



Universitat Autònoma de Barcelona

El Dr. José María Balibrea del Castillo del Hospital Universitario Vall d'Hebron y el Dr. Antoni Codina Cazador del Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta, certifican que la tesis doctoral titulada **“Análisis de la supervivencia a largo plazo y de la recidiva en el cáncer colorrectal a partir de la determinación de los oncogenes: p53, kras, nm23 y apc”** presentada por Jordi Gironés Vilá ha sido realizada bajo su dirección y cumple todos los requisitos que dicta la normativa para la presentación de tesis doctorales vigente en la Universidad Autònoma de Barcelona y en la Facultad de Medicina.

Dr. José María Balibrea del Castillo

Dr. Antoni Codina Cazador

Barcelona, 3 de noviembre de 2015

1. TÍTULO

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía

Estudios de Doctorado

Año académico: 2015-2016

ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO Y DE LA RECIDIVA
EN EL CÁNCER COLORRECTAL A PARTIR DE LA DETERMINACIÓN DE
LOS ONCOGENES: p53, Kras, Nm23 y APC.

Directores:

Dr. José María Balibrea del Castillo

Dr. Antoni Codina Cazador.

Autor:

Jordi Gironés Vilá

A Maria Jesús, Emma i a la meva família.

2. AGRADECIMIENTOS

- A todo el personal del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta, por estar implicados, en su momento en el tratamiento y seguimiento de los pacientes estudiados en la presente tesis.
- A mi amigo el Dr. Antoni Codina Cazador, Jefe de Servicio del Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta, y responsable de la Unidad de Coloproctología, por participar como director en el desarrollo del presente trabajo y por poner a mi disposición su base de datos de cáncer colorrectal, resumen de muchos años de trabajo.
- Al Prof. Jaume Fernández Llamazares, Catedrático de Cirugía de la Universidad Autónoma de Barcelona, por su trabajo e imprescindible asesoramiento para la realización de la presente tesis.
- Al Dr. José María Balibrea del Castillo, profesor de la Universidad Autónoma de Barcelona, por aceptar participar como director, y por su imprescindible trabajo y dedicación al desarrollo de la presente tesis.
- A la Dra. María del Mar García Gil del “Institut d’Investigació en Atenció Primària Jordi Gol”, por su imprescindible trabajo en el análisis estadístico de los datos de este trabajo.
- Al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta, que ha estado implicado en la determinación de los oncogenes motivo de estudio del presente trabajo.

- Al Dr. Manuel Adrados Blaise-Ombrech y a la Dra. Rosa Ortiz Duran del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta, por dedicar su tiempo en la determinación de los oncogenes motivo de estudio del presente trabajo.

3. ÍNDICE

1. TÍTULO.....	3
2. AGRADECIMIENTOS.....	9
3. ÍNDICE.....	13
4. ABREVIATURAS.....	19
5. INTRODUCCIÓN.....	23
5.1 Estado actual.....	24
5.2 Epidemiología.....	26
5.2.1 Incidencia.....	26
5.2.2 Mortalidad.....	27
5.2.3 Supervivencia.....	27
5.2.4 El cáncer colorrectal en Cataluña.....	28
5.3 El genoma humano.....	30
5.3.1 El material genético.....	30
5.3.1.1 Estructura del ADN.....	31
5.3.1.2 Los cromosomas humanos.....	31
5.3.2 El descubrimiento del genoma humano.....	32
5.3.2.1 Proyecto genoma humano.....	33
5.3.2.2 Perspectivas de futuro.....	34
5.4 Factores de riesgo en el cáncer colorrectal.....	36
5.4.1 Factores de riesgo no modificables.....	36
5.4.2 Factores de riesgo modificables.....	37
5.5 La carcinogénesis en el cáncer colorrectal.....	40
5.5.1 Generalidades.....	40
5.5.1.1 Etapas del ciclo celular y cáncer.....	41
5.5.1.2 Apoptosis celular.....	42

5.5.1.3	Biología molecular del cáncer colorrectal.....	43
5.5.2	Principales oncogenes.....	44
5.5.2.1	Protooncogenes.....	44
5.5.2.2	Genes supresores.....	45
5.5.2.3	Genes reparadores.....	46
5.5.3	Rutas carcinogénicas.....	46
5.5.3.1	Modelo de Fearon-Vogelstein.....	46
5.5.3.2	Ruta de los genes reparadores.....	47
5.6	Gen p53.....	48
5.6.1	Introducción.....	48
5.6.2	Estructura.....	49
5.6.3	Función y acción.....	50
5.6.4	Mutaciones. Generalidades.....	51
5.6.5	Mutaciones y cáncer colorrectal.....	51
5.6.6	Otros tumores relacionados con el gen p53.....	54
5.7	Gen kras.....	54
5.7.1	Estructura.....	54
5.7.2	Función y acción.....	55
5.7.3	Mutaciones y cáncer colorrectal.....	56
5.7.4	Determinación del gen en otras muestras.....	57
5.8	Gen nm23.....	58
5.8.1	Estructura.....	58
5.8.2	Función y acción.....	58
5.8.3	Nm23 como factor pronóstico.....	59
5.8.4	Otros tumores relacionados con el gen nm23.....	60

5.9 Gen APC.....	61
5.9.1 Estructura.....	61
5.9.2 Función y acción.....	61
5.9.3 Mutaciones y cáncer colorrectal.....	62
5.10 Antígeno carcinoembrionario (CEA).....	63
5.10.1 Historia.....	63
5.10.2 Identificación plasmática.....	63
5.10.3 Valor pronóstico.....	65
5.10.4 Valor predictivo.....	66
5.11 Antígeno carbohidrato (Ca 19.9).....	67
5.12 Clasificación TNM en el cáncer colorrectal.....	68
5.13 Índices pronósticos en el cáncer colorrectal.....	70
6. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	71
6.1 Hipótesis.....	73
6.2 Objetivos.....	73
7. JUSTIFICACIÓN.....	75
8. PACIENTES Y MÉTODO.....	79
8.1 Tipo de estudio.....	80
8.2 Población de referencia.....	80
8.3 Variables.....	81
8.4 Seguimiento.....	87
8.5 Almacenamiento y custodia de datos.....	88
8.6 Análisis estadístico.....	89
8.7 Consideraciones éticas.....	90

9. RESULTADOS.....	91
9.1 Estudio variables clínicas.....	92
9.2 Estudio variables anatomopatológicas y quirúrgicas.....	95
9.3 Estudio recurrencia tumoral.....	101
9.4 Estudio oncogenes.....	103
9.4.1 Oncogén p53.....	104
9.4.2 Oncogén kras.....	107
9.4.3 Oncogén nm23.....	109
9.4.4 Oncogén APC.....	111
9.5 Estudio supervivencia.....	113
9.5.1 Supervivencia por sexo.....	113
9.5.2 Supervivencia por estadios.....	116
9.5.3 Supervivencia por subgrupos de edad.....	119
9.5.4 Supervivencia en función de la obesidad.....	120
9.5.5 Supervivencia según niveles basales de CEA.....	121
9.5.6 Supervivencia según niveles basales de Ca 19.9.....	123
9.5.7 Supervivencia en función positividad p53.....	124
9.5.8 Supervivencia en función positividad kras.....	125
9.5.9 Supervivencia en función positividad nm23.....	126
9.5.10 Supervivencia en función positividad APC.....	127
9.6 Estudio multivariante.....	128
9.7 Estudio índice pronóstico.....	128
10. DISCUSIÓN.....	131
10.1 Generalidades.....	132
10.2 Supervivencia.....	149

10.3 Oncogenes y supervivencia.....	154
10.4 Asociación oncogenes.....	159
10.5 Limitaciones del estudio.....	163
11. CONCLUSIONES.....	167
12. BIBLIOGRAFÍA.....	171
13. ÍNDICE DE TABLAS.....	207
14. ÍNDICE DE FIGURAS.....	211
15. ANEXOS.....	213

4. ABREVIATURAS

3D: Tres dimensiones.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

AEC: Asociación Española de Cirujanos.

AJCC: American Joint Conmitte on Cancer.

APC: Adenoma poliposis coli.

ARN: Ácido ribonucleico.

ATP: Adenosín trifosfato.

B: Bioquímica.

CA 19.9: Antígeno carbohidrato 19.9.

cc: centilitro.

CCR: Cáncer colorrectal.

CD: Clavien-Dindo.

CEA: Antígeno Carcinoembrionario.

DE: Desviación estándar.

DCC: Deleted colorectal carcinoma.

EC: Exploración clínica.

EGFR: Epidermal growth factor receptor.

FCS: Fibrocolonoscopia.

GTPasa: Guanosina trifosfatasa.

HNPCC: Cáncer de colon hereditario no polipósico.

HR: Hazard Ratio.

IARC: International Agency for Research on Cancer.

IC: Intervalo confianza.

ICO: Institut Català d'Oncologia.

IMC: Índice masa corporal.

INE: Intituto Nacional de Estadística.

KD: Kilodalton.

Kg: kilogramo.

Kras: Kristen rat sarcoma viral.

LOH: Loss of heterocygosity.

M: Molar.

m²: metro cuadrado.

mg: miligramos.

μgr: microgramo.

μm: microlitro.

ml: mililitro.

ng: nanogramo.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PAF: Poliposis adenomatosa familiar.

P21/WAF1: Tumor protein p21.

P53: Tumor protein p53.

RAR: Resección anterior de recto.

RER: Replicating error.

RMN: Resonancia magnetica nuclear.

SD: Desviación estándar.

SV40: Simian Virus 40.

TNM: Tumor, Node, Metástasi.

TC: Tomografía computerizada.

U: Unidades.

UICC: Union Against Cancer.

5. INTRODUCCIÓN

5.1 ESTADO ACTUAL

El Cáncer Colorrectal (CCR) constituye en la actualidad un grave problema epidemiológico, ya que es una de las principales causas de muerte en el mundo occidental, ocupa el segundo lugar en los países desarrollados, después de las enfermedades cardiovasculares.

El CCR es una entidad clínica que presenta unas características etiopatogénicas, fisiopatológicas y anatomoclínicas propias, que lo hacen independiente del resto de neoplasias. Su incidencia ha ido aumentando en los últimos años, encontrándose una alta mortalidad a pesar de la mejora de los métodos diagnósticos y en el tratamiento. Además su incidencia se incrementa con la edad y, puesto que la esperanza de vida se eleva, la prevalencia en el anciano es muy alta. Podríamos establecer una estrecha relación entre los hábitos de los países desarrollados y este tipo de tumores en lo que parece ser un aumento paralelo de la renta per cápita y la incidencia de CCR. De esta forma, los sujetos que emigran a zonas más industrializadas, en las sucesivas generaciones, tienen una elevación de su incidencia, alcanzando rápidamente las tasas del nuevo país de residencia. A pesar de los progresos en los medios diagnósticos y terapéuticos los resultados se mantienen inalterables desde hace años, centrándose actualmente los esfuerzos en las estrategias de investigación para un mejor conocimiento de la evolución natural de la enfermedad. (Vázquez et al, 1999).

El CCR es una enfermedad en la que confluyen tanto causas genéticas como medioambientales. La mayoría de los tumores colorrectales (70-85%) se encuadran dentro de los tumores de tipo esporádico y que por tanto no poseen una carga genética heredada. Sin embargo, se estima que hasta un 30% del total de tumores detectados podrían tener un componente hereditario con familiares de primer o segundo grado afectados. Asimismo,

entre un 5-6% de la población afectada, desarrollará tumores asociados con síndromes hereditarios autosómicos dominantes (principalmente el síndrome de la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) y el síndrome de Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico (HNPCC) (Gatalica y Torlakovic, 2008).

La historia natural del CCR no se conoce con exactitud pero se acepta que una proporción importante de los cánceres de colon y recto se desarrollan a partir de los pólipos adenomatosos. La presencia de pólipos es frecuente en la población pero solo un pequeño porcentaje progresarán a cáncer, el tiempo medio necesario para completar la progresión es de largo, probablemente de 10 o más años.

La supervivencia del CCR está muy relacionada con la extensión tumoral en el momento del diagnóstico. Estas características de la historia natural sugieren que la identificación precoz del CCR contribuiría a una reducción de la mortalidad y morbilidad por un doble efecto, detección precoz y tratamiento en estadios iniciales de cáncer invasivo.

La extensa investigación clínica realizada en enfermos afectados de CCR, ha permitido establecer desde el punto de vista genético un estadiaje tumorogénico de tipo histológico. Se han identificado alteraciones responsables del desarrollo tumoral, así como la caracterización de los genes que controlan el crecimiento y diferenciación de las células en la carcinogénesis, desde una etapa premaligna a maligna. Actualmente se considera el CCR como uno de los tumores mejor estudiados en la progresión genética hacia tumor maligno. Un papel fundamental en el conocimiento de la carcinogénesis del CCR fue el descubrimiento del genoma humano, permitiendo tener identificados los genes y posteriormente el control de la síntesis de las proteínas que codifican.

5.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL

5.2.1 INCIDENCIA

El cáncer de colon y recto es la tercera neoplasia en frecuencia en hombres y mujeres en todo el mundo, con un total de 1.235.108 nuevos casos estimados en 2008 (Globocan 2008). En el estudio Globocan del 2012 el CCR en España es el más frecuente para ambos sexos, siendo el segundo más frecuente en mujeres y el tercero en hombres (Ferlay et al, 2012). Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Localizaciones más frecuentes del cáncer en España (Ferlay et al, 2012).

	Hombre	Mujer	Ambos Sexos
1º	Próstata	Mama	Colorrectal
2º	Pulmón	Colorrectal	Próstata
3º	Colorrectal	Cuerpo de Útero	Pulmón
4º	Vejiga	Pulmón	Mama
5º	Estómago	Ovario	Vejiga

La incidencia más elevada se observa en países desarrollados. Así, Europa, Norteamérica, algunos países sudamericanos, Australia, Nueva Zelanda y los países más desarrollados presentan tasas de incidencia 20 veces superior a los países en vías de desarrollo de África, Asia y Polinesia. En Europa existen diferencias en la incidencia de este cáncer, con tasas más elevadas en el Oeste y Norte respecto Sur Y Centro. En el estudio Globocan de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2008, España es uno de los países con

incidencia intermedia, con una tasa de 30.4 casos/100.000 habitantes y año, habiendo aumentado a una tasa de 33.13 en el año 2013 (Globocan 2008). Dentro del territorio español también existen diferencias entre los distintos registros de cáncer poblacionales, encontrándose las tasas más elevadas, por lo que respecta a hombres, en el País Vasco, Girona y Tarragona (44,8, 44,1 y 41,3 casos/100.000 hombres y año respectivamente) y las más bajas en Cuenca y Albacete con tasas de 26,0 y 28,5 respectivamente. En las mujeres, las tasas superiores se encuentran en Girona y Tarragona (26,4 y 25,8 casos/100.000 mujeres y año respectivamente) y las inferiores en Zaragoza y Albacete con tasas de 18,8 y 16,6 respectivamente. (Curado et al, 2007).

5.2.2 MORTALIDAD

Por lo que respecta a la mortalidad el CCR es a nivel mundial la cuarta causa de muerte por cáncer en hombres y la tercera en mujeres, con 609.051 muertes en 2008. España se sitúa entre los países europeos con una mortalidad media, con una tasa de 13.3 defunciones/100.000 habitantes y año (Globocan 2008). La mortalidad en España se ha reducido en las últimas décadas, se ha producido este descenso a expensas de las mujeres mientras que en los hombres se ha observado una estabilización de las mismas. (Sanchez et al, 2010). En el estudio Globocan del 2012 la tasa de mortalidad media se ha reducido a 12.29, siendo la tasa para los hombres de 17.08 y de 8.45 en mujeres (Globocan 2012)

5.2.3 SUPERVIVENCIA

La supervivencia del CCR presenta marcadas diferencias entre países. En el proyecto CONCORD se han observado supervivencias relativas a los cinco años en torno al 60% en

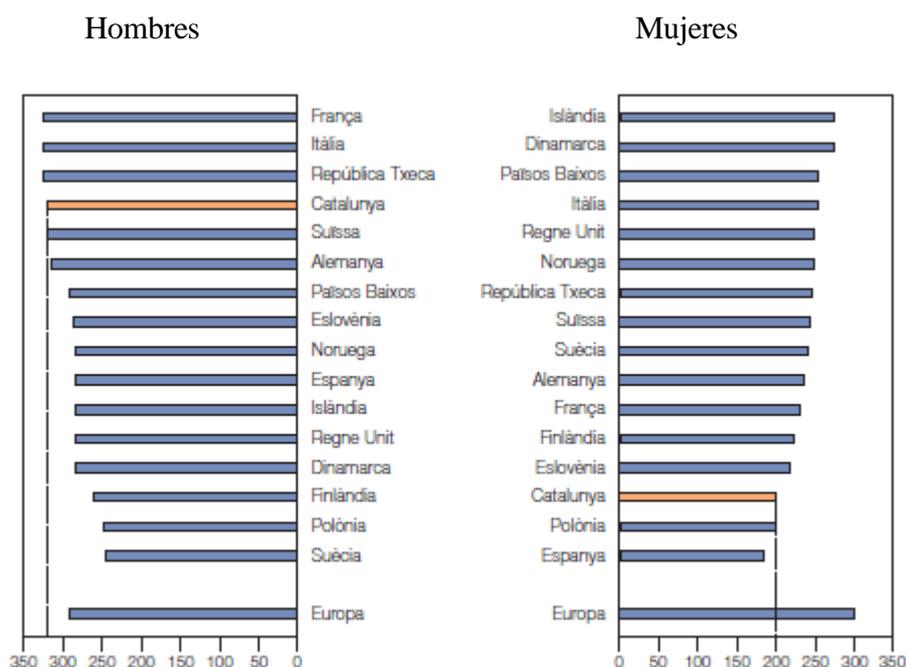
Estados Unidos, Canadá, Australia y Japón, frente a supervivencias menores de 45% en Argelia, Brasil, República Checa, Estonia y Polonia. (Coleman et al, 2008)

En Europa, donde la supervivencia media es de 53.9%, también existen diferencias entre países, con supervivencias más elevadas en Suiza, los países nórdicos (Finlandia, Noruega, Suecia), Alemania, Francia e Italia y supervivencias más bajas en el Centro de Europa, en países como Eslovenia, República Checa o Polonia (59.7% de supervivencias relativa a los cinco años en Suiza frente a 38.9% en Polonia). España se encuentra entre los países de supervivencia media europea con un 52.5% (en pacientes diagnosticados en el periodo 1995-1999 con un seguimiento hasta 2003) (Berrino et al, 2007). Una estimación de la supervivencia en el periodo 2000-2002 puso de manifiesto una mejora de la supervivencia en la mayoría de países europeos, siendo la supervivencia superior al 60% en España. (Verdecchia et al, 2007)

5.2.4 EL CCR EN CATALUÑA

Las medidas tradicionales para el impacto del cáncer son la incidencia, la supervivencia y la mortalidad. En este sentido, la incidencia del cáncer en Cataluña comparada con la de otros países europeos se sitúa en una posición intermedia-alta en hombres y más baja en las mujeres (Figura 1), según datos de la International Agency for Research on Cancer (IARC) del 2007 y que corresponden al periodo 1998-2002. (Curado et al 2007; Generalitat de Catalunya, 2009).

Figura 1. Incidencia total del cáncer para ambos sexos en Cataluña y países europeos entre 1998-2002. Tasas ajustadas por edad en la población mundial estándar para 100.000 habitantes/año. (Curado et al. Cancer Incidence in Five Continents. Vol IX).



La distribución por mortalidad (Figura 2) también según los datos del IARC 2007 también muestra diferencias entre hombres y mujeres. En los hombres, el cáncer de pulmón es el primero seguido del colorrectal, mientras que el cáncer de próstata ocupa el tercer lugar. En las mujeres, el cáncer de mama se sitúa en primer lugar seguido del colorrectal, mientras que el cáncer de pulmón ocupa el tercer lugar como causa de muerte. La supervivencia global a los cinco años en hombres se sitúa en un 53.5%, y en las mujeres en un 50.7% (Curado et al 2007; Generalitat de Catalunya 2009).

Figura 2. Mortalidad por cáncer y frecuencia relativa sobre el total de los 10 tumores más frecuentes por sexo. (Curado et al, 2007).

	CASOS	(%)			CASOS	(%)
Pulmó	2.576	27,77		Mama	1.029	17,86
Colorectal	1.112	11,99		Colorectal	868	15,03
Pròstata	839	9,04		Pulmó	369	6,40
Bufeta urinària	577	6,22		Pàncrees	360	6,25
Estómac	501	5,40		Estómac	335	5,81
Fetge	473	5,10		Òvari	299	5,19
Pàncrees	357	3,85		Fetge	258	4,48
Leucèmies	280	3,02		Leucèmies	236	4,10
Esòfag	269	2,90		Linfoma no hodgkinià	210	3,64
Cavitat oral i faringe	268	2,89		Sistema nerviós central	174	3,02

El CCR en la provincia de Girona ha seguido una incidencia creciente en los últimos años (Borrás et al 2008, Viladiu et al 2008), posiblemente por una mejora en los métodos diagnósticos y cribado, que han significado un mayor número de diagnósticos de CCR. Esta incidencia creciente no se ha acompañado de un aumento de la mortalidad sino de la estabilización o incluso de una disminución, todo ello causado posiblemente también, por un diagnóstico más precoz, y por las mejoras terapéuticas incorporadas (Viladiu et al, 2003).

5.3 EL GENOMA HUMANO

5.3.1 EL MATERIAL GENÉTICO

El cuerpo humano está formado por millones de células. En el interior de cada célula hay un núcleo que contiene toda la información genética, esta información está distribuida en los 23 pares de cromosomas, los cuales están formados por ADN. Unos

segmentos del ADN, menos del 10% del total, forman los genes, los genes son cadenas de ADN que contienen la información necesaria para la fabricación de una determinada proteína, por tanto las proteínas son las sustancias finales encargadas de llevar a término todas las funciones del organismo.

5.3.1.1 ESTRUCTURA DEL ADN

El material genético de los seres vivos es el responsable de las características que individualizan a cada ser vivo en particular. El material genético está formado por las moléculas de ADN que contienen la información necesaria para el crecimiento, desarrollo, enfermedad e incluso desaparición de la vida en general. El ADN está formado por tres millones de cuatro moléculas básicas llamadas nucleótidos, que están formados por un ion fosfato, un azúcar desoxirribosa y una de las bases, adenina, guanina, citosina o timina. El modelo de doble hélice del ADN descrito por James Watson (EUA) y Francis Crick (Gran Bretaña) en febrero del año 1953 en Cambridge fue el inicio para la descripción actual del código genético (Vázquez et al, 1999).

5.3.1.2 LOS CROMOSOMAS HUMANOS

Un cromosoma está formado por una única molécula de ADN. Desde el punto de vista funcional los cromosomas y el ADN son lo mismo, lo que cambia es el tamaño. El ser humano tiene 23 pares de cromosomas idénticos entre sí. El ADN de los cromosomas contiene la información necesaria para la vida, en forma de secuencia de nucleótidos dentro del núcleo celular. Para transmitir esta información hasta el citoplasma e iniciar

la formación de proteínas necesarias para el desarrollo celular, es preciso el mecanismo de transcripción llevado a cabo por el ácido ribonucleico (ARN) (Vázquez et al, 1999).

Los genes se localizan en los cromosomas y se pueden definir como segmentos de ADN con la información necesaria para traducirse en el ARN. El ADN a través de los genes codifica la información hereditaria en una clave llamada código genético descubierto en 1961. El código genético se traduce en una clave de tres letras llamada triplete o codones que corresponden a tres bases consecutivas del ADN, correspondiendo cada codón a un aminoácido (Vazquet et al, 1999).

5.3.2 EL DESCUBRIMIENTO DEL GENOMA HUMANO

Los seres humanos llevan escrito en el ADN parte de su vida, por decirlo de alguna manera, sería el libro de sus funciones biológicas, determina si vivirá muchos años, si desarrollaran alguna enfermedad que disminuya su calidad de vida, como reaccionará con el ambiente que nos rodea. Pero a pesar de todo no es un libro con toda la información dado que el comportamiento dependerá mucho del cuidado del propio organismo y del ambiente que nos rodea.

Desde el 26 de junio del 2000 se conoce la secuencia del código genético, en concreto 3.120 millones de pares de bases forman el ADN humano. Los genes residen en las moléculas del ADN de los cromosomas del núcleo celular. Un gen cifra una secuencia de aminoácidos, que deben engarzarse entre sí para formar una proteína particular, que es la que finalmente realiza el trabajo del gen. Cuando el gen se activa, la célula responde sintetizando la proteína cifrada. Las mutaciones génicas causan cambios en la cantidad o actividad del producto proteínico, perturbando el funcionamiento de una célula (Bishop, 1995).

Se han identificado más de 38.000 genes humanos, los cuales se encuentran distribuidos en los 23 pares de cromosomas. Este ADN es en un 99'8% de los casos idéntico en todos los seres humanos.

5.3.2.1 PROYECTO GENOMA HUMANO

La posibilidad de estudiar el ADN de una persona y saber las enfermedades que sufrirá, los factores de riesgo que tendrá, además de otras incógnitas como que es lo que nos hace humanos, que es lo que determina que los humanos seamos distintos a los animales, saber como se desarrolla la persona. Todas estas dudas han despertado un gran interés entre la comunidad científica, farmacéutica y biotecnológica por las repercusiones que puede tener tanto en el ámbito médico, económico y social. Esto fue lo que llevó a desarrollar el proyecto más ambicioso de la historia de la humanidad; el Proyecto Genoma Humano iniciado en 1990, con una duración prevista de 15 años y con un presupuesto de 3.000 millones de dólares, siendo su director hasta 1992 James Watson.

El Proyecto Genoma Humano consiste en descifrar los tres mil millones de bases que contiene el conjunto de genes de un ser humano. Las repercusiones son hoy todavía inimaginables por el hecho de que estamos descifrando la base de la formación de todos los productos que nos mantiene vivos, que nos permiten crecer, que hacen desarrollar cáncer etc. Las mejoras conseguidas en los sistemas informáticos y en la tecnología desarrollada en biología molecular han permitido que se desarrolle antes de tiempo.

En este momento solo se ha deletreado el libro del código genético, pero se sigue sin entender lo que dice, falta interpretarlo correctamente. Solo se conoce la función de unos 4.000 genes, descubrir el significado de todos ellos será el trabajo de los

científicos del siglo XXI. Queda mucho camino que recorrer, finalizar la identificación de todos los genes, determinar sus funciones, descubrir las condiciones en que se activan y desactivan, y estudiar el efecto conjunto de ellos, incluida la producción poligénica de los caracteres y conductas complejas. El único resultado práctico hasta el momento ha sido la elaboración de test genéticos para algunas enfermedades como fibrosis quística o la hemocromatosis. La idea básica de la terapia genética consiste en clonar los genes correctos que faltan en los enfermos, introducirlos mediante un vehículo, adenovirus, y provocar que los virus infecten las células, de esta forma se transfiere el ADN deseado. Pero todavía quedan muchos problemas que resolver dado que los adenovirus provocan frecuentemente una respuesta inmunitaria que destruye el propio gen introducido. En 1999, en los Estado Unidos murió un joven debido a los efectos de esta reacción. Es previsible que la medicina basada en los genes avance de manera muy importante en los próximos años (Mosterín, 2000).

5.3.2.2 PERSPECTIVAS DE FUTURO

Este descubrimiento comportará un cambio en la medicina, especialmente en el diagnóstico, generalizándose el diagnóstico de las predisposiciones a padecer enfermedades mediante biochips. Se identificarán las causas genéticas de las enfermedades y se desarrollaran terapias personalizadas para prevenir y curar las enfermedades, e incluso se perfeccionará el diagnóstico precoz en los embriones.

Se realizaran selección de embriones fecundados *in vitro* y se analizarán genéticamente en el laboratorio, escogiendo únicamente los aptos para implantar. Se desarrollarán técnicas para interferir en el cigoto, añadiendo genes artificiales para compensar las

carencias previamente identificadas. Finalmente en unos 100 años se dispondrá de la posibilidad de tener los “hijos a la carta”.

En total hay unas 6.000 enfermedades que tienen un importante componente genético, como el Alzheimer, Parkinson, diabetes y cáncer. La información sobre las secuencias genéticas permitirá identificar de manera precisa el gen implicado en la enfermedad.

Respecto a las aplicaciones en el cáncer se permitirá un diagnóstico personalizado, y a partir de éste decidir la terapia más óptima para cada persona, permitiendo la aparición de una nueva generación de medicamentos mucho más específicos y con menos efectos indeseables. Los marcadores genéticos tienen un gran potencial para identificar grupos de alto riesgo para desarrollar CCR, y también para abrir nuevas líneas de investigación en el desarrollo de nuevos tratamientos quimioterápicos más sensibles a las células cancerígenas (Syngal et al, 2000).

Conseguir el genoma ha sido el principio de un largo camino que falta completar, para permitirnos conocer de la manera más exacta el funcionalismo del organismo humano. El siguiente paso será el conocimiento del proteoma, que es el conjunto de las proteínas, sintetizadas a partir del genoma, que intervienen en los procesos biológicos. El objetivo será determinar su estructura, composición y función de todas ellas.

Según el mito bíblico, la serpiente tentó a Eva diciéndole: “El día que comáis del árbol de la ciencia sé abrirán vuestros ojos y os haréis como dioses”. Ahora hemos probado los frutos del árbol prohibido y nuestros ojos se están abriendo. Quizás lleguemos a hacernos como dioses, tomando en nuestras manos el control genético de nuestro destino evolutivo. O quizás, lleguemos a ser expulsados del viejo paraíso de la naturaleza inconsciente, precipitándonos en las tinieblas de lo desconocido. Ahora emprendremos el arduo camino del aprendiz de brujo. Ojalá sepamos transitarlo con los ojos abiertos, alertos a sus peligros y abiertos a sus oportunidades. Posiblemente

dentro de unos siglos la historia mirará el siglo XXI como una segunda revolución desde un punto de vista científico. (Mosterín, 2000).

5.4 FACTORES DE RIESGO EN EL CANCER COLORRECTAL

El CCR tiene un origen multifactorial en el que intervienen factores medioambientales (sobretudo dietéticos) y alteraciones genéticas, tanto heredables como somáticas. Diversos factores genéticos y ambientales favorecen el desarrollo del CCR. Los factores ambientales, sobre todo la dieta desempeñan un papel fundamental por modificar el medio entérico. Diversos estudios epidemiológicos han demostrado la asociación del CCR con determinadas dietas y grupos de riesgo (Willet y McMahon, 1984; Jain et al 1980).

5.4.1 FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES

Entre los factores de riesgo no modificables del CCR se encuentra la edad, con un incremento de la incidencia a partir de los 50 años, siendo un cáncer poco frecuente en personas menores de 40 años. Sin embargo, en las personas con predisposición genética o enfermedades de base tales como la enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) la edad de presentación puede ser por debajo de la cuarta década. También existe un riesgo aumentado en aquellas personas con enfermedades hereditarias como la Poliposis colónica familiar o el síndrome de Lynch.

5.4.2 FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES

Dieta

Respecto a los factores modificables del CCR debe citarse la dieta. La ingesta de una dieta rica en fibra, en fruta, vegetales y compuestos hidrocarbonatos se relaciona con un menor riesgo y mortalidad por CCR (Millen et al 2007). La fibra, el almidón resistente y los fructosoligosacáridos escapan a la digestión en el estómago e intestino delgado y sufren un proceso de fermentación anaerobia en el colon produciendo ácidos grasos de cadena corta, fundamentalmente ácido acético, ácido propiónico y ácido butírico. De los tres se ha observado que el ácido butírico es el que tiene efectos más importantes sobre las células epiteliales colónicas, tanto in vitro como in vivo, por lo que actualmente se le reconoce como el principal componente protector de las dietas ricas en fibra frente a la carcinogénesis colónica, se cree que su mecanismo de acción principal reside en sus efectos en la regulación de la expresión de determinados genes, fundamentalmente de p21/WAF1, aunque este hecho está por demostrar (Bravo et al, 2000; Mortensen et al, 1996).

Fecapentanos

Son compuestos mutagénicos probablemente originados en la flora intestinal que se encuentran en las heces. Sus niveles intraluminales disminuyen con la ingesta de flora y de vitaminas C y E. Parece existir una relación entre los niveles de fecapentanos y la incidencia de cáncer y pólipos de colon (Bruce et al, 1987).

Productos pirrólicos

Se generan al someter la carne a altas temperaturas. Existe un estudio que asocia el cáncer de colon en el consumo de carne, sobre todo con el consumo de carne frita o asada en exceso (Gerhardson et al, 1991).

Ácidos biliares

Su producción está directamente relacionada con el consumo de grasas. Se cree que los ácidos biliares libres (cólico y desoxicólico) estimulan la proliferación celular intestinal. Las poblaciones que consumen mucha grasa producen mayor cantidad de ácidos biliares y se asocian con una incidencia aumentada de cáncer de colon (Hill et al, 1975).

Vitaminas A, B, C y E

Por su efecto antioxidante, se cree que tienen un efecto protector en el desarrollo del cáncer de colon, pero esto no ha sido suficientemente demostrado. (Cole et al, 2007)

Calcio y vitamina D

El calcio disminuye la proliferación celular de la mucosa de colon, se cree que por su capacidad de unión a las grasas y ácidos biliares. Las dietas ricas en vitaminas D y calcio disminuyen el riesgo de desarrollar el cáncer (Garland et al, 1989).

pH fecal. Diversos estudios epidemiológicos muestran una mayor incidencia de cáncer de colon en personas con pH fecal alto (Walker et al, 1996).

Obesidad

La obesidad es otro factor de riesgo en ambos sexos, sobre todo la abdominal (Dai et al 2007). Aunque el mecanismo por el que puede favorecer el desarrollo del CCR, ha sido comprobada con un alto nivel de evidencia, la asociación que existe entre obesidad y cáncer colorrectal (Potter 1996). Esta relación ha sido cuantificada por Bergstrom y colaboradores. Los cuales llegan atribuir al exceso de peso, un 11% de los cánceres de colon que sufren los europeos de ambos sexos (Bergstrom et al, 2001). El mecanismo por el cual la obesidad está implicada en la génesis y desarrollo del CCR no está aún claro, Mariusz Koda en un reciente trabajo sugieren que la leptina puede contribuir a la aparición del CCR, pues encuentran que está elevada en pacientes afectos de cáncer colorrectal (Koda et al, 2007).

Ejercicio físico

En cambio, el ejercicio físico y la actividad física actúan como protectores (Samad et al, 2005). La asociación protectora que parece existir entre el ejercicio físico y el cáncer, parece ser fundamental en el cáncer de colon, donde el ejercicio regular podría reducir la incidencia en un 45%, sin embargo en el caso del cáncer de recto, no se ha encontrado una relación tan clara, tampoco respecto a la influencia de la obesidad en su génesis (Friedenreich et al, 2002).

Otros factores

La hiperinsulinemia juega un papel importante y su presencia comporta un aumento de riesgo de aparición de adenomas colorrectales (Pisani et al, 2008). La ingesta de alcohol y el consumo de tabaco se asocian con un incremento de desarrollo de adenomas y cáncer de colon (Giovanucci et al, 1995). El uso de antiinflamatorios no esteroideos, y más concretamente aspirina se asocia con una disminución significativa del riesgo de desarrollar cáncer, en personas mayores de 50 años y en dosis superiores a 300 mg/día, aunque el riesgo de aparición de efectos secundarios gastrointestinales, hace que su administración no deba recomendarse de forma sistemática como quimioprevención (Muscat y Stolleman, 1994; Flossmann et al, 2007).

5.5 LA CARCINOGENÉISIS EN EL CCR

5.5.1 GENERALIDADES

Los tumores colorrectales constituyen un excelente modelo neoplásico para el estudio genético, así como histológico, de la evolución de los tumores epiteliales. La progresión histológica de un epitelio hiperplásico a un carcinoma metastásico consiste en una secuencia de cambios genéticos, incluyendo mutaciones puntuales, inserciones, deleciones, alteraciones epigenéticas etc. que afectan a una serie de genes clave en el proceso de la transformación neoplásica. El patólogo Basil Morson fue el primero en describir la secuencia histológica de esta transformación (Muta, 1996), mientras que la secuencia genética paralela fue descrita años más tarde por Fearon y Vogelstein, y también por Bodmer (Fearon et al, 1990; Bodmer, 1997).

En este proceso multifásico, se ha descrito que las mutaciones en el gen APC constituyen un evento precoz, iniciando la transformación neoplásica, seguidas por mutaciones en otros genes como Kras, P53 y DCC. Cada una de ellas produce un paso significativo en el proceso de la expansión clonal y por consiguiente en el desarrollo tumoral (Fearon et al, 1990; Nowell, 2002; Vogelstein et al, 2004). Más adelante a esta vía tumorigénesis se le denominó supresora, por el tipo de genes implicados en la misma.

5.5.1.1 ETAPAS DEL CICLO CELULAR Y CÁNCER

Los estudios sobre la carcinogénesis han ido acumulando datos que permiten desentrañar el origen intracelular de las rutas estimuladoras e inhibidoras. Todos convergen en el ciclo celular el cual consta de cuatro etapas.

La primera fase es la G1 (de “gap”, intervalo) en la que la célula aumenta de tamaño y se prepara para copiar el ADN. El copiado del ADN ocurre en la siguiente fase denominada S (síntesis de ADN), durante la cual la célula duplica con precisión el complemento cromosómico. Una vez que los cromosomas se han replicado, la célula entra en fase G2, durante la cual se prepara para la última fase, la M (mitosis) fase en que la célula se divide para engendrar dos células hijas, cada una de las cuales recibe una serie completa de cromosomas (Weinberg, 1996).

Para regular todos los acontecimientos del ciclo celular existen una serie de moléculas, las más esenciales son las ciclinas y las dependientes de las ciclinas, que se asocian entre sí e inician la entrada en los diferentes estadios del ciclo celular. Hay una serie de proteínas que pueden inhibir el ciclo celular en alguna de sus fases, por ejemplo la p51 la cual está bajo control de la proteína supresora p53 (Vogelstein y Kinzer, 1993).

Un momento crucial del ciclo tiene lugar al final de la fase G1, en el punto restrictivo, cuando la célula decide si debe o no cerrar el ciclo, siendo precisa la presencia de un regulador molecular. Este regulador son las ciclinas que se combinan con las quinasas y las activan, estas enzimas arrebatan los grupos fosfatos de las moléculas de ATP y los transfieren a una proteína pRB, que es el freno del ciclo celular. Si pRB no está fosforilada se bloquea el ciclo celular secuestrando a los factores de transcripción. Cuando se añaden suficientes fosfatos a pRB el freno celular deja de actuar y libera factores de transcripción que actúan sobre los genes, estimulando la producción de proteínas requeridas para la continuación del ciclo celular. En el cáncer se ha detecta una sobreactividad de proteínas estimuladoras (ciclinas) y también inactivación de proteínas inhibidoras (p53) (Weinberg, 1996).

5.5.1.2 APOPTOSIS CELULAR

La apoptosis, o suicidio celular, es un sistema auxiliar del ciclo celular que protege al cuerpo humano de la división celular desenfrenada y desarrollo tumoral. Si algún sistema de regulación queda dañado se pone en marcha la apoptosis, las investigaciones indican que los oncogenes supresores también inducir esta respuesta, siendo la proteína del gen p53 la principal implicada en este tipo de regulación, su inactivación en células tumorales reduce la probabilidad de eliminación celular. El fallo de la apoptosis además de contribuir a la expansión tumoral también influye en la resistencia a quimioterapia, ya que las células son menos sensibles al tratamiento (Bishop, 1995).

5.5.1.3 BIOLOGÍA MOLECULAR DEL CCR

Los estudios de biología molecular en el CCR se iniciaron en aquellos cánceres que se presentan de forma hereditaria, los asociados a la poliposis adenomatosa familiar hereditaria y en el cáncer de colon hereditario no polipósico (HNPCC). Los resultados de estas investigaciones implicaron a una serie de genes en el origen y progresión tumoral, fundamentalmente los genes supresores y los protooncogenes. De esta forma analizando los genes en el cáncer hereditario se pudo empezar a aislarlos y analizarlos en el CCR esporádico (Maillo et al, 1996).

La carcinogénesis se ha de contemplar como un proceso multifásico donde coexisten una serie de activaciones y inhibiciones de genes. La actividad biológica del tumor es el resultado de todos los cambios genéticos más que del orden de los cambios moleculares producidos. Para que un tumor incipiente acumule todas las mutaciones que requiere su desarrollo maligno han de transcurrir, por lo común, varias décadas. En algunos individuos, sin embargo, ese intervalo se acorta y contraen ciertos tipos de cáncer mucho antes de lo que es habitual (Weinberg, 1996). Esta temprana aparición se explica porque el paciente hereda de alguno de sus progenitores un gen mutante causante del cáncer, de esta manera la mutación se implanta en todas las células del cuerpo humano, así que el proceso de formación de tumor se acelera. En consecuencia, el desarrollo tumoral solo requiere dos o tres décadas para llegar a su fin. Como estos genes mutantes pasan de generación en generación, muchos miembros de una misma familia pueden desarrollar cáncer prematuramente (Bishop, 1995; Weinberg, 1996).

Las mutaciones de los genes se acumulan en las células somáticas durante años hasta que la célula pierde un número crítico de mecanismos de control de crecimiento iniciándose la formación del tumor. (Bravo et al, 2000).

Las mutaciones detectadas en un solo oncogén son necesarias para explicar el proceso tumorogénico, pero no son suficientes para explicar toda la transición adenoma-carcinoma. Por ejemplo la acción de un determinado oncogén puede producir un bloqueo en un factor de inhibición del crecimiento celular, pero además precisa de la intervención cooperativa de otro oncogén dominante positivo, por ejemplo Kras.

5.5.2 PRINCIPALES ONCOGENES

Hay tres tipos de oncogenes: protooncogenes, oncogenes supresores y los reparadores. En el CCR las alteraciones genéticas más contrastadas son de dos tipos: las mutaciones en los protooncogenes y en los supresores.

5.5.2.1 PROTOONCOGENES

Son los primeros genes que se encontraron alterados en el CCR. Estos genes codifican proteínas que están implicadas en el crecimiento y la diferenciación celular, promoviendo la proliferación celular. Entre los mecanismos que activan los proto-oncogenes están las mutaciones puntuales (K-ras, N-ras, H-ras), la amplificación genética (C-myc) o la traslocación cromosómica. Todas las mutaciones desregulan la expresión génica y producen una proteína con su función alterada. Codifican proteínas que participan en cadenas moleculares de transmisión de señales estimuladoras del crecimiento. Esas señales se van transmitiendo desde el exterior de la célula hasta su interior. Por tanto, el crecimiento de la célula se sale de control cuando se produce una mutación que altera la ruta estimuladora de crecimiento, en virtud de lo cual, la ruta se mantiene permanentemente activa cuando no debiera estarlo (Weinberg, 1996)

En el caso de los proto-oncogenes, estos se han de modificar produciéndose una transformación dominante en la célula. Las causas de la modificación pueden ser debidas en cambios en las vías de transducción de señales o bien en la pérdida de mecanismos reguladores (Howe y Guillem, 1997).

Cuando se mutan se convierten en oncogenes carcinogénicos capaces de dirigir una multiplicación desenfrenada. Se producirán proteínas hiperactivas o un exceso de proteína estimuladora del crecimiento causando desregulación del ciclo celular y malignidad, o bien alteraciones de genes implicados en fases más avanzadas de la carcinogénesis (Volgelstein y Kinzer, 1993).

5.5.2.2 GENES SUPRESORES

Su función es la de inhibir la proliferación celular. Mientras los proto-oncogenes actúan de manera dominante, ya que la alteración de un único alelo es suficiente para producir la transformación celular, los genes supresores son de carácter recesivo. Por tanto, la pérdida de función de estos genes necesita de la inactivación de ambos alelos, la cual suele producirse por una mutación o por una delección (o por ambas). Cuando hay una mutación se produce una pérdida de función, favoreciéndose la proliferación de clonas de células cancerígenas. Las principales delecciones o mutaciones se identifican en los cromosomas 5q (gen APC), 17p (gen P53), 18q (gen DCC) y 17q (gen Nm23). En los genes supresores, para que exista proliferación cancerígena, se requiere que la pérdida o mutación tenga lugar en ambas copias del gen, de esta forma hay una ausencia completa de la función supresora del gen.

En los casos familiares, una de estas mutaciones se transmite a lo largo de la línea germinal, localizándose en todas las células humanas. La copia normal restante es

suficiente para frenar el desarrollo del cáncer, pero cuando se pierde esta copia en una sola célula ya hay posibilidad de desarrollar cáncer. En los casos esporádicos, se han de perder o mutarse ambas copias del gen en una sola célula, pudiendo originarse el proceso inicial de la tumorigénesis (Huang et al 1994; Maillo et al, 1996; Howe y Guillem, 1997).

5.5.2.3 GENES REPARADORES

Son los genes responsables de mantener la integridad del genoma humano y la fidelidad en la información. Cuando pierden su función hay una propensión a los errores y al desarrollo de clones celulares malignos. Se han identificado mutaciones asociadas al cáncer de colon hereditario no polipósico los genes hMSH 2 o hMLH 1 son los que están implicados con más frecuencia.

5.5.3 RUTAS CARCINOGENÉTICAS

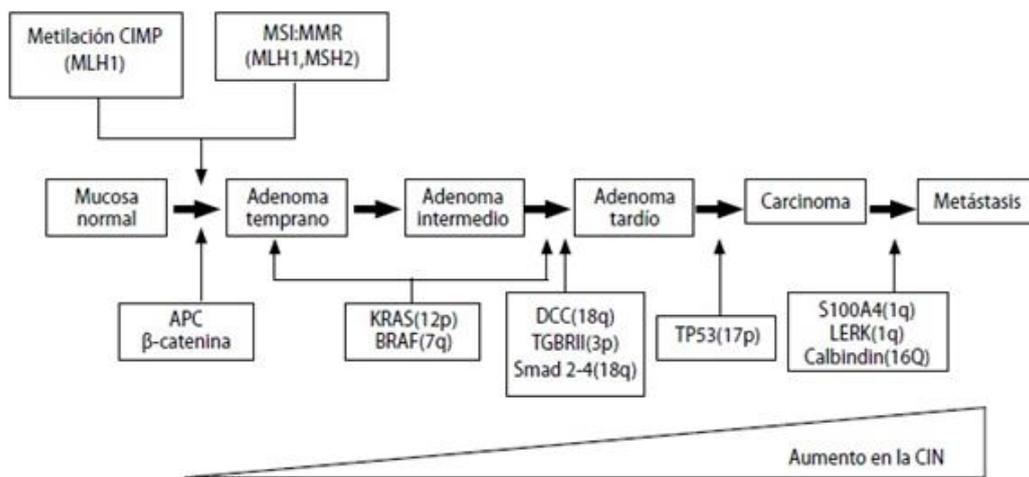
Se han identificado dos rutas carcinogénicas para conseguir el desarrollo del CCR. Como toda neoplasia, el cáncer colorrectal es un proceso secuencial en el que cada paso, representado por cambios genéticos o epigenéticos es resultado normalmente por la activación o en la inactivación de un gen supresor de tumores (Fearon, 1994)

5.5.3.1 MODELO DE FEARON Y VOLGELSTEIN O VÍA SUPRESORA

Este modelo fue desarrollado por Fearon y Vogelstein en el año 1988, se expone en la figura 3. Demostraron que un 90% de los CCR esporádicos presentan mutaciones o pérdidas alélicas de dos o más oncogenes. Los adenomas sin áreas de carcinoma

únicamente presentan alteraciones genéticas en un 24% de los casos, cuando ya existe microinvasión se hallan en un 43% de los casos (Vogelstein et al, 1988). En la progresión de pólipo a carcinoma la mutación inicial sería la del gen APC mediante una pérdida de heterocigocidad (LOH: del “loss of heterocycocity”: pérdida de un alelo en el ADN tumoral a causa de la supresión de un segmento genético) en la que se acumularían, mutaciones somáticas del oncogén Ras y de los oncogenes supresores MCC, DCC y P53. Las mutaciones en los genes APC y Kras son un hecho molecular precoz en el proceso de la carcinogénesis, apareciendo más tardíamente las de los genes p53 y Nm23, los cuales serían factores de predecibilidad de mal pronóstico en el CCR con elevado riesgo de presencia de metástasis precoces y diseminación linfática. (Ohnishi et al, 1997).

Figura 3. Modelo genético de la carcinogénesis del CCR propuesto por Fearon-Vogelstein



5.5.3.2 RUTA DE LOS GENES REPARADORES O VÍA MUTADORA.

Esta ruta se inicia con mutaciones en los genes reparadores de la replicación del ADN o ruta RER (del inglés “replicating error”), estos genes producen enzimas que corrigen los

errores en la cadena de ADN, sino se repara la mutación se transmite a las siguientes generaciones. Se sugirió la presencia de estos errores al identificar inestabilidad en los microsatélites del ADN. Esta inestabilidad se manifiesta con inserciones o supresiones dentro de la secuencia del ADN, se identifican en un 15-28% de los casos de CCR esporádico. Es posible que las alteraciones del sistema de genes reparadores sustituyan a las mutaciones del gen p53 en la ruta de la carcinogénesis asociada a un fenotipo mucinoso (Thibodeau et al, 1993; Kim et al, 1994; Muta, 1996).

La alta eficacia reparadora del sistema constituye una de las razones de que puedan pasar muchas décadas antes de que todas las mutaciones necesarias para que se desarrolle el tumor se reúnan. Ciertos defectos hereditarios, sin embargo, pueden acelerar el desarrollo de un tumor impidiendo que las proteínas encargadas de reparar los daños del ADN actúen con eficacia. Este sería el caso del cáncer de colon hereditario no polipósico, en el que la mutación causaría la síntesis de una proteína defectuosa (Weinberg, 1996).

5.6 GEN P53

5.6.1 INTRODUCCIÓN

El más conocido y estudiado de los genes supresores es el p53 (Tumor Protein p53). Inicialmente se pensaba que era exclusivamente una fosfoproteína nuclear, originalmente descubierta en extractos de células transformadas, que reaccionaban a antiseros animales que tenían tumores producidos por SV40 (Simian Virus 40) con el que formaban un complejo oligomérico conocido como el antígeno mayor T. Debido a que el antígeno T era necesario para mantener el fenotipo de las células transformadas se pensó que el gen p53 era un antígeno tumoral (Levine, 1992).

Más tarde en cultivos tisulares, se detectaron en células transformadas o derivados de tumores grandes cantidades de p53. Esto es debido a que la proteína sintetizada a partir del gen p53 de células tumorales tiene una vida más larga que las células no tumorales. Una variedad de clones de ADN genómico y complementario de esta proteína fue aislada en cultivos celulares, Y además se vio que existía cooperación con el gen Kras en la transformación de fibroblastos de embriones de rata; esto llevó a pensar que se trataba de un oncogén (Levine, 1992). Todos estos clones de ADN complementario del p53 son formas mutantes. Parece ser que el p53 es un gen supresor de tumores, que regula negativamente el ciclo celular y que requiere de una disminución de sus funciones o mutaciones para favorecer la formación de tumores (Levine, 1993).

5.6.2 ESTRUCTURA

El gen p53 se localiza en el brazo corto del cromosoma 17 (17p). Codifica una fosfoproteína nuclear de 53 kD, que desarrolla un papel central en la regulación del ciclo celular. Está compuesta por 393 aminoácidos, contiene 11 exones y en los extremos tiene un terminal amino y en el otro un terminal carboxilo (Díez et al, 1996; Vogelstein, 1988).

El extremo amino es ácido y manifiesta actividad transcripcional cuando se fusiona con otros genes capaces de unirse al ADN. El extremo carboxilo es básico y tiene terminaciones que afectan la regulación de la actividad de unión y oligomerización del ADN. Al ser una fosfoproteína tiene múltiples zonas de fosforilación, estas distintas posibles de fosforilación pueden ser responsables de los distintos tipos fenotipos inmunológicos hallados en los tumores humanos (Basatkis y El-Naggar, 1995).

5.6.3 FUNCIÓN Y ACCIÓN DEL GEN

Las funciones del gen p53 son fundamentalmente cinco:

- Regulación del conjunto de funciones del complejo iniciación-replicación del DNA en la fase G1 del ciclo celular (Levine, 1993).
- Regulación de la transcripción a nivel de la transición de la fase G1 a S, promoviendo o suprimiendo la síntesis de RNA mensajero (Levine, 1993).
- Regulación la progresión del ciclo celular en respuesta al daño al ADN. (Shao et al, 2000)
- Relación con fenómenos de apoptosis, previniendo la muerte celular i la angiogénesis (Shao et al, 2000).
- Además se ha visto que el p53 salvaje puede suprimir el crecimiento o transformación de células en cultivos tisulares e incluso puede reducir o eliminar el potencial tumorogénico de las células ya transformadas (Levine, 1992).

Así que el p53 actúa como supervisor o controlador puntual del ciclo celular, parando el ciclo celular para permitir la reparación de errores, puede responder a señales erróneas y corregir equivocaciones antes de que el ciclo celular se inicie. Cuando la supervisión falla, o sea cuando se lesionan las células por luz ultravioleta, radiaciones, quimioterapia o por otros motivos, se pueden producir errores o mutaciones que darán lugar a clones de células cancerosas (Batsakis y Al-Naggar, 2000; Levine, 1993).

En presencia de proteína p53 mutada, ésta inhibe la función de la proteína p53 salvaje, perdiéndose la especificidad de fijación del ADN o bien se pierde la función supresora de la progresión celular (Howe y Guillem, 1997; Lane, 1992). La inestabilidad genética que se deriva de la inactivación de esta vía de regulación es un punto clave en la

oncogénesis, ya que permite la acumulación de material genético alterado (Fearon, 1994).

5.6.4 MUTACIONES. GENERALIDADES

Las mutaciones en el gen supresor p53 son las más comunes en los tumores colorrectales, la mayoría, el 98%, representan mutaciones somáticas adquiridas, pero también existen mutaciones heredables como es el caso del Síndrome de Li-Fraumeni, herencia dominante, en la cual los miembros de una familia tienen predisposición a padecer distintos tipos de cáncer (Howe y Guillem, 1997; Toguchida et al, 1992). La pérdida de función de la proteína p53 rompe el equilibrio cromosómico provocando aberraciones y aneuploidía (Arends, 2000; Hamilton, 1992). Las mutaciones en el gen p53 tienen lugar en los exones V al VIII que corresponden a los dominios de síntesis proteica; la alteración da lugar a una proteína alterada, no funcionante, con una vida media más larga, que se acumula en el núcleo celular (Díez et al, 1996; Vogelstein, 1988). La alteración causa una desregulación del ciclo celular y consecuentemente el desarrollo de clonas celulares cancerígenas (Bukholm y Nesland, 2000; Levine, 1993).

5.6.5 MUTACIONES Y CCR

En el año 1987 se demostró que un 75% de los CCR presentan pérdida de heterocigosidad en el gen p53. Se identifica en un 6% de los adenomas no invasivos, 24% de los invasivos y 75% de los carcinomas, según estos resultados se sospecha que es un hecho tardío en el proceso neoplásico (Vogelstein et al, 1988; Fearon et al, 1987). Su determinación en tejido tumoral fijado en parafina puede ir del 39% (Schwandner et

al, 2000) al 50% (Baker et al, 1989). Las mutaciones en el gen p53 además de estar involucradas en la evolución de adenoma a carcinoma también aparecen una vez establecido el carcinoma (Chang et al, 1995; Baker et al, 1989).

La frecuencia de positividad está relacionada con la localización tumoral aislándose predominantemente en tumores de colon distal y recto que en el colon derecho (Scott N et al, 1991; Bell et al, 1993). También es más frecuente en tumores con contenido hiperploide en ADN y en los que presentan un elevado índice de proliferación, contrariamente los de tipo mucoide presentan menos sobreexpresión de la proteína p53 (Campo et al, 1994).

La presencia de la mutación en el gen p53 se asocia a un peor curso evolutivo con una progresión tumoral más rápida, local y a distancia, comportando una supervivencia más pobre (Schwandner et al, 2000; Díez et al, 1996; Laurent-Puig et al, 1992; Munro et al, 1995). Pero no se ha determinado con suficiente evidencia si existe relación con la sobreexpresión proteica y la evolución postoperatoria. Tampoco se ha delimitado con exactitud cual es el valor predictivo de la sobreexpresión en relación con las variables clínicopatológicas habituales (Purdie et al, 1991; Domínguez et al, 1994).

La presencia de p53 incrementada se relaciona con la afectación ganglionar, las metástasis a distancia y un peor pronóstico, no obstante, la importancia clínica de esta sobreexpresión sigue siendo controvertida (Soussi et al, 2007).

Al tener un papel tan importante en la regulación y el mantenimiento de las funciones básicas de la célula, cualquier pérdida de función en la proteína p53 supone a la célula un paso significativo en el proceso de malignización. Una de las alteraciones más comunes en el gen p53 son las mutaciones puntuales. Efectivamente, a pesar de su condición de supresor de tumores, el gen p53 suele sufrir principalmente mutaciones puntuales, que pueden actuar de forma dominante cuando afectan a los dominios de

unión a secuencias específicas, produciendo una inactivación total de la proteína, además de su acumulación en la célula. Se ha descrito que tal acumulación podría ser responsable de un aumento de la agresividad tumoral además de un incremento del potencial metastásico, lo que explicaría el peor pronóstico observado en los pacientes portadores de mutaciones en el gen p53. Se calcula que p53 se encuentra mutado en aproximadamente el 50% de las neoplasias humanas (Soussi et al, 2001; Russo et al, 2005b; Vousden et al, 2007)

Los estudios inmunohistoquímicos han demostrado que la sobreexpresión de la proteína nuclear en el CCR esporádico se acompaña de una disminución de la supervivencia, tanto en enfermos con ganglios positivos como en aquellos que tienen metástasis en estados más avanzados (Belluco et al, 1996; Zeng et al, 1994b). La presencia de p53 en enfermos a los que se ha efectuado resección de metástasis hepáticas se ha relacionada con una peor supervivencia a los cinco años, un 20% cuando se identifica y un 50% cuando no se aísla (Nitti et al, 1998).

La determinación conjunta de la isomaltasa-sucrasa y la expresión de p53 también se ha visto que se relaciona con peores supervivencias, siendo su mecanismo desconocido (Lise et al 1997).

Los adenocarcinomas presentan un patrón de alteración genética distinta a los mucoides. La frecuencia de mutación y de sobreexpresión proteica es inferior en los carcinomas mucoides, debido a que se encontrarían implicados diferentes oncogenes que en el adenocarcinoma (Mulder et al, 1992). En el caso del colon proximal no se encuentran diferencias pero en el colon descendente y recto, los carcinomas mucoide presentan mucho menor grado de positividad un 22% por un 63% en el caso de adenocarcinomas (Díez et al, 1997).

Contrariamente hay autores que no han encontrado valor predictivo en la sobreexpresión de la proteína p53, por lo que no sería útil para identificar grupos de riesgo para desarrollar metástasis hepáticas (Heisterkamp et al, 1999; Elsaleht et al, 1999).

5.6.6 OTROS TUMORES RELACIONADOS CON EL GEN P53

Existen evidencias clínicas y experimentales de la implicación de la mutación y el desarrollo de neoplasias malignas. Se ha relacionado con el carcinoma peritoneal primario condicionando un peor pronóstico respecto a la supervivencia (Moll et al, 1997). En los carcinomas escamosos de esófago se detecta en un 56%, principalmente en tumores más invasivos (Chaves et al, 1997). En el caso de carcinomas orales ya se detecta en fases precoces (Rowley et al, 1997). En el caso del páncreas se identifican sobreexpresión de p53 tanto en el caso de carcinomas (67%) como en el caso de pancreatitis (59%) (Maacke et al, 1997). Otros tumores estudiados son el estómago (Fukui et al, 2003), pulmón (Westra et al, 1995), tiroides (Dobashi et al, 1993) y mama (Barnes et al, 1993).

5.7 GEN KRAS

5.7.1 ESTRUCTURA

El protooncogen Kras (Kristen rat sarcoma viral oncogene homolog) se descubrió en humanos en células (LX-1) se descubrió en células de carcinoma de pulmón de humanos, e identificando como homólogo del oncogén aislado a partir del virus Kirsten de sarcoma de rata (Der et al, 1982).

El gen se localiza en el brazo corto del cromosoma 12, pertenece a una familia de genes que se identifican en muchas especies animales. Codifica una proteína, la p51-ras que se localiza en la superficie interior de la membrana citoplasmática.

Hay tres tipos de proto-oncogenes ras, el H-ras, N-ras y K-ras, el potencial maligno se activa mediante mutaciones puntuales en los codones 12, 13 i 61 (Minamoto et al 2000; Hidalgo et al, 1996; Fearon, 1993). Estos tres genes presentan casi el 85% de homología entre si y mapean en distintos cromosomas, con diferentes niveles de expresión según el tejido y durante diferentes fases del desarrollo. Asimismo, la alteración de cada uno de estos tres genes ha sido detectada en un tipo tumoral distinto, siendo el Kras el oncogen que sufre más mutaciones en los tumores humanos (Downward, 2003; Kranenburg, 2005).

La frecuencia de mutaciones a nivel de kras es mayor, entre un 15-68%, a medida que aumenta el tamaño del adenoma, mientras que en el CCR se ha determinado la mutación del Kras en hasta un 50-90% (Jass, 2002; Benvenuti et al, 2007; Takayama et al, 2006).

5.7.2 FUNCIÓN Y ACCIÓN

EL gen k-ras codifica una proteína de membrana con actividad GTPasa. Su función es la transducción intracelular de las señales extracelulares, responsables de la activación de mecanismos como la proliferación, la diferenciación y la adhesión celulares, o la apoptosis. (Crespo et al, 2000). La proteína sintetizada por el oncogén participa en la traducción de les señales de crecimiento y diferenciación. Cuando tiene lugar una mutación la proteína mutante está siempre activa, aunque los receptores de crecimiento no envíen señales, se reduce la capacidad de la proteína para interactuar con la proteína activadora ras de la GTPasa (ras-GAP), lo que permite a la proteína p21-ras

mutante conserve el enlace con la GTPasa en estado activo y produzca alteraciones en la transducción de señales, permitiendo una continua transmisión de mensajes proliferativos desde la superficie celular hasta el núcleo (Weinberg, 1996).

Los marcadores moleculares pueden tener un papel pronóstico y predictivo. En este sentido es importante mencionar el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) pues está incluido en procesos como angiogénesis, proliferación migración y adhesión celular. Por este motivo, el tratamiento del CCR se ha centralizado en gran medida en la vía de señalización del EGFR, de tal modo, que se utilizan anticuerpos monoclonales anti-EGFR como son Cetuximab y Panituminab. Sin embargo, mutaciones en dicha vía de señalización suponen un problema con respecto a la eficacia de terapias destinadas a bloquear dicha vía, ya que se produce la activación de reguladores de la misma. De hecho, en la actualidad el desarrollo más importante en los marcadores tumorales para el CCR, ha sido el gen Kras, ya que la determinación de las mutaciones del este oncogén suponen un factor predictivo negativo de respuesta al tratamiento quimioterápico, en concreto a los inhibidores de EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor-Factor de Crecimiento Epidérmico). Aproximadamente el 40% de los CCR metastásico presentan mutaciones en el gen Kras, siendo estas mutaciones son altamente predictivas para una falta de respuesta al tratamiento con inhibidores de EGFR (Cunningham et al, 2010; George y Kopetz, 2011).

5.7.3 MUTACIONES Y CCR

En la literatura se refieren distintas frecuencias de presencia del oncogén kras en el CCR esporádico. Se han detectado las mutaciones del oncogén Kras con una frecuencia de entre el 30-50% de los casos aproximadamente. En otros tumores esporádicos se ha

detectado en un 30% de carcinomas de pulmón y hasta en un 75% de páncreas (Fearon, 1993; Capella et al, 1991; Brink et al 2003).

Otros trabajos más actuales, los análisis de los pacientes con diagnóstico de CCR ha establecido que aproximadamente el 60% de los mismos presentan Kras no mutado (wild type), existiendo una gran probabilidad de beneficiarse de las terapias anti-EGFR (Yamashita et al, 2009; Sturgeon et al, 2008; Takayama et al, 2006).

La presencia del oncogén determina un grupo de enfermos con peor evolución presentando una menor supervivencia y un mayor porcentaje de recidivas locales (Laurent-Puig et al, 1992). A causa de la determinación más frecuente en colon derecho se podría sospechar una peor evolución en los carcinomas de esta localización (Pajkos et al, 1999). La presencia de activación de la mutación en el gen favorece un menor índice de apoptosis, hecho que favorece la progresión tumoral (Ward et al, 1997).

Hay estudios que no ven utilidad en su determinación para sospechar una menor a mayor agresividad del CCR, o bien para seleccionar pacientes con mayor riesgo de desarrollar metástasis hepáticas (Kastrinakis et al, 1995).

La mutación del gen Kras también se ha relacionado con el desarrollo de cáncer de páncreas, favoreciendo el desarrollo hiperplásico de las células pancreáticas en enfermos afectados de pancreatitis crónica (Rivera et al, 1997).

5.7.4 DETERMINACIÓN DEL GEN EN OTRAS MUESTRAS

La determinación del oncogén mutado en heces, se determina mediante PCR en un 40% (Villa et al, 1996), podría utilizarse para identificar CCR de manera precoz pero los resultados no muestran evidencia clínica (Ratto et al, 1996; Nollau et al, 1996).

También hay estudios que detectan en heces otros oncogenes relacionados con el CCR (Sterm, 1996).

La detección en plasma es de un 50% de los casos, se realiza mediante extracción de ADN del plasma y se determina la presencia de alteración del gen Kras mediante PCR. Si se llega a demostrar su evidencia clínica pronóstica sería una determinación importante de cara al futuro dada la simplicidad de la toma de muestras (Anker et al, 1996).

5.8. GEN NM23

5.8.1 ESTRUCTURA

El gen Nm23 originalmente ha estado identificado en líneas celulares de melanoma murino, correspondería a un gen supresor del potencial metastásico (Kapranos et al, 1996; Otsuki et al, 1997), se localiza en el brazo largo del cromosoma 17, presenta dos isoformas la H1 y la H2, la primera es la que se relaciona más con el CCR (Mandai et al, 1994; Campo et al, 1994).

5.8.2 FUNCIÓN Y ACCIÓN

El gen codifica una proteína, nucleosido-difosfato-kinasa que permite la transducción intracelular (Indinnimeo et al, 1997). Se determina inmunoreactividad aproximadamente en un 41% (Tannapfel et al, 1995).

5.8.3 NM23 COMO FACTOR PRONÓSTICO

En el caso del gen Nm23 hay autores que consideran útil su determinación como factor pronóstico y otros que discuten este hecho.

Evidencia del gen nm23 como factor pronóstico.

Las deleciones, mutaciones, o la baja expresión de proteína Nm23 se ha relacionado como factor pronóstico en el CCR, determinando un grupo de enfermos con tumores mas agresivos y con pobre diferenciación, también se ha relacionado con la capacidad metastizante y la recidiva precoz (Indinnimeo et al, 1997; Campo et al, 1994). También la sobreexpresión de Nm23 ha mostrado peores supervivencias y más riesgo de desarrollo de metástasis hepáticas (Berney et al, 1998; Heide et al, 1994).

Comparando la expresión de Nm23 en el CCR con las variables clinicopatológicas habitualmente estudiadas se ha observado que puede tener relación con un mayor potencial de crecimiento local pero no ha nivel regional ni metastásico (Zeng et al, 1994).

En el caso de los carcinomas hepatocelulares la sobreexpresión se asocia a una menor capacidad metastásica y frecuencia de recurrencia (Boix et al, 1994; Yamaguchi et al 1993).

Otros autores citan que una pérdida en la sobreexpresión representaría un aumento del riesgo de presencia de metástasis (Martínez et al, 1995), y una mayor afectación ganglionar (Tannapfel et al, 1994).

Casos sin evidencia de utilidad como factor pronóstico.

Comparando la ploidía del ADN, el índice de proliferación celular y el gen Nm23 no se ha encontrado valor pronóstico ni con el estadio ni con la supervivencia (Lindmark et al, 1996).

En caso de enfermedad avanzada (adenopatías positivas, presencia de metástasis y T4) no hay evidencia de la utilidad de la determinación del gen Nm23 para sospechar peores supervivencias, debido a que la propia enfermedad ya determina el pronóstico (Heys et al, 1998).

5.8.4 OTROS TUMORES RELACIONADOS CON EL GEN NM23

En el adenocarcinoma de células claras de pulmón se ha relacionado con un peor pronóstico respecto a la presencia de adenopatías y con diagnóstica en fases avanzada, los niveles elevados de expresión (Ozeki et al, 1994); igualmente en el tumor de células pequeñas cuando hay baja expresión también sirve para determinar un grupo de alto riesgo para el desarrollo de recidiva metastásica (Lai et al, 1996). Al carcinoma ductal de mama con ganglios negativos se ha estudiado la expresión de la proteína sintetizada por el gen no observándose relación con la mortalidad (Kapranos et al, 1996).

También se ha relacionado con el desarrollo de metástasis en otros tumores como en el caso del de próstata (Fishman et al, 1994), carcinoma medular y anaplásico de tiroides (Okubo et al, 1995; Holm et al, 1995); cuando presenta una menor inmunoreactividad se relaciona con un riesgo de desarrollo de carcinoma de vesícula biliar y región ampular. (Lee y Pirda, 1994; Shiina et al, 1996). En el carcinoma ovárico la baja expresión se asocia a una mayor afectación adenopática metastásica (Mandai et al, 1994).

5.9 GEN APC

5.9.1 ESTRUCTURA

El gen APC (Adenoma Polyposis Coli) es un gen supresor tumoral que se describió en el año 1987 que codifica una proteína que juega un importante papel en la supresión de tumores. La pérdida de su función que puede estar ocasionada por diferentes mutaciones, facilita la aparición de cáncer colorrectal y provoca la enfermedad denominada Poliposis Adenomatosa Familiar.

Se localiza en el brazo largo del cromosoma 5, entre las posiciones 21 y 22 (5q21-22) (Bodmer, 1997). En el año 1991 mediante técnicas de clonación se identificó el gen APC en pacientes afectados de poliposis adenomatosa familiar (FAP), (Groden et al, 1991).

5.9.2 FUNCIÓN Y ACCIÓN

El gen tiene la función de sintetizar una proteína citoplasmática que tiene una función importante en la adhesión celular. La proteína tiene 2845 aminoácidos que interactúan con una betacatenina y probablemente con una alfacatenina que se localiza en la placa adherencial. La proteína está en la región basolateral del enterocito, y su concentración aumenta a medida que las células migran al fondo de la cripta de la luz intestinal. Cuando se altera la proteína se produce una separación de las células que migran a fondo de la cripta de la luz intestinal, provocando una acumulación de células y por consiguiente un principio de formación de pólipos (Aoki et al, 2007). Cuando se altera

la proteína se produce una separación de las células que permiten la migración a otros órganos (Fearon, 1994; Su et al, 1993; Rubinfeld et al, 1993).

5.9.3 MUTACIONES y CCR

Se ha observado que en un 20% del CCR esporádico presentaban pérdida de heterocigosidad en la reacción del gen, en las mutaciones en una 60-50% según la afectación de una o ambos alelos (Nishisho et al, 1991). Los tumores esporádicos que presentan pérdida de heterocigosidad se localizan más frecuentemente en colon derecho (Maillo et al, 1996). En el caso de judíos Ashkenazis la mutación en el gen APC está asociada a un aumento del riesgo de presentar CCR. (Johnson et al, 2000).

Las posibles alteraciones en el gen son deleciones en un 30%, mutaciones en un 60% y pérdida de heterocigosidad en un 20-40% (Maillo et al, 1996). Las modificaciones genéticas del gen APC son mutaciones o deleciones que se producen de manera en la línea germinal. La mutación se puede determinar tanto en el CCR esporádico, hasta un 50% de los casos, como en la adenomatosis coli familiar, causando la producción de una proteína alterada en una región carboxi terminal con la consecuente perdida de función contribuyendo al desarrollo del carcinoma (Akehi et al, 1996; Bonneton et al, 1996; Joyce et al, 1995).

Se ha involucrado en el cambio de mucosa normal a adenoma y posteriormente a adenocarcinoma, siendo una alteración que aparece en las primeras fases de la carcinogénesis (Sjodahl et al, 1996; Akehi et al, 1996), ya que su incidencia en los adenomas esporádicos, los microinvasivos y los carcinomas es similar (Vogelstein et al, 1988)

La alteración de este gen determinaría una peor evolución y mayor agresividad, aumentando la capacidad metastizante, a pesar de su determinación en tumores de corta evolución (Maillo et al, 1996).

5.10 ANTÍGENO CARCINOEMBRIONARIO (CEA)

5.10.1 HISTORIA

El antígeno carcinoembrionario (CEA) es un antígeno oncofetal que fue descrito originalmente por Gold y Freedman en el año 1965 (Gold y Freedmann, 1965), es una proteína fetal que se encuentra en tumores del sistema gastrointestinal y en el tejido fetal, pero no en el tejido intestinal del adulto sano (Gold et al, 1970).

5.10.2 IDENTIFICACIÓN PLASMÁTICA

El CEA es una glicoproteína expresada, entre otras regiones, en el aparato digestivo del feto y que desaparece tras el nacimiento. En adultos con CCR se ha observado su expresión en un 90% de los casos, aunque también se han encontrado niveles elevados de CEA en fumadores, en personas con cirrosis, con pancreatitis, con colitis ulcerosa o con úlcera péptica.

Es una glicoproteína compuesta por 35-46% de proteínas y 45-57% de carbohidratos, por inmunofluorescencia se localiza en la membrana del polo apical de las células que rodean la luz glandular de los adenocarcinomas. Gold lo sitúa en el glicocáliz de estas células y cuando el tejido pierde su organización glandular, el CEA se encuentra en la

periferia celular comportándose como un antígeno asociado a membrana (Gold et al, 1970).

El determinante antigénico probablemente reside en la porción peptídica de la molécula observándose mediante inmunocitoquímica una distribución del CEA distinta entre el intestino y el cáncer de colon. En el intestino se localiza en órganos sintetizadores de proteínas; en el moco y en los microvillis de las células columnares; en el cáncer bien diferenciado se encuentra en los microvillis y en el pobremente diferenciado se distribuye por toda la superficie celular (Ahnen et al, 1982).

La síntesis de CEA se realiza en la mucosa tumoral del colon y algo menos en las células no neoplásicas, pasa al plasma dependiendo de los trastornos en la permeabilidad de la pared vascular alterándose la velocidad de paso en caso de tumores, procesos inflamatorios y cambios vasculares degradándose a través del sistema retículoendotelial hepático existiendo valores altos en familiares de pacientes cancerosos por lo que podría existir un factor heredofamiliar responsable de la elevación de CEA (González, 1982).

Se determina mediante radioinmunoensayo siendo la principal técnica el método Z-gel ya que permite manejar rápidamente la muestra de plasma, es una técnica estandarizada y los reactivos pueden obtenerse con facilidad permitiendo unos resultados reproducibles de un laboratorio a otro (Alcobendas et al, 1979).

En las neoplasias de origen endodérmico (colon, recto, estómago, páncreas, pulmón) son las que proporcionan un mayor número de positividad (73%) y en las de origen no endodérmico (mama, cabeza, cuello, ovarios, testículos) la positividad es del 48%. Las concentraciones plasmáticas del CEA pueden encontrarse aumentadas en personas afectas de CCR, pero también pueden presentar valores dentro de la normalidad (menor de 5 ng/ml) (Fletcher, 1986).

Además también se puede aislar en enfermos afectados de enfermedades benignas: cirrosis biliar primaria, hepatitis aguda y crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, colelitiasis, hepatitis alcohólica activa, neumopatías crónicas, tuberculosis, miastenia gravis, diabetes, infarto agudo de miocardio, ulcus gástrico, diverticulitis, pancreatitis, insuficiencia renal, mastopatía fibroquística así como en controles sanos, en fumadores y mujeres gestantes, por lo que no es específico de CCR. La falta de especificidad hace que no se determine en investigación primaria (Fletcher, 1986; Vignati y Roberts, 1993).

5.10.3 VALOR PRONÓSTICO

El interés en la determinación del CEA preoperatorio se basa en su valor como índice pronóstico, en la correlación entre el nivel y grado de extensión y masa tumoral, y en la monitorización seriada. Es el mejor método no invasivo para el control postoperatorio con el objetivo de detectar recidivas y metástasis, posee una sensibilidad del 78-86%, especificidad del 75-91% con un valor predictivo del 83% advirtiendo de la posible recidiva seis meses antes del diagnóstico clínico con un 18% de falsos negativos (Go y Zamcheck, 1982; Boey et al, 1984; Carlsson et al, 1983).

Debido a que se producen falsas elevaciones por causas benignas (patología hepática, tabaquismo, etc.), se considera que el criterio de incremento de CEA (25-30% respecto al valor anterior) es un indicador más exacto de recurrencia que el criterio de sobrepasar el valor discriminante (5ng/l) (Duffy, 2001; Duffy et al, 2003).

Si la resección del tumor es completa, los niveles de CEA disminuyen hasta límites normales entre 2º-8º día postoperatorio. Si los valores no descienden indican extirpación

incompleta y si la elevación persiste tras una recuperación de valores normales indica el consiguiente diagnóstico precoz de recidiva (Mach et al, 1974; Huyghe, 1983).

La concentración preoperatoria de CEA se ha demostrado que se correlaciona con el tamaño y el grado de diferenciación del CCR. Los datos combinados de varias series han indicado que la mayor concentración preoperatoria, en el momento diagnóstico, se relaciona con una peor supervivencia (Vignati y Roberts, 1993).

5.10.4 VALOR PREDICTIVO.

Con niveles inferiores a 2'5 ng/ml, la recurrencia es del 21% al 28% a los 18-24 meses mientras que con valores superiores a 2'5 ng/ml la recidiva es del 38-80% y al estudiar la recidiva según el estadio de Dukes no se aprecian diferencias en el estadio B pero si en el C, con valores inferiores a 5 ng/ml la incidencia de recurrencia es del 39% frente al 90% con valores superiores a 5 ng/ml (Band et al, 1977; Holyoche et al, 1981; Goslin et al, 1980).

Valores de CEA elevados juntamente con el número de adenopatías afectadas son valores predictivos independientes de recidiva precoz. En el caso de niveles preoperatorios por debajo de 5 ng/ml, la supervivencia a los cinco años es del 60%, y en los casos en que se encuentra por encima de 5 ng/ml es del 35'7%. Esta diferencia es más evidente en los casos en que hay presencia de ganglios afectados (Pechan et al, 1999).

Niveles de CEA preoperatorio bajos, número de adenopatías afectadas bajo y tratamiento postoperatorio adyuvante estarían relacionados con mejores supervivencias (Bufalari et al, 2000).

El CEA elevado en el postoperatorio identifica un grupo de enfermos de riesgo de recaída precoz, una vez descartada enfermedad residual, que precisaría de terapias adyuvantes más agresivas (Dawson et al, 1999).

Valores de CEA elevados juntamente con elevación de CA 19.9 identifica un grupo de pacientes con elevado riesgo de sufrir recidiva durante el primer año después de la cirugía radical, incluso del 73% (Forones et al, 1999; Andicoechea et al, 1998).

Como factor pronóstico se ha visto que niveles elevados en el preoperatorio (superiores a 5 ng/ml en suero) confieren una menor probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años, y que incluso niveles mayores de 15 ng/ml podrían ser indicativos de metástasis ocultas (Wiratkapun et, 2001).

Al ser una proteína cuya expresión suele normalizarse tras la cirugía y que aumenta según avanza el estadio de la enfermedad, es un buen marcador de la evolución del paciente tras la intervención quirúrgica. Su determinación continuada durante la fase de seguimiento postoperatoria permite una detección temprana de recaídas y en concreto de la aparición de metástasis en el hígado (Duffy et al, 2003).

5.11 ANTÍGENO CARBOHIDRATO 19.9 (CA 19.9)

El antígeno carbohidrato 19.9 (CA 19.9), antígeno sializado de Lewis, presenta una sensibilidad menor que el CEA, fue identificado por primera vez en 1981 (Koprowsky et al, 1981). Hay autores que han empleado la determinación sérica de CEA y CA19.9 para predecir la respuesta a la quimioterapia o predecir la supervivencia de los pacientes con CCR metastático, relacionando los valores de los marcadores con la supervivencia global. (Berglund et al, 2002; Duffy et al, 2007; Yuste et al, 2003).

Es un marcador muy específico, pero poco sensible. También puede encontrarse elevado en el cáncer de páncreas, gástrico y de vías biliares. Así como en enfermedades benignas: litiasis biliar, colecistitis, pancreatitis o cirrosis hepática. (Díez et al, 1994)

5.12 CLASIFICACIÓN CLINICOPATOLÓGICA TNM EN EL CÁNCER COLORRECTAL

La estadificación preoperatoria tiene como objetivo determinar la extensión anatómica del tumor para establecer el pronóstico, planificar el tratamiento y evaluar sus resultados. La estadificación preoperatoria implica la realización de una evaluación clínica, radiológica y anatomopatológica, cuya importancia radica en la planificación de la técnica quirúrgica, ya que el estadio tumoral es el factor predictivo más útil (Codina et al, 2003).

Aunque no se ha demostrado que la estadificación del cáncer colorrectal (CCR) y su extensión cambien el pronóstico, es de gran utilidad quirúrgica ya que puede evitar la realización de cirugía innecesaria en pacientes ancianos, con mal estado general y metástasis múltiples, o bien planificar correctamente un tratamiento quirúrgico tanto del tumor primario como de las metástasis (Lledó, 2000).

Actualmente el sistema de estadificación más utilizado es el TNM. En los años cincuenta, el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Union Against Cancer (UICC) propusieron un sistema de clasificación anatomopatológica para los tumores colorrectales denominado sistema TNM, de sus siglas en inglés (Tumor, Node, Metastasis), igualmente recomendado por la American College of Surgeons. (Wood et al, 1979)

El sistema TNM es más complejo que el sistema de Dukes, y se basa en los siguientes puntos:

- Extensión (T). Indica el grado de infiltración tumoral en la pared del intestino grueso.
- Ganglios afectados (N). Indica si el tumor se ha extendido a ganglios situados en las proximidades del tumor.
- Metástasis (M). Indica si ha existido invasión de otros órganos por parte del tumor.

Las modificaciones realizadas hasta nuestros días tanto en la propia clasificación como en los métodos de evaluación han supuesto mejoras en el sistema de estadificación (Greene et al, 2002). Por ejemplo en la actualidad es necesario el estudio anatomopatológico de un mínimo de 12 ganglios linfáticos de la zona que rodea el tumor para realizar la correcta clasificación del paciente, han contribuido a establecer una clasificación más precisa (Nelson et al, 2001).

En la tabla 2 se expresa la clasificación de la AJCC 6ª edición para tumores colorrectales. Así como la supervivencia global a los 5 años por estadios. (Greene et al, 2002; O'Connell et al, 2004)

Tabla 2. Clasificación y supervivencia cáncer colorrectal

AJCC		Dukes	Astler-Coler	Supervivencia
TNM	Etapas	—	—	—
Tis, N0, M0	0	A	A	—
T1-T2, N0, M0	I	A	B1	80-95%
T3, N0, M0	IIA	B	B2	72-75%
T4, N0, M0	IIB	B	B3	65-66%
T1-T2, N1, M0	IIIA	C	C1	55-60%
T3-T4, N1, M0	IIIB	C	C2	35-42%
Cualq T, N2, M0	IIIC	C	C3	25-27%
Cualq T, Cualq N, M1	IV	D	D	0-7%

5.13 ÍNDICES PRONÓSTICOS EN EL CCR

En los últimos años, se han propuesto diversos modelos predictivos para identificar grupos de alto riesgo. Como los descritos en enfermedades cardiovasculares (Cui, 2009; Marrugat et al, 2007), en la diabetes tipo 2 (Buijsse et al, 2011) o para distintos tipos de cáncer (Gail et al, 1989; Spitz et al, 2007). Y para el CCR en concreto, se han descrito en la literatura distintos estudios sobre índices pronósticos. Uno de los índices mas estudiado por diversos autores es el ratio preoperatorio entre leucocitos y linfocitos (Malietzis et al, 2014; Jankova et al, 2013; Chiang et al 2012). Otros estudios realizados son sobre la ratio ganglionar entre ganglios aislados y afectados (Parnaby et al, 2015; Wang et al, 2013; Sjo et al, 2012). Otros índices pronósticos descritos son a partir de factores de riesgo epidemiológicos en el CCR (Driver et al, 2007).

6. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

6.1 HIPÓTESIS

- 1- La mortalidad y el intervalo libre de enfermedad se asocian a perfiles concretos en la expresión de marcadores tumorales “in situ”.
- 2- El pronóstico a largo plazo en los pacientes operados de cáncer colorrectal (CCR) puede ser predicho en función de la expresión de marcadores tumorales en pieza quirúrgica (oncogenes P53, K-ras, Nm23 y APC). Proponemos la posibilidad de creación de un modelo predictivo a partir de la expresión de cada uno de los marcadores tumorales. Puede potenciándose creando un sistema de puntuación que pondere y combine el valor de cada uno de ellos.

6.2 OBJETIVOS

Objetivos primarios:

- 1- Estudiar la mortalidad en el CCR en función del tipo de oncogén identificado en pieza tumoral quirúrgica.
- 2- Estudiar el intervalo libre de enfermedad en función del tipo de oncogén.
- 3- Estudiar la mortalidad a los 5, 10, 15 y 20 años.
- 4- Estudiar asociaciones clínicas entre los oncogenes P53, Kras, Nm23 y APC y los factores pronósticos en el CCR.

Objetivo secundario

- 1- Desarrollar y validar un índice pronóstico oncogénico a largo plazo en el cáncer colorrectal (CCR) a partir de la determinación de los oncogenes: p53, Kras, APC y Nm23 en la pieza tumoral de los pacientes intervenidos con intención curativa de CCR.

7. JUSTIFICACIÓN

Los estudios sobre los oncogenes implicados en la carcinogénesis del CCR, durante los últimos 20 años han mostrado resultados en relación a la supervivencia a corto plazo. Nosotros presentamos un estudio a largo plazo y que además incluye tres oncogenes implicados en todo el proceso de la carcinogénesis (APC, kras y p53) y otro que tiene su implicación en el desarrollo de posibles metástasis (nm23). La detección de las anomalías genéticas en CCR en pieza tumoral también puede llegar a ser una herramienta útil para determinar su pronóstico y predecir la evolución del mismo. El estudio además presenta una sistematización en el protocolo y en el seguimiento que pretende una pauta de actuación homogénea, intentando mostrar un nivel de calidad óptimo para su análisis final. Ha sido realizado de manera estricta para cumplir unos criterios de calidad para poder conseguir los máximos datos posibles, y cerrando cada caso con el evento final. Finalmente de esta manera establecer un índice pronóstico oncogénico a largo plazo, dado que en la literatura no ha estado descrito ningún índice que incluya a los oncogenes p53, nm23, kras y APC.

8. MATERIAL Y MÉTODO

8.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio prospectivo a largo plazo. Inicio del estudio 1 de enero de 1989, y finalización del estudio 31 diciembre de 2014.

8.2 POBLACIÓN DE REFERENCIA

En el momento del inicio del estudio, en enero 1989, la provincia de Girona tenia 499.522 habitantes según datos del Instituto Nacional de Estadística. Siendo en el 2014 la provincia de Girona de 756.156 habitantes de según datos del INE. Referencia: (<http://www.ine.es>).

Sujetos del estudio

El grupo de estudio está formado por 212 pacientes intervenidos quirúrgicamente de CCR con intención radical en el Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital de Girona “Dr. Josep Trueta”.

Se inició la inclusión de pacientes en enero de 1988, y se finalizó en el momento que se consiguió llegar al número de 212 pacientes que cumplieran los criterios de inclusión, esto sucedió en diciembre 1995. Todos los pacientes fueron introducidos sucesivamente en una base de datos para realizar el seguimiento, e identificándose numéricamente para mantener la confidencialidad.

Grupo de pacientes incluidos:

- Los pacientes intervenidos con intención radical-curativa (R0). Se considera resección curativa cuando se extirpa todo el tumor macroscópico sin dejar tumor residual.
- Los pacientes sometidos a cirugía electiva.
- Pacientes mayores de edad (>18 años) y residentes en la provincia de Girona.
- Pacientes vivos a partir del primer mes después de la cirugía para poder realizar el seguimiento del paciente.

Grupo de pacientes excluidos:

- Pacientes no residentes en la provincia de Girona y no tributarios de seguimiento postoperatoria.
- Pacientes sometidos a cirugía no radical (R1-R2).
- Pacientes sometidos a cirugía de urgencia.
- Pacientes en los que no se pudo disponer posteriormente de bloque celular en parafina para el estudio de oncogenes.

8.3 VARIABLES

Variables Clínicas

A partir de la historia clínica realizada al paciente en nuestro Servicio se rellenó la hoja de recogida de datos correspondiente a los pacientes incluidos en el estudio. La historia

clínica la realizaron los cirujanos del servicio, y el seguimiento lo realizó el cirujano coloproctólogo responsable del paciente.

Las variables incluidas son:

-Fecha nacimiento

A partir de la fecha se calculó la edad. Para el estudio de los oncogenes y supervivencia se definieron 5 grupos de edad: 31-40, 41-50, 51-60, 61-70 y 71-86 años.

-Sexo

-Índice de masa corporal (IMC).

Para el estudio de los oncogenes y supervivencia se definieron dos grupos: $< 30 \text{ kg/m}^2$ de IMC y un segundo con $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$

-Síntomas clínicos

-Localización neoplasia

-Fecha diagnóstico de la neoplasia

-Fecha de la intervención quirúrgica

-Hallazgos quirúrgicos

-Técnica quirúrgica

-Complicaciones postquirúrgicas

La gravedad de las complicaciones postquirúrgicas se valoró según la clasificación de Clavien-Dindo (ANEXO 1).

-Reintervención

-Administración radioquimioterapia adyuvante/neoadyuvante

-Recurrencia tumoral

-Tratamiento recurrencia tumoral

- Tiempo de seguimiento (fecha último control)
- Estado actual en el último control
- Fecha éxitus
- Motivo del éxitus

Variables analíticas

- Antígeno Carcinoembrionario (CEA)
- Antígeno Carbonohidrato o Antígeno Sializado de Lewis (CA 19.9),)

Se determinan con el MODULAR ANALYTICS E-170 (Roche Diagnostics) mediante técnica tipo sándwich (electroquimioluminiscencia), utilizando reactivos de Roche.

Se consideraron valores límite de la normalidad los siguientes valores, para la concentración sérica de CEA los valores inferiores a 5 ng/ml, y para el CA 19.9 los inferiores a 37 U/ml.

Variables histológicas

El estudio patológico se realizó por dos patólogos expertos en tumores gastrointestinales, considerándose positividad al oncogén cuando la determinación de ambos coincidía. Los datos de tinción inmunohistoquímica se han obtenido tras la observación y cuantificación al microscopio óptico de los cortes de matrices de tejido inmunoteñido. Se realizó la evaluación de las matrices de forma manual y a doble ciego.

Las variables incluidas son:

- Tipo histológico de tumor
- Tamaño tumoral en 3 dimensiones (3D)
- Distancia margen distal
- Número de ganglios aislados en el global de CCR
- Número de ganglios aislados en los subgrupos cáncer de colon y de recto.
- Número de ganglios afectados en el global de CCR
- Número de ganglios afectados en los subgrupos cáncer de colon y de recto.

El estudio de la afectación ganglionar se realizó en primer lugar en el global de la serie; y luego en los subgrupos colon y recto para analizar si existían diferencias.

- Grado de diferenciación
- TNM

La estadificación clínica (TNM) se llevó a cabo mediante TAC toracoabdominal y pélvico según clasificación American Joint Commission Cancer (AJCC) de tumores malignos (AJCC sexta edición, 2002) (Greene FL et al, 2002). Para el estudio de los oncogenes y supervivencia se definieron cuatro estadios I, II, III y IV según la clasificación de la AJCC de tumores malignos, quinta edición 1997 (Fleming et al, 1997); los subestadios IIa y IIb se unificaron en estadio II. Y subestadios IIIa, IIIb y IIIc como estadio III.

Se muestran ambas estadificaciones en la tabla 3.

Tabla 3. Estadificaciones según la AJCC 5ª y 6ª edición. (Oh et al, 2007)

Staging system	T stage	N stage	M stage
AJCC fifth edition			
I	T1 or T2	N0	M0
II	T3 or T4	N0	M0
III	Any T	N1	M0
IV	Any T	Any N	M1
AJCC sixth edition			
I	T1 or T2	N0	M0
IIa	T3	N0	M0
IIb	T4	N0	M0
IIIa	T1 or T2	N1	M0
IIIb	T3 or T4	N1	M0
IIIc	Any T	N2	M0
IV	Any T	Any N	M1

T	T1	invade hasta la submucosa
	T2	hasta la muscular propia
	T3	hasta la subserosa
	T4	invade otros órganos o estructuras de manera directa
N	N0	sin compromiso ganglionar
	N1	metástasis en 1 a 3 ganglios regionales
	N2	metástasis en 4 o más ganglios regionales
M	M0	sin metástasis a distancia
	M1	con metástasis a distancia

Estudio inmunohistoquímico

Las variables incluidas son:

-P53

-Kras

-APC

-Nm23

La técnica inmunohistoquímica utilizada fue el Kit Dako (LSAB 2). La fijación se realizó mediante formol al 10% tamponado, B5, bouin y alcohol. A inclusión fue en parafina, realizándose cortes de 3-4 micras, en un baño sin gelatina recogidos sobre portas tratados. Se mantuvieron a una temperatura de 37° una noche, o a 55° una hora.

Los reactivos utilizados fueron:

- PBS o TRIS con pH 7'2-7'6.
- EDTA pH8 (olla a presión)
- H2O2 al 3% (nuevo cada vez)
- Suero fisiológico
- Kit Dako
- Solución inhibidora de avidina biotina
- Suero primario
- AEC
- Hematoxilina de Mayer

Como control negativo se utilizó siempre el Ki-67, cortado con la tanda (para controlar el desenmascaramiento) y, como controles positivos los primarios a utilizar.

El resumen del procedimiento inmunohistoquímica realizado se detalla en el ANEXO 2.

Los anticuerpos utilizados se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Anticuerpos utilizados en la técnica inmunohistoquímica.

<u>Anticuerpo</u>	<u>Codigo</u>	<u>Dilución</u>	<u>Preparación</u>	<u>Tratamiento</u> <u>previo</u>	<u>Tiempo de</u> <u>incubación</u>	<u>Control</u>	<u>Marca</u> <u>comercial</u>	<u>REF.</u>
nm23(ab-1)	nm23	1:25	40μ :1 cc.	Olla+pepsina	1h.	Ca mama	Calbiochem (ITisa)	OP48
APC(Ab-7)	APC	1:100	10μ :1 cc.	Olla	1h.	Cerebelo	Calbiochem (ITisa)	OP80
p53 (Ab2)	p53	1:150	10μ :1'5 cc.	Olla	1h.	Ca mama	Calbiochem (ITisa)	OP09
-K-ras(Ab1)	kras	1:25	40μ :1 cc.	Olla+ saponina	1h.	piel normal	Calbiochem (ITisa)	OP24

8.4 SEGUIMIENTO

Una vez dado de alta el paciente, se remite a control ambulatorio en consultas externas del cirujano colorrectal para seguir el protocolo de seguimiento.

El protocolo de seguimiento durante el primer y segundo año consta de visitas cada tres meses realizándose historia y exploración clínica junto con determinación de marcadores tumorales (CEA y Ca 19.9) y con las exploraciones radiológicas indicadas en cada control.

Durante el tercer y cuarto año, los controles se realizan semestralmente, junto con los controles analíticos y radiológicos oportunos. A partir del quinto año. Se realiza una visita de control anual.

Si durante el seguimiento aparecen alteraciones clínicas, físicas, analíticas y/o radiológicas dependiendo de la localización primaria del tumor y de las alteraciones apreciadas, se toman las oportunas medidas para ampliar y concretar la información mediante otras exploraciones (TC, FCS, RMN, arteriografía, gammagrafía...) cuyo fin es el exacto diagnóstico de la recidiva en fase tributaria de tratamiento quirúrgico. Si se confirma la recidiva se indica cirugía cuando todas las pruebas complementarias muestran signos de resecabilidad.

El protocolo de seguimiento se indica en el ANEXO 3.

8.5 ALMACENAMIENTO Y CUSTODIA DE DATOS

Recogida de datos

Los datos fueron recogidos de forma prospectiva durante el seguimiento e introducidos en la base de datos de Microsoft Office Access realizada para tal fin.

Las variables recogidas en la hoja de recogida de datos en cada control se muestran en el ANEXO 4.

Los datos se actualizaban después de cada visita en consultas externas para su análisis estadístico posterior.

Tamaño de la muestra

La disponibilidad de la información relativa a los oncogenes fue en 212 pacientes consecutivos intervenidos de cáncer colorrectal. Al ser un estudio no inferencial no se realizó un cálculo *ad-hoc* para la realización de contrastes de hipótesis. No obstante, el

cálculo de la potencia de la muestra fue inferior al 80% para detectar diferencias en la supervivencia a largo plazo para cualquier de los oncogenes analizados. Esta limitación se discutirá más adelante.

8.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se expresaron mediante media o mediana según sigan distribución normal o no. Las variables categóricas se expresaron mediante frecuencias absolutas y porcentajes. Todas las variables inicialmente cuantitativas se recodificaron según criterios clínicos.

Para comparar proporciones (frecuencias) de variables cualitativas entre grupos se utilizaron métodos de contingencia: prueba de Chi-cuadrado.

Análisis de supervivencia

Se ha determinado la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad. La supervivencia acumulada se calculó mediante el método de Kaplan-Meier y se compararon los grupos mediante el test estadístico no paramétrico de Mantel-Cox (long-rank). La asociación de la positividad de los oncogenes en relación a la supervivencia ajustada por el resto de variables clínicamente relevantes se estimó mediante un modelo de Cox de riesgos proporcionales. El nivel de significación se estableció en $p < 0.05$.

Los datos se analizaron con el programa estadístico Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL V15.0 para Windows)

8.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital de Girona Dr. Josep Trueta. Los pacientes firmaron el consentimiento habitual para los enfermos diagnosticados de cáncer colorrectal y así mismo se les informó que se tomarían muestras del tumor para posibles estudios posteriores, siendo estos de forma totalmente anónima por parte del investigador, siendo cada paciente identificado por un número.

9. RESULTADOS

9.1 ESTUDIO VARIABLES CLÍNICAS

La edad media de los 212 pacientes es de 63.74 +/- 9.3 años. 124 pacientes (58.5%) son varones y 88 (41.5%) mujeres. El índice de masa corporal (IMC) medio es de 25 +/- 3.9 kg/m², destacando que en total 184 pacientes (86.8%) presentaban un IMC igual o menor de 30 kg/m².

La distribución por grupos de edad, se describe en la tabla 5. El grupo en el que hay una mayor incidencia de CCR es en el de la séptima década de la vida con un 45.8%. Del grupo de los mayores de 70 años hay 6 pacientes que tienen edad superior a 80 años.

Entre los antecedentes personales, destaca que 57 pacientes (26.9%) habían sido sometidos a un procedimiento quirúrgico sin relación con el tumor. Entre los pacientes intervenidos 12 (5.7%) habían sido sometidos a procedimientos quirúrgicos por otra neoplasia, siendo en 4 pacientes (1.9%) por neoplasias ginecológicas y en 2 (0.9%) por neoplasia de mama. También destaca entre los antecedentes personales que un total de 8 pacientes (3.8%) habían sido sometidos a resección de pólipos benignos.

La mediana del valor del CEA en el momento diagnóstico es de 4 ng/ml (rango:0.7-149.2). En el Ca19.9 la mediana es de 20 U/ml (rango:1-1200). La mediana de los valores en el postoperatorio fue del CEA de 1.5 ng/ml (rango:1-65) y en el CA 19.9 fue de 15 U/ml (rango:0-168).

La estancia media hospitalaria fue de 21,61 +/- 8,24 días (rango de 9-57), con una mediana de 20 días de ingreso.

En la tabla 5 se describen los datos clínico-patológicos. En la tabla 6 se muestran los distintos grupos de edad, distribuidos por décadas de vida, siendo la séptima década de vida la que incluye más pacientes.

Tabla 5. Datos clínico-patológicos.

Sexo: Varón	124 (58,5%)
Mujer	88 (41,5%)
Edad *	63,74 +/- 9.3 años
IMC *	25 +/- 3.9 kg/m ²
Antecedentes quirúrgicos	57 (26.9%)
Antecedentes pólipos	8 (3.8)
Antecedentes neoplásicos	12 (5,7)
CEA prequirúrgico **	4 ng/ml (0.7-149.2)
Ca 19.9 prequirúrgico **	20 U/ml (1-1200)
CEA postquirúrgico **	1.5 ng/ml (1-65)
Ca 19.9 postquirúrgico **	15 U/ml (0-168)
Localización: Colon derecho	51 (24.1%)
Colon izquierdo	91 (42.9%)
Recto	70 (33%)
Estancia hospitalaria*	21.6 +/- 8.2 días

* Media y desviación estándar (SD). ** Mediana y rango.

Tabla 6. Distribución de pacientes por grupos de edad.

	N	%
31 – 40 años	5	2.4
41 – 50 años	16	7.5
51 – 60 años	53	25
61 – 70 años	97	45.8
≥ 71 años	41	19.3

Sintomatología

En el momento diagnóstico todos los pacientes presentaron algún síntoma, 36 pacientes (17%) presentaron un solo síntoma clínico; 118 pacientes (55.7%) presentaron dos síntomas clínicos y 58 pacientes (27.3%) presentaron tres síntomas.

Los síntomas clínicos se describen en la tabla 7, destacando que el primer síntoma clínico más frecuente fue la rectorragia en 76 pacientes (35.8%) seguido del dolor abdominal en 42 casos (19.8%). El segundo síntoma clínico más frecuente referido por los pacientes fue igualmente la rectorragia en 38 casos (17.9%) seguido del estreñimiento en 27 casos (12.7%).

94 pacientes (44.3%) refirieron presentar un tercer síntoma, siendo en estos casos el más frecuente el síndrome tóxico en 26 casos (12.3%).

Tabla 7. Sintomatología clínica.

	Primer síntoma		Segundo síntoma		Tercer síntoma	
	N	%	N	%	N	%
Rectorragia	76	35.8	38	17.9	2	0.9
Abdominalgia	42	19.8	29	13.7	18	8.5
Anemia	21	9.9	14	6.6	4	1.9
Cambio ritmo intestinal	21	9.9	16	7.5	5	2.4
Diarrea	20	9.4	11	5.2	3	1.4
Estreñimiento	13	6.1	27	12.7	5	2.4
Síndrome tóxico	8	3.8	14	6.6	26	12.3
Masa abdominal	0	0	4	1.4	11	5.2
Suboclusión	4	1.9	4	1.9	11	5.2

9.2 ESTUDIO VARIABLES ANATOMOPATOLÓGICAS Y QUIRÚRGICAS

Las variables histopatológicas y quirúrgicas se describen en la tabla 8.

La localización tumoral más frecuente fue el colón izquierdo en 91 casos (42.9%), seguida del recto en 70 casos (33%) y el colón derecho en 51 casos (24.1). Las técnicas quirúrgicas en todos los casos fueron realizadas mediante laparotomía. En 80 casos los pacientes (37.7%) fueron sometidos a resección anterior de recto, 51 (24.1%) a hemicolectomía derecha, 47 (22.2%) a sigmoidectomía, 21 (9.9%) a hemicolectomía izquierda y finalmente 13 pacientes (6.1%) fueron sometidos a colectomía total.

Con la intención de conseguir una cirugía radical (R0), en dos pacientes se practicó resección de metástasis hepática. 22 pacientes (10.4%) presentaban extensión local-regional del tumor realizándose una resección en bloque para obtener la máxima radicabilidad. Los principales órganos afectados fueron la vejiga urinaria en 6 casos (2.8%), intestino delgado en 6 (2.8%), 3 casos (1.4%) en pared abdominal (1.4%) y 2 en uréter (0.9%).

Tabla 8. Variables histopatológicas y quirúrgicas

Cirugía:	
Hemicolectomía derecha	51 (24.1%)
Hemicolectomía izquierda	21 (9.9%)
Sigmoidectomía	47 (22.2%)
RAR*	80 (37.1%)
Colectomía total	13 (6.1%)
Tamaño tumoral (3D)	5.1 x 3.8 x 2 cm (Media) 1.8 x 1.5 x 1.3 cm (SD)
Distancia margen distal ***	4 (1-50) cm
Grado Histológico:	
Bien diferenciado	114 (53.8%)
Moderadamente diferenciado	89 (42%)
Pobremente diferenciado	9 (4.2%)
Pólipos sincrónicos	56 (26.4%)
Tubulares	28 (13.2%)
Vellosos	6 (2.8%)
Tubulo-vellosos	17 (8%)
Otros	5 (2.4%)
Ganglios aislados **	9.50 +/-6.1
Ganglios afectados **	1.25 +/- 2.3

* Resección Anterior de Recto. ** Media y SD. *** Mediana y rango.

Anatomía patológica

El tamaño tumoral medio en sus tres dimensiones (3D) fue de 5.1 x 3.8 x 2 cm. y con unos valores de desviación estándar respectivamente de +/-1.8 x +/-1.5 x +/-1.3 cm.

El valor de la mediana de la distancia del tumor hasta el borde de resección más próximo (margen distal) fue de 4 cm (rango: 1-50 cm.).

En 203 casos se trataba de un adenocarcinoma tipo intestinal (95.8%) y en 9 casos (4.2%) como adenocarcinoma mucinoso. Respecto al grado histopatológico, 114 eran bien diferenciados (53.8%), 89 moderadamente diferenciados (42%) y 9 pobremente diferenciados (4.2%).

En el estudio de la pieza tumoral 56 pacientes (26.4%) presentaban pólipos sincrónicos, siendo los más frecuentes los tubulares en 28 casos (13.2%) y después 17 tubulovillosos (8%).

La media de ganglios aislados en el global del CCR fue de 9,5 +/- 6.1 (rango:1-47). La media de ganglios aislados en el subgrupo de colon fue de 9.8 +/- 7.1, y en el subgrupo de recto de 8.8 +/- 5.4.

Respecto a los ganglios afectados de manera global en el CCR la media fue de 1.2 +/- 2.3 (rango: 0-13).

La media de ganglios afectados en colon fue 1.1 +/- 2.2 (rango: 0-13), y la media de ganglios afectados en recto de 1.5 +/- 2.5 (rango:0-13).

Los resultados de la afectación ganglionar según localización se exponen en la tabla 9.

Tabla 9. Afectación ganglionar según localización.

	Ganglios aislados *	Ganglios afectados *
Colon derecho y izquierdo	9.8 +/- 7.1 Rango: 1-47	1.1 +/- 2.2 Rango: 0-13
Recto	8.8 +/-5.4 Rango: 1-25	1.5 +/- 2.5 Rango: 0-13

* Media, SD y rango

Morbilidad

La morbilidad se indica en la tabla 10.

Durante la intervención quirúrgica hubo 7 complicaciones peroperatorias (3.3%). Se trató de 4 casos de lesión de bazo (1.9%) y 3 lesiones urinarias (1.4%).

Presentaron complicaciones postquirúrgicas 77 pacientes (36.1%). La complicación más frecuente ha sido la infección de herida en 24 casos (11.3%), a continuación fue la aparición de 10 fístulas intestinales (4.7%). En 12 casos (5.7%) fue necesaria una reintervención quirúrgica.

Tabla 10. Complicaciones postquirúrgicas.

	N	%
Infección de herida	24	11.3
Fístula intestinal	10	4.7
Neumonía	9	4.2
Íleo paralítico	9	4.2
Infección urinarias	7	3.3
Absceso intrabdominal	5	2.4
Cardiacos	4	1.8
Hemorragia intrabdominal	3	1.4
Fallos de sutura	2	0.9
Hemorragia digestiva	2	0.9
Oclusión intestinal	1	0.5
Evisceración	1	0.5
TOTAL	77	36.1

La valoración de la gravedad de las complicaciones según la clasificación de Clavien-Dindo (CD) se expone en la tabla 11 (Dindo et al, 2004).

Tabla 11. Complicaciones postquirúrgicas según Clasificación Clavien-Dindo.

	N	%
Grado CD I	24	11.3
Grado CD II	39	18.4
Grado CD IIIa	2	0.9
Grado CD IIIb	12	5.7
TOTALES	77	36.3

Clasificación TNM y estadios

En la tabla 12 se describen los resultados del estudio de extensión TNM y en la tabla 13 la distribución por estadios según clasificación American Joint Commission Cancer (AJCC) de tumores malignos, sexta edición, 2002 (Greene FL et al 2002).

En el sistema TNM, la extensión en infiltración tumoral más frecuente fue T4a en 123 paciente (58%), en 129 casos (60.8%) no hubo afectación ganglionar (N0), y solamente dos pacientes presentaban metástasis hepáticas que fueron resecaadas. El estadio más frecuente fue el IIb en 61 casos (28.8%) y a continuación el IIIb en 53 casos (25%). Realizando la agrupación de los subestadios según la AJCC quinta edición se identifican 98 casos de estadio II (46.3%), y 93 casos de estadio III (43.9%).

Tabla 12. Clasificación TNM

	N	%
T1	3	1.4
T2	17	8
T3	48	22.6
T4a	123	58
T4b	21	9.9
N0	129	60.8
N1a	25	11.8
N1b	35	16.5
N2a	14	6.6
N2b	9	4.2
M0	210	99.1
M1	2	0.9

Tabla 13. Clasificación por estadios.

	N	%
I	19	9
II a	37	17.5
II b	61	28.8
III a	1	0.5
III b	53	25
III c	39	18.4
IV a	2	0.9

9.3 ESTUDIO RECURRENCIA TUMORAL

En el momento de la fecha del último control, para cierre del estudio, del total de 212 pacientes incluidos, 56 (26.4%) presentaron recurrencia tumoral y 156 (73.6%) estaban libres de enfermedad. Durante el seguimiento 12 pacientes (5.7%) presentaron una neoplasia de colon metacrónica y 6 pacientes (2.9%) presentaron un segundo tumor sin relación con el colon y recto.

La recurrencia tumoral y las segundas neoplasias que fueron diagnosticadas durante el seguimiento se exponen en la tabla 14.

Tabla 14. Recurrencia y segundos tumores.

	N	%
No recurrencia	156	73.6
Recurrencia	56	26.4
Segundos tumores: Total	18	8.5
Neoplasia colon metacrónica	12	5.7
Otras localizaciones	6	2.8

La mediana del intervalo libre de enfermedad fue de 14.1 meses (rango: 3.4- 284.2). El intervalo libre de enfermedad más prolongado, 23 años y 6 meses, corresponde a un paciente diagnosticado de recidiva por metástasis hepática.

Los distintos tipos de recidiva se reflejan en la tabla 15. En 13 casos la recidiva fue local (23.8%), en 30 fueron metástasis (53.5%), en 10 carcinomatosis (17.8%) y en 3 casos la recidiva fue mixta, local y metástasis (5.3%). La recidiva local fue pélvica en 8 casos (14.3%) y en la línea de sutura en 5 (8.9%).

La metástasis más frecuente fue la afectación hepática única en 22 pacientes (39.2%). Mientras que el resto de metástasis fueron pulmonares en 3 pacientes (5.3%), en 2 (3.6%) en órganos ginecológicos, 2 (3.6%) cutáneas, y un caso de metástasis cerebral (1.8%).

En 19 pacientes (33.9%) se consiguió un rescate quirúrgico de la recidiva, mediante cirugía radical. Según el tipo de recurrencia el rescate quirúrgico se realizó en 5 casos de recidiva locorregional, en 6 enfermos con recidiva única hepática y en un caso de recidiva locorregional y afectación metastásica hepática.

Y en el grupo restante de enfermos con recurrencia se realizó el siguiente tratamiento: en 5 pacientes (8.94%) solo se efectuó cirugía paliativa y, 32 pacientes (57.1%) fueron tributarios solamente de tratamiento médico paliativo.

Tabla 15. Tipos de recurrencia.

	N	%
Recidiva local: Total	13	23.2
Pélvica	8	14.3
Línea de sutura	5	8.9
Metástasis: Total	30	53.5
Hígado	22	39.2
Pulmón	3	5.3
Órganos ginecológicos	2	3.6
Piel	2	3.6
Cerebral	1	1.8
Recidiva local + metástasis	3	5.3
Pélvica + Hígado	2	3.6
Pélvica + Pulmón	1	3.6
Carcinomatosis	10	17.8

9.4 ESTUDIO ONCOGENES

Estudio global de oncogenes.

En la tabla 16 se muestra la positividad global de los distintos oncogenes evaluados.

El oncogén que resultó positivo con más frecuencia de manera global fue el p53 en 80 casos (37.7%), después fue el Nm23 en 64 casos (30.2%) a continuación el oncogén APC en 44 casos (20.8%) y el menos frecuente fue el Kras en 39 casos (18.4%)

Tabla 16. Positividad global de oncogenes

	N	%
P53	80	37.7
Nm23	64	30.2
APC	44	20.8
Kras	39	18.4

Estudio individual y asociaciones de oncogenes

En la tabla 17 se exponen la positividad de los oncogenes de manera individual y en distintas asociaciones. En general los oncogenes p53, kras, APC y/o nm23 resultaron positivos en 138 muestras de tejido tumoral (65.4%). Y porcentaje de asociaciones fue del 30.4%.

El oncogén p53 fue el que se aisló de manera individual más frecuente en 35 casos (16.5%) y el menos frecuente el oncogén Kras solamente en 5 casos (2.4%). La

asociación de oncogenes más frecuente fue en 11 (5,2%) casos la combinación p53 y APC y también con 11 casos se aisló la combinación p53 y Nm23.

Tabla 17. Positividad oncogenes individual y en asociación.

	N	%
p53	35	16.5
Nm23	21	9.9
APC	10	4.8
Kras	8	3.8
p53 + Kras	5	2.4
p53 + Nm23	11	5.2
p53 + APC	11	5.2
Kras + Nm23	8	3.8
Kras + APC	3	1.4
APC + Nm23	6	2.9
p53 + Nm23 + Kras	6	2.9
P53 + Nm23 + APC	5	2.4
p53 + Kras + APC	2	0.9
Nm23 + Kras + APC	2	0.9
P53 + Kras + Nm23 + APC	5	2.4

9.4.1 ESTUDIO ONCOGÉN P53

En la tabla 18 se muestran los resultados del estudio de la positividad del oncogén p53 en relación con las distintas variables clínicas. En el estudio del oncogén p53 y las variables clínicas no se encontró asociación estadísticamente significativa excepto para la localización tumoral (0.002).

El gen es positivo en un 41.1% de los hombres y en un 33% de las mujeres. Por edad es más frecuente en la séptima y octava década de la vida con un 39 % de positividad. En el grupo de pacientes con un IMC menor de 30 kg/m² se encuentra presente en un 39.1% y en el grupo de 30 kg/m² o superior en un 28.6%.

Respecto al tipo patológico se halla presente en un 39.4% de los adenocarcinomas. Cuando estudiamos el estadio tumoral la positividad es del 26.3% en el estadio I, del 41.8% en el estadio II, 34.3% en el estadio IV y del 100% del estadio IV, es el único oncogén que ha resultado positivo en los tipo mucinoso. En los marcadores tumorales no hay diferencias entre los valores de normalidad ni del CEA ni del CA 19.9.

El análisis de la determinación del oncogén p53 en función de la localización tumoral, la asociación estadística es significativa con una P=0.002). En el cáncer de recto el oncogén p53 es positivo en un 51.4% y un 37.4% del cáncer de colon izquierdo.

Tabla 18. Oncogén p53 y variables clínico-patológicas.

		p53 positivo		p53 negativo		P
		N	%	N	%	
Sexo	Hombre	51	41.1	73	58.9	0.226
	Mujer	29	33	59	67	
IMC (kg/m²)	< 30	72	39.1	112	60.9	0.283
	≥ 30	8	28.6	20	71.4	
Edad (años)	31-40	2	40	3	60	0.978
	41-50	6	37.5	10	62.5	
	51-60	18	34	35	66	
	61-70	38	39.2	59	60.8	
	71-86	16	39	25	61	
Localización	Colon derecho	10	19.6	41	80.4	0.002
	Colon izquierdo	34	37.4	57	62.6	
	Recto	36	51.4	34	48.6	
Tipo patológico	Adenocarcinoma	80	39.4	123	60.6	0.058
	Mucinoso	0	0	9	100	
Estadío	I	5	26.3	14	73.7	0.139
	II	41	41.8	57	58.2	
	III	32	34.4	61	65.6	
	IV	2	100	0	0	
Marcadores tumorales	CEA ≤ 5 ng/ml	53	39	83	61	0.620
	CEA > 5 ng/ml	27	35.5	49	64.5	
	Ca 19.9 ≤ 37	58	38.4	93	61.6	0.792
	Ca 19.9 > 37	22	36.1	39	63.9	

9.4.2 ESTUDIO ONCOGÉN KRAS

En la tabla 19 se muestran los resultados del estudio de la positividad del oncogén Kras en las distintas variables clínicas. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre las variables clínicas y la presencia del oncogén.

En el caso del oncogén Kras no se han hallado ningún tipo de diferencia estadística entre la presencia del gen o no comparándolo con las variables clínicas.

Es más frecuente en los hombres, se determina en un 19.4 % en los hombres y en las mujeres solamente un 17%. En los pacientes que presentan un IMC menor a 30 kg/m² el gen está presente en un 17.9% de los casos y en los casos de obesidad grado I ha dado positividad en un 21.4%. En la séptima década de vida es cuando el gen se halla de manera más frecuente, en un 21.6% de los casos. Es más frecuente en el recto, un 21.4% de los casos y en los estadios I y III con una positividad del 21.1% y del 21.5% respectivamente. Y en los marcadores tumorales el porcentaje de positividad es superior en el Ca 19.9 en un 18% de los casos en que el marcador es patológico.

Tabla 19. Oncogén Kras y variables clínico-patológicas.

		Kras positivo		Kras negativo		P
		N	%	N	%	
Sexo	Hombre	24	19.4	100	80.6	0.669
	Mujer	15	17	73	83	
IMC (kg/m²)	< 30	33	17.9	151	82.1	0.657
	≥ 30	6	21.4	22	78.6	
Edad (años)	31-40	0	0	5	100	0.550
	41-50	4	25	12	75	
	51-60	8	15.1	45	84.9	
	61-70	21	21.6	76	78.4	
	71-86	6	14.6	35	85.4	
Localización	Colon derecho	6	11.8	45	88.2	0.361
	Colon izquierdo	18	19.8	73	80.2	
	Recto	15	21.4	55	78.6	
Tipo patológico	Adenocarcinoma	39	19.2	164	80.8	0.347
	Mucinoso	0	0	9	100	
Estadío	I	4	21.1	15	78.9	0.623
	II	15	15.3	83	84.7	
	III	20	21.5	73	78.5	
	IV	0	0	2	100	
Marcadores tumorales	CEA ≤ 5 ng/ml	27	19.9	109	80.1	0.464
	CEA > 5 ng/ml	12	15.8	64	84.2	
	Ca 19.9 ≤ 37	28	18.5	123	81.5	0.914
	Ca 19.9 > 37	11	18	50	82	

9.4.3 ESTUDIO ONCOGÉN NM23

En la tabla 20 se recoge el estudio de la positividad del oncogén Nm23 en relación a las variables clínicas. En el estudio estadístico no se encontró asociación estadísticamente significativa entre las variables y el oncogén.

En un 29.8% de los hombres el oncogén resultó positivo y en las mujeres un 30.7. En este oncogén ha resultado ser más frecuente en la quinta década con un 43.8% de positividad. Comparando el IMC es más frecuente en el grupo de paciente que presentan un IMC inferior a 30 kg/m^2 con una positividad del 30.7%. Relacionando el oncogén con la localización sigue siendo más frecuente en el recto con una positividad del 32.9% pero seguido del colon izquierdo con un 31.9% y en el colon derecho es el más frecuente de todos los oncogenes del estudio, con una positividad del 23.5%.

Relacionando con las variables anatomopatológicas ha dado positividad en un 30% de los adenocarcinomas y en el oncogén Nm23 ha dado positivo en el tipo mucinoso en tres casos que representa un 37.5%. En el estudio de los estadios clínicos es más frecuente el estadio I en un 47.4% de los casos. Y la relación con los marcadores tumorales hay una tendencia a positividad en un 32.8% de los casos de Ca19.9 es superior a 37 U/ml.

Tabla 20. Oncogén Nm23 y variables clínico-patológicas.

		Nm23 positivo		Nm23 negativo		P
		N	%	N	%	
Sexo	Hombre	37	29.8	87	70.2	0.895
	Mujer	27	30.7	61	69.3	
IMC (kg/m²)	< 30	57	31	127	69	0.21
	≥ 30	7	25	21	75	
Edad (años)	31-40	2	40	3	60	0.225
	41-50	7	43.8	9	56.3	
	51-60	10	18.9	43	81.1	
	61-70	30	30.9	67	69.1	
	71-86	15	36.6	26	63.4	
Localización	Colon derecho	12	23.5	39	76.5	0.489
	Colon izquierdo	29	31.9	62	68.1	
	Recto	23	32.9	47	67.1	
Tipo patológico	Adenocarcinoma	61	30	142	70	0.727
	Mucinoso	3	37.5	6	62.5	
Estadío	I	9	47.4	10	52.6	0.215
	II	31	31.6	67	68.4	
	III	24	25.8	69	74.2	
	IV	0	0	2	100	
Marcadores tumorales	CEA ≤ 5 ng/ml	43	31.6	93	68.4	0.544
	CEA > 5 ng/ml	21	30.2	55	72.4	
	Ca 19.9 ≤ 37 U/ml	44	29.1	107	70.9	0.553
	Ca 19.9 > 37 U/ml	20	32.8	41	67.2	

9.4.4 ESTUDIO ONCOGÉN APC

En la tabla 21 se recoge el estudio de la positividad del oncogén APC en relación a las variables clínicas. En el estudio estadístico no se encontró asociación estadísticamente significativa entre las variables clínicas y el oncogén.

Como en el oncogén Nm23 también es más frecuente en las mujeres en un 21.6% de los casos y en los hombres un 20.2%. En los grupos de edad no se halla positividad en ninguno de los casos de la cuarta década y en el resto es más frecuente en la quinta década en un 31.3% de los casos. En la relación con el IMC se halla positividad en el grupo de pacientes con un IMC menor de 30 kg/m², en un 21.7% de los casos; y en el grupo de IMC superior o igual a 30 kg/m² se halla positividad en solo en un 14.3% de los casos.

En la localización tumoral, igual que en el resto de oncogenes del estudio es más frecuente la positividad en el recto en un 24.3%, siendo el segundo más frecuente en el colon derecho en un 21.6% de los casos.

En el estudio de las variables anatomopatológicas también ha dado positividad en un caso de tipo mucinoso en que representaría un 12.5% de los casos, y en un 21.2 de los adenocarcinomas. En el estudio por estadios la tendencia es a ser más frecuente en los estadios I, en el que se halla positividad en un 26.3% de los casos, seguido del estadio II en un 22.4% de los casos.

Y en el estudio de los marcadores tumorales en el estudio del oncogén APC es más frecuente en todos los casos de normalidad del marcador tumoral.

Tabla 21. Oncogén APC y variables clínico-patológicas.

		APC positivo		APC negativo		P
		N	%	N	%	
Sexo	Hombre	25	20.2	99	79.8	0.800
	Mujer	19	21.6	69	78.4	
IMC (kg/m²)	< 30	40	21.7	144	78.3	0.365
	≥ 30	4	14.3	24	85.7	
Edad (años)	31-40	0	0	5	100	0.639
	41-50	5	31.3	11	68.7	
	51-60	10	18.9	43	81.1	
	61-70	20	20.6	77	79.4	
	71-86	9	22	32	78	
Localización	Colon derecho	11	21.6	40	78.4	0.575
	Colon izquierdo	16	17.6	75	82.4	
	Recto	17	24.3	53	75.7	
Tipo patológico	Adenocarcinoma	43	21.2	160	78.8	0.735
	Mucinoso	1	12.5	8	87.5	
Estadío	I	5	26.3	14	73.7	0.706
	II	22	22.4	76	77.6	
	III	17	18.3	76	81.7	
	IV	0	0	2	100	
Marcadores tumorales	CEA ≤ 5 ng/ml	31	22.8	105	77.2	0.327
	CEA > 5 ng/ml	13	17.1	63	82.9	
	Ca 19.9 ≤ 37 U/ml	33	21.8	118	78.2	0.520
	Ca 19.9 > 37 U/ml	11	18	50	82	

9.5 ESTUDIO SUPERVIVENCIA

9.5.1 ESTUDIO SUPERVIVENCIA POR SEXO

Desde la fecha de inicio del estudio, el 1 de enero de 1989, hasta su finalización el 31 diciembre de 2014, la supervivencia global que se obtiene es del 25% (53 pacientes).

Analizando la supervivencia global por lustros obtenemos que es del 62.7% a los 5 años, a los 10 años del 41.3%, a los 15 años del 34.2% y a los 20 años del 26.4%. El primer paciente de la serie falleció a los 7 meses después de la intervención quirúrgica.

La supervivencia de los pacientes que no presentaron recidiva por lustros fue del 80.1% a los 5 años, del 53% a los 10 años, del 44.6% a los 15 años y del 32.6% a los 20 años.

Separando en subgrupos por sexo se observa una supervivencia similar, con unos resultados de supervivencia global del 23 % en hombres y del 24.3% en mujeres.

En la tabla 22 se expresan los resultados de supervivencia global y por sexos. En las figuras 4 y 5 se observan las gráficas de supervivencia global y por sexo.

En la tabla 23 se muestra el tiempo de seguimiento analizado, se obtuvo un tiempo medio de 10.52 años, con una DE de 8.3 años y un rango 0.53 – 27.15 años. La distribución del tiempo de seguimiento se muestra en la figura 6.

Tabla 22. Supervivencia global y por sexo.

	N	%	Mediana	IC 95%**	P
Supervivencia global	53	25	7 *	5.1 - 8.9	
Hombres	29	23	7.1 *	4.8 - 9.5	0.854
Mujeres	24	27.3	6.7*	4.4 - 8.9	

*Años **Intervalo de confianza al 95% (IC 95%)

Figura 4. Supervivencia global

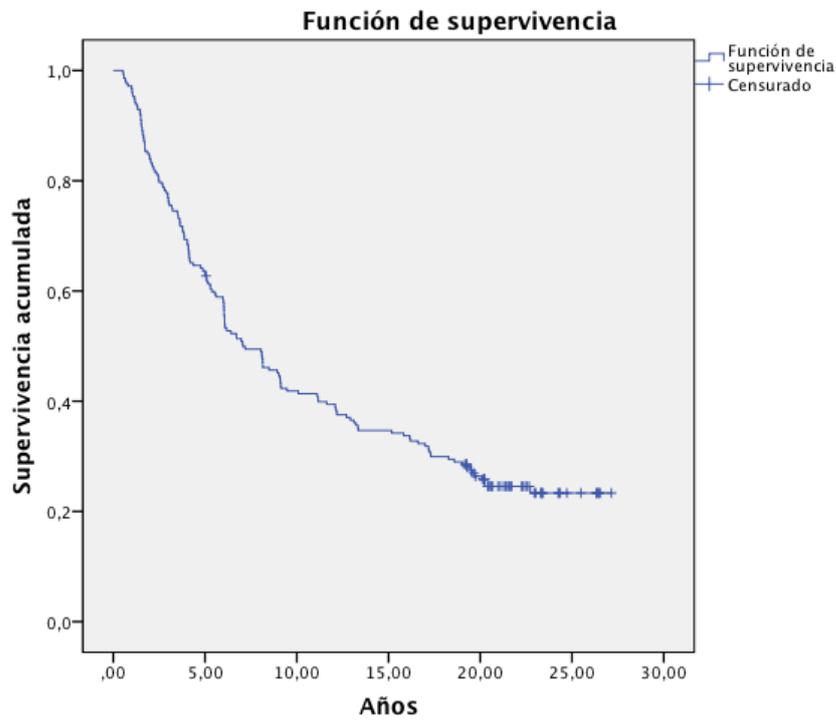


Figura 5. Supervivencia por sexo

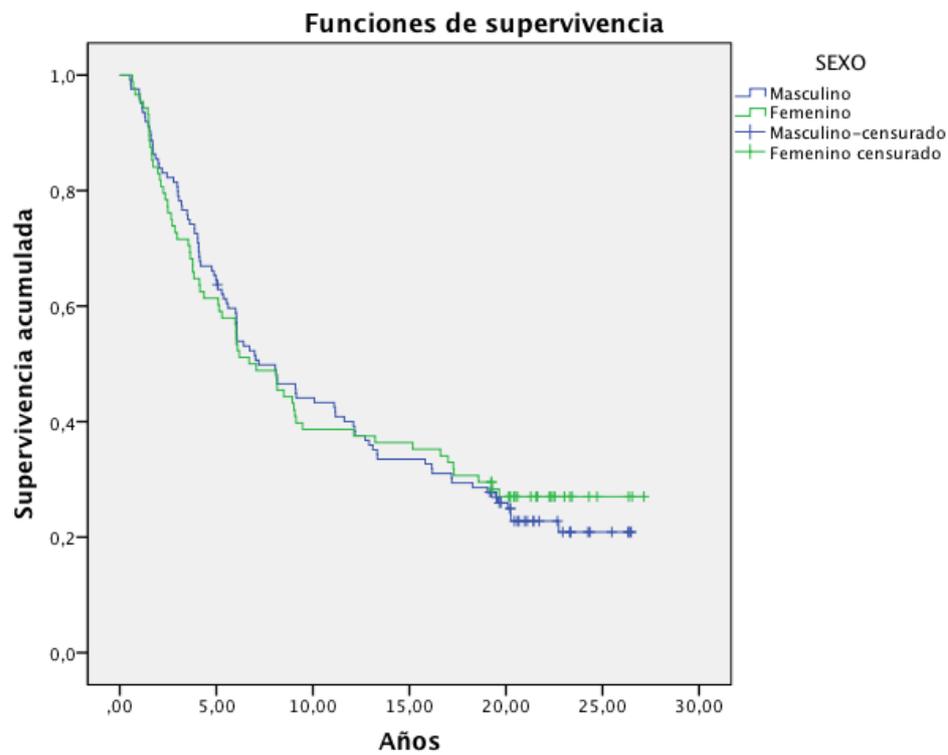
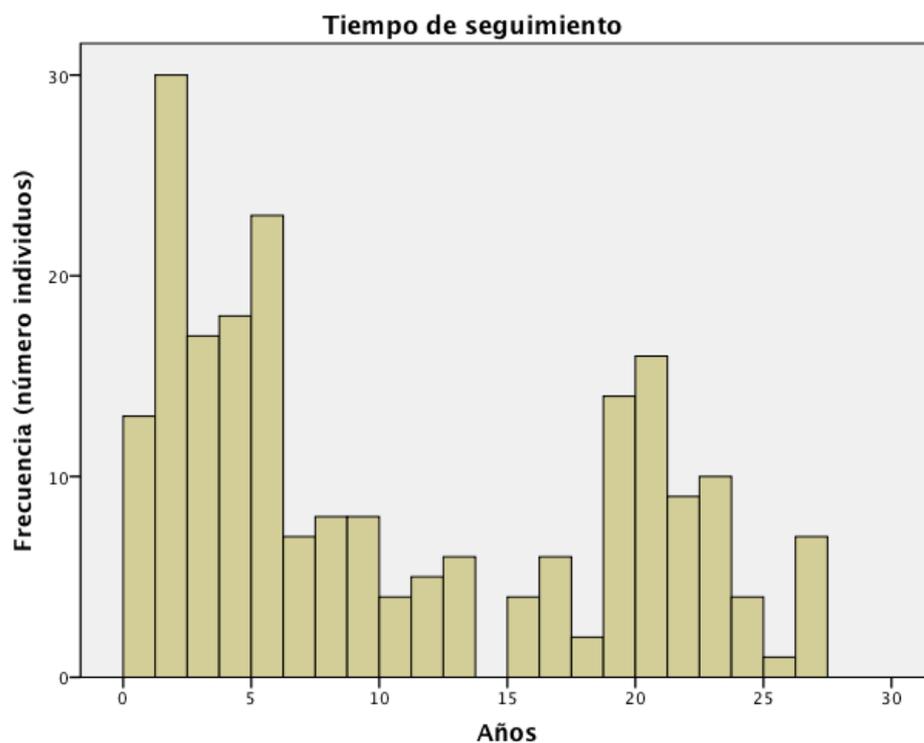


Tabla 23. Resultados descriptivos de tiempo de seguimiento en años

N	212	
Media	10.52	
Desviación Estándar (DE)	8.30	
Mínimo	0.53	
Máximo	27.15	
Percentiles	25%	3.21
	50%	7.05
	75%	19.43

Figura 6. Distribución del tiempo de seguimiento



9.5.2 ESTUDIO SUPERVIVENCIA POR ESTADIOS

En la tabla 24 se observan las supervivencias por estadios según la clasificación de la AJCC 5a edición, y su representación gráfica en la figura 7.

No se observan diferencias significativas, disminuyendo la mediana de supervivencia a medida que se presentan estadios más avanzados, siendo de 9 años en el estadio I y de 5.6 años en el estadio III. El porcentaje de pacientes vivos al final del estudio en los estadios I, II y III son similares.

El estudio de la supervivencia por estadios y lustros observamos que a partir de los 10 años la supervivencia se mantiene más estable que en los primeros 10 años. Los resultados se exponen en la tabla 25.

En la tabla 26 se muestran las supervivencias globales por estadios según clasificación de la AJCC 6a edición. Su presentación gráfica se muestra en la figura 8.

Tabla 24. Supervivencia por estadios AJCC 5a ed. en años

Estadio	N	%	Mediana	IC 95%*	P
I	5	26.3	9	0 - 18.7	0.838
II	24	24.5	7.2	4.8 - 9.5	
III	24	25.8	5.6	2.8 – 8.3	
IV	0	0	4		

*Intervalo de confianza al 95% (IC 95%)

Figura 7. Supervivencia por estadios. AJCC 5a ed.

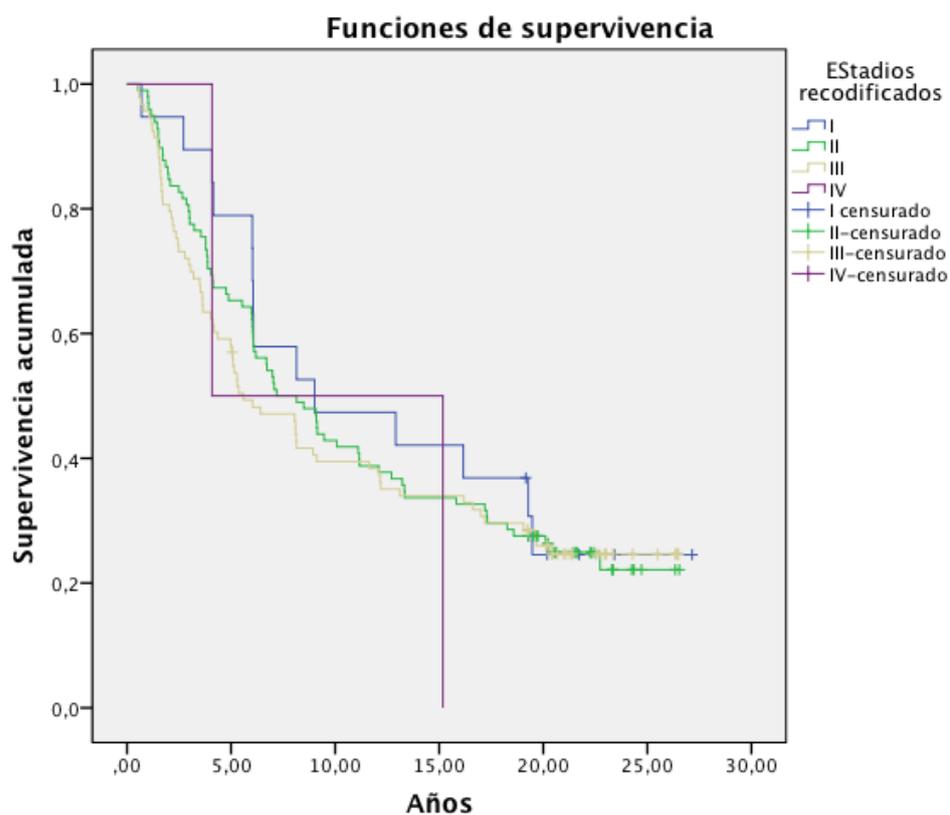


Tabla 25. Supervivencia por estadios según clasificació AJCC 5ª edicion por lustros.

Tiempo	Supervivencia (%) por estadios			
	I	II	III	IV
5 años	73.7	64.3	58.1	50
10 años	47.4	41.8	39.5	50
15 años	24.6	33.7	34.0	0
20 años	24.6	27.6	26.0	0

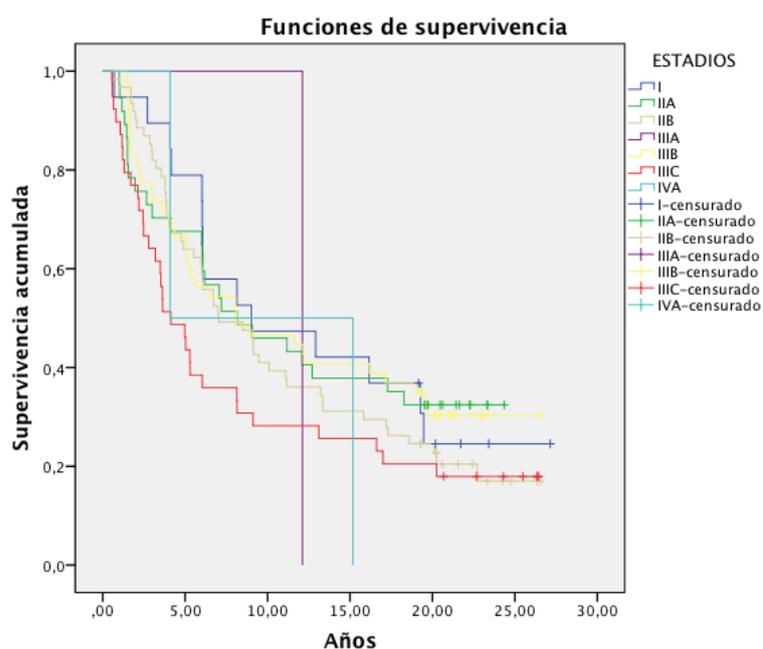
En el estudio de supervivencia por estadíos según la clasificación de la AJCC 6a edición no hay diferencias significativas. En el estadio III es donde se exponen resultados con mayores diferencias, siendo la mediana en el estadio IIIb de 8 años y en el IIIc de 4.1 años.

Tabla 26. Supervivencia por estadíos por según AJCC 6a ed. en años

Estadio	N	%	Mediana	IC 95%*	P
I	5	26.3	9.0	0 -18.7	0.485
IIa	12	32.4	8.1	2.2 – 14	
IIb	12	19.7	7	3.7 – 10.3	
IIIa	0	0			
IIIb	17	32.1	8.0	1 – 15.1	
IIIc	7	17.9	4.1	2.3 – 5.9	
IV	0	0	4		

*Intervalo de confianza al 95% (IC 95%)

Figura 8. Supervivencia por estadíos por según AJCC 6a ed. en años



9.5.3 ESTUDIO SUPERVIVENCIA POR SUBGRUPOS DE EDAD

El estudio de la supervivencia global relacionada por subgrupos de edad encontramos que hay diferencias significativas ($P < 0.05$). En la tabla 27 se observan los resultados del estudio de la edad. La mediana de la supervivencia tiende a disminuir con la edad siendo evidente a partir de la séptima década de vida. En la cuarta y quinta década de vida no se muestran resultados de mediana y IC95% debido al escaso número de pacientes en estos subgrupos de edad.

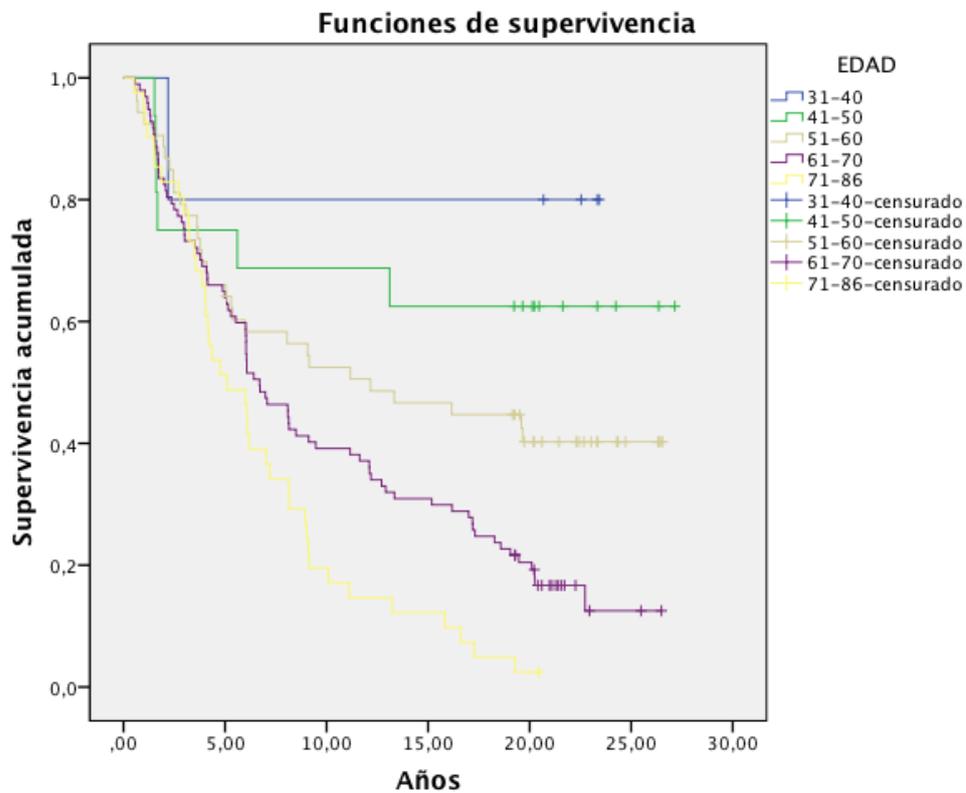
En la figura 9 se muestran las curvas de supervivencia evidenciándose las diferentes supervivencias detalladas en la tabla.

Tabla 27. Supervivencia relacionada por subgrupos de edad en años

Edad	N	%	Mediana	IC 95%*	P
31-40	4	80			<0.05
41-50	10	62.5			
51-60	22	41.5	12.2	2.7 – 21.2	
61-70	16	16.5	6.7	5 – 8.3	
71-86	1	2.4	5.1	2.7 – 7.5	

*Intervalo de confianza al 95% (IC 95%)

Figura 9. Supervivencia por subgrupos de edad



9.5.4 SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE LA OBESIDAD

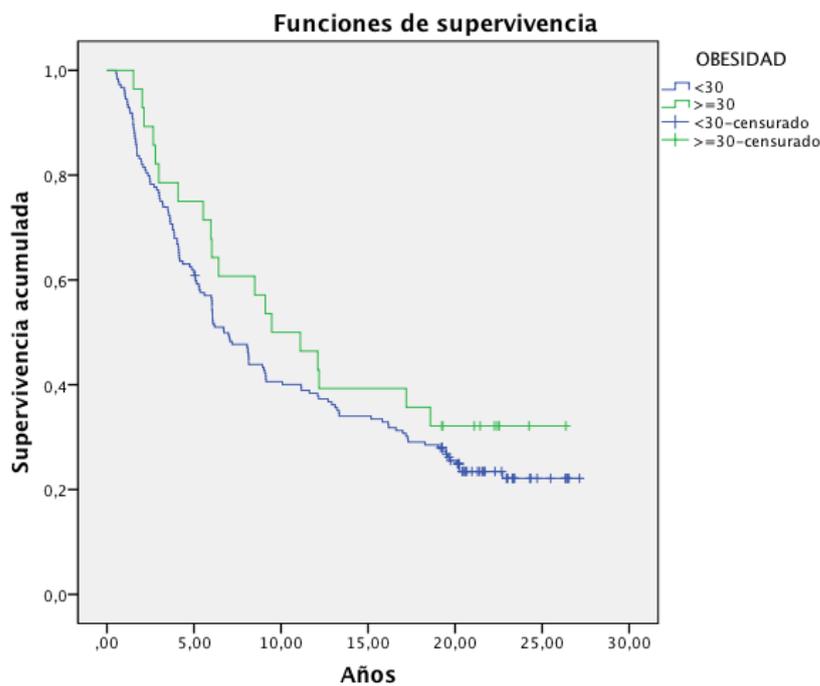
Los resultados de la supervivencia global en relación a la obesidad se observan en la tabla 28 y en la figura 10. No se objetivan diferencias significativas, observándose una tendencia a una supervivencia superior en pacientes con $IMC \geq 30$, presentando una mediana de 9.4 años.

Tabla 28. Supervivencia y obesidad (años)

IMC	N	%	Mediana	IC 95%*	P
<30	44	23.9	6.7	5.2 – 8.2	.274
≥30	9	32.1	9.4	4.8 – 14.2	

*Intervalo de confianza al 95% (IC 95%)

Figura 10. Supervivencia y obesidad



9.5.5 SUPERVIVENCIA SEGÚN NIVELES BASALES DE CEA

En la tabla 29 se refieren los datos sobre la supervivencia global en relación a los valores del CEA. No se observa correlación estadísticamente significativa. Pero se puede observar la tendencia a una mejor supervivencia en los pacientes con valores ≤ 5 ng/ml, con una mediana de 8.1 años frente a los 6 años cuando presentan valores

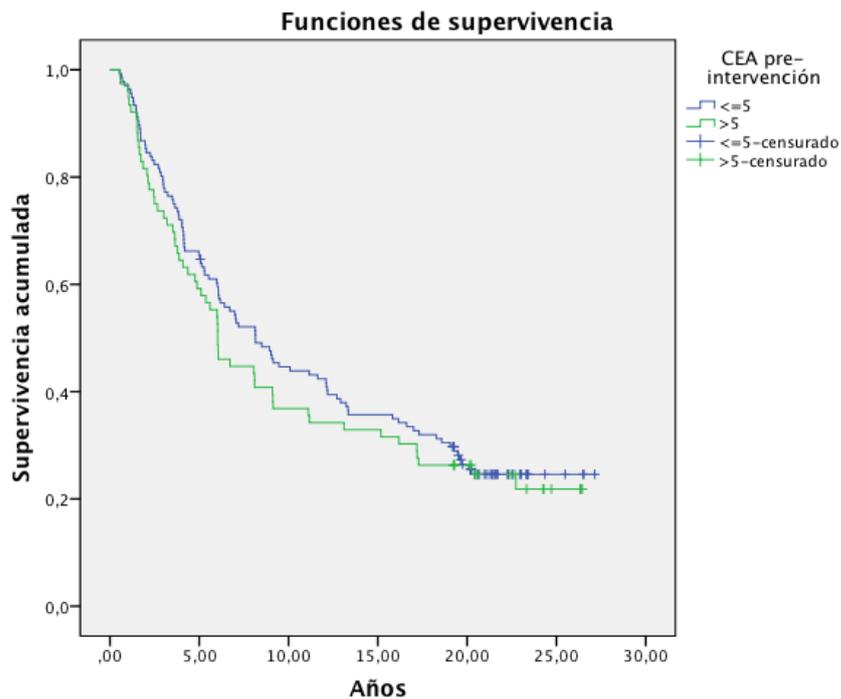
superiores a 5. En la grafica de supervivencia se observan las curvas practicamente iguales (Figura 11).

Tabla 29. Supervivencia según niveles de CEA (años)

CEA	N	%	Mediana	IC 95%*	P
≤ 5 ng/ml	35	25.7	8.1	5.9 – 10.4	0.459
>5 ng/ml	18	23.7	6	4.8 – 7.2	

*Intervalo de confianza al 95% (IC 95%)

Figura 11. Supervivencia según niveles de CEA.



9.5.6 SUPERVIVENCIA SEGÚN NIVELES BASALES DE CA19.9

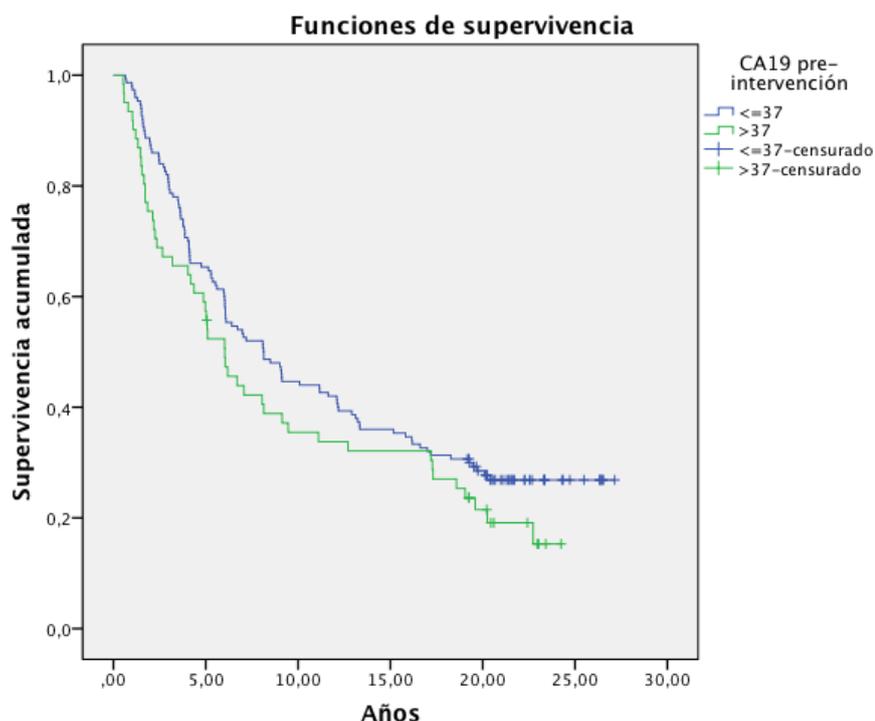
En la tabla 30 se refieren los datos sobre la supervivencia global en relación a los valores del Ca19.9, prácticamente no difieren a los obtenidos en el análisis del CEA. Tampoco se observa correlación estadísticamente significativa, y se observan los mismos valores de mediana que para el análisis del CEA. En la figura 12 se observan las curvas prácticamente iguales.

Tabla 30. Supervivencia global y Ca19.9 (años)

Ca 19.9	N	%	Mediana	IC 95%*	P
≤ 37 U/ml	41	27.3	8.1	5.8 – 10.4	0.120
>37 U/ml	12	19.7	6	4.2 – 7.8	

*Intervalo de confianza al 95% (IC 95%)

Figura 12. Supervivencia según Ca 19.9



9.5.7 SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE LA POSITIVIDAD A P53

Comparando relación entre la supervivencia y la presencia de oncogén p53 positivo o negativo no se obtiene asociación estadísticamente significativa, pero en el análisis de la mediana de supervivencia global observamos una supervivencia superior en los pacientes con el oncogen negativo, que es del 8.1 años, frente a los 6.1 años de los pacientes con el gen negativo.

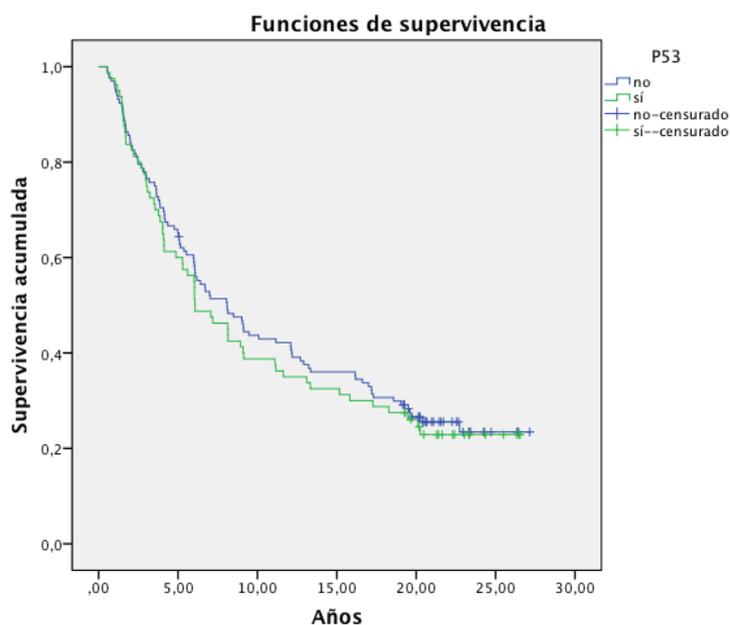
En la tabla 31 y figura 13 se describen los resultados.

Tabla 31. Supervivencia en función de la positividad a p53 (años)

P53	N	%	Mediana	IC 95%*	P
Positivo	19	23.8	6.1	3.7 – 8.3	0.610
Negativo	34	25.8	8.1	5.7 – 10.4	

*Intervalo de confianza al 95% (IC 95%)

Figura 13. Supervivencia en función de la positividad a p53 (años)



9.5.8 SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE LA POSITIVIDAD A KRAS

En el análisis de la relación de la supervivencia global y el oncogén kras, los resultados se parecen a los del análisis del oncogen p53. Encontramos una mejor supervivencia en los pacientes con el kras negativo, que presentan una mediana de 8 años, y cuando es negativo presentan una supervivencia peor con una mediana de 6.7 años.

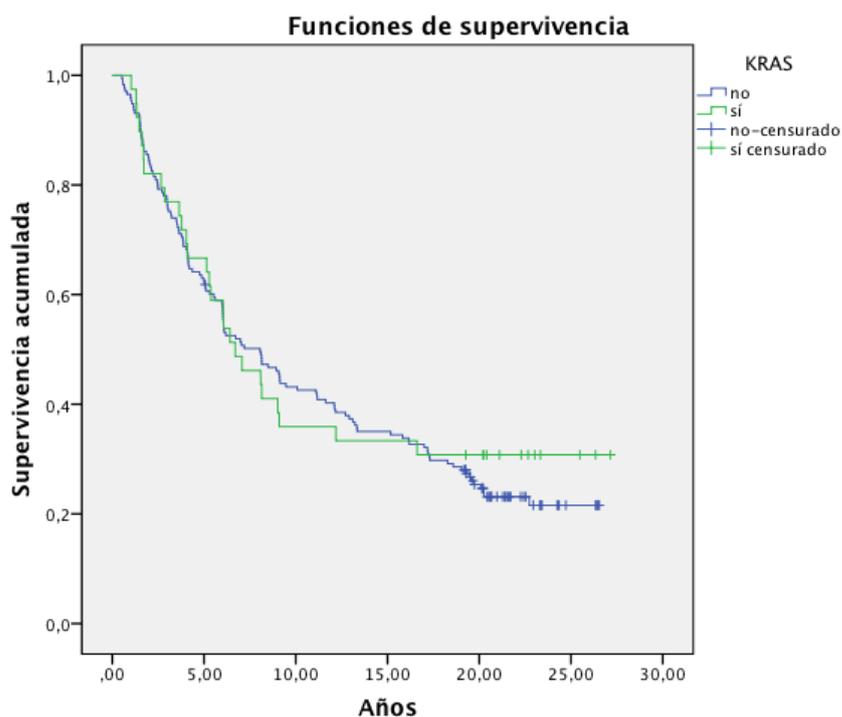
Los resultados se expresan en la tabla 32 y en la figura 14.

Tabla 32. Supervivencia en función de la positividad a Kras (años)

Kras	N	%	Mediana	IC 95%*	P
Positivo	12	30.8	6.7	4.2 – 9.2	0.642
Negativo	41	23.7	8	5.8 – 10.2	

*Intervalo de confianza al 95% (IC 95%)

Figura 14. Supervivencia en función de la positividad a Kras (años)



9.5.9 SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE LA POSITIVIDAD A NM23

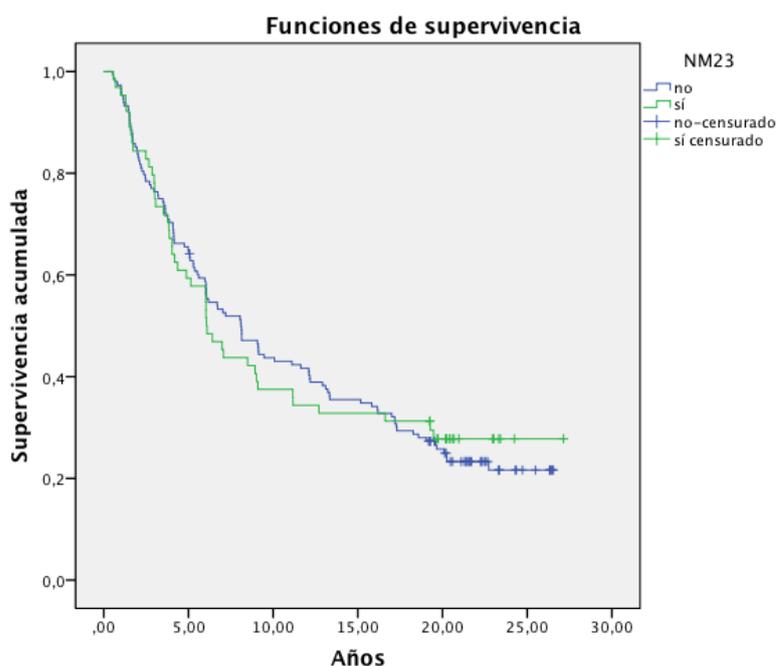
Con el análisis del oncogén nm23 nos encontramos igualmente con unos resultados muy parecidos a los objetivados para el p53 y el kras. La ausencia del oncogen predice una mejor supervivencia però sin una significación estadística positiva. La mediana de supervivencia es del 8.1 años en los resultados negativos y del 6.7 años para oncogen positivo. Los resultados se expresan en la tabla 33 y en la figura 15.

Tabla 33. Supervivencia en función de la positividad a Nm23 (años)

Nm23	N	%	Mediana	IC 95%*	P
Positivo	18	28.1	6.7	5 – 7.1	0.926
Negativo	35	23.6	8.1	5.8 – 10.4	

*Intervalo de confianza al 95% (IC 95%)

Figura 15. Supervivencia en función de la positividad a Nm23 (años)



9.5.10 SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE LA POSITIVIDAD A APC

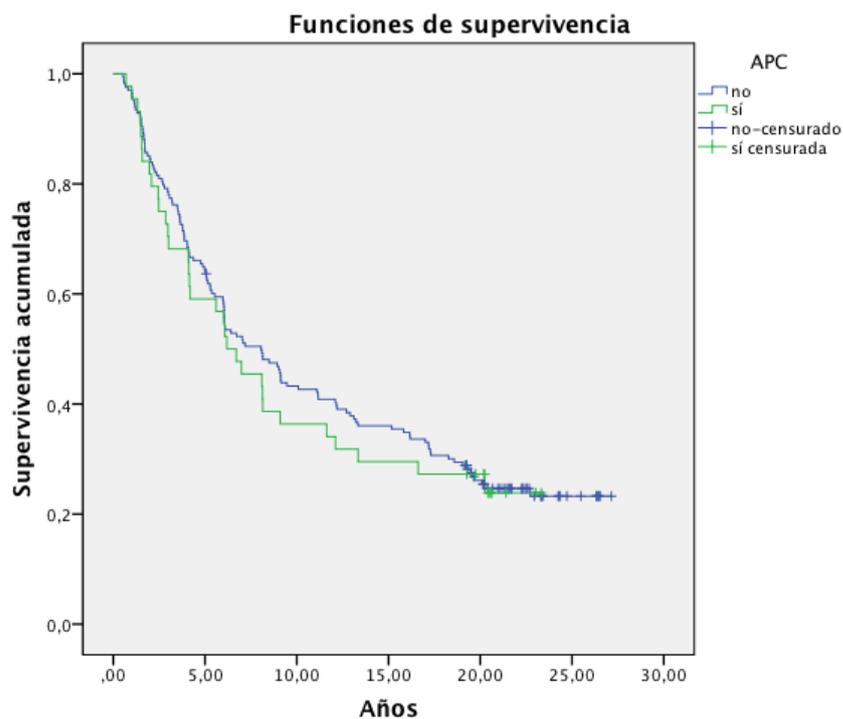
Y para la correlación del APC con la supervivencia global, su análisis nos muestra los mismos resultados que los anteriores genes, ausencia de asociación estadísticamente significativa, y una tendencia a una mejor supervivencia cuando el gen es negativo, con una mediana de 8 años frente a los 6 años cuando el oncogen es positivo. Los resultados se expresan en la tabla 34 y en la figura 16.

Tabla 34. Supervivencia en función de la positividad a APC (años)

APC	N	%	Mediana	IC 95%*	P
Positivo	11	25	6.2	3.5 – 8.9	0.696
Negativo	42	25	8	5.9 – 10.2	

*Intervalo de confianza al 95% (IC 95%)

Figura 16. Supervivencia en función de la positividad a APC (años).



9.6 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En el análisis multivariado, la única variable estadísticamente significativa asociada con un peor pronóstico fue la edad independientemente de la presencia de oncogenes, estadio, sexo y niveles de marcadores tumorales. El resultado obtenido fue de $P < 0.05$ con IC 95% de 1.04 – 1.085 y HR de 1.063.

Las variables que presentan una mayor supervivencia, pero sin ser estadísticamente significativas son el nm23, kras positivos, y ser mujer. En las demás variables del estudio multivariante la supervivencia sería menor.

Los resultados del análisis multivariante se refieren en la tabla 35.

9.7 CREACIÓN ÍNDICE PRONÓSTICO DE SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO EN EL CCR EN RELACIÓN A LA EXPRESIÓN “IN SITU” DE LOS ONCOGENES.

En el análisis univariante y multivariante al no encontrarse asociaciones estadísticamente significativas entre los oncogenes y los factores pronósticos no se valoró la posibilidad de calcular un índice pronóstico que tuviera en cuenta los oncogenes y sus posibles asociaciones. Se hubiese calculado el índice pronóstico si hubiesen salido los oncogenes como factores pronósticos independientes.

Tabla 35. Análisis multivariante.

	HR*	95,0% IC para Hazard Ratio		P
		Inferior	Superior	
P53	1.130	0.810	1.578	0.472
KRAS	0.877	0.563	1.368	0.564
NM23	0.980	0.673	1.428	0.917
APC	1.025	0.689	1.523	0.904
Estadíos				
II	1.101	0.604	2.007	0.754
III	1.317	0.711	2.441	0.382
IV	1.122	0.237	5.316	0.885
Edad	1.063	1.042	1.085	0.000
Mujer	0.994	0.717	1.377	0.969
Cea > 5	1.156	0.817	1.636	0.413
Ca19.9 > 37	1.114	0.773	1.606	0.562

* HR: Hazard Ratio

NOTA: las categorías de referencia son ausencia del gen, estadio I, hombre, CEA \leq 5 ng/ml y Ca 19.9 \leq 37 U/ml. La edad es continua.

10. DISCUSIÓN

10.1 GENERALIDADES

Nuestra serie muestra la supervivencia de los pacientes intervenidos de CCR esporádico en el Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital de Girona “Dr. Josep Trueta”, hospital del sistema sanitario público de Cataluña.

En el momento de iniciar el estudio éramos conscientes de las limitaciones de trabajar con un número limitado de pacientes, para compensar este sesgo se trabajó con una base de datos creada específicamente para el seguimiento de pacientes. Se incluyeron solamente los pacientes operados de CCR y que no fallecieron el primer mes después de la cirugía. Se registraron los datos pensando en un seguimiento a largo plazo y posterior estudio de la supervivencia en función de los oncogenes p53, Kras, APC y Nm23. Se incluyeron estos oncogenes en el trabajo ya que están implicados en distintas fases del proceso de carcinogénesis del CCR, y en el inicio del trabajo los estudios de los oncogenes como factor pronóstico eran pocos y todavía no estaban definidos como factores pronósticos.

Con el paso de los años se ha visto que los oncogenes como factores pronóstico y predictivos en el CCR se ha limitado prácticamente al p53 y al kras.

De los resultados obtenidos en nuestro estudio, de manera general podemos decir que los oncogenes han dado positivo en un porcentaje menor al esperado, y que en todos los análisis estadísticos realizados solamente se ha encontrado asociación estadísticamente estadística en los siguientes casos:

- En el análisis de la relación entre la localización tumoral y la presencia del oncogén p53, objetivamos que el p53 se localiza con más frecuencia en el recto con una $P < 0.05$ y a continuación en el colon izquierdo.

- En el estudio de la relación entre supervivencia global y los subgrupos de edad objetivamos una peor supervivencia en edades más avanzadas. Con un resultado de asociación estadística de $P < 0.05$.
- Y en el estudio multivariante la única variable estadísticamente significativa asociada con un peor pronóstico fue la edad independientemente de la presencia de oncogenes, estadio, sexo y niveles de marcadores tumorales.

También destaca en el análisis de la correlación entre la supervivencia global y la presencia del oncogén o su ausencia. En todos los casos la negatividad del oncogén supone supervivencias mayores en comparación con los casos en que el oncogén es positivo.

Los resultados, en general, a pesar de no presentar asociación significativamente estadística, tienen tendencia a coincidir con los referenciados en la literatura médica. Los motivos por los que creemos que no hemos podido demostrar asociación estadística significativa de los oncogenes como factores pronósticos en el CCR serán comentados en el apartado de limitaciones, siendo el principal motivo el tamaño de la muestra.

Edad

La edad media de los pacientes es de 63.74 +/- 9.3 años. Cuando hemos realizado el estudio por décadas de la vida, la incidencia también es superior en el grupo de pacientes comprendidos entre los 61 y 70 años de edad, afectando a un total de 97 pacientes (48.8%). Siendo el grupo menos frecuente el de menores de 40 años,

coincidiendo nuestros datos con los publicados en la literatura, en este grupo de edad además suele estar asociado al CCR hereditario (Lynch et al, 2015).

Los datos de la literatura también objetivan que el CCR aumenta su incidencia con la edad, discretamente en la quinta década de la vida y de una manera más acusada a partir de los 50 años, doblándose la incidencia después con cada década (Chow, 1998; Ries et al, 2000). Su explicación estaría en los mecanismos biológicos intrínsecos de crecimiento tumoral con el aumento de la edad, produciéndose un acúmulo de alteraciones moleculares que favorecerían la transformación neoplásica (Fearon y Vogelstein, 1990).

La afectación de CCR en paciente menores de 40 años nuestro estudio refleja una incidencia del 2.4%. Es un poco más elevada que otros estudios publicados, en un registro italiano realizado en la Universidad de Módena la incidencia es del 1.1% (Fante et al, 1997), y en un estudio realizado en Tarragona fue del 0.9% (Pazos, 2004). Y en contraste aparecen publicaciones que refieren incidencias superiores a la nuestra, en Nueva Zelanda hay una incidencia del 5.4% (Isbister y Fraser, 1990) y de un 3.6% en un estudio del Instituto francés de Montpellier (Domergue et al, 1988).

Sexo

En nuestra serie hemos registrado 124 pacientes varones (58.5%) y 88 mujeres (41.5%) mujeres, estos datos coinciden con la literatura. En los estudios epidemiológicos de Cataluña también se aprecia una mayor incidencia de CCR en hombres que en mujeres (Viladiu et al, 2003).

En prácticamente todos los países las tasas de incidencia indican que el CCR es más frecuente en hombres. Las hipótesis para explicar este hecho se han centrado en teorías

sobre una diferencia de metabolismo entre los géneros que haría a las mujeres menos susceptibles al efecto de los posibles carcinógenos, fundamentalmente la dieta (Potter, 1996). O teorías sobre una menor exposición del sexo femenino a otros factores causales del CCR, como son el alcohol y el tabaco (Allam y Lucena, 2001). También se baraja la hipótesis del papel protector de las hormonas, en concreto la progesterona y el estrógeno (Chlewobsky et al, 2004).

Obesidad

El índice de masa corporal (IMC) medio es de $25 \pm 3.9 \text{ kg/m}^2$, destacando que en total 184 pacientes (86.8%) presentaban un IMC igual o menor de 30 kg/m^2 . Y solamente un 13.2% presentaban obesidad. En ninguno de los análisis en que se ha valorado el IMC, en relación a la supervivencia global en el pronóstico del CCR, se ha encontrado asociación estadísticamente significativa. Un estudio, realizado en nuestro ámbito de trabajo, sobre el valor pronóstico del IMC en el CCR concluye que el IMC no es un factor pronóstico de supervivencia a largo plazo en pacientes con CCR (García-Oria et al, 2010).

La influencia de la obesidad en los resultados a largo plazo de pacientes con cáncer de colon o recto, no está suficientemente analizada (Meyerhardt et al, 2003). Aunque existe evidencia científica de que la obesidad y el sobrepeso, claramente disminuyen la expectativa de vida de la población general que la padece (Bonneux et al, 2007). La mortalidad de la población comienza a aumentar de manera suave, en la mayoría de estudios poblacionales, cuando el IMC supera los 25 kg/m^2 (Troiano et al, 1996). Pero cuando se trata de pacientes con IMC superior a 30 kg/m^2 , estas cifras de mortalidad se

incrementan entre un 50% y un 100% respecto a la población con IMC entre 20 y 25 kg/m² (Manson et al, 1987).

Semiología

Coincidiendo con la literatura médica española, la sintomatología más frecuente en nuestra serie fue la rectorragia tanto como primer y segundo síntoma (Lledó, 2000). Tal como muestra nuestra serie el CCR es más frecuente en colon izquierdo y recto, esto explicaría el porque de que la rectorragia sea el síntoma más frecuente, tal como se refiere en las series publicadas por distintos autores (Ben-Ishay et al, 2013; Benedix et al, 2010; Speights et al, 1991; Majumdar et al, 1999)

Estados Unidos, casi el 85% de los pacientes con CCR son sintomáticos de sus tumores antes de hacer un diagnóstico, siendo los síntomas más comunes la rectorragia y dolor abdominal coincidiendo también con nuestra serie (Tsai y Gearhart, 2011). En la serie de Majumdar también refiere que los dos síntomas más frecuentes son la rectorragia con un 58% de los casos y el dolor abdominal en un 52% (Majumdar et al, 1999).

Marcadores tumorales

El marcador bioquímico más importante y más utilizado para evaluar el pronóstico del CCR es el CEA. Tanto la Sociedad Americana de Oncología Clínica como el Colegio Americano de Patólogos recomiendan la utilización del CEA para valorar el pronóstico en base a su determinación preoperatoria y juzgar la respuesta al tratamiento quirúrgico. Además por su coste-efectividad sigue recomendándose su utilización (Graham et al, 1998; Boey et al, 1984; Carlsson et al, 1983).

En cambio el Ca19.9 no se recomienda su utilidad como marcador utilizado de manera aislada, pero su determinación simultánea junto al CEA si es útil. Es un marcador que se relaciona con enfermedad metastásica (Reiter et al, 1997; Levy et al, 2008; Forones et al, 1999).

En nuestro trabajo el análisis del CEA y del Ca 19.9, cuando los hemos relacionado con los oncogenes y en el estudio multivariado no se ha encontrado asociación estadísticamente significativa. Pero la tendencia a sido un descenso tanto de la mediana como de su rango, tal como se cita en la literatura médica.

Localización tumoral

El principal factor determinante de la técnica quirúrgica realizada, es la localización tumoral. En la serie global de pacientes con CCR, hemos apreciado que el cáncer de colon (67%) es el más frecuente que el de recto (33%), y el de colon izquierdo (42.9%) es más frecuente que el cáncer de colon derecho (24.1%). Estos resultados coinciden estudios publicados en España (Díez et al, 2005). En un estudio multicéntrico realizado en nuestro país y publicado por la Asociación Española de Cirujanos (AEC) el cancer de recto se localiza en un 37.1% en recto, 27.8% en sigma, 23.2% en colon derecho y 8.1% en colon izquierdo (Rodríguez-Cuellar et al, 2010). Si agrupamos colon izquierdo y sigma el porcentaje obtenido se aproxima más al de nuestra serie.

Tipo patológico y grado de diferenciación

El tipo patológico más frecuente en el CCR es el adenocarcinoma, y en nuestra serie se confirma esta afirmación, con un 95.8% de los pacientes.

Respecto al grado de diferenciación nosotros hemos registrado un 53.8% de tumores bien diferenciados, un 42% de moderadamente diferenciados, y un 4.2% de pobremente diferenciados. En la mayoría de las publicaciones presentan una mayor incidencia de tumores moderadamente diferenciados, un 60% en la serie de Papp de pacientes norteamericanos; y un 65.8% en una serie de Borda realizada en Navarra (Papp et al, 1995; Borda et al, 2008). Los datos más parecidos a los nuestros son una serie de la provincia de Sevilla, en que registran un 47% de tumores bien diferenciados, un 45.5% moderadamente diferenciados y un 7.5% de pobremente diferenciados (Linares et al, 2002).

Estancia hospitalaria

Considerando nuestra estancia media hospitalaria de 21.6 días con un desviación estándar (DE) de ± 8.2 días, debemos mencionar que las medias registradas son altas respecto a las publicadas en otras series de nuestro entorno, por ejemplo de 13.9 días con una DE de ± 8 días (Adell, 2002).

Cabe mencionar, que en algunos de nuestros casos, los pacientes ingresaban por urgencias sin el diagnóstico y se realizaba el estudio en los días siguientes, y posteriormente se operaba de manera programada en el mismo ingreso. Esto era debido a que en el intervalo de los años en que incluimos los pacientes en el estudio, el circuito de diagnóstico del paciente desde consulta externa implicaba unos tiempos de espera

más largos que en la actualidad. Si tenemos presente que estamos hablando de patología neoplásica era mejor realizar el estudio de forma de que el paciente estuviera ingresado, este factor causa una gran dispersión en los días de estancia hospitalaria.

En un informe realizado por la Asociación Española de Cirujanos (AEC) en 2003, describe estancia preoperatoria media de 4.7 días con una mediana de 2.1; la estancia postoperatoria media de 11.8 días y una mediana de 10 días. Resultando una estancia global media de 16.7 días con mediana de 13 días (Ruiz-López, 2003). En este caso nuestros resultados ya no resultarían tan alejados de esta serie.

Nuestra estancia media se encuentra muy alejada por la propuesta por Milliam y Robertson Inc, que es una consultoría de salud que en 1995 proponía una serie de guías para la recuperación óptima de los pacientes hospitalizados. En ellas describía la estancia total ideal para los procedimientos abdominales colorrectales mas habituales: para la colectomía abierta 5 días de ingreso, para la intervención Miles o proctocolectomía 6 días, y para la colectomía laparoscópica 4 días. Para conseguir estas estancias proponían reducir y/o eliminar el ingreso preoperatorio, factor que en algunos casos nuestros no cumplíamos, alta con drenajes y atención postoperatoria domiciliaria. (Doyle, 1995).

También influye en la estancia la edad del paciente, Wise (Wise et al, 1991) describe la estancia media de los pacientes de edad mayor o igual a 80 años fue de 19 días frente a los 11 días en la población de forma global. En nuestro estudio el grupo de edad superior o igual a 70 está compuesto por 41 pacientes (19.3%) y de estos 6 tienen más de 80 años, este es un factor que ha podido influir en la media de edad elevada de nuestro estudio. También la necesidad de sonda nasogástrica y la creación de estomas son factores que aumentan la estancia media (Wise et al, 1991).

En el estudio de la AEC también se proponen una serie de medidas para disminuir la estancia hospitalaria media de los 16.7 días descritos anteriormente a los 11 días propuestos. Refiere que para lograr esta meta es muy importante empezar en reducir las estancias preoperatorios, además de mejorar las medidas en quirófano (hemostasia, catéter epidurales, asepsia) y las medidas postquirúrgicas en cuanto a la tolerancia y movilización del paciente (Ruiz-Lopez et al, 2003). De hecho que hoy en día ya se ha mejorado las estancias medias gracias a las aplicaciones de las vías clínicas propuestas en su momento.

Complicaciones postoperatorias

En nuestra serie la morbilidad del 36.3% es elevada pero se encuentra dentro de los rangos publicados en la literatura. La morbilidad en pacientes operados, oscila en la literatura entre el 20% y el 45% (Longo et al, 2000; Alves et al, 2005; Codina-Cazador et al, 2007). El porcentaje de complicaciones más parecido al nuestro es el publicado por una serie de Milan, con 37.2% en el cáncer de recto y un 37.8% en el cancer de colon (Andreoni et al, 2007).

Como en todas la series la complicación más frecuente es la infección de herida quirúrgica, un 11.3% en nuestro estudio. En el estudio de la AEC refiere un un porcentaje del 19.7%, que es superior al nuestro, refiriendo que la causa de esta elevada incidencia sea el alto número de infecciones de la herida perineal (Ruiz-López, 2003).

En la literatura angloamericana hay un amplio rango de resultados que van desde el 26% en un estudio de Smith RL (Smith RL et al, 2004), al 3.2% o 9% de la serie publicada recientemente por Scarborough según el paciente reciba o no preparación mecánica y antibiótico oral en el preoperatorio (Scarborough et al, 2015). Smith RL

además cita la necesidad de establecer un control estricto de este tipo de complicaciones, ya que si se recoge la incidencia de infección de herida quirúrgica a nivel ambulatorio asciende al 49% (Smith RL et al, 2004).

A diferencia de nuestros resultados y los anteriormente citados, hay un amplio estudio sobre 63.000 heridas quirúrgicas de Cruse y Ford, que establece el índice de infección global en 4.7%; en el caso de heridas limpias contaminadas el porcentaje fue del 7.7%, y el de heridas contaminadas del 15.2% (Cruse y Ford, 1980). Por tanto si diferenciaríamos los subgrupos referenciados por Cruse y Ford posiblemente los porcentajes discriminarían mejor las características de la infección de herida.

La segunda complicación más frecuente referida en nuestro estudio es la fístula intestinal o anastomótica en un 4.7%, encontrándose dentro de los porcentajes referidos en la literatura, que se encuentran entre el 2 y un 5% (Ruiz-López et al, 2003).

Y la tercera complicación fue la neumonía o infección respiratoria en un 4.2%, un resultado prácticamente similar a los publicados en otras series como la de Smedh, que refiere un 4% citando además la importancia de la instauración de las unidades de cirugía coloproctológica para disminuir las complicaciones postoperatorias (Smedh et al, 2001); y superior a la publicada por el estudio de la AEC que es del 2.9% (Ruiz-López et al, 2003)

Ganglios estudiados y ganglios afectados

La mayoría de autores y de los grupos de trabajo de las asociaciones de cirujanos, recomiendan en el CCR un mínimo de 12 ganglios aislados, para la correcta estadificación (Lledó, 2000; Nelson et al, 2001; Fielding et al, 1991).

En nuestra serie, el número medio de ganglios aislados tanto en el CCR (9.50 +/- 6.1) como en los subgrupos de cáncer de colon (9.8 +/- 7.1) y de recto (8.8 +/- 5.4), ha sido menor de 12; pero superior a 8, número mínimo citado en algunas series para no infraestadificar (Cianchi et al, 2002).

En el estudio multicéntrico de la AEC, refiere que la media de ganglios resecaados fue de 13.2 +/- 7.6, y que la media de ganglios infiltrados fue de 1.6 +/- 3.37 (Rodríguez-Cuellar et al, 2010). En referencia al número de ganglios infiltrados en nuestro estudio si que se aproxima al estudio de la AEC.

Pero de todas formas en la literatura médica también encontramos otras series con números más bajos, y que podrían estar influidos por otros factores como la obesidad o, la técnica anatomopatológica utilizada (Gorog et al, 2003; Scott y Grace, 1989). En los pacientes $IMC \geq 30$ Gorog describe mayor dificultad en el estudio para aislar ganglios, ya que los pacientes tienen el mesocolon y mesorecto con abundante tejido graso (Gorog et al, 2003), En nuestra serie hemos tenido un 13.2% de pacientes con $IMC \geq 30$. En la serie de Cianchi, sugiere que el examen de un mínimo de ocho ganglios linfáticos por pieza quirúrgica puede ser suficiente para la estadificación fiable del CCR, y también refiere que menos de 8 ganglios aislados pueden causar una infraestadificación que empeore la evolución de los paciente (Cianchi et al, 2002).

En un trabajo publicado más recientemente por Li Destri y, cuyo título es: “Colorectal cancer and lymph nodes: the obsession with the number 12”. Refiere que después de tantos años que el debate del número mínimo de 12 ganglios aislados para el correcto estadificación sigue en debate, y que hay muchos centros tanto en Estados Unidos como en Europa que el número 12 es poco frecuente, siendo solo probable en centros con especial dedicación a la coloproctología (Li Destri et al, 2014). Y lejos de estos

resultados se encuentran los reportados por los japoneses en que indican una media de 31 ganglios en el Centro Nacional de Tokio (Moriya et al, 1989).

Por tanto, es posible que en un futuro hablemos de índices ganglionares más que número mínimo de ganglios aislados (Parnaby et al, 2015; Wang et al, 2013; Sjo et al, 2012). Y de la detección del ganglio centinela en el CCR como futuros factores pronósticos en lugar del nº 12 (Resch y Langner, 2013).

Estadificación

La estadificación de los tumores permite predecir la supervivencia de los pacientes y determinar su pronóstico, además ante la publicación de resultados médico-quirúrgicos podemos utilizar un mismo “lenguaje” para clasificar los distintos tipos de cáncer, en nuestro caso el CCR. El pronóstico se relaciona con la clasificación TNM, o sea con el grado de infiltración de la pared intestinal, la presencia de ganglios locorreionales y las metástasis a distancia. A partir de la clasificación TNM, se realiza la estadificación del cáncer, siguiendo las guías de la AJCC (Fernandez-Cebrían et al, 2005). Tal como referimos en los resultados, para el análisis de la supervivencia en relación al estadio tumoral hemos utilizado las guías de la AJCC, quinta y sexta edición. De esta forma hemos podido valorar y comparar la supervivencia en función al grado de infiltración tumoral y la afectación ganglionar, según las dos clasificaciones citadas. En la literatura médica encontramos un trabajo surcoreano que también compara la supervivencia según los estadios del CCR según la quinta y sexta edición de las guías oncológicas de la AJCC (Oh et al, 2007).

En otro artículo de Merkel, referencia que la estadificación del estadio III, en los nuevos subgrupos IIIa, IIIb y IIIc, estos difieren de manera significativa en el pronóstico del

CCR. Siendo especialmente importante de cara al posible tratamiento adyuvante y para el seguimiento del paciente (Merkel et al, 2001).

Seguimiento

Al inicio del estudio aplicamos el protocolo de seguimiento según los criterios de seguimiento que eran vigentes en la Sociedad Española de Cirujanos y también en la American Society of Clinical Oncology. Y, que en la actualidad siguen en vigor según la American Society of Colon and Rectal Surgeons. La evidencia actual sugiere que los protocolos de seguimiento después de la cirugía curativa del CCR mejoran los resultados en la supervivencia y, del diagnóstico y tratamiento de las recidivas. La tabla 36 muestra los distintos estudios randomizados sobre programas de seguimiento analizados por Scott (Scott RS et al, 2015).

Basándose en estudios aleatorios y muchos estudios no aleatorios publicados, la American Society of Clinical Oncology, la National Comprehensive Cancer Network y la European Society of Medical Oncology han elaborado unas guías clínicas para el seguimiento del cáncer colorrectal intervenido. Las tres sociedades recomiendan el seguimiento intensivo centrado en los primeros dos a tres años, aunque con intervalos diferentes (de 3 a 6 meses) (Navarro y Piulats, 2003).

Según un estudio de Ohlsson, a partir de una revisión de la literatura (6 estudios randomizados, 6 comparativos de cohortes y 4 metanálisis) un 33% de los pacientes sometidos a resección curativa de CCR tendrán recurrencias. En un 20% se puede hacer cirugía curativa, y de éstos, el 50% quedará curado, mientras que el restante 50% tendrá una nueva recurrencia (Ohlsson et al, 2003). Meyerhardt publicó un estudio refiriendo que las recurrencias ocurren en un 80% de los casos dentro de los 24-30 meses, y el

95% suceden en los primeros 5 años. Por este motivo durante los primeros 5 años los controles médicos (historia clínica, exploración y determinación del CEA) deben ser cada 3-6 meses, debiéndose realizar una colonoscopia el primer año después de la intervención y después cada 5 años. La TC debe realizarse de manera anual, (Meyerhardt et al, 2013). Por estos motivos el protocolo aplicado, durante los primeros 4 años los controles son cada 6 meses, y en el momento que se aprecia cualquier alteración clínica o bioquímica se pone en marcha toda la batería de métodos diagnósticos para descubrir la posible recurrencia. En nuestra serie la mediana del intervalo libre de enfermedad ha sido de 14.1 meses (rango: 3.4- 284.2), por tanto ya se puede justificar los controles más frecuentes durante los primeros años.

La conclusión de un estudio realizado en el Institut Català d'Oncologia (ICO) en 2003, por Navarro y Piulats, todavía puede seguir vigente hasta la actualidad. Argumentan que el seguimiento postoperatorio del cáncer colorrectal es útil y comporta escasas molestias para el paciente. Debe racionalizarse el uso de pruebas de imagen debido a su alto coste y su escaso beneficio a la hora de detectar recurrencias tempranas respecto al CEA, que ha demostrado ser el primer indicador de recidiva. La importancia del seguimiento intensivo radica en el hecho de que permite realizar la detección temprana de las recurrencias, con lo que se podría aumentar el número de pacientes que pueden someterse a una cirugía de rescate. El seguimiento se tiene que recomendar durante los tres primeros años, durante los que se acumula el mayor porcentaje de recidivas. Tras este tiempo el seguimiento se centrará en el control del tumor metacrónico de la mucosa del colon restante. Es necesario un mayor seguimiento para conocer el impacto que esto tiene sobre la supervivencia, sobre todo actualmente, con la sofisticación de las técnicas de imagen y los avances en la cirugía, que permite intervenciones más radicales con menor morbimortalidad (Navarro y Piulats, 2003).

Tabla 36. Estudios randomizados sobre protocolos de seguimiento. (Scott RS et al, 2015)

Study	Year	Main surveillance strategy	Study outcome
Ohlsson ¹¹	1995	<ul style="list-style-type: none"> Intensive follow-up (CEA, endoscopy, CT, CXR) None (FOB testing) 	<ul style="list-style-type: none"> 5-y survival (7.5% intensive vs 6.7%; $p > 0.05$) Reoperation (29% vs 17%; $p = \text{NR}$)
Makela ¹²	1995	<ul style="list-style-type: none"> Standard More intensive CEA, colonoscopy, CT, hepatic US 	<ul style="list-style-type: none"> 5-y survival (59% intensive vs 54%; $p = 0.05$) Reoperation for cure (23% intensive vs 14%; $p = \text{NR}$)
Kjeldsen ¹²	1997	<ul style="list-style-type: none"> Standard More intensive examinations, colonoscopy, US, CT 	<ul style="list-style-type: none"> No difference in survival (70% vs 68%; $p = 0.48$), but earlier detection of recurrence Resection for cure (20% vs 6%; $p = 0.01$) Improved quality of life Liver imaging not done; colonoscopy every 6 mo
Schoemaker ¹⁵	1998	<ul style="list-style-type: none"> Standard regimen More frequent CXR, CT, colonoscopy 	<ul style="list-style-type: none"> No difference in survival (78% vs 7.2%; $p = 0.198$) Annual liver CT, CXR, and colonoscopy
Pietra ¹⁶	1998	<ul style="list-style-type: none"> Standard regimen More frequent physical examinations, CEA, colonoscopy, liver imaging, CT 	<ul style="list-style-type: none"> More frequent liver imaging associated with survival advantage (73% vs 58%; $p = 0.02$) Increased curative reoperation (2.1% intensive vs 6% standard) US every 3 mo for 3 y then every 6 mo for 2 y, CT, CXR, and colonoscopy annually for 5 y
Secco ¹⁷	2002	<ul style="list-style-type: none"> Standard regimen Risk-adjusted intensity: more frequent physical examinations, CEA, colonoscopy, liver imaging, CT, US 	<ul style="list-style-type: none"> Higher intensity increased curative reoperation (31% vs 13%) Increased 5-y survival (6.3% vs 4.8%; $p = 0.05$)
Grossman ¹⁸ (GILDA)	2004	<ul style="list-style-type: none"> Minimalist regimen More intensive liver imaging, additional CBC/CA 19-9, more frequent endoscopy 	<ul style="list-style-type: none"> Death rate 7% intensive vs 5% standard ($p = \text{NR}$) with 985 patients accrual in 2004 United States and European trial not yet complete
Wattchow ¹⁹	2006	<ul style="list-style-type: none"> General practitioner Surgeon/hospital visits 	<ul style="list-style-type: none"> No difference in quality of life or satisfaction, recurrence or survival Liver imaging not done, colonoscopy every 3 y
Rodriguez ²⁰	2006	<ul style="list-style-type: none"> Intensive investigation (CEA, CXR, liver imaging, colonoscopy) CEA alone 	<ul style="list-style-type: none"> Higher rate of resectable recurrence (51% vs 29%) associated with increased survival (55% vs 44%) in stage II colon cancer and rectal cancers CT/US every 6 mo for 2 y then annually for 3 y, CXR and colonoscopy annually for 5 y
Wang ²¹	2009	<ul style="list-style-type: none"> Standard regimen Standard plus intensive colonoscopy every 3 mo \times 1 y then every 6 mo \times 2 y, then yearly \times 2 	<ul style="list-style-type: none"> No difference in 5-y survival (77% vs 7.3%; $p = 0.25$) Higher rates of reoperation for attempted cure (69.2% vs 33.3%; $p = 0.048$)
Primrose ²²	2014	<ul style="list-style-type: none"> Minimal follow-up: no schedule except 1 chest/abdomen/pelvis CT scan at 12–18 mo (if requested at study entry) CEA every 3 mo for 2 y, then every 6 mo for 3 y, with a single chest/abdomen/pelvis CT scan at 12–18 mo (if requested at entry) Chest/abdomen/pelvis CT scan every 6 mo for 2 y, then annually for 3 y Combined CEA testing and CT scan (as above) 	<ul style="list-style-type: none"> Surgical therapy with curative intent was improved in the CEA group (6.7%), CT group (8) and CEA + CT (6.6%) compared with 2.3% in the minimum follow-up Mortality was not significantly different (CEA, CT, and CEA+CT; 18.2% (164/901)) vs the minimum follow-up group (15.9% (48/301)); difference, 2.3%; 95% CI, –2.6% to 7.1%)

CXR = chest x-ray; US = ultrasound; FOB = fecal occult blood testing; CBC = complete blood count; NR = not reported.

¹⁸De notes since 2002.

Recurrencia tumoral

Los resultados del estudio de recurrencia de nuestro centro (26.4%) son ligeramente inferior a las reportados en la serie del ICO de Navarro y Piulats. En la serie citada del ICO las recidivas que resultaron del estudio de 399 pacientes intervenidos de cáncer colorrectal fueron un total de 126 (31.6%). En relación a la afectación hepática como única localización de la recidiva en nuestro caso (39.2%) fue superior a la publicada por el ICO (30.2%). En 39 pacientes (31%) se consiguió un rescate quirúrgico de la recidiva en el estudio del ICO (Navarro y Piulats, 2003), frente al 33.9% de nuestra serie. Por tanto en el estudio de la recurrencia tumoral y su tratamiento, a pesar de no existir significación estadística, presenta unos resultados que corresponden a los realizados en nuestro entorno, pudiéndose considerar clínicamente relevantes.

En el estudio de Ohlsson las recidivas fueron del 33% y solamente se puso realizar rescate quirúrgico en 20% (Ohlsson et al, 2003).

Estudios americanos como el de Hueman y Ahuja, refieren que después del tratamiento quirúrgico radical, el 60% de las recidivas ocurren dentro de los primeros 2 años, un 80% en el tercer año y un 90% a los 5 años, (Hueman y Ahuja, 2011).

Meyerhardt en su estudio describe que las recurrencias ocurren en un 80% de los casos dentro de los 24-30 meses, y el 95% suceden en los primeros 5 años. En nuestra serie el 50% de los pacientes han recurrido en los primeros 14.1 meses.

Técnica inmunohistoquímica

Un factor que ha podido afectar en los resultados en los porcentajes de positividad del oncogén ha podido ser la técnica y los anticuerpos monoclonales utilizados para

determinar la positividad de los oncogenes. Muy probablemente la inmunohistoquímica era la metodología más implantada para determinar el estado del p53, en el momento de iniciar nuestro estudio en enero del año 1989. Se podían utilizar diversos anticuerpos monoclonales que existían en el mercado, así como distintas técnicas de conservación del tejido a analizar, por congelación o con tejido parafinado. Las mutaciones de los genes son detectables por métodos inmunohistoquímicos en el cáncer colorrectal debido a la acumulación de las proteínas a nivel nuclear. Díez en un estudio sobre el valor pronóstico de la proteína p53, cita que para el estudio del gen muchos investigadores han utilizado la inmunohistoquímica para determinar la proteína, asumiendo que la acumulación de la misma (sobreexpresión) tiene el mismo significado que la mutación del gen (Díez et al, 2005).

Citando en concreto al oncogén p53 hay gran variabilidad de resultados. Sus alteraciones se las responsabiliza de la malignización de los adenomas cólicos de gran tamaño, sea individualmente o en colaboración con otros genes inductores del crecimiento neoplásico o inhibidores de la apoptosis. La variabilidad de los resultados publicados por los distintos grupos está en relación directa con el gran número de técnicas empleadas para la detección de las anomalías del gen (Sanchez Pernaute et al, 1999).

En nuestro caso utilizamos tejido tumoral fijado con parafinado como la mayoría de autores. Su porcentaje de positividad varía según los autores, existiendo rangos del 39% hasta el 62% (Schwander et al, 2000; Baker et al, 1989; Yamaguchi et al, 1992; Bosari et al, 1994; Nathanson et al, 1994).

10.2 SUPERVIVENCIA

Nuestra supervivencia al final del estudio ha resultado del 25%, y cuando la hemos analizado por lustros obtenemos una supervivencia a los 20 años del 26.4%.

La supervivencia a los 5 años que referimos en nuestro estudio es del 62.7%, que se encuentra dentro de los rangos altos publicados en la literatura. Comparando con los resultados de los distintos estudios, el resultado citado en el proyecto CONCORD a nivel mundial la supervivencias a los 5 años son del 60% en países como Estados Unidos o Australia, siendo menores en Brasil que son alrededor del 45% (Coleman et al, 2009).

En Europa los resultados del grupo de estudio EUROCORE-4 presentan una supervivencia media a los 5 años del 53.9%, presentando el mayor porcentaje de supervivencia Suiza con un 59.7%, y el menor del 38.9% de Polonia y 43.9% de la República Checa. Encontrándose España entre los que presentan una supervivencia intermedia alrededor del 52.5% (Berrino et al, 2007). Los resultados del citado estudio se muestran en la Figura 17.

En otro trabajo de EUROCORE valorando la supervivencia igualmente a los 5 años en el periodo 2000-2002 se puso de manifiesto una mejoría que llega al 61.5% en España (Verdecchia et al, 2007), aproximándose a nuestros resultados. Igualmente en otro trabajo también cita mejorías en la supervivencia del CCR, Ferri refiere un incremento del 50 al 60% de la supervivencia a los 5 años del CCR en las dos últimas décadas (Ferri, 2015).

Y en el último estudio publicado del grupo, EUROCORE-5 muestra resultados que han mejorado la supervivencia media a en Europa, siendo del 57% en el cáncer de colon y del 56% del cáncer de recto. Pero todavía siguen existiendo diferencias entre los países

Europeos, se cree que es debido a los diferentes planes de salud que existen, siendo en los países con mejores resultados el acceso de la población mucho más fácil a los procesos diagnósticos y terapéuticos (Holleczek B et al, 2015). En un estudio de la AEC describe una supervivencia global del 67,3% para un seguimiento medio de 28.61 +/- 11.32 meses (Rodríguez-Cuellar et al, 2014).

Nuestros resultados se encuentran a nivel de los mejores resultados publicados, esto sería causado tanto por el buen funcionamiento de la unidad de cirugía colorrectal; y según la publicación de Holleczech también estaría en relación a los planes de salud que hace años existen en Cataluña.

En el estudio realizado en el ICO por Navarro y Piulats, citan una supervivencia a los cinco años incluso superior a la de nuestra serie, en concreto del 76.5% en pacientes con cáncer de colon y del 67.3% en el cáncer de recto (Navarro y Piulats, 2003).

Estudios que analicen supervivencia a largo plazo del CCR, como nuestra serie no son muy frecuentes en la literatura, ya que mayoritariamente los resultados analizan la supervivencia a los 5 años.

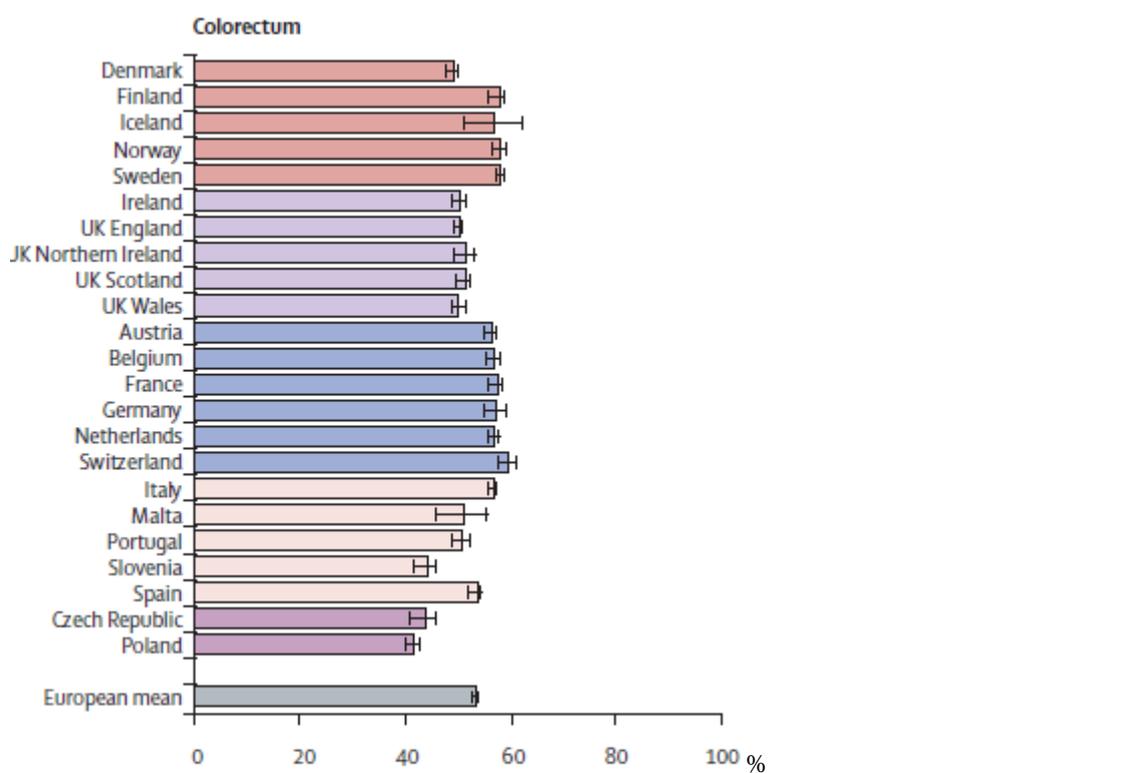
Estudio españoles realizados a largo plazo hay uno de Etxeberria que analiza la mortalidad del CCR por sexo y edad durante el periodo 1975-2008 en las distintas provincias (Etxeberria et al, 2014).

También hay un estudio sueco a largo plazo de Birgisson en el que se analiza la supervivencia de una cohorte de 415 pacientes intervenidos de CCR, que presentan una media de seguimiento de 8 años con un rango de (6-10 años) (Birgisson et al, 2011). Este último estudio presentaría una media de seguimiento similar a la presentada en nuestra serie, que recordemos es de 10.5 +/- 8.3 años.

El estudio de Andreoni de Milan presenta una serie de 902 pacientes con un seguimiento de 8 años y unos resultados de supervivencia libre de enfermedad de 73% a

los 5 años y el 72% a los 8 años. Siendo la supervivencia general de 5 y 8 años fueron del 71% y 61% respectivamente (Andreoni et al, 2007). Siendo nuestros resultados de supervivencia libre de enfermedad ligeramente superiores, de 80.1% a los 5 años y de 53% a los 10 años.

Figura 17. Resultados supervivencia a los 5 años. Estudio EUROCORE-4. (Berrino et al, 2007).



Supervivencia y edad

En nuestro estudio hemos evidenciado una asociación estadísticamente significativa para la supervivencia en relación a los subgrupos de edad, en que la supervivencia disminuye en los grupos de edad avanzada. Dado que nuestro estudio es a largo plazo este dato ha sido difícil de comparar con otros estudios, pero si realizamos el análisis la

supervivencia por lustros y grupos de edad de nuestra serie, cuyos resultados se pueden objetivar en la tabla 37, si podemos comparar con otros estudios.

Tabla. 37. Supervivencia por lustros y grupos de edad.

Tiempo	Supervivencia (%) por grupos de edad			
	41-50 años	51-60 años	61-70 años	71-86 años
5 años	75	66	63.9	51.2
10 años	68.8	52.5	39.2	19.5
15 años	62.5	46.7	30.9	12.2
20 años	62.5	40.2	20.4	2.4

En la tabla 38 se muestran los resultados publicados por el grupo de estudio EURO CARE (Holleczek B et al, 2015). . Comparando nuestros resultados con el estudio europeo podemos decir que la supervivencia a los 5 años de nuestra serie, aunque la división por años no es la misma, mostraría unos porcentajes cercanos a la serie más actual del periodo 2005-2007, coincidiendo con mejores supervivencias para la población menor de 70 años. Para el grupo de pacientes mayores de 70 años la supervivencia disminuye sobre todo a partir de los 5 años, pasando de una supervivencia del 51.1% a los 5 años, a un 19.5% a los 10 años.

Tabla 38. Resultados supervivencia por grupos edad del grupo EUROCARE-5.

Supervivencia a los 5 años del CCR por grupos de edad. (Holleczek B et al, 2015).

	Periodo 1999-2001	Periodo 2005-2007
15-44 años	63.7	65.2
45-54 años	57.3	62.4
55-64 años	57	62.3
65-74 años	55	59.5
> 75 años	47.7	49.7

Supervivencia y estadificación

En el estudio de la supervivencia por estadios los resultados a largo plazo muestran unos resultados comunes en todos los trabajos, en los estadios III y IV las supervivencias son inferiores a los estadios I y II. Según nuestra serie la diferencia se hace más evidente en la supervivencia hasta los 10 años, ya que a los 15 años la supervivencia en estadio IV es 0%. En este estadio destaca que tanto a los 5 como a los 10 años la supervivencia es del 50%. Nuestros resultados muestran una supervivencia superior en estadio IV, y menor en estadio I Y II, comparando con el trabajo de O'Connell que refiere una supervivencia a los 5 años por estadios según la clasificación de la AJCC 5ª edición es del 93.2% en el estadio I, del 82.5% en el II, del 59.5% en el III y del 8.1% en el IV. Además este mismo trabajo también compara los estadios con la 6ª edición de la AJCC, en que la principal diferencia es respecto la supervivencia en los estadios IIIa, IIIb y IIIc, en que la supervivencia disminuye casi un 20% en cada estadio

(O'Connell et al, 2004). Estos mismos resultados se presentan en otros estudios como el de Merkel, en su estudio la supervivencia a los 5 años es del 80% para pacientes del IIIa, del 60% para los del IIIb y del 30% para los del IIIc (Merkel et al, 2001).

En un estudio de Díez, los tumores con sobreexpresión de la proteína p53 desarrollaron con mayor frecuencia recidiva tumoral y presentaron menor supervivencia sin recurrencia a los 5 años de seguimiento. En el grupo de tumores en estadio III la asociación entre la expresión de p53 y la supervivencia sin recidiva fue significativa, la supervivencia fue del 60% con tumores con p53 negativo y del 26% con p53 positivo (Díez et al, 2005).

10.3 ONCOGENES Y SUPERVIVENCIA

P53

De los todos los estudios publicados en la literatura sobre oncogenes, el que más referencias tiene es el oncogén p53, ya que es el se determina con más frecuencia en las neoplasias malignas.

Nuestros resultados sobre las determinaciones por inmunohistoquímica del oncogén p53 coinciden con los publicados en la literatura médica. El que se aisló con más frecuencia de manera individual y en asociación con los demás oncogenes ha sido también el p53. En un estudio sobre el análisis de 436 pacientes, Greenblatt, describe la presencia del oncogén p53 en un 50%. En otros tumores también describe porcentajes bajos de positividad, un 34% en el pulmón y en mama un 23% (Greenblatt et al, 1994). Otro análisis publicado por el mismo grupo de trabajo en 1997, refiere que la mutación más frecuente hallada en el oncogén p53 se halla presente en un 41.7% de los casos (Hainaut

et al, 1997). En otro trabajo realizado por Scott, describe frecuencias del 42% del oncogén p53 determinado por técnicas de inmunohistoquímica. (Scott N et al, 1991).

En un trabajo de Kimura sobre la determinación de la sobreexpresión de la proteína p53 en pacientes con CCR y metástasis hepáticas refiere una positividad del 38%. No hallando correlación entre la expresión de la proteína en el tumor primario, con los hallazgos clínico-patológicos (Kimura et al, 1996).

En nuestros casos el oncogén es positivo en un bajo porcentaje (37.7%), aproximándose más a los resultados publicados por Greenblatt y Scott. Incluso una publicación de Tomoda sobre 144 pacientes refiere un porcentaje de positividad del 25% (Tomoda y Kkeji, 1995). En cambio hay otros estudios con porcentajes de positividad superiores, en un 45% por Bell (Bell et al, 1993), en un 50% Baker (Baker et al, 1989) o en un 70% Vogelstein (Vogelstein et al, 1988), o un 69% por Auvinen (Auvinen et al, 1994).

La frecuencia de positividad está relacionada con la localización tumoral aislándose predominantemente en tumores de colon distal y recto que en el colon derecho. En este sentido nuestros resultados presentan asociación estadísticamente significativa coincidiendo con los publicados por Scott, es su trabajo refiere también correlación estadísticamente significativa entre la positividad del oncogén p53 y la localización con una $P < 0.05$, refiere sobreexpresión en un 52.8% en los tumores de colon izquierdo (Scott N et al, 1991).

Las mutaciones del p53 también están correlacionadas con el grado de diferenciación tumoral, con el riesgo para desarrollar metástasis, y con la peor respuesta al tratamiento radioterápico en el cáncer de recto (Duffy et al, 2007; Sturgeon et al, 2008; Locker et al, 2006; Yamashita et al, 2009; Munro et al, 2005).

Los tumores con sobreexpresión de p53 en las células de los tumores CCR ha sido interpretada de maneras distintas en la bibliografía, aunque en mayor parte de los grupos

coinciden en que es un parámetro de mal pronóstico (Remvikos et al, 1992; Lino et al, 1994; Dominguez et al, 1994). En el caso contrario existen autores que hacen referencia a una mejor supervivencia en la determinación de elevada de expresión de p53 (Adrover et al, 1999; Ahnen et al, 1998; Soong et al, 1997). En nuestro casos la supervivencia ligada al p53 no han asociación estadísticamente significativa, pero la tendencia es que el oncogén se determina de manera más frecuente en los casos con una peor supervivencia, disminuyendo la mediana en 2 años.

En un estudio de Díez, los tumores con sobreexpresión de la proteína p53 presentaron menor supervivencia sin recurrencia a los 5 años de seguimiento. la supervivencia fue del 60% con tumores con p53 negativo y del 26% con p53 positivo (Díez et al, 2005).

Nm23

El oncogén Nm23, es considerado como un gen supresor del proceso metastático. La expresión de dos proteínas, nm23-H1 y nm23-H2, en el cáncer colorrectal y su significación son controvertidas. Mientras unos autores encuentran que una expresión reducida del nm23 se asocia con estadios avanzados de la enfermedad y metástasis (Ayhan et al, 1993; Yamaguchi et al, 1993; Martinez JA et al, 1995; Kapitanovic et al, 2004; Heide et al, 1994; Zeng ZS et al, 1994). Otros autores encuentran que el caso contrario, una sobreexpresión del nm23 se relaciona con recurrencia, metástasis hepáticas y supervivencia disminuida (Berney et al, 1998; Indinnimeo M et al, 1997; Berney et al, 1999). Y también hay otros trabajos no han podido relacionar la expresión del nm23 con la estadificación y/o pronóstico (Lindmark, 1996; Heiss et al, 1998; Tabuchi et al, 1999).

Relacionando la expresión del oncogén nm23 y el estadio clínico, nuestros resultados no muestran significación estadística pero muestran una tendencia a disminuir su expresión en estadios avanzados. El oncogén es positivo en un 47.7% en el estadio I, y solamente en un 25.8% de los estadio III, no siendo positivo en ningún caso del estadio IV. Esta tendencia también se encuentra referida en la literatura en un estudio publicado por Martínez JA, en que hallan el oncogén nm23 se expresa menos frecuentemente en estadios avanzados (Martínez et al, 1995). Y los mismos resultados en una serie de Kapitanovic, que además refiere que en estadios menos avanzados el oncogén tendría un factor protector y por esto motivo se halla de manera menos frecuente en los estadios más avanzados y en casos de metástasis (Kapitanovic et al, 2004).

Kras

En nuestro estudio en referencia al oncogén kras, el porcentaje de positividad fue muy bajo (18.4%). Datos parecidos al nuestro es el que refiere Bell en su publicación en un 24% de los pacientes (Bell et al, 1993), y en un estudio de Hirvikoski sobre la sobreexpresión de los oncogenes kras y p53 como factores pronósticos en el cancer de recto femenino refiere porcentajes de positividad del 12% en el kras y de 38% en el p53 (Hirvikoski et al, 1999).

En el CCR esporádico se han detectado las mutaciones del oncogén Kras con una frecuencia de entre el 30-50% de los casos aproximadamente. En otros tumores esporádicos se ha detectado en un 30% de carcinomas de pulmón y hasta en un 75% de páncreas (Fearon, 1993; Capella et al, 1991; Brink et al 2003).

Cuando se determina la presencia de las mutaciones del oncogén kras en las distintas fases de la carcinogénesis, estas son más frecuentes a medida que la evolución del

cáncer es mayor. En el proceso de desarrollo del adenoma se han referido porcentajes entre un 35-42% a medida que aumenta el tamaño del mismo (Leislie et al, 2002).

Mientras que en el CCR se ha determinado la mutación del Kras en hasta un 50-90% (Jass, 2002; Benvenuti et al, 2007; Takayama et al, 2006).

Analizando los datos generales de la positividad del oncogén encontramos, que coincidiendo con nuestro estudio, las mutaciones son más frecuentes en el sexo femenino, en mayores de 40 años y en los casos de localización rectal tal como refiere Breivik en su trabajo (Breivik et al, 1994). En contraste hay otros autores que refieren una positividad superior cuando el tumor se localiza en colon derecho, haciendo sospechar una peor evolución en esta localización (Pajkos et al, 1999).

También hay otros estudios que relacionan el gen kras con otros genes, como es el caso del gen DCC. Estudiando la detección conjunta de las pérdidas alélicas en los genes DCC y Kras se ha observado que la presencia del gen DCC alterado con ausencia de alteración en el gen Kras, aumenta la incidencia del potencial metastásico hepático (Kato et al, 1996).

Los estudios prospectivos sobre su valor pronóstico hay autores que sugieren la utilidad de la mutación k-ras y otros estudios establecen que dichas mutaciones no constituyen un factor pronóstico independiente para la supervivencia global de los pacientes con CCR no metastásico (Ahnen et al, 1998; Morrin et al, 1994; Tortola et al, 1999).

En un estudio de Conlin concluye que la presencia de mutaciones K-ras predice mal pronóstico del paciente en el cáncer colorrectal, independientemente de la etapa del tumor. Las mutaciones K-ras también se asociaron significativamente con una menor supervivencia específica del CCR. (Conlin et al, 2005)

Laurent-Puig refiere que la presencia del oncogén determina un grupo de enfermos con peor evolución presentando una menor supervivencia y un mayor porcentaje de recidivas locales (Laurent-Puig et al, 1992).

APC

En nuestra serie se determinó el oncogén APC solamente en 20.8% pacientes. El porcentaje de positividad difiere de los publicados en la literatura, los resultados de algunas series van del 50% referido por De Filippo, el 60% de Powell, o el 83% de la serie de Rowan (Powell et al, 1992; Rowan et al, 2000; De Filippo et al, 2002).

La localización más frecuente en nuestra serie fue el recto y en segundo lugar en el colon derecho. En la serie publicada por Maíllo refiere que es más frecuente en el colon izquierdo (Maíllo et al, 1996).

10.4 ASOCIACIÓN DE ONCOGENES

A pesar del conocimiento de la carcinogénesis en el CCR todavía quedan muchas cuestiones difíciles de responder. Se sabe la existencia y la función de los distintos oncogenes en la formación del cáncer CCR de adenoma a carcinoma, pero todavía se plantea en que momento de la cadena aparece la inestabilidad genómica de los distintos oncogenes APC, kras y p53 (Miglione et al, 2011; Michor et al, 2005). Incluso hay autores que han aplicado modelos matemáticos para intentar explicar la carcinogénesis y los distintos momentos de aparición de la inestabilidad genómica (Michor et al, 2005). Por este motivo hay varios trabajos publicados de las diferentes asociaciones de oncogenes en la carcinogénesis intentando buscar evidencias en este proceso. Siendo

los estudios sobre el oncogén p53 en asociación con los demás los más frecuentes.

p53, kras y APC

En la literatura hay distintas publicaciones que han estudiado las posibles asociaciones entre p53, kras y APC en el CCR esporádico. En las citadas a continuación todas ellas tienen cohortes más pequeñas que la nuestra, pero con porcentajes de positividad todas ellas superiores a los nuestros.

Conlin en su serie de 107 pacientes, de todas las posibles asociaciones sugiere que la de los oncogenes APC y p53 no influyen de manera significativa la supervivencia; y que las mutaciones kras y p53 posiblemente funcionen por vías separadas en la carcinogénesis colorrectal y que no son parte de una vía común en los cambios genéticos. Únicamente a encontrado asociación estadísticamente significativa en la mutación kras, la cual supondría un peor pronóstico en el CCR independiente del estadio. (Conlin et al, 2005). Las distintas de asociaciones de oncogenes referidas por Conlin se muestra en la figura 18.

En la serie de Smith de 106 pacientes en la que también analiza los tres oncogenes también sugiere que le kras y p53 tendrían su efecto en distintas vías de la carcinogénesis del CCR. Los resultados sobre la asociación de las mutaciones de oncogenes se muestran en la figura 19 (Smith G et al, 2002).

Wang JY en una serie de 123 pacientes, los oncogenes p53, kras y/o APC se han hallado de manera general en un 78%, en nuestra serie en la que además incluimos el oncogén nm23 solamente hallamos positividad general en un 65.1%. La combinación de oncogenes más común fue APC-kras en un 21.9%, seguido a continuación de kras-p53

en 12.5%, APC-p53 en un 10% y solamente en un 6.3% se encontraron simultáneamente los tres juntos (Wang JI et al, 2007).

De igual manera Hsie publica una serie de 118 pacientes en que tampoco encuentra asociación estadísticamente significativa entre estos tres oncogenes (Hsie et al, 2005).

En un serie coreana de 78 pacientes analizan los oncogenes p53, kras, APC y además el MAGE (Melanoma Antigene Gen) y la inestabilidad de microsatélites (Jeon et al, 2007).

Figura 18. Asociación de oncogenes del estudio de Conlin et al. 2005

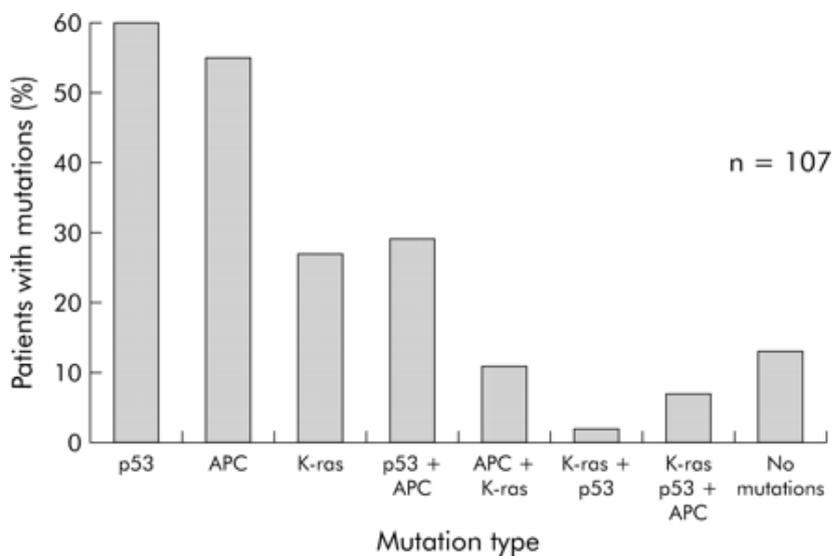
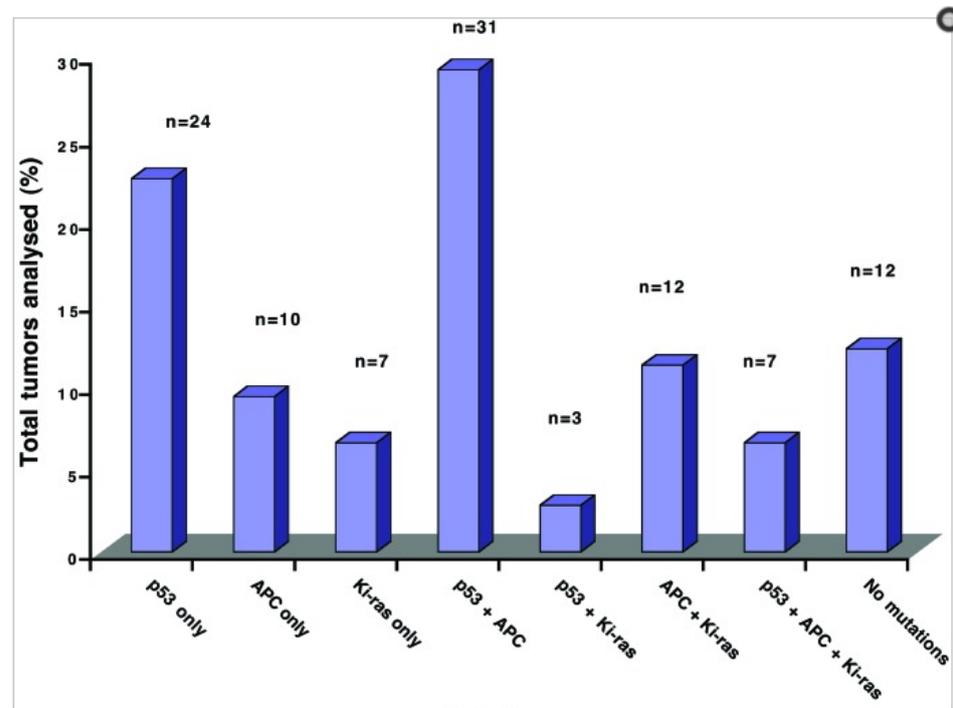


Figura 19. Asociación de oncogenes del estudio de Smith G et al. 2002



P53 y kras

En relación al análisis estadístico de la asociación del oncogén kras y p53, el trabajo de Bell refiere que no identificó diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia estudiando ambos genes individualmente, pero la mediana de supervivencia cuando los tumores contenían ambos oncogenes disminuía a la mitad (Bell et al, 1993).

Hirvikoski estudia también la sobreexpresión de kras y p53 como factores pronósticos en el cáncer de recto en mujeres (Hirvikoski et al, 1999).

Tortola en un estudio sobre la asociación de las mutaciones en el gen p53 y kras refiere que se identificó en un 20% de los casos y, que esta correlacionada con una peor evolución pero que no se puede utilizar de rutina como factor pronóstico (Tortola et al,

1999). En nuestro caso la asociación menos frecuente de dos genes es la de p53 más kras.

p53 y Nm23

En un análisis multivariante Berney, estudia las posibles asociaciones de expresión proteica de 4 oncogenes, nm23, p53, c-erbB-2, u-PA, y VEGF, y su relación con el desarrollo de metástasis hepáticas. Solo encuentra correlación con la expresión proteica del oncogén nm23 (Berney et al, 1998). En nuestro análisis la asociación de los oncogenes nm23 y p53 se encuentra presente en 5.2% de los casos y en el análisis univariante no hay significación estadística.

10.5 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Para evitar el sesgo factor cirujano el grupo de pacientes fueron intervenidos por adjuntos pertenecientes a la Unidad de Coloproctología del Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital de Girona “Dr. Josep Trueta”, que es el centro de referencia de la provincia de Girona. El seguimiento de los pacientes también fue realizado también por los mismos cirujanos de la Unidad. No obstante al ser un estudio unicéntrico los resultados que puede reflejar podrían no ser generalizables en parte.

- Para compensar posibles sesgos derivados del número de pacientes incluidos se planteó el estudio de supervivencia a largo plazo. En nuestro estudio no hemos tenido pérdidas en el seguimiento ya que se podido saber el estado de todos los pacientes en el último control. De esta manera creemos que podremos sacar conclusiones para un grupo de pacientes con un amplio rango de datos clínicos y anatomopatológico. Un

factor importante para el estudio es que desde su inicio del estudio hasta la fecha de finalización, todos pacientes incluidos el seguimiento ha sido completo, todos ellos han tenido el evento terminal registrado. Este último dato es una variable indispensable para un correcto análisis de la supervivencia.

- Además para conseguir datos anatomopatológicos de todos los pacientes, otro factor que creemos importante en el estudio, es el poder disponer de muestra parafinada del tumor para la determinación de los oncogenes “*post hoc*”. Al ser pieza tumoral quirúrgica no supone ninguna técnica invasiva añadida a la cirugía, en si necesaria para la resección completa del CCR. Según Saltz, todo marcador tumoral, además de poder ser medido de manera sencilla y ser obtenido mediante técnicas poco invasivas, debe aportar información que suponga una mejora sobre las decisiones que se toman para el cuidado del paciente. (Saltz et al, 2008).

- La asociación entre los oncogenes y la supervivencia no ha sido significativa aunque la dirección de la asociación es coherente para los oncogenes estudiados. Esta falta de asociación significativa podría deberse al hecho de que los oncogenes estudiados tienen diferentes mecanismos de acción, o bien como factores de riesgo o bien como factores protectores. No podemos establecer, pues, cuál es el efecto resultante cuando en un paciente están presentes dos o más oncogenes. El porcentaje de asociaciones obtenido en nuestro estudio fue solo del 30.4%.

- El tamaño muestral, que se calculó inicialmente para responder a otra pregunta de investigación, posiblemente no tenga potencia suficiente para poder detectar interacciones entre genes ni asociaciones claramente estudiadas como la relación entre el pronóstico y el estadio. Tal y como muestra el análisis multivariante el estadio tumoral no ha resultado estadísticamente significativo, siendo un factor de mal

pronóstico en el CCR ampliamente referenciado en la literatura. Hacer notar, también el escaso número de pacientes en estadio IV en nuestra serie.

En consecuencia, al no resultar significativas las asociaciones entre los oncogenes y el pronóstico no se valoró la posibilidad de calcular un índice pronóstico que tuviera en cuenta los oncogenes.

11. CONCLUSIONES

1. La estadificación clínica TNM de la AJCC, quinta i sexta edición, no predice ni la recidiva ni la supervivencia a largo plazo en el CCR
2. Los marcadores tumorales CEA y Ca19.9 por encima de su rango de la normalidad no predicen ni la recidiva ni la supervivencia a largo plazo en el CCR.
3. La edad en el momento del tratamiento quirúrgico radical es un factor independiente en el pronóstico para la supervivencia a largo plazo en el CCR.
4. La sobreexpresión del oncogén p53 en los tumores distales (recto) es significativamente más frecuente que en otras localizaciones, sin embargo no se correlaciona con el pronóstico del CCR.
5. La determinación “in situ” de la expresión proteica de las mutaciones de los oncogenes (p53, kras, nm23 y APC) no se correlaciona con la recidiva ni con la supervivencia a largo plazo en el CCR.

12. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Adell R, Marcote E, Segarra MA, Pellicer V, Gamón R, Bayón AM et al. Influencia de factores preoperatorios del cáncer colorrectal sobre la estancia y efectos de ésta sobre la supervivencia. *Cir Esp* 2002;72(6): 323-8.
- 2- Adrover E, Maestro ML, Sanz-Casla MT, del Barco V, Cerdán J, Fernández C et al. Expression of high p53 levels in colorectal cancer: a favourable prognostic factor. *Br J Cancer*. 1999 Sep; 81(1): 122–126. doi: [10.1038/sj.bjc.6690660](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690660)
- 3- Ahnen DJ, Nakane PK, Brown WR. Ultrastructural localization of carcinoembryonic antigen in normal intestine and colon cancer. *Cancer* 1982;49: 2077-90.
- 4- Ahnen DJ, Feigl P, Quan G, Fenoglio-Preiser C, Lovato LC, Bunn PA et al. K-ras Mutation and p53 overexpression predict the Clinical Behavior of Colorectal Cancer: A South Oncology Group Study. *Cancer Res* 1998;58:1149-58.
- 5- AJCC Cancer Staging Manual (Sixth ed.). Springer-Verlag New York, Inc. 2002.
- 6- Akehi S, Murao S, Ueda N, Okujima M, Magaribuchi, Saheki S et al. Immunohistochemical detection of truncated APC protein in sporadic human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Virchows Arch* 1996 Sep; 429(1):21-6.
- 7- Alcobendas F, Roca M, Varas MJ, Luque MT. Valor dosificación CEA por radioinmunoanálisis en el cáncer gastrointestinal. *Gastroenterol Hepatol* 1979;2: 191-98.
- 8- Allam MF, Lucena RA. Aetiology of sex differences in colorectal cancer. *Eur J Cancer Prev* 2001 10:299-300.
- 9- Alves A, Panis Y, Mathieu P, Manton G, Kwiatkowski F, Slim K. Postoperative mortality and morbidity in French patients undergoing colorectal surgery: results of a prospective multicenter study. *Arch Surg* 2005;140(3):278-83, discussion.

- 10- Andicoechea A, Vizoso F, Alexandre E, Cuesta E, Cruz Diez M, Miera L et al. A Preoperative carbohydrate antigen 195 (CA195) and CEA serum levels as prognostic factors in patients with colorectal cancer. *Int J Biol Markers* 1998 Jul-Sep;13(3):158-64.
- 11- Anker P, Lefort F, Vasioukhin V, Lyautey J, Lederrey C, Chen XQ et al. Kras mutations are found in DNA extracted from the plasma of patients with colorectal cancer. *Gastroenterology* 1997 Apr;112(4):114-20.
- 12- Andreoni B, Chiappa A, Bertani E, Bellomi M, Orecchia R, Zampino M et al. Surgical outcomes for colon and rectal cancer over a decade: results from a consecutive monocentric experience in 902 unselected patients. *World J Surg Oncol.* 2007 Jul 4;5:73
- 13- Aoki K, Taketo MM. Adenomatous polyposis coli (APC): a multifunctional tumor suppressor gene. *J Cell Sci.* 2007. 120(Pt 19):3327-35..
- 14- Arnaud JP, Koehl C, Adloff M. Carcinoembryonic antigen (CEA) in the diagnosis and prognosis of colorectal carcinoma. *Cis Colon Rectum* 1980;23:141-44.
- 15- Auvinen A, Isola J, Visakorpi T, Koivula T, Viertane S, Hakama M. Overexpression of p53 and long term survival in colon carcinoma. *Br J Cancer* 1994;70:293–296.
- 16- Ayhan A, Yasui W, Yokozaki H, Kitadai Y, Tahara E Reduced expression of nm23 protein is associated with advanced tumor stage and distant metastases in human colorectal carcinomas. *Virchows Archiv B Cell Pathol* 1963;63:213-218.
- 17- Baker SJ, Fearon ER, Nigro JM, Hamilton SR, Preisinger AC, Milburn J et al. Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinomas. *Science* 1989;244:217-21.

- 18- Band PR, Beck IT, Dinner PJ. Two year follow-up study of patients with known serum concentration of carcinoembryonic antigen. *Can Med Assoc J* 1977;117: 657-59.
- 19- Barnes DM, Dublin EA, Fisher CJ. Immunohistochemical detection of p53 protein in mammary carcinoma: an important new independent indicator of prognosis? *Hum Pathol* 1993;24:469-76.
- 20- Batsakis JG, El-Naggar AK. P53: fifteen years after discovery. *Av Anat Pathol* 1995;2:71-78.
- 21- Bell S, Scott N, Cross D, Sagar P, Lewis FA, Blaire GE et al. Prognostic value of p53 overexpression and c-ki-ras gene mutations in colorectal cancer. *Gastroenterology* 1993;104:57–6.
- 22- Belluco C, Guillem J, Kemeny N, Huang Y, Klimstra D, Berger MF et al. P53 nuclear protein overexpression in colorectal cancer: A dominant predictor of survival in patients with advanced hepatic metastases. *J Clin Oncol* 1996 Oct; 14(10):2696-701.
- 23- Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis Colon Rectum*. 2010;53:57–64.
- 24- Ben-Ishay O, Peled Z, Othman A, Brauner E, Kluger Y. Clinical presentation predicts the outcome of patients with colon cancer. *World J Gastrointest Surg*. 2013 Apr 27; 5(4): 104–109.
- 25- Benvenuti S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Zanon C, Moroni M, Veronese S et al. Oncogenic activation of the RAS/RAF signalling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to Anti-Epidermal Growth Factor Receptor antibody therapies. *Cancer Res* 2007;67(6):2643-48.

- 26- Berglund A, Molin D, Larsson A, Einarsson R, Glimelius B. Tumour markers as early predictors of response to chemotherapy in advanced colorectal carcinoma. *Ann Oncol.* 2002;13:1430-7.
- 27- Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001;91(3):421-30
- 28- Berney CR, Yang JL, Fisher RJ, Russell PJ, Crowe PJ Overexpression of nm23 protein assessed by color video image analysis in metastatic colorectal cancer: correlation with reduced patient survival. *World J Surg* 1998;22:484-490.
- 29- Berney CR, Fisher RJ, Yang J, Russell PJ, Crowe PJ Protein markers in colorectal cancer. *Ann Surg* 1999; 230: 179-184
- 30- Berrino F, de Angelis R, Sant M. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007;8:773-83..
- 31- Birgisson H, Wallin U, Holmberg L, Glimelius B. Survival endpoints in colorectal cancer and the effect of second primary other cancer on disease free survival. *BMC Cancer.* 2011; 11: 438. doi: [10.1186/1471-2407-11-438](https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-438).
- 32- Bishop JM. Cancer: The rise of the genetic paradigm. *Genes and Development* 1995; 9(11) 1309-1315.
- 33- Bodmer WF. The somatic evolution of cancer. The Harveian Oration of 1996. *J R Cell Physycians Lond.* 1997; 31(1):82-9.
- 34- Boey J. A prospective evaluation of serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels in the management of colorectal carcinoma. *World J Surg* 1984; 8:279-86.
- 35- Boix L, Bruix J, Campo E, Solé M, Castells A, Fuster J et al. Nm23-H1 expression and disease recurrence after surgical resection of small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1994 Aug;107(2):486-91.

- 36- Bonaiti C, Pellie C. Genetic risk factors in colorectal cancer. *Eur J Cancer Prev* 1999 Dec;9 Suppl 1:527-32.
- 37- Bonneton C, Larue L, Thiery JP. The APC gene product and colorectal carcinogenesis. *C R Acad Sci III* 1996 Oct 319(10):861-9.
- 38- Bonneux L, Reuser M. Overweighth and mortality risk: no connection between overweighth in middle and oldr age groups and increased mortality. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151(50):2764-9.
- 39- Borda A, Martínez-Penuela JM, Muñoz-Navas M, Prieto C, Betes M, Borda F. Synchronous neoplastic lesions in colorrectal cancer. An análisis of possible risk factors favouring presentation. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100(3):139-45.
- 40- Borràs JM, Pareja L, Peris M, Espinàs JM. Análisis de la incidencia, la supervivencia y la mortalidad según las principales localizaciones tumorales, 1985-2019: cáncer colorrectal. *Med Clin* 2008;131(Supl 1):58-62.
- 41- Bosari S, Viale G, Bossi P, Maggioni M, Coggi G, Murray JJ, et al. Cytoplasmic accumulation of p53 protein: an independent prognostic indicator in colorectal adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst.* 1994 May 4;86(9):681-7.
- 42- Bravo A, Afonso JJ, Medina J, Pérez J, Lorenzo N, Fernández MV et al. Butirato y carcinogénesis colorrectal. *Cir Esp* 2000;68:57-64.
- 43- Breivik J, Meling GI, Spurkland A, Rognum TO, Gaudernack G. Kras mutation in colrectal cancer: relations to patients age, sex and tumor location. *Br J Cancer* 1994 Feb;69(2):367-71.
- 44- Brink M, de Goeij AF, Weijenberg MP, Roemen GM, Lentjes MH, Pachen MM et al. Kras oncogene mutations in sporadic colorectal cancer in The Netherlands Cohort Study. *Carcinogenesis* 2003;24(4):703-10.

- 45- Bruce WR. Recent hypotheses for the origin of colon cancer. *Cancer Res* 1987;47: 4237-41.
- 46- Bufalari UN, Boselli C, Ginstozzi G, Moggi L. Locally advanced rectal cancer: a multivariate analysis of outcome risk factors. *J Surg Oncol* 2000 May;74(1):2-10.
- 47- Buijsse B, Simmons RK, Griffin SJ, Schulze MB. Risk Assessment Tools for Identifying Individuals at Risk of Developing Type 2 Diabetes. *Epidemiol Rev* 2011;33(1):46–62.
- 48- Bukholm IK, Nesland JM. Protein expression of p53, p21 (WAF1/CIP1), bcl-2, bax, cyclin D1 and pRb in human colon carcinomas. *Virchows Arch* 2000 Mar;436(3): 224-8.
- 49- Bulow S, Suendsen LB, Mellemgard A. Metachronous colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1990;77:502-505.
- 50- Campo E, Miquel R, Jares P, Bosch F, Juan M, Leone A et al. Prognostic significance of the loss of heterozygosity of Nm23-H1 and p53 genes in human colorectal carcinomas. *Cancer* 1994 Jun;73(12):2913-21.
- 51- Capella G, Cronauer S, Perucho M. Frequency and spectrum of mutations at codons 12 and 13 of the c-K-ras gene in human tumors. *Environ Health Perspect* 1991;93: 125-31.
- 52- Carlsson U, Stewenius J, Ekelund G, Leandoer L, Nosslin B. Is CEA analysis of value in screening for recurrence after surgery for colorectal carcinoma? *Dis Colon Rectum* 1983;26:369-73.
- 53- Chang F, Syrjanen S, Syrjanen K. Implications of the p53 tumor suppressor gene in clinical oncology. *J Clin Oncol* 1995;13:1009-22.

- 54- Chaves P, Pereira AD, Oliveira AG, Queimado L, Gloria L, Cardoso P et al. P53 protein immunoexpression in esophageal squamous cell carcinoma and adjacent epithelium. *J Surg Oncol* 1997 May;65(1):3-9.
- 55- Chen HS, Sheen Chen SM. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognosis and current trends. *Surgery* 2000 Apr; 127(4):370-6.
- 56- ChiangSF, Hung HY, Tang R, Changchien CR, Chen JS, You YT et al. Can neutrophil-to-lymphocyte ratio predict the survival of colorectal cancer patients who have received curative surgery electively? *Int J Colorectal Dis.* 2012;27(10):1347-57.
- 57- Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell FA, Ascensao J, Rodabough et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350(10):991-1004.
- 58- Chow WH. Colorectal cancer incidence trends: good news and bad news (Editorial). *Cancer causes Control* 1998;9:127-9
- 59- Cianchi F, Palomba A, Boddi V, Messerini L, Pucciani F, Perigli G et al. Lymph node recovery from colorectal tumor specimens: recommendation for a minimum number of lymph nodes to be examined. *World J Surg.* 2002 Mar;26(3):384-9.
- 60- Codina A, Farrés R, Olivet F. Estadificación preoperatoria del cáncer colorrectal. *Cir Esp* 2003;73(1):17-9.
- 61- Codina-Cazador A, Espin E, Biondo S, Lujan J, de Miguel M, Alós R et al. Proceso docente auditado del tratamiento del cáncer de recto en España: resultados del primer año. *Cir Esp* 2007;82(4):209-13.

- 62- Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Ahnen DJ, Bresalier RS et al. Folic acid for the prevention of colorectal cancer adenomas, a randomized clinical trial. JAMA 2007;297:2351-9
- 63- Coleman MP, Quaresma M, Berrino F. Cancer survival in five continents: a worldwide population base study (CONCORD). Lancet Oncol 2008 Aug;9(8):730-36.
- 64- Conlin A, Smith G, Carey FA, Wolf CR, Steele RJ. [The prognostic significance of K-ras, p53, and APC mutations in colorectal carcinoma.](#) Gut. 2005 Sep;54(9):1283-86.
- 65- Crespo P, León J. Ras proteins in the control of the cell cycle and cell differentiation. Cell Mol Life Sci 2000;57(11):1613-36.
- 66- Cruse PJE, Ford R. The epidemiology of wound infection. A 10-years prospective study of 62,939 wounds. Surg Clin North Am 1980;60:27-40.
- 67- Cui J (2009) Overview of risk prediction models in cardiovascular disease research. Ann Epidemiol 19: 711–717.
- 68- Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, Lynch HT, Minsky B, Nordlinger B et al. Colorectal cancer. Lancet 2010; 375:1030-47.
- 69- Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue H, Boyle P. Cancer Incidence in Five Continents Vol IX. IARC Scientific Publication No, 160.. Lyon: IARC Press 2007. <http://www-dep.iarc.fr>
- 70- Dai Z, Xu YC, Niu L. Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. World J Gastroenterol 2007 2007; 13:4199-206.
- 71- Dawson LA, Franssen E, Davey P. Postoperative borderline elevated CEA predicts for earlier relapse in patients with rectal cancer receiving adjuvant postoperative therapy. Cancer J Sci Am 1999 Nov-Dec; 5(6): 374-9.

- 72- De Filippo C, Luceri C, Caderni G, et al. Mutations of the APC gene in human sporadic colorectal cancers. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1048–53.
- 73- Der CJ, Krontiris TG, Cooper GM. Transforming genes of human bladder and lung carcinomas cell lines are homologous to the ras genes of Harvey and Kirsten sarcoma viruses. *Proc Natl Acad Ser USA* 1982. 79(11):3637-40
- 74- Díez M, Enríquez JM, Tobaruela E, Camuñas J, Domínguez P, Ratia T et al. Estudio comparativo sobre la expresión inmunohistoquímica de la proteína p53 en adenocarcinomas y carcinomas mucoides de colon y recto. *Cir Esp* 1997; 61: 393-7.
- 75- Díez M, Camuñas J, Enríquez A, González A, Torabuela E, Gutiérrez et al. Estudio comparativo sobre el valor predictivo de la expresión nuclear de la proteína p53 frente a la histopatología en el cáncer colorectal. *An Med Intern* 1996; 13(5): 222-6.
- 76- Díez M, Cerdan FJ, Pollán, M, Maestro MI, Ortega MD, Martínez S et al. Prognostic significance of preoperative serum CA 19.9 assay in patients with colorectal carcinoma *Anticancer Res* 1994;14:2819-25.
- 77- Díez M, Pollán M, Ramos P, Villeta R, Ratia T, Hernández P et al. Variation in the prognostic value of p53 protein in relation to tumoral stage in patients with colorectal adenocarcinoma. *Cir Esp.* 2005;77(4):213-20.
- 78- 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;240:205-13.
- 79- Dobashi Y, Sakamoto A, Sugimura H. Overexpression of p53 as a possible prognostic factor in human thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1993;17:375-381.
- 80- Domergue J, Ismail M, Astre C. Colorectal carcinoma in patients younger than 40 years of age: Montpellier Cancer Institute experience with 78 patients. *Cancer* 1988; 61:835-40.

- 81- Domínguez F, Riera JR, Junco P, Tojo S, Díaz M. Influencia en el pronóstico a corto plazo de la sobreexpresión de la proteína p53 en carcinomas colorrectales. *Rev Esp Enf Digest* 1994;86(5):796-802.
- 82- Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(1):11-22.
- 83- Doyle RL. Health care management guidelines. Vol I. Inpatient and surgical care. Radnor: Milliman y Robertson, 1995; p.217-9.
- 84- Driver JA, Gaziano JM, Gelber RP, Lee IM, Buring JE, et al. Development of a risk scores for colorectal cancer in men. *Am J Med* 2007;120:257–263.
- 85- Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a useful marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem*. 2001;47:624-30.
- 86- Duffy MJ, Van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Klapdor R, Lamerz et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumor Markers (EGTM), guidelines. *Eur J Cancer* 2003;39:718-27.
- 87- Duffy MJ, Van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Holinski-Feder, Klapdor R. et al. Tumor markers in colorectal cancer: European Group on Tumor Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Eur J Cancer* 2007;43(9):1348-1360.
- 88- Elsaleh H, Soontrapornchai P, Grieu F, Joseph D, Iacopetta B P53 alterations have no prognostic or predictive significance in Dukes' C rectal carcinomas. *Int J Oncol* 1999 Dec;15(6):1239-43.
- 89- Etxeberria J, Ugarte MD, Goicoa T, Militino AF. Age- and sex-specific spatio-temporal patterns of colorectal cancer mortality in Spain (1975-2008). *Popul Health Metr*. 2014;12: 17

- 90- Fante E, Benatti P, di Gregorio C, De Pietri S, Pedroni M, Tamassia MG et al. Colorectal carcinoma in different age groups: a population-based investigation. 1997 Sep;92(9):1505-9.
- 91- Fearon ER. Molecular genetic studies of the adenomas-carcinoma sequence. *Adv Med*; 1994;39:123-147.
- 92- Fearon ER. Kras gene mutation as a pathogenetic and diagnostic marker in human cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993 Dec 15;85(24):1978-80.
- 93- Fearon ER, Hamilton SR, Vogelstein B. Clonal analysis of human colorectal tumors. *Science* 1987 Oct 9;238(4824):193-7.
- 94- Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61(5):759-67.
- 95- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.
- 96- Fernández-Cebrían JM, Vorwald P, Pardo de Lama M, Sanjuanbenito A, Nevado M, Pacheco PA et al. Estado actual del valor pronóstico de los marcadores moleculares en pacientes con cáncer colorrectal y la predicción de respuesta al tratamiento adyuvante. [Clin Transl Oncol](#). 2005 Apr;7(3):101-9.
- 97- Ferri FF. *Ferri's Clinical Advisor* 2016. Elsevier, Inc. 2015; 352-354.e3.
- 98- Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH, Dent O, Gathright B, Hardcastle JD, Hermanek P et al. Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT) *J Gastroenterol Hepatol*. 1991;6:325–344.
- 99- Fishman JR, Gumerlock PH, Meyers FJ, deVere RW. Quantitation of Nm23 expression in human prostate tissues. *J Urol* 1994 Jul;152(1):202-7.

- 100- Fleming ID, Cooper JS, Earl D, Hutter RV, Kennedy BJ, Murphy GP et al. AJCC Cancer Staging Manual. Fifth ed. Philadelphia-New York; Lippincott-Raven; 1997.
- 101- Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med* 1986;104:66-73.
- 102- Flossmann E, Rothwell PM. Effect of aspirin on long term risk colorectal cancer: consistent evidence from randomized and observational studies. *Lancet* 2007; 369:1603-13.
- 103- Forones NM, Tanaka M. CEA and CA 19-9 as prognostic indexes in colorectal cancer. *Hepato-gastroenterology* 1999 Mar-Apr;46(26):905-8.
- 104- Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 2002; 132 (11suppl):3456S-64S.
- 105- Fukui T, Matsui K, Kato H, Takao H, Sugiyama Y, Kunieda K. Significance of apoptosis induced by tumor necrosis factor-alpha and/or interferon-gamma against human gastric cancer cell lines and the role of the p53 gene. *Surg Today* 2003; 33:847-53
- 106- Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1879-1886.
- 107- García-Oria M, Armengol M, Caballero A, Ching CD, Codina- Cazador A. ¿Es el índice de masa corporal un factor pronóstico de supervivencia en el cáncer de colon? Análisis multivariable. *Cir-Esp* 2011;89(3):152-8.
- 108- Garland CF, Garland F, Koshaw E, Comstock GW, Helsing KJ, Gorham E. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet* 1989; 1: 176-77.

- 109- Gatalica Z, Torlakovic E. Pathology of the hereditary colorectal Carcinoma. Fam Cancer 2008; 7:15-26.
- 110- Generalitat de Catalunya. Estratègia i prioritats en el càncer a Catalunya. Pla director d'oncologia: objectius 2010. Departament de Salut. Edita: Direcció General de Planificació i Avaluació. Segona edició: Barcelona, juliol 2009.
- 111- George B, Kopetz S. Predictive and prognostic markers in colorectal cancer. Curr Oncol Rep 2011; 13:206-215.
- 112- Gerhardson M, Hagman U, Peters RK, Stelneck G, Overvik E. Meat cooking methods and colorectal cancer: a case referent study in Stockholm. Int J Cancer 1991; 49:520-24.
- 113- Giovanucci F, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC. Alcohol, low methionine, low folate diets, and the risk of colon cancer in men. J Nat Cancer Inst 1995; 87: 265-73.
- 114- GLOBOCAN 2008. International Agency for Research on Cancer. <http://globocan.iarc.fr/>
- 115- GLOBOCAN 2012. International Agency for Research on Cancer. <http://globocan.iarc.fr/>
- 116- Greene F, Page et al. AJCC Cancer Staging Manual 6th ed. New York. Springer 2002.
- 117- Go VL, Zamcheck N. The role of tumor markers in the management of colorectal cancer. Cancer 1982; 50: 2618-23.
- 118- Gold P, Freedmann SO. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques. J Exp Med 1965; 121: 439-62.

- 119- Gold P, Krupey J, Ansari R. Position of the carcinoembryonic antigen of the human digestive system in ultrastructure of tumor cell surface. *J Nat Cancer Inst* 1970; 45: 219-223.
- 120- González J. Comportamiento del antígeno carcinoembrionario en familiares de pacientes cancerosos y de sujetos sanos con valores altos. *Rev Esp Enferm Apar Dig* 1982; 62:455-59.
- 121- Gorog D, Nagy P, Peter A, Perner F. Influence of obesity on lymph node recovery from rectal resection specimens. *Pathol Oncol Res*. 2003;9(3):180-3.
- 122- Goslin R, Steele G, McIntyre J. The use of preoperative plasma CEA levels for the stratification of patients after curative resection of colorectal cancers. *Ann Surg* 1980; 192:747-51.
- 123- Graham RA, Wang S, Calalano PJ, Haller DG. Postsurgical surveillance of colon cancer: preliminary cost analysis of physician examination, carcinoembryonic antigen testing, chest x-ray and colonoscopy. *Ann Surg*. 1998; 228:59-63.
- 124- Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC. Mutations in the p53 Tumor Suppressor Gene: Clues to Cancer Etiology and Molecular Pathogenesis. *Cancer Res*. 1994 Sep 15;54(18):4855-78.
- 125- Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG et al. *AJCC cancer staging manual*. 6th ed. New York; Springer-Verlag; 2002.
- 126- Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis gene. *Cell* 1991 Aug 9;66(3):589-600.
- 127- Hainaut T, Soussi T, Shomer B, Hollstein M, Greenblatt M, Hoving E et al. Database of p53 gene somatic mutations in human tumors and cell lines: updated compilation and future prospects. *Nucleic Acids Res*. 1997 Jan 1;25(1):151-157.

- 128- Hamilton SR. Molecular genetics of colorectal carcinoma. *Cancer* 1992; 70:1261-21.
- 129- Heide I, Thiede C, Poppe K, de Kant E, Huhn D, Rochlitz C. Expression and mutational analysis of Nm23-H1 in liver metastases of colorectal cancer. *Br J Cancer* 1994 Dec;70(6):1267-71.
- 130- Heisterkamp J, van Bommel J, Hop WC, Tilanus HW, Zondervan PE, IJzermans JN. P53 overexpression in colorectal metastases confined to the liver and outcome of liver resection. *Hepatogastroenterology* 1999 Nov-Dec;46(30):3109-14.
- 131- Heys SD, Langlois N, Smith IC, Walker LG, Eremin O. NM23 gene product expression does not predict lymph node metastases or survival in young patients with colorectal cancer. *Oncol Rep* 1998 May-Jun;5(3):735-9.
- 132- Hidalgo L, Villanueva A, Soler T, Matías X, Cpellá G. Alteraciones moleculares en adenocarcinoma de intestino delgado asociado a síndrome de Peutz-Jeghers. *Rev Esp Enf Digest* 1996;88(2):137-40.
- 133- Hill MJ, Drasar BJ, Williams RED. Faecal bile-acid and clostria in patients with cancer of the large bowel. *Lancet* 1975;1:535-39.
- 134- Hirvikoski P, Auvinen A, Seromaa K, Kiuru A, Rytomaa T, Makkonen K et al. Kras and p53 mutations and overexpressions as a prognostic factor in female rectal carcinoma. *Anticancer Res* 1999;19(1B):685-91.
- 135- Holleczeck B, Rossi S, Domenic A, Innos K, Minicozzi P, Francisci S et al. EUROCORE-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 EUROCORE-5 study. *European Journal of Cancer* (2015);51: 2158– 2168.

- 136- Holm R, Hoie J, Kaalhus O, Nesland JM. Immunohistochemical detection of nm23/NDP kinase and cathepsin D in medullary carcinomas of the thyroid gland. *Virchows Arch* 1995;427(3):289-94.
- 137- Holyoake DE, Chu TM, Douglas HO, Evans JT. The role of markers in the management of gastrointestinal cancer. In: Carter SK, Glastein E, Livingston RB. *Principles of Cancer treatment*. New York; McGraw-Hill Book Company. 1981; 456-62.
- 138- Howe JR, Guillem JG. The genetics of colorectal cancer. *Surg Clin North A* 1997 Feb;77(1):175-95.
- 139- Hsie JS, Lin SR, Chang MY, Chen FM, Lu CY, Huang TJ et al. APC, K-ras, and p53 gene mutations in colorectal cancer patients: correlation to clinicopathologic features and postoperative surveillance. *Am Surg*. 2005 Apr;71(4):336-43.
- 140- Huang F, Hsu S, Yan Z, Winaver S, Friedman E. The capacity for growth stimulation by TGF beta 1 seen only in advanced colon cancers cannot be ascribed to mutations in APC, DCC, p53 or Kras. *Oncogene* 1994 Dec;9(12):3701-6.
- 141- Hueman MT, Ahuja N. Surveillance and Follow-up. *Early Diagnosis and Treatment of Cancer: Colorectal Cancer*. Elsevier Inc. 2011;17:201-217.
- 142- Huyghe J. CEA radioimmunoassay. Clinical applications in colorectal cancer. *Acta Chir Belg* 1983;83:77-88.
- 143- Indinnimeo M, Giarnieri E, Stazi A, Cicchini C, Brozzetti S, Valli C et al. Early stage human colorectal cancer: prognostic value of nm23-H1 protein. *Cancer-Lett* 1997 Jan;111(1-2):1-5.
- 144- Isbister WH, Fraser J. Large-bowel cancer in the young: a national survival study. *Dis Colon Rectum* 1990;33(5):363-6

- 145- Jain M, Cook GM, Davis FG. A case control study of diet and colorectal cancer. *Int J Cancer* 1980;26:757-63.
- 146- Jankova L, Dent OF, Chan C, Chapuis P, Clarke SJ. Preoperative neutrophil/lymphocyte ratio predicts overall survival but does not predict recurrence or cancer-specific survival after curative resection of node-positive colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2013;(1):13:442.
- 147- Jass JR. Pathogenesis of colorectal cancer. *Surg Clin North Am* 2002;82(5): 891-904.
- 148- Jeon CH, Lee HI, Shin IH, Park JW. Genetic alterations of APC, K-ras, p53, MSI, and MAGE in Korean colorectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis*. 2008 Jan;23(1):29-35. Epub 2007 Aug 18.
- 149- Johnson KA, Rosenbam Vos L, Petersen GM, Brensinger JD, Giardeillo FM, Grifo CA. Response to genetic counseling and testing for the APC I1307K mutation. *Am J Med Genet* 2000 Mar;91(3):207-211.
- 150- Joyce JA, Froggatt NJ, Davies R, Evans DG, Trembath R, Barton DE et al. Molecular genetic analysis of exons 1 to 6 of the APC in non polyposis familial colorectal cancer. *Clin Genet* 1995 Dec;48(6):229-303.
- 151- Kapitanovic S, Cacev T, Bercovik M, Popovic M, Radosevic S, Seiwerth S et al. Nm23-H1 expression and loss of heterozygosity in colon adenocarcinoma. *J Clin Pathol*. 2004 Dec;57(12):1312–1318. doi: [10.1136/jcp.2004.017954](https://doi.org/10.1136/jcp.2004.017954)
- 152- Kapranos N, Karaiossifidi H, Kouri E, Vasilaros S. Nm23 expression in breast ductal carcinoma: ten year follow-up study in a uniform group of node-negative cancer patients. *Anticancer Res* 1996 Nov-Dec;16(6C):3987-90.

- 153- Kastrinakis WV, Ramchurren N, Maggard M, Steele G, Summerhayes IC. Kras status does not predict successful hepatic resection of colorectal cancer metastasis. *Arch Surg* 1995 Jan;130(1):9-14.
- 154- Kato M, Ito Y, Kobayashi S, Isono K. Detection of DCC and Kras gene alterations in colorectal carcinoma tissue as prognostic markers for liver metastatic recurrence. *Cancer* 1996 Apr;77(8 Suppl):1729-35.
- 155- Kim H, Jen J, Vogelstein B, Hamilton SR. Clinical and pathological characteristics of sporadic colorectal carcinomas with DNA replication errors in microsatellite sequences. *Am J Pathol* 1994 Jul;145(1):148-56.
- 156- Kimura O, Sugamura K, Kijima T, Makino M, Shirai H, Tatebe S et al. Flow cytometric examination of p53 protein in primary tumors and metastases to the liver and lymph nodes of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1996 Dec;39(12):1428-33.
- 157- Koda M, Sulkowska M, Kanczuga-Koda L, Surmacz E, Sulkowski S. Overexpression of the obesity hormone leptin in human colorectal cancer. *J Clin Pathol* 2007;60(8):902-6.
- 158- Koprowski H, Herlyn M, Stepiewski Z, Sears HF. Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma. *Science*. 1981 Apr 3;212(4490):53-5.
- 159- Kranenburg O. The KRAS oncogene: past, present, and future. *Biochim Biophys Acta* 2005. 1756(2):81-2.
- 160- Lai WW, Wu MH, Yan JJ, Chen FF. Immunohistochemical analysis of nm23-H1 in stage I non-small cell lung cancer: a useful marker in prediction of metastases. *Ann Thorac Surg* 1996 Nov; 62(5): 1500-4.
- 161- Lane DP. P53, guardian of the genome. *Nature* 1992 Jul 2;358(6381):15-6.

- 162- Laurent-Puig P, Olschwang S, Delattre O, Remvikos Y, Asselain B, Melot T et al. Survival and acquired genetic alterations in colorectal cancer. *Gastroenterology* 1992 Apr;102: 1136-41.
- 163- Lee CS, Pirdas A. Nm23 H1 protein immunoreactivity in cancers of the gallbladder, extrahepatic bile ducts and ampulla of Vater. *Pathology* 1994 Oct; 26(4): 448-52.
- 164- Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJ. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg.* 2002;89:845-860.
- 165- Levine AJ. The p53 supressor gene. *N Engl J Med* 1992; 326: 1350-51.
- 166- Levine AJ. The tumor supressor genes. *Annu Rev Biochem* 1993; 62: 623-51.
- 167- Levy M, Visokai V, Lipsa L, Topolcan O. Tumor markers in staging and prognosis of colorectal carcinoma. *Neoplasma* 2008; 55(2):138-42.
- 168- Li Destri G, Di Carlo I, Scilletta R, Scilletta B, Puleo S. Colorectal cancer and lymph nodes: the obsession with the number 12. *World J Gastroenterol.* 2014 Feb 28;20(8):1951-60
- 169- Linares SE, Sanchez-Calzado JA, Capital ML, Gómez M, González MJ, Mendoza FJ et al. Relationship between negree of cellular differentiation in colorrectal cancer and topographical distribution. *Rev Esp Enferm Dig* 2002; 94(2):78-87.
- 170- Lindmark G. Nm23 H1 immunohistochemistry is not useful as predictor of metastasic potential of colorectal cancer. *Br J Cancer* 1996 Nov;74(9):1413-8.
- 171- Lino H, Fukoyama M, Maeda Y, Koike M, Mori T, Takahashi T et al. Molecular genetics for clinical Management of colorrectal carcinoma. 17p, 18q and 22q loss heterozigosity and decreased DCC expresión are correlated with metastasic potencial. *Cancer* 1994; 73:1324.1331.

- 172- Lise M, Loda M, Fiorentino M, Mercurio AM, Summerhayes IC, Lavin PT et al. Association between sucrase-isomaltasa and p53 expression in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 1997 Mar; 4(2): 176-83.
- 173- Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, McDonald JS et al. ASCO 2006 Update of Recommendations for the use of Tumor Markers in Gastrointestinal Cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(33):5313-5327.
- 174- Longo WE, Virgo KS, Johnson FE. Risk factors for morbidity and mortality after colectomy for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(1):83-91.
- 175- Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, Heinen CD, Hitchins MP. Milestone of Lynch syndrome: 1895-2015. *Nature reviews Cancer* 2015;15:181-94.
- 176- Lledó S. Estadificación en cáncer colorrectal. *Cirugía colorrectal. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos*. Madrid: Arán Ediciones S.A., 2000.
- 177- Maacke H, Kessler A, Schmiegel W, Roeder C, Vogel I, Deppert W et al. Overexpression p53 protein during pancreatitis. *Br J Cancer* 1997; 75(10): 1501-4.
- 178- Mach JP, Pusztaszén G, McDonald D, Bertholet MM. Cea: use and limitations for the Cea radioimmunoassay in the diagnosis and follow-up of colorectal carcinoma. In *Proceedings of the VII th Miles International Symposium* 1974.
- 179- Maíllo CL, Palicio M, Artuñedo P, Fernández MA, González JJ, Moreno M. Pérdidas de heterozigosidad en los genes APC y DCC en tumores colorrectales esporádicos. *Cir Esp* 1996; 60:447-452.
- 180- Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:3039-3045.
- 181- Malietzis G, Giacometti M, Askari A, Nachiappan S, Kennedy RH, Faiz OD, Aziz O, Jenkins JT. A preoperative neutrophil to lymphocyte ratio of 3 predicts

- disease-free survival after curative elective colorectal cancer surgery. *Ann Surg.* 2014 Aug;260(2):287-92
- 182- Mandai M, Konishi T, Koshiyama M, Mori T, Arao S, Tashiro H et al. Expression of metastasis related nm23-H1 and nm23-H2 genes in ovarian carcinomas: correlation with clinicopathology, EGFR, c-erb-2 and c-erb-3 genes and sex steroid receptor expression. *Cancer Res* 1994 Apr; 54(7): 1825-30.
- 183- Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens CH, Willet WC. Body weight and longevity. A reassessment. *JAMA* 1987; 257(3):353-8.
- 184- Marrugat J, Subirana I, Comín E. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:40–7.
- 185- Martínez JA, Prevot S, Nordlinger B, Nguyen TM, Lacarriere Y, Munier A et al. Overexpression of nm23-H1 and nm23-H2 genes in colorectal carcinomas and loss of nm23-H1 expression in advanced tumor stages. *Gut* 1995 Nov; 37(5): 712-20.
- 186- Merkel S, Mansmann U, Papadopoulos T, Wittekind C, Hohenberger W, Hermanek P. The prognostic inhomogeneity of colorectal Stage III. *Cancer.* 2001; 92: 2754–2759.
- 187- Meyerhardt JA, Catalano PJ, Haller DG et al. Influence of body mass index on outcomes and treatment-related toxicity in patients with colon carcinoma. *Cancer* 2003; 98(3): 484-95.
- 188- Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, Korde L, Loprinzi CL, Minsky BD et al. Follow-up Care, Surveillance Protocol, and Secondary Prevention Measures for Survivors of Colorectal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol.* 2013 Dec 10;31(35):4465-70.

- 189- Michor F, Iwasa Y, Lengauer C, Nowak MA. Dynamics of colorectal cancer. *Seminars in Cancer Biology* 2005;15(6):484–493.
- 190- Migliore L, Migheli F, Spisni R, Coppedè F. Genetics, cytogenetics, and epigenetics of colorectal cancer. *J Biomed Biotechnol* 2011;2011:792362.
- 191- Millen AE, Subar AF, Graubard BI, Peters U, Hayes RB, Weissfeld JL et al. Fruit and vegetable intake and prevalence of colorectal adenoma in a cancer screenin trial. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1754-64.
- 192- Minamoto T, Mai M, Ronai Z. K-ras mutation: early detection in molecular diagnosis and risk assessment of colorectal, pancreas and lung cancers. *Cancer Detect Prev* 2000;24(1):1-12.
- 193- Moll DM, Valea F, Chumas J. Role of p53 alteration in primary peritoneal carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1997 Apr;16(2):156-62.
- 194- Moriya Y, Hojo K, Sawada T, Koyama Y. Significance of lateral node dissection for advanced rectal carcinoma at or below the peritoneal reflectiona. *Dis Colon Rectum* 1989;32:3017-15.
- 195- Morrin M, Kelly M, Barret N, Delaney P. Mutations of K-ras and p53 genes in colorectal cancer and their prognostic significance. *Gut* 1994;35:1627-1631.
- 196- Mortensen PB, Clausen MR. Short-chain fatty acids in the human colon: relation to gastrointestinal health and disease. *Scand J Gastroenterol* 1996;216:132-148.
- 197- Mosterin J. Instituto de Filosofía del CSIC. Ed. El País 27-6-00 http://elpais.com/diario/2000/06/27/sociedad/962056809_850215.html
- 198- Mulder J, Baas IO, Polak MM, Goodman SN, Offerhaus GJA. Evaluation of p53 protein expression as a marker for long-term prognosis in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1992;66:758-64.

- 199- Munro AJ, Lain S, Lane DP P53 abnormalities and outcomes in colorectal cancer: a systematic review. *Br J Cancer*. 2005 Feb 14;92(3):434-44.
- 200- Muscat JF, Stelleman SD. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and colorectal cancer. *Cancer* 1994;74:1987-92.
- 201- Muta H. Clinical implications of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer* 1996;77:265-70.
- 202- Nathanson SD, Linden MD, Tender P, Zarbo RJ, Jacobsen G, Nelson LT. Relationship among p53, stage, and prognosis of large bowel cancer. *Dis Colon Rectum*. 1994 Jun;37(6):527-34.
- 203- Navarro M, Piulats JM, Seguimiento del càncer colorrectal. *Cir Esp*. 2003;73:58-62.
- 204- Nelson H, Petrelli N et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:583-96.
- 205- Nishisho I, Nakamura Y, Myoshi Y, Miki Y, Ando H, Horii A et al. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science* 1991 Aug 9; 253(5020): 665-9.
- 206- Nitti D, Belluco C, Montesco MC, Bertorelle R, Da Pian PP, Fassina A, Ninfo V et al. Nuclear p53 protein expression in resected hepatic metastases from colorectal cancer: an independent prognostic factor of survival. *Eur J Cancer* 1998 May;34(6):851-5.
- 207- Nollau P, Moser C, Weinland G, Wagener C. Detection of Kras mutation in stools of patients with colorectal cancer by mutant-enriched PCR. *Int J Cancer* 1996 May; 66(3):332-6.
- 208- Nowell PC. Tumor progression: a brief historical perspective. *Semin Cancer Biol*. 2002; 12(4): 261-6.

- 209- Nwiloh J, Dardik H, Dardik M, Aneke L, Ibrahim IM. Changing patterns in the morbidity and mortality of colorectal surgery. *Am J Surg* 1991; 162: 83-5.
- 210- O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Oct 6;96(19):1420-5.
- 211- Oh HS, Chung HJ, Kim HK, Choi JS. Differences in overall survival when colorectal cancer patients are stratified into new TNM staging strategy *Cancer Res Treat.* 2007 Jun;39(2):61-4. doi: 10.4143/crt.2007.39.2.61.
- 212- Ohlsson B, Palsson B. Follow-up after colorectal cancer surgery. *Acta Oncol* 2003;42(8):816-26.
- 213- Ohnishi T, Tomita N, Monden T, Ohue M, Yana I, Takami K et al. A detailed analysis of the role of Kras gene mutation in the progression of colorectal cancer. *Br J cancer* 1997;75(3):341-7.
- 214- Okubo T, Inokuma S, Takeda S, Itoyama S, Kinoshita K, Sugawara I. Expression of nm23-H1 gene product in thyroid, ovary, and breast cancers. *Cell Biophys* 1995 Jun;26(3):205-13.
- 215- Otsuki K, Alcalde RE, Matsumura T, Kimura M. Immunohistochemical analysis of nucleoside diphosphate kinase in oral squamous cell carcinomas. *Oncology* 1997 Jan-Feb;54(1):63-8.
- 216- Ozeki Y, Takishima K, Mamiya G. Immunohistochemical analysis of nm23/NDP kinase expression in human lung adenocarcinoma: association with tumor progression in Clara cell type. *Jpn J Cancer Res* 1994 Aug;85(8):840-6.
- 217- Pajkos G, Kiss I, Sandor J, Ember I, Kishazi P. Prognostic value of the presence of the mutation of the codons 12, 13 and 61 in K-ras oncogene in colorectal cancer. *Orv Hetil* 1999 Jul 25;140(30):1673-9.

- 218- Papp JP jr, Levine EJ, Thomas FB. Primary linitis plastica carcinoma of the colon and rectum. *Am J Gastroenterol* 1995;90(1):141-5.
- 219- Parnaby CN, Scott NW, Ramsay G, MacKay C, Samuel L, Murray GI, Loudon MA Prognostic value of lymph node ratio and extramural vascular invasion on survival for patients undergoing curative colon cancer resection.. *Br J Cancer*. 2015 Jul 14; 113(2):212-9. Epub 2015 Jun 16.
- 220- Pazos M. Incidencia y supervivencia del cáncer de colon y recto en la provincia de Tarragona (1980-1998). Tesis Doctoral. Universitat Rovira i Virgili. Reus, Septiembre 2004.
- 221- Pechan J, Pribelsky M, Okolicany R Preoperative levels of CEA and survival in patients with surgical treatment of colorectal carcinoma. *Bratisl Lek Listy* 1999 Jun;100(6):308-11.
- 222- Pisani P. Hyperinsulinaemia and cancer, meta-analysis of epidemiological studies. *Arch Physiol Biochem* 2008;114:63-70.
- 223- Polk HG, Spratt JS. Recurrent colorectal carcinoma: detection, treatment and other considerations. *Surgery* 1971;69:9-23.
- 224- Potter JD. Nutrition and colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7(1):127-46.
- 225- Powell SM, Zilz N, Beazer-Barclay Y, et al. APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis. *Nature* 1992;359:235-7.
- 226- Purdie C, O'Grady J, Piris J, Wyllie AH, Bird C. P53 expression en colorectal tumors. *Am J Pathol* 1991;138:807-13.
- 227- Ratto C, Sofo L, Ippoliti M, Merico M, Doglietto GB, Crucitti F. Prognostic factors in colorectal cancer. Literature review for clinical application. *Dis Colon Rectum* 1998 Aug;41(8):1033-49.

- 228- Ratto C, Famini G, Sofo L, Nucera P, Ippoliti M, Curigliano G et al. Detection of oncogene mutation from neoplastic colonic cells exfoliated in feces. *Dis Colon Rectum* 1996 Nov;39(11):1238-44.
- 229- Reiter W, Stieber P, Reuter C, et al. Preoperative serum levels of CEA and CA 19-9 and their prognostic significance in colorectal carcinoma. *Anticancer Res.* 1997;17:2935-8.
- 230- Remvikos Y, Tominaga O, Hammel P, Laurent-Puig P, Salmon RJ, Dutrillaux B et al. Increased p53 protein content of colorectal tumors correlated with poor survival. *Br J Cancer* 1992;66:758-764.
- 231- Resch A, Langner C. Lymph node staging in colorectal cancer: old controversies and recent advances *World J Gastroenterol.* 2013 Dec 14;19(46):8515-26. doi: 10.3748/wjg.v19.i46.8515.
- 232- Ries LA, Wingo PA, Miller DS, Howe HL, Weir HK, Rosenberg HM y cols. The annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1997, with a special section on colorectal cancer. *Cancer* 2000;88(10):2398-424
- 233- Rivera JA, Rall CJ, Graeme F, Fernandez del Castillo C, Shu P, Lakey N et al. Analysis of Kras oncogene mutations in chronic pancreatitis with ductal hyperplasia. *Surgery* 1997 Jan;121(1):42-9.
- 234- Rodríguez-Cuellar E, Ruiz-López P, Romero M, Landa JI, Roig JV, Ortiz H. Análisis de la calidad asistencial del tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal en 2008. Estudio de ámbito nacional. *Cir Esp* 2010; 88(4):238-246.
- 235- Rodríguez-Cuellar E, Nevado C, Casanova V, Romero M, Duran M, Ruiz P. Análisis de la calidad asistencial del tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal. Estudio de ámbito nacional. Resultados del seguimiento. *Cir Esp* 2014;92(6):410-14.

- 236- Rowan AJ, Lamlum H, Ilyas M, et al. APC mutations in sporadic colorectal tumors: A mutational “hotspot” and interdependence of the “two hits”. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:3352–7.
- 237- Rowley H, Helliwey TR, Jones AS, Roland NJ, Field EA, Field JK. An immunohistochemical analysis of p53 protein expression in pre-malignant and malignant tissues of the oral cavity. *Clin Otolaryngol* 1997 Feb;22(1):23-9.
- 238- Rubinfeld B, Souza B, Albert I, Muller O, Chamberlain SH, Masiarz FR et al. Association of the APC gene product with beta-catenin. *Science* 1993; 262(5140):1731-4.
- 239- Ruiz-López PM, Rodríguez-Cuellar E, Alacalde J, Landa I, Jaurrieta E et al. Informe sobre el Proyecto Nacional para la Gestión Clínica de Procesos Asistenciales. Tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal (II). Desarrollo de la vía clínica. *Cir Esp* 2003;74(4):206-20.
- 240- Russo A, Bazan V, Iacopetta B, Kerr D, Soussi T, Gebbia N; TP53-CRS Collaboration Study Group. The TP53 colorectal cancer international collaborative study on the prognostic and predictive significance of p53 mutation: influence of tumor site, type o mutation and adjuvant treatment. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7518-28.
- 241- Saltz LB. Biomarkers in colorectal cancer: added value or just added expense? *Expert Rev Mol Diag* 2008;8:213-3
- 242- Samad AK, Taylor RS, Marshall T, Chapman MA. A meta-analysis of the association of physical activity with reduced risk of colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2005;7:204-13.

- 243- Sánchez MJ, Payer T, de Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R, Martínez C. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Ann Oncol* 2010;21(Supple. 3):iii30-iii36.
- 244- Sánchez-Pernaute A, Cerdan FJ, Iniesta P, Perez E, de Juan C, García JC et al. Inestabilidad de microsatelites y sobreexpresión de la proteína p53: dos acontecimientos genéticos de significado pronóstico opuesto en el carcinoma colorrectal esporádico. *Cir Esp* 1999;65(6):465-461.
- 245- Scarborough JE, Mantyh CR, Sun Z, Migaly J. Combined Mechanical and Oral Antibiotic Bowel Preparation Reduces Incisional Surgical Site Infection and Anastomotic Leak Rates After Elective Colorectal Resection: An Analysis of Colectomy-Targeted ACS NSQIP. *Ann Surg.* 2015 Aug;262(2):331-7.
- 246- Scott KW, Grace RH. Detection of lymph node metastases in colorectal carcinoma before and after fat clearance. *Br J Surg.* 1989 Nov;76(11):1165-7.
- 247- Scott N, Sagar P, Stewart J, Blair G, Dixon M and Quirke P. P53 in colorectal cancer: clinicopathological correlation and prognostic significance. *Br J Cancer* 1991;63:317-319
- 248- Scott RS, Chang GJ, Hendren S, Weiser M, Irani J, Buie WD et al. Practice Guideline for the Surveillance of Patients After Curative Treatment of Colon and Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2015 Aug;58(8):713-25.
- 249- Schwandner O, Schiedeck TH, Bruch HP, Duchrow M, Windhoevel U, Broll. P53 and Bcl-2 as significant predictors of recurrence and survival in rectal cancer. *Eur J Cancer* 2000 Feb;36(3):348-56.
- 250- Shao J, Fujiwara T, Kadowaki Y, Fukazawa T, Waku T, Itoshima T et al. Over expression of the wild-type p53 gene inhibits NF-kappa B activity and synergizes

- with aspirin to induce apoptosis in human colon cancer cells. *Oncogene* 2000 Feb;19(6):726-36.
- 251- Shiina H, Igawa M, Nagami, Yagi H, Urakami S, Yoneda T et al. Immunochemical analysis of proliferating cell nuclear antigen, p53 protein and nm23 protein, and nuclear DNA content in transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer* 1996 Oct;78(8):1762-74.
- 252- Sjo OH, Merok MA, Svindland A, Nesbakken A. Prognostic impact of lymph node harvest and lymph node ratio in patients with colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 2012;55:307–315.
- 253- Sjodahl R, Nystrom PO. Genetics aspects of colorectal cancer: the surgeons view. *Scand J Gastroenterol-Suppl* 1996;220:132-6.
- 254- Smedh K, Olsson L, Johansson H, Aberg C, Anderson M. Reduction of postoperative morbidity and mortality in patients with rectar cancer following the introduction of a colorectal unit. *Br J Surg* 2001;88:273-7.
- 255- Smith G, Carey FA, Beattie J. Mutations in APC, K-ras and p53 alternative genetic pathways to colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:9433-9438.
- 256- Smith RL, Bolh JK, McElearney ST, Friel CM, Barclay MM, Sawyer RG et al. Wound Infection After Elective Colorectal Resection. *Ann Surg*. 2004 May;239(5): 599–607.
- 257- Soong R, Grieu F, Robbins P, Dix B, Chen D, Parsons R, House A and Iacopetta B. P53 alterations are associated with improved prognosis in distal colonic carcinomas. *Clin Cancer Res* 1997;3:1405–1411.
- 258- Soussi T. p53 alterations in human cancer: more questions than answers. *Oncogene* 2007;26:2145-56.

- 259- Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, et al: Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. *South Med J* 1991;84:575-578.
- 260- Spitz MR, Hong WK, Amos CI, Wu X, Schabath MB, et al. A risk model for prediction of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:715–726.
- 261- Stern HS. Contributions of molecular genetics to the clinical management of colorectal cancer. *Am J Surg* 1996 Jun;171(1):10-5.
- 262- Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brunner N, Chan DW et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast, Ovarian Cancers. *Clin Chem* 2008;42(12):e11-79.
- 263- Su LK, Volgestein B, Kinler KW. Association of the APC tumor suppression protein with catenins. *Science* 1993;262:1734-37.
- 264- Syngal S, Clarke G, Bandipalliam P. Potential roles of genetic biomarkers in colorectal cancer chemoprevention. *J Cell Biochem Suppl* 2000;34:28-34.
- 265- Tabuchi Y, Nakamura T, Kuniyasu T, Ohno M, Nakae S. Expression of nm23-H1 in colorectal cancer: no association with metastases, histological stage, or survival. *Surg Today* 1999;29(2):116-20.
- 266- Takayama T, Miyanishi K, Hayashi T, Sato Y, Nitsu Y. Colorectal cancer: genetics of development and metastasis. *J Gastroenterol* 2006;41(3):649-54.
- 267- Tannapfel A, Kockerling F, Katalinic A, Wittekind C. Expression of nm23-H1 predicts lymph node involvement in colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1995 Jun;38(6):651-4.
- 268- Toguchida J, Toshikazu Y, Dayton SH. Prevalence and spectrum of germline mutations of the p53 gene among patients with sarcoma. *N Eng J Med* 1992;326:1301-8.

- 269- Tomoda H, Kakeji Y. Immunohistochemical analysis of p53 in colorectal cancer regarding clinicopathological correlation and prognostic significance. *J Surg Oncol* 1995;58(2):125-8.
- 270- Tortola S, Marcuello E, González I, Reyes G, Arribas R, Aiza G et al. P53 and K-ras Gene Mutations Correlate with Tumor Aggressiveness but are not of routine prognostic value in Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1375-81.
- 271- Troiano RP, Frongillo EA Jr, Sobal J, Levitsky DA. The relationship between body weight and mortality: a quantitative analysis of combined information from existing studies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20(1):63-75
- 272- Tsai S, Gearhart SL. Presentation and Initial Evaluation of Colorectal Cancer. *Early Diagnosis and Treatment of Cancer: Colorectal Cancer*. Elsevier Inc. 2011; 2:13-9.
- 273- Vázquez JM, Docobo F, Charlo T. Estado actual del tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal. *Cir Esp* 2000;68:150-156.
- 274- Vázquez Y, Villalón C. Conceptos esenciales de la estructura y función de los genes. *Medicine* 1999;7(137):6467-6471.
- 275- Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Michel A, Mangone et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO-CARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007;8:784-96.
- 276- Vignati P, Roberts PL. Preoperative evaluation and postoperative surveillance for patients with colorectal carcinoma. *Surg Clin North Am* 1993;73:67-84.
- 277- Viladiu P, Izquierdo A, Marcos R, Vilardell L. Unitat Epidemiologia Registre Càncer Girona Memoria 2002. 5-10. 2003. Girona, UERCG. Ref Type:Generic.
- 278- Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR. Genetic alterations during colorectal development. *N Engl J Med* 1988;319:525-32.

- 279- Vogelstein B, Kinzler KW. The multistep nature of cancer. *Trends in Genetics* 1993;9(4):139-141.
- 280- Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med* 2004;10(8):789-99.
- 281- Vousden KH, Lane DP. p53 in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8(4): 273-83
- 282- Walker ARP, Walker AJ. Faecal pH, dietary intake and proneness to colon cancer in four South African populations. *Br J Cancer* 1996;53:489-93.
- 283- Wang JI, Hsieh JS, Lu CY, Yu FJ, Wu JY, Chen FM et al. The differentially mutational spectra of the APC, K-ras, and p53 genes in sporadic colorectal cancers from Taiwanese patients. *Hepatogastroenterology*. 2007 Dec;54(80):2259-65.
- 284- Wang LP, Wang HY, Cao R, Zhu C, Wu XZ. Proposal of a new classification for stage III colorectal cancer based on the number and ratio of metastatic lymph nodes. *World J Surg*. 2013;37:1094–1102.
- 285- Ward RL, Todd AV, Santiago F, O'Connor T, Hawkins NJ. Activation of the Kras oncogene in colorectal neoplasms is associated with decreased apoptosis. *Cancer* 1997 Mar;79(6):1106-13.
- 286- Weinberg R. Así se produce el cáncer. *Investigación y ciencia* 1996;2:10-18.
- 287- Welch JP, Donalson GA. Detection and treatment of recurrent cancer of the colon and rectum. *Am J Surg* 1978;135:505-11.
- 288- Westra WH, Offerhaus GJA, Goodman SN. Overexpression of the p53 tumor suppressor gene product in primary lung adenocarcinoma is associated with cigarette smoking. *Am Surg Pathol* 1995;17:213-20.
- 289- Willet NC, McMahon B. Diet and cancer: an overview. *N Engl J Med* 1984; 310:697-701.

- 290- Wiratkapun S, Kraemer M, Seown Choen, Ho YH, Eu KW. High preoperative serum carcinoembryonic antigen predicts metastatic recurrence in potentially curative colon cancer: results of a five-year study. *Dis Colon Rectum* 2001;44:231-235.
- 291- Wisse WE Jr, Predmanabhan A, Messing DM, Arnold MV, Aguilar PS, Steward WR. Abdominal colon and rectum operations in the elderly. *Dis Colon Rectum* 1991;162:497-8,
- 292- Wood DA, Robbins GF, Zippin C, Lum D, Stearns M. Staging of cancer of the colon and cancer of the rectum. *Cancer*. 1979 Mar;43(3):961–968.
- 293- Yamaguchi A, Kurosaka Y, Fushida S, Kanno M, Yonemura Y, Miwa K, Miyazaki I. Expression of p53 protein in colorectal cancer and its relationship to short-term prognosis. *Cancer*. 1992 Dec 15;70(12):2778-84.
- 294- Yamaguchi A, , Urano T, Fushida S, Furukawa K, Nishimura G, Yoremura Y et al Inverse association of nm23-H1 expression by colorectal cancer with liver metastasis. *Br J Cancer* 1993;68:1020-1024
- 295- Yamashita K, Watanabe M. Clinical significance of tumors markers and an emerging perspective on colorectal cancer. *Cancer Sci* 2009;100(2):195-199.
- 296- Yuste AL, Aparicio J, Segura A, López-Tendero P, Gironés R, Pérez-Fidalgo JA, et al. Analysis of clinical prognostic factors for survival and time to progression in patients with metastatic colorectal cancer treated with 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer*. 2003;2:231-4.
- 297- Zeng ZS, Hsu S, Zhang ZF, Cohen AM, Enker WE, Turnbull AA et al. High level of Nm23 H1 gene expression is associated with local colorectal cancer progression not with metastases. *Br J Cancer* 1994 Nov;70(5):1025-30.

298- Zeng ZS, Sarkias AS, Zhang ZF. P53 nuclear overexpression: An independent predictor of survival in lymph node positive colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 1994b Oct;12(10):2043-50.

3. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Localizaciones más frecuentes del cáncer en España.....	26
Tabla 2. Clasificación y supervivencia colorrectal.....	69
Tabla 3. Estadificaciones según la AJCC 5ª y 6ª edición.....	85
Tabla 4. Anticuerpos utilizados en la técnica inmunohistoquímica.....	87
Tabla 5. Datos clínico-patológicos.....	93
Tabla 6. Distribución de pacientes por grupos de edad.....	93
Tabla 7. Sintomatología clínica.....	94
Tabla 8. Variables histopatológicas y quirúrgicas.....	96
Tabla 9. Afectación ganglionar según localización.....	97
Tabla 10. Complicaciones postquirúrgicas.....	98
Tabla 11. Complicaciones postquirúrgicas según Clasificación Clavien-Dindo.....	99
Tabla 12. Clasificación TNM.....	100
Tabla 13. Clasificación por estadios.....	100
Tabla 14. Recurrencia y segundos tumores.....	101
Tabla 15. Tipos de recurrencia.....	102
Tabla 16. Positividad global de oncogenes.....	103
Tabla 17. Positividad oncogenes individual y en asociación.....	104
Tabla 18. Oncogén p53 y variables clínico-patológicas.....	106
Tabla 19. Oncogén Kras y variables clínico-patológicas.....	108
Tabla 20. Oncogén Nm23 y variables clínico-patológicas.....	110
Tabla 21. Oncogén APC y variables clínico-patológicas.....	112
Tabla 22. Supervivencia global y por sexo.....	113
Tabla 23. Resultados descriptivos de tiempo de seguimiento en años.....	115
Tabla 24. Supervivencia por estadios AJCC 5a ed. en años.....	116

Tabla 25. Supervivencia por estadios según clasificación AJCC 5ª ed. por lustros.....	117
Tabla 26. Supervivencia por estadios por según AJCC 6ª ed. en años.....	118
Tabla 27. Supervivencia relacionada por subgrupos de edad en años.....	119
Tabla 28. Supervivencia y obesidad (años).....	121
Tabla 29. Supervivencia según niveles de CEA (años).....	122
Tabla 30. Supervivencia global y Ca19.9 (años).....	123
Tabla 31. Supervivencia en función de la positividad a p53 (años).....	124
Tabla 32. Supervivencia en función de la positividad a Kras (años).....	125
Tabla 33. Supervivencia en función de la positividad a Nm23 (años).....	126
Tabla 34. Supervivencia en función de la positividad a APC (años).....	127
Tabla 35. Análisis multivariante.....	129
Tabla 36. Estudios randomizados sobre protocolos de seguimiento.....	146
Tabla 37. Supervivencia por lustros y grupos de edad.....	152
Tabla 38. Resultados supervivencia por grupos edad del grupo EUROCORE-5	
Supervivencia a los 5 años del CCR por grupos de edad.....	153

14. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia total del cáncer para ambos sexos en Cataluña y países europeos entre 1998-2002. Tasas ajustadas por edad en la población mundial estándar para 100.000 habitantes/año.....	29
Figura 2. Mortalidad por cáncer y frecuencia relativa sobre el total de los 10 tumores más frecuentes por sexo.....	30
Figura 3. Modelo genético de la carcinogénesis del CCR de Fearon-Vogelstein..	47
Figura 4. Supervivencia global.....	114
Figura 5. Supervivencia por sexo.....	114
Figura 6. Distribución del tiempo de seguimiento.....	115
Figura 7. Supervivencia por estadios. AJCC 5a ed.....	117
Figura 8. Supervivencia por estadios por según AJCC 6a ed. en años.....	118
Figura 9. Supervivencia por subgrupos de edad.....	120
Figura 10. Supervivencia y obesidad.....	121
Figura 11. Supervivencia según niveles de CEA.....	122
Figura 12. Supervivencia según Ca 19.9.....	123
Figura 13. Supervivencia en función de la positividad a p53 (años).....	124
Figura 14. Supervivencia en función de la positividad a Kras (años).....	125
Figura 15. Supervivencia en función de la positividad a Nm23 (años).....	126
Figura 16. Supervivencia en función de la positividad a APC (años).....	127
Figura 17. Resultados supervivencia a los 5 años. Estudio EUROCORE-4.....	151
Figura 18. Asociación de oncogenes del estudio de Conlin et al. 2005.....	161
Figura 19. Asociación de oncogenes del estudio de Smith G et al. 2002.....	162

16. ANEXOS

ANEXO 1. CLASIFICACIÓN CLAVIEN Y DINDO PARA LA CLASIFICACIÓN DE LAS COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS.

Grado	Definición
I	Desviación del postoperatorio normal, que no requiere de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o intervenciones radiológicas Fármacos permitidos: antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia
II	Requerimiento de tratamiento farmacológico con drogas diferentes a las permitidas en las complicaciones grado I Incluye transfusiones y nutrición parenteral
III	Complicación que requiere una intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica
IIIa	No requiere anestesia general
IIIb	Requiere anestesia general
IV	Complicación que amenaza la vida del paciente y que requiere de cuidados intensivos
IVa	Disfunción de un órgano (incluye diálisis)
IVb	Falla multiorgánica
V	Muerte del paciente

*Ann Surg. 2004; 240: 205-13.

ANEXO 2. PROCEDIMIENTO INMUNOHISTOQUÍMICO.

Resumiendo se realizan los siguientes pasos:

1ª Inicialmente sé desparafina las preparaciones con agua destilada.

2º A continuación durante 5 minutos se sumerge en H₂O₂ i se lava con abundante agua, para iniciar el desenmascaramiento mediante olla presión mediante los siguientes pasos:

- Se llena la olla con EDTA pH 8 (aproximadamente 3 litros) se pone a calentar hasta la ebullición, y se retira.
- Se sumergen las cestillas por separado con las preparaciones. Se cierra la olla y se pone la válvula.
- Se pone la olla nuevamente sobre la placa a temperatura máxima. Cuando empieza a sonar la válvula se baja un poco la temperatura y se mantiene durante 3

minutos. Se saca la olla de la placa y se pone bajo el grifo. Cuando la válvula ya no suene, se saca y se abre la olla.

- Se dejan enfriar las preparaciones durante 20 minutos y se lavan con agua corriente.

3° Una vez se disponen de las preparaciones después del desenmascaramiento se lava en PBS/TRIS y se elimina la tinción de fondo primero con solución de Avidina durante 10 minutos y a continuación 10 minutos con Biotina, para lavar nuevamente con PBS/TRIS.

4° Se prepara el cromógeno DAB mediante 1 gota (20 µl) en 1 cc de sustrato. Se conserva dos semanas a 4°C, si se visualiza algún precipitado se agita antes de usar.

5° A continuación se lava en PBS/TRIS, Se elimina el exceso de líquido para poner las preparaciones con el cromógeno DAB durante 1-5 minutos según el control positivo.

Se realiza tinción con hematoxilina de Mayer 1:3 durante 2 minutos. Se lava con agua destilada, amoniacal y nuevamente con agua destilada.

6° Digestiones mediante Saponina para K-ras, con una solución de saponina al 0'05% en agua destilada durante 30 minutos. Pepsina para Nm23, con una solución al 0'1% en ácido clorhídrico al 0'1M, pH de 2'3, ajustándose con hidróxido sódico al 0'1M.

ANEXO 3. ALGORITMO DEL PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO.

3er mes	EC + B + TC *
6° mes	EC + B + Enema opaco
9° mes	EC + B + ECO hepático + RX tórax
12° mes	EC + B + Colonoscopia
15° mes	EC + B + TC
18° mes	EC + B + Enema opaco
21° mes	EC + B + ECO hepático + RX tórax
24° mes	EC + B + Colonoscopia
30° mes	EC + B + TC abdominal
36° mes	EC + B + Colonoscopia + RX tórax
42° mes	EC + B + TC
48° mes	EC + B + Enema opaco
60° mes	EC + B + Colonoscopia + ECO hepática

EC = Exploración Física

B = Bioquímica

* Sólo se practica en pacientes afectos de neoplasia rectal que se les ha practicado amputación de recto.

ANEXO 4. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.

DATOS CLÍNICOS

CASO:

NOMBRE:

FECHA NACIMIENTO:

EDAD ACTUAL:

SEXO: 1-hombre 2-mujer

ESTADADO ACTUAL: 1-vivo 2-exitus por recurrencia 3-exitus sin recurrencia

FECHA EXITUS:

FECHA DIAGNÓSTICO NEOPLASIA COLORRECTAL:

FECHA CIRUGÍA:

FECHA ALTA HOSPITALARIA:

FECHA RECIDIVA:

FECHA ÚLTIMO CONTROL:

PESO:

ALTURA:

IMC:

ANTECEDENTES PERSONALES DE CIRUGÍA: 1-no 2-gástrica 3-biliar 4-genital

5-mama 6-intestinal 7-anal 8-otros

ANTECEDENTES POLIPOSIS: 1-Si 2-No

ANTECEDENTE OTRAS NEOPLASIAS: 1-No 2- Hematológica 3-Esofagogástrica

4- Pulmón 5- Urológica. 6-Otras

ONCOGEN: 1-Si 2-No

P53: 1-Si 2-No

KRAS: 1-Si 2-No

NM23: 1-Si 2-No

APC: 1-Si 2-No

PRIMER SÍNTOMA DIAGNÓSTICO: 1-dolor abdominal 2-tenesmo rectal 3-anemia

4-melenas 5-rectorragias 6-cambio de ritmo deposicional 7-diarrea

8- estreñimiento 9-sd tóxico 10-masa abdominal 11-oclusión 12 perforación

13-hallazgo casual 14- fiebre.

SEGUNDO SÍNTOMA DIAGNÓSTICO: 1-dolor abdominal 2-tenesmo rectal

3-anemia 4-melenas 5-rectorragias 6-cambio de ritmo deposicional

7-diarrea 8- estreñimiento 9-sd tóxico 10-masa abdominal 11-oclusión

12 perforación 13-hallazgo casual 14- fiebre.

TERCER SÍNTOMA DIAGNÓSTICO: 1-dolor abdominal 2-tenesmo rectal 3-anemia

4-melenas 5-rectorragias 6-cambio de ritmo deposicional 7-diarrea

8- estreñimiento 9-sd tóxico 10-masa abdominal 11-oclusión 12 perforación

13-hallazgo casual 14- fiebre.

LOCALIZACIÓN TUMOR PRIMARIO: 1-colon derecho 2-colon izquierdo 3-Recto

VALOR CEA PREQUIRÚRGICO:

VALOR CA19.9 PREQUIRÚRGICO:

DATOS QUIRÚRGICOS

EXTENSIÓN LOCAL TUMOR PRIMARIO: 1-estomago 2-intestino delgado 3-colon

4-vejiga urinaria 5-sacro 6-vaina 7-uréter 8- hígado 9- pared abdominal 12 NO

TÉCNICA QUIRÚRGICA: 1-hemicolectomía derecha 2-hemicolectomía izquierda
3-Sigmoidectomía 4- Resección anterior de recte 5-Colectomia total

RESECCIÓN METASTASIS SINCRONICAS: 1-si 2-no

INCIDENCIAS PEROPERATORIAS: 1-No 2-lesión bazo 3- lesión vejiga urinaria
4-lesión uréter 5-Hemorragia intraoperatoria 6-lesión intestinal 7-imposibilidad
anastomosis 8-fallo grapadora 9-problemas anestésicos

COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS 1: 1-No 1-Pulmonares 2-Cardiacas
3-Renales 4-Ilio paralítico 5-Paret abdominal-herida quirúrgica 6-Absceso
intraabdominal 7-Fallo sutura 8-Fístula colon 9-Hemorragia postquirúrgica
10-Hemorragia digestiva 11-otras.

COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS 2: 1-No 1-Pulmonares 2-Cardiacas
3-Renales 4-Ileo paralítico 5-Paret abdominal-herida quirúrgica 6-Absceso
intraabdominal 7-Fallo sutura 8-Fístula colon 9-Hemorragia postquirúrgica
10-Hemorragia digestiva 11-otras

COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS 3: 1-No 1-Pulmonares 2-Cardiacas
3-Renales 4-Ilio paralítico 5-Paret abdominal-herida quirúrgica 6-Absceso
intraabdominal 7-Fallo sutura 8-Fístula colon 9-Hemorragia postquirúrgica
10-Hemorragia digestiva 11-otras.

ETIOLOGIA REINTERVENCIÓN: 0-No 1-absceso 2-fístula 3-fallo sutura
4-hemorragia intraabdominal 5-oclusión 6-colecistitis 7-isquemia intestinal
8-evisceración 9-complicaciones estoma 10-hemorragia digestiva
11-lesión uréter.

DATOS ANATOMOPATOLÓGICOS

TIPO PATOLÓGICO: 1-adenocarcinoma 2-adenocarcinoma mucinoso 3-otros

GRADO DIFERENCIACIÓN: 1-bien diferenciado 2-moderadamente 3 pobremente
4-coloide-mucinoso

GRADO INVASIÓN PARED INTESTINAL: 0- Ausencia tumor 1- mucosa
2-submucosa 3- muscular 4- serosa 5-grasa 6- extraabdominal

T (TNM): 1-T1 2-T2 3-T3 4-T4a 5-T4b

N (TNM): 1-N1a 2-N1b 3-N2a 4-N2b

M (TNM): 1-M1a 2-M1b

ESTADIAGE TUMORAL: I-1 II--2 IIA-3 IIB-4 IIC--5 III-6 IIIA-7 IIIB-8 IIIC-9
IVA-10

TAMAÑO TUMORAL:

MÁRGENES RESECCIÓN: 1-libres 2-afectados

DISTANCIA MARGEN DISTAL:

INFILTRACIÓNTUMORAL: 0-No 1- neural 2- linfática 3 vascular venosa

4-linfática-vascular 5-linfática vascular y neural 6 linfática i neural vascular y
neural

NÚMERO DE GANGLIOS EXAMINADOS:

NÚMERO DE GANGLIOS AFECTADOS:

PRESENCIA DE POLIPOS SINCRÓNICOS: 1-si 2 no

NUMERO DE PÓPLIPOS IDENTIFICADOS:

TIPO DE PÓLIPO: 1-tubular 2- túbulo-velloso 3- velloso 4- carcinoide- polipoide
5- cáncer sincrónico 6-poliposis familiar

NEOPLASIA SINCRÓNICA: 1 si 2 no

DATOS DE SEGUIMIENTO EN CONSULTAS EXTERNAS COLOPROCTOLOGIA

FECHA DE ÚLTIMO CONTROL EN CONSULTA EXTERNAS:

CEA POSTQUIRURGICO:

CA19.9 POSTQUIRURGICO:

CEA DE SEGUIMIENTO:

CA 19.9 DE SEGUIMIENTO:

FECHA DIAGNOSTICO RECURRENCIA:

TIPO RECURRENCIA TUMORAL: 1- recidiva local 2- metástasis 3-recidiva más metástasis 4-neoplasia metacrónica 5-segunda neoplasia otro órgano

CLINICA PRESENTE EN EL MOMENTO DIAGNÓSTICO DE LA RECIDIVA:

1- dolor abdominal 2-dolor perineal 3- masa abdominal 4-ascitis 5-rectorragia
6-oclusión 7-hepatomegalia 8-ictericia 9-carcinomatosis 10-neurológica
11-asintomático

MÉTODO DIAGNÓSTICO SOSPECHA RECIDIVA: 1- clínica 2- Radiología
3-marcadores tumorales.

MÉTODO DIAGNÓSTICO RECURRENCIA: 1- RX tórax 2-Ecografía abdominal
3-TC 4-Resonancia Magnética 5-Eco transrectal 6-Colonoscopia 7-Cirugía
8-RMN 9-Enema opaca

LOCALIZACIÓN RECURRENCIA TUMORAL 1- piel 2-cerebral 3- pulmón 4- ósea
5-pulmonar 6-hígado 7-pélvica 8-línea sutura 9-carcinomatosis 10-neoplasia metacrónica 11-pared abdominal 12-ginecológica 13-renal

TRATAMIENTO RECURRENCIA: 1-no acepta tratamiento 2-tratamiento paliativo
quirúrgico 3-tratamiento médico paliativo 4-cirugía radical 5-resección
endoscópica

CEA RECURRENCIA:

CA19.9 RECURRENCIA:

RECURRENCIA TUMORAL SECUNDARIA: 1- si 2- no 3-otras neoplasias

QUIMIOTERAPIA: 1-si 2-no

RADIOTERAPIA: 1-si 2-no

COMPLICACIONES RADIOTERAPIA: 1-si 2-no

COMPLICACIONES QUIMIOTERAPIA: 1-si 2-no