinoma: A retrospective cohort study. Medicine (Baltimore). 2017 Apr;96(15):e6610. doi: 10.1097

126. Park JH, Van Wyk H, Roxburgh CSD, Horgan PG, Edwards J, McMillan DC. Tumour invasiveness, the local and systemic environment and the basis of staging systems in colorectal cancer. Br J **Cancer**. 2017 May 23;116(11):1444-1450. doi: 10.1038/bjc.2017.108. Epub 2017 Apr 20.

127. Ide S, Toiyama Y, Okugawa Y, Oki S, Yasuda H, Fujikawa H, et al. Clinical Significance of C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio with Rectal Cancer Patient Undergoing Chemoradiotherapy Followed by Surgery. Anticancer Res. 2017 Oct;37(10):5797-5804

128. Yoshimatsu K, Sagawa M, Yokomizo H, Yano Y, Okayama S, Satake M, et al. A Prognostic Factor Based on Inflammation, Nutrition,

and Immune Status for Stage II/III Colorectal Cancer. Gan To Kagaku Ryoho. 2017 Oct;44(10):906-908.

129. Wang F, He W, Jiang C, Guo G, Ke B, Dai Q,et al. Prognostic value of inflammation-based scores in patients receiving radical resection for colorectal cancer. BMC Cancer. 2018 Nov 12;18(1):1102. doi: 10.1186/s12885-018-4842-3.PMID: 30419863

130. Tsuchihashi K, Ito M, Moriwaki T, Fukuoka S, Taniguchi H, Takashima A,et al. Predictive Value of the Modified Glasgow Prognostic Score for Later-line Chemotherapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. Clin Colorectal Cancer. 2018 Dec;17(4):e687-e697. doi:10.1016/j.clcc.2018.07.004. Epub 2018 Jul.PubMed PMID: 30149986.

131. Dolan RD, Laird BJA, Horgan PG, McMillan DC. The prognostic value of the systemic inflammatory response in randomised clinical trials in cancer: A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol. 2018 Dec;132:130-137. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.09.016. Epub 2018 Oct 5. PubMed PMID: 30447918

132. Okugawa Y, Shirai Y, Toiyama Y, Saigusa S, Hishida A, Yokoe T, Tanaka K, et al. Clinical Burden of Modified Glasgow Prognostic Scale in Colorectal Cancer. Anticancer Res. 2018 Mar;38(3):1599-1610. PubMed PMID: 29491091

133. Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. Int J Clin Oncol. 2015 Apr;20(2):207-39. doi: 10.1007/s10147-015-0801-z. Epub 2015 Mar 18. PubMed PMID: 25782566; PubMed Central PMCID: PMC4653248.

134. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, Rutherford R, Staley CA, Cardona K, 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 Mar;15(1):67-73. Epub 2015 Jul 29

135. Karahalios A, English DR, Simpson JA. Weight change and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Am J Epidemiol 2015; 181:832.

136. Mena de la Rosa M, Rodríguez Mota E. Valoración preanestésica. Importancia en el paciente quirúrgico. Rev Hosp Jua Mex 2014; 81(3): 193-198

137. Renfro LA, Grothey A, Xue Y, Saltz LB, André T, Twelves C, et al. ACCENT-based web calculators to predict recurrence and overall survival in stage III colon cancer. J Natl Cancer Inst. 2014 Oct

29;106(12). pii: dju333. doi: 10.1093/jnci/dju333. Print 2014 Dec. PubMed PMID: 25359867; PubMed Central PMCID: PMC4334801.

138. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med. 2004 Oct 21;351(17):1731-40. PubMed PMID: 15496622

139. He L, Li H, Cai J, Chen L, Yao J, Zhang Y, et al. Prognostic Value of the Glasgow Prognostic Score or Modified Glasgow Prognostic Score for Patients with Colorectal Cancer Receiving Various Treatments: a Systematic Review and Meta Analysis. Cell Physiol Biochem.2018;51(3):1237-1249. doi: 10.1159/000495500. Epub 2018 Nov 27. PubMed PMID: 30481755.

140. Lu X, Guo W, Xu W, Zhang X, Shi Z, Zheng L, et al. Prognostic value of the Glasgow prognostic score in colorectal cancer: a meta-analysis of 9,839 patients. Cancer Manag Res. 2018 Dec 24;11:229-249. doi: 10.2147/CMAR.S185350. eCollection 2019. PubMed PMID: 30636896; PubMed Central PMCID: PMC6307678.

141. Colin Hewitt Richards, Fiona E. Leitch, Paul G. Horgan, Donald C. McMillan. A Systematic Review of POSSUM and its Related Models as Predictors of Post-operative Mortality and Morbidity in Patients

Undergoing Surgery for Colorectal Cancer. J Gastrointest Surg (2010) 14:1511–1520 DOI 10.1007/s11605-010-1333-5

142. Tu RH, Lin JX, Li P, Xie JW, Wang JB, Lu J, et al. Comprehensive Complication Index Predicts Cancer-Specific Survival of Patients with Postoperative Complications after Curative Resection of Gastric Cancer. Gastroenterol Res Pract. 2018 Nov 19;2018:4396018. doi: 10.1155/2018/4396018. eCollection 2018. PubMed PMID: 30581463; PubMed Central PMCID: PMC6276389

IX.ANEXOS

ANEXO 1. Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:

"Relación entre los índices inflamatorios Glasgow Pronostic Score, Glasgow Pronostic Score modificado, relación neutrófilos-linfocitos y Correlación plaquetas/relación neutrófilos-linfocitos en pacientes con cáncer colorrectal con los estadios tumorales TNM y complicaciones postoperatorias"

Investigador Responsable: Aylhin J. López Marcano

Forma de contacto: Vía telefónica: 949209241 / 949209200. Extensión: 69541

Vía email: aylhinl@sescam.jccm.es

DATOS DE IDENTIFICACIÓN

Nombre y apellidos del paciente: ……..,

nº historia: ……

SOLICITUD DE INFORMACIÓN

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

- Se le invita a participar en un proyecto de investigación que está estudiando la posible relación de la inflamación sistémica con el estadio tumoral en el cáncer colorrectal y las complicaciones postoperatorias.
- La inflamación sistémica será medida a través de la realización de una analítica en el momento del diagnóstico y una analítica antes del inicio del tratamiento.
- El estadio clínico de la enfermedad que presenta será estudiado a través de alguna/s de las siguiente/s pruebas: tomografía axial computarizada, resonancia magnética y/o la ecografía endo-rectal, y el estadio definitivo será obtenido a través de la anatomía patológica posterior a la cirugía.
- Este estudio es similar al practicado habitualmente a los pacientes que tienen una enfermedad similar a la suya. Difiere en concreto en la

realización como máximo de una analítica sanguínea adicional antes de iniciar el tratamiento propuesto. El único parámetro analítico adicional que se determinará con respecto a la práctica clínica habitual será la determinación de la proteína C reactiva (PCR), que habitualmente se realiza como medida indirecta de la inflamación

- Al participar en este estudio, autoriza que los datos obtenidos mediante los exámenes practicados, incluidos el de anatomía patológica, sean utilizados para esta investigación manteniendo su identidad en anonimato.
- Se garantizará la protección de la intimidad personal y el tratamiento confidencial de los datos personales que resulten de esta investigación, conforme a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.
- Las personas que tendrán acceso a sus datos serán los médicos del equipo investigador, así como el personal que esté implicado en el manejo de su enfermedad.
- Usted podrá revocar su consentimiento en cualquier momento, sin perjuicio de las limitaciones que establece esta Ley. La falta de consentimiento o la revocación del consentimiento previamente otorgado no supondrá perjuicio alguno en su asistencia sanitaria.
- Usted tiene derecho a ser informado de los datos que se obtengan en el curso de esta investigación, según los términos en que manifestó su voluntad. Se respetará su derecho a decidir que no se le comuniquen los datos, incluidos los descubrimientos inesperados que se pudieran producir.
- Los resultados de esta investigación tienen un fin científico.

BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Mediante este estudio se busca identificar el papel de la inflamación sistémica en relación con el estadio del cáncer colorrectal y las complicaciones postoperatorias. No realizaremos ningún tratamiento adicional, sólo tomaremos, los resultados de las pruebas que normalmente realizamos, a la que se añadirá

como máximo una analítica previa al inicio del tratamiento y, además, en las analíticas preoperatorias realizadas se incluirá un parámetro analítico adicional como es la Proteína C reactiva. Usted no obtendrá ningún beneficio económico ni médico de esta investigación.

RIESGOS DEL ESTUDIO

El único examen adicional que se realizará será una analítica previa al inicio del tratamiento que será obtenida mediante la extracción de sangre periférica por venopunción (generalmente en el brazo)

Los datos que se obtendrán de esta analítica son algunos de los que reflejan el estado de inflamación sistémica como pueden ser: leucocitos, neutrófilos, plaquetas, PCR, albumina, así como también el estado nutricional (hemoglobina, prealbumina, transferrina e índice nutricional)

Las complicaciones que podría presentar tras este procedimiento son las mismas que pueden suceder en cualquier extracción de una analítica sanguínea: dolor, formación de hematoma (acumulación de sangre debajo de la piel) y/o desarrollar un proceso infeccioso en la zona de la venopunción, mareos o descenso de la tensión arterial (hipotensión).

Se tomarán medidas preventivas y terapéuticas en caso de que estas complicaciones se presentaran.

No se considera ningún otro procedimiento invasivo, ni otros riesgos para los participantes.

No se realizará ninguna intervención terapéutica adicional sobre su patología de base.

OTRA INFORMACIÓN DE INTERÉS

Los resultados de la investigación se analizarán y sus resultados serán comunicados y/o publicados en foros y/o revistas médicas, manteniendo el anonimato de todos los pacientes incluidos.

Declaraciones y firmas:

D./Dª:

……

… con DNI:

……..……

DECLARO:

- Que he sido informado con antelación y de forma satisfactoria por el médico del estudio en el que seré incluido.
- Que he leído y comprendido este escrito. Estoy satisfecho con la información recibida, he formulado todas las preguntas que he creído conveniente y me han aclarado todas las dudas planteadas.
- Que se me ha informado de la posibilidad de utilizar la información de los resultados de mis pruebas en un proyecto de investigación sin que comporte riesgo adicional sobre mi salud a excepción del de la venopunción.
- Que se me ha informado del derecho a ser informado o no de los datos que se obtengan en el curso de esta investigación, previa solicitud.
- También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto, con sólo comunicarlo al equipo médico sin que suponga perjuicio alguno en la asistencia.

Firma del médico que informa Firma del paciente

Dr./a: …… D./Dª: ……

Colegiado nº ……..

Fecha**:** ……

Revocación del consentimiento:

D./Dª: ……,con DNI: ……..……

REVOCO el consentimiento anteriormente dado para la inclusión en el estudio descrito por voluntad propia. Esta revocación no supondrá perjuicio alguno en la asistencia sanitaria

Firma del paciente Firma del

representante

Fecha ……

ANEXO 2.

Tabla 1: Criterios de inclusión y exclusión

INCLUSIÓN	EXCLUSIÓN
Diagnóstico anatomopatológico de CCR en cualquier localización y estadio	Presentación de urgencia: obstrucción o perforación intestinal
	Manejo de estenosis con prótesis intestinales
	Enfermedad inflamatoria intestinal y antecedente de cualquier otra patología inflamatoria
	Enfermedad inflamatoria aguda
	Enfermedad inflamatoria crónica
	Menores de 18 años e incapacitados

ANEXO 3. 8va edición del Manual de estadificación del cáncer (American Joint Committee on Cancer, AJCC)

Tumor primario (T):

TX: no se puede evaluar el tumor primario.

T0: no hay evidencia de CC o recto.

Tis: carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia.

T1: el tumor invade la submucosa.

T2: el tumor invade la capa muscular propia.

T3: el tumor penetra la capa muscular propia hacia los tejidos perocolorrectales

T4a: el tumor penetra la superficie del peritoneo visceral.

T4b: el tumor invade directamente, o se ha adherido a otros órganos o estructuras

Ganglios linfáticos regionales (N):

NX: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.

N0: no existe diseminación en los ganglios linfáticos regionales.

N1a: metástasis en un ganglio linfático regional.

N1b: metástasis en dos o tres ganglios linfáticos regionales.

N1c: depósitos tumorales en la subserosa, mesenterio en los tejidos pericólicos o perirrectales no recubiertos por peritoneo, sin metástasis ganglionar regional.

N2a: metástasis en cuatro a seis ganglios linfáticos regionales.

N2b: metástasis en siete o más ganglios linfáticos regionales.

Metástasis a distancia (M):

M0: sin metástasis distante.

M1: metástasis distante

M1a: metástasis confinada a un órgano o área

M1b: metástasis en más de un órgano/área o en el peritoneo

Estadiaje

El Estadio I de la enfermedad se define como T1 ó 2 sin afectación metastásica ni ganglionar ni a distancia.

El Estadio IIA de la enfermedad se define como T3 sin afectación metastásica ni ganglionar ni a distancia.

El Estadio IIB de la enfermedad se define como T4A sin afectación metastásica ni ganglionar ni a distancia

El Estadio IIB de la enfermedad se define como T4B sin afectación metastásica ni ganglionar ni a distancia

El Estadio IIIA de la enfermedad se caracteriza por afectación ganglionar N1 en T1 ó 2 y N2a en T1

El Estadio IIIb de la enfermedad se caracteriza por afectación ganglionar N1 en T3 o T4a; N2a en un T2 o T3 y N2b en un T1 o T2

El Estadio IIIc de la enfermedad se caracteriza por afectación ganglionar N2a en un T4a; N2b en un T3 o T4a o N1-N2 en un T4b

IVA de la enfermedad se caracteriza por la existencia de metástasis a distancia M1a con cualquier T y cualquier N

IVB de la enfermedad se caracteriza por la existencia de metástasis a distancia M1b con cualquier T y cualquier N

ANEXO 4.

Índices de inflación sistémica

Índice pronóstico de Glasgow, GPS:

- 2 puntos: PCR sérica elevada e hipoalbuminemia.
- 1 punto: PCR sérica elevada o hipoalbuminemia.
- 0 puntos: ninguna de las dos alteraciones.

Índice pronóstico de Glasgow modificado, GPSm:

- 2 puntos: PCR sérica elevada e hipoalbuminemia.
- 1 punto: PCR sérica elevada con albumina normal
- 0 puntos: ninguna de las dos alteraciones o sólo hipoalbuminemia

Correlación albumina-PCR (CAR)

Nivel de PCR sérica (mg / dl) / nivel de albúmina sérica (g / dl)

NLR:

Recuento de neutrófilos/ número de linfocitos (número / mm2)

Correlación de plaquetas (COP)-Relación Neutrófilos-linfocitos (NLR), COP-NLR:

- 2 puntos: recuento de plaquetas elevado y NLR elevada
- 1 punto: recuento de plaquetas elevado o NLR elevada
- 0 puntos: recuento de plaquetas normal y NLR normal

ONODERA:

10 × concentración sérica ALB (g / dL) + 0,005 × recuento de linfocitos (número / mm2)

-Se considera bajos o patológicos los valores del IO menor de 40.

ANEXO 5.

ASA (American Society of Anaesthesiologists)

I: sin alteración orgánica, fisiológica, bioquímica o psiquiátrica. El proceso patológico por el que se realiza la intervención es localizado y no produce alteración sistémica.

II: Enfermedad sistémica leve a moderada, producida por el proceso que se interviene o por otra patología

III: Alteración sistémica grave o enfermedad de cualquier etiología, aunque no sea posible definir un grado de discapacidad.

IV: Alteraciones sistémicas graves que amenazan constantemente la vida del paciente, no siempre corregible con la intervención.

V: Paciente moribundo, con pocas posibilidades de supervivencia, sometido a la intervención como único recurso para salvar su vida.

VI: Paciente donante de órganos para trasplante, en estado de muerte cerebral.

ANEXO 6.

Clasificación de Clavien Dindo y Comprenhensive Complication Index (CCI)

Clavien Dindo:

Grado I: Cualquier desviación de la evolución postoperatoria normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico o quirúrgico, endoscópicos e intervenciones radiológicas

Regímenes terapéuticos permitidos: medicamentos como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos y electrolitos y fisioterapia. Este grado también incluye infecciones de heridas abiertas en la cabecera.

Grado II: Necesidad de tratamiento farmacológico con fármacos que no sean permitidas para complicaciones de grado I.

También se incluye la transfusión de sangre y la nutrición parenteral total.

Grado III: Intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica

Grado IIIa: intervención sin anestesia general

Grado IIIb: intervención bajo anestesia general

Grado IV: complicación potencialmente mortal

Grado IV a: fallo orgánico (incluyendo diálisis)

Grado IV b: multiorgánico

Grado V: muerte

Sufijo "d" Si los pacientes sufren de una complicación en el momento del alta, el sufijo "d" (por "discapacidad") se añade al grado respectivo de complicación.

CCI (Calculadora online)

One single patient CCI®-Calculator

Patient ID | Date of Birth: select | Date of Surgery: select | Sex: Male Female

Surgery | Disease

Complication postoperative | Therapy | Clavien-Dindo Classification

add row

Calculate

Comprehensive Complication Index

0.0