

**FACULTAD DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN SALUD PÚBLICA,**

**CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS**



## **Valor predictivo y pronóstico del Análisis Sanguíneo**

**en el Cáncer Colorrectal**

**TESIS DOCTORAL**

**PRESENTADA POR:**

José Manuel Navarro Rodríguez

Director: Rafael Calpena Rico

Codirectores: Javier Gallego Plazas y Fernando Borrás Rocher

S. Juan de Alicante, 2018



***A mi esposa,***

***a mis hijos (Laura, Victor y***

***Teresa)***

***y a mis padres y hermana.***

***Por llenar mi vida de sentido,***

***ilusión y alegría.***







***“El ojo sólo ve, lo que la mente está  
preparada para comprender”***

*(Henri Louis Bergson, 1859-1941)*



# AGRADECIMIENTOS





A **Rafael Calpena Rico**, catedrático de cirugía de la universidad Miguel Hernández y mi primer jefe (durante mi periodo de residencia en Cirugía General y Digestiva en el Hospital General Universitario de Elche): por su papel indispensable, riguroso, sistemático y siempre esclarecedor como director de este proyecto de investigación.

A **Javier Gallego Plazas**, oncólogo y compañero en el hospital Vega Baja Orihuela, profesor de oncología durante mis años de facultad y codirector de este proyecto de investigación, en agradecimiento por el interés que siempre ha mostrado en esta aventura investigadora: por su accesibilidad y disponibilidad 24/7 (tanto en modo presencial como en modo “on-line”), por su paciencia infinita, exquisita sensibilidad y sabios consejos gracias a los cuales, ha sido posible llevar a término este proyecto. Javier, gran clínico y estudioso siempre actualizado de disciplina espartana. Mientras descubro si tus días tienen más de 24 horas o si tienes un clon con el que repartes tus tareas, sólo puedo tener palabras de admiración y de agradecimiento hacia tu persona.

Al profesor **Fernando Borrás Rocher**, vicerrector de la universidad Miguel Hernández, profesor de estadística durante mis años de facultad y codirector de este proyecto de investigación: por el entusiasmo mostrado desde el principio y en agradecimiento por su tiempo, interés y accesibilidad a pesar de su apretada agenda. Eres el responsable directo del emocionante análisis estadístico que propició el diseño de la fórmula probabilística predictiva de esta tesis doctoral; circunstancia que modificó para siempre mi manera de evaluar clínicamente un análisis sanguíneo, haciéndome consciente de la importancia de la colaboración de la estadística para la evolución de la ciencia médica.

A **José Antonio Ruiz Maciá**, patólogo del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca: por su apoyo e interés mostrado en esta tesis doctoral, por descubrirme el apasionante mundo de la inmuno-oncología desde el punto de vista histológico

mediante la respuesta inmune peritumoral, manteniendo siempre encendida la "llama investigadora" de este proyecto, mediante el suministro periódico de dosis de conocimiento inmunitario de máxima actualidad.

A **Eduardo Alcobilla Ferrara**, cirujano, matemático y de nuevo cirujano. Antiguo compañero, gran amigo y consejero desde la distancia: aunque no te lo creas, el "Chiquitín" tiene presentes los consejos de orientación del "Niño de Purullena" ceutí.

Al **Guillermo Marin Haargreaves**, cirujano, amigo y mentor durante mi residencia, por contagiarme su entusiasmo en el ejercicio de la cirugía. Gracias Kesuke.

A los compañeros de trabajo en el hospital Vega Baja cuya ayuda y apoyo, han sido vitales para la consecución de este proyecto: **Antonio Acedo** (servicio de Hematología), **Obdulia Noguera** e **Ismael Llorca** (servicio de Análisis Clínicos), **Alicia Brotóns** y **Germán Belda** (servicio de Medicina Digestiva), **José Luis Bailén** (servicio de cardiología y virtuoso de la programación informática), **Fatima Rubio**, **Pablo Kim** y **Juan José Lillo** (servicio de Anestesiología), **Cristina Portillo** y **Teresa Blanco** (servicio de Medicina Intensiva) e **Isabel Baltar** (servicio de Admisión y Documentación Clínica). No quisiera olvidar a mis compañeros de servicio, especialmente a **Juan Carlos Navalón** y su Roitt, a los más diestros del programa Putty: **Toñi Valverde**, **Inma Niñerola** y **Jose Luís Otamendi**; así como a mi compadre y traductor políglota **Piotr Kosny**.

Mención especial y merecida para **Miguel Ángel Morcillo Ródenas**, porque su apoyo y motivación en los momentos de desesperación de este proyecto, han sido determinantes en los momentos más críticos, contagiándome de su optimismo vital a nivel profesional y personal. Gracias.

A **Marisun Almarcha** (secretaria del departamento de Cirugía en San Juan) y a **José Ángel Pérez Álvarez** (vicerrector de la Universidad Miguel Hernández): habeis sido "mis ángeles de la guarda" frente al complejo engranaje normativo universitario.

A mis grandes amigos: **Andrés Terol, Adolfo Egio, Antonio Ruiz, Pedro Martínez, Steve Maxwell y Chris Kyle (+)**, por estar siempre ahí, por su apoyo y por todas esas cosas que sólo los amigos de verdad nos dan. Muchas gracias.

Y finalmente y no por ello menos importante, mi agradecimiento a los pacientes, porque todos los esfuerzos son pocos en la exigente pero grata profesión que escogí: la cirugía. Profesión en constante evolución científica a pesar de lo cual, los propios pacientes nos recuerdan que siempre deberá conservar su parte de arte, porque un cirujano es algo más que un profesional científico, es aquella persona en la cual delegan la responsabilidad del tratamiento quirúrgico de su enfermedad.





# ABREVIATURAS





**ADN:** Ácido Desoxirribonucleico

**AINE:** Anti Inflammatorio No Esteroideo

**AJCC:** American Joint Committee on Cancer

**ANOVA:** Analisis of Variance

**AP:** Anatomía Patológica

**APC, gen:** Gen asociado a la Poliposis Adenomatosa Familiar (Adenomatous Polyposis Coli)

**AS:** Análisis Sanguíneo

**ASA:** Clasificación de riesgo anestésico de la American Society of Anesthesiologists.

**ASCO:** American Society Clinical Oncology

**AUC:** Area Under Curve

**CONSORT:** Consolidated Standars of Reporting Trials

**CCHNP:** Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico

**CMH:** Complejo Mayor de Histocompatibilidad

**CCR:** Cáncer Colorrectal

**CD:** Cluster of Differentiation

**CEA:** CarcinoEmbrionic Antigen (Antígeno CarcinoEmbrionario)

**CEIC:** Comité de Ética e Investigación Clínica

**CIE 9-MC:** Clasificación Internacional de Enfermedades, 9.<sup>a</sup> Revisión (Enero 2014), Modificación Clínica.

**CPA:** Células Presentadoras de Antígenos

**ESMO:** European Society for Medical Oncology

**ERCP:** Endoscopic Retrograde Colangio Pancreatography

**FCT $\beta$ :** Factor Crecimiento Transformante, subtipo  $\beta$  (citoquina reguladora de quimiotaxis de células inmunitarias)

**FIT:** Fecal Immunochemical Test

**IC:** Intervalo de Confianza

**ICAM 1:** Intercellular Adhesion Molecule-1

**IL:** InterLeuquina (subtipo de citoquina)

**IV:** IntraVenosa

**JCR:** Journal Citation Reports

**HDB:** Hemorragia Digestiva Baja

**HTO:** Hematocrito

**HVBO:** Hospital Comarcal Vega Baja (Orihuela)

**IMC:** Índice de Masa Corporal

**ISO:** International Organization for Standardization

**HIPEC:** Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy

**LED:** Light Emitting Diode

**MAPSS:** Multi Angle Polarised Scatter Separation

**MMR-D:** Mismatch Repair Deficient

**MMR-P:** Mismatch Repair Proficient

**n:** Recuento (número total de sujetos de un grupo)

**NCCN:** National Comprehensive Cancer Network

**NF- $\kappa$ B:** Factor Nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas

**NK:** Natural Killers

**NLR:** Neutrophil Lymphocyte Ratio

**PAF:** Poliposis Adenomatosa Familiar

**PAMPs:** Pathogen Associated Molecular Patterns (Patrones Moleculares Asociados a Patógenos).

**PCR:** Proteína C Reactiva PET: Tomografía por Emisión de Positrones (Positron Emission Tomography)

**PLR:** Platelet Lymphocyte Ratio

**PMN:** PoliMorfoNuclear (célula fagocítica del sistema inmune innato)

**PRRs:** Pattern Recognition Receptors (receptores que reconocen patrones, típicas de células presentadoras de antígenos)

**RDT:** Radioterapia

**RMN:** Resonancia Magnética Nuclear

**ROC (Curve):** Receiver Operating Characteristic (Curva Característica Operativa del Receptor)

**SEOM:** Sociedad Española de Oncología Médica

**SOH:** Sangre Oculta en Heces

**RS:** Recurrence Score (derivado de Oncotype™)

**TC:** Tomografía Computarizada

**TCR:** T Cell Receptor (receptor de superficie específico de los linfocitos T)

**THS:** Terapia Hormonal Sustitutiva

**TIF:** Test Inmunológico Fecal

**TNF $\beta$ :** Tumoral Necrosis Factor, subtipo  $\beta$  (citoquina inmunomoduladora con acción inductora apoptótica).

**TMN:** Sistema de estadificación de la AJCC/UICC basado en T (Tumor), N (Node) y M (Metastasis)

**TLRs:** Toll Like Receptors (patrón de reconocimiento genérico celular frente a patógenos)

**UICC:** Union for International Cancer Control

**USPSTF:** United States' Preventive Services Task Force

**VEGF:** Vascular Endotelial Growing Factor

**VSG:** Velocidad de Sedimentación Globular

**WGO:** World Gastroenterology Organisation

**5FU:** 5 FluoroUracilo



# ÍNDICE





<b>0.- RESUMEN</b>	<b>31</b>
1.- CASTELLANO	33
2.- INGLÉS	35
3.- VALENCIÀ	36
<b>I.- INTRODUCCIÓN</b>	<b>38</b>
1.- CÁNCER COLORRECTAL: GENERALIDADES	41
1.1.- Impacto socio-sanitario	41
1.2.- Historia natural de la enfermedad	41
1.3.- Factores implicados en el CCR	42
1.3.1.- Factores de riesgo	42
1.3.2.- Factores protectores	45
1.3.3.- Factores pronósticos	46
1.3.3.1.- Histológicos	47
1.3.3.2.- Clínicos	51
1.3.3.3.- Moleculares	52
1.3.3.4.- Serológicos	53
1.3.3.5.- Inmunológicos y respuesta tumoral	55
1.4.- Diagnóstico del CCR	57
1.5.- Estudio de extensión y estadificación del CCR	59
1.6.- Tratamiento del CCR	60
1.7.- Seguimiento post-tratamiento del CCR	62
1.8.- Tratamiento adyuvante de CCR en el estadio II	63
1.8.1.- La paradoja de supervivencia del estadio II	63
1.8.2.- Justificación del tratamiento adyuvante en el CCR	64
1.8.3.- ¿Es necesario el tratamiento adyuvante en el estadio II del CCR?	64
1.8.4.- La difícil decisión del oncólogo clínico en el estadio II: Adyuvancia, ¿sí o no?	65
1.8.5.- Detección de los pacientes en estadio II de “mayor riesgo de recidiva”	66
2.- CÁNCER COLORRECTAL: DETECCIÓN PRECOZ	68
2.1.- Métodos de detección precoz	68
2.1.1.- Métodos de detección de Sangre Oculta en Heces (SOH)	68
2.1.2.- Métodos de visualización de la mucosa colónica	70
2.1.3.- Métodos serológicos	75
2.2.- Recomendaciones y guías clínicas para cribado y detección precoz del CCR	75
2.2.1.- Recomendaciones de la Comisión Europea	75
2.3.- Programas de cribado y detección precoz del CCR	81
2.3.1.- En España	81
2.3.2.- En la Comunidad Valenciana	83

3.- INMUNOLOGÍA (GENERALIDADES) _____	87
3.1.- Inmunología Básica _____	87
3.1.1.- Sistema Inmune: Innato y adquirido _____	87
3.1.1.1.- Sistema Inmune Innato _____	87
3.1.1.1.1.- Constituyentes de la inmunidad innata _____	88
3.1.1.2.- Sistema inmune Adquirido _____	94
3.1.1.2.1.- Componentes del sistema inmune adquirido _____	95
3.1.1.2.2. Subtipos de respuesta inmune adquirida _____	98
3.1.1.3.- La interacción entre el sistema inmune innato y el adquirido _____	99
3.2.- Mecanismos de control de la respuesta inmune _____	101
4.- INMUNOVIGILANCIA E INMUNO-ONCOLOGÍA _____	102
4.1. Inflamación y cáncer _____	104
4.1.1.- Infiltrado inflamatorio peritumoral _____	105
4.1.2.- Mecanismos de evasión de las células neoplásicas al ataque inmune _____	105
4.1.3.- Modulación de la respuesta inmune _____	109
4.2.- Inmunovigilancia: Valoración Local _____	110
4.3.- Inmunovigilancia: Valoración Sistémica _____	111
5.- ESTADÍSTICA Y MEDICINA _____	114
5.1.- Los orígenes de la asociación _____	114
5.2.- Regresión logística _____	115
5.3.- Curva ROC _____	116
5.3.1.- Origen _____	116
5.3.2.- Definición _____	116
5.3.3.- Área Bajo una Curva ROC _____	118
<b>II.- JUSTIFICACIÓN _____</b>	<b>121</b>
<b>III.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS _____</b>	<b>127</b>
1.- HIPÓTESIS PRINCIPAL _____	129
2.- HIPÓTESIS SECUNDARIAS _____	129
3.- OBJETIVOS _____	129
3.1.- Objetivo general _____	129
3.2.- Objetivos específicos _____	129
3.2.1.- Objetivo primario _____	129
3.2.2.- Objetivos secundarios _____	129
<b>IV.- MATERIAL Y MÉTODOS _____</b>	<b>131</b>
1.- DISEÑO DEL ESTUDIO _____	133
2.- POBLACIÓN DEL ESTUDIO _____	133
3.- MATERIAL _____	133
4.- CRITERIOS DE SELECCIÓN _____	134
4.1.- Criterios de Inclusión _____	134

4.1.1.- Casos	134
4.1.2.- Controles	134
4.2.- Criterios de Exclusión	134
4.2.1.- Para ambos grupos	134
4.2.2.- Para casos	134
4.2.3.- Para controles	134
5.- VARIABLES DEL ESTUDIO	135
5.1.- Sanguíneas	135
5.2.- Relativas a la historia clínica	135
5.3.-Histológicas	136
6.- METODOLOGÍA	136
6.1.- Obtención de los parámetros analíticos sanguíneos	136
6.1.2.- Extracción sanguínea	137
6.1.3.- Procesamiento de las muestras sanguíneas	137
6.1.4.- Determinación cualitativa y cuantitativa de los parámetros sanguíneos	137
6.1.4.1.- Parámetros del Hemograma	137
6.1.4.2.- Determinación del Fibrinógeno	138
6.1.4.3.- Determinación de datos bioquímicos	138
6.2.- Determinación de los parámetros relativos a la historia clínica	138
6.2.1.- Informe de valoración de consulta pre-anestésica	139
6.2.2.- Informe de valoración de consulta de sedación	139
6.2.3.- Informe de realización de colonoscopia	139
6.2.3.1.- Motivo de solicitud de colonoscopia	140
6.2.3.2.- Localización de la neoplasia colorrectal	140
6.3.- Determinación de los parámetros histológicos	141
6.3.1.- Estadio de la neoplasia	141
6.3.2.- Grado de diferenciación tumoral	141
6.3.4.- Componente mucinoso extracelular	141
6.4.- Proceso de selección y recogida de datos	142
6.4.1.- Grupo "casos"	142
6.4.1.1.- Proceso de selección	142
6.4.1.2.- Recogida de datos	144
6.4.2.- Grupo "control"	149
6.4.2.1.- Justificación en la selección	149
6.4.2.2.- Proceso de selección	152
6.4.2.3.- Recogida de datos	153
6.5.- Análisis estadístico	154
6.6.- Aspectos éticos	155
<b>V.- RESULTADOS</b>	<b>157</b>
1.- POBLACIÓN DEL ESTUDIO	159

1.1.- Proceso de selección _____	159
1.1.1.- Sujetos desestimados _____	159
1.1.2.- Representatividad grupo “controles” _____	160
2.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA _____	162
2.1.- Características generales de los grupos del estudio _____	162
2.2.- Distribución de los parámetros sanguíneos en ambos grupos _____	164
2.3.- Distribución de los parámetros sanguíneos en el grupo “casos” _____	168
2.3.1.- En función del estadio de CCR _____	169
2.3.2.- En función del pT _____	174
2.3.3.- En función del pN _____	179
2.3.4.- En función del grado de diferenciación _____	182
2.3.5.- En función del componente mucinoso extracelular _____	185
2.4.- Distribución del motivo de solicitud de colonoscopia en ambos grupos _____	187
2.5.- Distribución de parámetros relativos a la historia clínica en el grupo “casos” _____	188
2.5.1.- Distribución de las variables sexo y edad en función del estadio _____	188
2.5.2.- Distribución de la localización tumoral _____	190
2.5.2.1.- Generalidades _____	190
2.5.2.1.- En función del estadio _____	190
2.5.3.- Distribución del motivo de realización de colonoscopia en función del estadio _____	192
2.5.4.- Distribución del riesgo anestésico ASA en función del estadio _____	193
3.- ESTADÍSTICA ANALÍTICA _____	194
3.1.- Análisis comparativo de medias de parámetros sanguíneos entre ambos grupos _____	194
3.2.- Análisis probabilístico sobre parámetros sanguíneos entre ambos grupos _____	199
3.2.1.- Regresión logística _____	200
3.2.1.1.- Secuencia de pasos _____	200
3.2.1.2.- Fórmula probabilística de CCR _____	205
3.2.1.2.1.- Definición _____	205
3.2.1.2.2.- Aplicación clínica de la fórmula probabilística _____	206
3.2.1.2.3.- Histograma _____	207
3.2.1.2.4.- Utilidad como método de cribado para el CCR _____	208
3.2.1.2.5.- Comportamiento en grupo “casos” _____	211
3.2.1.2.5.1.- Subclasificación en función del estadio _____	211
3.2.1.2.5.2.- Subclasificación en función del pT _____	213
3.2.1.2.5.4.- Subclasificación en función del grado de diferenciación tumoral _____	215
3.2.1.2.5.5.- Subclasificación en función del componente mucinoso extracelular _____	216
3.2.1.2.6.- Implementación de la fórmula probabilística _____	217
3.3.- Subanálisis en el grupo “casos” _____	220
3.3.1.- Distribución de variables clínicas _____	220
3.3.2.- Distribución de parámetros analíticos sanguíneos _____	221
3.3.2.1.- En función del estadio _____	221

3.3.2.1.1.- Análisis estadístico	221
3.3.2.1.2.- Gráfico de distribución de parámetros con diferencia significativa	225
3.3.2.2.- En función del T	227
3.3.2.2.1.- Análisis estadístico	227
3.3.2.2.2.- Gráfico de distribución de parámetros con diferencia significativa	231
3.3.3.3.- En función del estadio pN	233
3.3.3.3.1.- Análisis estadístico	233
3.3.3.3.2.- Gráfico de distribución de parámetros con diferencia significativa	237
3.3.3.4.- En función del grado de diferenciación tumoral	238
3.3.3.4.1.- Análisis estadístico	238
3.3.3.4.2.- Gráfico de distribución de parámetros con diferencia significativa	242
3.3.3.5.- En función del componente mucinoso extracelular	243
3.3.3.5.1.- Análisis estadístico	243
3.3.3.5.2.- Gráfico de distribución de parámetros con diferencia significativa	250
<b>VI.-DISCUSIÓN</b>	<b>253</b>
1.- Generalidades del estudio	253
1.1.- Propósito	253
1.2.- Características	254
2.- Análisis de resultados	258
2.1.- Distribución de los parámetros sanguíneos en los grupos del estudio	258
2.2.- Fórmula probabilística predictiva de presencia de CCR	260
2.2.1.- Diseño y evaluación inicial	260
2.2.2.- Utilidad como método de cribado y selección de punto de corte óptimo	263
2.2.3.- Implementación	267
2.2.4.- Comportamiento como método pronóstico	270
2.2.5.- Consideraciones clínicas	273
2.3.- Análisis exclusivo en el grupo casos	279
2.3.1.- Distribución de variables clínicas	279
2.3.2.- Distribución de parámetros sanguíneos	280
2.3.2.1.- Consideraciones generales	280
2.3.2.2.- Consideraciones específicas	284
3.- Consideraciones finales	286
3.1.- Información clínica de la distribución de parámetros sanguíneos	286
3.2.- Anatomía de la fórmula predictiva de riesgo de CCR	288
3.3.- Aplicabilidad clínica de los resultados:	296
<b>VII.-CONCLUSIONES</b>	<b>303</b>
<b>VIII.- BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>307</b>
<b>IX.- ANEXOS</b>	<b>321</b>
1.- Certificado de dictamen favorable de comité ético de investigación clínica	323
2.- Artículo original, publicado en revista indexada en JCR	324

3.- <b>Galardón:</b> PRIMER PREMIO de la revista "REED" (Revista Española de Enfermedades Digestivas) en la convocatoria 2018 _____	343
4.- <b>Galardón:</b> Certificado de MEJOR COMUNICACIÓN en congreso internacional _____	345
5. Certificado comunicación en congreso internacional _____	346
6. Certificado comunicación en congreso internacional _____	347
7.- Certificado comunicación en congreso nacional _____	348
8.- Certificado comunicación en congreso nacional _____	349
9.- Certificado comunicación en congreso nacional _____	350
10.- Clasificación de Riesgo Anestésico (escala ASA) _____	351
11.- Clasificación pronóstica por estadios de CCR de la AJCC/UICC _____	352
12.- Definición de los parámetros pTNM de la AJCC/UICC _____	353



# RESUMEN





## 1.- CASTELLANO

**INTRODUCCIÓN:** La evaluación del estado de inmunovigilancia mediante el estudio histológico del infiltrado inmune peritumoral, presenta interés pronóstico en ciertas neoplasias. Mediante un análisis sanguíneo también es posible la evaluación de la inmunovigilancia a nivel sistémico. Índices de interacción sanguínea como NLR (Neutrophil vs Lymphocyte Ratio), PLR (Platelet vs Lymphocyte Ratio) o el índice pronóstico de Glasgow, han demostrado impacto pronóstico en el cáncer colo-rectal. El autor describe además un carácter predictivo cuantificable de presencia de cáncer colo-rectal en el análisis sanguíneo, mediante el diseño de una fórmula matemática probabilística con capacidad para identificación de los sujetos con mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad. El diseño y evaluación de herramientas matemáticas de interacción entre parámetros sanguíneos, podría presentar interés en la implementación de los programas de cribado de cáncer colo-rectal, a través de la incorporación de la evaluación del análisis sanguíneo a los métodos ya utilizados en estos programas.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Durante 2009-2013, el autor realizó un estudio casos y controles, con análisis estadístico comparativo en la distribución de parámetros sanguíneos sobre 266 pacientes intervenidos de manera programada de cáncer colo-rectal (*grupo casos*) y 266 sujetos sin dicha enfermedad (*grupo control*). También realizó un subanálisis en el grupo casos, evaluando la correlación de la distribución de los parámetros del análisis sanguíneo con respecto a diversos parámetros histológicos con impacto pronóstico reconocido en el cáncer colo-rectal: pTNM, grado de diferenciación tumoral y componente mucinoso extracelular.

**RESULTADOS:** Con significación estadística ( $p < 0,05$ ), los pacientes con cáncer colo-rectal presentaron (con respecto a los pacientes del grupo control), niveles superiores en parámetros relacionados con estados inflamatorios a nivel sistémico: fibrinógeno, recuentos de plaquetas, leucocitos totales y neutrófilos, así como en los índices de inmunovigilancia sistémica NLR (Neutrophil vs Lymphocyte Ratio) y PLR (Platelet vs

Lymphocyte Ratio). Por otra parte, los sujetos del grupo casos presentaron (con respecto a los sujetos del grupo control) niveles inferiores de hemoglobina, hematocrito y en el valor relativo en el recuento de eosinófilos. Estas diferencias permitieron el diseño de un perfil analítico sanguíneo de riesgo de cáncer colo-rectal, cuantificado mediante una fórmula matemática con capacidad predictiva de enfermedad en base a los parámetros analíticos obtenidos en un análisis sanguíneo. En el análisis realizado exclusivamente sobre el grupo casos, las distribuciones de diversos parámetros sanguíneos relacionados con estados inflamatorios, mostraron una relación directamente proporcional entre las distintas subclasificaciones de los parámetros histológicos evaluados (todos ellos con impacto pronóstico reconocido en el cáncer colo-rectal). **CONCLUSIONES:** Mediante la evaluación a nivel sistémico del estado de inmunovigilancia en un análisis sanguíneo, es posible la determinación y cuantificación del riesgo de presencia de cáncer colo-rectal. La correlación existente entre la distribución de parámetros sanguíneos relacionados con procesos inflamatorios y parámetros histológicos con impacto pronóstico reconocido en el cáncer colo-rectal, conferiría al análisis sanguíneo también un carácter pronóstico. En consecuencia, existe en el análisis sanguíneo, un carácter predictivo y pronóstico en esta enfermedad. El desarrollo de herramientas de interacción entre diversos parámetros sanguíneos para evaluación de la inmunovigilancia sistémica frente al cáncer colo-rectal, presenta interés y aplicabilidad clínica potencial, tanto en la implementación de los programas de cribado de la enfermedad, como en la caracterización pronóstica de los pacientes, permitiendo una mejor optimización de la individualización terapéutica.

## 2.- INGLÉS

**INTRODUCTION:** The evaluation of immunosurveillance status by the peritumoral immune infiltrate, presents a prognostic interest in several neoplasms. It is also possible to evaluate the immunosurveillance status by the blood test. Blood interaction indexes such as NLR (Neutrophil vs Lymphocyte Ratio), PLR (Platelet vs Lymphocyte Ratio) or Glasgow prognostic index have shown a prognostic impact in colorectal cancer. The author also describes a quantifiable and predictive character of colorectal cancer presence in blood test, by means of an original mathematical formula with probabilistic ability to identify the subjects with the highest risk of developing the disease. The design and evaluation of mathematical interaction tools amongst blood parameters would have clinical interest in the implementation of colorectal cancer screening programs through the incorporation of the evaluation of those blood indexes to the methods already used in these programs. **MATERIALS AND METHODS:** During 2009-2013, the author performed a case-control study, with a comparative statistical analysis of blood parameter distribution in 266 patients who had undergone scheduled surgery for colorectal cancer (case group) and 266 subjects without the disease (control group). The author also performed a subanalysis in the case group, evaluating the correlation of the blood parameter distribution with respect to several histological parameters with recognized prognostic impact in colorectal cancer: pTNM, degree of tumor differentiation and extracellular mucinous component. **RESULTS:** Patients with colorectal cancer presented statistical significance ( $p < 0.05$ ), with respect to control case patients, higher levels in blood parameters related to systemic inflammatory status: fibrinogen, platelet, total leukocytes and neutrophils counts, as well as in systemic immunosurveillance indexes NLR (Neutrophil vs Lymphocyte Ratio) and PLR (Platelet vs Lymphocyte Ratio). On the other hand, the case group patient, with respect to control case patients, had lower levels of hemoglobin, hematocrit, and relative eosinophil count. These differences allowed the design of a blood profile of colorectal cancer risk,

quantified by a mathematical formulae with predictive ability of colorectal cancer presence. In the analysis performed exclusively on the case group patients, the distributions of various blood parameters related to inflammatory status showed a directly proportional relationship amongst the different subclassifications of the histological parameters evaluated (all of them with prognostic impact recognized in colorectal cancer). **CONCLUSIONS:** It is possible to evaluate the systemic immunosurveillance status by the blood test, being also factive the quantification of colorectal cancer risk presence. The correlation amongst the distribution of blood parameters related to inflammatory processes and histological parameters with recognized prognostic impact in colorectal cancer, would also grant a prognostic character in blood test. Consequently, there is a predictive and prognostic character of this disease in blood test. The development of interaction blood tools for the evaluation of systemic immunosurveillance against colorectal cancer would have an interesting clinical applicability, both in the implementation of the disease screening programs and in the prognostic characterization of patients, allowing a better optimization in the individualization of the treatments.

### 3.- VALENCIÀ

**INTRODUCCIÓ:** L'avaluació de l'estat de immunovigilància mitjançant l'estudi histològic de l'infiltrat immune peritumoral, presenta interès pronòstic en certes neoplàsies. Mitjançant un anàlisi sanguínia també és possible l'avaluació de la immunovigilància a nivell sistèmic. Índexs d'interacció sanguínia com NLR (Neutrophil vs Lymphocyte Ràtio), PLR (Platelet vs Lymphocyte Ràtio) o l'índex pronòstic de Glasgow, han mostrat impacte pronòstic en el càncer colo-rectal. L'autor descriu a més un caràcter predictiu quantificable de presència de càncer colo-rectal en l'anàlisi sanguini, mitjançant el disseny d'una fórmula matemàtica probabilística amb capacitat per a identificació dels

subjectes amb major risc de desenvolupament de la malaltia. El disseny i avaluació d'eines matemàtiques d'interacció entre paràmetres sanguinis, podria presentar interès en la implementació dels programes de cribratge de càncer colo-rectal, a través de la incorporació de l'avaluació de l'anàlisi sanguini als mètodes ja utilitzats en aquests programes. **MATERIAL Y MÈTODES:** Durant 2009-2013, l'autor va realitzar un estudi casos i controls, amb anàlisi estadística comparativa en la distribució de paràmetres sanguinis sobre 266 pacients intervinguts de manera programada de càncer colo-rectal (grup casos) i 266 subjectes sense aquesta malaltia (grup control). També va realitzar una subanàlisi en el grup casos, avaluant la correlació de la distribució dels paràmetres de l'anàlisi sanguini pel que fa a diversos paràmetres histològics amb impacte pronòstic reconegut en el càncer colo-rectal: pTNM, grau de diferenciació tumoral i component mucinós extracel·lular. **RESULTATS:** Amb significació estadística ( $p < 0,05$ ), els pacients amb càncer colo-rectal van presentar (pel que fa als pacients del grup control), nivells superiors en paràmetres relacionats amb estats inflamatoris a nivell sistèmic: fibrinòfeno, recomptes de plaquetes, leucòcits totals i neutròfils, així com en els índexs de immunovigilància sistèmica NLR (Neutrophil vs Lymphocyte Ràtio) i PLR (Platelet vs Lymphocyte Ràtio). D'altra banda, els subjectes del grup casos van presentar (pel que fa als subjectes del grup control) nivells inferiors d'hemoglobina, hematòcrit i en el valor relatiu en el recompte d'eosinòfils. Aquestes diferències van permetre el disseny d'un perfil analític sanguini de risc de càncer colo-rectal, quantificat mitjançant una fórmula matemàtica amb capacitat predictiva de malaltia en base als paràmetres analítics obtinguts en una anàlisi sanguínia. En l'anàlisi realitzat exclusivament sobre el grup casos, les distribucions de diversos paràmetres sanguinis relacionats amb estats inflamatoris, van mostrar una relació directament proporcional entre les diferents subclassificacions dels paràmetres histològics avaluats (tots ells amb impacte pronòstic reconegut en el càncer colo-rectal). **CONCLUSIONS:** Mitjançant l'avaluació a nivell sistèmic de l'estat de immunovigilància en una anàlisi sanguini, és possible la

determinació i quantificació del risc de presència de càncer colo-rectal. La correlació existent entre la distribució de paràmetres sanguinis relacionats amb processos inflamatoris i paràmetres histològics amb impacte pronòstic reconegut en el càncer colo-rectal, conferiria a l'anàlisi sanguínia també un caràcter pronòstic. En conseqüència, hi ha un caràcter predictic i pronòstic en aquesta malaltia en l'anàlisi sanguini. El desenvolupament d'eines d'interacció entre diversos paràmetres sanguinis per avaluació de la immunovigilància sistèmica davant del càncer colo-rectal, presenta interès i aplicabilitat clínica potencial, tant en la implementació dels programes de cribatge de la malaltia, com en la caracterització pronòstica dels pacients, permetent una millor optimització de la individualització en els tractaments.



# I.- INTRODUCCIÓN





# 1.- CÁNCER COLORRECTAL: GENERALIDADES

## 1.1.- Impacto socio-sanitario

El Cáncer Colo-Rectal (CCR) es una de las neoplasias más frecuentes a nivel mundial. Aunque su incidencia y mortalidad han decrecido ligeramente desde 1990<sup>1</sup>, continua siendo la tercera causa de mortalidad por cáncer en el mundo occidental<sup>2</sup> y la neoplasia digestiva más frecuente<sup>1,2</sup>.

En España se diagnosticaron 32240 nuevos casos durante 2014, constituyendo el tercer tipo de cáncer más frecuente en varones, el segundo en mujeres y globalmente el cáncer más incidente entre ambos sexos. El CCR supuso la tercera causa de muerte por cáncer en nuestro país (14700 casos en 2014)<sup>3</sup>. (TABLA I.1.1).

**Tabla I.1.1** Tabla con datos de frecuencia y mortalidad de los cánceres más frecuentes en España. Adaptada de SEOM 2014<sup>3</sup>

CÁNCER EN ESPAÑA, 2014						
	Incidencia anual		Mortalidad anual		Prevalencia a 5 años	
	casos	%	casos	%	casos	%
<b>CCR</b>	32240	15	14700	14,3	89705	15,4
<b>Pulmón</b>	26715	12,4	21118	20,6	28148	4,8
<b>Mama</b>	25215	11,7	6075	5,9	104210	17,9

## 1.2.- Historia natural de la enfermedad

A pesar de que en estadios precoces suele cursar de manera asintomática, el diagnóstico del CCR en ocasiones se establece en estadios avanzados<sup>3</sup>.

Afortunadamente, es una patología susceptible de cribado y detección precoz debido a que suele originarse sobre una lesión precursora no maligna: los adenomas (neoformaciones de la mucosa colorrectal habitualmente excrecentes con disposición polipoidea, aunque también pueden presentar un crecimiento sesil e incluso plano<sup>5</sup>).

El proceso de degeneración maligna de un adenoma requiere generalmente al menos diez años, siendo algo inferior en los adenomas serrados<sup>6</sup>.

El adenoma malignizado es capaz de desarrollar un crecimiento invasivo progresivo sobre las distintas capas de la pared colorrectal, condicionando reducción de la luz intestinal, hemorragia intraluminal, atrapamiento de estructuras vecinas e incluso, diseminación a distancia (vía linfática o hemática<sup>6,7</sup>).

El habitualmente lento proceso de malignización del adenoma colorrectal, posibilita una adecuada ventana temporal para implantar mecanismos para su diagnóstico precoz. Dichos mecanismos están encaminados en la detección y actuación sobre el adenoma en sus fases iniciales<sup>6</sup>.

### **1.3.- Factores implicados en el CCR**

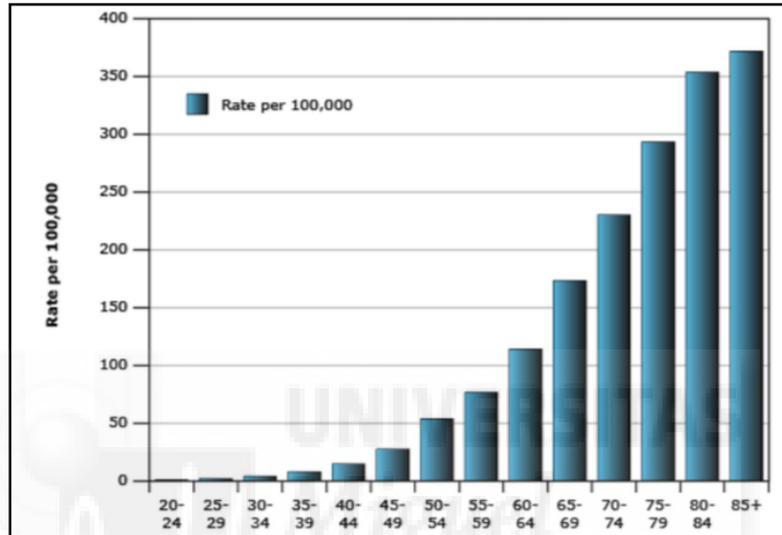
#### **1.3.1.- Factores de riesgo**

a) *Estilo de vida y hábito nutricional*: El sedentarismo<sup>8</sup>, la obesidad<sup>9</sup>, el hábito tabáquico<sup>10</sup>, así como la dieta rica en proteínas animales y escasa en fibra vegetal<sup>8,10,11,12</sup> son factores de riesgo demostrados para el CCR. Dichos factores, habitualmente relacionados con el estilo de vida occidental, justifican su mayor incidencia en países occidentales tales como Estados Unidos y gran parte de Europa<sup>1</sup>, en contrapartida con países africanos o sudamericanos<sup>13</sup>.

b) *Edad*: Al igual que ocurre en otras neoplasias, la incidencia del CCR aumenta con la edad. El 90% de los casos aparece en mayores de 50 años, fundamentalmente

entre la sexta y séptima décadas de vida; sin embargo en la actualidad, parece existir un ligero aumento de la incidencia de CCR en grupos de edad inferiores a 50 años<sup>14,15</sup>(FIGURA I.1.3.1).

**FIGURA I.1.3.1:** Gráfico de barras que muestra el aumento de la incidencia del CCR en función de la edad<sup>16</sup>.



c) Predisposición genética: Se considera que más del 90% de los casos de CCR son esporádicos, no existiendo asociación probada a alteraciones genéticas conocidas<sup>17</sup>; sin embargo existen grupos con riesgo genético incrementado para su desarrollo, que se describen a continuación:

c.1) *Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF)*: La presencia del gen anómalo o mutado APC en el cromosoma 5 de la línea germinal, conlleva al desarrollo descontrolado de múltiples pólipos adenomatosos en la mucosa colónica. Dicha mutación presenta una herencia genética autosómica dominante. Se estima que la PAF supone el 1% de los CCR hereditarios<sup>17</sup>.

c.2) *Poliposis asociada al gen homólogo mutY (Mut Y-h)*: También conocida como *PAF atenuada*. Las alteraciones en el gen mutY-h, de herencia autosómica recesiva, originan labilidad genética celular facilitando el daño oxidativo en su ADN. El gen APC es especialmente vulnerable, sufriendo mutaciones que producen trastornos celulares que remedan a los que acontecidos en la PAF, a pesar de no presentar éstos pacientes mutaciones en la línea terminal del gen APC<sup>18</sup>. La PAF atenuada se caracteriza, en comparación a la PAF, por la aparición de menor número de pólipos, en edades más tardías de la vida y con localización preferente en el colon derecho<sup>17,18</sup>.

c.3) *Cáncer Colorectal Hereditario No asociado a Poliposis (CCHNP)*: También conocido como síndrome de Lynch, implica mutación en la línea germinal del gen MMR, de herencia autosómica dominante. El síndrome de Lynch constituye la causa más frecuente de CCR no esporádico (entre el 3-5%). Se caracteriza por la aparición de CCR en edades tempranas (habitualmente en menores de 45 años), en segmentos colónicos proximales y con tumores sincrónicos en aproximadamente el 10% de los casos<sup>19</sup>.

En función de la variante alélica mutada del gen MMR, se distinguen dos tipos de síndrome de Lynch: tipo 1 (alelo MLH1) y tipo 2 (alelo MSH2). La variante tipo 2 del síndrome de Lynch también asocia una mayor predisposición genética a neoplasias extracolónicas, incluyendo ovario, estómago, intestino delgado, hígado, vías renales, así como cerebro, riñón, ureter y próstata<sup>19,20</sup>.

c.4) *Historia personal y/o familiar de CCR*: Los antecedentes personales de CCR y/o la exéresis de pólipos colorrectales adenomatosos con tamaño superior a 1 cm, incrementan el riesgo de presentar CCR entre un 3,5 y 6,5 %<sup>5,21</sup>.

La *Organización Mundial de Gastroenterología* recomienda la realización de seguimiento colonoscópico en pacientes con familiares de primer grado con CCR o exéresis de adenomas colorrectales antes de los 60 años, comenzando a partir de los 40 años ó 10 años antes de la edad de diagnóstico en el familiar de primer grado<sup>22</sup>.

d) Enfermedad Inflamatoria Intestinal: La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn son factores reconocidos de riesgo para el desarrollo de CCR, estando éste directamente relacionado con la extensión, duración y actividad de éstas<sup>23</sup>.

e) Antecedentes de radiación abdominal<sup>24</sup>.

f) Inmunosupresión: Los pacientes con tratamiento crónico inmunodepresor presentan un riesgo aumentado de desarrollo de neoplasias, entre ellas el CCR<sup>25</sup>.

g) Consumo de alcohol: El riesgo es debido tanto por la interferencia en la absorción de folatos por el propio alcohol, como por la relación con dietas habitualmente descuidadas y deficientes en folatos<sup>10</sup>.

### 1.3.2.- Factores protectores

Son varios los factores postulados como protectores frente al desarrollo del CCR, describiéndose a continuación:

a) Actividad física regular<sup>26</sup>.

b) Factores dietéticos: Ingesta rica en frutas y fibra vegetal, así como un bajo consumo de carne roja<sup>27,28,29,30</sup>. Por otra parte, la ingesta de pescados ricos en ácidos omega 3<sup>31,32</sup> también constituye un factor protector frente al CCR.

c) Suplementos dietéticos: Existe controversia sobre el valor protector real de ciertos suplementos dietéticos frente al CCR, entre ellos el ácido fólico<sup>33</sup>, la vitamina B6<sup>34</sup>, la vitamina D<sup>35</sup> asociada o no a suplemento de calcio<sup>36</sup>, el magnesio<sup>32,34,37</sup> o la ingesta de ajo<sup>38</sup>.

d) Fármacos: La toma crónica de AAS a bajas dosis y otros AINEs es considerada como factor protector cardiovascular y frente al desarrollo de CCR. Éstos fármacos, a través de la inhibición de la *ciclooxigenasa 2*, propician la apoptosis sobre las células de los adenomas colorrectales. Publicaciones recientes como el estudio *CAPP2*<sup>39</sup>, defienden la utilidad clínica del AAS y otros AINEs, como *sundilac* o *celecoxib*<sup>40</sup>, en

pacientes de alto riesgo de CCR, como por ejemplo en pacientes con síndrome de *Lynch*<sup>19</sup>.

Existe controversia en relación al efecto protector frente al CCR de la *Terapia Hormonal Sustitutiva* (THS) en mujeres post-menopáusicas, mediante el empleo de estrógenos combinados o no con progestágenos<sup>41</sup>; no obstante, los riesgos inherentes de la THS a largo plazo, desaconsejan su empleo como quimioprevención frente al CCR en mujeres post-menopáusicas<sup>41</sup>.

Existen fármacos con efecto protector frente al CCR no claramente demostrados. Entre ellos se encuentran las estatinas<sup>42</sup>, los bifosfonatos<sup>43</sup> y ciertos antihipertensivos<sup>44</sup>.

A modo de resumen, en la siguiente tabla se muestran algunos de los factores dietéticos y de estilo de vida con implicación probada en el CCR (**TABLA I.1.3.2**).

**TABLA I.1.3.2:** Grado de asociación entre factores dietéticos y estilo de vida y el CCR

Probabilidad de la asociación	Menor riesgo	Mayor riesgo
Probable	Actividad física, verduras, legumbres, hortalizas	Obesidad, tabaco, carnes rojas
Posible	Frutas, vit D, calcio	Alcohol, carnes procesada o cocidas en exceso

### 1.3.3.- Factores pronósticos

A continuación, se describen los factores pronósticos relacionados con el CCR, debiendo reseñar que el análisis de la pieza quirúrgica, constituye la herramienta más poderosa para la estadificación pronóstica de la enfermedad<sup>45</sup>

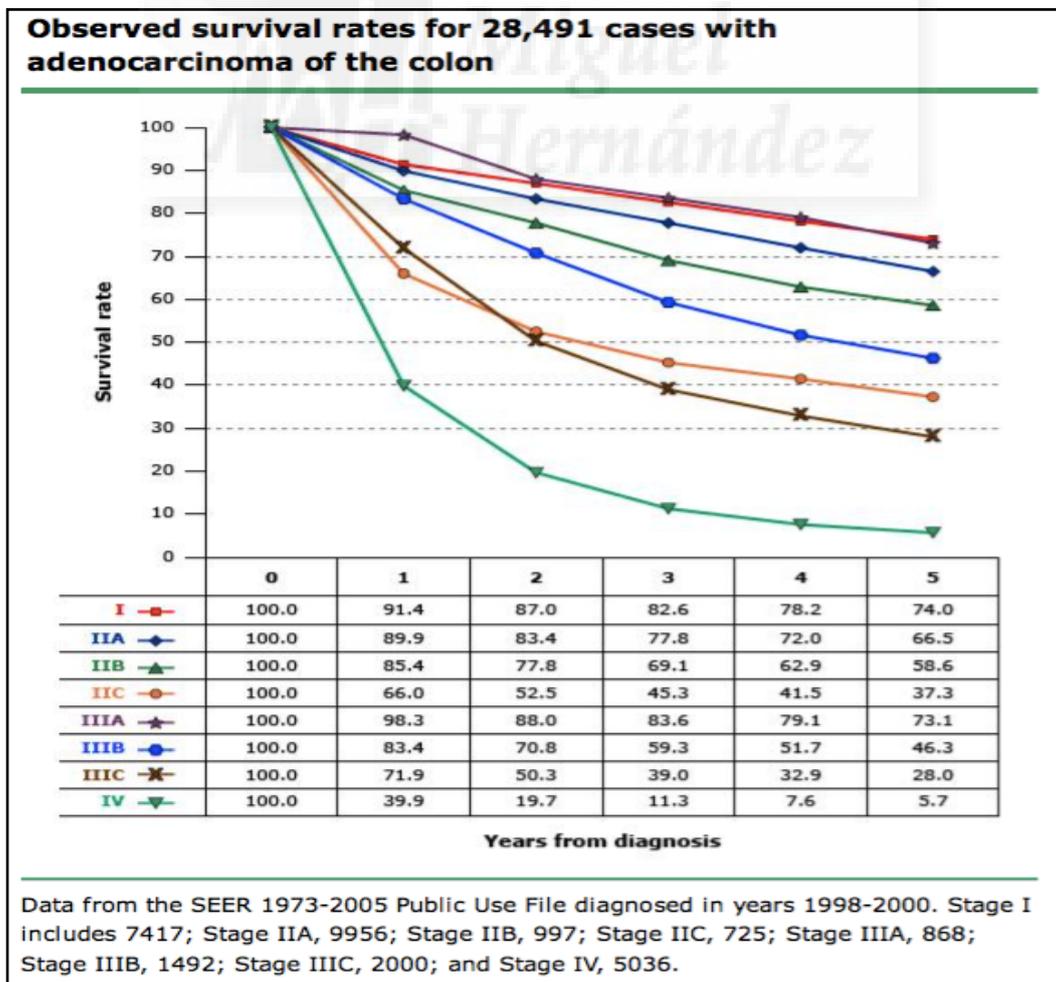
1.3.3.1.- Histológicos

a) *pTNM*: Sistema de estadificación recomendada por la AJCC/UICC para la clasificación y evaluación pronóstica del CCR<sup>45</sup>. Valora el grado de afectación en profundidad en la pared intestinal (pT), la afectación metastásica ganglionar (pN) y la presencia de metástasis a distancia (pM).

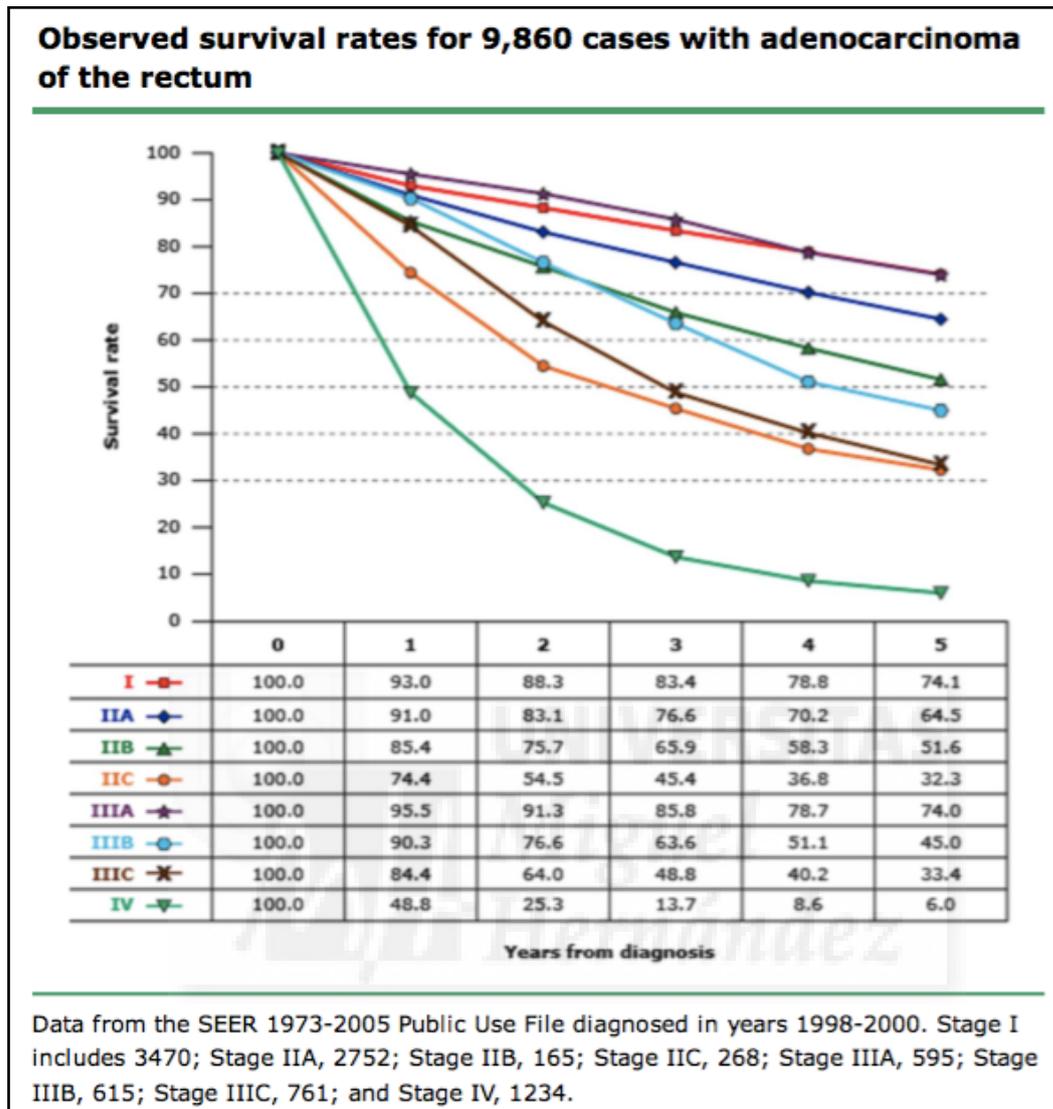
El estadio pTNM es considerado el factor pronóstico más importante para el CCR<sup>45</sup>, en función del cual se confeccionan las tablas de supervivencia del CCR (FIGURAS I.1.3.3.1a y I.1.3.3.1b).

En el apartado ANEXOS, el lector encontrará con detalle el sistema de clasificación pTNM, así como los estadios pronósticos para el CCR de la AJCC/UICC<sup>45</sup> (TABLAS IX.6 y I.X.7).

FIGURA I.1.3.3.1a: Gráfico de supervivencia anual para el cáncer de colon (excluyendo al cáncer de recto) en función de su estadificación pTNM, AJCC/UICC<sup>45</sup>



**FIGURA I.1.3.3.1b:** Gráfico de supervivencia anual para el cáncer recto, en función de su estadificación pTNM, AJCC/UICC<sup>45</sup>



La adecuada estadificación de un caso de CCR mediante el sistema pTNM de la AJCC/UICC<sup>45</sup> presenta connotaciones de relevancia no sólo pronósticas, sino también terapéuticas como se referirá en el **apartado I.1.8**. El margen de error en clasificación histológica del grado de penetración en la pared colorrectal o pT, por su propia definición (**Tabla I.X.7, ANEXOS**) es mínimo; desafortunadamente el margen de error en la estadificación del pN es más elevado, pues depende directamente del número de

adenopatías afectas, el cual depende a su vez del número total de gánglios recogidos en la pieza quirúrgica. **(Tabla I.X.7, ANEXOS)**

La AJCC/UICC aconseja la valoración de al menos de doce gánglios para una adecuada estadificación del pN<sup>45</sup> en el CCR.

Lamentablemente, no siempre es posible obtener este número mínimo de gánglios, existiendo en estas circunstancias un riesgo aumentado de infradiagnosticar el pN<sup>46,47</sup>.

Son diversos los factores que condicionan el número total de adenopatías recogidas en una pieza quirúrgica. Entre ellos, la propia técnica de detección del patólogo, la edad del paciente, así como factores relativos a la resección quirúrgica o la influencia de tratamiento neoadyuvante<sup>48</sup>. Existen publicaciones en desacuerdo con la valoración del número mínimo de doce gánglios requerido para la estadificación adecuada del pN<sup>49</sup>. Autores como *Gönen et al*<sup>46</sup> abogan por una redefinición del número de gánglios requeridos para la adecuada estadificación pN, el cual vendría determinado en función del pT, permitiendo además el cálculo de la probabilidad de una inadecuada clasificación pN en los casos con un número reducido de adenopatías recogidas. Estos autores describen que es posible estadificar adecuadamente el pN con un error del 10% mediante la valoración de un único gánglio en el pT1, cuatro gánglios en el pT2, trece en el pT3 y veintiuno en el pT4<sup>46</sup>. Por otra parte *Ceelen et al*<sup>46</sup> defienden que la ratio de gánglios afectos vs gánglios recogidos en la pieza presenta mayor impacto pronóstico que el propio número de gánglios recogidos.

Si bien los factores de mayor valor pronóstico en el CCR son los anteriormente descritos, relativos a la clasificación pTNM de la AJCC/UICC<sup>45</sup>, existen otros factores con implicación pronóstica en la enfermedad que se describen a continuación:

b) Grado de desdiferenciación tumoral: Considerando que la inmensa mayoría de CCR son histológicamente *adenocarcinomas*, es posible evaluar el grado en el que la estructura tumoral remeda la formación arquitectónica glandular. Se considera grado de desdiferenciación tumoral *leve* cuando existe una gran mayoría de formaciones glandulares, *moderado* cuando la presencia de formaciones glandulares está presente en más del 50% de la neoplasia y un *alto grado* cuando la presencia es inferior al 50% . El alto grado de desdiferenciación tumoral es un factor reconocido de mal pronóstico para el CCR<sup>45</sup>.

c) Producción de mucina tumoral: Tanto la presencia de depósitos intracelulares de mucina (considerándose positiva cuando están en más del 50% de las células tumorales, circunstancia habitualmente conocida como adenocarcinomas en "anillo de sello"), como la producción de depósitos de mucina extracelular (considerándose positiva si están presentes en más del 50% de la masa tumoral). Ambas circunstancias están relacionadas con una mayor resistencia al tratamiento adyuvante, por lo que son consideradas factores de mal pronóstico para el CCR<sup>51</sup>.

d) Presencia de micrometástasis ganglionares: Definidas como la presencia de islotes de células neoplásicas de menos de 0,2mm en el interior de un ganglio linfático. Su presencia es considerada como posible factor de mal pronóstico en el CCR<sup>52,53</sup>.

e) Presencia de invasión vascular y/o perineural: Los capilares sanguíneos, capilares linfáticos y las vainas fibrosas perineurales son zonas de menor resistencia tisular, a través de las cuales se ve favorecida la diseminación tumoral. La invasión de éstas estructuras por células neoplásicas constituye un factor de mal pronóstico en el CCR, siendo de especial relevancia la invasión perineural, cuya presencia implica un detrimento de la supervivencia y la necesidad de tratamiento adyuvante quimioterápico en pacientes en estadio II<sup>54,55,56</sup>.

f) Afectación del margen de resección circunferencial: El margen de resección tumoral viene definido por la distancia existente entre la zona de invasión tumoral más profunda y el margen libre de resección en la serosa del meso de irrigación. Es considerado afecto si la distancia es inferior a 1mm. La afectación del margen de resección circunferencial constituye un factor pronóstico de especial relevancia en el cáncer de recto<sup>57</sup>.

g) Grado de regresión tumoral: El bajo grado de regresión tumoral en neoplasias de recto sometidas a tratamiento neoadyuvante previamente a la resección quirúrgica, es considerado un factor de mal pronóstico<sup>45</sup>.

h) Presencia de satelitos tumoral: Definida como la presencia de depósitos tumorales en la grasa pericólica, peri-rectal y/o mesentérica adyacente. Dicha presencia, constituye un factor de mal pronóstico en el CCR<sup>58</sup>.

i) Margen invasivo tumoral: La presencia de un margen irregular, abrupto y mal definido (*patrón infiltrativo de margen de invasión tumoral*) es considerada como factor pronóstico negativo para el CCR, en contraposición a un margen de invasión tumoral más homogéneo y poco accidentado (*patrón expansivo*)<sup>59,60</sup>.

f) Presencia de acúmulos de células tumorales (tumor budding): Definidos por la presencia de acúmulos de células tumorales ubicados justo delante del margen invasivo tumoral e independizados de éste a modo de pequeños focos celulares de invasión<sup>61</sup>.

### 1.3.3.2.- Clínicos

a) Cirugía de Urgencia: Los casos de CCR cuyo debut viene condicionado por cuadros de obstrucción intestinal que no pueden ser contemporizados mediante colocación de stent endoluminal o complicados con perforación intestinal, son considerados de mal pronóstico en la evolución de la enfermedad, debido al riesgo aumentado de diseminación peritoneal neoplásica<sup>45</sup>.

b) CCR sincrónico: La incidencia de CCR sincrónico se estima en torno al 3-5%<sup>62</sup> de los casos. El pronóstico en estos casos vendrá determinado por el estadio de CCR de la AJCC/UICC<sup>45</sup> de la neoplasia más avanzada; en este sentido, siempre y cuando se traten adecuadamente ambas neoplasias, la sincronicidad no constituirá un factor pronóstico influyente<sup>62,63</sup>.

c) Re-estadificación tumoral: (en los casos de tumores rectales tras tratamiento neoadyuvante): El estadio post-neoadyuvancia es más fiable para el pronóstico del CCR que el estadio pre-tratamiento. La reducción del estadio tumoral post-neoadyuvancia (down staging) implica un factor de mejor pronóstico para el CCR<sup>64</sup>.

d) Presencia de tumor residual tras la cirugía (no posibilidad de R0): La imposibilidad de resección quirúrgica completa de la neoplasia, así como la existencia de márgenes de resección afectos, son considerados factores independientes de mal pronóstico<sup>57,65</sup>.

### 1.3.3.3.- Moleculares

a) Intestabilidad de microsatélites: La presencia elevada de microsatélites en el ADN de las células neoplásicas, considerados como secuencias cortas y repetitivas de material genético asociadas a procesos de inserción o delección erróneos en la reparación del ADN, son consideradas como factor de buen pronóstico para el CCR<sup>66</sup>. Se estima que el 15-20% de casos de CCR presenta inestabilidad de microsatélites, siendo más habituales en estadios II y en el CCHNP (CCR hereditario no asociado a la poliposis)<sup>67</sup>. La inestabilidad de microsatélites, también conocida como "Alteración o Deficiencia en el Sistema de Reparación de Errores Replicativos del ADN (Mismatch Repair Deficient, MMR-D)", suele asociarse histológicamente con un infiltrado peritumoral con abundantes linfocitos. Esta circunstancia, que será descrita en apartados siguientes, en consonancia con recientes líneas de investigación a cerca de la evaluación de la inmunovigilancia tumoral, es relacionada como posible factor de buen pronóstico en el CCR<sup>6</sup>. Consecuentemente, la deficiencia del sistema reparativo de

replicación del ADN (MMR-D), parece implicar una mayor resistencia a la respuesta frente a 5FU<sup>52</sup>.

b) Mutaciones en el oncogen BRAF ("fenotipo celular de hipermetilación"): La presencia de las mutaciones en este oncogen, cuyo producto proteico es de vital importancia en el control de la multiplicación celular, condiciona una replicación mitótica descontrolada. Por ello, la presencia de oncogen BRAF mutado es considerada como factor de mal pronóstico en el CCR<sup>68</sup>.

c) Delecciones en el cromosoma 18: Su presencia implica un impacto pronóstico negativo en el CCR<sup>69</sup>.

d) Contenido de ADN en las células neoplásicas (aneuploidia): El impacto pronóstico de la variabilidad cuantitativa en el contenido genético de las células neoplásicas es controvertido en el CCR<sup>70</sup>.

e) Otras alteraciones genómicas: Existen otras alteraciones genómicas con posible implicación pronóstica en el CCR<sup>70</sup>: mutaciones en genes implicados en la apoptosis celular, en la producción de metaloproteasas, en factores de crecimiento, en la sobreexpresión de moléculas de membrana capaces de eludir la respuesta inflamatoria o productos proteicos mutados, capaces de favorecer el crecimiento expansivo neoplásico. Cabe mencionar como ejemplo, la mutación en el oncogen K-ras, considerada como factor de mal pronóstico en el CCR asociado a una pobre respuesta frente a fármacos quimioterápicos de última generación<sup>71</sup>.

#### 1.3.3.4.- Serológicos

a) Niveles preoperatorios elevados del marcador tumoral CEA: Los valores superiores a 5 ng/mL en el CEA (Antígeno Carcino-Embrionario) son considerados como factor de mal pronóstico en el CCR<sup>72</sup>. Como se describirá en el **apartado I.1.8.5**,

dicha circunstancia puede sentar la indicación de tratamiento adyuvante quimioterápico en pacientes sin afectación ganglionar tumoral<sup>73</sup>.

b) Ratio sanguínea o índice de interacción de Neutrófilos vs Linfocitos (NLR):

Parámetro de interés inmuno-oncológico considerado tanto por ser un marcador sistémico inflamatorio como por su implicación pronóstica en distintas neoplasias. Se obtiene mediante la fracción entre el número total de neutrófilos y de linfocitos del recuento hematológico sanguíneo<sup>74</sup>.

En diversas neoplasias, entre ellas el CCR, se ha descrito un impacto pronóstico negativo directamente proporcional al valor del NRL en el análisis sanguíneo<sup>74-80</sup>. *Walsh et al*<sup>74</sup> describen especial relevancia pronóstica negativa en valores sanguíneos de NLR superiores a 5.

c) Ratio sanguínea o índice de interacción de Plaquetas vs Linfocitos (PLR):

Parámetro con consideraciones similares al NLR<sup>74</sup>, también relacionado como factor pronóstico en varias neoplasias<sup>81,82</sup>. Se obtiene de la fracción entre el número total de plaquetas y de linfocitos del recuento sanguíneo<sup>81,82</sup>.

d) GPS (Glasgow Prognostic Score): Índice analítico sanguíneo que permite la evaluación del estado inflamatorio sistémico en pacientes oncológicos. Éste índice, de fácil cálculo y accesibilidad, ha demostrado impacto pronóstico en varias neoplasias, entre ellas el CCR<sup>83-85</sup>. **(TABLA I.1.3.3.4d)**

**TABLA I.1.3.3.4d:** Índice pronóstico sanguíneo GPS (Glasgow Prognostic Score) modificado)<sup>84</sup>

GLASGOW PROGNOSTIC SCORE (MODIFICADO)	
PARÁMETROS	PUNTUACIÓN
PCR ≤ 10 g/L y Albúmina ≥ 35 g/l	0
PCR > 10 g/L	1
PCR > 10 g/dL y Albúmina < 35g/L	2

e) Otros parámetros sanguíneos: Existen publicaciones que describen una discreta asociación favorable entre niveles plasmáticos elevados de *eosinófilos* y menor riesgo de desarrollo de neoplasias (entre ellas el CCR<sup>86,87</sup>). Por otra parte, los niveles plasmáticos elevados de *fibrinógeno* han sido relacionados con una menor supervivencia global en pacientes con CCR, siendo dicha circunstancia también considerada como factor de riesgo cardiovascular<sup>88,89</sup>.

### 1.3.3.5.- Inmunológicos y respuesta tumoral

La presencia de un infiltrado de células inmunitarias adyacente a las células tumorales ("infiltrado inmune peri-tumoral") va adquiriendo cada vez más, un papel de interés pronóstico en diversas neoplasias entre las que se incluye el CCR. La evaluación del infiltrado inmune peritumoral permite una aproximación de la calidad de la respuesta inmunitaria de defensa del huésped frente a las células neoplásicas. Progresivamente va adquiriendo importancia su aceptación como parámetro clínico a valorar en las piezas histológicas, debido a su valor pronóstico<sup>45</sup>. En este sentido, la presencia de un infiltrado inmune peritumoral con abundantes células linfocíticas (fundamentalmente de linfocitos T CD8+ y CD45RO+, así como linfocitos T CD4+ CD25+ helper)<sup>90,91</sup>, implicaría una adecuada respuesta de defensa del sistema inmune, considerándose como factor pronóstico favorable, en detrimento a los infiltrados con menor densidad en éstas estirpes celulares inmunes<sup>92-99</sup>.

Existen publicaciones que reconocen a la estadificación pronóstica pTNM de la AJCC<sup>45</sup> como el método más efectivo y la herramienta pronóstica-terapéutica más adecuada para el CCR. Sin embargo, esta sistema de estadificación presenta imperfecciones, siendo aceptada una variabilidad de comportamiento pronóstico intraestadios de hasta un 20%. Esta circunstancia justifica la búsqueda de nuevos parámetros que implementen dicha clasificación<sup>45</sup>.

Existen autores que defienden la inclusión del infiltrado inmune peritumoral como un parámetro histológico a tener en cuenta y ser añadido a los parámetros evaluados por la AJCC (pTNM)<sup>45</sup>, denominando a este nuevo método de estadificación "pTNM-Immune".

Actualmente, se están realizando publicaciones encaminadas a la evaluación de dicho parámetro (la respuesta inmune peritumoral), evaluando su comportamiento pronóstico y correlación e implementación pronóstica en relación al pTNM, permitiendo además, un mejor entendimiento entre la compleja interacción entre el comportamiento invasivo del tumor (pTNM) y la calidad de la respuesta del huesped ante la neoplasia<sup>100-105</sup>.

A modo de resumen, se muestra a continuación la relación de factores pronósticos implicados en el CCR en función de su grado de evidencia<sup>45</sup> (**TABLA I.1.3.3.5**).

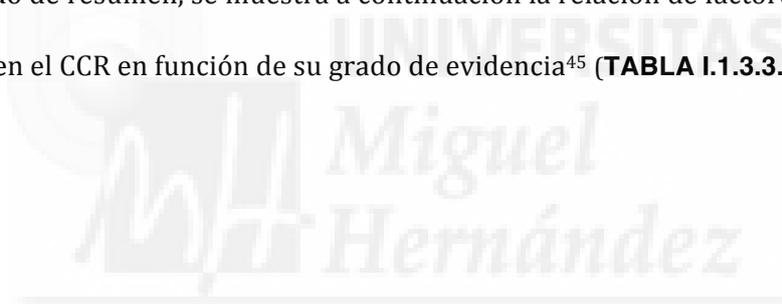


TABLA I.1.3.3.5: Factores implicados en el CCR en función de su grado de evidencia<sup>45</sup>

FACTORES PRONÓSTICOS DE CCR (nivel de evidencia)					
<b>I</b> (evidencia robusta, ensayos clínicos aleatorizados)	pTNM (AJCC/UICC)	Satelitosis tumoral	Afectación vascular (venosa y linfática)	Tumor residual tras cirugía	CEA sérico preoperatorio
<b>IIA</b> (evidencia sobre estudios cohortes con homogeneidad)	Grado de diferenciación tumoral	Margen circunferencial (radial)	Regresión tumoral tras tratamiento neoadyuvante		
<b>IIB</b> (evidencia sobre estudios cohortes o ensayos clínicos de baja calidad)	Subtipo histológico (células anillo, dif. mucinosa)	Inestabilidad de microsatélites (MMR-D)	Delección 18q	Margen invasivo tumoral y "Budding"	Invasión perineural
<b>III</b> (evidencia sobre casos/controlados)	Contenido ADN	Otros marcadores tumorales (oncogenes, ...)	Densidad microvascular	Moléculas de superficie celular (CA19.9, HLA, ...)	Fibrosis tumoral y respuesta inflamatoria
<b>IV</b> (evidencia sobre casos/controlados de baja calidad y/o serie de casos)	Tamaño tumoral				

#### 1.4.- Diagnóstico del CCR

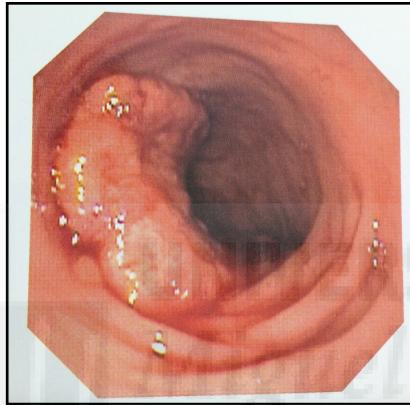
A pesar de la implantación de los métodos de cribado, el CCR es habitualmente diagnosticado una vez establecida su sintomatología<sup>7,106</sup>: *anemia ferropénica*, *disconfort* y *distensión abdominal* (más habituales en neoplasias del colon derecho); *alteraciones del hábito intestinal* y *hematoquecia* (más propias de las neoplasias del colon izquierdo y sigma); o *rectorragia* y *tenesmo defecatorio* (más propias de las neoplasias rectales). En ocasiones debuta súbitamente con alguna de sus posibles

complicaciones (*hemorragia digestiva baja masiva, obstrucción intestinal, peritonitis por perforación intestinal*<sup>7,106</sup>).

Se estima que el 20% de pacientes con CCR presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico<sup>4</sup>.

El diagnóstico del CCR se realiza en base al informe histopatológico confirmatorio de neoplasia colorrectal, habitualmente *adenocarcinoma* (**FIGURA I.1.4**).

**FIGURA I.1.4:** Imagen colonoscópica de neoplasia en colon sigmoide (servicio de Medicina Digestiva, HVBO)



A pesar de la existencia de diversas pruebas de imagen para valorar el interior de la luz colorrectal, la colonoscopia constituye la exploración más precisa para el diagnóstico tanto del propio CCR, como el de sus lesiones precursoras<sup>45</sup>. Permite además, la toma de biopsias, resección de ciertas lesiones y marcaje de zonas de interés para facilitar su localización.

La colonoscopia es considerada actualmente como la exploración de elección a realizar en todo paciente con sospecha clínica de CCR<sup>45</sup>. En la realización del procedimiento, es indispensable la valoración íntegra de la mucosa colorrectal debido a la posibilidad de neoplasias sincrónicas, estimada del 3 al 5% de los casos<sup>62</sup>.

En ocasiones, es necesaria la realización de otras pruebas de imagen debido a que el propio crecimiento de la neoplasia impide el paso del colonoscopio a segmentos proximales: enema baritado o colonografía mediante TAC<sup>107-109</sup>.

### **1.5.- Estudio de extensión y estadificación del CCR**

Tras el diagnóstico histológico confirmatorio de CCR, la evaluación del estadio de la enfermedad será llevada a cabo mediante la realización de pruebas complementarias, para clasificar cada caso en función de la clasificación pronóstica de estadios de la UICC/AJCC<sup>45</sup>. Dicha estadificación confiere implicaciones terapéuticas y pronósticas específicas ante cada caso de CCR. El lector encontrará detalladamente dicha clasificación en los **apartados IX.6 y IX.7**.

Los componentes del estudio de extensión del CCR se describen a continuación:

a) Determinación serológica de marcadores tumorales en análisis sanguíneo:

El único marcador tumoral serológico recomendado por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y el Grupo Europeo de Marcadores Tumorales, es el Antígeno Carcino-Embrionario (CEA). Si bien sus cifras serológicas no presentan connotaciones diagnósticas, si las presentan a nivel pronóstico en el momento del diagnóstico y como seguimiento de la enfermedad<sup>110</sup>.

b) TC toraco-abdomino-pélvica: (FIGURA I.1.5.b). Estudio de imagen realizado con la intención de despistaje de enfermedad metastásica (habitualmente en hígado<sup>111</sup> y/o pulmón<sup>112</sup>) y como complemento para el estudio local de la neoplasia (tamaño tumoral, afectación de estructuras vecinas, presencia y localización de adenopatías, ...) <sup>113</sup>.

En ocasiones, ciertas lesiones no pueden ser catalogadas claramente como metastásicas únicamente atendiendo a las imágenes de la TAC, siendo necesario recurrir a otras pruebas de imagen tales como la ecografía (contrastada o no) o la RMN hepática<sup>111</sup>.

**FIGURA I.1.5.b:** Imagen de TAC de un caso de CCR con múltiples metástasis hepáticas (servicio de Radiodiagnóstico, HVBO)



c) *RMN pélvica*: Indicada para la implementación de la estadificación clínica local del cT y el cN, específicamente en las neoplasias de recto (cT: afectación transmural de las distintas capas de la pared rectal; cN: afectación ganglionar en el meso-recto). La información brindada por esta prueba de imagen para evaluación local de la enfermedad, es de gran relevancia dado marcará el enfoque terapéutico (cirugía de entrada o bien tratamiento quimio y/o radioterapéutico neoadyuvante)<sup>45,114</sup>.

f) *PET-TC*: Recomendada en los casos de elevación del CEA a nivel sanguíneo y no detección de neoplasia en ninguna de las pruebas de imagen anteriormente descritas o bien, en pacientes con CCR en estadio IV, candidatos a cirugía curativa de sus metástasis<sup>115-117</sup>.

## **1.6.- Tratamiento del CCR**

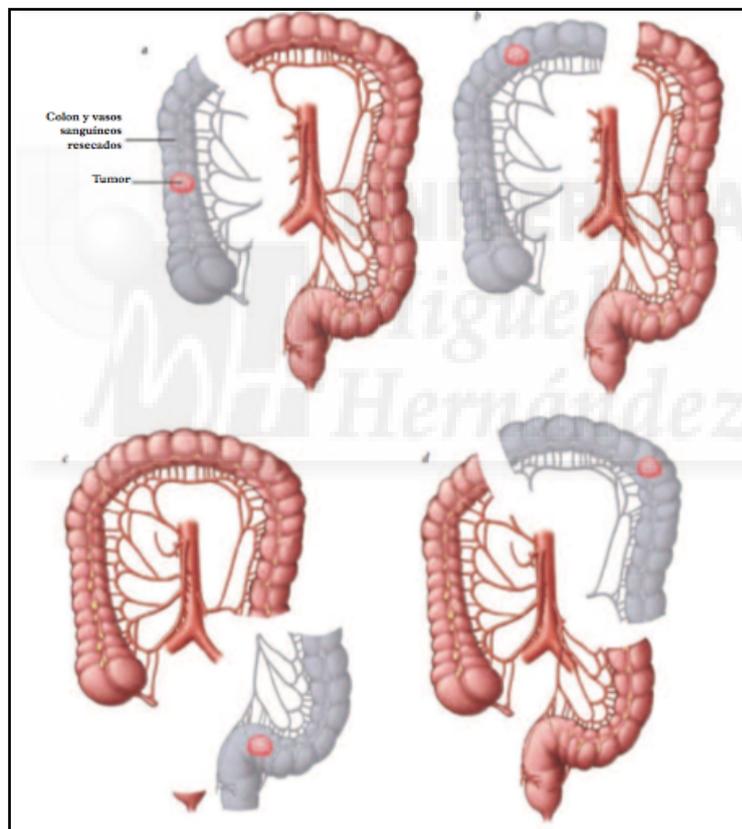
En función del estadio y de los hallazgos histopatológicos de la biopsia o pieza de resección (colonoscópica o quirúrgica), el tratamiento del CCR quedaría estandarizado de la siguiente manera<sup>45</sup>:

a) *Estadio 0*: Tumor in situ con márgenes libres superiores a 2mm y sin factores histológicos de mal pronóstico (invasión perilinfática, perineural y/o perivascular, o

pobre diferenciación). En estos casos, la exéresis mediante la colonoscopia es suficiente como medida terapéutica.

b) Estadios I, II y III: En los casos que no se cumplen los requisitos anteriores, se indica el tratamiento quirúrgico: exéresis segmentaria de colon-recto con adecuados márgenes de resección, junto con el meso de irrigación linfo-vascular (**FIGURA I.1.6**).

**FIGURA I.1.6:** Ilustración de las distintas opciones de tratamiento quirúrgico en función de la ubicación de la neoplasia colorrectal (arriba izq, hemicolectomía derecha en tumores de colon derecho; arriba derecha, hemicolectomía derecha ampliada para tumores en porción próximal de colon transverso; debajo izquierda, resección anterior para tumores de sigma y recto (con sus variantes ultrabaja, amputación abdomino-perineal); debajo derecha, hemicolectomía izquierda para tumores de colon izq). Reproducido de *ACS SURGERY Principles & Practice* <sup>167</sup>



Con la finalidad de erradicar posibles micrometástasis y reducir la probabilidad de recidiva tumoral, en el estadio III existe recomendación de añadir tratamiento quimioterápico adyuvante tras la cirugía.

En estadio II la recomendación no es tan clara, existiendo criterios clínico-histológicos para la decisión de la indicación de tratamiento adyuvante<sup>118</sup>.

En tumores de recto medio-inferior (ubicados desde 11cm hasta el margen anal) en estadios II y/o III, se considera el tratamiento neoadyuvante previo a la cirugía (quimioterapia-radioterapia).

En el **apartado I.1.8** se detallarán las indicaciones de tratamiento adyuvante en el CCR.

c) *Estadio IV*: En este grupo se encuentran aquellos paciente con CCR y presencia de enfermedad a distancia (metástasis). El tratamiento de este grupo de pacientes se clasifica en:

c.1) *Con intención curativa*: Tratamiento quimioterápico combinado con eventual tratamiento quirúrgico de metástasis en función de respuesta al tratamiento, ubicación y factibilidad de resección completa de las mismas [metastasectomías hepáticas y/o pulmonares, o cirugía resectiva de implantes peritoneales con quimioterapia intraoperatoria hipertérmica (HIPEC)].

c.2) *Con intención paliativa*: Quimioterapia combinada con el mejor tratamiento de soporte (colocación de stents endoluminales, radioterapia, quimio-embolizaciones, radiofrecuencia, ...).

### **1.7.- Seguimiento post-tratamiento del CCR**

Una vez concluido el tratamiento del CCR, es recomendable un seguimiento con la finalidad de detectar lo más precozmente posible, una recidiva tumoral. Incluye la anamnesis, exploración física y realización de estudios complementarios recomendados (análisis sanguíneos, colonoscopias y otras pruebas de imagen como TACs, RMNs y PET-TCs), realizados con una periodicidad recomendada en función del estadio del CCR, así como de la evolución clínica y hallazgos en las pruebas realizadas<sup>45</sup>.

## 1.8.- Tratamiento adyuvante de CCR en el estadio II

### 1.8.1.- La paradoja de supervivencia del estadio II

El sistema de estadificación pronóstica aceptado por la AJCC/UICC para el CCR, subclasifica dicha enfermedad en cuatro estadios<sup>45</sup>.

La **TABLA I.1.8.1** muestra la supervivencia a 5 años en función de los distintos estadios de CCR, según las bases de datos de SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) en pacientes con CCR diagnosticados entre 2004 y 2010<sup>119</sup>.

**TABLA I.1.8.1** Supervivencia a 5 años del CCR en función de su estadio<sup>119</sup>

SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS DEL CCR EN FUNCIÓN DEL ESTADIO					
ESTADIO	SUB-ESTADIFICACIÓN	TNM	SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS		
			Cáncer de colon	Cáncer de recto	Global (CCR)
II	I	T1-2 N0	92 %	87 %	89,5 %
	IIA	T3 N0	87 %	80 %	83,5 %
	IIB	T4 N0	63 %	49 %	56 %
III	IIIA	T1-2 N1	89 %	84 %	86,5 %
	IIIB	T3-4 N1	69 %	71 %	70 %
	IIIC	N2	53 %	58 %	55,5 %
IV		M1	11 %	12 %	11,5 %

De la lectura de la tabla precedente surgen dos reflexiones:

1.- *La supervivencia a 5 años del CCR disminuye en función del estadio* (dicho de otra manera: a mayor estadio, peor pronóstico de supervivencia).

2.- *Existe una paradoja de supervivencia entre los estadios II y III* (fundamentalmente entre el IIB y el IIIA), puesto que la supervivencia del estadio IIB es notablemente inferior a la del estadio IIIA.

### 1.8.2.- Justificación del tratamiento adyuvante en el CCR

Las micrometastásis clínicamente ocultas son la causa de recidiva en los pacientes tras resección quirúrgica oncológica curativa<sup>45</sup>. La función del tratamiento quimioterápico adyuvante, entendido como aquel que se administra tras una cirugía curativa exéretica y radical, es la erradicación de micrometástasis clínicamente ocultas. El tratamiento quimioterápico adyuvante ha demostrado, en comparación con el tratamiento quirúrgico exclusivo, una mejora en el pronóstico del CCR en estadio III; reduciendo el riesgo de recidiva en un 30% y la mortalidad a 5 años, entre un 25 y un 30%<sup>168,169</sup>.

Por ello, el tratamiento adyuvante en el estadio III del CCR es recomendado. Sin embargo, la evidencia de adyuvancia no es tan clara en el estadio II.

### 1.8.3.- ¿Es necesario el tratamiento adyuvante en el estadio II del CCR?

Existen múltiples estudios que han tratado de resolver esta cuestión, evaluando la utilidad del tratamiento quimioterápico adyuvante en términos de aumento de intervalo libre de enfermedad y de supervivencia a 5 años, sin olvidar las implicaciones sociales, económicas y efectos secundarios del tratamiento quimioterápico. Destacan los siguientes:

1.- *QUASAR trial*<sup>120</sup> con más de 3000 pacientes con estadio II de CCR divididos en 3 grupos (grupo 1: tratamiento adyuvante con 5FU-leucovorin más levamisol, grupo 2: tratamiento adyuvante con 5FU-leucovorin sin levamisol y, grupo 3 sin tratamiento adyuvante). Mostró reducción de riesgo de recidiva y de mortalidad a 5 años en la terapia adyuvante empleada en el grupo 1. No obstante, éste estudio recibió abundantes críticas por la inclusión de un número elevado de casos de cáncer de recto (en los que se empleó tratamiento radioterápico) y además, presentó un número bastante limitado de ganglios obtenidos en las piezas quirúrgicas.

2.- Metaanálisis del grupo canadiense de *Figueredo et al*<sup>121</sup> con más de 4000 pacientes con estadio II de CCR. Mostró un aumento del intervalo libre de enfermedad en pacientes con tratamiento adyuvante pero sin diferencia estadística en la reducción de la mortalidad.

3.- Metaanálisis de *Byise et al*<sup>122</sup> mostró resultados similares a los del grupo canadiense.

4.- *MOSAIC*<sup>123</sup> y *NSABPC-07*<sup>124</sup> compararon el clásico esquema quimioterápico basado en 5FU con un esquema de 5FU más oxaliplatino (denominado clínicamente "esquema FOLFOX"). Mostraron cierta mejora en el intervalo libre de enfermedad y en la supervivencia, empleando tratamiento adyuvante en estadio II y III del CCR. Si bien las diferencias obtenidas no fueron estadísticamente significativas globalmente para el estadio II, sí lo fueron para los pacientes de alto riesgo en estadio II (cuyas características se describirán en los siguientes párrafos).

#### **1.8.4.- La difícil decisión del oncólogo clínico en el estadio II: Adyuvancia, ¿sí o no?**

A tenor de los resultados precedentes, insuficientemente consistentes en términos de aumento de supervivencia de la indicación de adyuvancia en el estadio II del CCR, y teniendo en cuenta que el empleo de los fármacos quimioterápicos implicados no está carente de riesgos (diarreas, mielosupresión, neuropatías, astenia, alopecia...<sup>122-124</sup>), tanto la ASCO (American Society of Clinical Oncology) como la AJCC/UICC<sup>45</sup>, afirman que no existe en la actualidad evidencia firme para la indicación de tratamiento adyuvante para el estadio II del CCR<sup>45</sup>.

La propia AJCC/UICC<sup>45</sup> reconoce la evidencia de que la clasificación TNM es insuficiente para la adecuada comprensión de la evolución pronóstica del CCR, surgiendo la necesidad de la búsqueda e inclusión de otros factores con impacto pronóstico en el CCR<sup>100-105</sup>. La consideración de nuevos factores pronósticos como

implementación al actual sistema de estadificación de la enfermedad, podría poner de manifiesto que ciertos pacientes en estadio IIB, debieran estar incluidos en estadio III y viceversa; de este modo, quedaría explicada la paradoja de la supervivencia entre estos estadios, por existir una inadecuada clasificación entre los subestadios<sup>100-105</sup>, tal y como se describió en el apartado **I.1.8.1**.

#### **1.8.5.- Detección de los pacientes en estadio II de “mayor riesgo de recidiva”**

Teniendo en cuenta nuevos factores pronósticos en el CCR aún pendientes de ser añadidos al sistema actual de estadificación TNM de la AJCC/UICC<sup>45</sup>, es posible seleccionar los pacientes en estadio II con mayor riesgo de recidiva y que más se beneficiarían del tratamiento adyuvante (**TABLA I.1.8.5**).

Actualmente está disponible un test genómico (Oncotype™) que evalúa la presencia diversas alteraciones genéticas habituales en el CCR, calculando el riesgo de recidiva en virtud del grado de presencia de las mismas (Recurrence Score, RS)<sup>170</sup>.

La identificación de los pacientes en estadio II de alto riesgo de recidiva (**TABLA I.1.8.5**), junto con la determinación del RS<sup>170</sup> en función del test genómico Oncotype™ realizado en ocasiones, servirán al oncólogo clínico como directrices en la toma de decisión de indicación de tratamiento adyuvante en pacientes en estadio II. Pudiendo en este sentido, seleccionar a aquellos de mayor riesgo de recidiva, existiendo incluso calculadoras de riesgo de recidiva e indicación de adyuvancia<sup>125</sup>.

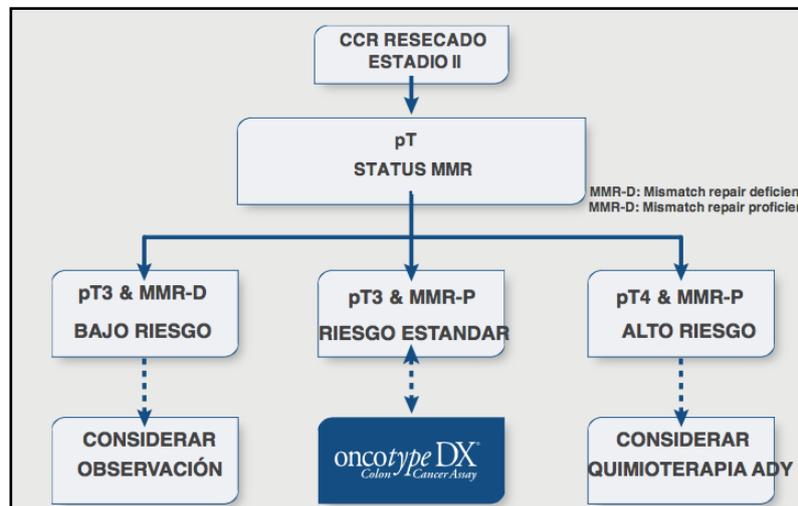
**TABLA I.1.8.5.-** Parámetros relacionados con el riesgo de recidiva de pacientes con estadio II de CCR.

RIESGO DE RECIDIVA EN PACIENTES CON CCR ESTADIO II*		
PARÁMETRO	ALTO RIESGO	BAJO RIESGO
Edad <sup>126</sup>	> 70 años	< 70 años
pT <sup>45,73</sup>	pT4	pT3
pN <sup>45,126</sup>	< 12 gánglios examinados	>12 gánglios examinados
Invasión perineural/perivascular <sup>54,73</sup>	Presente	Ausente
Grado de diferenciación <sup>127</sup>	Pobre diferenciación (grado 3, alta dediferenciación)	Bien diferenciado (grado 1)
MMR status <sup>52</sup>	Deficiente	Competente
Cirugía urgente <sup>45,126,128</sup>	Si (perforación, obstrucción no resuelta con stent)	No
Márgenes quirúrgicos <sup>45</sup>	Afectos o insuficientes	Adecuados

\* En el apartado I.1.3.3 fueron descritos separadamente cada uno de los parámetros de esta tabla

La **FIGURA I.1.8.5** muestra un algoritmo para la decisión de indicación de adyuvancia en pacientes en estadio II de CCR<sup>170</sup>.

**FIGURA I.1.8.5.-** Algoritmo de decisión de indicación de adyuvancia en estadio II de CCR, basado en los parámetros de alto riesgo de recidiva, el estado de deficiencia o no de MMR y el score (RS) obtenido en Oncotype<sup>TM</sup> <sup>170</sup>.



## 2.- CÁNCER COLORRECTAL: DETECCIÓN PRECOZ

Debido a la elevada repercusión sociosanitaria del CCR y al lento proceso de progresión a malignización de un adenoma colorrectal (habitualmente de unos diez años, algo menos en los pólipos serrados<sup>6,7</sup>), es de máximo interés el desarrollo e implantación de métodos de detección precoz para la enfermedad.

Considerando elementos como la factibilidad, el cumplimiento por parte del paciente, el balance riesgo-beneficio, perfil sensibilidad/especificidad, así como la eficacia y otros factores económicos, la colonoscopia es actualmente la prueba diagnóstica "patrón oro" en el CCR<sup>45</sup>.

Por ello, la colonoscopia debe ser considerada como herramienta confirmatoria ante cualquier método de detección precoz para CCR que arroje un resultado positivo para el mismo<sup>129</sup>.

### **2.1.- Métodos de detección precoz**

#### **2.1.1.- Métodos de detección de Sangre Oculta en Heces (SOH)**

La práctica totalidad de CCR avanzados, entre el 60- 80% de los precoces, así como los pólipos producen, en cierto grado, sangrado sobre la mucosa colorrectal<sup>7,106</sup>.

En este sentido, el estudio del sangrado digestivo oculto en heces ha demostrado ser una herramienta útil en el cribado del CCR. Si bien presenta una alta especificidad, su perfil sensibilidad/especificidad es moderado, implicando un número elevado falsos positivos. La positividad ante los mismos requiere la confirmación de mediante la colonoscopia<sup>129</sup>.

Existen varias pruebas de SOH. Todas ellas son económicas, implican un mínimo disconfort para el paciente, no requieren prácticamente restricciones dietéticas y son fáciles de realizar. Estas consideraciones acerca de las pruebas de SOH hacen que constituyan la herramienta inicial en cualquier programa de cribado de CCR<sup>130-133</sup>.

A continuación se describen las distintas pruebas de SOH:

a) Químicas: Son métodos económicos capaces de identificar la presencia de hemoglobina en heces, mediante la reacción de peroxidación al contacto con papel de guayaco. Sin embargo, presentan el inconveniente de que el reactivo usado no reacciona específicamente con la hemoglobina humana, sino que lo puede hacer también con otras sustancias con actividad peroxidasa: carne roja, pescado, vegetales, fármacos o suplementos férricos. Esta circunstancia obliga al paciente a seguir una dieta severa durante varios días, junto con la suspensión temporal de ciertos fármacos previo a la realización de la prueba, con la finalidad de obtención de un resultado fiable. Estas precauciones no siempre son cumplidas por los pacientes, constituyendo la principal desventaja de este tipo de prueba de SOH, cuya sensibilidad oscila entre el 30 y el 50%<sup>134</sup>.

Existen estudios poblacionales evaluando la efectividad de las pruebas de SOH de tipo químico como método de detección precoz del CCR<sup>134</sup>. Dichos estudios han mostrando una reducción de la mortalidad a nivel poblacional mediante la realización anual de las mismas<sup>135,136</sup>.

b) Inmunoquímicas: Capaces de reaccionar, mediante aglutinación inmunoselectiva, exclusivamente frente a la hemoglobina humana no reducida. Dado que no reaccionan frente a hemoglobina digerida, estas pruebas no resultarán positivas en pacientes con sangrados en el tracto digestivo superior, si bien sí resultarían positivos en pacientes con rectorragia hemorroidal o con la menstruación<sup>134</sup>.

Presentan un coste superior en comparación con las pruebas de SOH químicas. No obstante, su mejor perfil sensibilidad/especificidad (0,79/0,94)<sup>134</sup> así como coste-efectividad, propician que sean las pruebas de SOH recomendadas en la actualidad por las guías de detección precoz del CCR<sup>134-138</sup>.

Existe un método inmunoquímico implementado de reciente aparición , aprobado por la FDA en octubre de 2014 y en evaluación por el servicio sanitario norteamericano Medicare (*Cologuard™*<sup>141</sup>), capaz de reconocer patrones de secuenciación propios de la hemoglobina humana. Su uso no está reconocido en la actualidad por las guías clínicas de detección precoz norteamericanas (US Preventive Service Task Force<sup>142</sup>).

### 2.1.2.- Métodos de visualización de la mucosa colónica

a) *Enema baritado (de doble contraste)*(**FIGURA I.2.1.2a**): Prueba consistente en la introducción de contraste baritado y aire a través de un catéter en recto. Su finalidad es la de distender la luz intestinal y conseguir que su mucosa quede revestida por el bario, permitiendo identificar la presencia de pólipos. La objetivación de lesiones durante dicha prueba obliga a la realización ulterior de una colonoscopia<sup>143</sup>.

Si bien no requiere sedación del paciente durante su realización, sus principales inconvenientes son que requiere preparación intestinal (toma de laxantes para limpiar de heces la luz colo-rectal) y que es una técnica menos eficaz en la de detección de pólipos en relación a la colonoscopia. En este sentido, el enema baritado no permite la visualización de pólipos menores de 10 mm, además de que tampoco puede realizar toma de biopsias<sup>143</sup>.

**FIGURA I.2.1.2a:** Imagen de enema baritado (servicio de Radiodiagnóstico, HVBO).



Por ello, la utilidad del enema baritado ha quedado relegada a un segundo lugar (en relación a la colonoscopia) para la identificación de pólipos colo-rectales. Está indicada únicamente su realización en aquellos casos de CCR en los que no es factible el acceso completo, mediante colonoscopia, de la totalidad de la mucosa colo-rectal: fundamentalmente neoplasias estenosantes que condicionan un calibre de luz intestinal inferior al del colonoscopio. En estos casos por tanto, será necesaria la realización del enema baritado para completar el estudio de la luz colo-rectal y descartar neoplasias sincrónicas.

Por otra parte, como se describirá más adelante, la realización del enema baritado para completar el estudio de la mucosa colo-rectal incompletamente valorada por colonoscopia, es más infrecuencia en relación a la realización de una prueba de imagen radiológica más eficaz para la detección de pólipos: la colonoscopia virtual<sup>144</sup>.

b) Sigmoidoscopia flexible: Prueba que requiere preparación intestinal y posibilita la visualización directa de la mucosa colónica desde el ano hasta 60 cm (hábitualmente hasta el ángulo esplénico), mediante una mínima insuflación de aire. Permite la toma de biopsias así como la extirpación de pólipos.

La objetivación de pólipos adenomatosos mayores de 5 mm en una obliga a la realización de colonoscopia para la visualización de la mucosa colónica en su totalidad<sup>129,144</sup>.

La sigmoidoscopia flexible es un método con evidencia probada para la detección precoz de CCR, reduciendo su mortalidad posibilitando un diagnóstico más temprano<sup>146</sup>. Por ello, guías clínicas norteamericanas recomiendan su realización cada cinco años<sup>142</sup>.

c) Colonoscopia: Permite la visualización directa de la mucosa colorrectal en su totalidad, e incluso la de los segmentos más distales del ileon mediante un endoscopio

de longitud superior al sigmoidoscopio flexible. Ello la posibilita para detección de pólipos y neoplasias en segmentos colónicos más proximales cuyo acceso escaparía del alcance del sigmoidoscopio<sup>129</sup>.

Es considerada la prueba diagnóstica "patrón oro" para el CCR<sup>45</sup>. Permite toma de biopsias, exéresis e incluso marcaje de lesiones.

La colonoscopia no está exenta de inconvenientes. Entre ellos, el requerimiento de preparación intestinal y la necesidad de una mayor insuflación de aire para permitir la distensión de la luz intestinal, en comparación con la sigmoidoscopia. Esta última circunstancia origina al paciente un mayor discomfort durante su realización<sup>147</sup>, mitigándose con el empleo de medicación intravenosa para sedación. Para garantizar la seguridad del paciente, es requerido personal añadido durante la realización de la prueba y la administración de fármacos.

Además, la realización de colonoscopias conlleva riesgo de sangrado (8,7 por cada 1000 colonoscopias) y de perforación (1 por cada 1000)<sup>148,149</sup>.

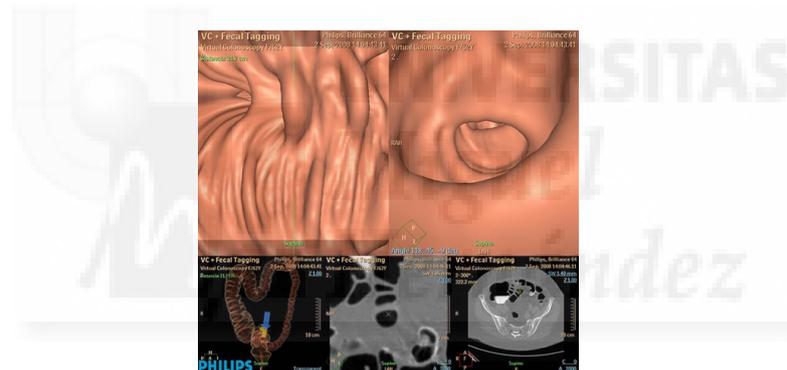
Por lo anteriormente referido, no es factible la universalización de implantación de la colonoscopia como método de diagnóstico precoz de CCR. La realización de colonoscopia únicamente está aceptada como método de cribado en pacientes riesgo elevado de desarrollo de CCR<sup>45</sup> y en pacientes con antecedentes de exéresis de adenomas colorrectales. La periodicidad de la realización de las colonoscopia vendrá determinada por la cantidad y las características de los adenomas detectados<sup>150</sup>. Más adelante, se describirán las características de estos tipos de pacientes, con indicación de colonoscopia como prueba de cribado.

d) *Colonoscopia virtual (FIGURA I.2.1.2c)*: Prueba de imagen que permite la visualización digitalizada de la mucosa colorrectal, previa preparación intestinal, a partir de la reconstrucción tridimensional de imágenes de TAC. Requiere insuflación de

aire a través de recto para distender la luz intestinal y mantener una apnea de 30 segundos.

El desarrollo tecnológico está permitiendo una realización de colonoscopias virtuales con menores periodos de exposición (empleando dosis de radiación inferiores a las de un enema baritado<sup>151</sup>) y la utilización de preparaciones intestinales mejor toleradas por el paciente (en comparación con la clásica fosfosoda) o incluso sin ellas, tomando únicamente por vía oral una disolución con contraste iodado, sustrayendo digitalmente la imagen debida a la material fecal intracolónica<sup>152,153</sup>.

**FIGURA I.2.1.2c:** Imagen de colonoscopia virtual (servicio de Radiodiagnóstico, HVBO)



La sensibilidad de esta prueba es comparable a la de la colonoscopia en la detección de pólipos (94% en pólipos de más de 10 mm y 88% en pólipos mayores de 6mm<sup>154</sup>), si bien la imposibilidad de toma de biopsias obliga a la realización de colonoscopia ante el hallazgo de pólipos.

La colonoscopia virtual está ampliamente instaurada en los países nórdicos. Es preferida por los pacientes, en contraposición por la colonoscopia, por ser menos molesta, más rápida y no requerir la molesta preparación intestinal <sup>155,156</sup>. Existen publicaciones que comparan su eficacia en términos clínicos y coste-efectivos como

método de diagnóstico precoz de CCR, junto con pruebas de SOH, realizada con una periodicidad de 5 años<sup>157</sup>.

El desconocimiento del efecto de la radiación acumulada es el principal inconveniente del establecimiento de la colonoscopia virtual como método de detección precoz de CCR<sup>151</sup>. Por otra parte, existe controversia acerca de la utilidad clínica de su capacidad para detección de hallazgos clínicos extracolónicos (aneurismas aórticos, masas adrenales, anexiales, etc.) que en ocasiones no requieren tratamiento en fases iniciales y pero implican ansiedad en los pacientes y un sobrecoste sanitario por el requerimiento de tomografías posteriores<sup>158</sup>.

Es posible que, el desarrollo tecnológico de las pruebas radiológicas desbanque a la colonoscopia convencional como prueba "patrón oro" para la detección precoz de CCR. En este sentido, la realización de colonoscopias virtuales con mínimas dosis de exposiciones e incluso el desarrollo de colonoscopia virtual por RMN, pudieran relegar la indicación de realización de colonoscopia convencional, ante el hallazgo de lesiones en la mucosa colorrectal para su evaluación y biopsia. Sin embargo, en ocasiones el CCR puede pasar desapercibido a las pruebas de visualización digital indirecta de la mucosa intestinal por desarrollarse sobre lesiones planas<sup>4</sup>. En este sentido, el desarrollo de colonoscopios de última generación, con ópticas que permiten la magnificación de la imagen hasta 100 veces, posibilitan una visión de la mucosa intestinal casi microscópica. Dicha consideración, junto con el empleo de tintes para facilitar la identificación de segmentos anormales en la mucosa colo-rectal, mantienen a la colonoscopia, de entre todas las pruebas para visualización de la mucosa colorrectal, como el método "patrón oro" para el CCR<sup>45</sup>.

e) *Cápsula endoscópica*: Permite la obtención de imágenes directas de la mucosa colónica a través del tránsito de una cámara incorporada en una cápsula ingerida previamente. Requiere preparación intestinal, no permite toma de biopsias y

presenta menor sensibilidad en la detección de lesiones que la colonoscopia. No es un método indicado en la detección precoz del CCR<sup>159</sup>.

### **2.1.3.- Métodos serológicos**

Actualmente se comercializan tests capaces de detectar en sangre secuencias genéticas habituales del CCR (*ColonSentry<sup>TM</sup>*)<sup>160</sup>, para detección de pacientes de alto riesgo de CCR que debieran recibir una monitorización estrecha mediante colonoscopias. No han demostrado ser capaces de detectar CCR en sus fases iniciales, cuando supuestamente serían más útiles. Por ello, estos tests no se incluyen como métodos de diagnóstico precoz de CCR<sup>160</sup>.

## **2.2.- Recomendaciones y guías clínicas para cribado y detección precoz del CCR**

La Comisión Europea aprobó en diciembre de 2003<sup>130</sup> un documento de consenso sobre la utilidad de programas de cribado y detección de distintas neoplasias, así como la necesidad de implantación y seguimiento de los mismos, añadiendo a los programas ya establecidos de mama y cuello uterino, el programa para CCR<sup>131</sup>.

En 2008, se actualizó este documento de consenso<sup>132</sup>.

### **2.2.1- Recomendaciones de la Comisión Europea**

Se distinguen tres estrategias en función del riesgo para desarrollo del CCR<sup>130</sup>:

a) *Población de riesgo medio*: Son aquellas personas que, sin antecedentes familiares ni personales para el desarrollo del CCR, presentan como único factor de riesgo asociado la edad. En este grupo se incluyen los hombres y mujeres de edades comprendidas entre los 50 a 69 años (ambos inclusive). Constituyen la población diana a la que va dirigidos los programas preventivos de base poblacional de cribado de CCR.

b) *Población de riesgo alto*: Dentro de este grupo es posible diferenciar a su vez dos sub-grupos:

b.1) Personas con familiares de cáncer colorrectal con criterios de cáncer hereditario y que estarían representados por las siguientes enfermedades: *Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF clásica)*, *PAF atenuada (mut Yh)* y *Síndrome Lynch (CCHNP)*. Deberán ser evaluadas y seguidas por unidades oncológicas mediante un programa de Consejo Genético.

b.2) Personas con riesgo elevado de desarrollo de cáncer colorrectal pero sin predisposición hereditaria: *Enfermedad inflamatoria intestinal* (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) y *lesiones precursoras de CCR: pólipos adenomatosos* [clasificados en función de sus características anatomopatológicas en *tubulares* (constituyen el 87% del total y presentan menos de un 20% de componente vellosa), *tubulovelloso* (8% del total y con componente vellosa que oscila entre el 20-80%) y *vellosos* (5% del total y con más del 80% de componente vellosa)].

Existen dos poblaciones en función de las características histológicas y del número de pólipos adenomatosos:

b.2.1) Grupo de bajo riesgo: pacientes con presencia de 1 ó 2 adenomas, todos ellos menores de 1cm y sin componente vellosa. Su riesgo es similar al de la población general.

b.2.2) Grupo de alto riesgo: Pacientes con alguno de los siguientes criterios: *Presencia de 3 o más adenomas de cualquier tamaño*, *presencia de adenoma con tamaño superior a 1 cm*, *presencia de adenoma con componente vellosa o con displasia de alto grado (carcinoma "in situ")*.

c) *Población de riesgo superior al medio*: Pertenecen a esta población los pacientes sin predisposición hereditaria de CCR pero con alto riesgo en función de las lesiones precursoras (polipos adenomatosos), evidenciadas durante una colonoscopia previa y los pacientes con antecedentes personal de CCR propio.

Existen varios métodos establecidos para el cribado y detección precoz del CCR (**apartado I.2.2.1**) y diferentes guías internacionales en cuanto a los métodos empleados y su periodicidad<sup>130,154,161</sup>. El propio Consenso Europeo<sup>130</sup> insta a simplificar los protocolos incentivando el empleo de *pruebas de SOH* de manera anual y en los casos de positividad de éstas, realización de colonoscopia. No obstante, cada país tiene cierta libertad para aplicar los métodos y periodicidad que estime oportunos. Los países nórdicos promueven además la utilización de la colonoscopia virtual cada 5 años como método de cribado<sup>155,156</sup>.

Seguidamente se muestran las estrategias recomendadas para el cribado y diagnóstico precoz del CCR por el Consenso Europeo<sup>130</sup> y la Comison Norteamericana (USPSTSF)<sup>161</sup> (**TABLAS I.2.2.1a, I.2.2.1b y I.2.2.1c, FIGURA I.2.2.1**).

**TABLA I.2.2.1a** Recomendaciones para el cribado y diagnóstico precoz de CCR en población de Riesgo Medio (Consenso Europeo<sup>130</sup> y Comisión Norteamericana USPSTSF<sup>161</sup>)

POBLACIÓN DE RIESGO MEDIO		
Prueba	Intervalo (50-69años)	Comentario
Test SOH	Anual / bienal	Si positividad, realización de colonoscopia
Sigmoidoscopia flexible	Cada 5 años	Si positividad, realización de colonoscopia
Test SOH y Sigmoidoscopia flexible	Test SOH anual y sigmoidoscopia flexible cada 5 años	La sigmoidoscopia flexible junto con el test SOH es preferible a ambas de manera independiente. La positividad de cualquiera de ellas, requiere realización de colonoscopia
Colonoscopia	Cada 10 años	En función de hallazgos, se repetirá con mayor o menor periodicidad (ver población de riesgo superior al medio)

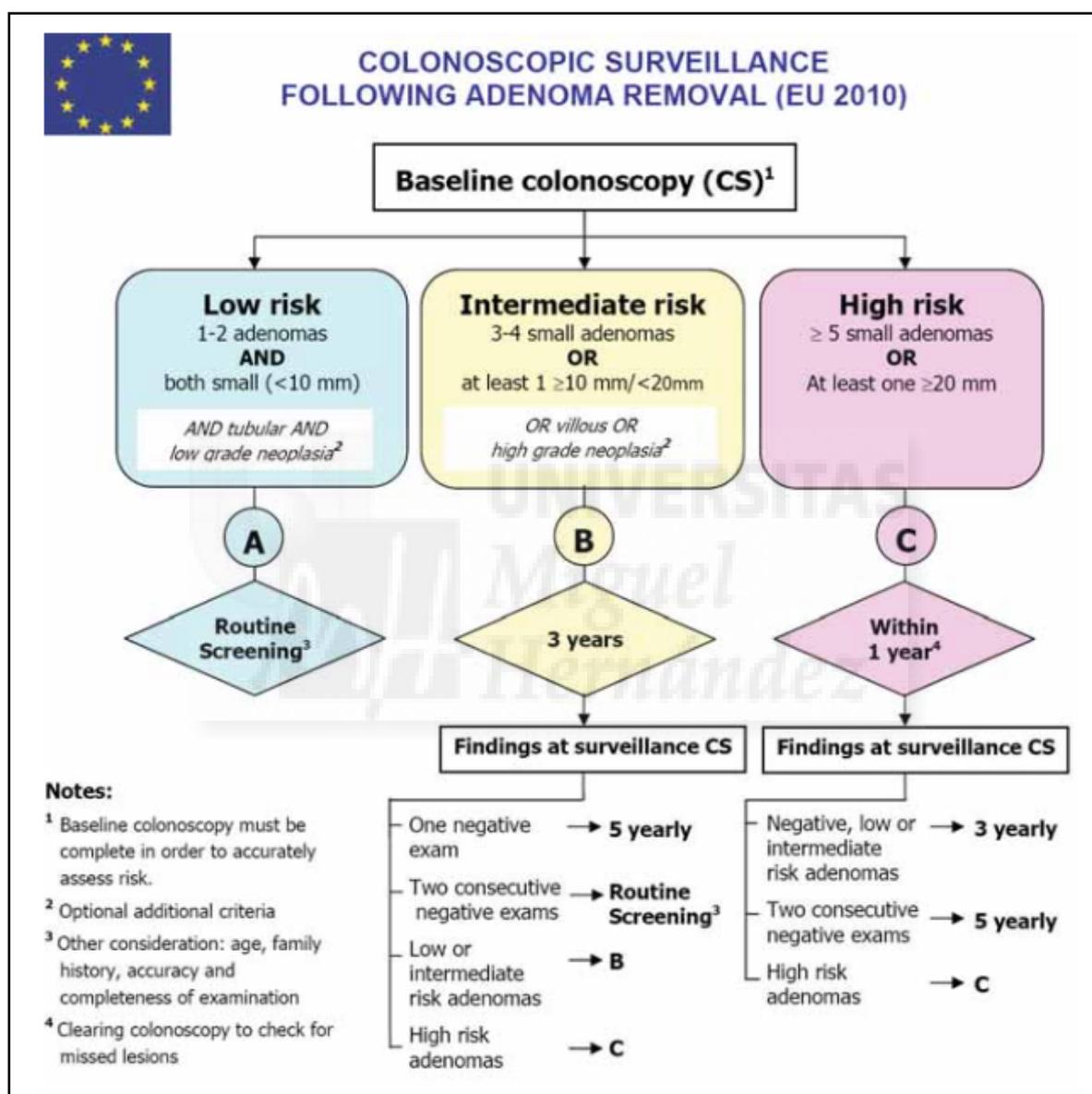
**TABLA I.2.2.1b** Recomendaciones para el cribado y diagnóstico precoz de CCR en población de Riesgo Superior al Medio (Consenso Europeo<sup>130</sup> y Comisión Norteamericana USPSTSF<sup>161</sup>)

POBLACIÓN DE RIESGO SUPERIOR AL MEDIO			
Categoría:	Edad de inicio	Recomendación	Comentario
Adenoma solitario pequeño (<1cm)	3 años después de la polipectomía	Colonoscopia	Si es normal, el cribado continuará según las recomendaciones para "riesgo medio"
Adenoma grande (>1cm), múltiples adenomas o presencia de componente vellosos y o displásico de alto grado	Dentro de los 3 años después de la polipectomía	Colonoscopia	Si es normal, repetir a los 3 años; si entonces es normal, seguir las recomendaciones para "riesgo medio"
Antecedentes personales de CCR	En el plazo de un año tras la resección del cáncer	Colonoscopia	Si es normal, repetir a los 3 años; si entonces es normal, repetir cada 5 años
CCR o pólipos adenomatosos en un familiar de primer grado antes de los 60 años de edad, o en más de dos familiares de primer grado a cualquier edad (si no es un síndrome hereditario)	Edad de 40 años o 10 años antes del caso más joven en la familia inmediata	Colonoscopia	Cada 5-10 años

**TABLA I.2.2.1c** Recomendaciones para el cribado y diagnóstico precoz de CCR en población de Riesgo Alto (Consenso Europeo<sup>130</sup> y Comisión Norteamericana USPSTF<sup>161</sup>)

<b>POBLACIÓN DE RIESGO ALTO</b>			
<b>Categoría:</b>	<b>Edad de inicio</b>	<b>Recomendación</b>	<b>Comentario</b>
Antecedentes familiares de PAF	Pubertad	Vigilancia precoz con colonoscopia y asesoramiento (consejo genético)	Si la evaluación genética es positiva, se debe indicar una colectomía: estos pacientes se deber derivar a un centro con experiencia en el manejo de la PAF
Antecedentes familiares de CCHNP	21 años	Colonoscopia y asesoramiento (consejo genético)	Si la evaluación genética es positiva, cada 1-2 años hasta los 40 años de edad; a continuación, anualmente
Enfermedad inflamatoria intestinal crónica (Colitis Ulcerosa, Enf de Crohn)	El riesgo empieza a ser significativo 8 años después del inicio de la pancolitis ó 12-15 años después del inicio de la enfermedad (si no hay afectación colónica completa)	Colonoscopia	Cada 1-2 años
CCR o pólipos adenomatosos en un familiar de primer grado antes de los 60 años de edad, o en más de dos familiares de primer grado a cualquier edad (si no es un síndrome hereditario)	Edad de 40 años o 10 años antes del caso más joven en la familia inmediata	Colonoscopia	Cada 5-10 años

FIGURA I.2.2.1 Indicaciones resumidas de periodicidad de colonoscopia (Consenso Europeo<sup>130</sup>)



## **2.3.- Programas de cribado y detección precoz del CCR**

### **2.3.1.- En España**

De acuerdo a las directrices europeas<sup>130</sup>, el plan de programa de cribado y detección del CCR de nuestro país se define de la siguiente manera<sup>162,163</sup>:

1.- Población objetivo: Hombres y mujeres de 50-69 años de edad (cobertura 100%, participación voluntaria).

2.- Prueba de cribado: sangre oculta en heces (test inmunoquímico)

3.- Intervalo entre exploraciones: 2 años.

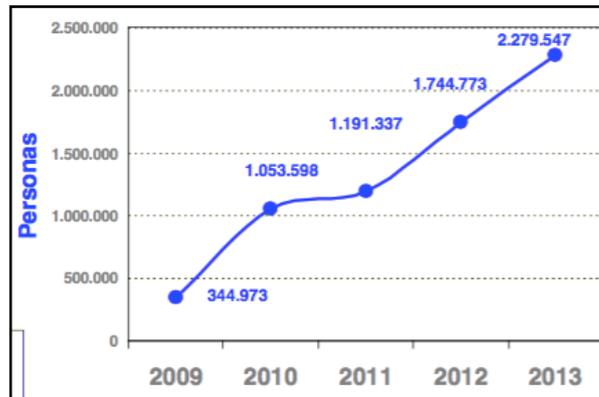
4.- Notificación para información del plan: Correo postal. En ciertas comunidades, también se establece por llamada telefónica.

Las primeras comunidades autónomas en incluir el programa de cribado y detección precoz de CCR en sus carteras de servicios fueron Cataluña (año 2000), Comunidad Valenciana y Murcia (año 2006)<sup>162,163</sup>. Actualmente todas las comunidades autónomas españolas lo han implantado, siendo las últimas en incorporarlo Extremadura (año 2011) y Castilla-La Mancha (año 2015)<sup>164</sup>.

Debido a la difusión en los medios de comunicación, la mayor concienciación por parte de la población de la importancia del CCR como problema sanitario, así como por factores políticos y económicos, el porcentaje de participación ha ido aumentando progresivamente (en 2013 a nivel nacional fue del 20%, previéndose del 50% par los próximos 2-3 años<sup>163</sup> ).

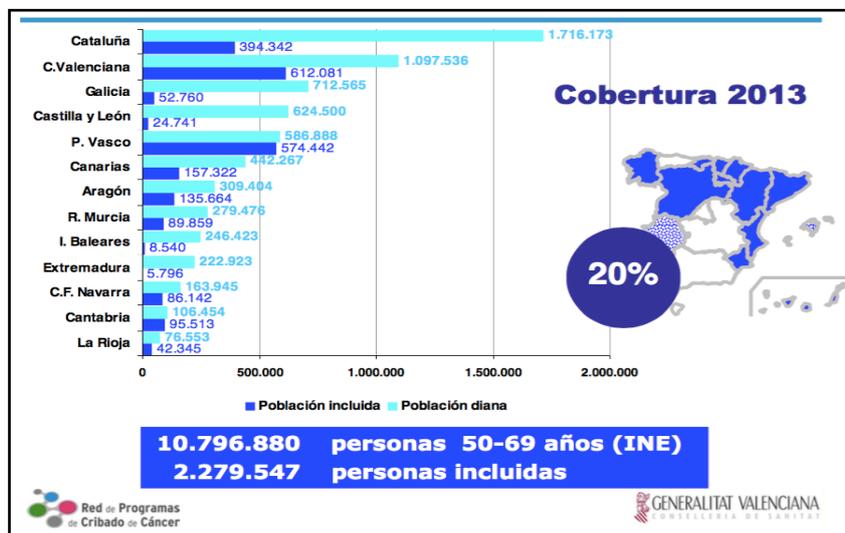
La siguiente figura muestra la evolución de la participación de la población en el plan de cribado nacional para el CCR (**FIGURA I.2.2.3.1a**).

**FIGURA I.2.2.3.1a:** Gráfico que muestra el aumento progresivo en términos absolutos de la población participante en el plan de cribado del CCR a nivel nacional<sup>163</sup>



La antigüedad en el establecimiento del programa por parte de la comunidad autónoma, no implica un mayor porcentaje de participación. En 2013, el porcentaje de participación en Cataluña (tras 13 años de implantación del programa) alcanzó el 23% de la población diana, mientras que en la Comunidad Valenciana (tras 7 años del inicio de su implantación y con establecimiento de la misma en 17 de sus 24 áreas sanitarias), el porcentaje fue del 56%<sup>164,165</sup>. Es digna de mención la excelente implantación del programa de cribado en el País Vasco, con una participación en 2013, tras 5 años de su implantación, del 98%<sup>162,163</sup> (**FIGURA I.2.2.3.1b**).

**FIGURA I.2.2.3.1b:** Imagen que muestra la participación y la población diana en términos absolutos de las comunidades autónomas con plan de detección precoz de CCR establecido<sup>162,163</sup>



El adecuado funcionamiento de cada plan de detección precoz de CCR en cada autonomía, es evaluado y analizado anualmente a nivel nacional. Hasta la fecha, estas son las conclusiones obtenidas a nivel nacional<sup>163</sup>:

a) La participación en mujeres es superior a la de los hombres

b) El porcentaje de detección de CCR en pruebas de SOH positivas en hombres, es mayor que en mujeres.

c) El gasto sanitario ha aumentando de manera notable debido a las mejoras en la dotación y disponibilidad de recursos para garantizar la realización de colonoscopias, en un tiempo razonable tras el hallazgo de positividad en la prueba de SOH. En la Comunidad Valenciana, se establece un periodo de tiempo máximo de realización de colonoscopia de cribado tras una prueba de SOH positiva de 45 días<sup>133</sup>.

d) Los datos de análisis en función del impacto en términos de reducción de mortalidad y reducción de su incidencia, así como el porcentaje de efectos adversos, son similares a los esperables según la guía clínica europea

### **2.3.2.- En la Comunidad Valenciana**

El plan de cribado para el CCR se implantó inicialmente en 2006. En 2015 se instauró en la totalidad de sus áreas sanitarias, siendo el área dependiente del HVBO una de las últimas en su implantación.

Abarca a población de riesgo medio de CCR: adultos sin antecedentes de CCR con rango de edad entre 50-69 años<sup>133</sup>.

La invitación a la participación se realiza mediante carta postal, acompañada de un tríptico informativo y de una tarjeta de aceptación ya franqueada para su envío a la unidad de coordinación del programa (Centro de Salud Pública).

Aquellas personas que respondan participar, se les remite desde el Centro de Salud Pública del Departamento de Salud el material e instrucciones necesarios para la toma de muestras y un sobre etiquetado con la identificación del participante. Éste depositará las muestras en los centros de salud. Aquellas personas invitadas a participar y que en el plazo de 8 semanas no han remitido la tarjeta de participación o no han enviado las muestras, reciben una segunda carta.

La prueba de SOH empleada es inmunoquímica, estableciendo como punto de corte valores superiores o iguales a 100 ng/ml.

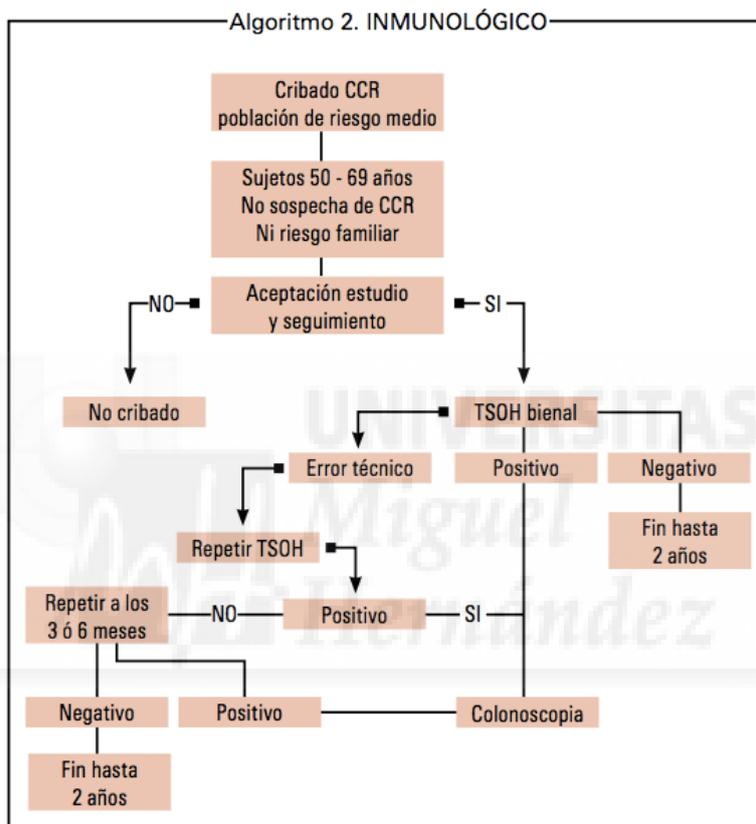
a) Se considera positiva (presencia de sangre en heces), cifras de hemoglobina en heces  $\geq 100$  ng/ml; en este supuesto, se deriva a Asistencia Especializada para confirmación diagnóstica mediante la colonoscopia.

b) Se considera negativa (ausencia de sangre en heces), cifras de hemoglobina en heces  $< 100$  ng/ml. La próxima prueba de SOH se realizará en 2 años.

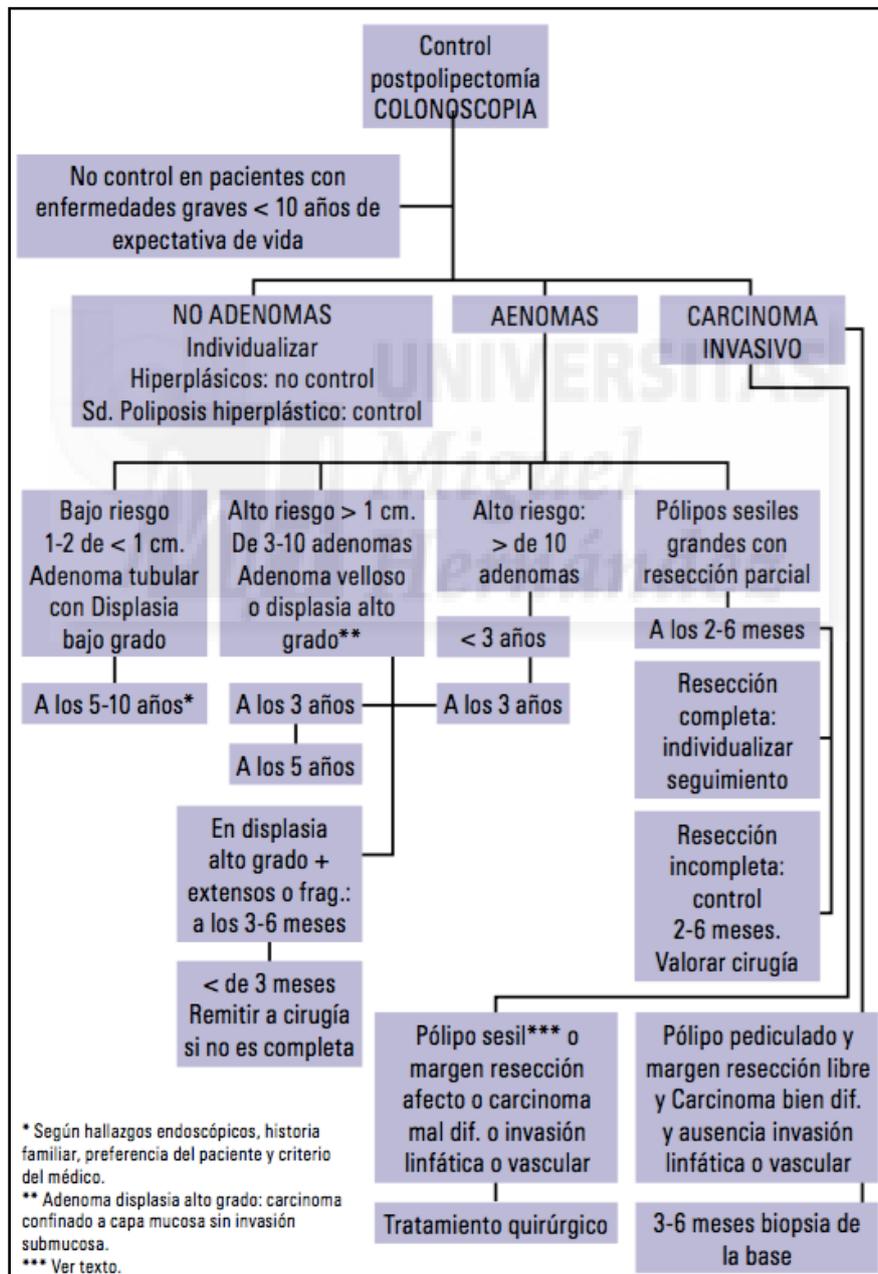
c) Cuando existan errores técnicos en la toma de la muestra que imposibilite el procesado de la misma, se indicará nuevamente la realización de la prueba de SOH.

Las siguientes figuras muestran los protocolos de actuación del plan de cribado y detección para el CCR en la Comunidad Valenciana<sup>133</sup> (**FIGURAS I.2.2.4a y I.2.2.4b**).

**FIGURA I.2.2.4a:** Protocolo de plan de cribado y detección precoz del CCR en la Comunidad Valenciana<sup>133</sup>



**FIGURA 1.2,2,4b:** Protocolo de actitud y seguimiento ante los hallazgos de la colonoscopia realizada en el contexto de test de SOH positivo en el programa de cribado del CCR de la Comunidad Valenciana<sup>133</sup>



### 3.- INMUNOLOGÍA (GENERALIDADES)

Para la adecuada comprensión de los conceptos que serán tratados en el siguiente apartado (**I.4.- Inmuno-oncología e inmunovigilancia**), el autor cree conveniente la inclusión de este apartado, en donde se incluye una breve descripción de conceptos básicos de inmunología. El lector puede obviar dicho apartado y pasar directamente al siguiente, sin detrimento de la comprensión de la realización y desarrollo de este proyecto de investigación.

#### 3.1.- Inmunología Básica

##### 3.1.1.- Sistema Inmune: Innato y adquirido

El sistema inmune ha sido explicado tradicionalmente mediante su subclasificación en dos componentes: el *componente de defensa innata* (de respuesta precoz aunque no específica) y el *componente de defensa específica o adquirida* (en el que la brillante y certera especificidad de sus células estrella, los linfocitos, es capaz de destruir de manera selectiva y con capacidad de memoria al agente agresor para el organismo)<sup>171</sup>.

Esta clasificación simplista, si bien es útil para el entendimiento de las nociones básicas del sistema inmune, dista mucho de la realidad. Recientes investigaciones científicas muestran que ambos sistemas están en continua interacción y que el papel del sistema innato es más complejo de creído inicialmente, así como que el sistema adquirido requiere continuamente información prestada por el sistema inmune innato.

##### 3.1.1.1.- Sistema Inmune Innato

En los últimos años ha resurgido en la investigación científica el interés por este sistema, constituido por un conjunto de mecanismos de defensa preparados de manera latente (sin requerir contacto previo con el elemento agresor o antígeno). Estos mecanismos actúan de manera genérica y muy rápida (minutos-horas), en

contraposición con la inmunidad adquirida, más específica y que sí requiere de contacto previo con el antígeno, y además, los sucesivos contactos conllevarán una respuesta más específica y optimizada<sup>171</sup>.

### 3.1.1.1.1.- Constituyentes de la inmunidad innata

a) Células fagocíticas (asesinos intracelulares de patógenos): De manera sencilla y rudimentaria, aunque muy intuitiva, el biólogo ruso Metchnikoff, describió por primera vez el mecanismo de defensa de la fagocitosis. Gracias a la descripción de este fenómeno celular, el biólogo obtuvo el premio Nobel de medicina en 1908. Mediante la introducción de fragmentos de espinas de rosas y mandarinos sobre larvas de estrellas de mar, Metchnikoff describió unas pequeñas células fagocíticas (=microfagos, actualmente denominados *polimorfonucleares*) y unas células de mayor tamaño (=macrófagos)<sup>171</sup>.

a.1) *Polimorfonucleares (=neutrófilos, PMNs)*: Células que contienen gránulos con mieloperoxidasa y otras sustancias antimicrobianas (defensinas, catepsina G y perforinas de membrana), que excretan al exterior como ataque frente a agresores extracelulares (fundamentalmente bacterias)<sup>171</sup>.

a.2) *Monocitos-Macrófagos*: Son células defensivas frente a agresores patógenos intracelulares (como virus y protozoos). Su forma sanguínea es el *monocito* y su forma madura y tisular es el *macrófago*. Éstos últimos están ubicados estratégicamente en los tejidos conectivos del organismo y en las áreas donde se requiere importante función de filtración ante agentes externos como en el hígado (*células de Kupffer*), bazo o pulmones<sup>171</sup>.

Existen 2 fenotipos de macrófagos<sup>171,172</sup>: *Fenotipo M1* (con acción activadora de la respuesta de ataque inmunitaria, mediante la secreción de citoquinas que propician el

ataque inmunológico y la destrucción de sustancias patógenas); y *fenotipo M2* (con acción remodeladora y pro-angiogénica en el tejido conectivo.

b) Receptores con Patrones de Reconocimiento (PRRs) genérico frente a Moléculas Patrón Asociadas a Patógenos (PAMPs) de la membrana de los fagocitos: Las moléculas PAMPs son polisacáridos y polinucleótidos de membrana que difieren minimamente entre los distintos tipos de patógenos. Estas moléculas no están presentes en el huésped, si bien presentan afinidad para interactuar con los PRRs de éste. Cuando un PRR se ensambla con una PAMP, se produce una señal que desencadena el proceso de la fagocitosis<sup>171</sup>.

Los PRRs más conocidos y que han supuesto una importante revolución en las líneas de investigación inmunológica son los receptores "*Toll*", cuyo nombre proviene de la semejanza genómica a la de una proteína implicada en la defensa frente a las infecciones fúngicas de la "mosca del vinagre" (*Drosophila*). La ausencia de dicha proteína provoca importantes malformaciones, dotando a las drosophilas de un aspecto extraño (toll en alemán)<sup>173</sup> (FIGURA I.3.1.1.1b.1).

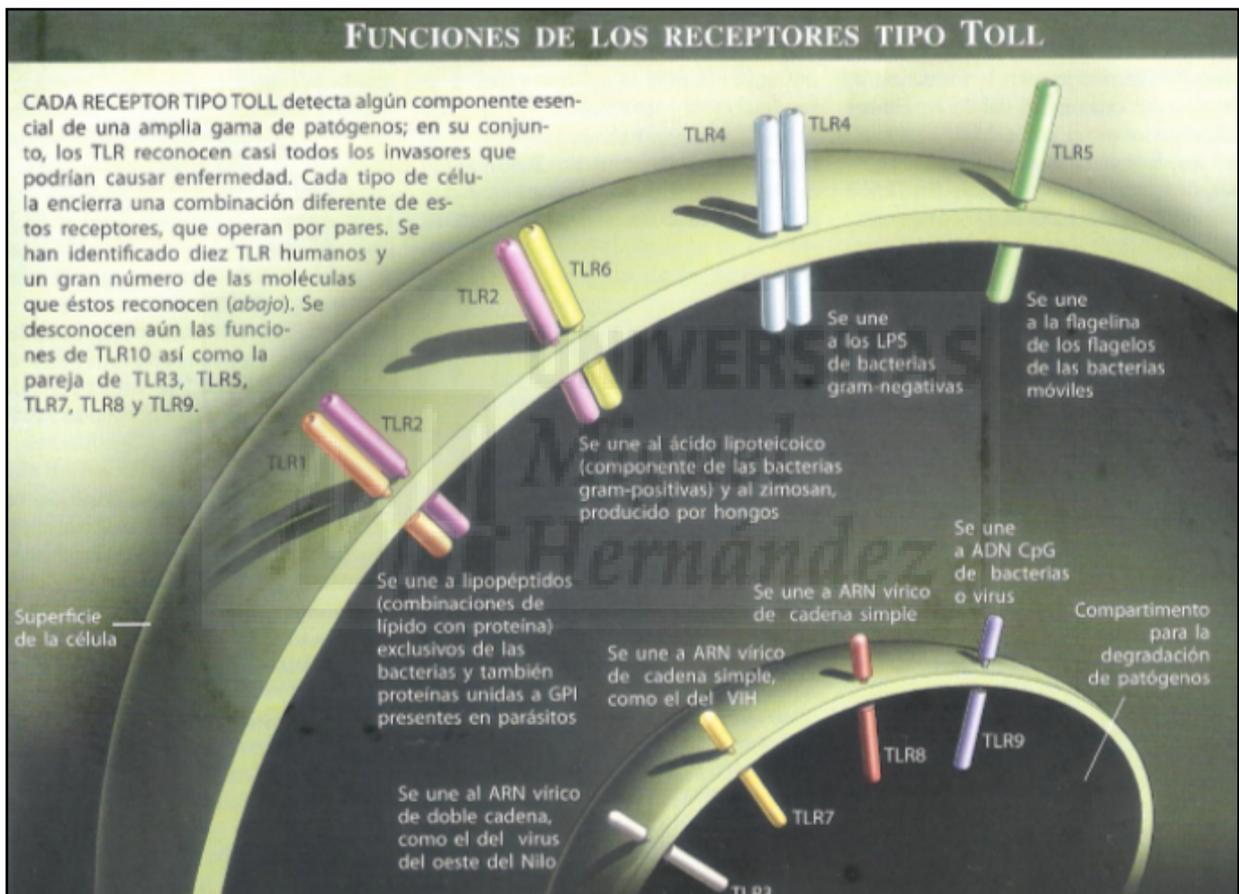
**FIGURA I.3.1.1.1b.1:** Fotografía de una mosca del vinagre "extraña o toll", carente de proteína PPR Toll como consecuencia de una infección generalizada por hongos (las esporas cubren su cuerpo como si se tratase de un abrigo de pieles). Reproducida de la revista Nature<sup>173</sup>.



Las proteínas PPR Toll son consideradas como receptores de membrana ancestrales, capaces de detectar secuencias básicas características y compartidas por la mayoría de patógenos (bacterias, virus, hongos y otros parásitos)<sup>173</sup>. A modo de ejemplo,

*Toll 2* se une al ácido lipoteicoico (componente básico de cualquier pared bacteriana), *Toll 3* y *Toll 7* reconocen material típico de virus y *Toll5* reconoce a la flagelina (proteína característica de los flagelos bacterianos). La siguiente figura, muestra de manera esquemática, varias receptores Toll (**FIGURA I.3.1.1.1b.2**).

**FIGURA I.3.1.1.1b.2** Ilustración esquemática de los receptores ancestrales PPR/Toll, reproducción de la revista *Nature*<sup>173</sup>.



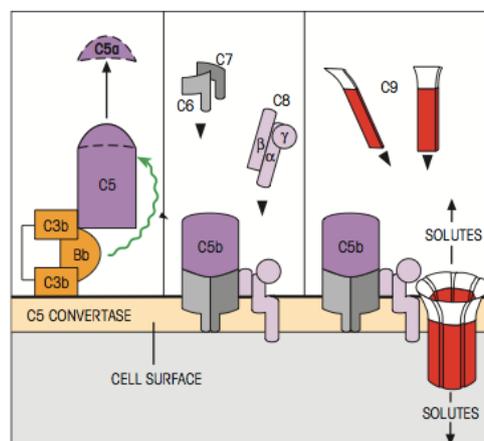
El descubrimiento del efecto activador y modulador de los PPRs como iniciadores de la respuesta inmune, ha propiciado líneas de investigación de importante aplicabilidad clínica; así, mutaciones en los mismos determinan distintas vulnerabilidades frente a patógenos: las personas con mutación hipo-reactiva de *Toll 5* son especialmente vulnerables a las infecciones por bacterias flageladas como *Legionella pneumophila*; por contrapartida, las personas con mutaciones en *Toll 4*

(implicada en la defensa frente a productos bacterianos) son susceptibles a una hiper-respuesta de este receptor PPR, propiciando la detección como moléculas extrañas, a la presencia de detritus celulares habituales, implicando una propensión al padecimiento de enfermedades autoinmunes<sup>174,175</sup>.

El conocimiento de los PPRs y los mecanismos implicados en su activación está presente ya en la práctica clínica. Cítese como ejemplo al fármaco *imiquimod (Aldara<sup>®</sup>)*, indicado en las infecciones genitales del virus del papiloma humano y que actúa sobre los mecanismos de PPR *Toll 7* y PPR *Toll 8*<sup>171</sup>.

c) Complemento (sistema plasmático del): Sistema de unas 30 moléculas, que se encuentran en el plasma y en superficies celulares, cuya activación desencadena la formación de una perforina de membrana de gran tamaño sobre la membrana del patógeno. Dicha perforia, produce la destrucción del patógeno mediante la entrada de agua en su interior, por el importante gradiente osmótico existente entre los espacios intra y extracelulares (**FIGURA I.3.1.1.1.c**).

**FIGURA I.3.1.1.1.c** Ilustración esquemática de la activación del sistema del Complemento, mediante la perforina de membrana MAC (Membrane Attack Complex), reproducida de<sup>171</sup>



Las proteínas del sistema del complemento también realizan importantes misiones en la modulación del sistema inmune adquirido, facilitando la activación de células inmunitarias y la secreción, por parte de éstas últimas, de citoquinas (moléculas moduladoras) que propician acciones de opsonización y quimiotaxis.

El sistema de proteínas del complemento ejemplifica perfectamente la interacción constante entre los *sistemas inmunitarios innato y específico*, pudiendo activarse mediante dos vías: *a) clásica* (interacción con el sistema inmune específico, mediante la interacción de un complejo antígeno-anticuerpo con proteínas del sistema del complemento) y *b) alternativa* (interacción con el sistema inmune innato, mediante la unión de moléculas lipopolisacáridicas típicas de patógenos, a proteínas del sistema del complemento, evitando la degradación de proteínas de este sistema; dicha circunstancia propiciando un desequilibrio que condiciona la activación del complemento y la conformación de la perforina de membrana)<sup>171</sup>.

d) *Citoquinas*: Son pequeñas moléculas secretadas por las células inmunitarias tanto del sistema innato como del específico, que actúan de manera paracrina (entre células adyacentes) e incluso autocrina (sobre la misma célula que las secreta). Promueven la activación, inhibición de mecanismos complejos intracelulares que posibilitan, coordinan y modulan la respuesta inmunológica hacia la activación o hacia la inhibición de la misma<sup>171</sup>.

e) *Asesinos extracelulares de patógenos*:

e.1) *Natural Killers (= NK cells)*: Células híbridas entre PMNs y linfocitos encargadas de destruir, mediante la secreción de sus gránulos citotóxicos, a aquellas

células que no expresen moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase 1 (= CMH1) en su membrana.

A diferencia de los *PMNs*, cuyo ataque se realiza mediante la excreción al exterior del contenido de sus gránulos, el ataque de las *NK cells* (también conocido como "*the killing kiss*"), se realiza mediante adhesión a la membrana de la célula agresora, introduciendo en ésta el contenido de sus gránulos<sup>171</sup>. Los gránulos citotóxicos de las *NK cells* contienen perforinas y proteasas destructoras de membrana, como la *linfotoxina α* y sustancias inductoras de la apoptosis como el *TNF α*.

Entre los objetivos de las *NK cells*, aquellas membranas que no expresan adecuadamente moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad tipo1, se encuentran virus y células malfuncionantes que "despreocupan" la expresión de sus moléculas CHM1, tales como las células neoplásicas.

El nombre *NK* simplifica en exceso las múltiples funciones de esta estirpe celular inmune. Son potentes coordinadores inmunológicos, expresando en su membrana moléculas como *CD40L* (con importante acción sobre los *linfocitos B*) y secretando multitud de citoquinas con acción inmunomoduladora (*IL-1*, *TNF α*, interferones o factores estimulantes de colonias entre otros).

*e.2) Eosinófilos:* Células inmunológicas aún no adecuadamente conocidas, implicadas en las reacciones alérgicas y en la destrucción extracelular de grandes patógenos cuyo tamaño hace imposible la fagocitosis (fundamentalmente parásitos). Actúan mediante la secreción de gránulos con proteasas.

Constituyen actualmente un foco de atención en procesos oncológicos, existiendo publicaciones que describen un mejor pronóstico en los pacientes con alta densidad de eosinófilos entre las células tumorales <sup>86,87,174-176</sup>.

e.3) *Basófilos*: Células inmunológicas implicadas en fenómenos inflamatorios, con consideraciones similares a los eosinófilos y acción sinérgica, estando habitualmente correlacionados los niveles de ambas estirpes celulares<sup>178,179</sup>.

### 3.1.1.1.2.- Sistema inmune innato (resumen)

Constituido por mecanismos genéricos no por ello menos complejos, que entran en acción cuando las barreras físicas no son capaces de evitar la entrada de patógenos. Existen, en modo metafórico, unos “directores de orquesta” que coordinan la activación de los procesos inmunitarios como el sistema de moléculas del *complemento*, moléculas mensajeras (*citoquinas*) y “soldados de combate directo” genéricos pero efectivos, que posibilitan la destrucción del patógeno, bien a nivel intracelular mediante fagocitosis (*PMNs* y *macrófagos*), bien mediante ataque extracelular (*NK cells* y *eosinófilos*)<sup>171</sup>.

### 3.1.1.2.- Sistema inmune Adquirido

La infinidad de patógenos puede, a través de la incesante mutación inherente a la selección natural de cualquier organismo, evadir los mecanismos de defensa del sistema inmune innato (evitando la activación del complemento, sorteando el reconocimiento por los receptores PRR de los fagocitos, ...). Es por ello de vital importancia, la existencia de unos mecanismos de defensa más específicos. Sin embargo, este sistema de inmunidad más específico requiere un determinado tiempo de respuesta, para posibilitar el reclutamiento cualitativo y cuantitativo óptimo de las defensas más específicas frente al patógeno implicado. Afortunadamente, ambos sistemas de inmunidad interaccionan constantemente. Así, mientras se prepara la respuesta específica, el sistema innato es activado también por mecanismos concretos

del propio sistema adquirido, para no perder ni un sólo instante en la lucha contra el patógeno<sup>171</sup>.

### 3.1.1.2.1.- Componentes del sistema inmune adquirido

a) Linfocitos: En condiciones de reposo, son pequeñas células con actividad mitocondrial escasa (la indispensable para satisfacer las necesidades vitales celulares), portando difusamente en su membrana celular un tipo concreto, único y específico de anticuerpo (moléculas que serán descritas más adelante). Cuando uno de estos anticuerpos se ensambla con un antígeno de la membrana de un patógeno, se produce la activación linfocitaria y la multiplicación de clones del linfocito seleccionado por su mayor afinidad al anticuerpo (*selección clonal linfocitaria*). En el transcurso de unos días, existirá una inmensa cantidad de anticuerpos específicos frente al antígeno del patógeno implicado en sangre.

Una vez controlado el ataque del patógeno, los niveles de linfocitos se reducirán a sus niveles normales. La próxima vez que el mismo antígeno sea reconocido, la respuesta será más rápida, puesto que el clon de linfocitos específicos será directamente seleccionado (*memoria inmunológica*)<sup>171</sup>.

En función de su origen, existen 2 clases de linfocitos: Los T (tímicos) y los B (medulares, Bone marrow)<sup>171</sup>. Más adelante, se profundizará sobre las dos estirpes linfocitarias.

b) Proteínas de membrana del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH): Conjunto de proteínas de membrana que se subclasifican en 3 grupos:

b.1) *Clase 1*: Presentes en la membrana de todas las células del organismo. Equivalen al documento de identidad que certifica que la célula es propia y está en perfectas condiciones, encontrándose sus

sistemas metabólico y genómico funcionando adecuadamente, no estando alterados por la presencia de una infección viral ni por una transformación maligna.

b.2) *Clase 2*: Presentes exclusivamente en la membranas de las células con capacidad para presentar antígenos (Células Presentadoras de Antígenos, CPAs): *linfocitos B, macrófagos y células dendríticas*.

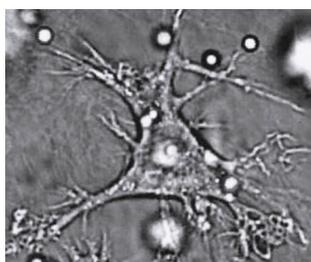
b.3) *Clase 3*: Grupo heterogéneo de proteínas encargadas de la modulación de la respuesta del sistema inmune<sup>171</sup>.

c) Anticuerpos: Proteínas producidas por los linfocitos, capaces de ensamblarse específica y selectivamente frente a un antígeno determinado. La unión antígeno-anticuerpo produce activación del complemento (vía clásica)<sup>171</sup>. Se encuentran como receptores de membrana en linfocitos T y B inactivos (=inmunoglobulinas de superficie) o bien como moléculas independientes, secretadas en grandes cantidades por los linfocitos B activos<sup>171</sup>.

d) Células presentadoras de antígenos (CPAs): Especializadas en el procesamiento y presentación antigénica mediante moléculas del CMH clase 2, interaccionando fundamentalmente con los linfocitos T<sub>CD4</sub>.

Las CPAs más conocidas son las *células dendríticas*, descubiertas por Ralph M Steinman en 1973 (premio Nobel de Medicina en 2011<sup>180</sup>) y denominadas así por su semejanza morfológica a las neuronas (**FIGURA I.3.1.1.2.1d.1**).

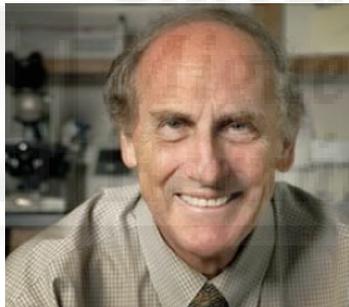
**FIGURA I.3.1.1.2.1d.1:** Imagen de microscopía electrónica de una célula dendrítica presentando antígenos procesados en su membrana a un linfocito T CD4+ (tomada de <sup>181</sup>).



Las células dendríticas están presentes en epitelios. Son capaces de procesar y presentar antígenos para indicar a los linfocitos T<sub>CD4</sub>, tanto el antígeno en cuestión como el lugar de contacto con éste, propiciando un ataque específico, selectivo y en un lugar concreto del organismo. Desempeñan un importante papel en la modulación de la respuesta inmune, comportándose como un verdadero “*director de orquesta*” inmunológico.

La mejor manera para ilustrar adecuadamente el funcionamiento de las células dendríticas, dirige directamente al científico descubridor de las mismas: el inmunólogo *Ralph M Steinman* (1943-2011). (FIGURA I.3.1.1.2.1d.2).

**FIGURA I.3.1.1.2.1d.2** Fotografía del inmunólogo fallecido y premio Nobel de medicina Ralph M Steinman, descubridor de las células dendríticas (tomada de Wikipedia<sup>181</sup>)



*Steinman* desarrolló su labor investigadora en el campo de la inmunoterapia y en el desarrollo de vacunas frente a neoplasias. Estas vacunas eran confeccionadas mediante la interacción in-vitro de células del paciente (sus propias células tumorales junto con células dendríticas del propio paciente). Seguidamente, se autoinoculaba al individuo con sus propias CPAs, las cuales presentaban fragmentos antigénicos del tumor, con la finalidad de que éstas propiciasen una adecuada y firme respuesta de ataque selectivo frente a las células neoplásicas.

*Steinman* falleció días antes de que le fuera concedido su premio Nobel, a consecuencia de un cáncer adenocarcinoma metastásico de páncreas que padeció

sorprendentemente durante cuatro años; tiempo excepcional de supervivencia en este tipo de neoplasias, experimentando en sí mismo con vacunas de células dendríticas frente a sus propias células neoplásicas.

### 3.1.1.2.2. Subtipos de respuesta inmune adquirida

Mediante reacción de inmunofluorescencia frente a complejos moleculares de membrana (CDs) se identifican varios subtipos de linfocitos T. Sin embargo, la tipificación de un linfocito T en base a los *CD* que expresa en su membrana, con la intención de "catalogar" sus funciones, sería errónea y simplista. Ello es debido a que en función de influjos citoquímicos, un linfocito T puede variar la expresión de los subtipos de *CD* de membrana, pudiendo comportarse temporalmente como cualquiera de los subtipos de linfocitos T que se describirán a continuación:

a) Linfocitos T colaboradores (Th, helpers): Activadores de la respuesta inmune. Expresan en su membrana CD4, molécula implicada en la interacción con CPAs por medio de las moléculas del CMH clase 2. En función de influjos citoquímicos determinados por las características del agente agresor, la activación de un T colaborador se decantará hacia 2 posibles subtipos de respuesta inmune:

a.1) *Th1, respuesta citotóxica o celular*: Implicada en la activación macrofágica e importante ante la protección frente a patógenos virales, organismos intracelulares y células neoplásicas.

a.2) *Th2 o respuesta humoral*: Implicada en la defensa ante patógenos extracelulares promoviendo la activación de los linfocitos B.

Las CPAs juegan un papel clave en la determinación y la modulación de la respuesta Th, decantándola hacia Th1 ó Th2 mediante la secreción de citoquinas.

Así, ante antígenos de patógenos intracelulares (*virus, bacterias intracelulares como micobacterias, clamidias, rickettsias o leishmanias*) y frente a células neoplásicas, posibilitan una respuesta Th1 (citotóxica); en los casos de patógenos extracelulares como parásitos, posibilitan la respuesta tipo Th2 (humoral).

b) Linfocitos T citotóxicos: Acción citolítica; expresan en su membrana CD8, molécula implicada en la interacción con la presentación antigénica por medio de las moléculas del CMH clase 1.

c) Linfocitos T reguladores<sup>182</sup>: Acción reguladora; expresan en su membrana CD25 y fox-P3. Presentan una función estabilizadora y equilibradora de la respuesta inmune, para que ésta transcurra con la mesura y coordinación adecuadas.

A modo de resumen, en relación a los subtipos de linfocitos T: los Linfocitos *T CD4 colaboradores*, constituyen los activadores de la respuesta inmune (encaminándola hacia la vía citotóxica o la humoral); los linfocitos *T CD8 citotóxicos* (encargados de la acción citolítica) y los linfocitos *T CD25 y fox-P3 reguladores* (encargados de modular la intensidad y duración de la respuesta inmune).

d) Otros tipos de Linfocitos T<sup>182</sup>: Existen otras estirpes menos conocidas como los linfocitos T  $\gamma$ - $\delta$ . Son linfocitos híbridos capaces de comportarse a la vez como linfocitos T citotóxicos, células Natural Killer (NK) y CPAs.

### 3.1.1.3.- La interacción entre el sistema inmune innato y el adquirido

Para ayudar al lector a asimilar y comprender adecuadamente la interacción entre ambos sistemas inmunitarios, el autor cree conveniente repasar los conceptos anteriores, mediante un resumen donde se integran los conceptos anteriormente descritos:

... Todo comienza con los centinelas del sistema inmune, los receptores Toll, que activan y modulan tanto al sistema inmune innato como al adquirido. Cuando un patógeno entra por primera vez en el organismo, uno o varios receptores Toll TLRs (que se encuentran en la superficie de los macrófagos) se unen a moléculas "extrañas y no habituales" (por ejemplo, lipopolisacáridos de las bacterias Gram negativas). Estos receptores proceden a la liberación de mensajeros proteicos (citoquinas) que reclutan y atraen a células inmunitarias, para aislar y atacar (sin especificidad) al patógeno intruso.

Al mismo tiempo, las citoquinas liberadas provocan fiebre, dolor corporal y otros síntomas de tipo gripal (IL-1, TNF $\alpha$ ), para que sea reconocida por el organismo la existencia de una "batalla inmunitaria" en su interior, siendo necesario minimizar el consumo calórico por actividades externas: el individuo debe mantener reposo.

Los macrófagos y las CPAs que han procesado al agente invasor, muestran fragmentos del mismo en su superficie para alertar, de manera más específica, la presencia del patógeno a los combatientes celulares más específicos y selectivos: los linfocitos. En el transcurso de varios días, se produce la activación y proliferación de los linfocitos específicos, proceso conocido como "selección clonal" cuya misión es la dirección de un ataque selectivo y específico contra el invasor.

De manera aún no claramente conocida, existen linfocitos con acciones complejas, sincrónicas y en ocasiones antagónicas que, mediante la secreción de citoquinas, conllevan una modulación en la respuesta inmune, condicionando que ésta regule su potencia de ataque (linfocitos T CD 25 reguladores)<sup>171-182</sup>.

Tras la infección inicial, se reservará una cantidad suficiente de linfocitos T y B memoria, para que el organismo pueda enfrentarse al invasor con mayor eficacia en el caso de que éste vuelva a propiciar un ataque futuro...

### **3.2.- Mecanismos de control de la respuesta inmune**

En apartados anteriores, se han descrito los componentes y el mecanismo de acción y activación del sistema inmune.

A continuación, se describirán los componentes de regulación e inhibición del mismo.

a) Citoquinas: Moléculas protéicas secretadas por las células inmunitarias que modulan la respuesta e intensidad del ataque y defensa inmune. Su mecanismo de acción es complejo y a veces antagónico, citando por ejemplo a la *IL2*, que en pequeñas concentraciones locales condiciona un potente efecto activador sobre linfocitos T, mientras que en altas concentraciones, induce la apoptosis o muerte celular sobre dichas células<sup>171,183</sup>.

b) Apoptosis o muerte celular programada: Desencadenada por la activación intracelular de proteasas con acción lítica sobre el genoma celular, denominadas *caspasas*<sup>171</sup>.

c) Linfocitos T reguladores: Linfocitos que se distinguen por la presencia abundante de CD25 y *fox-P3* en su membrana, con acciones predominantemente moduladoras e inhibitorias frente a los otros subtipos de linfocitos, mediante la secreción de citoquinas<sup>171,182</sup>.

d) Corticoides, estrés y psicoimmunología: Los corticoides promueven la secreción de citoquinas inmunodepresoras. Las situaciones de estrés continuado implican una secreción excesiva de glucocorticoides naturales, que de manera cronicada, condicionarán efectos inhibitorios perniciosos sobre la respuesta inmune. La inmunosupresión y el estrés crónico, implican deterioro de la actividad del sistema inmune y son considerados, factores de riesgo para el desarrollo de neoplasias<sup>171</sup>.

e) Hormonas sexuales: Los estrógenos implican una mayor susceptibilidad y actividad del sistema inmune, en contra partida con los andrógenos. Existen autores que explican la mayor frecuencia de enfermedades autoinmunes (procesos de hiperactivación inmunitaria) en el sexo femenino<sup>171</sup>.

f) Edad e inmunosenescencia: Con la edad se reduce la capacidad fagocitaria de neutrófilos y macrófagos, la capacidad citotóxica y el número de linfocitos, quedando mermada fundamentalmente la respuesta celular Th1. Ello conlleva un aumento de la susceptibilidad a infecciones bacterianas, virales y la aparición de neoplasias. También existe un discreto aumento de secreción de citoquinas en condiciones basales como la IL1, IL6 y el TNF $\alpha$  con acción antagónica sobre la respuesta celular Th1<sup>171</sup>.

La edad implica un efecto deletereo sobre el adecuado funcionamiento del sistema inmunitario, consituyendo un factor de riesgo para el desarrollo de neoplasias; además, es considerada como parámetro de riesgo aumentado de recidiva en pacientes con estadio II de CCR<sup>170</sup>.

g) Desnutrición: Al igual que la edad, la desnutrición implica una disminución sobre la respuesta inmune celular (Th1) y la capacidad fagocitaria<sup>171</sup>.

h) Estados inflamatorios, intervención quirúrgica, hemotransfusión: Implican desequilibrios en la homeostasis, saturación en los recursos inmunológicos y consecuentemente, una merma cualitativa en la respuesta inmunitaria<sup>83-85,171</sup>.

#### **4.- INMUNOVIGILANCIA E INMUNO-ONCOLOGÍA**

El sistema inmune está en permanente vigilancia frente a la detección de patógenos externos y de células propias anómalas, promoviendo los mecanismos necesarios para deshacerse de estos elementos perjudiciales<sup>171</sup>.

La *inmunovigilancia* se define como "la capacidad del sistema inmune de identificación de células propias "anómalas" (como las neoplásicas), posibilitando mecanismos de destrucción de éstas para evitar el desarrollo de una neoplasia".

La edad y la inmunosupresión son claros ejemplos de malfunción en el mecanismo de la *inmunovigilancia*<sup>171</sup>. *Mc Kie et al*<sup>184</sup> ilustran el deterioro de la inmunovigilancia en pacientes inmunodeprimidos, describiendo la generación de un infrecuente subtipo de melanoma en dos pacientes inmunodeprimidos tras trasplante renal. El caso es aún más llamativo si recordamos que se dio la circunstancia de que ambos riñones procedían de la misma donante, la cual padeció el mismo subtipo de melanoma, el cual sufrió una regresión espontánea y no fue tenido en cuenta en los antecedentes médicos revisados antes de autorizar la donación.

Actualmente, la donación de órganos en presencia de antecedentes personales oncológicos está totalmente contraindicada en determinadas neoplasias (entre ellas el melanoma, las neoplasias hematológicas y el cáncer de mama).

Sin embargo, tras la lectura de la publicación de *Mc Kie et al*<sup>184</sup> surgen inevitablemente la siguiente reflexión: *¿es posible que hubiera células neoplásicas de melanoma en los riñones transplantados?* Y si esto es así: *¿cómo es posible que dichas células no se expresaran clínicamente a nivel cutáneo o sistémico?*

La respuesta a ambas cuestiones vendría dada por un estado de equilibrio alcanzado en la inmunovigilancia de la donante con antecedente de melanoma con regresión espontánea, en el que existiría un número reducido de células neoplásicas de melanoma a nivel sistémico, pero controladas por el sistema inmune de la paciente. Éste último, no siendo capaz de destruirlas completamente, sí evitaría su asentamiento y desarrollo neoplásico a nivel tisular.

El desarrollo de estrategias terapéuticas orientadas a la modulación de la respuesta inmune del paciente con respecto al cáncer, es el objeto de investigación de la *Inmunoterapia* en el campo de la *Inmunooncología*. Ésta última, considera a la célula tumoral como un agente invasivo, de igual manera a la que un microbiólogo considera a una bacteria, puesto que ambas requieren una adecuada respuesta por parte del sistema inmune para facilitar su erradicación. El organismo cuyo sistema inmune sea capaz de identificar y destruir adecuadamente células tumorales, estará mejor protegido frente al desarrollo de neoplasias, de igual manera que el organismo capaz de producir anticuerpos frente a una determinada bacteria, estará protegido frente al ataque infeccioso de la misma<sup>171,180,181</sup>.

#### **4.1. Inflamación y cáncer**

Desde el siglo XIX, es ampliamente conocida la relación directa entre determinadas neoplasias y la inflamación crónica<sup>185</sup> propiciada por mecanismos *infecciosos* (*Helicobacter pylori* en el cáncer gástrico), *autoinmunes* (enfermedad inflamatoria intestinal y CCR) o *químicos* (metaplasia intestinal en el adenocarcinoma esofágico)<sup>174-176</sup>.

Alrededor de toda neoplasia existe en mayor o menor grado, un infiltrado de células inflamatorias cuya existencia no ha sido objeto de interés científico hasta hace sólo unas décadas, advirtiéndose que su evaluación brinda información clínica de interés. Dicho de otra manera, no sólo es importante el estudio histológico de la neoplasia<sup>45</sup>, sino también el modo en el reacciona el organismo que la padece (respuesta inflamatoria peritumoral)<sup>185</sup>.

*Mantomani et al*<sup>174</sup> definen al *microambiente inflamatorio peritumoral* como: *el conjunto de células inmunitarias que rodean a las células neoplásicas, existiendo una interacción entre éstas mediante un complejo lenguaje molecular citoquímico.*

Por tanto, es posible evaluar a nivel histológico *"la batalla inmunológica"* del propio organismo frente al desarrollo de la neoplasia.

Ello supone una revolución a nivel del estudio histológico de las neoplasias, puesto que el adecuado entendimiento de éstas va más allá de la evaluación exclusiva de la histología de la neoplasia, siendo necesaria también la evaluación del "negativo" de la imagen histológica: *el infiltrado inflamatorio inmune peritumoral* <sup>96,174-176,186</sup>.

#### **4.1.1.- Infiltrado inflamatorio peritumoral**

El entendimiento del lenguaje citoquímico permitirá en el futuro, la adecuada comprensión de la interacción entre las células neoplásicas y el grupo de células inflamatorias existentes a su alrededor, con la finalidad de evitar el desarrollo de la neoplasia.

Actualmente, existen líneas de investigación encaminadas a la descripción y desenmascaramiento de los secretos de interacción de los constituyentes de la batalla inmuno-oncológica a nivel histológico<sup>96,174,186</sup>; evaluando a los elementos invasores (*células neoplásicas*) y además la calidad de la batería de defensas inmunitarias del huésped (*infiltrado inflamatorio inmune peritumoral*).

#### **4.1.2.- Mecanismos de evasión de las células neoplásicas al ataque inmune**

Las células neoplásicas, en su errática replicación celular y constante mutagénesis, son capaces de evadir mediante diversos mecanismos la respuesta inmune, multiplicándose y adquiriendo carácter invasivo local y a distancia<sup>70,187,188</sup>. Estos mecanismos, son objetivos de investigación para el desarrollo de dianas terapéuticas, estando presentes algunos de ellos en la práctica clínica. Cítese como ejemplo el empleo de citoquinas e inmunoterapia en melanomas avanzados o el empleo de inhibidores de la tirosin kinasa en determinadas neoplasias<sup>171</sup>.

A continuación se describen algunos de los mecanismos de evasión:

1.- Inclusión viral en el material genómico celular: Virus oncogénicos como el Virus Epstein-Barr, el Virus del Papiloma Humano o el virus leucémico de células T (HTLV-1), incluyen su genoma viral en el propio genoma celular. Esta inclusión genómica provoca malfunción en los controles celulares básicos de sobrecrecimiento y transformación maligna mediante diversos mecanismos como: activación de oncogenes, inhibición de los mecanismos de apoptosis, así como alteración o ausencia de receptores de membrana celular necesarios para un adecuado diálogo con las células inmunitarias<sup>171</sup>.

2.- Producción de antígenos normales silentes (Antígenos OncoFetales): La disfunción genómica propia de las células neoplásicas provoca irregularidades en su síntesis protéica. De este modo, se producen antígenos propios de células fetales como es el caso del Antígeno Carcino-Embrionario (CEA, expresado en cánceres gastrointestinales) o la Alfa-FetoProteína (AFP, en hepatocarcinomas).

La expresión de antígenos fetales ocurre fisiológicamente en estados inflamatorios de manera escasa y puntual; en los pacientes oncológicos es tal la cantidad de expresión de antígenos fetales, que se produce un estado de saturación o anergia inmunitaria. Dicho estado provoca que el sistema inmune no sea capaz de hacer frente al significado, de la presencia elevada de antígenos propios aunque de células inmaduras, en el contexto de un organismo adulto.

3.- Presentación de Antígenos mutados: La descoordinada maquinaria genómica neoplásica, genera moléculas de membrana propias de células sanas, pero ensambladas de manera alterada y sin la funcionalidad propia de éstas. Cítese como ejemplo los productos proteicos derivados de mutaciones en los genes de *p53*, el oncogen *K-ras* o la proteína de membrana *HER-2/neu*.

La similitud de estos productos proteicos derivados de mutaciones oncogénicas, ha permitido el desarrollo de anticuerpos monoclonales selectivos frente a éstos, empleados actualmente en ciertas neoplasias: *trastuzumab* frente a *HER-2/neu* en neoplasias mamarias o *cetuximab* frente a receptores de factores de crecimiento (VEGF) en el CCR<sup>171</sup>.

4.- Pérdida de expresión de moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH): Algunas células neoplásicas no expresan en su membrana, moléculas del CMH clase 1. Esta circunstancia las protege del reconocimiento y ataque frente a los *linfocitos T<sub>CD8</sub> citotóxicos*.

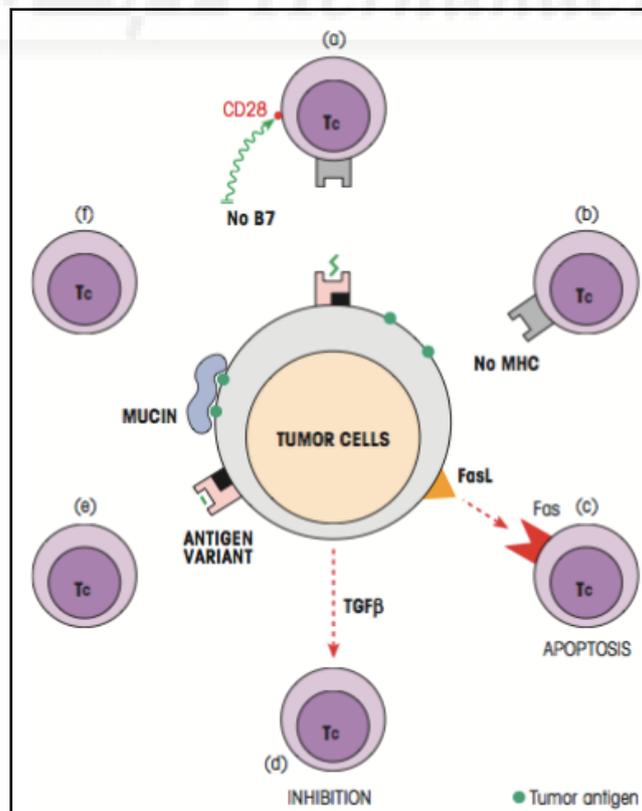
5.- Ausencia de expresión o expresión anómala de moléculas de membrana: La ausencia de expresión de moléculas tales como el complejo coestimulador *B7*, (imposibilitando la adecuada activación del *linfocito T<sub>CD8</sub> citotóxico*, aún habiendo éste detectado y reconocido adecuadamente el antígeno presentado por una proteína del CMH1); la expresión anómala o nula de proteínas de membrana para facilitar la adhesión intercelular como *ICAM-1* (producirá una dificultad en la quimiotaxis y reclutamiento inmunitario peritumoral); la expresión anómala de la molécula ligando *Fas*, también conocido como el "gatillo de la apoptosis" (circunstancia que conferirá a las células neoplásicas resistencia frente a la apoptosis, ...<sup>171,189</sup>).

7.- Liberación de citoquinas inmunosupresoras: Las células neoplásicas son capaces de evitar el ataque inmune, e incluso aprovechar la respuesta inflamatoria local en su propio beneficio, mediante la secreción de citoquinas con acción moduladora en el microambiente inflamatorio adyacente. A continuación se describen algunos mecanismos de modulación citoquímica por parte de las células neoplásicas<sup>171,172</sup>: secreción de TFG- $\beta$  (con potente efecto inhibitor sobre los linfocitos *T<sub>CD8</sub> citotóxicos*), activación de oncogenes como NF- $\kappa$ B (promueven la secreción de citoquinas que disminuyen la sensibilidad al reconocimiento de señales en los *receptores Toll-TCR*),

secreción de citoquinas pro-angiogénicas como *VEGF* (que modulan la transformación de los macrófagos a fenotipo 2) , secreción de citoquinas inmunosupresoras (como *IL-10*), secreción de citoquinas capaces de promover la síntesis de mucina en exceso, la cual ocultaría "a modo de máscara" los antígenos tumorales anómalos, eludiendo así el ataque inmune (circunstancia que explica, tal y como se mencionó en el apartado I.1.3.3.1, que los depositos aumentados de mucina intra o extracelular son considerados como factor de mal pronóstico histológico en el CCR<sup>45,51</sup>).

En síntesis, el proceso natural y fisiológico de la *inmunovigilancia* es activado intrínsecamente por células neoplásicas, que mediante secreción de citoquinas, regulan el infiltrado peritumoral inflamatorio en su propio beneficio, favoreciendo los procesos de neo-angiogénesis, invasión tisular, así como la elusión e inhibición del ataque por parte de las células inmunes<sup>174-176,186,190</sup> (**FIGURA I.4.1.2**).

**FIGURA I.4.1.2** Ilustración que resume algunos de los mecanismos de evasión de la respuesta inmune por parte de las células neoplásicas, tomada de <sup>171</sup>.



#### 4.1.3.- Modulación de la respuesta inmune

*¿Es posible implementar la respuesta inmunitaria para que el infiltrado inflamatorio peritumoral, "hipnotizado" y trabajando a las órdenes de las células neoplásicas, recupere su capacidad de lucha frente a las células neoplásicas?*

Sin duda, este es el *primum movens* de cualquier investigador especializado en la inmunooncología<sup>180</sup>. Muy posiblemente, la respuesta es afirmativa; si bien los mecanismos concretos aún están por descubrir.

En este sentido es de obligada mención el padre de la inmunoterapia: *William B. Coley* (1862-1936).

*Coley* en 1893, tras la observación de regresiones de tumores inoperables tras cuadros infecciosos erisipeloides, mostró favorables resultados terapéuticos infiltrando sobre tumores sarcomatosos, una mezcla de cultivos de *Streptococcus pyogenes* y *Serratia marescens*<sup>191</sup>. *Coley* fue un cirujano e investigador médico adelantado a su época que paradójicamente, no obtuvo el reconocimiento del reputado director de su hospital (actualmente el *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* de Nueva York), el Dr *James Ewing* (1866-1943). Éste último, afamado patólogo y descubridor de un subtipo de sarcoma óseo juvenil que lleva su nombre, defendió firmemente su tratamiento mediante radioterapia y reprobó las ideas de *Coley*, quedando éstas en el olvido durante más de cien años. Afortunadamente, la inmunoterapia las ha recuperado y colocado donde merecen, citándose como ejemplo el tratamiento de tumores vesicales mediante la instilación de micobacterias modificadas (Bacilo de Calmette Guérin)<sup>192</sup>.

Sin embargo, *Ewing* no estaba totalmente equivocado, pues mediante la radioterapia, también es posible modificar la respuesta inflamatoria peritumoral en detrimento de las células tumorales: la irradiación del tejido afecto por una neoplasia, induce como respuesta una intensa reacción inflamatoria frente a la agresión,

generando como consecuencia un estroma fibroso, sólido, cicatricial y poco "maleable", que dificulta la generación de nuevos vasos y el crecimiento de células neoplásicas<sup>45</sup>.

Paradójicamente, *Coley* y *Ewing* defendían la misma idea: *es posible modular e implementar la respuesta inflamatoria ante una neoplasia en beneficio del propio paciente*<sup>100-105</sup>.

#### **4.2.- Inmunovigilancia: Valoración Local**

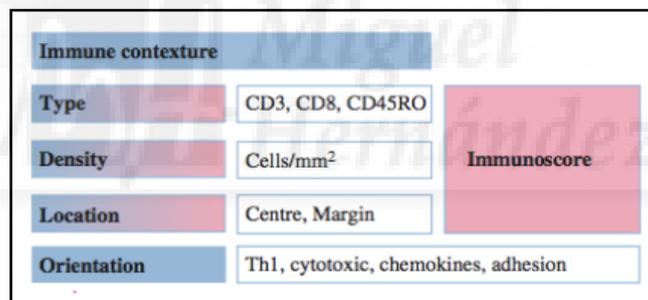
Autores como *Galon et al*<sup>100,103</sup>, *Mlecnik et al*<sup>98-99</sup> o *Deschoolmeester et al*<sup>106</sup> (a nivel linfocitario) y *Kiziltas et al*<sup>93</sup> o *Fernández et al*<sup>194</sup>, han profundizado en los mecanismos de interacción entre la respuesta inmune peritumoral y el crecimiento de las células neoplásicas, mediante la valoración cuali y cuantitativa de las células inmunitarias implicadas en el infiltrado inmune peri-tumoral; además, con especial dedicación en el CCR.

*Galon et al*<sup>100,103</sup> defienden la importancia del reconocimiento y evaluación de la densidad de linfocitos T entre las células tumorales, en el margen de crecimiento y en el centro neoplásico, como parámetro a ser incluido como factor pronóstico en el CCR. En este sentido, han desarrollado una implementación para la estadificación pronóstica del CCR que han denominado "*TNM inmune*", describiendo un sistema de puntuación inmunológica (*IMMUNOSCORE*) con mayor fiabilidad pronóstica que la del propio TNM de la *AJCC/UICC*, cuya variabilidad entre un mismo estadio puede ser de hasta el 20%<sup>45</sup>. El *IMMUNOSCORE* presenta implicaciones terapéuticas de interés especialmente en el estadio II del CCR, detectando a los pacientes con mayor riesgo de recidiva y que se beneficiarían por tanto, de terapias adyuvantes, por presentar una menor densidad linfocítica y una menor puntuación en éste sistema de puntuación pronóstica inmunitaria<sup>100,103</sup>. *Galon et al* abogan por una implementación revolucionaria del análisis histológico del CCR más allá de la mera valoración de las células tumorales, siendo también necesaria la valoración de la respuesta inmune

linfocitaria del huesped. Esta revolución en la evaluación histológica de las neoplasias, permitiría una mejor selección de los individuos con peor respuesta inmunológica (en función de su infiltrado inmune peritumoral), siendo por tanto, más susceptibles de recidiva neoplásica<sup>100,103</sup>.

La utilidad del "IMMUNOSCORE" de *Galon et al*<sup>100</sup> para el CCR está siendo evaluada en la mediante estudios multicéntricos en más de 23 países, valorando y clasificando a los pacientes con CCR en función de la densidad de células linfoides presentes en el centro y en el margen de crecimiento tumorales. Para ello, se requieren técnicas inmunohistoquímicas para detección de receptores *CD3* (propios de los linfocitos T), *CD8* (propios de los linfocitos T citotóxicos) y *CD8 45 RO+* (propios de linfocitos T citotóxicos memoria) (**FIGURA I.4.2**).

**FIGURA I.4.2:** La figura muestra los parámetros para el cálculo del IMMUNOSCORE, reproducida de *Galon et al*<sup>100</sup>



#### **4.3.- Inmunovigilancia: Valoración Sistémica**

En los párrafos precedentes, se ha descrito que es posible la valoración de la calidad de la respuesta inmune frente a la invasión por células tumorales, evaluando así la "inmunovigilancia" (estado de protección del organismo frente al desarrollo de neoplasias) a nivel local, mediante el estudio histológico del infiltrado inmune peritumoral <sup>100-105</sup>. Surge consecuentemente otra interesante cuestión: *¿es también posible evaluar el estado de la inmunovigilancia a nivel sistémico?*

Dado que la inflamación es el sello distintivo de una neoplasia<sup>174-176,185</sup>, la evaluación de la inmunovigilancia a nivel sistémico es posible a través de la valoración de parámetros sistémicos inflamatorios a nivel sanguíneo. Entre ellos, la elevación en la cifra de leucocitos a expensas del incremento de neutrófilos, la elevación del número total de plaquetas y de los valores de proteína C reactiva (PCR), el incremento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y fibrinógeno, así como la disminución de los valores de hemoglobina y albúmina<sup>195,196</sup>. La elevación en índices de interacción paramétrica sanguíneos como *NLR* y *PLR*, también parece estar relacionada con estados inflamatorios a nivel sistémico, los cuales a su vez han mostrado tener cierto papel pronóstico en determinadas neoplasias. Entre ellas y en este sentido, el CCR constituye una de las neoplasias más extensamente estudiadas<sup>74-82,197</sup>.

Publicaciones recientes describen el impacto pronóstico independiente de la evaluación de parámetros de inflamación sistémica como la PCR y los valores de albúmina (englobados en el denominado GPS o *Glasgow Prognostic Score*) en el CCR<sup>83-85</sup>. También existen resultados consistentes que evidencian una relación directa entre la elevación de parámetros de inflamación sistémica y el tamaño de la neoplasia<sup>77</sup>. Sin embargo, existe controversia ante la posible existencia de una correlación directa entre la alteración de parámetros inflamatorios sistémicos (como los índices *NLR* y *PLR*) y el estadio de la neoplasia<sup>83,85,94</sup>.

El aforismo quirúrgico clásico y paradójico "*herir para curar*" que enunciaba en sus clases *John Hunter* (1728-1793)<sup>198</sup> para explicar el fenómeno de la inflamación como piedra angular de la ciencia quirúrgica, vuelve nuevamente a ser objeto de rigurosa actualidad. Toda intervención quirúrgica conlleva una agresión biológica que ha de ser resuelta mediante el proceso de la inflamación. A nivel sistémico, todo cirujano se enfrenta diariamente a este fenómeno: el Análisis Sanguíneo (AS) de un paciente en el servicio de urgencias con dolor abdominal y elevación de marcadores inflamatorios, es

interpretado como un signo de posible abdomen agudo por la presencia de un estado inflamatorio agudo que pudiera requerir tratamiento quirúrgico; el mismo cirujano, no dará mayor importancia a un AS realizado pocas horas después de una intervención quirúrgica electiva con resultados analíticos similares, debido a que el estado inflamatorio sistémico evidenciado en el AS es consecuente a la propia agresión quirúrgica.

Considerando la elevación de parámetros inflamatorios sistémicos asociados a la existencia de neoplasias<sup>74-82,197</sup>, surge la reflexión de si la alteración de parámetros inflamatorios sistémicos en pacientes rigurosamente asintomáticos, podría ser interpretada como signo de predisposición al desarrollo de neoplasias.

Existen publicaciones que muestran que la presencia de niveles elevados de eosinófilos plasmáticos, habituales en pacientes con antecedentes alérgicos, pudiera ser considerada como factor protector frente a ciertas neoplasias, entre ellas el CCR<sup>86,87</sup>. Dichas publicaciones argumentan un supuesto papel protector, frente al desarrollo de neoplasias, inherente a los status de hipersensibilidad inmunológica<sup>177</sup>.

La evaluación de parámetros inflamatorios sanguíneos constituye una fuente sencilla, económica y accesible de obtención de datos clínicos para la valoración de la inmunovigilancia a nivel sistémico. Sin embargo, su relevancia en términos clínicos aún no es adecuadamente conocida, a pesar de la existencia de publicaciones sobre pacientes oncológicos que muestran relación pronóstica con ciertos parámetros inflamatorios como *NLR*<sup>74-80</sup>, *PLR*<sup>81,82</sup> o el *GPS*<sup>83-85</sup>, existiendo también referencias que describen implicaciones terapéuticas en función de los mismos<sup>199</sup>.

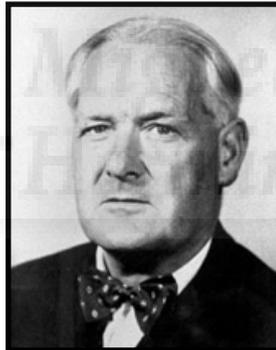
## 5.- ESTADÍSTICA Y MEDICINA

### 5.1.- Los orígenes de la asociación

La estadística presenta gran relevancia en el ámbito médico, tanto a nivel de investigación como en la práctica clínica. Sin embargo, la incorporación de la estadística a la medicina es relativamente reciente<sup>200</sup>.

El epidemiólogo inglés *Sir Austin Bradford Hill* (1897-1991), bajo la influencia de uno de los padres de la estadística moderna (*Ronald A. Fisher*), fue el primero en aplicar el método estadístico a la investigación médica. A él se debe la realización de los primeros ensayos clínicos aleatorizados mostrando la asociación entre el hábito tabáquico y el cáncer de pulmón<sup>201-202</sup> (**FIGURA I.5.1**).

**FIGURA I.5.1:** Fotografía de Sir Austin Bradford Hill, pionero en la utilización del método estadístico en la investigación médica, tomada de Wikipedia<sup>203</sup>.



Hasta *Bradford Hill*, la oposición a la utilización de procedimientos numéricos para el análisis de datos clínicos era la "postura oficialmente aceptada", bajo el argumento de que cada paciente era un ser "único", no siendo posible obtener conclusiones generalizables. En este sentido, investigadores de prestigio como *Claude Bernard* (1813–1878) rechazaban la utilización de datos estadísticos en la medicina.

No fue hasta a finales del siglo XIX junto con la Revolución Industrial, cuando la medicina comenzó su proceso de transformación de arte a ciencia. Cítense como

ejemplo, las investigaciones de *John Snow* (1813–1858), quien descubrió mediante un cuidadoso y planificado estudio realizado veinte años antes de que Pasteur y Koch sentasen las bases de la microbiología, que el medio de propagación de las epidemias de cólera en Londres residía en el suministro de agua de la ciudad. Dicha consideración reprobaba la teoría aceptada hasta entonces de que la transmisión de las epidemias de cólera se producía a partir de las emanaciones pestilentes miasmáticas de *Sydenham* (1624-1689)<sup>204</sup>.

## **5.2.- Regresión logística**

*Francis Galton*, sobrino de *Charles Darwin* y descubridor de las huellas dactilares, utilizó por primera vez el término "*regresión logística*" en estudios sobre eugenesia<sup>205</sup>. Sin embargo, el principal difusor de la regresión logística fue *David R. Cox*, quien aplicándola y desarrollándola con la ayuda de soportes informáticos, permitió el esclarecimiento de secretos matemáticos celosamente guardados desde la Edad Media, aplicados por entidades financieras para el cálculo del interés a aplicar y el enfrentamiento a los riesgos financieros<sup>206</sup> (**FIGURA I.5.2**).

**FIGURA I.5.2:** Figura que representa el patrón de fórmula matemática empleado en el modelo de regresión logística, donde la probabilidad del efecto es  $P_i$ , y en el denominador aparecen los valores de las distintas variables, con la fuerza de asociación e implicación de cada una de ellas al fenómeno del estudio).

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_px_p)}}$$

Mediante el modelo de regresión logística de Cox, es posible la realización de un análisis múltiple de la relación entre diversas variables y sus posibles combinaciones. Como resultado de dicho análisis, es posible la estimación matemáticamente de la probabilidad de que suceda el fenómeno analizado en un estudio, en función de los

valores de las variables implicadas, permitiendo en último término, dar respuesta probabilística a preguntas tales como: *¿se puede predecir con antelación si un cliente que solicita un préstamo a un banco va a ser un cliente moroso?, ¿se puede predecir si una empresa va a entrar en bancarota?, y en el ámbito médico: ¿se puede predecir de antemano que pacientes corren más riesgo de padecer un infarto miocárdico?*<sup>207</sup>.

En relación con lo expuesto anteriormente y en el ámbito del estudio de la *inmunovigilancia*, el autor del presente estudio intentará responder, mediante la aplicación de la regresión logística, la siguiente reflexión: *¿es posible estimar la probabilidad de presentar CCR en base a los parámetros de un análisis sanguíneo?*

### **5.3.- Curva ROC**

#### **5.3.1.- Origen**

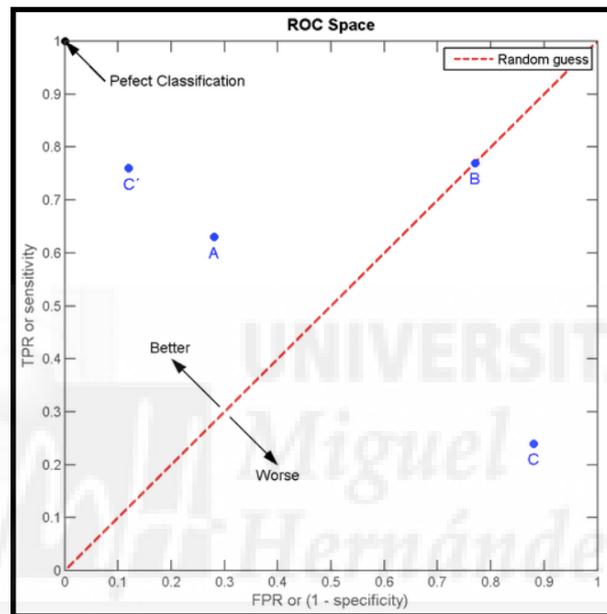
Del acrónimo *Receiver Operating Characteristic* (Característica Operativa del Receptor), las curvas ROC fueron desarrolladas durante la Segunda Guerra Mundial dentro del programa norteamericano "*Teoría de Detección de Señales*", tras el ataque aéreo japonés en la base naval de Pearl Harbor (1941). Dicha teoría con aplicación militar, propició el desarrollo de aparatos de señal radar fiables y capaces de detectar adecuadamente, la presencia de amenazas enemigas en función del análisis e interpretación de sus señales radar<sup>208</sup>.

#### **5.3.2.- Definición**

En sus orígenes, la curva *ROC* de una prueba o método diagnóstico en la "*Teoría de Detección de Señales*", describía la fiabilidad de un aparato de radar para discernir si una señal radar se trataba realmente de una amenaza enemiga. Toda curva *ROC* queda definida mediante el *espacio ROC*, consistente en la representación sobre un eje de coordenadas de la relación entre la *Razón de Verdaderos Positivos* de la prueba

(equivalente a la sensibilidad de ésta) y la *Razón de Falsos Positivos* (equivalente a 1 menos el valor de la especificidad). Cada resultado de predicción, dependiente directamente de la calibración y ajustes seleccionados en función a una sensibilidad y una especificidad de la prueba, vendrá definido por un punto en el *espacio ROC* (FIGURA I.5.3.2).

**FIGURA I.5.3.2:** Figura donde se representa un espacio ROC, valorando en el eje Y o de ordenadas la sensibilidad y en el eje X o de abscisas la razón de falsos positivos (= 1 - especificidad)



El mejor método posible de predicción se situaría en un punto en la esquina superior izquierda o coordenada [0,1] del espacio ROC, equivalente a un 100% de sensibilidad (ningún falso negativo) y un 100% también de especificidad (ningún falso positivo). Por el contrario, una clasificación totalmente aleatoria o adivinación aleatoria, daría un punto a lo largo de la *línea diagonal de "no discriminación"*. Un ejemplo típico de adivinación aleatoria sería tomar una decisión a partir de los resultados de lanzar una moneda al aire.

La *línea diagonal de "no discriminación"* divide el espacio ROC en dos áreas. Los puntos por encima de dicha diagonal representan los buenos resultados de clasificación

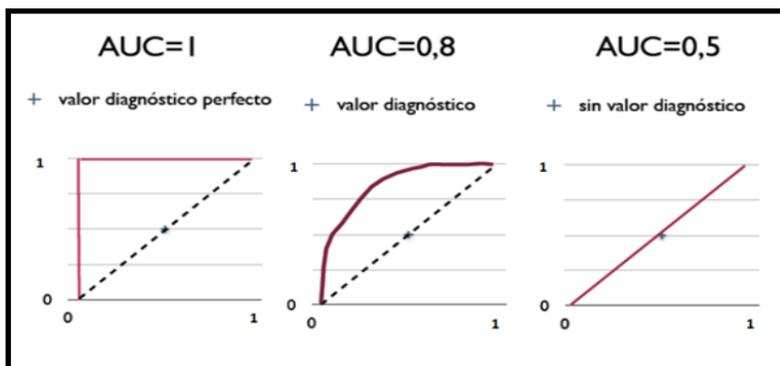
(mejor que el azar) y los puntos por debajo de ésta los resultados peores que al azar<sup>209-212</sup>(apartado siguiente, **FIGURA I.5.3.3a**).

### 5.3.3.- Área Bajo una Curva ROC

El área bajo la curva de una curva *ROC* (*AUC*, *Area Under Curve*) de un método o prueba diagnóstica clasificatoria, viene definida por el área comprendida en el espacio *ROC* bajo su curva.

Recordando los orígenes de las curvas *ROC*, los operadores radar podían seleccionar la fiabilidad del aparato de detección de señales radar escogiendo la calibración de los parámetros del mismo, cada uno de los cuales con un determinado valor de sensibilidad y especificidad. La elección de una calibración con mucha sensibilidad y poca especificidad implicaba la detección de cualquier mínima señal radar. Finalmente, lo realmente importante era determinar cual era la selección de la calibración con la razón de sensibilidad y especificidad más adecuada para predecir matemáticamente la presencia de ondas radar de posibles enemigos<sup>209</sup> (**FIGURA I.5.3.3**).

**FIGURA I.5.3.3:** Figura donde se ejemplifican 3 tipos de curva ROC en relación a tres métodos de prueba diagnósticos. A la izquierda, el método presenta una capacidad predictora diagnóstica perfecta (Razón de Verdaderos Positivos: 1 y Razón de Falsos Positivos: 1, o dicho de otra modo 100% de sensibilidad, 100% de especificidad). El método diagnóstico de la izquierda, presenta una curva ROC que sigue la línea diagonal de no discriminación, resultando por tanto ineficaz e igual de efectiva que el azar en cuanto a su capacidad predictora diagnóstica. El método diagnóstico central, representa una capacidad predictora diagnóstica superior al azar, y por tanto, es más útil como método predictor, pudiendo tratarse de un método diagnóstico adecuado.



Actualmente, la ciencia médica obliga a que la evaluación de cualquier prueba o método diagnóstico se realice mediante el análisis del área bajo su curva *ROC*, estandarizando su fiabilidad mediante los siguientes valores de AUC<sup>209-211</sup> (**TABLA I.5.3.3**).

**TABLA I.5.3.3:** La figura muestra la clasificación cualitativa como test de una prueba, en función de su AUC y los valores internacionalmente estipulados<sup>209-211</sup>

VALOR AUC	Clasificación del TEST
[0,50-0,60]	MALO
[0,60-0,75]	REGULAR
[0,75-0,90]	BUENO
[0,90-0,97]	MUY BUENO
[0,97-1,00]	EXCELENTE

Cualquier prueba diagnóstica médica ha de presentar un AUC > 0,5. En los supuestos de coexistencia de dos métodos con igual AUC, se seleccionará el método diagnóstico con el mejor perfil de eficiencia clínica (coste económico, riesgos para el paciente, factibilidad, logística requerida, ...) <sup>209</sup>.



## II.- JUSTIFICACIÓN





En la actualidad, existe un creciente interés por la optimización de los métodos y recursos necesarios para el diagnóstico precoz de una neoplasia tan incidente como el CCR.

La colonoscopia constituye su prueba diagnóstica "*patrón oro*"<sup>45</sup>. Dicha prueba es capaz de detectar neoformaciones en la mucosa colorrectal polipoides<sup>5</sup> y planas<sup>4</sup>, permitiendo además la toma de biopsias para estudio anatomopatológico. Sin embargo, no goza de una favorable reputación entre los pacientes debido a las inconveniencias derivadas de la preparación intestinal y de la insuflación de gas para distensión de las paredes colónicas para permitir visualizar la mucosa colorrectal.

La realización de la colonoscopia bajo sedación concomitante ha permitido mejorar su confortabilidad. Sin embargo, la colonoscopia es un procedimiento costoso que implica no sólo recursos económicos, sino también de personal sanitario cualificado de múltiples servicios. Además, aún siendo un procedimiento bastante seguro, no está totalmente exento de riesgos<sup>148,149</sup>.

Por ello, la colonoscopia no puede ser considerada como método de cribado universal para el CCR, siendo más conveniente realizar una aproximación como cribado mediante las pruebas *de SOH*<sup>134</sup>. Éstas presentan un moderado perfil de sensibilidad/especificidad, coste-efectividad, implican un mínimo discomfort al paciente y facilitan la participación de éste en los programas de cribado<sup>130,161</sup>.

En países escandinavos, también es empleada como método de cribado *la colonoscopia virtual* mediante TC. Esta prueba, con mejor reputación entre los pacientes que la colonoscopia clásica, requiere una menor insuflación de aire resultado más confortable su realización<sup>155,156</sup>.

Existen detractores de la utilidad de la colonoscopia virtual como prueba de cribado para el CCR, argumentando la exposición a radiación a pacientes sanos (cuyos

efectos sumados a largo plazo no son adecuadamente conocidos), su imposibilidad para la detección de neoplasias planas<sup>4</sup> y el desconocimiento del impacto del diagnóstico precoz de "incidentalomas" (hallazgos casuales durante la realización de la prueba) en ocasiones irrelevantes clínicamente, pero cuya detección obligaría a un seguimiento, incrementándose en ocasiones e innecesariamente, los costes sanitarios<sup>158</sup>.

El empleo de la *colonoscopia virtual* aún no está adecuadamente estandarizado en nuestro país, fundamentándose los programas de cribado para el CCR, en la realización con cierta periodicidad de *pruebas de SOH* y en *colonoscopias clásicas*<sup>130,162-165</sup>.

La instauración de los programa de cribado y detección precoz del CCR a nivel nacional, ha generado un incremento en el número de realización de colonoscopias programadas en los servicios sanitarios<sup>130</sup>. Ello es debido a que cualquier resultado positivo en una prueba de SOH realizada a un paciente desde el programa de cribado, obliga a descartar la presencia de CCR mediante colonoscopia diagnóstica en un tiempo reducido.

De manera paralela, el número de participantes en los programas de cribado también se ha incrementado: en la Comunidad Valenciana durante 2009, participaron 176.562 pacientes; en 2013, 612.081<sup>130,131</sup>. Dicha circunstancia propició la saturación de los recursos sanitarios para la realización de colonoscopias, no sólo en los servicios de Medicina Digestiva (encargados de la realización de las colonoscopias), sino en los servicios médicos relacionados con el procedimiento: Medicina Intensiva y/o Anestesiología (para propiciar una colonoscopia bajo sedación controlada, suponiendo una realización más confortable y por tanto, cada vez más demandada por la población) y Anatomía Patológica (para el diagnóstico histológico de las muestras obtenidas).

Puesto que los recursos sanitarios son limitados, es mandatoria la implementación de los mismos mediante estrategias que permitan su optimización.

Las directrices de calidad recomiendan la realización prioritaria, y en un tiempo reducido, de la colonoscopia a todos aquellos pacientes derivados desde los programas de cribado con resultado positivo en las pruebas de SOH. En la Comunidad Valenciana, el tiempo máximo recomendado es de 45 días<sup>165</sup>.

La realización prioritaria de la realización de colonoscopia a los pacientes remitidos desde el programa de cribado para CCR, podría suponer un detrimento en la calidad asistencial en los pacientes que acceden a la lista de espera para realización de colonoscopias, por motivos distintos a los del programa de cribado. En este sentido, dichos pacientes podrían ver incrementado el tiempo medio de espera para realización de colonoscopia.

Durante el desarrollo de este proyecto, el tiempo medio de espera para realización de colonoscopias no urgentes en el área de salud nº 21 de la Agencia Valenciana de Salud, oscilaba en torno a 8-9 meses. Por ello, resultaba de vital importancia, la búsqueda de métodos que permitiesen una implementación en la priorización en la lista de espera para realización de colonoscopias no urgentes, en pacientes que habían accedido a ella, por motivos distintos a los del programa de cribado.

El autor de este proyecto de investigación, motivado por publicaciones recientes acerca de la valoración de la inmuovigilancia sistémica como método de aproximación a la presencia de cancerogénesis, aborda el empleo de parámetros analíticos sanguíneos como método de priorización en las listas de realización de colonoscopia no urgentes.

Si bien existen publicaciones sobre el CCR y los niveles plasmáticos de diversos factores inflamatorios<sup>213</sup>, el autor no tiene constancia de ningún grupo de investigación

que haya realizado un análisis estadístico englobando múltiples parámetros analíticos sanguíneos, analizando las distribuciones de dichos parámetros en sujetos con CCR y en sujetos sin dicha enfermedad.

En un segundo término, y en relación a publicaciones que muestran la existencia de índices de interacción entre parámetros sanguíneos con carácter pronóstico aún pendientes de evaluar adecuadamente, recordando además la dificultad para toma de decisiones clínicas en relación a la indicación de tratamiento adyuvante en pacientes con CCR en estadio II<sup>74-82,196,197</sup>, el autor del proyecto también aborda la realización de un análisis secundario de parámetros sanguíneos para evaluar su impacto como posible factor pronóstico en el CCR.



### **III.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**





## **1.- HIPÓTESIS PRINCIPAL**

1.- Existe un carácter predictivo y pronóstico de Cáncer Colorrectal (CCR) en el Análisis Sanguíneo (AS).

## **2.- HIPÓTESIS SECUNDARIAS**

1.- Existen diferencias en las medias de distribución de determinados parámetros analíticos sanguíneos\*, entre los pacientes con CCR y población sana.

2.- Es posible cuantificar la probabilidad de presencia de CCR en el AS, mediante la evaluación de determinados parámetros sanguíneos.

3.- Existe un carácter pronóstico de CCR en el AS, en relación a la evaluación de las distribuciones de ciertos parámetros sanguíneos entre los estadios de la enfermedad.

## **3.- OBJETIVOS**

### **3.1.- Objetivo general**

Determinar el carácter predictivo y pronóstico de CCR mediante la evaluación de la distribución de diversos parámetros analíticos sanguíneos.

### **3.2.- Objetivos específicos**

#### **3.2.1.- Objetivo primario**

Determinar el carácter predictivo de presencia de CCR en un AS, empleando los parámetros sanguíneos habituales del hemograma, bioquímica y coagulograma.

#### **3.2.2.- Objetivos secundarios**

1.- Determinar y comparar estadísticamente la distribución de determinados parámetros del AS entre pacientes con CCR y pacientes sanos.

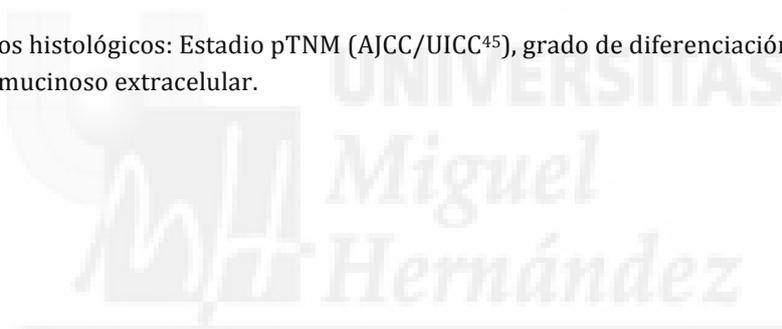
2.- Cuantificar matemáticamente la probabilidad de presentar CCR mediante la evaluación de parámetros del AS.

3.- Determinar y analizar estadísticamente la distribución de determinados parámetros del AS en pacientes con CCR, en función de parámetros clínicos\*\* e histológicos con impacto pronóstico reconocido en el CCR\*\*\*.

\*: Parámetros habituales en el estudio bioquímico, hemograma y coagulograma de un AS rutinario: *Hemoglobina (g/dL), Hematocrito (%), Plaquetas ( $\times 10^9/L$ ), Fibrinógeno (g/dL), Glucosa(g/dL), Leucocitos ( $\times 10^9/L$ ), Valores absolutos y relativos de Neutrófilos, Monocitos, Eosinófilos y Basófilos.*

\*\* Parámetros clínicos: sexo, edad, localización tumoral, motivo de realización de colonoscopia y riesgo anestésico (ASA).

\*\*\* Parámetros histológicos: Estadio pTNM (AJCC/UICC<sup>45</sup>), grado de diferenciación tumoral y componente mucinoso extracelular.



## **IV.- MATERIAL Y MÉTODOS**





## 1.- DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio analítico, retrospectivo, de tipo "casos y controles".

## 2.- POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Estudio realizado sobre pacientes del área de salud nº21 de la Agencia Valenciana de Salud.

## 3.- MATERIAL

Datos analíticos sanguíneos, histológicos y relativos a la historia clínica recogidos a partir de análisis sanguíneos e informes clínicos, colonoscópicos e histológicos, obtenidos a partir de bases de datos informatizadas de los diversos servicios del hospital del área de salud 21 de la Agencia Valenciana de Salud (HVBO, Hospital Vega Baja Orihuela), durante el periodo de 5 años comprendido entre 2009 y 2013.

Fueron evaluadas bases de datos informatizadas de los siguientes servicios:

1. Análisis Clínicos
2. Hematología
3. Cirugía General y Digestiva
4. Medicina Digestiva
5. Medicina Intensiva
6. Anestesiología
7. Anatomía Patológica
8. Admisión y Documentación Clínica

## **4.- CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **4.1.- Criterios de Inclusión**

#### **4.1.1.- Casos**

Pacientes con diagnóstico histólogo confirmatorio de adenocarcinoma colorrectal (CCR), intervenidos quirúrgicamente de manera programada por el servicio de Cirugía General y Digestiva del HVBO, durante el periodo de cinco años comprendido entre 2009 a 2013.

#### **4.1.2.- Controles**

Pacientes sin CCR, habiéndose descartado su presencia mediante colonoscopia bajo sedación, realizada en el HVBO durante el mismo periodo (2009-2013).

### **4.2.- Criterios de Exclusión**

#### **4.2.1.- Para ambos grupos**

Antecedentes alérgicos (farmacológicos y no farmacológicos), enfermedades autoinmunes, enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis granulomatosa y colitis eosinofílica), insuficiencia renal crónica hemodializada y/o hepatopatía crónica con tratamiento diurético), y toma de fármacos inmunomoduladores (corticosteroides, inmunosupresores y anticuerpos monoclonales).

#### **4.2.2.- Para casos**

Antecedentes de tratamiento antineoplásico preoperatorio (quimioterapia y/o radioterapia).

#### **4.2.3.- Para controles**

Antecedentes oncológicos de cualquier índole.

## 5.- VARIABLES DEL ESTUDIO

A continuación, se detallan las variables del estudio, sus unidades de medida y la fuente de obtención de las mismas:

### 5.1.- Sanguíneas

FUENTE: Análisis Sanguíneo (AS)

- |   |   |
|---|---|
| 1.- Hemoglobina (g/dL)                              | 11.- Basófilos (valor absoluto, $\times 10^9/L$ )   |
| 2.- Hematocrito (%)                                 | 12.- Neutrófilos (valor relativo, %)  |
| 3.- Plaquetas ( $\times 10^9/L$ )                   | 13.- Linfocitos (valor relativo, %)   |
| 4.- Fibrinógeno (g/dL)                              | 14.- Monocitos (valor relativo, %)  |
| 5.- Glucosa(g/dL)                                   | 15.- Eosinófilos (valor relativo, %)  |
| 6.- Leucocitos ( $\times 10^9/L$ )                  | 16.- Basófilos (valor relativo, %)  |
| 7.- Neutrófilos (valor absoluto $\times 10^9/L$ )   | 17.- Ratio Neutrófilos/Linfocitos (NLR, fracción entre el número total de neutrófilos y número total de linfocitos) |
| 8.- Linfocitos (valor absoluto $\times 10^9/L$ )    |   |
| 9.- Monocitos (valor absoluto $\times 10^9/L$ )     | 18.- Ratio Plaquetas/Linfocitos (PLR, fracción entre el número total de plaquetas y el número total de linfocitos)  |
| 10.- Eosinófilos (valor absoluto, $\times 10^9/L$ ) |   |

### 5.2.- Relativas a la historia clínica

FUENTE: Informes clínicos de Valoración Pre-Anestésica y de realización de Colonoscopia.

- 1.- Sexo
- 2.- Edad

3.- *Localización anatómica de la neoplasia colorrectal* (véanse detalles en el apartado IV.6.2.3.2).

4.- *Motivo de solicitud para realización de colonoscopia* (véanse detalles en el apartado IV.6.2.3.2).

### **5.3.-Histológicas**

El lector encontrará la definición de cada una de variables así como la clasificación pronóstica de la AJCC/UICC para el CCR<sup>45</sup> en el **apartado IV.6.3.1.**

FUENTE: Informe Histológico de pieza quirúrgica.

1.- *pT* de la clasificación TNM de la AJCC/UICC para el CCR: Tis, T1,T2,T3 y T4

2.- *pN* de la clasificación TNM de la AJCC/UICC para el CCR: N0, N1y N2

3.- *Grado de diferenciación tumoral* (leve, moderada o severa)

4.- *Componente mucinoso extracelular* (< ó > de 50%)

## **6.- METODOLOGÍA**

### **6.1.- Obtención de los parámetros analíticos sanguíneos**

Obtención realizada a partir de las bases de datos informatizadas de los servicios de *Análisis Clínicos y Hematología* del HVBO. Se recogieron los datos del AS realizado en cada uno de los sujetos del estudio, dentro de los siguientes supuestos:

a) *En el grupo "casos"*: Se emplearon los parámetros del AS solicitado por el servicio de *Anestesiología* del HVBO, como parte del estudio básico preoperatorio. Dicho AS fue valorado durante la consulta preanestésica y realizado entre 7 y 14 días previos a la intervención quirúrgica.

b) *En el grupo "control"*: Se emplearon los parámetros del AS solicitado por el servicio de *Medicina Intensiva* del HVBO, como parte del estudio básico requerido para

la valoración en la consulta de sedación para realización de colonoscopias. Dichos AS, fueron realizados entre 7 y 14 días previos a la realización de la prueba.

A continuación, se muestra el proceso de recogida de datos y obtención de los parámetros analíticos sanguíneos del estudio:

#### **6.1.2.- Extracción sanguínea**

Realizada a cargo del personal de enfermería del laboratorio de *Análisis Clínicos y Hematología* del HVBO, por venopunción periférica en pacientes en ayunas y citados a las 8:30 AM.

#### **6.1.3.- Procesamiento de las muestras sanguíneas**

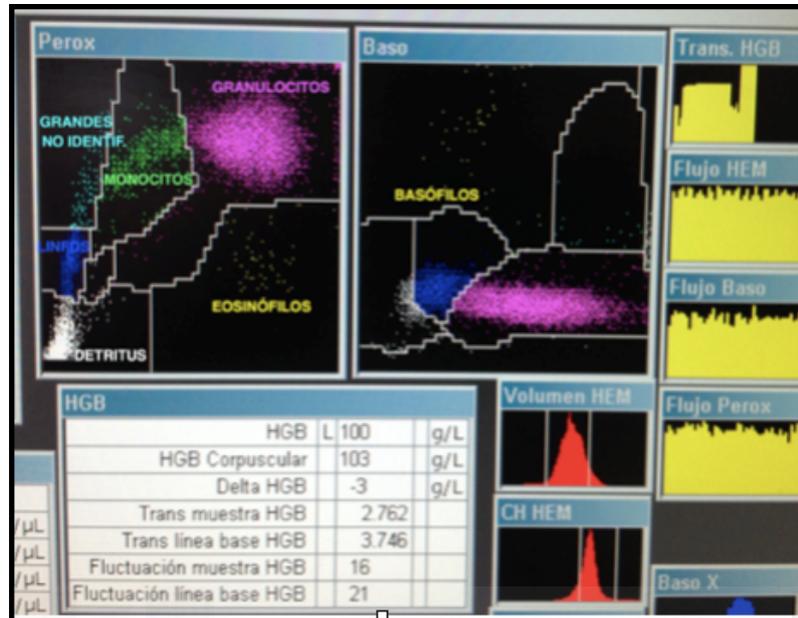
Las muestras fueron procesadas por el laboratorio de Análisis Clínicos y Hematología del HVBO.

#### **6.1.4.- Determinación cualitativa y cuantitativa de los parámetros sanguíneos**

##### **6.1.4.1.- Parámetros del Hemograma**

Empleo de contador hematológico *CELL DYN ADVIA 2, 120®*, *Siemens Healthcare Diagnostics SA*, el cual mediante citometría de fluido asociada a rayo láser (MAPSS) y espectrofotometría con emisor de LED, cuantifica la cantidad y el tamaño de las células; con dicha información y junto con el comportamiento específico de cada tipo celular en la reacción de la enzima mieloperoxidasa, identifica y cuantifica las distintas estirpes celulares del hemograma. **(FIGURA IV.6.1.4.1).**

**FIGURA IV.6.1.4.1:** Captura de pantalla del programa informático que gestiona el contador automático hematológico, donde se muestra las distintas estirpes celulares de la serie blanca del hemograma tras la citometría de flujo y la reacción de la mieloperoxidasa (cada célula es un punto con un determinado color).



#### 6.1.4.2.- Determinación del Fibrinógeno

Realizada en coagulómetro *BCS XP System System® Siemens Healthcare Diagnostics SA*, determinando los niveles plasmáticos de fibrinógeno mediante los métodos de *Clauss* (determinación del fibrinógeno plasmático mediante su índice de conversión en fibrina, en presencia de un exceso de trombina) y del *Fibrinógeno Derivado* (determinación indirecta del fibrinógeno a través del tiempo de protrombina).

#### 6.1.4.3.- Determinación de datos bioquímicos

Empleo de procesador bioquímico *Dimension Vista 1500 Intelligent Lab System® Siemens Healthcare Diagnostics SA*, determinando los valores de glucemia, hemoglobina y hematocrito.

### 6.2.- Determinación de los parámetros relativos a la historia clínica

Los datos clínicos relativos de la historia clínica relevantes para el estudio se recopilaron a través de las siguientes fuentes:

### 6.2.1.- Informe de valoración de consulta pre-anestésica

Los pacientes del grupo "casos" fueron examinados días previos a su intervención quirúrgica (entre 7 y 14 días) en consultas externas por facultativos del servicio de Anestesiología del HVBO. En dicha valoración, se cumplimentaba un informe clínico pre-anestésico que diversos datos clínicos y analíticos sanguíneos: *sexo, edad, riesgo anestésico (ASA\*), fecha de realización del AS y una relación parcial de los parámetros analíticos*. La fecha de realización del AS constituía un dato indispensable para acceder al listado completo de parámetros analíticos. Dicho listado estaba disponible en un programa informático del servicio de *Análisis Clínicos* del HVBO. Este proceso que se detallará más adelante.

\* En la **tabla IX.7** del apartado "ANEXOS", se muestra la escala de riesgo anestésico de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (escala ASA).

### 6.2.2.- Informe de valoración de consulta de sedación

De manera similar, los pacientes del grupo "control" fueron examinados días previos a la realización de la colonoscopia bajo sedación (entre 7 y 14 días), por facultativos del servicio de Medicina Intensiva del HVBO. En dicha valoración, se cumplimentaba un informe de sedación que recogía diferentes datos clínico-analíticos: *sexo y edad, fecha de realización del AS y una relación parcial de los parámetros analíticos*.

### 6.2.3.- Informe de realización de colonoscopia

Los datos clínicos acerca del motivo de solicitud para realización de la colonoscopia y la localización de la neoplasia (en caso de presencia de la misma), fueron obtenidos a través de los informes informatizados del programa *"File Maker Pro, Endoscopias versión 2013, NEMO"*, del servicio de Medicina del Aparato Digestivo del HVBO.

### 6.2.3.1.- Motivo de solicitud de colonoscopia

Los motivos de solicitud para realización de colonoscopia quedaron categorizados, para ambos grupos, de la siguiente manera:

1.- Anemia a estudio (Hemoglobina <12 mg/dL)

2.- Hemorragia Digestiva Baja (HDB): En sus distintas presentaciones clínicas, tales como rectorragia, hematoquecia y/o Sangre Oculta en Heces (SOH).

3.- Alteraciones en el hábito deposicional

4.- Antecedente de realización de colonoscopia previa: Colonoscopias de seguimiento (antecedentes personales o familiares de CCR y/o antecedente de polipectomías en colonoscopias previas.

5.- Otros motivos: Para agrupar motivos de solicitud poco frecuentes, se confeccionó un grupo *miscelánea* donde quedaron recogidos los siguientes motivos: *dolor abdominal, masa abdominal, requerimiento de completar el estudio endoscópico tras colocación de stent en casos obstructivos de CCR, elevación de marcadores tumorales sin antecedentes neoplásicos, detección de adenopatías mesentéricas, bacteriemias por Streptococcus bovis y estenosis anastomótica.*

### 6.2.3.2.- Localización de la neoplasia colorrectal

La localización de la neoplasia colorrectal en el grupo "casos", se realizó de la siguiente manera:

1.- Colon derecho: Para neoplasias localizadas desde ciego hasta la unión de los tercios medio e izquierdo del colon transverso.

2.- Colon izquierdo: Para neoplasias localizadas desde la unión de los tercios medio e izquierdo del colon transverso hasta colon sigmoide.

3.- Recto-Sigma: Para neoplasias localizadas desde colon sigmoide hasta margen anal.

### **6.3.- Determinación de los parámetros histológicos**

Los parámetros histológicos incluidos en el estudio, fueron obtenidos a través del informe histológico protocolarizado para CCR del servicio de Anatomía Patológica del HVBO.

#### **6.3.1.- Estadio de la neoplasia**

Los sujetos del grupo “casos” fueron clasificados, mediante los parámetros recogidos en los informes histológicos de las piezas quirúrgicas, en los estadios pronósticos de la clasificación *pTNM* para el CCR de la *AJCC/UICC*<sup>45</sup>.

En las **tablas IX.6 y IX.7** del apartado “ANEXOS”, el lector encontrará dicha clasificación junto con la definición de los parámetros empleados en la misma.

#### **6.3.2.- Grado de diferenciación tumoral**

Determinación del grado en el cual la neoplasia remeda la arquitectura glandular propia de un adenocarcinoma. En el estudio, se empleó la siguiente clasificación:

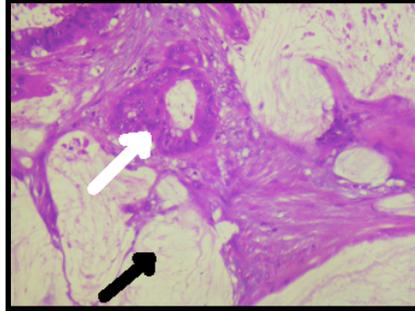
- 1.- Bien: La neoplasia remeda en cierta medida la arquitectura de un pólipo adenomatoso, conformando glándulas similares a las del epitelio colónico.
- 2.- Moderado: Grado intermedio de diferenciación glandular.
- 3.- Pobrementemente: Escasa formación, o casi ausencia, de glándulas.

#### **6.3.4.- Componente mucinoso extracelular**

Valoración del componente mucinoso extracelular de la neoplasia<sup>45</sup>. (**FIGURA IV.6.3.4**).

- 1.- *Negativo (escaso)*: <50%
- 2.- *Positivo (amplio)*: >50%

**FIGURA IV.6.3.4.-** Fotografía de corte histológico de paciente con CCR, donde se ejemplifica estroma con componente mucinoso extracelular amplio (>50%), (flecha blanca indica glándula neoplásica, flecha negra indica depósito de mucina extracelular). Cedida por Dr. J.A. Ruiz Maciá.



#### **6.4.- Proceso de selección y recogida de datos**

Realizado a través de las bases de datos informatizadas del HVBO de los servicios de: *Análisis Clínicos, Hematología, Cirugía General y Digestiva, Medicina Digestiva, Medicina Intensiva, Anestesiología, Anatomía Patológica* y Admisión y Documentación Clínica.

##### **6.4.1.- Grupo “casos”**

##### **6.4.1.1.- Proceso de selección**

a) Obtención de listado consecutivo de pacientes intervenidos quirúrgicamente de manera programada por CCR, en el periodo de 5 años comprendido entre 2009 y 2013: Empleo de la base de datos del Servicio de Admisión y Documentación Médica del HBVO, mediante el programa informático IRIS 172.18.252.81 PuTTY, versión PRGs: 13.00.02.

Se seleccionaron todas las posibilidades diagnósticas y terapéuticas de CCR, empleando los códigos estandarizados de la *CIE9-MC (2012)* para tal fin, en pacientes intervenidos por el servicio de *Cirugía General y Digestiva* del HVBO durante el periodo referido **(FIGURAS IV.6.4.1.1.a.1 y IV.6.4.1.1.a.2):**

POSIBILIDADES DIAGNÓSTICAS / TERAPÉUTICAS DE CCR	Código CIE 9-MC (2012)
Neoplasia de ciego	153.4
Neoplasia de colon ascendente	153.6
Neoplasia de ángulo hepático	153.0
Hemicolectomía derecha	45.73
Neoplasia de colon transverso	153.1
Resección de colon transverso	45,74
Neoplasia de colon izquierdo	153.2
Hemicolectomía izquierda	45.75
Neoplasia de sigma	154.0
Sigmoidectomía	45.76
Neoplasia de recto	154.1
Resección anterior de recto	48.63
Intervención de Hartmann	48.5
Amputación abdomino-perineal (Miles)	48.52
Neoplasia de colon (sin especificar)	153.9
Colectomía total	45.83

**FIGURA IV.6.4.1.1.a.1:** Captura de pantalla de programa informático de servicio de Admisión y Documentación del HVBO donde se muestra método de obtención de listado de pacientes intervenidos quirúrgicamente de manera programada, mediante códigos de la CIE9-MC (en el caso de la figura, procedimiento *hemicolectomía derecha*, año 2013).



**FIGURA IV.6.4.1.1.a.2:** Captura de pantalla de programa informático de servicio de Admisión y Documentación del HVBO: Obtención de listado de pacientes intervenidos de manera programada mediante *hemicolecotomía derecha* durante 2013).

The screenshot shows a terminal window titled "172.18.252.81 - PuTTY" with a header "iqpquede CONSULTA/MODIFICACION DE LA LISTA DE ESPERA PASIVA 30/07/2014". Below the header is a table of patient records with columns: NHC, FEC. IN. LE., SERV, PRIO, PREO, UCSI, FEC. PREA, AA, AU, FEC. INTE, FEC. BAJA, and MARC. The table lists 8 patients. Below the table, patient details for NHC 1231066 are shown, including patient name, domicile, population (ORIHUELA), diagnosis (NEOPLASIA DE CIEGO), and observation notes. At the bottom, it indicates "8 fila(s) encontrada(s)" and lists menu options: "Acceso-ficha", "Preoperatorio", "Marcaje", and "Listados".

NHC	FEC. IN. LE.	SERV	PRIO	PREO	UCSI	FEC. PREA	AA	AU	FEC. INTE	FEC. BAJA	MARC
131271	14/01/2013	CIR	1	CR	N	21/01/13	S	-	30/01/13	29/01/2013	-
207857	14/02/2013	CIR	1	CR	N	19/02/13	S	-	08/03/13	27/02/2013	-
243389	10/06/2013	CIR	1	-	N	-	S	-	25/06/13	24/06/2013	-
263508	05/07/2013	CIR	1	-	N	15/07/13	S	-	23/07/13	22/07/2013	-
10806	20/09/2013	CIR	1	-	N	30/09/13	S	-	03/10/13	02/10/2013	-
147907	02/10/2013	CIR	1	-	N	-	S	-	11/10/13	04/10/2013	-
29743	07/11/2013	CIR	1	CR	N	14/11/13	S	-	27/11/13	25/11/2013	-
107190	25/11/2013	CIR	1	-	N	-	S	-	17/12/13	16/12/2013	-

Núm. RCLE: 1231066 Estado: H Intervenido programado  
 Paciente.: [REDACTED] SIP: [REDACTED] Edad 85  
 Domicilio: [REDACTED] Num: [REDACTED] Pta: [REDACTED]  
 Poblacion: ORIHUELA Cod. Postal: 3311 Telf: 6[REDACTED]  
 Diagnosti: 153.4 NEOPLASIA DE CIEGO  
 Observa. 1: 21.1.13 CANE APTO.  
 Observa. 2: [REDACTED]

8 fila(s) encontrada(s)  
 OPCIONES: Acceso-ficha Preoperatorio Marcaje Listados  
 Consulta/Modificacion de Datos del Pasivo de Lista de Espera

b) Desestimación de los pacientes que no cumplieran los criterios de selección del estudio: Revisión detallada de la historia clínica de cada paciente (mediante el programa informático "Alta Hospitalaria, MIZAR 14.1.1" de la Agencia Valenciana de Salud).

#### 6.4.1.2.- Recogida de datos

a) Obtención de datos relativos a la historia clínica: Programa informático "Alta Hospitalaria, MIZAR 14.1.1" de la Agencia Valenciana de Salud. Recogida de los siguientes parámetros: **(FIGURA IV.6.4.1.2.a).**

1.- Sexo

2.- Edad

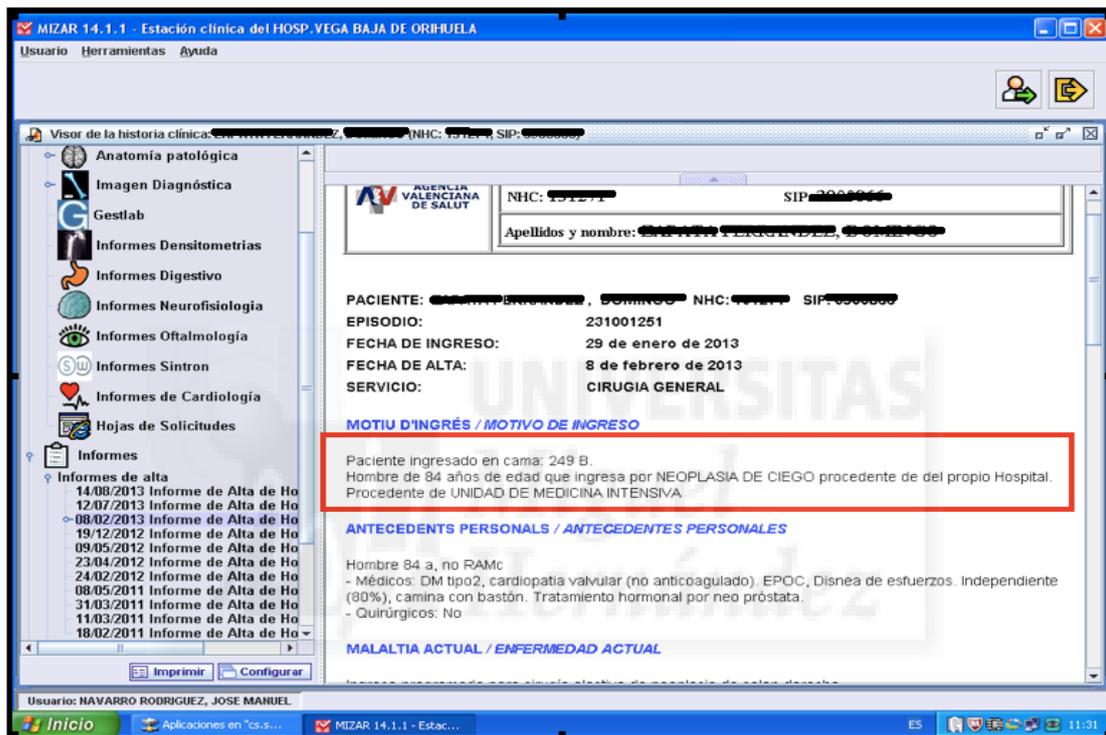
3.- Intervención quirúrgica: fecha, indicación (urgente vs electiva), protocolo

quirúrgico (hallazgos intraoperatorios y técnica quirúrgica).

4.- *Fecha de valoración pre-anestésica*

5.- *Otros datos clínicos:* antecedentes médicos, quirúrgicos, farmacológicos e informes de pruebas radiológicas realizadas para el estudio de extensión.

**FIGURA IV.6.4.1.2.a:** Captura de pantalla de programa informático de historia clínica informatizada de la Agencia Valenciana de Salud, mostrándose datos de la historia clínica de un paciente varón de 84 años con una neoplasia de ciego).



b) *Revisión de informes de colonoscopia de cada caso y recogida de datos:*

Programa informático "File Maker Pro, Endoscopias versión 2013, NEMO" (servicio de Medicina Digestiva del HVBO). Recogida de los siguientes parámetros (**FIGURA**

**IV.6.4.1.2.b):**

- 1.- *Fecha de realización*
- 2.- *Motivo de realización*
- 3.- *Localización de la neoplasia*

**FIGURA IV.6.4.1.2.b:** Captura de pantalla de programa informático del servicio de Medicina del Aparato Digestivo del HVBO que gestiona la base de datos de realización de colonoscopias.

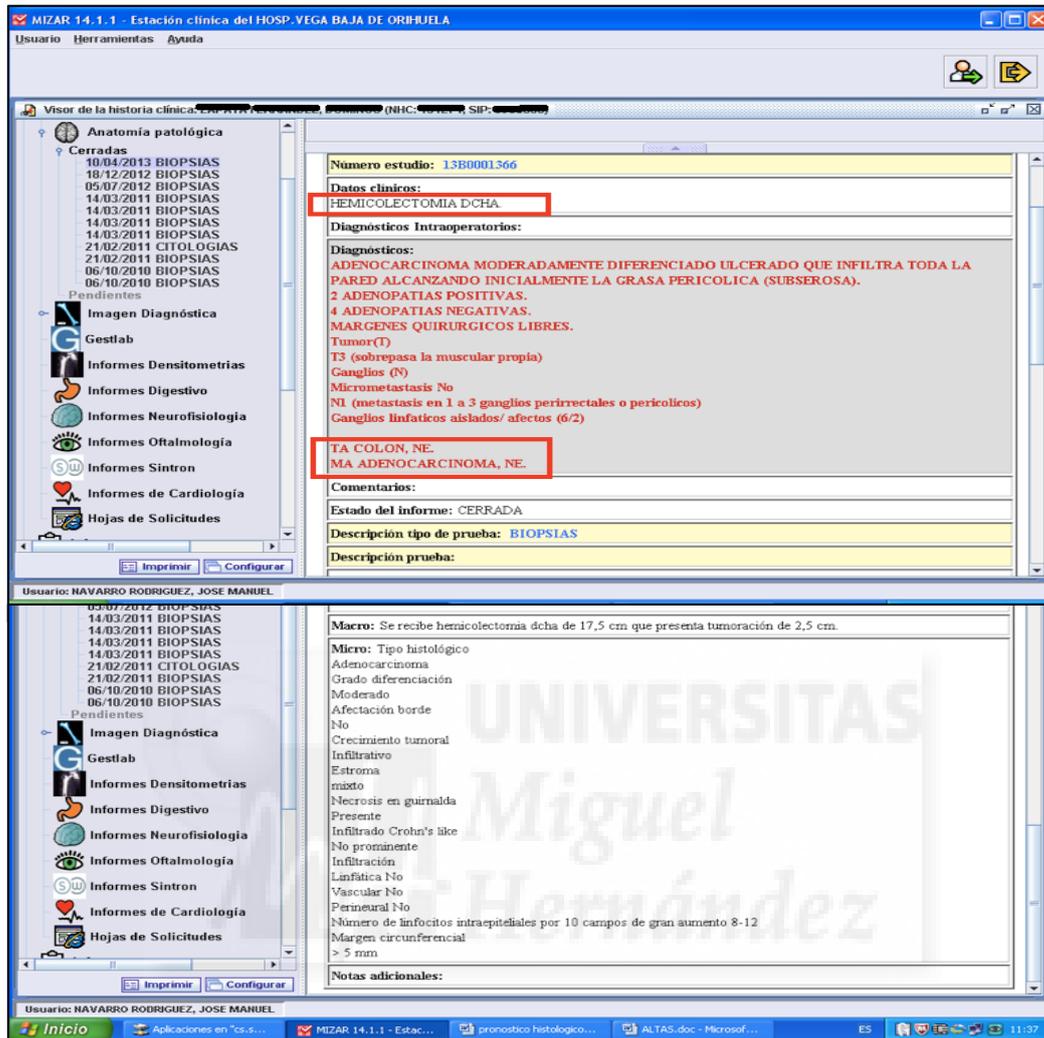


c) Revisión de informes anatómo-patológicos de cada caso y recogida de datos:

Programa informático "Alta Hospitalaria, MIZAR 14.1.1" de la Agencia Valenciana de Salud. Recogida de los siguientes parámetros (**FIGURA IV.6.4.1.2.c**):

- 1.- pT (AJCC/UICC)<sup>45</sup>
- 2.- pN (AJCC/UICC)<sup>45</sup>
- 3.- Grado de diferenciación celular
- 4.- Diferenciación mucinosa extracelular

**FIGURA IV.6.4.1.2.c:** Captura de pantalla de programa informático de historia clínica informatizada de la Agencia Valenciana de Salud, donde se muestran los detalles del informe anatómo-patológico (en este caso, de una pieza de hemicolectomía derecha oncológica).



d) Subclasificación de cada caso según la estadificación para CCR de la AJCC/UICC<sup>45</sup>: Además de la revisión del informe anatómo-patológico, fue necesaria la revisión de la historia clínica, del protocolo de la intervención quirúrgica y la lectura exhaustiva de informes de pruebas de imagen radiológicas, para detección de los casos con CCR en estadio IV que podrían haber pasado inadvertidos a través de simple la lectura del informe histológico de la pieza quirúrgica.

e) Revisión de los informes clínicos de la valoración pre-anestésica de cada caso y recogida de datos: Programa informático "File Maker Pro, Consulta Anestesia,

NEMO" (servicio de *Anestesiología* del HVBO). Recogida de los siguientes parámetros

(FIGURA IV.6.4.1.2e):

1.- *Análisis Sanguíneo (fecha de realización)*

2.- *Clasificación ASA*

**FIGURA IV.6.4.1.2e:** Informe de valoración preanestésica (en este caso, de un paciente con neoplásica en ángulo hepático del colon)

Servicio de Anestesia y Reanimación Hospital Vega Baja-Orihuela Conselleria de Sanidad		4 de febrero de 2013 Código : LCJ440310V    N° Hª : ██████████ Fecha nacimiento : 10 de marzo de 1944 SIP ██████████	
<b>INFORME PREANESTESICO</b>			
Paciente ██████████, ██████████ Edad 68 años			
Servicio de referencia    Cirugía general/digestiva			
DIAGNÓSTICO		INTERVENCIÓN PROPUESTA ( Electiva o programada )	
NEOPLASIA ANGULO HEPATICO		HEMICOLECTOMIA DCHA.	
DR. ██████████			
EXPLORACION : Peso 82,4 Kg; Talla 168 cm; Desviación peso teórico 17 %; Frec cardíaca 62 lpm.; P.A.S. 130 mmHg; P.A.D. 65 mmHg; aspecto general: BEG.; exploración orofaríngea: Clase II ; .			
ANALITICA : Hto. 41 %; Hb. 12,6 g/dl; Leu. 8,88 x1000/µl; Pl. 252 x1000/µl; ***Fibrinógeno 562 mg/dl.; I. Quick 100 %; T. cefalina 27,2 s.; Glu. 99 mg/dl.; Urea 44 mg/dl.; Crea. 1 mg/dl.; Na 138 mEq/l.; K 5,1 mEq/l.; Colinesterasa 10118 U/l.;			
<b>INFORMES COMPLEMENTARIOS:</b> RX TORAX : TAC TX.CALCIFICACIONES MURALES POR ATEROESCLEROSIS. NO MASAS.NO ADENOPATIAS.. ECG : normal..			
<b>ANTECEDENTES:</b> SIN: conflictos anestésicos familiares, transfusiones previas, alergias conocidas. Quirúrgicos (): ULCERA GASTRICA (HACE 35 AÑOS).ARTROSCOPIA RODILLA DCHA..Anestésicos: anestesia general con complicaciones: en ocasiones con anestesia subaracnoidea sin complicaciones. NO FUMADOR. BEBEDOR Ocasional			

f) *Recogida de los parámetros analíticos sanguíneos de cada caso:* Conocida la fecha de extracción del AS, se procedió a la recogida de los parámetros sanguíneos relevantes para el estudio, a través del programa informático "Dade Behring Servolab" de la Agencia Valenciana de Salud (FIGURA IV.6.4.1.2.f).

**FIGURA IV.6.4.1.2.f:** Fragmento de resultados de AS en un paciente con CCR, donde se aprecia la fecha de realización y la solicitud de la misma para valoración pre-anestésica

Nombre	P	Resultado	Unidades	Rangos	Valid
<b>BIOQUÍMICA</b>					
<b>Bioquímica general</b>					
Glucosa	-	89	mg/dL	70.00 - 110.00	MRM
Urea	↑	46	mg/dL	10.00 - 45.00	MRM
Creatinina (Jaffé modificado)	↑	1.50	mg/dL	0.40 - 1.30	MRM
Calcio	-	8.8	mg/dL	8.20 - 10.50	MRM
Bilirrubina total	-	0.7	mg/dL	0.00 - 1.00	MRM
Aspartato-aminotransferasa (GOT)	-	23	U/L	0.00 - 37.00	MRM
Alanino-aminotransferasa (GPT)	-	23	U/L	0.00 - 42.00	MRM
Gamma-glutamiltanspeptidasa	-	66	U/L	5.00 - 85.00	MRM

**6.4.2.- Grupo “control”**

**6.4.2.1.- Justificación en la selección**

Los sujetos del grupo “control” fueron seleccionados a partir de una población sana y sin antecedentes oncológicos, habiéndose realizado una colonoscopia *bajo sedación* que descartaba la presencia de CCR y con un AS reciente, realizado para la valoración en la consulta de sedación por parte del servicio de *Medicina Intensiva* del HVBO.

a) Justificación de selección de controles a partir de pacientes con realización de colonoscopia bajo sedación: Para la selección de sujetos del grupo “control” , se consultaron las bases de datos informatizadas de realización de colonoscopias del servicio de *Medicina Digestiva* del HVBO.

En dicho servicio existían dos listas en función de la priorización en dos categorías: "urgente" y "ordinaria". A su vez, la lista "ordinaria" se clasificaba en lista de colonoscopias "sin sedación" y "con sedación". La selección de sujetos sobre la lista de colonoscopias ordinaria "sin sedación", no permitía la obtención de AS realizados en un periodo reciente para evaluación adecuado del estado individual a nivel sistémico de inmunovigilancia (debido a que no está adecuadamente estandarizada la solicitud de AS previo a la realización de la colonoscopia, y en los casos de existencia de los mismos, los periodos de realización con respecto a la colonoscopia eran muy variables). En cambio, los sujetos de lista de colonoscopia ordinaria "bajo sedación" sí presentaban en su totalidad, la presencia de un AS realizado en un tiempo relativamente reciente a la realización de la prueba. Dicha circunstancia era debida a que para la evaluación en la consulta externa de sedación del servicio de *Medicina Intensiva*, era requisito obligatoria, la realización de un estudio básico que incluía en todos los casos, la realización de un AS (obtenido con una antelación de entre una y dos semanas).

El autor seleccionó los sujetos del grupo "control" entre los pacientes que se realizaron una colonoscopia ordinaria "bajo sedación" en el HVBO, garantizando así, la certificación de la ausencia de CCR y a su vez, tener disponibles AS recientes a la realización de la colonoscopia en todos los pacientes, que pudieran ser comparados con los AS de los sujetos con CCR, también realizados en un periodo muy reciente previo a la de la intervención quirúrgica, teniendo como finalidad última, la evaluación de los estados de inmunovigilancia sistémica de ambos grupos del estudio (pacientes con y sin CCR).

b) Definición de colonoscopia "bajo sedación" en el HVBO: La demanda asistencial reclama la realización de colonoscopias "bajo sedación" para minimizar el disconfort inherente a la prueba. Para ello, es necesaria una adecuada familiarización con determinados fármacos y un exquisito control de la vía respiratoria. En ciertas

ocasiones, se hace imposible la realización de la colonoscopia bajo la responsabilidad de un único médico, requiriendo el facultativo del servicio de *Medicina Digestiva*, la colaboración de otro facultativo capaz de garantizar la seguridad de la sedación durante la prueba, mientras el primero realiza la colonoscopia.

El autor desea dejar constancia de todas las colonoscopias del HVBO se realizan con sedación y soporte intravenoso farmacológico (habitualmente midazolam y propofol). Sin embargo, en determinados casos y/o pacientes de riesgo, a fin de garantizar un adecuado manejo y control respiratorio, así como para propiciar un adecuado confort durante la realización de la prueba, se solicita la colaboración del Servicio de *Medicina Intensiva*. Es, en este tipo de circunstancias, cuando denominamos colonoscopias "*bajo sedación*"; debiendo dejar clara constancia en este modo de realización de colonoscopias, la presencia y asistencia de un facultativo del servicio de *Medicina Intensiva*. Únicamente en en el listado de realización de colonoscopias ordinarias "*bajo sedación*", el autor del estudio tenía la certeza de tener disponible un AS reciente y previo a la realización de la misma.

c) Indicaciones de colonoscopia bajo sedación en el HVBO: A continuación, se describen los motivos de inclusión en la lista de colonoscopia ordinaria "*bajo sedación*" en el HVBO.

c.1) Pacientes con mala tolerancia a colonoscopia previa: Realizada únicamente por facultativo del servicio de Medicina Digestiva, sin presencia de facultativo del servicio de *Medicina Intensiva* durante la misma, con las siguientes circunstancias: nerviosismo del paciente e intolerancia a la insuflación de aire, dificultad técnica por angulaciones excesivas del colon condicionando molestias importante al paciente, etc.

c.2) Deseo propio del paciente: Bien por antecedentes previos de "discomfort" durante la prueba o por miedo a la misma.

c.3) Pacientes de difícil manejo respiratorio: Pacientes con alto riesgo de desaturación durante la realización de la colonoscopia: obesos, cuelli-cortos, cardio-broncopatías severas, etc.

#### 6.4.2.2.- Proceso de selección

a) Obtención de listado consecutivo de colonoscopias realizadas "bajo sedación" (con asistencia de facultativo médico del servicio de Medicina Intensiva) y con prioridad "ordinaria", durante el periodo de 2009 a 2013 en el HVBO: Programa informático "File Maker Pro, Endoscopias versión 2013, NEMO", del servicio de Medicina Digestiva del HVBO (**FIGURA IV.6.4.1.2.b**).

b) Desestimación de los pacientes que no cumplían los criterios de selección del estudio: Revisión de todos los informes colonoscópicos y anatómo-patológicos (en los casos con realización de polipectomías). Los sujetos reclutados por cumplir los criterios de selección, constituyeron inicialmente el grupo "control".

c) Valoración preliminar de representabilidad de grupo "control" inicial: Realización de análisis preliminar para evaluación de su representabilidad, con respecto al grupo "casos".

d) Emparejamiento de los grupos ("matching"): Emparejamiento por sexo y edad para garantizar la representabilidad entre los dos grupos del estudio. El proceso se describe a continuación:

1.- Cada "caso" (paciente con CCR) debía quedar emparejado con un "control" de igual sexo y edad.

2.- Subclasificación de todos los pacientes del grupo "control" por edad y sexo.

3.- De manera *consecutiva*, se buscó entre los sujetos del grupo "control", a los coincidentes en edad y sexo con un determinado "caso".

a) En los supuestos de presencia de un único sujeto del grupo "control" coincidente en sexo y edad con un sujeto "caso", el primero era seleccionado directamente como sujeto "control".

b) En los supuestos con presencia de varios sujetos del grupo "control" con una misma equivalencia en sexo y edad a un determinado sujeto "caso", se seleccionaron los sujetos "controles" por medio de un muestreo aleatorio simple (empleando la opción "Aleatorización Simple" del programa informático Excel®, Microsoft Office®, versión 12.0).

c) En los supuestos de no existencia de sujetos del grupo "control" con equivalencia en sexo y edad con un determinado sujeto "caso", bien por no coincidencia en el sentido literal o bien porque ya habían sido seleccionados previamente para emparejamientos con otros "casos", se recurrió a la sub-clasificación de "controles" con un año superior al del "caso" en cuestión, hasta poder encontrar un "control" adecuado para el emparejamiento.

e) Obtención del grupo "control" definitivo: Tras el proceso de emparejamiento por sexo y edad, quedó constituido el grupo "control definitivo" para el estudio.

#### 6.4.2.3.- Recogida de datos

A través del listado de valoraciones para sedación de las bases de datos del servicio de *Medicina Intensiva* del HVBO, se accedió a la fecha de realización de los AS para el grupo "control", recogiendo los parámetros analíticos sanguíneos: programa informático "Dade Behring Servolab" de la Agencia Valenciana de Salud (**FIGURA IV.6.4.2.3**).

**FIGURA IV.6.4.2.3:** Fragmento de resultados de AS en un paciente del grupo control, donde se aprecia la fecha de realización y la solicitud de la misma para valoración por el servicio de *Medicina Intensiva* en la consulta de sedación.

Nombre	P	Resultado	Unidades	Rangos	Valid
<b>BIOQUÍMICA</b>					
Bioquímica general					
Glucosa	-	89	mg/dL		MRM
Urea	-	37	mg/dL		MRM
Creatinina (Jaffé modificado)	-	0.90	mg/dL		MRM
Calcio	-	10.3	mg/dL		MRM
Fósforo	-	2.8	mg/dL		MRM
Sodio	-	143	mmol/L		MRM
Potasio	-	4.4	mmol/L		MRM
Cloruro	-	103	mmol/L		MRM
<b>HEMATOLOGÍA</b>					
Hematimetría					
Hemograma					
Leucocitos	-	6.12	10E9/L		AAM
Hemáties	-	5.13	10E12/L		AAM
Hemoglobina	-	161	g/L		AAM
Hematocrito	-	0.480	L/L		AAM
Volumen corpuscular medio	-	93.2	fL		AAM
Hemoglobina corpuscular media	-	31.3	pg		AAM
Conc. hemoglobina corpusc. media	-	336	g/L		AAM
Ancho de la distribución de eritrocitos	-	14.40	%		AAM
Ancho de distribución hemoglobina	-	30.3	g/L		AAM
Hipocromos %	-	0.6	%		AAM
Plaquetas	-	203.0	10E9/L		AAM

### 6.5.- Análisis estadístico

Realizado mediante el programa informático *IBM® SPSS Statistics®*, versión 21.

La descripción de las variables se realizó de la siguiente manera: variables cualitativas, mediante sus frecuencias absolutas y relativas (porcentajes); variables continuas, mediante media, desviación típica y valores mínimo y máximo.

Se consideró la significación estadística en los valores de  $p < 0.05$ .

Durante la consecución del proyecto de investigación, se realizaron los siguientes análisis estadísticos:

1- Estadística descriptiva de distribución de las variables del estudio.

2- Análisis comparativo entre las medias de los parámetros analíticos sanguíneos para ambos grupos: *Prueba T de Student*.

3.- Confección de fórmula matemática probabilística de presencia de CCR en el AS, mediante el empleo de los parámetros analíticos sanguíneos con diferencias significativas entre ambos grupos: *Regresión Logística*.

4.- Sub-análisis en el grupo "casos":

4.1.- Estadística descriptiva de la distribución de determinadas variables clínicas (*sexo, edad, localización tumoral, motivo de solicitud de colonoscopia y escala ASA*), en función del estadio de CCR (AJCC/UICC<sup>45</sup>).

4.2.- Análisis comparativo de las medidas de distribución entre los parámetros del AS y otros parámetros pronósticos reconocidos para el CCR: *estadio AJCC/UICC<sup>45</sup>, pT, pN, grado de diferenciación y grado de componente mucinoso extracelular*. El método estadístico empleado fue *ANOVA univariante*.

## **6.6.- Aspectos éticos**

La realización de este proyecto de investigación fue evaluada y autorizada previamente por el Comité de Ética e Investigación Clínica del HVBO (compartido con el CEIC del Hospital de Elda), con fecha 15 de diciembre de 2014 (**apartado IX.1** de ANEXOS).

El registro completo de los datos de los pacientes está custodiado por el

doctorando de este proyecto.

Para la realización del análisis estadístico, los datos fueron anonimizados.



## V.- RESULTADOS





## 1.- POBLACIÓN DEL ESTUDIO

### 1.1.- Proceso de selección

Tras la selección de los sujetos del estudio en base a los criterios de selección, fueron incluidos **266** pacientes en cada grupo.

Durante el proceso de recogida de datos no hubo pérdidas, pudiéndose evaluar la totalidad de las variables del estudio en todos los sujetos de cada grupo. Dicha circunstancia fue debida a que la totalidad de las variables estaban disponibles en bases informatizadas del HVBO. Se revisaron en total, **1204** historias clínicas de pacientes del HVBO.

#### 1.1.1.- Sujetos desestimados

A continuación, se describen los sujetos que fueron desestimados para el estudio por no cumplir los criterios de selección:

a) Pacientes con CCR: Se desestimaron 54 pacientes de los 320 iniciales, quedando constituido el grupo "casos" del estudio por **266** pacientes (TABLA V.1.1.1.a).

**TABLA V.1.1.1.a:** Tabla que muestra los motivos por los cuales se desestimaron los sujetos con CCR que no cumplían los criterios de selección del estudio

MOTIVO	n	Detalles
Tratamiento antineoplásico prequirúrgico	32	QuimioRDT (x27), RDT (x5)
Antecedentes oncológicos previos	8	Neoplasia CCR (recidiva, x4), cérvix (x2), vesical (x1), laringe (x1)
Cirugía de Urgencia	3	Obstrucción intestinal (x2), Perforación intestinal (x1)
Tratamiento inmunomodulador	9	EPOC (x5), enf. autoinmune (x3), Asma intrínseco (x1)
Otros	2	Fístula colo-vesical (x1), fístula colo-vaginal (x1)
<b>TOTAL</b>		<b>54</b>

b) *Pacientes sin CCR*: Se desestimaron 372 pacientes de los 884 iniciales (**TABLA V.1.1.b**). Tras el proceso de emparejamiento por sexo y edad con el grupo "casos", se desestimaron otros 246 pacientes, quedando constituido el grupo "control inicial" del estudio, por **572** pacientes.

**TABLA V.1.1.1.b:** Tabla que muestra los motivos por los cuales se desestimaron los sujetos sin CCR que no cumplían los criterios de selección del estudio

MOTIVO	n	Detalles
Antec. oncológicos previos	224	Neoplasia CCR (x133), mama (x55), próstata (x11) vesical (x8), ovárica (x6), hematológicas (x5), pulmón (x3), laringe (x2) cérvix (x1)
Antec. Alérgicos*	45	Medicamentosos (x22), Polen (x9), Ácaros (x7), Epitelios animales (x4), Látex (x3)
Enf. Autoinmunes	12	Artritis reumatoide (x4), Colitis Ulcerosa (x2), Esclerodermia (x2), Lupus Eritematoso Sistémico (x2) Enf. de Crohn (x1), Hepatitis autoinmune (x1)
IRC hemodializada	3	
Cirrosis hepática	4	
Tratamiento inmunomodulador	84	EPOC (x48), Asma intrínseco (x21), Rinoconjuntivitis alérgica (x15)
<b>TOTAL</b>		<b>372</b>

\*: Alergias medicamentosas documentadas mediante pruebas de provocación realizadas por el servicio de Alergología del HVBO.

### 1.1.2.- Representabilidad grupo "controles"

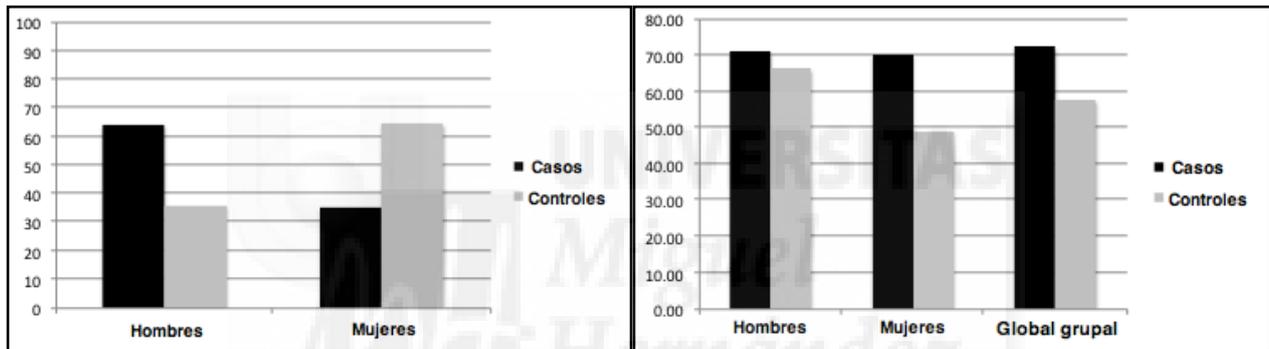
El análisis preliminar entre los sujetos del grupo "control inicial" y los sujetos del grupo "casos", evidenció una mala representabilidad, no siendo comparables ambos grupos por su distinta distribución por sexo y edad.

A continuación, se muestra el análisis preliminar entre la distribución por sexo y edad de ambos grupos (**TABLA V.1.1.2 y FIGURAS V.1.1.2a y V.1.1.2.b**).

**TABLA V.1.12:** La tabla muestra la distribución por sexo y edad entre el grupo "casos" y el grupo "controles" preliminar, evidenciando la disparidad entre ellos

GRUPOS	HOMBRES				MUJERES		
	n	n	%	Edad media	n	%	Edad media
<b>CASOS</b>	266	171	64,29	72,6 ± 11,0	95	35,71	72,0 ± 11,7
<b>CONTROLES</b>	512	181	35,35	69,7 ± 12,5	331	64,65	61,7 ± 13,4

**FIGURAS V.1.1.2.a y V.1.1.2.b:** Las figuras muestra la distribución por sexos (izquierda) y por edad (derecha) entre el grupo "casos" y el grupo "controles" preliminar

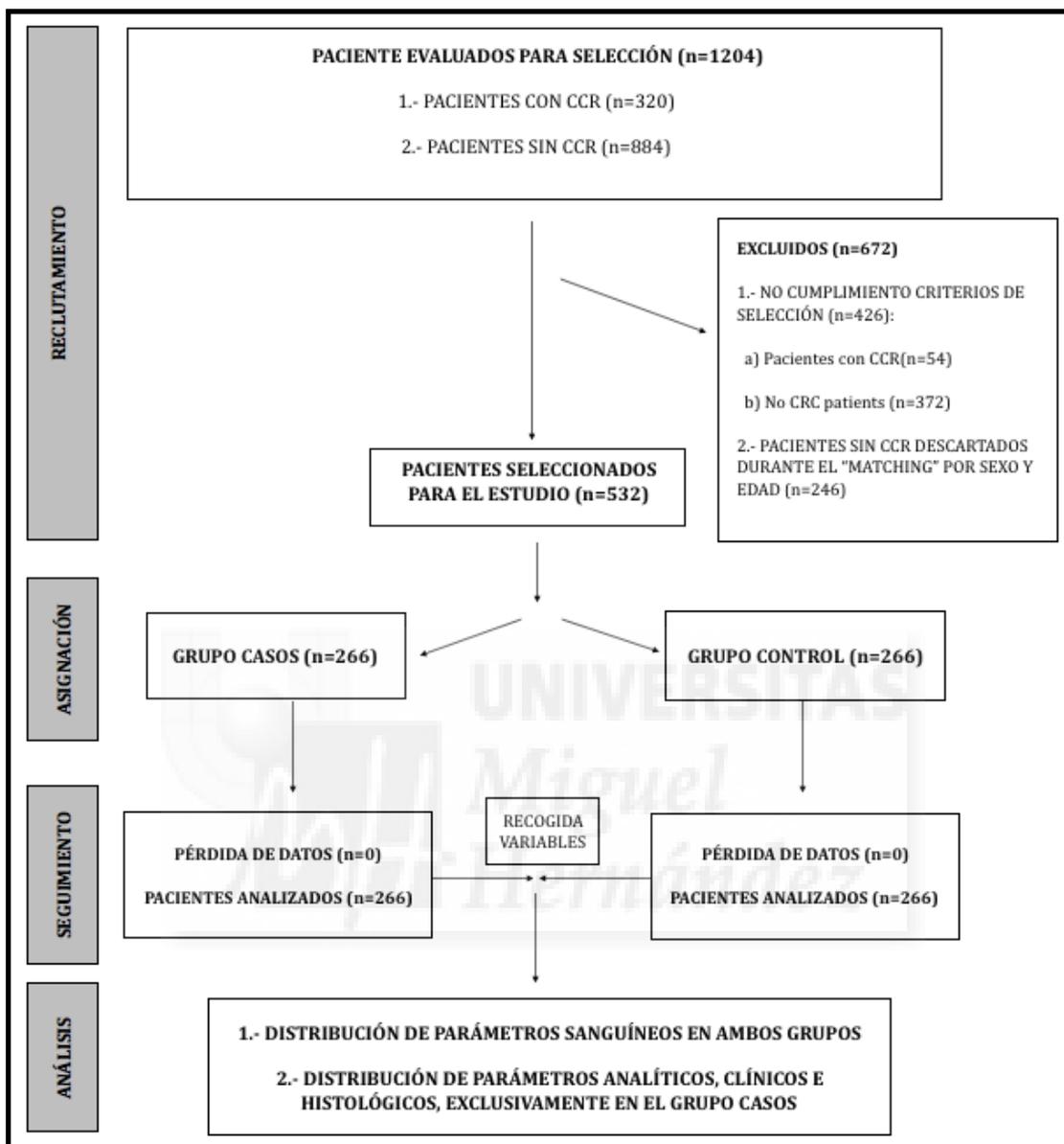


Para garantizar la representatividad entre los grupos del estudio, se procedió a la realización de un emparejamiento ("matching") por sexo y edad entre ambos grupos (véase apartado **IV.6.4.2.2.e**).

Tras este proceso quedó conformado el grupo "control definitivo" del estudio con **266** sujetos (habiendo desestimando 246 sujetos del grupo "control" inicial).

A continuación, se resume el proceso de selección de los sujetos del estudio mediante un diagrama CONSORT (**FIGURA V.1.1.2.c**).

**FIGURA V.1.1.2.c:** Mediante diagrama de flujo basado en las recomendaciones CONSORT 2010<sup>214</sup>, se muestra el proceso de selección de los sujetos del estudio



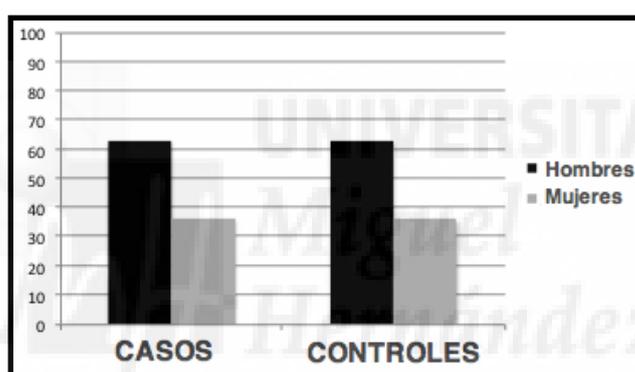
## 2.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

### 2.1.- Características generales de los grupos del estudio

A continuación, mediante tablas de contingencia, se detalla la distribución por sexo y por edad de los grupos del estudio (**TABLAS V.2.1a, V.2.1b FIGURA V.2.1**).

**TABLA V.2.1.a:** Tabla de contingencia que muestra la distribución por sexo en ambos grupos

		HOMBRES	MUJERES	TOTALES
CASOS	n	170	96	266
	%	63,9	36,1	100
CONTROLES	n	170	96	266
	%	63,9	36,1	100
TOTALES	n	340	192	532
	%	63,9	36,1	100

**FIGURA V.2.1:** Figura que muestra la distribución por sexos entre ambos grupos del estudio**TABLA V.2.1.b:** Tabla de contingencia que muestra la distribución por edad en ambos grupos

	N	Media	Desviación Típica	Mínimo	Máximo
CASOS	266	72,40	11,24	32	91
CONTROLES	266	72,62	11,31	32	91
TOTALES	532	72,51	11,26	32	91

A continuación, se muestra la distribución por edad exclusivamente en el grupo casos (**TABLA V.2.1c**).

**TABLA V.2.1.c:** Tabla de contingencia que muestra la distribución por edad en el grupo casos

	N	Media	Desviación Típica	Mínimo	Máximo
HOMBRES	170	73,31	11,30	34	91
MUJERES	96	71,49	12,60	32	89
TOTALES	266	72,40	11,24	32	91

## 2.2.- Distribución de los parámetros sanguíneos en ambos grupos

Realización de *análisis estadístico descriptivo básico* de la distribución de los parámetros sanguíneos, entre los grupos del estudio (**TABLA V.2.2**).

**TABLA V.2.2:** Distribución de los parámetros analíticos entre los grupos del estudio (1/2)

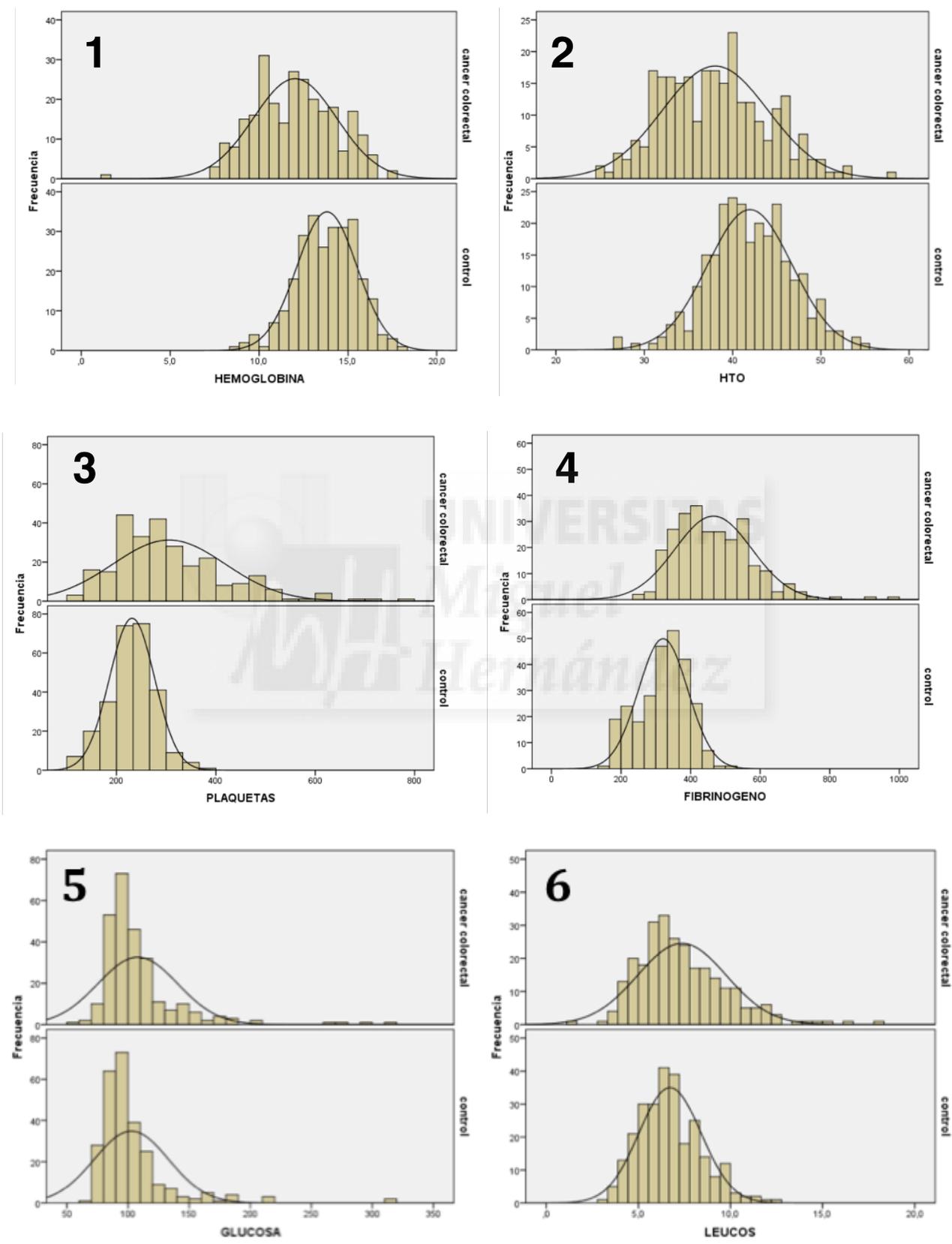
Parámetro	Grupo	Media	Desv. Típica	Mínimo	Máximo	Mediana
Hemoglobina (g/dL)	Casos	12,02	2,34	7,60	17,60	11,90
	Controles	13,81	1,69	8,80	17,90	13,90
Hematocrito (%)	Casos	38,02	5,98	25,00	58,00	38,00
	Controles	41,95	4,79	27,00	55,00	42,00
Plaquetas ( $\times 10^9/L$ )	Casos	305,80	113,21	129,00	776,00	283,00
	Controles	231,26	45,46	106,00	372,00	233,00
Fibrinógeno (g/dL)	Casos	465,62	110,36	264,00	982,00	441,00
	Controles	321,05	70,85	161,00	520,00	328,50
Glucosa (g/dL)	Casos	107,94	32,58	56,00	312,00	99,00
	Controles	102,70	30,45	69,00	315,00	96,00
Leucocitos ( $\times 10^9/L$ )	Casos	7,37	2,40	1,60	18,20	6,97
	Controles	6,72	1,68	3,20	12,50	6,58
Neutrófilos ( $\times 10^9/L$ )	Casos	4,80	2,18	0,96	15,64	4,35
	Controles	3,60	1,17	1,33	7,80	3,48
Linfocitos ( $\times 10^9/L$ )	Casos	2,36	9,31	0,12	153,00	1,71
	Controles	2,94	8,80	0,76	143,00	2,21

**TABLA V.2.2:** Distribución de los parámetros analíticos entre los grupos del estudio (2/2)

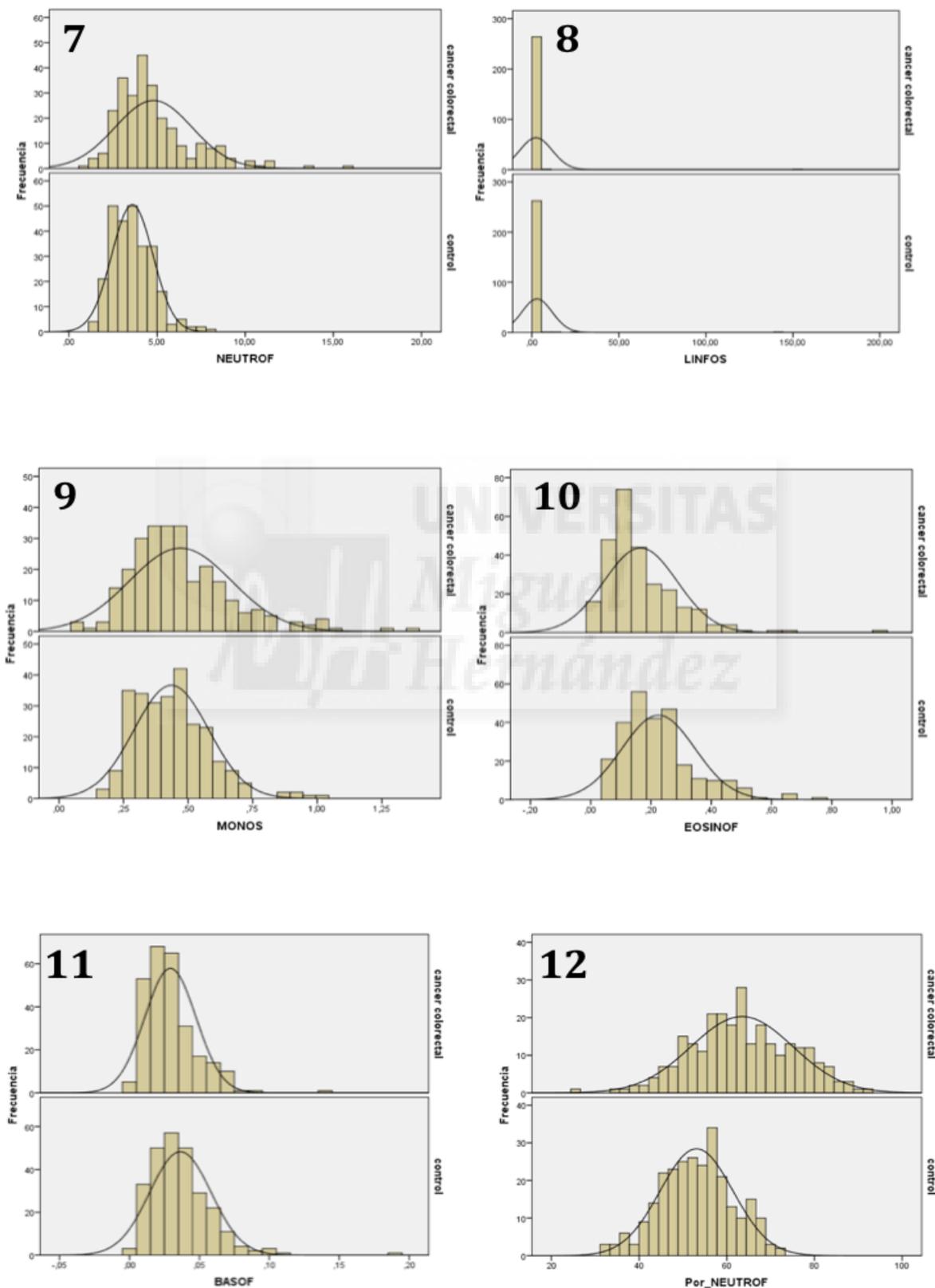
Parámetro	Grupo	Media	Desv. Típica	Mínimo	Máximo	Mediana
<b>Monocitos</b> <b>x10<sup>9</sup>/L</b>	<b>Casos</b>	0,47	0,20	0,01	1,40	0,43
	<b>Controles</b>	0,43	0,14	0,20	1,00	0,43
<b>Eosinófilos</b> <b>x10<sup>9</sup>/L</b>	<b>Casos</b>	0,16	0,12	0,01	0,96	0,13
	<b>Controles</b>	0,23	0,12	0,06	0,74	0,19
<b>Basófilos</b> <b>(x10<sup>9</sup>/L)</b>	<b>Casos</b>	0,03	0,02	0,00	0,14	0,03
	<b>Controles</b>	0,04	0,02	0,00	0,19	0,03
<b>Neutrófilos</b> <b>(%)</b>	<b>Casos</b>	63,47	11,63	26,00	92,00	63,10
	<b>Controles</b>	53,10	8,30	33,00	73,00	53,25
<b>Linfocitos (%)</b>	<b>Casos</b>	25,10	9,91	2,00	51,00	24,95
	<b>Controles</b>	35,31	19,61	15,00	34,50	32,15
<b>Monocitos (%)</b>	<b>Casos</b>	6,91	5,19	1,00	67,00	6,35
	<b>Controles</b>	7,01	5,35	3,00	66,00	6,35
<b>Eosinófilos (%)</b>	<b>Casos</b>	2,33	1,50	0,00	9,60	1,90
	<b>Controles</b>	3,38	1,68	0,00	10,60	2,50
<b>Basófilos (%)</b>	<b>Casos</b>	0,41	0,28	0,00	2,70	0,40
	<b>Controles</b>	0,56	0,43	0,00	4,70	0,40
<b>NLR</b>	<b>Casos</b>	3,44	3,38	0,03	39,75	2,50
	<b>Controles</b>	1,69	0,74	0,02	39,75	1,86
<b>PLR</b>	<b>Casos</b>	213,64	193,95	1,98	2358,33	165,00
	<b>Controles</b>	109,41	39,61	1,58	2359,33	124,41

A continuación, se muestran las curvas de distribución de los distintos parámetros sanguíneos entre los grupos del estudio (**FIGURA V.2.2.1**).

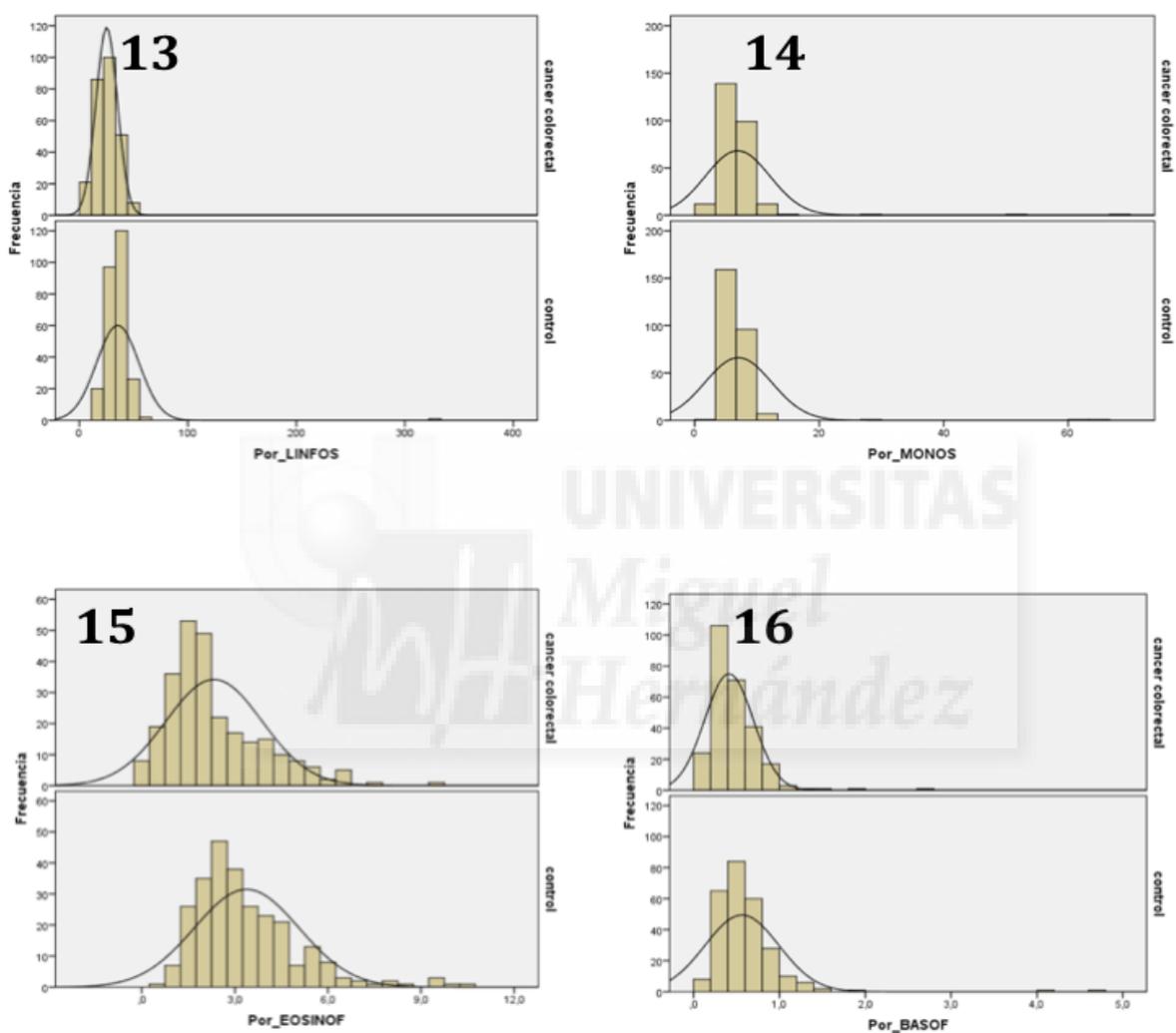
**FIGURA V.2.1.1** Mediante histogramas, se muestra la distribución de los distintos parámetros analíticos sanguíneos en los grupos del estudio. De izquierda a derecha: 1: Hemoglobina; 2: Hematocrito; 3: Plaquetas; 4: Fibrinógeno; 5: Glucosa; 6: Leucocitos.



**FIGURA V.2.1.1** Mediante histogramas, se muestra la distribución de los distintos parámetros analíticos sanguíneos en los grupos del estudio. De izquierda a derecha: 7: *Neutrófilos*; 8: *Linfocitos*; 9: *Monocitos*; 10: *Eosinófilos*; 11: *Basófilos*; 12: *Neutrófilos (%)*.



**FIGURA V.2.1.1** Mediante histogramas, se muestra la distribución de los distintos parámetros analíticos sanguíneos en los grupos del estudio. De izquierda a derecha: 13: *Linfocitos (%)*; 14: *Monocitos (%)*; 15: *Eosinófilos (%)*; 16: *Basófilos (%)*; 17: *NLR*; 18: *PLR*.



## 2.3.- Distribución de los parámetros sanguíneos en el grupo "casos"

### 2.3.1.- En función del estadio de CCR

A continuación, se muestra la distribución de los parámetros analíticos sanguíneos en función del estadio de CCR (AJCC/UICC)<sup>45</sup> (TABLA V.2.3.1).

**TABLA V.2.3.1:** Distribución de parámetros analíticos sanguíneos entre los distintos estadios de CCR (AJCC/UICC), (1/5)

PARÁMETRO	Estadio	n	Media	Desv. Estándar	Mínimo	Máximo
<b>Hemoglobina</b> (g/dL)	0	24	13,67	1,91	9,10	16,40
	1	40	12,84	2,36	8,00	17,60
	2	105	11,62	2,25	7,70	16,40
	3	82	11,62	2,25	7,70	16,40
	4	15	12,01	1,94	8,70	15,60
<b>Hematocrito</b> (%)	0	24	41,83	5,28	31,00	51,00
	1	40	40,15	6,38	27,00	53,00
	2	105	37,37	5,76	27,00	58,00
	3	82	36,64	5,75	25,00	49,00
	4	15	38,33	5,28	39,00	49,00
<b>Plaquetas</b> (x10 <sup>9</sup> /L)	0	24	248,87	66,56	143,00	411,00
	1	40	260,70	81,04	133,00	480,00
	2	105	318,14	116,94	129,00	450,00
	3	82	313,04	11,11	145,00	621,00
	4	15	391,13	148,54	176,00	776,00

**TABLA V.2.3.1:** Distribución de parámetros analíticos sanguíneos entre los distintos estadios de CCR (AJCC/UICC), (2/5)

PARÁMETRO	Estadio	n	Media	Desv. Estándar	Mínimo	Máximo
<b>Fibrinógeno (g/dL)</b>	0	24	248,87	66,56	143,00	411,00
	1	40	429,93	89,08	284,00	604,00
	2	105	318,14	116,94	129,00	713,00
	3	82	487,79	106,82	298,00	925,00
	4	15	535,86	102,36	334,00	682,00
<b>Glucosa (g/dL)</b>	0	24	101,41	14,94	69,00	138,00
	1	40	104,02	25,29	69,00	203,00
	2	105	104,80	24,82	56,00	203,00
	3	82	118,06	45,82	79,00	312,00
	4	15	95,53	15,79	78,00	140,00
<b>Leucocitos (<math>\times 10^9/L</math>)</b>	0	24	5,95	1,51	3,56	9,55
	1	40	6,60	1,75	3,58	10,49
	2	105	7,51	2,38	3,96	18,17
	3	82	7,75	2,72	1,62	14,87
	4	15	8,48	2,02	5,50	11,90
<b>Neutrófilos (<math>\times 10^9/L</math>)</b>	0	24	3,30	0,87	1,58	5,18
	1	40	3,86	1,19	1,63	6,64
	2	105	4,88	2,22	1,55	15,64
	3	82	5,39	2,29	0,96	11,60
	4	15	5,94	2,27	1,78	10,06

**TABLA V.2.3.1:** Distribución de parámetros analíticos sanguíneos entre los distintos estadios de CCR (AJCC/UICC), (3/5)

PARÁMETRO	Estadio	n	Media	Desv. Estándar	Mínimo	Máximo
<b>Linfocitos</b> (x10 <sup>9</sup> /L)	0	24	2,01	0,79	0,95	4,05
	1	40	5,95	2,38	0,69	15,30
	2	105	1,84	0,70	0,12	4,14
	3	82	1,53	0,62	0,28	3,49
	4	15	1,57	0,66	0,60	3,40
<b>Monocitos</b> (x10 <sup>9</sup> /L)	0	24	0,35	0,11	0,17	0,62
	1	40	0,44	0,17	0,22	0,94
	2	105	0,48	0,19	0,07	1,25
	3	82	0,48	0,20	0,07	1,05
	4	15	0,49	0,29	0,18	1,39
<b>Eosinófilos</b> (x10 <sup>9</sup> /L)	0	24	0,13	0,07	0,05	0,34
	1	40	0,18	0,13	0,01	0,63
	2	105	0,16	0,10	0,01	0,48
	3	82	0,16	0,13	0,03	0,96
	4	15	0,17	0,16	0,01	0,65
<b>Basófilos</b> (x10 <sup>9</sup> /L)	0	24	0,02	0,01	0,01	0,07
	1	40	0,03	0,02	0,00	0,14
	2	105	0,03	0,01	0,00	0,09
	3	82	0,02	0,01	0,00	0,07
	4	15	0,02	0,01	0,00	0,06

**TABLA V.2.3.1:** Distribución de parámetros analíticos sanguíneos entre los distintos estadios de CCR (AJCC/UICC), (4/5)

PARÁMETRO	Estadio	n	Media	Desv. Estándar	Mínimo	Máximo
<b>Neutróf</b> (%)	0	24	55,88	8,06	41,20	70,70
	1	40	58,26	8,29	37,90	74,50
	2	105	62,87	11,98	26,00	91,80
	3	82	67,83	10,91	36,00	88,80
	4	15	69,74	13,16	45,00	84,60
<b>Linfocitos</b> (%)	0	24	33,27	6,97	19,80	46,10
	1	40	29,65	8,72	14,30	48,90
	2	105	25,24	9,57	2,40	44,70
	3	82	21,23	9,32	4,50	50,50
	4	15	20,04	9,79	8,00	43,60
<b>Monocitos</b> (%)	0	24	9,42	12,55	3,90	67,00
	1	40	6,83	2,03	3,50	12,10
	2	105	6,61	2,77	1,30	27,80
	3	82	0,48	0,20	0,07	1,05
	4	15	0,49	0,29	0,18	1,39
<b>Eosinóf</b> (%)	0	24	2,18	1,25	0,30	4,70
	1	40	2,68	1,56	0,30	6,00
	2	105	2,27	1,42	0,10	6,60
	3	82	2,25	1,58	0,20	7,50
	4	15	2,38	2,48	0,00	9,60

**TABLA V.2.3.1:** Distribución de parámetros analíticos sanguíneos entre los distintos estadios de CCR (AJCC/UICC), (5/5)

PARÁMETRO	Estadio	n	Media	Desv. Estándar	Mínimo	Máximo
<b>Basóf (%)</b>	0	24	0,55	0,52	0,10	2,70
	1	40	0,43	0,31	0,10	1,90
	2	105	0,42	0,23	0,00	1,20
	3	82	0,36	0,20	0,10	1,00
	4	15	0,30	0,25	0,00	0,80
<b>NLR</b>	0	24	1,81	0,70	0,89	3,56
	1	40	2,06	1,02	0,03	5,21
	2	105	3,50	4,28	0,88	39,75
	3	82	4,31	3,05	0,71	18,29
	4	15	4,52	2,58	1,02	10,16
<b>PLR</b>	0	24	291,78	165,14	96,70	646,66
	1	40	136,81	66,48	1,98	301,44
	2	105	218,12	241,53	57,24	235,83
	3	82	253,63	181,84	49,85	1337,14
	4	15	291,78	165,14	96,70	646,66

### 2.3.2.- En función del pT

A continuación, se muestra la distribución de los parámetros analíticos sanguíneos en función del parámetro pT de CCR (AJCC/UICC)<sup>45</sup> (TABLA V.2.3.2).

**TABLA V.2.3.2:** Distribución de parámetros analíticos sanguíneos entre los distintos pT de CCR (AJCC/UICC), (1/5)

PARÁMETRO	pT	n	Media	Desv. Estándar	Mínimo	Máximo
Hemoglobina	Tis	24	13,68	1,92	9,10	16,40
	T1	11	13,31	1,93	9,30	16,40
	T2	34	12,67	2,49	8,00	17,60
	T3	154	11,74	2,22	1,64	17,60
	T4	43	11,23	2,34	7,70	16,40
Hematocrito	Tis	24	41,83	5,29	31,00	51,00
	T1	11	41,27	4,50	31,00	46,00
	T2	34	39,53	6,80	27,00	53,00
	T3	154	37,51	5,60	27,00	58,00
	T4	43	35,70	5,98	25,00	49,00
Plaquetas	Tis	24	248,88	66,56	143,00	411,00
	T1	11	232,46	63,80	133,00	325,00
	T2	34	258,29	80,04	144,00	480,00
	T3	154	304,98	110,92	129,00	713,00
	T4	43	396,84	118,50	166,00	776,00

**TABLA V.2.3.2:** Distribución de parámetros analíticos sanguíneos entre los distintos pT de CCR (AJCC/UICC), (2/5)

PARÁMETRO	pT	n	Media	Desv. Estándar	Mínimo	Máximo
<b>Fibrinógeno</b>	Tis	24	406,21	100,05	266,00	707,00
	T1	11	413,82	94,53	290,00	604,00
	T2	34	441,29	86,93	284,00	599,00
	T3	154	471,55	113,23	264,00	982,00
	T4	43	510,05	106,07	298,00	687,00
<b>Glucosa</b>	Tis	24	101,42	14,95	69,00	138,00
	T1	11	108,55	20,86	89,00	147,00
	T2	34	103,27	25,06	69,00	203,00
	T3	154	110,17	36,62	56,00	312,00
	T4	43	107,16	32,07	79,00	264,00
<b>Leucocitos</b>	Tis	24	5,96	1,52	3,56	9,55
	T1	11	7,14	1,62	3,61	9,51
	T2	34	6,79	2,03	3,65	11,95
	T3	154	7,65	2,55	1,62	18,17
	T4	43	7,63	2,41	4,24	14,05
<b>Neutrófilos</b>	Tis	24	3,31	0,87	1,58	5,18
	T1	11	4,24	1,19	1,63	5,71
	T2	34	4,07	1,69	1,42	8,88
	T3	154	5,16	2,29	0,96	15,64
	T4	43	5,05	2,38	1,78	11,19

**TABLA V.2.3.2:** Distribución de parámetros analíticos sanguíneos entre los distintos pT de CCR (AJCC/UICC), (3/5)

PARÁMETRO	pT	n	Media	Desv Estándar	Mínimo	Máximo
<b>Linfocitos</b>	Tis	24	2,01	0,79	0,95	4,05
	T1	11	15,86	45,49	1,33	15,300
	T2	34	1,91	0,71	0,69	4,26
	T3	154	1,73	0,96	0,12	9,76
	T4	43	1,73	0,66	0,60	3,40
<b>Monocitos</b>	Tis	24	0,35	0,11	0,17	0,62
	T1	11	0,46	0,15	0,26	0,75
	T2	34	0,45	0,19	0,22	0,94
	T3	154	0,49	0,20	0,07	1,25
	T4	43	0,47	0,24	0,18	1,39
<b>Eosinófilos</b>	Tis	24	0,13	0,08	0,05	0,34
	T1	11	0,17	0,11	0,06	0,43
	T2	34	0,18	0,13	0,01	0,63
	T3	154	0,17	0,12	0,01	0,96
	T4	43	0,15	0,13	0,01	0,65
<b>Basófilos</b>	Tis	24	0,03	0,02	0,01	0,07
	T1	11	0,03	0,01	0,01	0,05
	T2	34	0,03	0,02	0,00	0,14
	T3	154	0,03	0,02	0,00	0,09
	T4	43	0,03	0,02	0,00	0,07

**TABLA V.2.3.2:** Distribución de parámetros analíticos sanguíneos entre los distintos pT de CCR (AJCC/UICC), (4/5)

PARÁMETRO	pT	n	Media	Desv Estándar	Mínimo	Máximo
<b>Neutróf (%)</b>	Tis	24	55,89	8,06	41,20	70,70
	T1	11	58,91	9,03	42,70	70,90
	T2	34	58,92	10,30	36,00	85,30
	T3	154	65,68	11,66	26,00	91,80
	T4	43	64,53	12,05	44,90	84,60
<b>Linfos (%)</b>	Tis	24	33,28	6,97	19,80	46,10
	T1	11	29,77	8,51	20,60	47,60
	T2	34	29,28	10,02	10,20	50,50
	T3	154	22,69	9,28	2,40	44,70
	T4	43	24,69	10,20	8,00	44,50
<b>Monocit (%)</b>	Tis	24	8,43	12,56	3,90	67,00
	T1	11	6,56	1,88	4,00	10,40
	T2	34	6,71	2,09	3,30	12,10
	T3	154	6,92	4,48	1,30	52,00
	T4	43	6,25	2,07	1,90	13,30
<b>Eosinóf (%)</b>	Tis	24	2,18	1,25	0,30	4,70
	T1	11	2,27	1,28	1,00	5,60
	T2	34	2,54	1,51	0,30	6,00
	T3	154	2,36	1,56	0,10	7,50
	T4	43	2,15	1,78	0,00	9,60

**TABLA V.2.3.2:** Distribución de parámetros analíticos sanguíneos entre los distintos pT de CCR (AJCC/UICC), (5/5)

PARÁMETRO	pT	n	Media	Desv Estándar	Mínimo	Máximo
<b>Basóf (%)</b>	Tis	24	0,56	0,52	0,10	2,70
	T1	11	0,37	0,24	0,10	0,90
	T2	34	0,45	0,32	0,10	1,90
	T3	154	0,40	0,23	0,00	1,20
	T4	43	0,37	0,22	0,00	0,80
<b>NLR</b>	Tis	24	1,82	0,71	0,89	3,57
	T1	11	1,87	0,93	0,03	3,28
	T2	34	2,45	1,51	0,71	8,40
	T3	154	4,01	4,05	0,23	39,75
	T4	43	3,51	2,42	1,01	10,17
<b>PLR</b>	Tis	24	136,64	53,21	70,62	283,45
	T1	11	98,73	39,46	1,98	144,37
	T2	34	150,69	65,33	67,42	301,45
	T3	154	233,90	234,75	39,96	2358,33
	T4	43	263,25	131,29	77,91	646,67

### 2.3.3.- En función del pN

A continuación, se muestra la distribución de los parámetros analíticos sanguíneos en función del pN de CCR (AJCC/UICC)<sup>45</sup> (TABLA V.2.3.3).

**TABLA V.2.3.3:** Distribución de parámetros analíticos sanguíneos entre los distintos pN de CCR (AJCC/UICC), (1/3)

PARÁMETRO	pN	n	Media	Desv Estándar	Mínimo	Máximo
Hemoglobina	0	172	12,21	2,45	1,64	17,6
	1	62	11,77	2,25	8	16,4
	2	32	11,47	1,82	7,7	14,7
Hto	0	172	38,65	6,20	27	58
	1	62	37,18	5,82	25	49
	2	32	36,19	4,58	25	45
Plaquetas	0	172	293,41	104,21	129	713
	1	62	320,05	121,55	140	776
	2	32	345,68	135,33	148	623
Fibrinógeno	0	172	451,04	109,66	264	982
	1	62	479,95	98,80	298	810
	2	32	520,07	119,74	334	925
Glucosa	0	172	103,77	23,27	56	203
	1	62	119,23	45,76	78	312
	2	32	107,23	40,14	80	297
Leucocitos	0	172	7,11	2,25	3,56	18,17
	1	62	7,88	2,79	1,62	14,87
	2	32	7,82	2,21	3,96	12,33

**TABLA V.2.3.3:** Distribución de parámetros analíticos sanguíneos entre los distintos pN de CCR (AJCC/UICC), (2/3)

PARÁMETRO	pN	n	Media	Desv Estándar	Mínimo	Máximo
<b>Neutrófilos</b>	0	172	4,39	2,01	1,55	15,64
	1	62	5,54	2,46	0,96	11,6
	2	32	5,59	2,01	2,64	10,08
<b>Linfocitos</b>	0	172	2,83	11,56	0,12	153
	1	62	1,53	0,60	0,28	2,95
	2	32	1,52	0,69	0,5	3,49
<b>Monocitos</b>	0	172	0,47	0,19	0,17	1,25
	1	62	0,47	0,19	0,07	0,99
	2	32	0,49	0,23	0,08	1,39
<b>Eosinófilos</b>	0	172	0,17	0,11	0,01	0,63
	1	62	0,17	0,14	0,03	0,96
	2	32	0,16	0,14	0,01	0,65
<b>Basófilos</b>	0	172	0,03	0,02	0	0,14
	1	62	0,03	0,02	0	0,07
	2	32	0,02	0,02	0	0,06
<b>Neutrófil (%)</b>	0	172	60,41	11,05	26	91,8
	1	62	68,59	10,10	36	87,7
	2	32	69,65	11,51	49,6	88,8
<b>Linfos (%)</b>	0	172	27,66	9,64	2,4	48,9
	1	62	20,64	8,47	4,5	50,5
	2	31	20,12	9,26	8	40,7

**TABLA V.2.3.3:** Distribución de parámetros analíticos sanguíneos entre los distintos pN de CCR (AJCC/UICC), (3/3)

PARÁMETRO	pN	n	Media	Desv Estándar	Mínimo	Máximo
<b>Monocit (%)</b>	0	172	7,02	5,20	2,3	67
	1	62	6,96	6,11	1,5	52
	2	32	6,34	2,52	1,3	13,3
<b>Eosinóf (%)</b>	0	172	2,40	1,46	0,1	6,6
	1	62	2,26	1,58	0,2	7,5
	2	32	2,14	1,96	0	9,6
<b>Basóf (%)</b>	0	172	0,45	0,31	0	2,7
	1	62	0,37	0,20	0,1	0,9
	2	32	0,30	0,19	0	0,8
<b>NLR</b>	0	172	2,91	3,50	0,03	39,75
	1	62	4,38	3,13	0,71	18,29
	2	32	4,49	2,54	1,37	11,14
<b>PLR</b>	0	172	185,60	195,35	1,98	2358,33
	1	62	261,99	200,30	80,00	1337,14
	2	32	268,08	141,87	49,86	646,67

### 2.3.4.- En función del grado de diferenciación

A continuación, se muestra la distribución de los parámetros analíticos sanguíneos en función del grado de diferenciación de CCR<sup>45</sup> (TABLA V.2.3.4).

**TABLA V.2.3.4:** Distribución de parámetros analíticos sanguíneos entre los distintos grados de diferenciación de CCR (AJCC/UICC), (1/3).

(G1: Bien diferenciado; G2: Grado intermedio; 3: Pobrementemente diferenciado)

PARÁMETRO	G	n	Media	Desv Estándar	Mínimo	Máximo
Hemoglobina	1	46	12,53	2,14	7,6	16,5
	2	188	11,99	2,36	1,64	17,6
	3	32	11,45	2,45	7,7	16,4
Hto	1	46	39,74	5,98	27	52
	2	188	37,89	5,90	25	58
	3	32	36,31	6,09	26	50
Plaquetas	1	46	292,52	116,79	129	699
	2	188	301,15	108,59	131	713
	3	32	352,19	126,54	166	776
Fibrinógeno	1	46	433,61	96,57	266	599
	2	188	466,44	114,67	264	982
	3	32	506,84	89,35	362	682
Glucosa	1	46	105,11	33,28	69	278
	2	188	109,80	34,31	56	312
	3	32	101,13	16,68	79	148
Leucocitos	1	46	6,87	2,65	3,56	18,17
	2	188	7,40	2,27	1,62	16,32
	3	32	7,88	2,70	4,82	13,38

**TABLA V.2.3.4:** Distribución de parámetros analíticos sanguíneos entre los distintos grados de diferenciación de CCR (AJCC/UICC), (2/3).

(G1: Bien diferenciado; G2: Grado intermedio; 3: Pobremente diferenciado)

PARÁMETRO	G	n	Media	Desv Estándar	Mínimo	Máximo
Neutrófilos	1	46	4,36	2,42	1,58	15,64
	2	188	4,80	2,01	0,96	13,47
	3	32	5,42	2,65	1,78	10,13
Linfocitos	1	46	5,24	22,31	0,6	153
	2	188	1,79	0,74	0,28	4,26
	3	32	1,61	0,71	0,12	3,35
Monocitos	1	46	0,45	0,19	0,17	1,04
	2	188	0,48	0,20	0,07	1,39
	3	32	0,47	0,20	0,18	1,05
Eosinófilos	1	46	0,15	0,10	0,02	0,48
	2	188	0,17	0,13	0,01	0,96
	3	32	0,15	0,09	0,02	0,35
Basófilos	1	46	0,03	0,02	0	0,09
	2	188	0,03	0,02	0	0,14
	3	32	0,02	0,01	0	0,05
Neutrof (%)	1	46	61,18	10,74	41,5	86,1
	2	188	63,44	11,31	26	90,2
	3	32	66,94	14,02	41,2	91,8

**TABLA V.2.3.4:** Distribución de parámetros analíticos sanguíneos entre los distintos grados de diferenciación de CCR (AJCC/UICC), (3/3)

(G1: Bien diferenciado; G2: Grado intermedio; G3: Pobremente diferenciado)

PARÁMETRO	G	n	Media	Desv Estándar	Mínimo	Máximo
<b>Linfocit (%)</b>	1	46	27,38	9,60	7,2	47,6
	2	188	24,96	9,52	4,5	50,5
	3	32	22,65	12,08	2,4	46,1
<b>Monocit (%)</b>	1	46	6,66	1,76	3,9	10,4
	2	188	7,10	6,06	1,3	67
	3	32	6,15	1,79	1,9	9,8
<b>Eosinóf (%)</b>	1	46	2,30	1,41	0,2	6
	2	188	2,38	1,62	0	9,6
	3	32	2,05	1,36	0,3	5,6
<b>Basóf (%)</b>	1	46	0,46	0,42	0,04	2,7
	2	188	0,42	0,25	0,1	1,9
	3	32	0,29	0,18	0	0,8
<b>NLR</b>	1	46	2,76	2,30	0,03	11,94
	2	18	3,34	2,60	0,71	18,29
	3	3	5,03	6,76	0,89	39,75
<b>PLR</b>	1	46	171,25	86,91	1,98	470,67
	2	188	207,43	154,00	49,86	1337,14
	3	32	311,06	393,50	79,78	2358,33

### 2.3.5.- En función del componente mucinoso extracelular

A continuación, se muestra la distribución de los parámetros analíticos sanguíneos en función de la presencia de diferenciación mucinosa extracelular<sup>45</sup> (TABLA V.2.3.5).

**TABLA V.2.3.5:** Distribución de parámetros analíticos sanguíneos en función de la presencia de diferenciación mucinosa extracelular (1/3)

PARÁMETRO	Componente mucinoso extracelular	n	% sobre grupo	Media	Desviación típ.
<b>Hemoglobina</b>	<50 %	201	75,56	38,44	6,03
	>50%	65	24,44	36,74	5,69
<b>Hto</b>	<50 %	201	75,56	12,17	2,36
	>50%	65	24,44	11,55	2,22
<b>Plaquetas</b>	<50 %	201	75,56	297,75	110,67
	>50%	65	24,44	330,69	118,14
<b>Fibrinógeno</b>	<50 %	201	75,56	461,96	108,71
	>50%	65	24,44	476,95	115,47
<b>Glucosa</b>	<50 %	201	75,56	107,32	31,11
	>50%	65	24,44	109,88	36,92
<b>Leucocitos</b>	<50 %	201	75,56	7,29	2,37
	>50%	65	24,44	7,60	2,49
<b>Neutrófilos</b>	<50 %	201	75,56	4,69	2,14
	>50%	65	24,44	5,14	2,30
<b>Linfocitos</b>	<50 %	201	75,56	2,59	10,70
	>50%	65	24,44	1,66	0,64

**TABLA V.2.3.5:** Distribución de parámetros analíticos sanguíneos en función de la presencia de diferenciación mucinosa extracelular (2/3)

PARÁMETRO	Componente mucinoso extracelular	n	% sobre grupo	Media	Desviación típ.
<b>Monocitos</b>	<50 %	201	75,56	0,48	0,20
	>50%	65	24,44	0,44	0,17
<b>Eosinófilos</b>	<50 %	201	75,56	0,17	0,12
	>50%	65	24,44	0,15	0,12
<b>Basófilos</b>	<50 %	201	75,56	0,03	0,02
	>50%	65	24,44	0,03	0,02
<b>Neutróf (%)</b>	<50 %	201	75,56	62,63	11,51
	>50%	65	24,44	66,05	11,69
<b>Linfocit (%)</b>	<50 %	201	75,56	25,69	9,99
	>50%	65	24,44	23,28	9,51
<b>Monocit (%)</b>	<50%	201	75,56	6,95	4,91
	>50%	65	24,44	6,76	6,00
<b>Eosinóf (%)</b>	<50%	201	75,56	2,36	1,48
	>50%	65	24,44	2,24	1,77
<b>Basóf (%)</b>	<50%	201	75,56	0,42	0,30
	>50%	65	24,44	0,38	0,23

**TABLA V.2.3.5:** Distribución de parámetros analíticos sanguíneos en función de la presencia de diferenciación mucinosa extracelular (3/3)

PARÁMETRO	Diferenciación mucinosa extracelular	n	% sobre grupo	Media	Desviación típ.
NLR	<50%	201	75,56	3,36	3,63
	>50%	65	24,44	3,71	2,45
PLR	<50%	201	75,56	204,34	197,47
	>50%	65	24,44	242,43	181,06

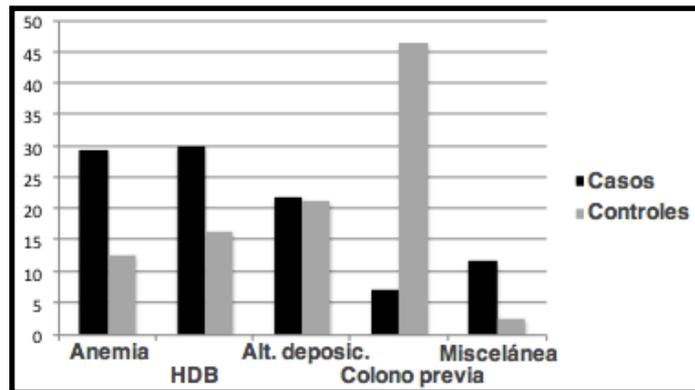
#### **2.4.- Distribución del motivo de solicitud de colonoscopia en ambos grupos**

A continuación se muestra la distribución de los distintos motivos de solicitud de colonoscopia en ambos grupos (**TABLA V.2.4 y FIGURA V.2.4**).

**TABLA V.2.4:** Distribución de los distintos motivos de solicitud de colonoscopia en ambos grupos

MOTIVO SOLICITUD COLONOSCOPIA	CASOS		CONTROLES	
	n	%	n	%
Anemia	78	29,32	34	12,78
Rectorragia	80	30,08	44	16,54
Alteraciones deposicionales	58	21,80	57	21,43
Colonoscopia previa	19	7,14	124	46,62
Miscelánea	31	11,65	7	2,63
<b>Total</b>	<b>266</b>	<b>100,00</b>	<b>266</b>	<b>100,00</b>

**FIGURA V.2.4:** Histograma que muestra la distribución (en valores relativos, %) de los distintos motivos de solicitud de colonoscopia en ambos grupos del estudio



**2.5.- Distribución de parámetros relativos a la historia clínica en el grupo**

**“casos”**

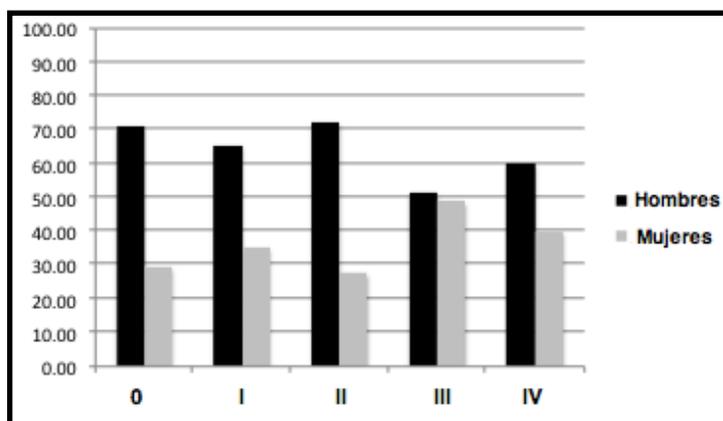
**2.5.1.- Distribución de las variables sexo y edad en función del estadio**

A continuación, se muestra la distribución de las variables *sexo* y *edad* en función estadio pTNM (TABLA V.2.5.1 y FIGURAS V.2.5.1.a y V.2.5.1.b).

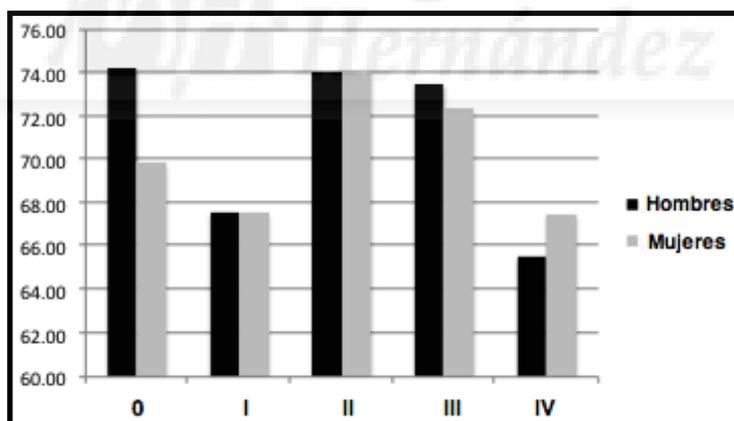
**TABLA V.2.5.1:** Tabla de distribución de las variables sexo y edad en función del estadio de CCR.

ESTADIO	HOMBRES			MUJERES			GLOBAL		
	n	%	Edad media	n	%	Edad media	n	%	Edad media
0	17	70,83	74,21	7	29,17	69,85	24	9,02	73,03
I	26	65,00	67,57	14	35,00	67,57	40	15,04	67,70
II	76	72,38	74,06	29	27,62	74,17	105	39,47	74,09
III	42	51,22	73,54	40	48,78	72,35	82	30,83	72,96
IV	9	60,00	77,17	6	40,00	73,51	15	5,64	74,22
<b>Total</b>	170	100,00	73,31	96	100,00	71,49	266	100,00	72,40

**FIGURA V.2.5.1.a** Histograma que muestra la distribución del sexo (en valores relativos) en función del estadio de CCR.



**FIGURA V.2.5.1.b:** Histograma que muestra la edad media en función del estadio de CCR, teniendo en cuenta la distribución por sexos

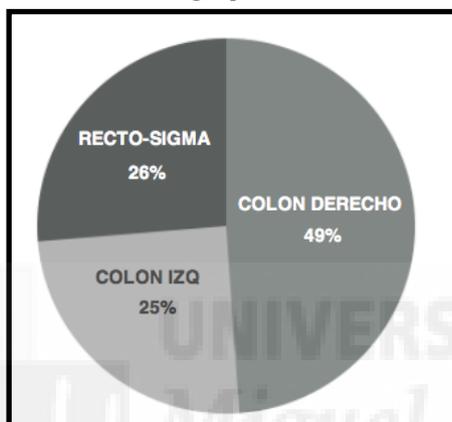


## 2.5.2.- Distribución de la localización tumoral

### 2.5.2.1.- Generalidades

A continuación, se muestra la distribución de la localización tumoral entre los sujetos del "grupo casos" del estudio (FIGURA V.2.5.2.1).

**FIGURA V.2.5.2.1:**Diagrama de superficie que muestra la distribución en función de su localización, de la neoplasia colorrectal en el grupo casos.



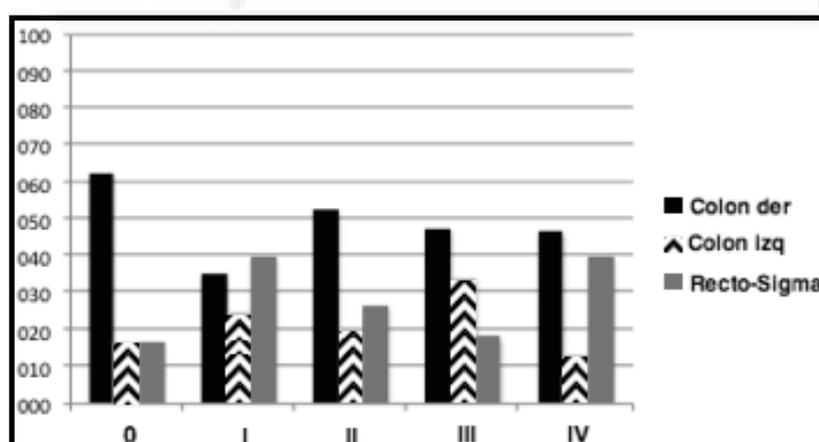
### 2.5.2.1.- En función del estadio

A continuación, se muestra la distribución de la localización tumoral, en función del estadio pTNM, entre los sujetos del "grupo casos" del estudio (TABLA V.2.5.2.1 y FIGURA V.2.5.2.1).

**TABLA V.2.5.2.1:** Tabla de distribución de las distintas localizaciones de la neoplasia colorrectal en función del estadio pTNM entre los sujetos del grupo casos del estudio

ESTADIO	LOCALIZACIÓN NEOPLASIA COLORRECTAL							
	Colon derecho		Colon izquierdo		Recto Sigma		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0	15	62,50	4	16,67	5	16,67	24	100,00
I	14	35,00	10	25,00	16	40,00	40	100,00
II	55	52,38	22	20,95	28	26,67	105	100,00
III	39	47,56	28	34,15	15	18,29	82	100,00
IV	7	46,67	2	13,33	6	40,00	15	100,00
<b>Total</b>	130	48,87	66	24,81	70	26,31	266	100,00

**FIGURA V.2.5.2.1** Histograma que muestra la distribución de la localización de la neoplasia colorrectal (en valores relativos) en función del estadio pTNM entre los sujetos del grupo casos del estudio.



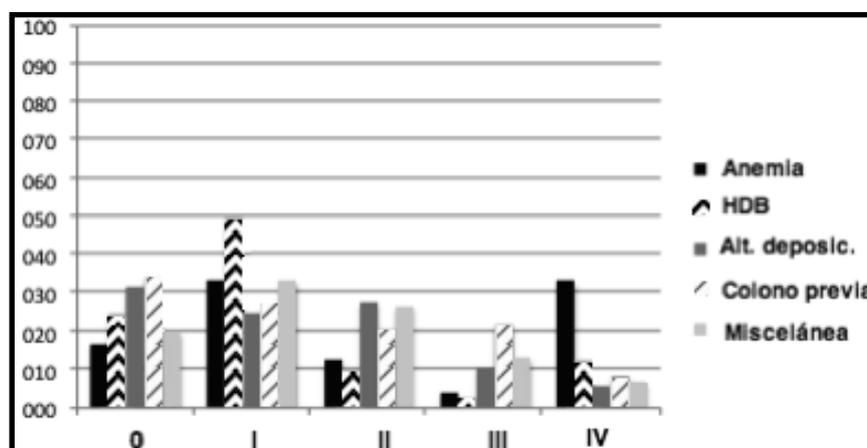
### 2.5.3.- Distribución del motivo de realización de colonoscopia en función del estadio

A continuación, se muestran la distribución del motivo de realización de colonoscopia, en función del estadio pTNM (TABLA V.2.5.3 y FIGURA V.2.5.3).

**TABLA V.2.5.3:** Tabla de distribución de los distintos motivos de solicitud de colonoscopia, en función del estadio pTNM

ESTADIO	MOTIVO REALIZACIÓN COLONOSCOPIA											
	Anemia a estudio		HDB		Alteraciones deposicionales		Colonoscopia previa		Miscelánea		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	Total	%
0	4	16,67	8	33,33	3	12,50	1	4,17	8	33,33	24	100,00
I	10	25,00	20	50,00	4	10,00	1	2,50	5	12,50	40	100,00
II	33	31,43	26	24,76	29	27,62	11	10,48	6	5,71	105	100,00
III	28	34,15	22	26,83	17	20,73	8	21,95	7	8,54	82	100,00
IV	3	20,00	5	33,33	4	26,67	2	13,33	1	6,67	15	100,00

**FIGURA V.2.5.3:** Histograma que muestra la distribución de los distintos motivos de realización de colonoscopia (en valores relativos) en función del estadio pTNM



**2.5.4.- Distribución del riesgo anestésico ASA en función del estadio**

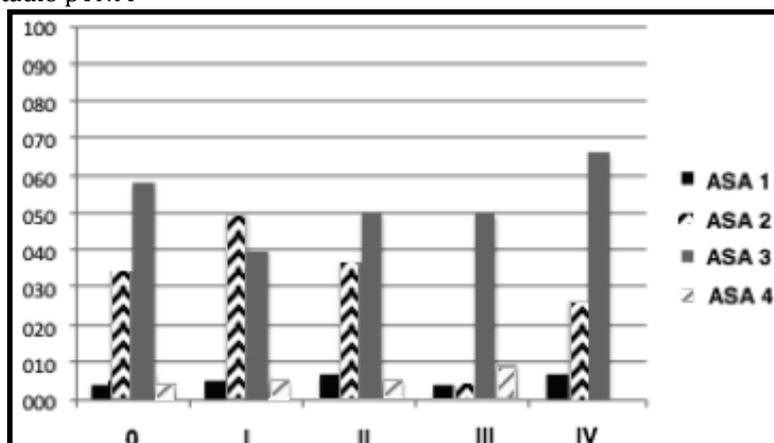
A continuación se muestra la distribución del riesgo anestésico ASA en función del estadio pTNM (TABLA V.2.5.4 y FIGURA V.2.5.4).

**TABLA V.2.5.4:** Tabla de distribución del riesgo anestésico ASA entre función del estadio pTNM

ESTADIO	ASA 1		ASA 2		ASA 3		ASA 4		TOTAL
	n	%	n	%	n	%	n	%	
0	1	4,17	8	33,33	14	58,33	1	4,17	24
I	2	5,00	20	50,00	16	40,00	2	5,00	40
II	7	6,67	39	37,14	53	50,48	6	5,71	105
III	3	3,66	30	3,66	41	50,00	8	9,76	82
IV	1	6,67	4	26,67	10	66,67	0	0,00	15
<b>Total</b>	<b>14</b>		<b>101</b>		<b>134</b>		<b>17</b>		<b>266</b>



**FIGURA V.2.5.4:** Histograma de distribución del riesgo anestésico ASA (valores relativos en %) función del estadio pTNM



### 3.- ESTADÍSTICA ANALÍTICA

#### 3.1.- Análisis comparativo de medias de parámetros sanguíneos entre ambos

##### grupos

El análisis comparativo estadístico entre las medias de los diferentes parámetros sanguíneos en ambos grupos, fue realizado mediante la prueba *T de Student* (TABLA V.3.1).

**TABLA V.3.1:** Prueba T Student entre los parámetros analíticos sanguíneos de los grupos del estudio. Sobreimpresionado en **negrita** y fondo gris se muestran los parámetros en los que se alcanzó diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). (1/6)

		Prueba de Levene (para la igualdad de varianzas)		Prueba T (para la igualdad de medias)					
		F	Sig.	t	gl	Signif. bilateral, p valor	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	IC (95%)
<b>Hemoglobina</b>	Se han asumido varianzas iguales	28,665	0	-10,148	530	(p<0,001)	-1,795	0,177	-2,142
	No se han asumido varianzas iguales			-10,148	482,028	<b>(p&lt;0,001)</b>	-1,795	0,177	-2,142
<b>Hematocrito</b>	Se han asumido varianzas iguales	14,381	0	-8,358	530	(p<0,001)	-3,929	0,47	-4,852
	No se han asumido varianzas iguales			-8,358	505,782	<b>(p&lt;0,001)</b>	-3,929	0,47	-4,852
<b>Plaquetas</b>	Se han asumido varianzas iguales	119,477	0	9,966	530	(p<0,025)	74,538	7,48	59,844
	No se han asumido varianzas iguales			9,966	348,247	<b>(p&lt;0,025)</b>	74,538	7,48	59,827

**TABLA V.3.1:** Prueba T Student entre los parámetros analíticos sanguíneos de los grupos del estudio. Sobreimpresionado en **negrita** y fondo gris se muestran los parámetros en los que se alcanzó diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). (2/6)

		Prueba de Levene (para la igualdad de varianzas)		Prueba T (para la igualdad de medias)					
		F	Sig.	t	gl	Signif. bilateral, p valor	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	IC (95%)
<b>Fibrinógeno</b>	Se han asumido varianzas iguales	40,768	0	17,98	530	( $p < 0,001$ )	144,579	8,041	128,782
	No se han asumido varianzas iguales			17,98	451,70 2	<b>(<math>p &lt; 0,001</math>)</b>	144,579	8,041	128,776
<b>Glucosa</b>	Se han asumido varianzas iguales	1,06	0,304	1,918	530	$p = 0,056$	5,244	2,734	-0,126
	No se han asumido varianzas iguales			1,918	527,62 3	$p = 0,056$	5,244	2,734	-0,126
<b>Leucocitos</b>	Se han asumido varianzas iguales	21,442	0	3,598	530	( $p < 0,05$ )	0,647	0,179	0,293
	No se han asumido varianzas iguales			3,598	475,13 1	<b>(<math>p &lt; 0,05</math>)</b>	0,647	0,179	0,293
<b>Neutrófilos</b>	Se han asumido varianzas iguales	47,366	0	7,928	530	( $p < 0,025$ )	1,202	0,151	0,904
	No se han asumido varianzas iguales			7,928	405,12 2	<b>(<math>p &lt; 0,025</math>)</b>	1,202	0,151	0,904

**TABLA V.3.1:** Prueba T Student entre los parámetros analíticos sanguíneos de los grupos del estudio. Sobreimpresionado en **negrita** y fondo gris se muestran los parámetros en los que se alcanzó diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). (3/6)

		Prueba de Levene (para la igualdad de varianzas)		Prueba T (para la igualdad de medias)					
		F	Sig.	t	gl	Signif. bilateral, p valor	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	IC (95%)
<b>Leucocitos</b>	Se han asumido varianzas iguales	21,442	0	3,598	530	( $p < 0,05$ )	0,647	0,179	0,293
	No se han asumido varianzas iguales			3,598	475,131	<b>(<math>p &lt; 0,05</math>)</b>	0,647	0,179	0,293
<b>Neutrófilos</b>	Se han asumido varianzas iguales	47,366	0	7,928	530	( $p < 0,025$ )	1,202	0,151	0,904
	No se han asumido varianzas iguales			7,928	405,122	<b>(<math>p &lt; 0,025</math>)</b>	1,202	0,151	0,904
<b>Linfocitos</b>	Se han asumido varianzas iguales	0,021	0,884	-0,739	530	0,46	-0,58	0,785	-2,124
	No se han asumido varianzas iguales			-0,739	528,361	0,46	-0,58	0,785	-2,124
<b>Monocitos</b>	Se han asumido varianzas iguales	12,878	0	2,354	530	( $p < 0,025$ )	0,035	0,015	0,005
	No se han asumido varianzas iguales			2,354	485,906	<b>(<math>p &lt; 0,025</math>)</b>	0,035	0,015	0,005

**TABLA V.3.1:** Prueba T Student entre los parámetros analíticos sanguíneos de los grupos del estudio. Sobreimpresionado en **negrita** y fondo gris se muestran los parámetros en los que se alcanzó diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). (4/6)

		Prueba de Levene (para la igualdad de varianzas)		Prueba T (para la igualdad de medias)					
		F	Sig.	t	gl	Signif. bilateral, p valor	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	IC (95%)
<b>Eosinófilos</b>	Se han asumido varianzas iguales	0,357	0,55	-5,656	530	<b>(p&lt;0,05)</b>	-0,059	0,01	-0,08
	No se han asumido varianzas iguales			-5,656	530	(p<0,05)	-0,059	0,01	-0,08
<b>Basófilos</b>	Se han asumido varianzas iguales	5,52	0,019	-4,071	530	(p<0,05)	-0,007	0,002	-0,01
	No se han asumido varianzas iguales			-4,071	513,508	<b>(p&lt;0,05)</b>	-0,007	0,002	-0,01
<b>Neutróf (%)</b>	Se han asumido varianzas iguales	26,031	0	11,839	530	(p<0,025)	10,37	0,876	8,65
	No se han asumido varianzas iguales			11,839	479,383	<b>(p&lt;0,025)</b>	10,37	0,876	8,649

**TABLA V.3.1:** Prueba T Student entre los parámetros analíticos sanguíneos de los grupos del estudio. Sobreimpresionado en **negrita** y fondo gris se muestran los parámetros en los que se alcanzó diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). (5/6)

		Prueba de Levene (para la igualdad de varianzas)		Prueba T (para la igualdad de medias)					
		F	Sig.	t	gl	Signif. bilateral, p valor	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	IC (95%)
<b>Linfocitos (%)</b>	Se han asumido varianzas iguales	0,194	0,66	-7,571	530	<b>(p&lt;0,05)</b>	-10,2	1,347	-12,847
	No se han asumido varianzas iguales			-7,571	392,165	(p<0,05)	-10,2	1,347	-12,849
<b>Monocitos (%)</b>	Se han asumido varianzas iguales	0,163	0,687	-0,237	530	0,813	-0,108	0,457	-1,006
	No se han asumido varianzas iguales			-0,237	529,506	0,813	-0,108	0,457	-1,006
<b>Eosinófilos (%)</b>	Se han asumido varianzas iguales	0,523	0,47	-7,488	530	<b>(p&lt;0,05)</b>	-1,052	0,14	-1,327
	No se han asumido varianzas iguales			-7,488	526,429	(p<0,05)	-1,052	0,14	-1,327
<b>Basófilos (%)</b>	Se han asumido varianzas iguales	4,72	0,03	-4,788	530	(p<0,05)	-0,0151	0,031	-0,021
	No se han asumido varianzas iguales			-4,788	458,416	<b>(p&lt;0,05)</b>	-0,0151	0,031	-0,212

**TABLA V.3.1:** Prueba T Student entre los parámetros analíticos sanguíneos de los grupos del estudio. Sobreimpresionado en **negrita** y fondo gris se muestran los parámetros en los que se alcanzó diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). (6/6)

		Prueba de Levene (para la igualdad de varianzas)		Prueba T (para la igualdad de medias)					
		F	Sig.	t	gl	Signif. bilateral, p valor	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	IC (95%)
<b>NLR</b>	Se han asumido varianzas iguales	67,091	0	8,247	530	( $p < 0,025$ )	1,749	0,212	1,333
	No se han asumido varianzas iguales			8,247	290,664	<b>(<math>p &lt; 0,025</math>)</b>	1,7499	0,212	1,332
<b>PLR</b>	Se han asumido varianzas iguales	54,012	0	8,588	530	( $p < 0,001$ )	104,236	12,1373	80,392
	No se han asumido varianzas iguales			8,588	287,071	<b>(<math>p &lt; 0,001</math>)</b>	104,236	12,137	80,346

De acuerdo a los datos de las tablas precedentes, se halló diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ), entre los grupos del estudio, en los siguientes parámetros sanguíneos: *Hemoglobina, hematocrito, plaquetas, fibrinógeno, leucocitos, neutrófilos (valores absoluto y relativo), linfocitos (valor relativo), monocitos, eosinófilos (valores absoluto y relativo), basófilos (valores absoluto y relativo), NLR y PLR.*

### **3.2.- Análisis probabilístico sobre parámetros sanguíneos entre ambos grupos**

Tras la determinación de la presencia de diferencias estadísticamente significativas entre diversos parámetros sanguíneos de los grupos del estudio (**TABLA**

V.3.1), se realizó un análisis probabilístico para la determinación de una combinación óptima entre las variables con diferencias significativas entre los grupos, capaz de predecir probabilísticamente la presencia de CCR mediante un AS.

### 3.2.1.- Regresión logística

Mediante el método de *regresión logística*, se realizaron varios modelos de combinación de uno o varios parámetros analizados en el estudio (*pasos de regresión*), con la finalidad de identificación de la combinación más eficaz para predecir probabilísticamente el fenómeno estudiado en este proyecto de investigación: *determinación probabilística de presencia de CCR en función de los resultados de un AS*. Como resultado de dicha regresión logística, se desarrolló una fórmula probabilística predictiva de presencia de CCR en el AS, diseñando en último término, un perfil analítico sanguíneo de riesgo de presencia de la enfermedad.

#### 3.2.1.1.- Secuencia de pasos

A continuación, se muestra la *secuencia de pasos de regresión* o combinaciones de distintos parámetros, relacionados en una fórmula probabilística de predicción probabilística de presencia de CCR en el AS.

En cada una de las sucesivas *secuencias de pasos de regresión*, se fueron añadiendo de entre todos los parámetros valorados en el estudio, aquellos con mayor significancia por su distinta distribución entre los grupos del estudio (**TABLAS V.3.2.1.1.1 y V.3.2.1.1.2**).

A medida que aumentó la cantidad de parámetros en las distintas combinaciones o *pasos de regresión*, el poder de predicción de presencia de CCR en el AS fue incrementándose.

A continuación, se muestra la secuencia de pasos de regresión logística mediante las **TABLAS V.3.2.1.1.1 y V.3.2.1.1.2**.

La **TABLA V.3.2.1.1.1** muestra cómo en cada uno de los *pasos de regresión* se añade un parámetro a la combinación de éstos junto a una constante de regresión. Como resultado de cada *paso de regresión*, se obtuvo una fórmula con un determinado porcentaje de aciertos en la predicción de presencia de CCR en función a los resultados obtenidos en el AS.

La **TABLA V.3.2.1.1.2** muestra las distintas combinaciones o *pasos de regresión*, junto con el factor numérico multiplicador relativo a cada parámetro (condicionado por su preponderancia o impacto en la propia fórmula probabilística de regresión).



**TABLA V.3.2.1.1.1:** La siguiente tabla muestra las distintas combinaciones de parámetros empleadas para la selección de la más óptima para predicción de la presencia de CCR. Advierta el lector que las combinaciones de parámetros del paso 5 y del paso 6, obtienen el mismo número de aciertos (sobrescrito en negrita). En el capítulo DISCUSIÓN (apartado VI.2.2.1), el autor explicará los motivos para selección del paso 5 como el más eficaz (sobrescrito en fondo gris).

	Combinación de Parámetros	Observado		Pronosticado		
				cancer		Porcentaje correcto
				Control	Cancer	
Paso 1	Fibrinógeno	cancer	Control	265	1	99,6
			Cancer	159	107	40,2
	Constante	Porcentaje global				69,9
Paso 2	Fibrinógeno	cancer	Control	265	1	99,6
	Neutrófilos (%)		Cancer	139	127	47,7
	Constante	Porcentaje global				73,7
Paso 3	Fibrinógeno	cancer	Control	266	0	100,0
	Neutrófilos (%)		Cancer	125	141	53,0
	Plaquetas	Porcentaje global				76,5
	Constante	Porcentaje global				76,5
Paso 4	Fibrinógeno	cancer	Control	265	1	99,6
	Neutrófilos (%)		Cancer	117	149	56,0
	Plaquetas		Porcentaje global			
	Eosinófilos	Porcentaje global				77,8
	Constante	Porcentaje global				77,8
Paso 5	Fibrinógeno	cancer	Control	264	2	<b>99,2</b>
	Neutrófilos (%)		Cancer	111	155	58,3
	Plaquetas		Porcentaje global			
	Eosinófilos	Porcentaje global				78,8
	Hemoglobina	Porcentaje global				78,8
	Constante	Porcentaje global				78,8
Paso 6	Fibrinógeno	cancer	Control	264	2	<b>99,2</b>
	Neutrófilos (%)		Cancer	111	155	58,3
	Plaquetas	Porcentaje global				78,8
	Eosinófilos	Porcentaje global				78,8
	Hemoglobina	Porcentaje global				78,8
	Edad	Porcentaje global				78,8
	Constante	Porcentaje global				78,8

**TABLA V.3.2.1.1.2:** La siguiente tabla muestra las distintas combinaciones de parámetros empleadas para la selección de la más óptima para predicción de la presencia de CCR. En cada una de las combinaciones o pasos de regresión, se muestra el factor numérico multiplicador relativo a cada parámetro (columna B). Sobreimpresionado en fondo gris se detallan los valores de cada uno de los parámetros de la combinación seleccionada como la más adecuada para el desarrollo de la fórmula probabilística del estudio: paso número 5. (1/2)

		B	E.T.	Wald	gl	P valor	Exp(B)
<b>Paso 1</b>	FIBRINOGENO	0,022	0,002	118,472	1	0,000	1,022
	Constante	-8,291	0,758	119,682	1	0,000	0,000
<b>Paso 2</b>	FIBRINOGENO	0,020	0,002	97,044	1	0,000	1,021
	NEUTRÓFILOS (%)	0,091	0,014	40,790	1	0,000	1,095
	Constante	- 13,07 3	1,200	118,656	1	0,000	0,000
<b>Paso 3</b>	PLAQUETAS	0,012	0,002	27,249	1	0,000	1,012
	FIBRINOGENO	0,020	0,002	82,353	1	0,000	1,020
	NEUTRÓFILOS (%)	0,095	0,015	39,423	1	0,000	1,100
	Constante	- 16,16 2	1,491	117,515	1	0,000	0,000
<b>Paso 4</b>	PLAQUETAS	0,013	0,002	26,784	1	0,000	1,013
	FIBRINOGENO	0,021	0,002	79,986	1	0,000	1,021
	EOSINÓFILOS	-4,828	1,159	17,360	1	0,000	0,008
	NEUTRÓFILOS (%)	0,086	0,016	30,673	1	0,000	1,090
	Constante	- 15,11 2	1,508	100,476	1	0,000	0,000

**TABLA V.3.2.1.1.2:** La siguiente tabla muestra las distintas combinaciones de parámetros empleadas para la selección de la más óptima para predicción de la presencia de CCR. En cada una de las combinaciones o pasos de regresión, se muestra el factor numérico multiplicador relativo a cada parámetro (columna B). Sobreimpresionado en fondo gris se detallan los valores de cada uno de los parámetros de la combinación seleccionada como la más adecuada para el desarrollo de la fórmula probabilística del estudio: paso número 5. (2/2)

		B	E.T.	Wald	gl	P valor	Exp(B)
Paso 5	HEMOGLOBINA	-0,219	0,075	8,550	1	0,003	0,804
	26333233	0,011	0,003	20,438	1	0,000	1,011
	FIBRINÓGENO	0,020	0,002	73,730	1	0,000	1,021
	EOSINÓFILOS	-4,616	1,191	15,024	1	0,000	0,010
	NEUTRÓFILOS (%)	0,081	0,016	26,083	1	0,000	1,084
	Constante	-11,473	1,881	37,222	1	0,000	0,000
Paso 6	EDAD	-0,035	0,013	7,489	1	0,006	0,966
	HEMOGLOBINA	-0,286	0,080	12,756	1	0,000	0,752
	PLAQUETAS	0,010	0,003	17,110	1	0,000	1,010
	FIBRINÓGENO	0,021	0,002	75,836	1	0,000	1,021
	EOSINÓFILOS	-4,599	1,201	14,656	1	0,000	0,010
	NEUTRÓFILOS (%)	0,084	0,016	27,066	1	0,000	1,088
	Constante	-8,213	2,180	14,195	1	0,000	0,000

De entre todas las combinaciones de parámetros evaluados en el estudio, la combinación de cinco parámetros del *paso de regresión* 5 obtuvo la fórmula de regresión con mayor capacidad de predicción probabilística de presencia de CCR en el AS. A continuación, son descritos estos parámetros, ordenados de mayor a menor en función de su preponderancia o impacto probabilístico de predicción:

- 1.- **Fibrinógeno** (g/dL)
- 2.- **Neutrófilos** (valor relativo, %)
- 3.- **Plaquetas** ( $\times 10^9/L$ )
- 4.- **Eosinófilos** (valor absoluto,  $\times 10^9/L$ )
- 5.- **Hemoglobina** (g/dL)

En el siguiente apartado, se describirá con detalle la fórmula resultante del paso de regresión 5.

### 3.2.1.2.- Fórmula probabilística de CCR

#### 3.2.1.2.1.- Definición

De la selección de la combinación de los cinco parámetros analíticos sanguíneos del *paso de regresión 5* [hemoglobina, plaquetas, fibrinógeno, eosinófilos (valor absoluto) y neutrófilos (valor relativo)], junto con una constante (denominada *constante explicativa de regresión*, con valor de - 11,473) (TABLA V.3.2.1.1.2), quedó definida la fórmula probabilística de predicción de presencia de CCR en el AS, más eficaz de entre las demás desarrolladas en los *pasos de regresión* realizados.

La fórmula se describe a continuación (FIGURA V.3.2.1.2.1):

**FIGURA V.3.2.1.2.1:** Fórmula probabilística de presencia de CCR en función a cinco parámetros concretos de un AS, resultante de la combinación o paso 5 de la regresión logística realizada en el estudio.

$$p(\text{CCR}) = \frac{1}{1 + e^{-[11,473 + (0,02 \times F) + (0,081 \times N) + (0,011 \times P) - (4,616 \times Eo) - (0,029 \times H]}}$$

$p(\text{CCR})$ : Probabilidad de presencia de CCR en el análisis sanguíneo  
 $e = 2,78$   
**F:** Fibrinógeno (g/dL)  
**N:** Neutrófilos (valor relativo, %)  
**P:** Plaquetas (recuento,  $\times 10^9/L$ )  
**Eo:** Eosinófilos (recuento,  $\times 10^9/L$ )  
**H:** Hemoglobina (g/dL)

Siendo  $p$  (**CCR**) la probabilidad de presencia de CCR en función de la valoración de los cinco parámetros analíticos de un AS anteriormente descritos, con valores posibles entre [0 y 1]; equivaliendo  $p = 0$  a la probabilidad nula de presentar CCR (0%) y  $p = 1$ , a la probabilidad máxima (100%) de presentar CCR en base a estos parámetros.

### 3.2.1.2.2.- Aplicación clínica de la fórmula probabilística

La aplicabilidad clínica del empleo de la fórmula probabilística como herramienta predictiva de presencia de CCR en función de los resultados obtenidos en un AS, se ejemplifica mediante su aplicación en los resultados hipotéticos en el AS de dos individuos (**FIGURA V.3.2.1.2.2**).

**FIGURA V.3.2.1.2.2:** Resultado hipotético en el AS de dos sujetos, para ejemplificar la aplicabilidad clínica de la fórmula probabilística como herramienta predictiva de presencia de CCR en base

Sujeto A:	Sujeto B:
Hemoglobina (g/dL): 7,8	Hemoglobina (g/dL): 13,9
Plaquetas ( $\times 10^9/L$ ): 186	Plaquetas ( $\times 10^9/L$ ): 158
Fibrinógeno (g/dL): 432	Fibrinógeno (g/dL): 365
Eosinófilos ( $\times 10^9/L$ ): 0,19	Eosinófilos ( $\times 10^9/L$ ): 0,34
Neutrófilos (%): 73,3	Neutrófilos (%): 58,3

Aplicando la *fórmula de riesgo probabilístico de presencia CCR en el AS* (**FIGURA V.3.2.1.2.1**) sobre los parámetros analíticos de los dos sujetos, obtendríamos los siguientes resultados: La probabilidad de presencia de CCR en el AS ó  $p$  (**CCR**) para el **sujeto A** sería de 0,86; la probabilidad de presencia de CCR ó  $p$  (**CCR**) para el **sujeto B**, sería de 0,11.

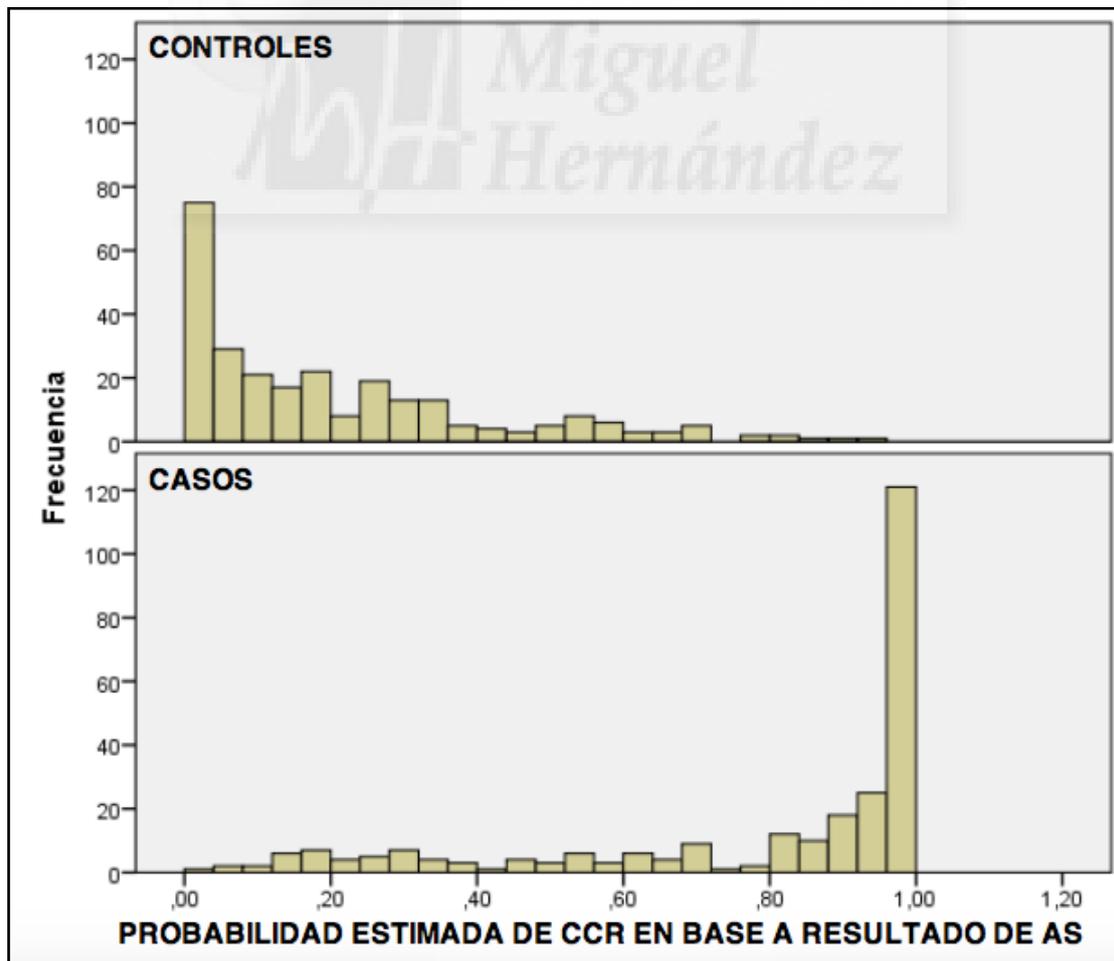
Por tanto, en base a los valores obtenidos sobre los AS del supuesto anterior, el sujeto A tendría una alta probabilidad de presentar CCR (86%), mientras que el sujeto B tendría una baja probabilidad de presentar la enfermedad (11%).

**3.2.1.2.3.- Histograma**

Se realizó el cálculo el cálculo del valor de la *fórmula predictiva probabilística de presencia de CCR en el AS* en todos y cada uno de los sujetos del estudio.

La siguiente figura muestra los distintos valores de la fórmula obtenidos en los sujetos de cada grupo del estudio (**FIGURA V.3.2.1.2.3**).

**FIGURA V.3.2.1.2.3:** Histograma de probabilidad de CCR en los grupos del estudio obtenido tras la aplicación de la fórmula probabilística en todos los sujetos del estudio; en el recuadro superior se muestran los valores de "probabilidad estimada de presencia de CCR en base a resultado de un AS" ó  $p$  (CCR) para los sujetos del grupo "controles"; en el recuadro inferior los valores de  $p$  (CCR) para los sujetos del grupo "casos". Advierta el lector, que los valores de  $p$  (CCR), que oscilan entre [0,1], adquieren unos resultados más elevados en el grupo "casos".



#### 3.2.1.2.4.- Utilidad como método de cribado para el CCR

Para la evaluación de la utilidad clínica de la *fórmula probabilística de CCR* como método de cribado y diagnóstico precoz de la enfermedad mediante el AS, se realizó el cálculo de la sensibilidad y la especificidad de dicha fórmula en función de los distintos posibles resultados. Dada la naturaleza probabilística de la fórmula, con resultados posibles comprendidos entre 0 y 1, se realizó el cálculo de la sensibilidad y especificidad en intervalos de 0,05.

El proceso de realización de los cálculos de sensibilidad/especificidad entre los posibles resultados obtenidos sobre la fórmula probabilística, tuvo como finalidad, la aproximación clínica del empleo de dicha fórmula como método de cribado de presencia de CCR mediante el AS.

La siguiente tabla muestra como, a medida que aumenta el valor del resultado obtenido en la fórmula probabilística de CCR, disminuye la sensibilidad mientras que aumenta la especificidad (**TABLA V.3.2.1.2.4**).

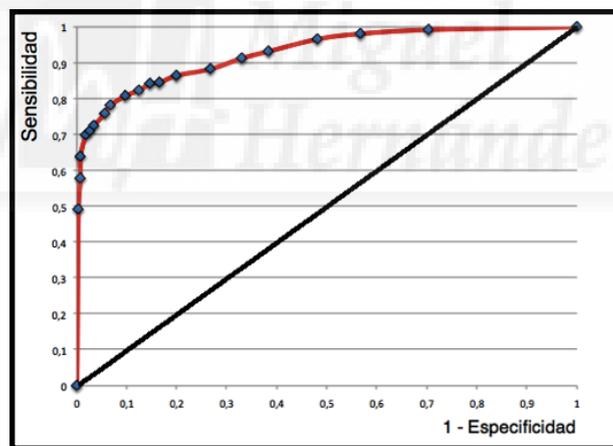
**TABLA V.3.2.1.2.4:** Relación entre sensibilidad y especificidad de la fórmula probabilística de CCR en función de los distintos puntos de corte seleccionados (valores en el resultado de la fórmula). También se muestra la ratio de falsos positivos (= 1 - especificidad), necesaria para el cálculo de la curva ROC (eje Y, ratio de verdaderos positivos o sensibilidad; eje X, ratio de falsos positivos).

PTO DE CORTE	SENSIBILIDAD (=RATIO VERDADEROS POSITIVOS)	ESPECIFICIDAD (=RATIO VERDADEROS NEGATIVOS)	RATIO FALSOS POSITIVOS (= 1 - ESPECIFICIDAD)
0	0	1	0
0,05	0,492	0,997	0,003
0,1	0,578	0,997	0,003
0,15	0,639	0,993	0,007
0,2	0,699	0,982	0,018
0,25	0,710	0,974	0,026
0,3	0,725	0,966	0,034
0,35	0,759	0,944	0,056
0,4	0,782	0,933	0,067
0,45	0,808	0,903	0,097
0,5	0,823	0,876	0,124
0,55	0,842	0,854	0,146
0,6	0,845	0,835	0,165
0,65	0,864	0,901	0,099
0,7	0,883	0,733	0,267
0,75	0,913	0,76	0,24
0,8	0,932	0,617	0,383
0,85	0,966	0,519	0,481
0,9	0,981	0,433	0,567
0,95	0,992	0,297	0,703
1	1	0	1

Tras el cálculo de la sensibilidad/especificidad en función de los posibles resultados obtenidos sobre la fórmula probabilística, se procedió a la confección de la curva *ROC* de dicha fórmula.

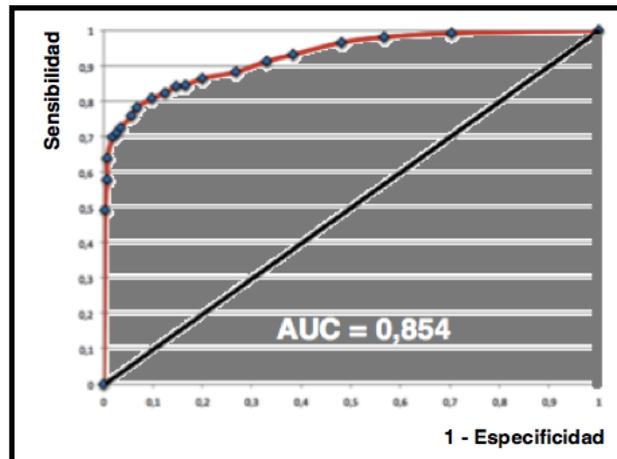
La curva ROC, empleada para evaluación de la fórmula probabilística como método predictivo probabilístico de presencia de CCR en el AS, permite la relación entre la sensibilidad y especificidad de la fórmula probabilística, permitiendo la selección del punto de corte (esto es, valor obtenido sobre el resultado de la aplicación de la fórmula probabilística en un AS) de mayor utilidad clínica teórica para el empleo del AS como método probabilístico de presencia de CCR (**FIGURA V.3.2.1.2.4a**).

**FIGURA V.3.2.1.2.4.a:** La figura muestra la curva ROC para la fórmula probabilística de CCR como método predictivo probabilístico para CCR



El cálculo del área bajo la curva (AUC) correspondiente a la fórmula como método diagnóstico probabilístico predictivo de presencia de CCR en el AS, obtuvo un valor de **0,854** (**FIGURA V.3.2.1.2.4b**). Dicho resultando debe ser considerado con la calificación de "*test bueno*"<sup>209-211</sup>(**TABLA I.5.3.3**).

**FIGURA V.3.2.1.2.4b:** La figura muestra el área bajo la curva (AUC) sobre el espacio ROC de la fórmula probabilística de CCR (área en gris)



### 3.2.1.2.5.- Comportamiento en grupo “casos”

De modo exploratorio, se subclasificó el grupo “casos” en función de varios parámetros de estadificación e histológicos, realizando estudio descriptivo y analítico del comportamiento de la fórmula predictiva probabilística de CCR, exclusivamente entre pacientes con CCR (**FIGURA V.3.2.1.2.1**):

Los sujetos fueron subclasificados en función del estadio de CCR (AJCC/UICC<sup>45</sup>), pT, pN, grado de diferenciación tumoral y componente mucinoso extracelular.

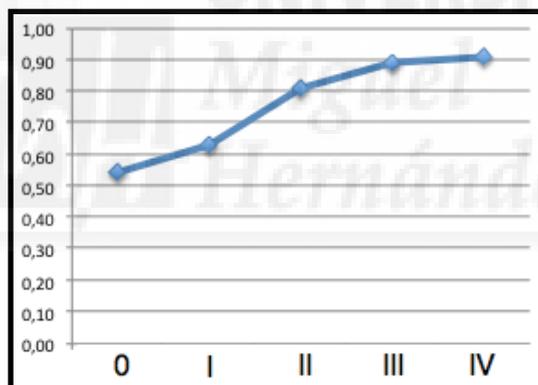
El autor reconoce la limitación y escasa validez de las conclusiones derivadas de este análisis, debido a la falta de homogeneidad y representatividad en las distintas subclasificaciones del grupo “casos”.

#### 3.2.1.2.5.1.- Subclasificación en función del estadio

A continuación, se muestra la distribución de los valores obtenidos en la fórmula probabilística entre los distintos estadios de CCR (**TABLA V.3.2.1.2.5.1** y **FIGURA V.3.2.1.2.5.1**).

**TABLA V.3.2.1.2.5.1:** Distribución de los valores de la fórmula probabilística predictiva de CCR entre los distintos estadios de CCR

Estadio	n	Media	Desv. Estándar	Mínimo	Máximo
0	24	0,54	0,32	0,46	0,99
1	40	0,63	0,32	0,09	0,99
2	105	0,81	0,26	0,03	0,99
3	82	0,89	0,18	0,15	0,99
4	15	0,91	0,22	0,14	0,99

**FIGURA V.3.2.1.2.5.1:** Gráfico que muestra la tendencia de los valores de la fórmula probabilística predictiva de CCR entre los distintos estadios de CCR

### 3.2.1.2.5.2.- Subclasificación en función del pT

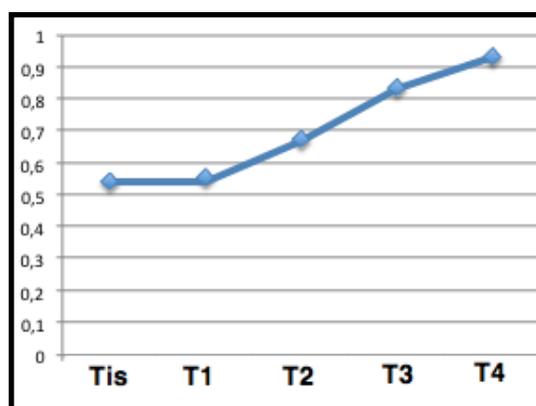
A continuación, se muestra la distribución de los valores obtenidos en la fórmula probabilística entre los distintos pT de CCR (**TABLA V.3.2.1.2.5.2 y FIGURA V.3.2.1.2.5.2**).

**TABLA V.3.2.1.2.5.2:** Distribución de los valores de la fórmula probabilística predictiva de CCR entre los distintos T de CCR

T	n	Media	Desv Estándar	Mínimo	Máximo
Tis	24	0,5423	0,3258	0,0460	0,9970
T1	11	0,5549	0,2503	0,1930	0,9960
T2	34	0,6748	0,3388	0,0900	0,9970
T3	154	0,8358	0,2462	0,0320	0,9998
T4	43	0,9330	0,1555	0,1460	0,9990



**FIGURA V.3.2.1.2.5.2:** Gráfico que muestra la tendencia de los valores de la fórmula probabilística predictiva de CCR en los distintos T



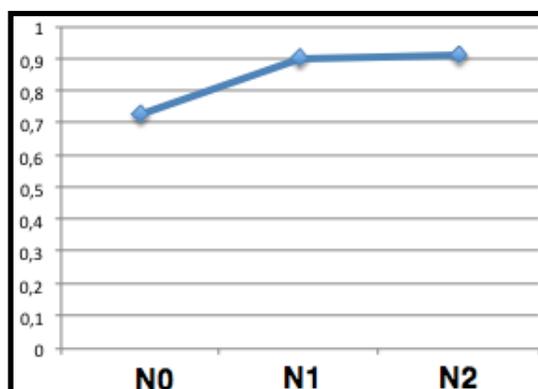
### 3.2.1.2.5.3.- Subclasificación en función del pN de CCR (AJCC/UICC)

A continuación, se muestra la distribución de los valores obtenidos en la fórmula probabilística entre los distintos pN (**TABLA V.3.2.1.2.5.3 y FIGURA V.3.2.1.2.5.3**).

**TABLA V.3.2.1.2.5.3** Distribución de los valores de la fórmula probabilística predictiva de CCR entre los distintos pN:

pN	n	Media	Desv Estándar	Mínimo	Máximo
0	171	0,729	0,309	0,032	1,000
1	62	0,904	0,160	0,289	0,999
2	32	0,913	0,191	0,146	0,999

**FIGURA V.3.2.1.2.5.3:** Gráfico que muestra la tendencia de los valores de la fórmula probabilística predictiva de CCR en los distintos pN



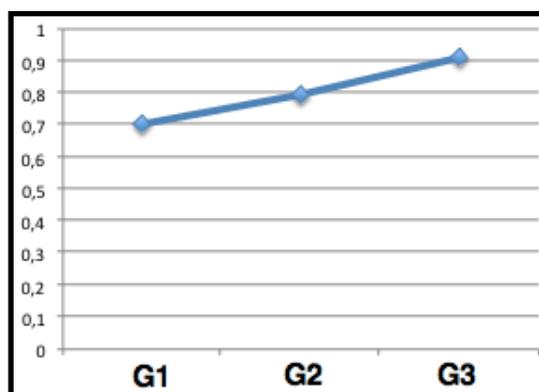
### 3.2.1.2.5.4.- Subclasificación en función del grado de diferenciación tumoral

A continuación, se muestra la distribución de los valores obtenidos en la fórmula probabilística entre los distintos grados de diferenciación tumoral (**TABLA V.3.2.1.2.5.4 y FIGURA V.3.2.1.2.5.4**).

**TABLA V.3.2.1.2.5.4** Distribución de los valores de la fórmula probabilística predictiva de CCR entre los distintos grados de diferenciación tumoral (*G1: Bien diferenciado; G2: Grado intermedio; 3: Pobrementemente diferenciado*).

G	n	Media	Desv Estándar	Mínimo	Máximo
1	46	0,703	0,300	0,065	0,999
2	188	0,794	0,281	0,032	0,998
3	32	0,911	0,205	0,161	0,999

**FIGURA V.3.2.1.2.5.4:** Gráfico que muestra la tendencia de los valores de la fórmula probabilística predictiva de CCR entre los distintos grados de diferenciación de CCR



### 3.2.1.2.5.5.- Subclasificación en función del componente mucinoso

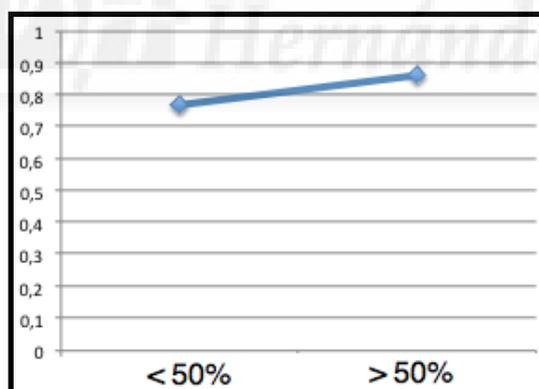
#### extracelular

A continuación, se muestra la distribución de los valores obtenido en la fórmula probabilística en función del componente mucinoso extracelular (**TABLA V.3.2.1.2.5.5 y FIGURA V.3.2.1.2.5.5**).

**TABLA V.3.2.1.2.5.5** Distribución de los valores de la fórmula probabilística predictiva de CCR en función del componente mucinoso extracelular

Componente mucinoso extracelular	n	% sobre grupo	Media	Desviación típ.	Mínimo	Máximo
<50 %	201	75,560	0,770	0,295	0,097	0,999
>50%	65	24,440	0,863	0,221	0,159	0,999

**FIGURA V.3.2.1.2.5.5:** Gráfico que muestra la tendencia de los valores de la fórmula probabilística predictiva de CCR en función del componente mucinoso extracelular



### 3.2.1.2.6.- Implementación de la fórmula probabilística

Con la finalidad de implementar la aplicabilidad clínica de la fórmula probabilística como método de cribado de CCR mediante el empleo del AS, se realizó una nueva regresión logística añadiendo un parámetro más a la combinación previa de cinco parámetros analíticos: *el motivo de solicitud para realización de la colonoscopia*.

El autor tomo la decisión de añadir éste último motivo, como consecuencia de un análisis estadístico comparativo realizado previamente, entre la distribución de los distintos *motivos de solicitud de colonoscopia* (*test Chi Cuadrado*), que evidenció diferencias estadísticamente significativas entre los grupos del estudio (**TABLAS V.3.2.1.2.6a y V.3.2.1.2.6b**).

La distribución relativa de los motivos de solicitud de realización de ambos grupos se detalló previamente en apartados anteriores (**TABLA V.2.4 y FIGURA V.2.4**).

**TABLA V.3.2.1.2.6a** La tabla muestra el proceso de realización de la prueba *Chi Cuadrado* entre los motivos de realización de colonoscopia, evidenciando diferencias estadísticamente significativas en su distribución entre los grupos del estudio (sobreimpresionadas en fondo gris)

PRUEBAS DE CHI-CUADRADO			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
<b>Chi-cuadrado de Pearson</b>	121,377	5	<b>p &lt;0,05</b>
<b>Razón de verosimilitudes</b>	134,640	5	0,000
<b>Asociación lineal por lineal</b>	33,966	1	0,000
<b>N de casos válidos (266 Casos + 266 Controles)</b>	532		

**TABLA V.3.2.1.2.6b** La tabla muestra el proceso de realización de regresión logística sobre los motivos de solicitud de colonoscopia. Parámetros sobreimpresionados en fondo gris (presencia de diferencia estadísticamente significativa)

CASOS vs CONTROLES <sup>a</sup>		B	Error típ.	Wald	gl	p valor	Exp(B)
CASOS	MOTIVO Anemia	0,527	0,733	0,516	1	0,472	1,694
	MOTIVO HDB	0,752	0,696	1,168	1	0,280	2,121
	MOTIVO Alteraciones deposicionales	0,083	0,702	,014	1	0,906	1,086
	MOTIVO Colonoscopia previa	-1,570	0,702	4,997	1	<b>0,025</b>	0,208
	MOTIVO Miscelánea	0 <sup>b</sup>	.	.	0	.	.

a. La categoría de referencia es: CONTROL. b. Este parámetro se ha establecido a cero porque es redundante.

Dado que el parámetro “*motivo de solicitud de colonoscopia*” constituía una variable categórica no cuantitativa, se realizó un subanálisis de tipo *Cluster* para poder incluir este parámetro, al resto de parámetros constitutivos de la fórmula probabilística de presencia de CCR en el AS.

La siguiente tabla, muestra la combinación de parámetros empleadas para la optimización de la fórmula probabilística, añadiendo a los cinco parámetros analíticos iniciales (*hemoglobina, plaquetas, fibrinógeno, eosinófilos y valor relativo de neutrófilos*), el *motivo de solicitud de colonoscopia* (TABLA V.3.2.1.2.6c).

**TABLA V.3.2.1.2.6c:** La siguiente tabla muestra la regresiones logística realizada añadiendo el parámetro "motivo de solicitud de colonoscopia" a la combinación de cinco parámetros analíticos de la fórmula inicial. Como resultado de dicha regresión se obtuvo una nueva fórmula probabilística. Sobreimpresionado en **negrita** y fondo gris se muestra el factor numérico multiplicador relativo a cada parámetro (columna B).

CASOS vs CONTROLES <sup>a</sup>		B	Error típ.	Wald	gl	p valor	Exp(B)
CASOS	Constante	<b>-12,162</b>	2,249	29,242	1	0,000	
	HEMOGLOBINA	<b>-0,157</b>	,086	3,359	1	0,067	0,855
	PLAQUETAS	<b>0,010</b>	,003	13,959	1	0,009	1,010
	FIBRINÓGENO	<b>0,022</b>	,003	65,950	1	p<0,05	1,022
	EOSINÓFILOS	<b>-4,470</b>	1,289	12,024	1	0,001	0,011
	NEUTRÓFILOS (%)	<b>0,079</b>	,017	21,324	1	0,004	1,083
	MOTIVO "Anemia a estudio"	<b>0,527</b>	,733	,516	1	0,472	1,694
	MOTIVO "HDB"	<b>0,752</b>	,696	1,168	1	0,280	2,121
	MOTIVO "Alterac.deposic)	<b>0,083</b>	,702	,014	1	0,906	1,086
	MOTIVO "Colono previa"	<b>-1,570</b>	,702	4,997	1	0,025	0,208
	MOTIVO "Miscelánea"	<b>0<sup>b</sup></b>	.	.	0	.	.

a. La categoría de referencia es: CONTROL. b. Este parámetro se ha establecido a cero porque es redundante.

La fórmula predictiva probabilística de presencia de CCR "implementada" sobre la inicial (**FIGURA V.3.2.1.2.1**), incluyendo además el motivo de solicitud de colonoscopia, quedó dispuesta de la siguiente manera (**FIGURA V.3.2.1.2**).

**FIGURA V.3.2.1.2:** Fórmula predictiva probabilística de presencia de CCR implementada sobre la inicial

$$p(\text{CCR}) = \frac{1}{1 + e^{-[-12,162 + (0,022 \times \text{FIBRI}) + (0,079 \times \% \text{NEUT}) + (0,01 \times \text{PLAQ}) + (-4,47 \times \text{EOSI}) + (-0,157 \times \text{HEM}) + (\text{MCx factor mc})]}}$$

**e = 2,718**  
**FIBRI:** Fibrinógeno, g/dL  
**%NEUT:** Neutrófilos, %  
**PLAQ:** Plaquetas,  $\times 10^9$  /L  
**EOSI:** Eosinófilos,  $\times 10^9$  /L  
**HEM:** Hemoglobina, g/dL  
**MC1:** Anemia a estudio, mc1=0,527  
**MC2:** Hemorragia Digestiva Baja, mc2=0,752  
**MC3:** Alteraciones deposicionales, mc3=0,083  
**MC4:** Colonoscopia previa, mc4= -1,570  
**MC5:** Miscelánea, mc5= 0

### 3.3.- Subanálisis en el grupo “casos”

#### 3.3.1.- Distribución de variables clínicas

El análisis comparativo estadístico realizado exclusivamente entre los sujetos del grupo “casos”, en relación a la distribución de las variables clínicas, se detalla en las siguientes tablas (**TABLAS V.3.3.1a y TABLA V.3.3.1b**).

**TABLA V.3.3.1a:** Prueba T Student entre la distribución por sexos en el grupo casos. Sobreimpresionado en **negrita** se muestra el valor de p.

	Prueba T (para la igualdad de medias)					
	t	gl	Sig.(bilateral) p valor	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	IC (95%)
<b>SEXO</b>	0.209	264	<b>0,834</b>	0,31	1,502	-0,01

**TABLA V.3.3.1b:** Prueba ANOVA entre diversas variables clínicas y su distribución por estadios en los sujetos del grupo casos. Sobreimpresionado en **negrita** se muestra el valor de *p*

ANOVA de un factor						
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig. (p)
<b>EDAD y ESTADIO</b>	Inter-grupos	792,0	4	198,0	1,790	<b>0,13</b>
	Intra-grupos	27547,0	249	110,6		
	Total	28339,0	253			
<b>LOCALIZACIÓN y ESTADIO</b>	Inter-grupos	514,1	2	257,1	1,235	<b>0,33</b>
	Intra-grupos	2499,0	12	208,2		
	Total	3013,0	14			
<b>MOTIVO COLONOSCOPÍA y ESTADIO</b>	Inter-grupos	600,2	4	150,0	1,711	<b>0,19</b>
	Intra-grupos	1754,0	20	87,68		
	Total	2354,0	249			
<b>RIESGO ANESTÉSICO y ESTADIO</b>	Inter-grupos	1332,0	4	333,1	1,526	<b>0,25</b>
	Intra-grupos	3056,0	14	218,3		
	Total	4388,0	18			

### 3.3.2.- Distribución de parámetros analíticos sanguíneos

#### 3.3.2.1.- En función del estadio

##### 3.3.2.1.1.- Análisis estadístico

El análisis comparativo estadístico entre las medias de los diferentes parámetros sanguíneos del grupo "casos", en función del estadio de CCR<sup>45</sup>, fue realizado mediante la prueba del Análisis de la Varianza (ANOVA) (**TABLA V.3.3.1**).

**TABLA V.3.3.2.1.1:** Prueba ANOVA entre los parámetros analíticos sanguíneos del grupo CASOS en función de su distribución por estadios de CCR (AJCC/UICC). Se muestran los parámetros en los que se alcanzó diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) sobrepresionados en **negrita** y fondo gris. (1/2)

ANOVA de un factor						
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig. (p)
<b>Hemoglobina</b>	Inter-grupos	122,112	4	30,528	5,998	<b>&lt;0,025</b>
	Intra-grupos	1328,496	261	5,09		
	Total	1450,608	265			
<b>Hto</b>	Inter-grupos	236,238	2	116,124	3,299	<b>0,038</b>
	Intra-grupos	9457,117	263	32,4		
	Total	9681,862	265			
<b>Plaquetas</b>	Inter-grupos	278663,019	4	72175,655	6,064	<b>0,046</b>
	Intra-grupos	3157491,49	261	11996,99		
	Total	3396154,44	265			
<b>Fibrinógeno</b>	Inter-grupos	250014,407	4	62503,602	5,478	<b>&lt;0,001</b>
	Intra-grupos	2977787,999	261	11409,149		
	Total	3227802,406	265			
<b>Glucosa</b>	Inter-grupos	13378,117	4	3344,529	3,26	0,112
	Intra-grupos	267750,037	261	1025,862		
	Total	281128,154	265			
<b>Leucocitos</b>	Inter-grupos	104,55	4	26,137	4,796	<b>0,001</b>
	Intra-grupos	1422,389	261	5,45		
	Total	1526,939	265			

**TABLA V.3.3.2.1.1:** Prueba ANOVA entre los parámetros analíticos sanguíneos del grupo CASOS en función de su distribución por estadios de CCR (AJCC/UICC). Se muestran los parámetros en los que se alcanzó diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) sobrepresionados en **negrita** y fondo gris. (1/2)

ANOVA de un factor						
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig. (p)
<b>Neutrófilos</b>	Inter-grupos	138,262	4	34,565	8,035	0,322
	Intra-grupos	1122,8	261	4,302		
	Total	1261,061	265			
<b>Monocitos</b>	Inter-grupos	0,443	4	0,111	2,926	<b>0,022</b>
	Intra-grupos	9,889	261	0,038		
	Total	10,332	265			
<b>Eosinófilos</b>	Inter-grupos	0,037	4	0,009	0,624	0,646
	Intra-grupos	3,868	261	0,015		
	Total	3,905	265			
<b>Basófilos</b>	Inter-grupos	0,002	4	0	1,284	0,277
	Intra-grupos	0,087	261	0		
	Total	0,089	265			
<b>Neutróf (%)</b>	Inter-grupos	4653,955	4	1163,489	9,741	0,379
	Intra-grupos	31175,616	261	119,447		
	Total	35829,571	265			
<b>Linfocit (%)</b>	Inter-grupos	4043,995	4	1010,999	11,993	<b>0,067</b>
	Intra-grupos	22002,248	261	84,3		
	Total	26046,244	265			

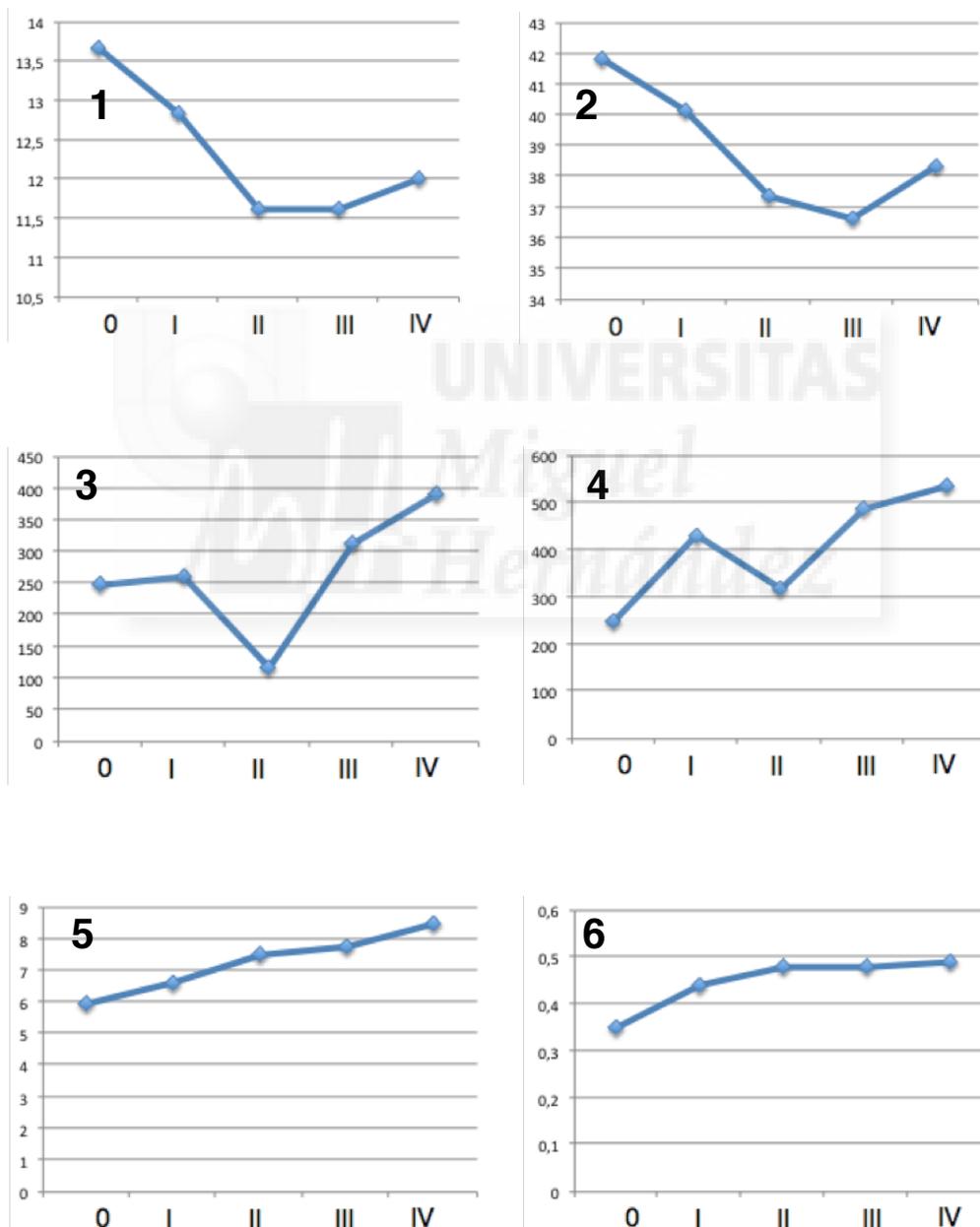
**TABLA V.3.3.2.1.1:** Prueba ANOVA entre los parámetros analíticos sanguíneos del grupo CASOS en función de su distribución por estadios de CCR (AJCC/UICC). Se muestran los parámetros en los que se alcanzó diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) sobrepresionados en **negrita** y fondo gris. (2/2)

ANOVA de un factor						
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig. (p)
<b>Monocit (%)</b>	Inter-grupos	77,775	4	19,444	0,72	0,579
	Intra-grupos	7052,536	261	27,021		
	Total	7130,31	265			
<b>Eosinóf (%)</b>	Inter-grupos	6,326	4	1,581	0,653	0,625
	Intra-grupos	631,833	261	2,421		
	Total	638,159	265			
<b>Basóf (%)</b>	Inter-grupos	0,885	4	0,221	2,843	0,250
	Intra-grupos	20,313	261	0,078		
	Total	21,198	265			
<b>NLR</b>	Inter-grupos	219,028	4	54,757	5,09	<b>0,010</b>
	Intra-grupos	2807,871	261	10,758		
	Total	3026,899	265			
<b>PLR</b>	Inter-grupos	603275,55	4	150818,887	4,203	<b>0,003</b>
	Intra-grupos	9365109,729	261	35881,646		
	Total	9968385,279	265			

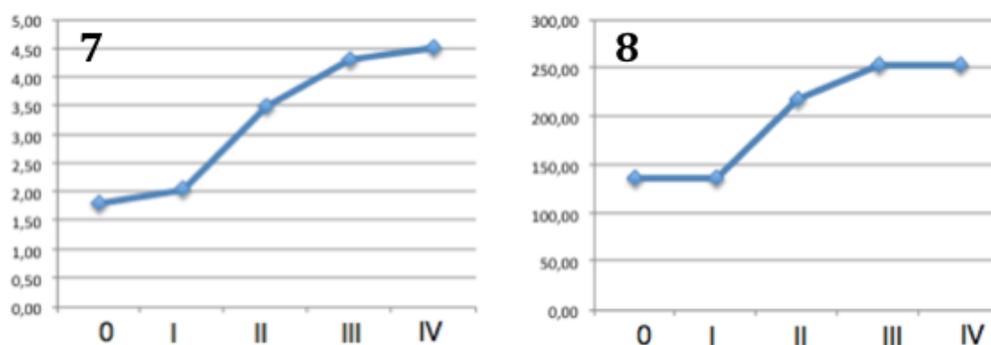
**3.3.2.1.2.- Gráfico de distribución de parámetros con diferencia significativa**

A continuación, se muestra la distribución de los parámetros sanguíneos en los cuales se evidenció diferencia estadísticamente significativa, entre los distintos estadios de CCR (**FIGURA V.3.3.2.1.2**).

**FIGURA V.3.3.2.1.2** Gráficos de distribución de los niveles medios de los distintos parámetros analíticos con diferencia significativa entre los distintos estadios de CCR. De izquierda a derecha: 1: Hemoglobina; 2: Hematocrito; 3: Plaquetas; 4: Fibrinógeno; 5: Leucocitos y 6: Monocitos.



**FIGURA V.3.3.2.1.2** Gráficos de distribución de los niveles medios de los distintos parámetros analíticos con diferencia significativa entre los distintos estadios de CCR: 7: *NLR* y 8: *PLR*.



### 3.3.2.2.- En función del T

#### 3.3.2.2.1.- Análisis estadístico

El análisis comparativo estadístico entre las medias de los diferentes parámetros sanguíneos del grupo "casos", en función del pT, fue realizado mediante la prueba del Análisis de la Varianza (ANOVA) (TABLA V.3.3.2.2.1).

**TABLA V.3.3.2.2.1:** Prueba ANOVA entre los parámetros analíticos sanguíneos del grupo CASOS en función de su distribución por pT de CCR. Se muestran los parámetros en los que se alcanzó diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) sobrepresionados en **negrita** y fondo gris. (1/4)

ANOVA de un factor						
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig. (p)
<b>Hemoglobina</b>	Inter-grupos	137,412	4	34,353	6,828	<b>&lt;0,025</b>
	Intra-grupos	1313,196	261	5,031		
	Total	1450,608	265			
<b>Hto</b>	Inter-grupos	814,335	4	203,584	6,125	<b>&lt;0,025</b>
	Intra-grupos	8675,53	261	33,24		
	Total	9489,865	265			
<b>Plaquetas</b>	Inter-grupos	570155,227	4	142538,807	13,164	<b>&lt;0,05</b>
	Intra-grupos	2825999,213	261	10827,583		
	Total	3396154,44	265			
<b>Fibrinógeno</b>	Inter-grupos	224639,761	4	56159,94	4,881	<b>0,001</b>
	Intra-grupos	3003162,645	261	11506,37		
	Total	3227802,406	265			

**TABLA V.3.3.2.2.1:** Prueba ANOVA entre los parámetros analíticos sanguíneos del grupo CASOS en función de su distribución por pT de CCR. Se muestran los parámetros en los que se alcanzó diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) sobreimpresionados en **negrita** y fondo gris. (2/4)

ANOVA de un factor						
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.(p)
<b>Glucosa</b>	Inter-grupos	2559,505	4	639,876	0,6	0,663
	Intra-grupos	278568,649	261	1067,313		
	Total	281128,154	265			
<b>Leucocitos</b>	Inter-grupos	75,068	4	18,767	3,374	<b>0,01</b>
	Intra-grupos	1451,87	261	5,563		
	Total	1526,939	265			
<b>Neutrófilos</b>	Inter-grupos	97,968	4	24,492	5,496	0,096
	Intra-grupos	1163,093	261	4,456		
	Total	1261,061	265			
<b>Linfocitos</b>	Inter-grupos	2093,138	4	523,284	6,541	<b>&lt;0,05</b>
	Intra-grupos	20880,926	261	80,004		
	Total	22974,064	265			
<b>Monocitos</b>	Inter-grupos	0,451	4	0,113	2,976	<b>0,02</b>
	Intra-grupos	9,881	261	0,038		
	Total	10,332	265			
<b>Eosinófilos</b>	Inter-grupos	0,041	4	0,01	0,687	0,601
	Intra-grupos	3,865	261	0,015		
	Total	3,905	265			

**TABLA V.3.3.2.2.1:** Prueba ANOVA entre los parámetros analíticos sanguíneos del grupo CASOS en función de su distribución por pT de CCR. Se muestran los parámetros en los que se alcanzó diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) sobrepresionados en **negrita** y fondo gris. (3/4)

ANOVA de un factor						
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.(p)
<b>Basófilos</b>	Inter-grupos	0	4	0	0,362	0,835
	Intra-grupos	0,089	261	0		
	Total	0,089	265			
<b>Neutróf (%)</b>	Inter-grupos	3115,671	4	778,918	6,214	<b>&lt;0,025</b>
	Intra-grupos	32713,9	261	125,341		
	Total	35829,571	265			
<b>Linfocit (%)</b>	Inter-grupos	3338,016	4	834,504	9,591	<b>&lt;0,05</b>
	Intra-grupos	22708,228	261	87,005		
	Total	26046,244	265			
<b>Monocit (%)</b>	Inter-grupos	76,936	4	19,234	0,712	0,585
	Intra-grupos	7053,375	261	27,024		
	Total	7130,31	265			
<b>Eosinóf (%)</b>	Inter-grupos	3,604	4	0,901	0,371	0,83
	Intra-grupos	634,555	261	2,431		
	Total	638,159	265			

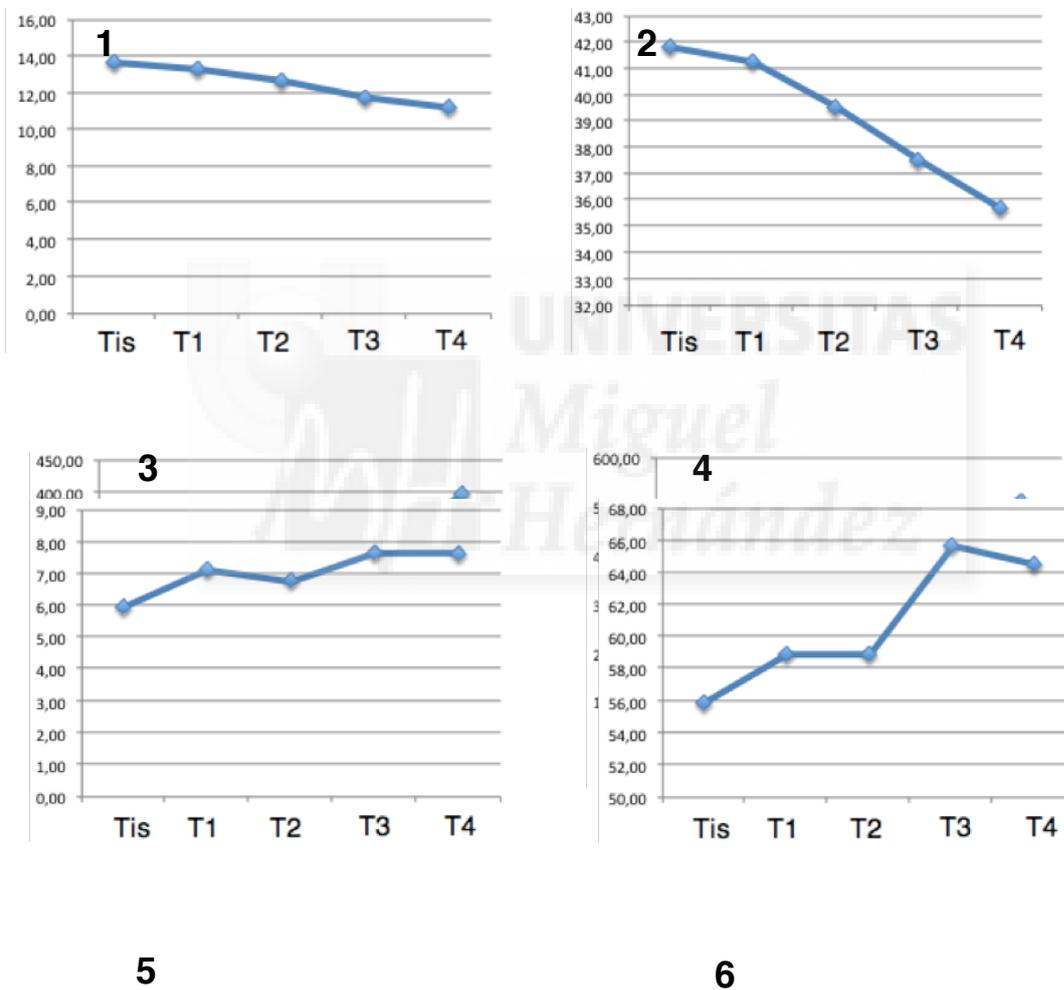
**TABLA V.3.3.2.2.1:** Prueba ANOVA entre los parámetros analíticos sanguíneos del grupo CASOS en función de su distribución por pT de CCR. Se muestran los parámetros en los que se alcanzó diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) sobrepresionados en **negrita** y fondo gris. (4/4)

ANOVA de un factor						
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.(p)
<b>Basóf (%)</b>	Inter-grupos	0,69	4	0,172	2,194	0,07
	Intra-grupos	20,508	261	0,079		
	Total	21,198	265			
<b>NLR</b>	Inter-grupos	173,675	4	43,419	3,972	<b>0,004</b>
	Intra-grupos	2853,224	261	10,932		
	Total	3026,899	265			
<b>PLR</b>	Inter-grupos	591315,152	4	147828,788	4,115	<b>0,003</b>
	Intra-grupos	9377070,127	261	35927,472		
	Total	9968385,279	265			

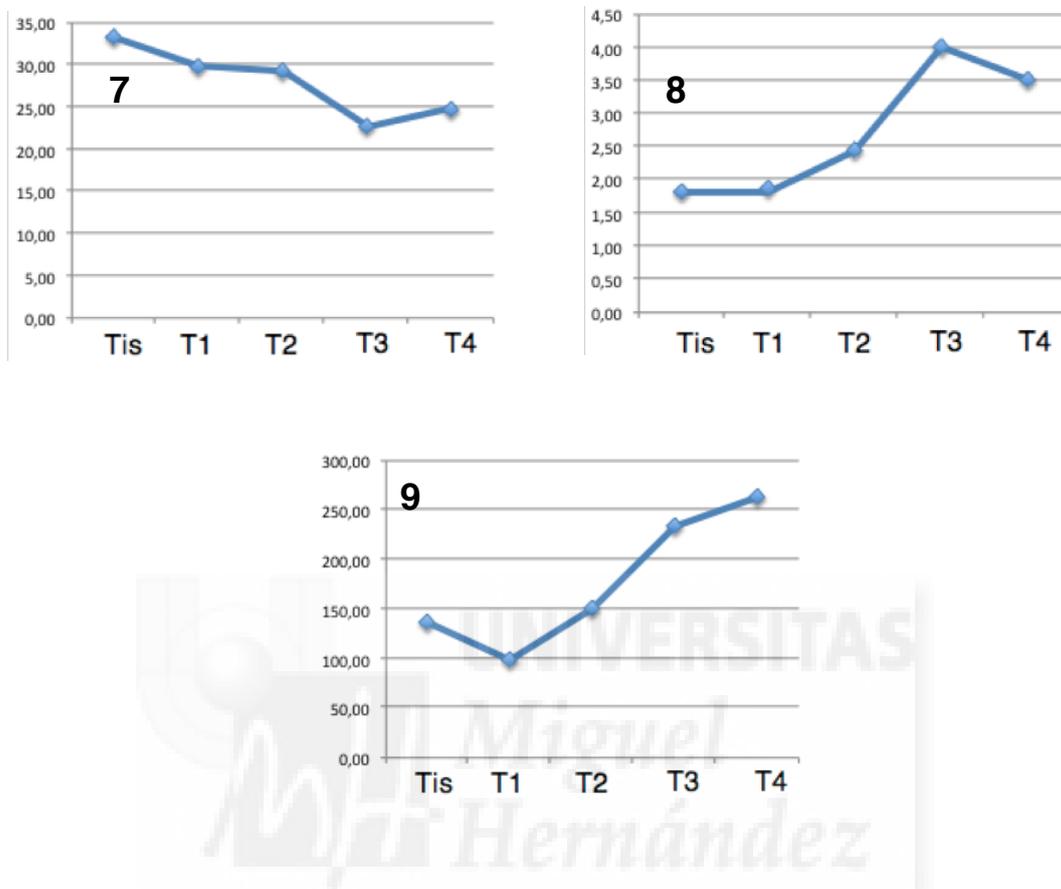
**3.3.2.2.2.- Gráfico de distribución de parámetros con diferencia significativa**

A continuación, se muestra la distribución de los parámetros sanguíneos en los cuales se evidenció diferencia estadísticamente significativa, en función del pT de CCR (**FIGURA V.3.3.2.2**).

**FIGURA V.3.3.2.2.2:** Gráficos de distribución de los niveles medios de los distintos parámetros analíticos con diferencia significativa en función del pT de CCR. De izquierda a derecha: 1: Hemoglobina; 2: Hematocrito; 3: Plaquetas; 4: Fibrinógeno; 5: Linfocitos; 6: Neutrófilos (%) (1/2)



**FIGURA V.3.3.2.2:** Gráficos de distribución de los niveles medios de los distintos parámetros analíticos con diferencia significativa en función del pT de CCR. De izquierda a derecha: 7: Linfocitos (%), 8: NLR y 9: PLR



### 3.3.3.3.- En función del estadio pN

#### 3.3.3.3.1.- Análisis estadístico

El análisis comparativo estadístico entre las medias de los diferentes parámetros sanguíneos del grupo "casos", en función del estadio pN, fue realizado mediante la prueba del Análisis de la Varianza (ANOVA) (**TABLA V.3.3.3.1**).

**TABLA V.3.3.3.1:** Prueba ANOVA entre los parámetros analíticos sanguíneos del grupo CASOS en función de su distribución por pT de CCR. Se muestran los parámetros en los que se alcanzó diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) sobreimpresionados en **negrita** y fondo gris. (1/4)

ANOVA de un factor						
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig. (p)
<b>Hemoglobina</b>	Inter-grupos	19,069	3	6,356	1,163	0,324
	Intra-grupos	1431,539	262	5,464		
	Total	1450,608	265			
<b>Hto</b>	Inter-grupos	216,908	3	72,303	2,043	0,108
	Intra-grupos	9272,957	262	35,393		
	Total	9489,865	265			
<b>Plaquetas</b>	Inter-grupos	88401,119	3	29467,04	2,334	0,074
	Intra-grupos	3307753,321	262	12625,013		
	Total	3396154,44	265			
<b>Fibrinógeno</b>	Inter-grupos	145756,965	3	48585,655	4,13	<b>0,007</b>
	Intra-grupos	3082045,441	262	11763,532		
	Total	3227802,406	265			

**TABLA V.3.3.3.1:** Prueba ANOVA entre los parámetros analíticos sanguíneos del grupo CASOS en función de su distribución por pT de CCR. Se muestran los parámetros en los que se alcanzó diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) sobreimpresionados en **negrita** y fondo gris. (2/4)

ANOVA de un factor						
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig. (p)
<b>Glucosa</b>	Inter-grupos	12503,739	3	4167,913	4,065	<b>0,008</b>
	Intra-grupos	268624,415	262	1025,284		
	Total	281128,154	265			
<b>Leucocitos</b>	Inter-grupos	38,242	3	12,747	2,243	0,084
	Intra-grupos	1488,697	262	5,682		
	Total	1526,939	265			
<b>Neutrófilos</b>	Inter-grupos	81,86	3	27,287	6,063	<b>0,001</b>
	Intra-grupos	1179,201	262	4,501		
	Total	1261,061	265			
<b>Linfocitos</b>	Inter-grupos	105,059	3	35,02	0,401	0,752
	Intra-grupos	22869,005	262	87,286		
	Total	22974,064	265			
<b>Monocitos</b>	Inter-grupos	0,178	3	0,059	1,535	0,206
	Intra-grupos	10,154	262	0,039		
	Total	10,332	265			

**TABLA V.3.3.3.1:** Prueba ANOVA entre los parámetros analíticos sanguíneos del grupo CASOS en función de su distribución por pT de CCR. Se muestran los parámetros en los que se alcanzó diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) sobrepresionados en **negrita** y fondo gris. (3/4)

ANOVA de un factor						
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig. (p)
<b>Eosinófilos</b>	Inter-grupos	0,026	3	0,009	0,588	0,623
	Intra-grupos	3,879	262	0,015		
	Total	3,905	265			
<b>Basófilos</b>	Inter-grupos	0,002	3	0,001	2,469	0,062
	Intra-grupos	0,087	262	0		
	Total	0,089	265			
<b>Neutróf (%)</b>	Inter-grupos	4736,721	3	1578,907	13,304	<b>&lt;0,05</b>
	Intra-grupos	31092,85	262	118,675		
	Total	35829,571	265			
<b>Linfocit (%)</b>	Inter-grupos	43,842	3	14,614	0,54	0,655
	Intra-grupos	7086,468	262	27,048		
	Total	7130,31	265			
<b>Monocit (%)</b>	Inter-grupos	7,204	3	2,401	0,997	0,395
	Intra-grupos	630,955	262	2,408		
	Total	638,159	265			
<b>Eosinóf (%)</b>	Inter-grupos	0,814	3	0,271	3,486	<b>0,016</b>
	Intra-grupos	20,384	262	0,078		
	Total	21,198	265			

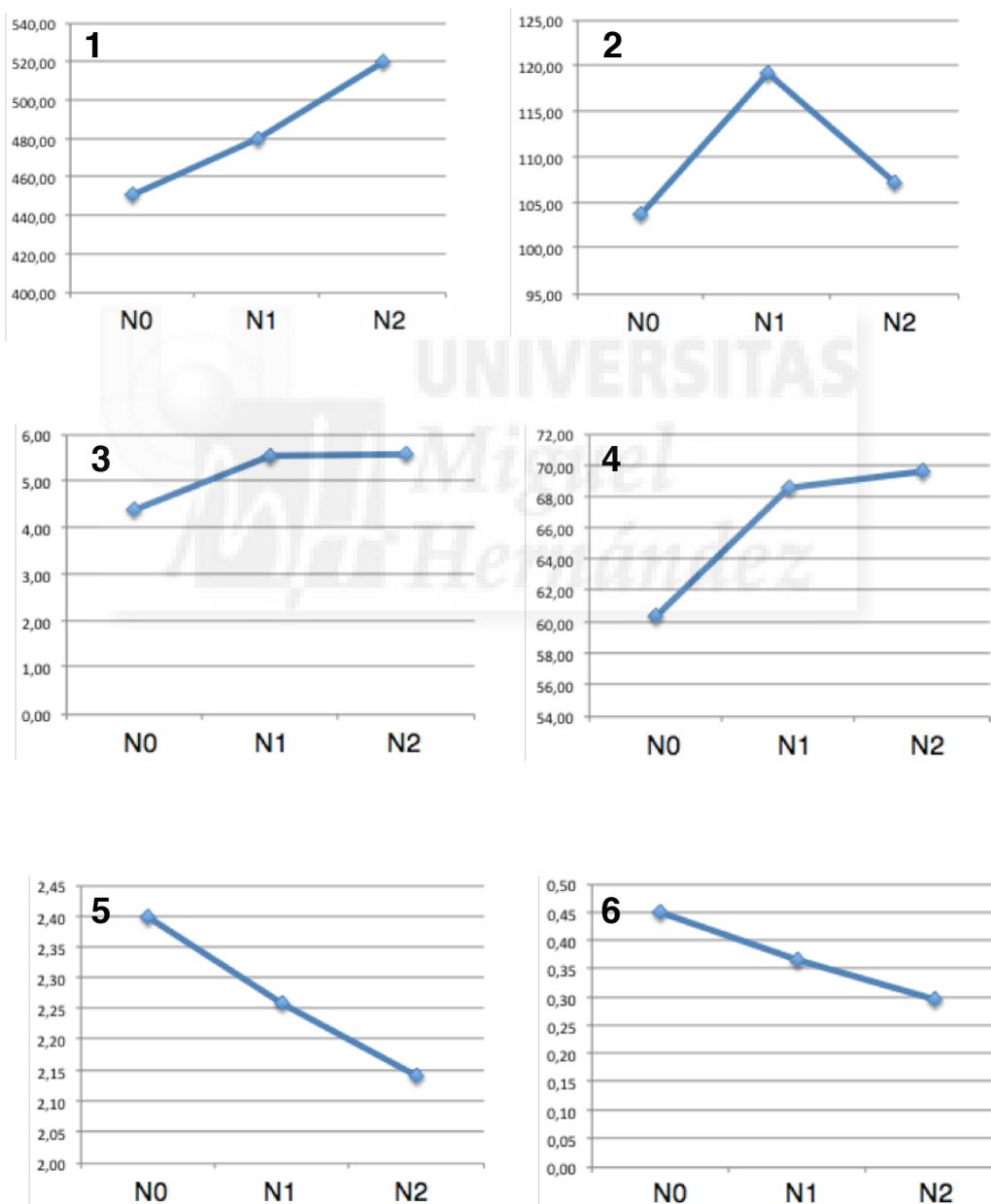
**TABLA V.3.3.3.1:** Prueba ANOVA entre los parámetros analíticos sanguíneos del grupo CASOS en función de su distribución por pT de CCR. Se muestran los parámetros en los que se alcanzó diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) sobrepresionados en **negrita** y fondo gris. (4/4)

ANOVA de un factor						
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig. (p)
<b>Basóf (%)</b>	Inter-grupos	139,178	3	46,393	4,209	<b>0,006</b>
	Intra-grupos	2887,721	262	11,022		
	Total	3026,899	265			
<b>NLR</b>	Inter-grupos	391292,403	3	130430,801	3,568	<b>0,015</b>
	Intra-grupos	9577092,875	262	36553,79		
	Total	9968385,279	265			
<b>PLR</b>	Inter-grupos	1,937	3	0,646	8,926	<b>&lt;0,05</b>
	Intra-grupos	18,877	262	0,072		
	Total	20,814	265			

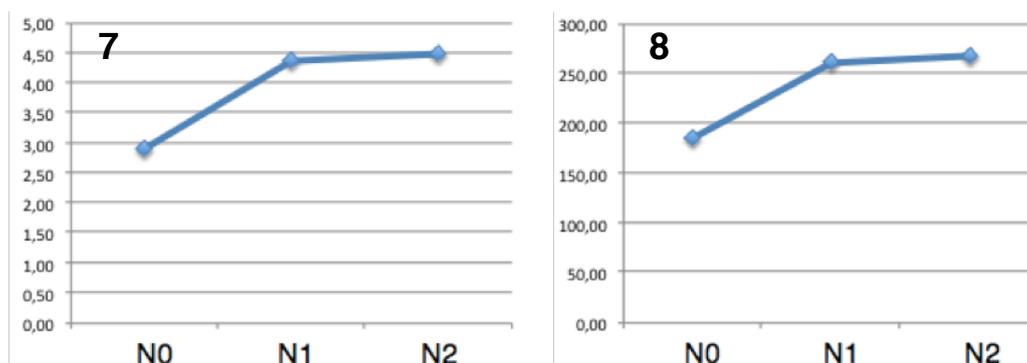
### 3.3.3.3.2.- Gráfico de distribución de parámetros con diferencia significativa

A continuación, se muestra la distribución de los parámetros sanguíneos en los cuales se evidenció diferencia estadísticamente significativa, en función del pN de CCR (FIGURA 3.3.3.3.2).

**FIGURA 3.3.3.3.2:** Gráficos de distribución de los niveles medios de los distintos parámetros analíticos con diferencia significativa en función del pN de CCR: 1: Fibrinógeno; 2: Glucosa; 3: Neutrófilos; 4: Neutrófilos (%); 5: Eosinófilos (%); 6: Basófilos.



**FIGURA 3.3.3.2:** Gráficos de distribución de los niveles medios de los distintos parámetros analíticos con diferencia significativa en función del pN de CCR. 7: *NLR* y 8: *PLR*.



### 3.3.3.4.- En función del grado de diferenciación tumoral

#### 3.3.3.4.1.- Análisis estadístico

El análisis comparativo estadístico entre las medias de los diferentes parámetros sanguíneos del grupo “casos”, en función del grado de diferenciación tumoral, fue realizado mediante la prueba del Análisis de la Varianza (ANOVA) (TABLA V.3.3.4.1).

**TABLA V.3.3.4.1:** Prueba ANOVA entre los parámetros analíticos sanguíneos del grupo CASOS en función de su distribución por el grado de diferenciación tumoral. Se muestran los parámetros en los que se alcanzó diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) sobreimpresionados en **negrita** y fondo gris. (1/4)

ANOVA de un factor						
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.(p)
<b>Hemoglobina</b>	Inter-grupos	232,248	2	116,124	3,299	<b>0,038</b>
	Intra-grupos	9257,617	263	35,2		
	Total	9489,865	265			
<b>Hto</b>	Inter-grupos	22,226	2	11,113	2,046	0,131
	Intra-grupos	1428,382	263	5,431		
	Total	1450,608	265			

**TABLA V.3.3.3.4.1:** Prueba ANOVA entre los parámetros analíticos sanguíneos del grupo CASOS en función de su distribución por el grado de diferenciación tumoral. Se muestran los parámetros en los que se alcanzó diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) sobreimpresionados en **negrita** y fondo gris. (2/4)

ANOVA de un factor						
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.(p)
<b>Plaquetas</b>	Inter-grupos	81025,56	2	40512,78	3,214	<b>0,042</b>
	Intra-grupos	3315128,88	263	12605,053		
	Total	3396154,44	265			
<b>Fibrinógeno</b>	Inter-grupos	101644,874	2	50822,437	4,276	<b>0,015</b>
	Intra-grupos	3126157,532	263	11886,531		
	Total	3227802,406	265			
<b>Glucosa</b>	Inter-grupos	2503,878	2	1251,939	1,182	0,308
	Intra-grupos	278624,276	263	1059,408		
	Total	281128,154	265			
<b>Leucocitos</b>	Inter-grupos	20,065	2	10,033	1,751	0,176
	Intra-grupos	1506,874	263	5,73		
	Total	1526,939	265			
<b>Neutrófilos</b>	Inter-grupos	21,337	2	10,668	2,263	0,106
	Intra-grupos	1239,725	263	4,714		
	Total	1261,061	265			
<b>Linfocitos</b>	Inter-grupos	459,644	2	229,822	2,685	0,07
	Intra-grupos	22514,42	263	85,606		
	Total	22974,064	265			

**TABLA V.3.3.3.4.1:** Prueba ANOVA entre los parámetros analíticos sanguíneos del grupo CASOS en función de su distribución por el grado de diferenciación tumoral. Se muestran los parámetros en los que se alcanzó diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) sobreimpresionados en **negrita** y fondo gris. (3/4)

ANOVA de un factor						
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig. (p)
<b>Monocitos</b>	Inter-grupos	0,021	2	0,011	0,268	0,765
	Intra-grupos	10,311	263	0,039		
	Total	10,332	265			
<b>Eosinófilos</b>	Inter-grupos	0,03	2	0,015	1,018	0,363
	Intra-grupos	3,875	263	0,015		
	Total	3,905	265			
<b>Basófilos</b>	Inter-grupos	0,003	2	0,002	4,809	<b>0,009</b>
	Intra-grupos	0,086	263	0		
	Total	0,089	265			
<b>Neutróf (%)</b>	Inter-grupos	625,628	2	312,814	2,337	0,099
	Intra-grupos	35203,943	263	133,855		
	Total	35829,571	265			
<b>Linfocit (%)</b>	Inter-grupos	434,69	2	217,345	2,232	0,109
	Intra-grupos	25611,554	263	97,382		
	Total	26046,244	265			
<b>Monocit (%)</b>	Inter-grupos	27,732	2	13,866	0,513	0,599
	Intra-grupos	7102,578	263	27,006		
	Total	7130,31	265			

**TABLA V.3.3.3.4.1:** Prueba ANOVA entre los parámetros analíticos sanguíneos del grupo CASOS en función de su distribución por el grado de diferenciación tumoral. Se muestran los parámetros en los que se alcanzó diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) sobreimpresionados en **negrita** y fondo gris. (4/4)

ANOVA de un factor						
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig. (p)
<b>Eosinóf (%)</b>	Inter-grupos	3,15	2	1,575	0,652	0,522
	Intra-grupos	635,008	263	2,414		
	Total	638,159	265			
<b>Basóf (%)</b>	Inter-grupos	0,628	2	0,314	4,014	<b>0,019</b>
	Intra-grupos	20,57	263	0,078		
	Total	21,198	265			
<b>NLR</b>	Inter-grupos	103,43	2	51,715	4,652	<b>0,01</b>
	Intra-grupos	2923,469	263	11,116		
	Total	3026,899	265			
<b>PLR</b>	Inter-grupos	393587,937	2	196793,968	5,406	<b>0,005</b>
	Intra-grupos	9574797,342	263	36406,074		
	Total	20,814	265			

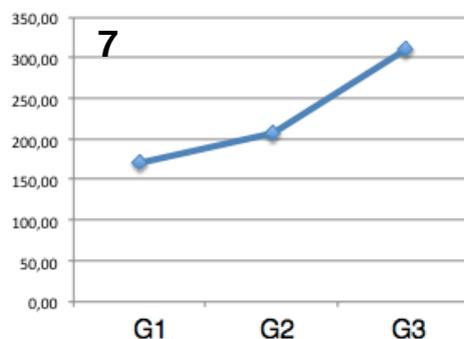
**3.3.3.4.2.- Gráfico de distribución de parámetros con diferencia significativa**

A continuación, se muestra la distribución de los parámetros sanguíneos en los cuales se evidenció diferencia estadísticamente significativa en función de su distribución por el grado de diferenciación tumoral (**FIGURA V.3.3.3.4.2**).

**FIGURA V.3.3.3.4.2:** Gráficos de distribución de los niveles medios de los distintos parámetros analíticos con diferencia significativa en función del grado de diferenciación tumoral. (G1: Bien diferenciado; G2: Grado intermedio; G3: Pobremente diferenciado). De izquierda a derecha: 1: Hemoglobina; 2: Plaquetas; 3: Fibrinógeno; 4: Basófilos; 5: Basófilos (%) y 6: NLR.



**FIGURA V.3.3.3.4.2:** Gráficos de distribución de los niveles medios de los distintos parámetros analíticos con diferencia significativa en función del grado de diferenciación tumoral. (G1: Bien diferenciado; G2: Grado intermedio; G3: Pobremente diferenciado). 7: PLR.



### 3.3.3.5.- En función del componente mucinoso extracelular

#### 3.3.3.5.1.- Análisis estadístico

El análisis comparativo estadístico entre las medias de los diferentes parámetros analíticos sanguíneos del grupo "casos", en función del componente mucinoso extracelular, fue realizado mediante la prueba *T de Student* y no mediante *ANOVA* como en los análisis precedentes, debido a que en este caso se realizó un análisis entre dos distribuciones con variables categóricas dicotómicas (**TABLA 3.3.3.5.1**).

**TABLA V.3.3.3.5.1:** Prueba T Student entre los parámetros analíticos sanguíneos del grupo CASOS en función de su distribución por el componente mucinoso extracelular. Se muestran los parámetros en los que se alcanzó diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) sobrepresionados en **negrita** y fondo gris. (1/6)

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral), p valor	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	IC (95%)	
									Inferior	Superior
<b>Hemoglobina</b>	Se han asumido varianzas iguales	0,37	0,54	1,88	264,00	0,06	0,62	0,33	-0,03	1,28
	No se han asumido varianzas iguales			1,94	114,66	0,06	0,62	0,32	-0,01	1,26
<b>Hto</b>	Se han asumido varianzas iguales	0,33	0,57	2,00	264,00	<b>p&lt;0,025</b>	1,70	0,85	0,03	3,37
	No se han asumido varianzas iguales			2,06	114,25	0,04	1,70	0,82	0,07	3,33
<b>Plaquetas</b>	Se han asumido varianzas iguales	1,20	0,28	-2,05	264,00	<b>p=0,04</b>	-32,94	16,06	-64,56	-1,33
	No se han asumido varianzas iguales			-1,98	102,83	0,05	-32,94	16,60	-65,87	-0,01
<b>Fibrinógeno</b>	Se han asumido varianzas iguales	0,00	0,99	-0,95	264,00	0,34	-14,99	15,75	-46,01	16,02
	No se han asumido varianzas iguales			-0,92	103,23	0,36	-14,99	16,25	-47,21	17,22

**TABLA V.3.3.3.5.1:** Prueba T Student entre los parámetros analíticos sanguíneos del grupo CASOS en función de su distribución por el componente mucinoso extracelular. Se muestran los parámetros en los que se alcanzó diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) sobrepresionados en **negrita** y fondo gris. (2/6)

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral), p valor	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	IC (95%)	
									Inferior	Superior
<b>Glucosa</b>	Se han asumido varianzas iguales	1,00	0,32	-0,55	264,00	0,58	-2,56	4,65	-11,72	6,60
	No se han asumido varianzas iguales			-0,50	95,17	0,62	-2,56	5,08	-12,64	7,52
<b>Leucocitos</b>	Se han asumido varianzas iguales	1,11	0,29	-0,90	264,00	0,37	-0,31	0,34	-0,98	0,37
	No se han asumido varianzas iguales			-0,88	104,22	0,38	-0,31	0,35	-1,00	0,39
<b>Neutrófilos</b>	Se han asumido varianzas iguales	2,51	0,11	-1,46	264,00	0,15	-0,45	0,31	-1,06	0,16
	No se han asumido varianzas iguales			-1,40	102,06	0,16	-0,45	0,32	-1,09	0,19
<b>Linfocitos</b>	Se han asumido varianzas iguales	0,85	0,36	0,71	264,00	0,48	0,94	1,33	-1,68	3,56
	No se han asumido varianzas iguales			1,24	204,35	0,22	0,94	0,76	-0,56	2,44

**TABLA V.3.3.5.1:** Prueba T Student entre los parámetros analíticos sanguíneos del grupo CASOS en función de su distribución por el componente mucinoso extracelular. Se muestran los parámetros en los que se alcanzó diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) sobrepresionados en **negrita** y fondo gris. (3/6)

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral) p valor	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	IC (95%)	
									Inferior	Superior
<b>Monocitos</b>	Se han asumido varianzas iguales	0,02	0,89	1,21	264,00	0,23	0,03	0,03	-0,02	0,09
	No se han asumido varianzas iguales			1,31	125,67	0,19	0,03	0,03	-0,02	0,09
<b>Eosinófilos</b>	Se han asumido varianzas iguales	0,10	0,76	0,83	264,00	0,41	0,01	0,02	-0,02	0,05
	No se han asumido varianzas iguales			0,85	113,53	0,40	0,01	0,02	-0,02	0,05
<b>Basófilos</b>	Se han asumido varianzas iguales	0,17	0,69	0,94	264,00	0,35	0,00	0,00	0,00	0,01
	No se han asumido varianzas iguales			1,04	129,97	0,30	0,00	0,00	0,00	0,01
<b>Neutróf (%)</b>	Se han asumido varianzas iguales	0,64	0,42	-2,07	264,00	<b>0,03</b>	-3,42	1,65	-6,66	-0,17
	No se han asumido varianzas iguales			-2,06	107,10	0,04	-3,42	1,66	-6,71	-0,12

**TABLA V.3.3.3.5.1:** Prueba T Student entre los parámetros analíticos sanguíneos del grupo CASOS en función de su distribución por el componente mucinoso extracelular. Se muestran los parámetros en los que se alcanzó diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) sobrepresionados en **negrita** y fondo gris. (4/6)

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral) p valor	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	IC (95%)	
									Inferior	Superior
<b>Linfocit (%)</b>	Se han asumido varianzas iguales	0,06	0,81	1,71	264,00	0,09	2,41	1,41	-0,37	5,18
	No se han asumido varianzas iguales			1,75	113,32	0,08	2,41	1,37	-0,31	5,13
<b>Monocit (%)</b>	Se han asumido varianzas iguales	0,23	0,63	0,26	264,00	0,80	0,19	0,74	-1,27	1,65
	No se han asumido varianzas iguales			0,23	93,28	0,82	0,19	0,82	-1,44	1,82
<b>Eosinóf (%)</b>	Se han asumido varianzas iguales	0,75	0,39	0,55	264,00	0,59	0,12	0,22	-0,32	0,56
	No se han asumido varianzas iguales			0,50	94,64	0,62	0,12	0,24	-0,36	0,60
<b>Linfocit (%)</b>	Se han asumido varianzas iguales	0,06	0,81	1,71	264,00	0,09	2,41	1,41	-0,37	5,18
	No se han asumido varianzas iguales			1,75	113,32	0,08	2,41	1,37	-0,31	5,13

**TABLA V.3.3.5.1:** Prueba T Student entre los parámetros analíticos sanguíneos del grupo CASOS en función de su distribución por el componente mucinoso extracelular. Se muestran los parámetros en los que se alcanzó diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) sobrepresionados en **negrita** y fondo gris. (5/6)

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral) p valor	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	IC (95%)	
									Inferior	Superior
<b>Monocit (%)</b>	Se han asumido varianzas iguales	0,23	0,63	0,26	264,00	0,80	0,19	0,74	-1,27	1,65
	No se han asumido varianzas iguales			0,23	93,28	0,82	0,19	0,82	-1,44	1,82
<b>Eosinóf (%)</b>	Se han asumido varianzas iguales	0,75	0,39	0,55	264,00	0,59	0,12	0,22	-0,32	0,56
	No se han asumido varianzas iguales			0,50	94,64	0,62	0,12	0,24	-0,36	0,60
<b>Basófil (%)</b>	Se han asumido varianzas iguales	0,180	0,67	0,95	264,00	0,35	0,04	0,04	-0,04	0,12
	No se han asumido varianzas iguales			1,07	137,18	0,29	0,04	0,04	-0,03	0,11
<b>NLR</b>	Se han asumido varianzas iguales	0,005	0,941	-0,72	264,00	0,469	-0,350	0,483	-1,300	0,601
	No se han asumido varianzas iguales			-0,88	161,42	0,380	-0,350	0,397	-1,134	0,434

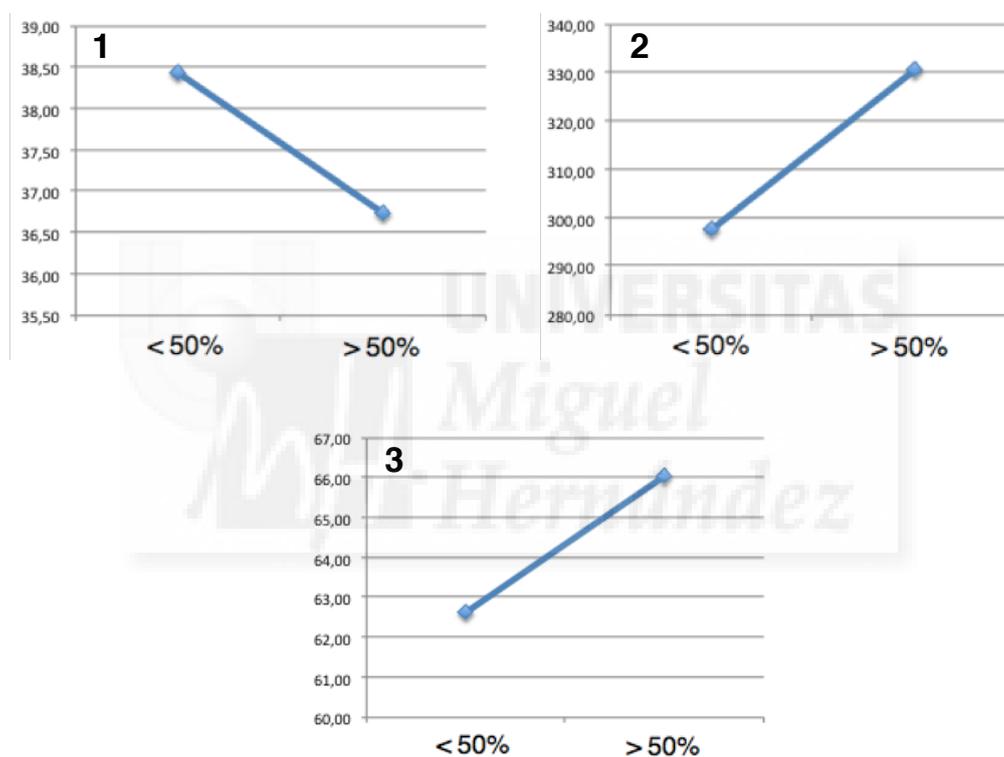
**TABLA V.3.3.3.5.1:** Prueba T Student entre los parámetros analíticos sanguíneos del grupo CASOS en función de su distribución por el componente mucinoso extracelular. Se muestran los parámetros en los que se alcanzó diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) sobreimpresionados en **negrita** y fondo gris. (6/6)

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral) p valor	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	IC (95%)	
									Inferior	Superior
<b>PLR</b>	Se han asumido varianzas iguales	0,223	0,637	-1,37	264,00	0,169	-38,089	27,627	-92,487	16,309
	No se han asumido varianzas iguales			-1,44	117,16	0,152	-38,089	26,426	-90,424	14,246

### 3.3.3.5.2.- Gráfico de distribución de parámetros con diferencia significativa

A continuación, se muestra la distribución de los parámetros sanguíneos en los cuales se evidenció diferencia estadísticamente significativa en función del componente mucinoso extracelular (**FIGURA V.3.3.3.5.2**).

**FIGURA V.3.3.3.5.2:** Gráficos de distribución de los niveles medios de los distintos parámetros analíticos con diferencia significativa en función del componente mucinoso extracelular. De izquierda a derecha: 1: Hematocrito; 2: Plaquetas y 3: Neutrófilos (%)



## **VI.- DISCUSIÓN**





# 1.- Generalidades del estudio

## 1.1.- Propósito

Teniendo presentes publicaciones como las de *Prizment et al*<sup>86</sup> acerca de la asociación inversa de los niveles plasmáticos de eosinófilos y la presencia de CCR, junto con otras de reciente actualidad sobre el evaluación de parámetros sanguíneos con utilidad pronóstica en el CCR, tales como el NLR (Neutrophil-Lymphocyte Ratio)<sup>74-80,197</sup> o el PLR (Platelet-Lymphocyte Ratio)<sup>81,82</sup>, el autor diseñó el presente estudio “casos y controles”, con la finalidad de identificar y describir la presencia de posibles diferencias en las distribuciones de parámetros sanguíneos entre pacientes con CCR y pacientes sin la enfermedad.

Seguidamente, el autor evaluó el empleo de las diferencias evidenciadas en el análisis descriptivo previo, para posible validación del AS como método predictivo de presencia de CCR. Dicha circunstancia podría presentar interés clínico relevante en relación a la posibilidad de permitir la selección de los pacientes con mayor riesgo de CCR en función al AS, de entre todos los presentes en la lista de realización de colonoscopia “no urgentes”, con la finalidad de priorizar la realización de la colonoscopia en los sujetos con mayor probabilidad de CCR en función del AS. Ello permitiría la optimización de los recursos sanitarios del área de salud 21 de la Agencia Valenciana de Salud (HVBO, Hospital Vega Baja Orihuela), con listas de espera para realización de colonoscopias “no urgentes”, con tiempo estimado entre ocho y nueve meses, garantizando así, que a los sujetos de mayor riesgo probabilístico de presentar CCR entre las listas de realización de colonoscopia no urgente, se les realizara dicha prueba en el menor tiempo posible. Todo ello, empleando un recurso sanitario económico y fácilmente asequible: el AS.

Posteriormente, el autor realizó un subanálisis exclusivamente en el grupo de pacientes con CCR, para evaluación de la utilidad clínica del AS como método predictivo

de estadio de la enfermedad, así como su eventual correlación pronóstica con otros parámetros reconocidos en el CCR.

### **1.2.- Características**

Los estudios "*casos y controles*", si bien no permiten la obtención de conclusiones clínicas tan firmes como las de un "*ensayo clínico*", constituyen un método epidemiológico observacional y analítico de aproximación inicial y valoración de hipótesis. En este sentido, constituyen una herramienta metodológica de aproximación estadística sobre la relación entre un fenómeno y una posible causa asociativa.

Por esta razón, el autor escogió el diseño "*casos y controles*" para el estudio, constituyendo el fenómeno de éste: "*la presencia de CCR*"; y la causa asociativa: "*las eventuales diferencias sanguíneas entre los grupos del estudio*".

Con la finalidad de realizar una evaluación de análisis sanguíneos obtenidos en condiciones basales, los cuales posibilitasen una valoración clínica del estado de inmunovigilancia a nivel sistémico en los sujetos del estudio, se desestimaron aquellas causas con influencia reconocida sobre parámetros sanguíneos, en las cuales, el estado de inmunovigilancia sistémico basal podría estar alterado y no ser representativo del estado basal del individuo. Por ello, se desestimaron AS realizados en procesos agudos y por tanto, no electivos, así como AS de pacientes con antecedentes alérgicos (en los que son habituales alteraciones analíticas tales como un número de eosinófilos basalmente superior a la media<sup>171</sup>), AS de pacientes con tratamiento inmunosupresor (corticoterapia, enfermedades autoinmunes), AS de pacientes con antecedentes oncológicos previos, así como AS de pacientes con patologías crónicas tales como la insuficiencia renal dializada o la cirrosis, con conocidas alteraciones en los parámetros analíticos sanguíneos (véase el **apartado IV.4, "criterios de selección"**).

Con la finalidad de garantizar una adecuada representatividad del grupo "control" (pacientes sin CCR) con respecto al grupo "casos" (pacientes con CCR), se realizó una cuidadosa selección de los sujetos del grupo "control". Dicha selección, para dar solidez y validez interna al estudio, fue realizada mediante emparejamiento por sexo y edad y subsiguiente aleatorización, con respecto a los sujetos del grupo "casos" (véase el apartado **IV.6.4.2.2**).

En las **tablas V.2.2.a y V.2.2.b** se muestran la distribuciones por sexo y edad de los sujetos de ambos grupos, quedando constancia de similar proporción en los mismos.

El autor reconoce posibles críticas en la selección de los sujetos del grupo control, en los que se constató la ausencia de CCR mediante la realización previa de colonoscopia electiva, escogidos exclusivamente entre aquellos pacientes a los que se les realizó dicho procedimiento bajo sedación controlada por facultativo del servicio de *Medicina Intensiva* del HVBO. En contrapartida, la colonoscopia realizada a los pacientes del grupo "casos" se desarrolló en la mayoría de los casos, mediante sedación realizada únicamente por el facultativo del servicio de Medicina Digestiva.

El autor considera de obligada mención, la existencia de dos listas de espera para realización de colonoscopias no urgentes en su área sanitaria. Todas las colonoscopias de ambas listas, son realizadas bajo sedación; la diferencia entre ellas, estriba en la asistencia o no por parte de facultativo médico del servicio de Medicina Intensiva del HVBO.

Tal y como se argumentó en el apartado **IV.6.4.2.1**, el autor justifica la selección de los sujetos del grupo control, entre aquellos pacientes a los que se les descartó la presencia de CCR mediante colonoscopia electiva bajo sedación controlada por facultativo del servicio de Medicina Intensiva, para asegurar la disponibilidad de un AS

reciente en todos los pacientes controles, circunstancia no adecuadamente estandarizada en las colonoscopias sin sedación asistida por intensivista.

De esta forma, existían en todos los sujetos del grupo control, AS realizados en un periodo de tiempo similar al de los AS del grupo casos; y por tanto, susceptibles de ser comparado entre ambos grupos (véase **apartado IV.6.4.2.1**).

El autor es consciente de que las indicaciones de realización de colonoscopia *bajo sedación controlada por facultativo del servicio de Medicina Intensiva*, pudieran seleccionar un determinado tipo de pacientes con características asociadas diferentes a los pacientes a los que se les realizó una colonoscopia realizada exclusivamente por un facultativo del servicio de Medicina Digestiva. Dicha circunstancia, pudiera restar comparabilidad entre los grupos del estudio, en relación a las indicaciones concretas para colonoscopia bajo sedación con soporte de facultativo del servicio de *Medicina Intensiva: pacientes con riesgo elevado cardio-respiratorio, dificultades técnicas en colonoscopias previas, miedo o ansiedad del paciente a realización de la prueba por experiencia previa, ...*

No obstante, el diseño de los criterios de selección de ambos grupos del estudio, trató de minimizar este posible sesgo de selección. Así, mediante la desestimación de aquellos pacientes con patologías cardio-pulmonares severas, junto con el proceso de emparejamiento por sexo y edad entre los sujetos de ambos grupos, el autor considera minimizado el posible sesgo en la decisión de selección de "controles", de entre los listados de colonoscopias realizadas *bajo sedación controlada por facultativo del servicio de Medicina Intensiva*.

El autor reconoce, en la selección del conjunto de parámetros analíticos evaluados en el estudio, el interés añadido para el estudio que hubiera supuesto la evaluación de otros parámetros sanguíneos. Entre ellos, ciertos parámetros

reconocidos como marcadores de estado inflamatorio, tales como la *PCR*<sup>83,85,196</sup>; de deterioro sistémico como la *hipoproteinemia*<sup>83-85,215</sup> o de marcadores tumorales como *CEA*.

Inicialmente, estos parámetros fueron planteados en el estudio; sin embargo, fueron desestimados al no ser parámetros habitualmente solicitados en los AS rutinarios de evaluación en las consultas de evaluación pre-operatoria y de sedación, y por tanto, no estar disponibles en todos los AS a evaluar en el estudio. El autor reconoce que dichos parámetros no evaluados en el estudio, presentan interés para evaluación en futuras investigaciones similares a las que constituyen el objeto de este proyecto.

El autor desea realizar autocrítica en relación a las distintas circunstancias de la realización del AS entre los dos grupos del estudio. Si bien todos los AS fueron realizados entre una y dos semanas previas a la realización de la intervención quirúrgica (en el grupo "*casos*") o de la realización de colonoscopia bajo sedación controlada por intensivista (en el grupo "*control*"), el autor es consciente de la existencia de diferencias psicológicas entre los sujetos de ambos grupos, las cuales podrían condicionar alteraciones en los parámetros sanguíneos evaluados. Así, todos los sujetos "*casos*" en el momento de realización del AS, eran conscientes de que presentaban CCR con las connotaciones psicológicas derivadas de ello, recordando las implicaciones negativas de los estados de estrés emocional y la inmunovigilancia<sup>171</sup>. En contrapartida, ningún sujeto del grupo "*control*" disponía de dicha información de manera previa a la realización de la colonoscopia que descartó la presencia de la enfermedad.

En relación al análisis exclusivo sobre pacientes del grupo "*casos*", la existencia del informe protocolarizado para CCR del servicio de Anatomía Patológica, así como los informes clínicos de la consulta preoperatoria del servicio de Anestesiología y de realización de colonoscopia por parte del servicio de Medicina Digestiva del HVBO, hizo posible la evaluación y análisis de los parámetros histológicos y clínicos en todos los

sujetos con CCR. No obstante, en este subanálisis exploratorio exclusivo sobre pacientes del grupo "casos", no se realizó un emparejamiento por subgrupos, tal y como sí se hizo en el análisis comparativo principal del estudio.

## **2.- Análisis de resultados**

Los resultados del análisis estadístico entre los grupos del estudio evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en varios parámetros analíticos sanguíneos. Dicha circunstancia permitió la confección de un perfil analítico sanguíneo de riesgo de presencia de CCR, constituido por parámetros sanguíneos habituales en la práctica clínica, mediante el diseño de una fórmula matemática de predicción probabilística de presencia de la enfermedad.

Si bien existen referencias al impacto pronóstico de parámetros de inflamación sistémica, tales como el NLR<sup>74-80,197</sup> o el PLR<sup>81,82</sup> en el CCR, el autor no tiene constancia de la existencia de referencias similares a este proyecto, con capacidad de cuantificación matemática del impacto de determinados parámetros sanguíneos en el CCR, así como de evaluación de su utilidad clínica como método de priorización en las listas de realización de colonoscopias no urgentes.

A continuación, el autor realiza un análisis detallado de los resultados del estudio:

### **2.1.- Distribución de los parámetros sanguíneos en los grupos del estudio**

El análisis estadístico de las distribuciones de los parámetros sanguíneos en ambos grupos, mostró diferencias estadísticamente significativas en varios parámetros **(TABLA V.3.1)**. Se resumen dichos resultados en la siguiente tabla. **(TABLA VI.2.1)**.

**TABLA VI.2.1:** Tabla resumen de resultados en parámetros sanguíneos entre los grupos del estudio. Sobreimpresionado en negrita y fondo gris, se muestran los parámetros en los que se halló diferencia significativa.

PARÁMETRO	CASOS (n=266)	CONTROLES (n=266)	p	RESULTADOS
Hemoglobina (g/dL)	12,02 ± 2,34	13,81 ± 1,69	<0,001	<b>CASOS &lt; CONTROLES</b>
Hematocrito (%)	38,02 ± 5,98	41,95 ± 4,79	<0,001	<b>CASOS &lt; CONTROLES</b>
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	305,80 ± 113,21	231,26 ± 45,46	<0,001	<b>CASOS &gt; CONTROLES</b>
Fibrinógeno (g/dL)	465,62 ± 110,36	321,05 ± 70,85	<0,001	<b>CASOS &gt; CONTROLES</b>
Glucosa (g/dL)	107,94 ± 32,58	102,70 ± 30,45	0,056	NO DIFERENCIA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA
Leucocitos (x10 <sup>9</sup> /L)	7,37 ± 2,40	6,72 ± 1,68	<0,05	<b>CASOS &gt; CONTROLES</b>
Neutrófilos (x10 <sup>9</sup> /L)	4,80 ± 2,18	3,60 ± 1,17	<0,025	<b>CASOS &gt; CONTROLES</b>
Linfocitos (x10 <sup>9</sup> /L)	2,36 ± 9,31	2,94 ± 8,80	0,46	<b>CASOS &lt; CONTROLES</b>
Monocitos (x10 <sup>9</sup> /L)	0,47 ± 0,20	0,43 ± 0,14	<0,025	<b>CASOS &gt; CONTROLES</b>
Eosinófilos (x10 <sup>9</sup> /L)	0,16 ± 0,12	0,23 ± 0,12	<0,05	<b>CASOS &lt; CONTROLES</b>
Basófilos (x10 <sup>9</sup> /L)	0,03 ± 0,02	0,04 ± 0,02	<0,05	<b>CASOS &lt; CONTROLES</b>
Neutrófilos (%)	63,47 ± 11,63	53,10 ± 8,30	<0,025	<b>CASOS &gt; CONTROLES</b>
Linfocitos (%)	25,10 ± 9,91	35,31 ± 19,61	<0,05	<b>CASOS &lt; CONTROLES</b>
Monocitos (%)	6,91 ± 5,19	7,01 ± 5,35	0,813	NO DIFERENCIA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA
Eosinófilos (%)	2,33 ± 1,50	3,38 ± 1,68	<0,05	<b>CASOS &lt; CONTROLES</b>
Basófilos (%)	0,41 ± 0,28	0,56 ± 0,43	<0,05	<b>CASOS &lt; CONTROLES</b>
NLR	3,44 ± 3,38	1,69 ± 0,74	<0,025	<b>CASOS &gt; CONTROLES</b>
PLR	213,64 ± 193,95	109,41 ± 39,61	<0,001	<b>CASOS &gt; CONTROLES</b>

Los resultados obtenidos en el análisis previamente descrito, evidencian las diferencias en las distribuciones de ciertos parámetros sanguíneos entre pacientes con CCR y pacientes sin dicha enfermedad. Estas diferencias son consecuentes con resultados referidos en otras publicaciones<sup>81,82,86,87,152-154</sup>.

A partir de dichas diferencias, se confeccionó un perfil analítico sanguíneo de riesgo de presencia de CCR. Dicho perfil quedaría definido por la presencia de valores bajos de *hemoglobina* y de *hematocrito*, junto con la elevación de marcadores de inflamación sistémica, tales como *leucocitosis* (a expensas de elevación de *neutrófilos*), junto con aumento del número total de *plaquetas* y niveles bajos de *linfocitos* y *eosinófilos*. La disminución de los valores de *hemoglobina* y *hematocrito*, serían consecuencia esperable del sangrado digestivo propio del CCR<sup>5</sup>. La *leucocitosis neutrofílica* y la *trombocitosis*, concordantes con el fenómeno de desequilibrio en la inmunovigilancia sistémica (típico de los fenómenos inflamatorios asociados a neoplasias<sup>84-86,95,174-176</sup>). Del mismo modo, la disminución en el nivel de los *eosinófilos* plasmáticos sería compatible con referencias acerca de la relación inversa entre los niveles elevados de eosinófilos y el riesgo de desarrollo de neoplasias<sup>86,87,95,174-176</sup>.

## **2.2.- Fórmula probabilística predictiva de presencia de CCR**

### **2.2.1.- Diseño y evaluación inicial**

A partir de las diferencias obtenidas en la distribución de determinados parámetros del AS entre los grupos del estudio (**TABLA V.2.2**), se diseñó una fórmula matemática probabilística con capacidad predictiva de presencia de CCR en el AS. Dicha fórmula, definida mediante la combinación de parámetros sanguíneos más eficaz de entre todas las analizadas, fue resultado de varios pasos de regresión logística (**FIGURA V.3.2.1.2.1**).

La **TABLA V.3.2.1.1.1** muestra el porcentaje de aciertos de las distintas combinaciones o *pasos de regresión* logística. Cada uno de los cuales, añadía un parámetro más a la combinación. El *paso 5* (combinación de cinco parámetros analíticos) y el *paso 6* (combinación de estos cinco parámetros junto con el parámetro "edad"), presentaron un mismo valor en el porcentaje de aciertos.

El autor del estudio, seleccionó la combinación de parámetros del *paso 5* como la más propicia para predecir probabilísticamente el fenómeno del estudio, entendiéndose éste, como "la probabilidad de presencia de CCR en función a los resultados obtenidos en una serie de parámetros del AS".

A continuación, el autor argumenta el motivo por el cual, seleccionó el *paso de regresión 5* y no el *paso 6*, como la combinación más óptima de parámetros sanguíneos. A pesar de que las fórmulas de regresión logística derivadas de ambos *pasos de regresión* (o combinaciones de parámetros), conseguían un mismo porcentaje de aciertos (**TABLA V.3.2.1.1.1**), se daba la circunstancia de que el *paso 6* requería seis parámetros para el cálculo probabilístico de su fórmula (cinco parámetros sanguíneos, más el parámetro "edad"). En este sentido, resultaba más compleja que la fórmula derivada del *paso 5*, la cual estaba constituida por un parámetro menos, y además, todos ellos eran parámetros sanguíneos, pudiendo desarrollar así, una fórmula probabilística predictiva de presencia de CCR mediante la evaluación exclusiva de una única herramienta clínica (el AS), no siendo necesarios más parámetros clínicos.

En conclusión, el *paso de regresión 5* permitía el diseño de una fórmula de predicción probabilística de presencia de CCR más sencilla que la del *paso 6*, dependiente exclusivamente de parámetros sanguíneos e independiente del parámetro "edad" (**FIGURA V.3.2.1.2.1**).

En este sentido, resulta lógico que añadiendo el parámetro "edad" a la fórmula de regresión logística, no se obtenga un mejor porcentaje de aciertos. Dicha circunstancia es debida a la realización de emparejamiento por sexo y edad entre ambos grupos del estudio. Por otra parte, la evaluación de los parámetros sanguíneos es bastante independiente de la edad en pacientes adultos, siendo únicamente determinante en pacientes pediátricos<sup>216</sup> y en gestantes<sup>217</sup>.

La fórmula resultante de la combinación o *paso 5* de regresión logística, mediante el empleo de cinco parámetros sanguíneos habituales en un AS rutinario (hemoglobina, plaquetas, fibrinógeno, eosinófilos y valor relativo de neutrófilos) **(FIGURA V.3.2.1.2.1)**, obtiene un resultado de probabilidad de presencia de CCR en el AS. Dichos resultados, presentan valores posibles entre 0 y 1, siendo 0 la probabilidad nula de presencia de CCR en base a los resultados obtenidos sobre los cinco parámetros sanguíneos anteriormente descritos y 1, la probabilidad máxima (100%) de presencia de la enfermedad.

El autor realizó el cálculo de una curva ROC para la evaluación de la *fórmula probabilística de presencia de CCR en el AS*, como método predictivo de la enfermedad. Dicho cálculo obtuvo un área bajo la curva con un valor de 0,854 **(FIGURA V.3.2.1.2.4b)**. En base a este resultado, podría considerarse a la *fórmula probabilística de presencia de CCR en el AS*, como un método teóricamente válido (calificación de "test bueno" según las definiciones internacionalmente aceptada para curvas ROC)<sup>210-212</sup>. En este sentido, dicha fórmula podría presentar interés y aplicabilidad clínica, en el cribado y de detección precoz de pacientes con riesgo incrementado de CCR, mediante la evaluación de cinco parámetros del AS.

Seguidamente, el autor calculó matemáticamente el resultado de la *fórmula probabilística de presencia de CCR en el AS* en todos los sujetos del estudio.

La **FIGURA V.3.2.1.2.3** muestra un histograma con los valores obtenidos, pudiendo evaluar separadamente los resultados en los sujetos del grupo "casos" y en los del grupo "control".

De la visualización de dicha figura, se hace evidente que la mayoría de los sujetos del grupo "casos" obtuvo un resultado en la fórmula probabilística superior a 0,8, siendo excepcionales los sujetos el grupo "control" que obtuvieron resultados superiores a este valor. Como consecuencia de dicha circunstancia, se hace lógica la inquietud para dar respuesta a la pregunta de si es posible la determinación de un punto de corte, en función del resultado sobre la *fórmula probabilística de presencia de CCR*, el cual capacite a ésta como método de cribado adecuado para la detección de los pacientes con mayor riesgo de presentar CCR, en función a los parámetros de un AS (véase **apartado VI.2.2.2**).

Existen métodos probabilísticos de enfermedad neoplásica de mama como el método de *Gail*<sup>218,219</sup>, que evalúan el riesgo de desarrollo de cáncer de mama en base a ciertas variables (edad, edades de menarquia y del primer embarazo, o historia de familiares de primer grado con cáncer de mama); sin embargo, el autor desea dejar constancia de la ausencia de métodos probabilísticos de riesgo para CCR, subrayando la novedad e interés de la fórmula probabilística diseñada en este proyecto.

### **2.2.2.- Utilidad como método de cribado y selección de punto de corte óptimo**

En la **FIGURA V.3.2.1.2.3**, se hace evidente que cuanto mayor sea el punto de corte escogido (o resultado obtenido en la fórmula):

1.- *Mayor especificidad tendrá la fórmula como prueba de cribado*. Dicho de otro modo, de la realización de la fórmula en función de los resultados del AS se obtendrán pocos *falsos positivos* (dado que la mayoría de sujetos del grupo controles

del estudio obtuvieron valores bajos en la fórmula, entiéndase: más próximos a 0 que a 1).

2.- *Menor especificidad tendrá la fórmula como prueba de cribado.* Puesto que los valores obtenidos sobre la fórmula en el grupo "casos", si bien son en su mayoría superiores a 0,8, también se encuentran distribuidos en resultados inferiores. Así, pasarían desapercibidos los sujetos con CCR y resultados bajos en la fórmula probabilística (entiéndase más próximos a 0 que a 1).

Surge una nueva cuestión en el sentido de "¿que es mas preferible?": ¿escoger un punto de corte muy elevado en el resultado de la fórmula, obteniendo pocos falsos positivos?; o ¿es más conveniente descender el valor del punto de corte seleccionado, detectando a la mayoría de verdaderos positivos y asumiendo un mayor número de falsos positivos?.

Para dar respuesta a esta cuestión, el autor realizó un análisis exploratorio con varios puntos de corte sobre el resultado de la fórmula probabilística sanguínea, empleando los valores 0,80, 0,85 y 0,90, cuyos resultados se muestran en la **TABLA VI.2.2.2**. En dicha tabla, se evidencia que los puntos de corte 0,85 y 0,90 presentan la misma especificidad (99,2%), si bien 0,85 presenta una mayor sensibilidad. Por otra parte, el punto de corte 0,80 presenta una sensibilidad aún mayor, si bien con una reducción ligera en la especificidad (en relación al punto de corte 0,85).

**TABLA VI.2.2.2:** Tabla de contingencia que muestra los resultados de sensibilidad (%aciertos en casos) y especificidad (%aciertos en grupo controles) en función de distintos puntos de corte sobre la fórmula probabilística.

PUNTO DE CORTE	OBSERVACIÓN	RESULTADO		
		POSITIVO (≥ pto corte)	NEGATIVO (<pto corte)	Aciertos (%)
0,80	Casos	82	184	69,2
	Controles	261	5	98,1
0,85	Casos	96	170	63,9
	Controles	264	2	99,2
0,90	Casos	111	155	58,3
	Controles	264	2	99,2

A modo de ejemplo, si fuera seleccionado *0,80* como valor en el resultado de la fórmula como punto de corte en su evaluación como método de cribado, se asumiría una sensibilidad del 69,2% y una especificidad el 98,1% (**TABLA VI.2.3**). En este sentido, ante un individuo con un resultado igual o superior a 0,80 se asumiría que:

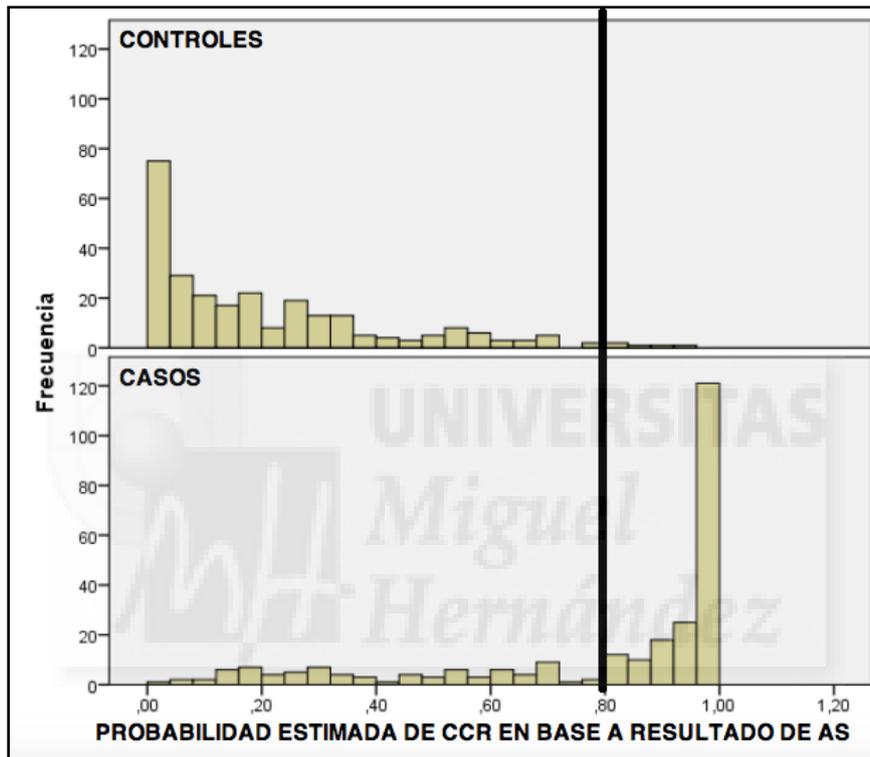
1.- Se trataría de un *verdadero positivo* con un 69,2% de probabilidad de acierto, y una probabilidad del 1,9% de ser un *falso positivo*. (NOTA: 1,9 % se obtiene del cálculo de la probabilidad de falsos positivos, resultado de la resta de 100% menos el valor de la especificidad).

2.- Ante un caso (paciente con CCR), la fórmula probabilística sanguínea presentaría un porcentaje de acierto en un 69,2% de las veces, porcentaje que aumentaría hasta el 98,1% ante un sujeto del grupo controles.

Para ilustrar dicha circunstancia, la **FIGURA VI.2.3** muestra en un histograma, el resultado de los valores obtenidos sobre la fórmula predictiva de presencia de CCR en todos los sujetos del estudio. En dicha figura, se selecciona el valor *0,80* como punto de

corte, permitiendo al lector la visualización de qué cantidad de sujetos en cada uno de los grupos quedaría por encima y por debajo de este valor.

**FIGURA VI.2.3:** Histograma para la probabilidad de CCR en los grupos del estudio: En el recuadro superior, se muestran los valores de p (CCR) para los sujetos del grupo controles; en el recuadro inferior, los valores de p (CCR) para los sujetos del grupo casos. Se muestra sobreimpresionada, una línea mostrando el punto de corte sobre el valor de la fórmula de 0,80. Advierta el lector que los valores de p (CCR) se encuentran entre 0 y 1 en ambos grupos, obteniendo globalmente los pacientes del grupo casos valores más altos de p (CCR) que los del grupo controles



Retomando la cuestión de cual sería el punto de corte más adecuado sobre el valor de la fórmula probabilística, para validarla como método de cribado de presencia de CCR en función a unos determinados valores en un AS, el autor del trabajo propondría como posibles valores a los comprendidos en el intervalo entre 0,80 y 0,85. En dicho intervalo, se obtendrían unos valores adecuados de sensibilidad (estimada entre 63,9-69,2%) junto con una alta especificidad (99,2%) (TABLA VI.2.3).

Dicho de otro modo y teniendo presente la necesidad de implementar los recursos sanitarios en el manejo de la lista de espera de colonoscopias no urgentes, si se

decidiese priorizar la realización de la colonoscopia a todos aquellos pacientes en dicha lista con resultados obtenidos en la fórmula probabilística iguales o superiores entre 0,80 y 0,85 en el AS, dos de cada tres pacientes con CCR serían adecuadamente priorizados (sensibilidad entre 63,9 y 69,2%), mientras que la priorización sobre sujetos sin CCR (falsos positivos) sería de apenas el 0,8% (especificidad del 99,2%).

La asunción de valores superiores, aumentaría aún más la especificidad de la misma como método de cribado, disminuyendo su sensibilidad. La selección de valores inferiores ofrecería una mejora de la sensibilidad y un detrimento en la especificidad, generando un aumento en el número de *falsos positivos* (véase **TABLA VI.2.2.2**).

La decisión final del punto de corte más adecuado sobre la fórmula probabilística sanguínea para detección de riesgo de presencia de CCR, en el contexto de una lista de espera de realización de colonoscopias no urgentes susceptible de implementar su priorización, vendría determinada tras la realización y análisis de estudios clínicos futuros, preferentemente prospectivos y adecuado número de sujetos, que estimasen el impacto en la historia natural de la enfermedad y sobre el tiempo de la propia lista de espera.

### **2.2.3.- Implementación**

Conocida la presencia de diferencias en la distribución de parámetros analíticos sanguíneos en pacientes con CCR (grupo "casos") y pacientes sin dicha enfermedad (grupo "control"), y habiendo desarrollado un método matemático probabilístico y predictivo de presencia de CCR en base a dichas diferencias, el autor exploró la posibilidad de implementar la eficacia de dicha fórmula, en términos de sensibilidad y especificidad, añadiendo a la misma otros parámetros evaluados en el estudio.

Se realizó un análisis descriptivo de la distribución de los motivos de realización de colonoscopia en ambos grupos, mostrando que los motivos más prevalentes en el

grupo "casos" fueron "anemia" y "rectorragia", mientras que el motivo más prevalente en el grupo "control" fue "realización de colonoscopia previa" (TABLA V.2.4 y FIGURA V.2.4).

El análisis comparativo entre la distribución de los motivos de solicitud de colonoscopia en ambos grupos, únicamente mostró diferencia estadísticamente significativa en el motivo "antecedente de colonoscopia previa" (grupo "control", 46.62%; grupo "casos", 7,14%) (TABLAS V.3.2.1.2.6a y V.3.2.1.2.6b).

El autor reconoce que esta circunstancia podría implicar sesgos de selección entre los sujetos del estudio, debido a que los motivos mayoritarios de solicitud de colonoscopia en el grupo "casos" traducirían sintomatología propia de CCR<sup>5</sup>, en contrapartida con el motivo mayoritario del grupo "control" (TABLA V.2.4).

En este sentido, recordando el desarrollo del CCR a partir de la degeneración maligna de un adenoma<sup>5,6</sup>, el propio seguimiento mediante colonoscopias realizadas con intervalos de tiempo siempre inferior al estimado para degeneración maligna de un pólipo adenomatoso<sup>6,131,132,134</sup> y, conociendo que todo pólipo evidenciado en la colonoscopia previa sería extirpado; el hallazgo como factor protector frente al desarrollo del CCR obtenido en el estudio del motivo "antecedente de colonoscopia previa", es perfectamente coherente con los resultados esperados de prevención de CCR por parte de programas de cribado<sup>31,132</sup>.

El autor reconoce que la distinta distribución de los motivos de realización de colonoscopia entre los grupos, podría suponer un sesgo de selección, restando validez a los resultados obtenidos.

No obstante, de manera exploratoria se analizó la posibilidad de añadir el motivo de realización de colonoscopia, como un ítem más a la fórmula probabilística predictiva de CCR, con la finalidad de implementar su utilidad clínica.

Sería lógico pensar que ante dos sujetos con el mismo resultado en la fórmula original sobre parámetros analíticos exclusivamente, aquel sujeto cuyo motivo de solicitud de colonoscopia hubiera sido *anemia* o *rectorragia* (motivos más frecuente en el grupo "casos"), debiera presentar mayor riesgo de presentar CCR que aquel sujeto con mismo resultado en la fórmula, pero con realización de colonoscopia motivada por *antecedente de colonoscopia previa* (motivo mayoritario en el grupo "controles" y como se citó anteriormente, con efecto protector frente al desarrollo de CCR).

La **FIGURA V.3.2.1.2** muestra la fórmula implementada sobre la original, añadiendo a los cinco parámetros analíticos previos *el motivo de realización de colonoscopia*, con un determinado valor e impacto sobre el resultado de la fórmula en función del motivo en cuestión.

La **TABLA V.3.2.1.2.6c** muestra el impacto de cada uno de los distintos motivos de solicitud de colonoscopia, siendo *"antecedente de colonoscopia previa"* el único motivo con factor de impacto con valor negativo (-1,570) y por tanto, el único motivo con efecto protector frente a CCR. El autor explicará con más detalle en el **apartado VI.6.3.2**, el significado del valor del *factor de impacto* de cada parámetro sobre la fórmula probabilística.

La implementación de la *fórmula probabilística predictiva de CCR en el AS*, con la inclusión del motivo *"solicitud de colonoscopia"*, resulta una fórmula de cálculo más complejo, debiendo aplicar un factor corrector a la misma en función de cada uno de los motivos de realización de colonoscopia (**FIGURA V.3.2.1.2**). No obstante, sería de interés para la implementación y priorización de las listas de espera de realización de colonoscopia no urgentes, la consideración del *motivo de colonoscopia* como un factor a tener en cuenta en relación al riesgo probabilístico de presencia de CCR, además de los valores obtenidos en parámetros del AS.

En este sentido, la selección del o los punto/s de corte más adecuado/s sobre el resultado de la *fórmula probabilística sanguínea de presencia de CCR* (como método de cribado y selección de los pacientes con mayor probabilidad de presencia de la enfermedad), podría ser dependiente del propio motivo de realización de la colonoscopia. En este sentido, el punto de corte sobre el resultado de la fórmula en un sujeto con realización de colonoscopia motivada por "*antecedente de colonoscopia previa*", debiera ser superior al punto de corte en el resultado de la fórmula de un paciente con colonoscopia realizada por *anemia o rectorragia*.

#### **2.2.4.- Comportamiento como método pronóstico**

Para la evaluación del comportamiento de la *fórmula sanguínea probabilística de presencia de CCR*, más allá de su carácter predictivo de enfermedad, el autor realizó un análisis exclusivamente sobre los sujetos del grupo "casos", evaluando la tendencia de resultados de dicha fórmula (**FIGURA V.3.2.1.2.1**) en función del estadio de CCR<sup>45</sup> y de otros parámetros histológicos:

En función del estadio de CCR<sup>45</sup>, el valor promedio de la fórmula presentó una tendencia ascendente a medida que aumentaba el estadio (**FIGURA V.3.2.1.2.5.1**).

Esta misma circunstancia se evidenció en función del grado de diferenciación tumoral (**FIGURA V.3.2.1.2.5.4**) y del componente mucinoso extracelular (**FIGURA V.3.2.1.2.5.5**).

El valor de la fórmula probabilística también presentó una tendencia ascendente en función del pT (excepto entre pTis y pT1) (**FIGURA V.3.2.1.2.5.2**), y de manera menos evidente en función del pN (**FIGURA V.3.2.1.2.5.3**).

La tendencia ascendente obtenida sobre los valores medios de la fórmula, en función de los parámetros histológicos con impacto pronóstico reconocido, conferiría a

la fórmula probabilística diseñada en este estudio, además del carácter predictivo de CCR evaluado en apartados anteriores, cierto carácter pronóstico de la enfermedad.

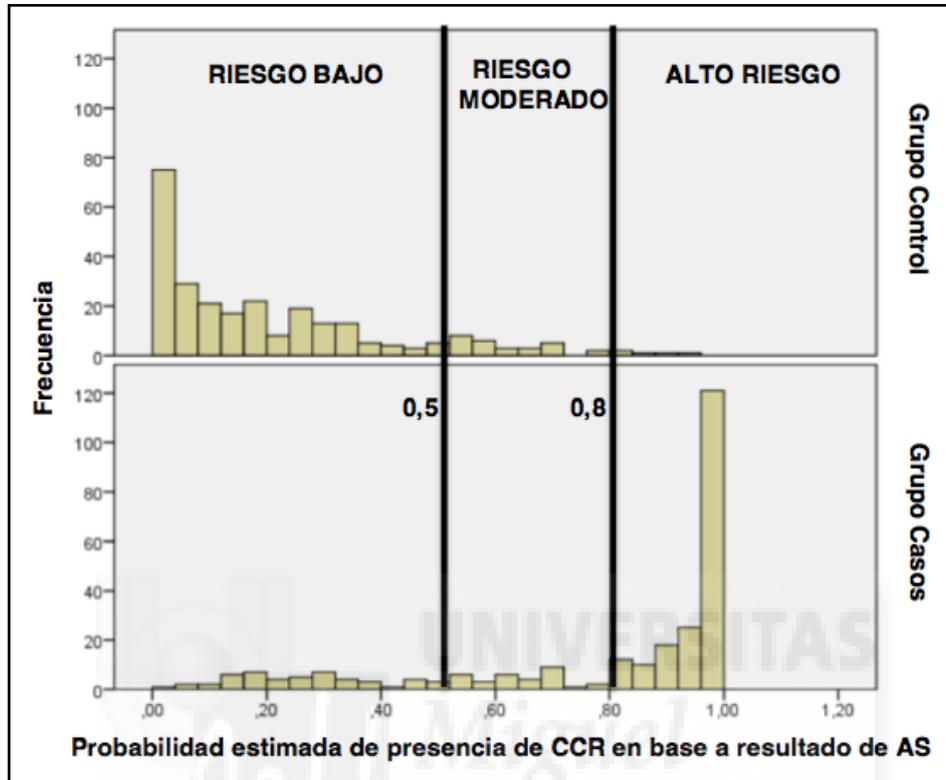
Las **FIGURAS V.3.2.1.2.5.1, V.3.2.1.2.5.2, V.3.2.1.2.5.3, V.3.2.1.2.5.4 y V.3.2.1.2.5.5**, muestran la tendencia de los valores promedios de la *fórmula sanguínea probabilística*, en función del estadio de CCR y otros parámetros histológicos. En ellas queda patente, que en las fases iniciales de cada uno de los parámetros histológicos evaluados, el valor promedio de la fórmula probabilística, siempre fue superior a 0,5.

En esta línea, los resultados obtenidos sobre la distribución de los valores medios de la fórmula, en función de los distintos estadios de CCR y el resto de parámetros histológicos evaluados, acotaron el valor mínimo a seleccionar como valor de riesgo de presencia de CCR en un AS: 0,5

Dicho valor, junto con los valores comprendidos entre 0,80 y 0,85 (comentados en el apartado IV.2.3), constituirían los puntos de corte sobre los valores de la fórmula para distinguir tres áreas de riesgo de presencia de CCR: Área de bajo riesgo (con valores comprendidos entre 0 y 0,5); área de riesgo intermedio (valores entre 0,5 y 0,80-0,85) y área de riesgo alto (con valores superiores a 0,80-0,85) (**FIGURA VI.2.2.4**).

De esta manera, el autor define el carácter predictivo de la fórmula probabilística de presencia de CCR en función a las tres áreas anteriormente citadas, con potencial interés clínico como método de cribado de la enfermedad.

**FIGURA VI.2.2.4:** Histograma de estratificación de riesgo de presencia de CCR en función del resultado sobre la fórmula probabilística. En la parte superior, se muestran los resultados obtenidos en los sujetos del grupo controles. en la parte inferior, los obtenidos por los sujetos del grupo casos.



Volviendo a la consideración de otorgar un posible carácter pronóstico a la *fórmula sanguínea probabilística de CCR*, a tenor de los resultados obtenidos en el análisis realizado exclusivamente entre los sujetos del grupo “casos”, merece ser considerado el comportamiento del resultado de dicha fórmula en función del pT. En este sentido, en los supuestos de pTis y pT1, la fórmula probabilística obtiene el mismo resultado promedio (**TABLA V.2.3.2**).

Dicha circunstancia conferiría un estado de la inmunovigilancia tumoral similar en ambas subclasificaciones, las cuales se distinguen únicamente por la presencia o no de la invasión de la membrana basal de la mucosa colorrectal por parte de la neoplasia<sup>45</sup>. Estos resultados, apoyarían las aportaciones de *Mantomani et al*<sup>174</sup> y de *Galon et*

$a^{100,103}$ , quienes otorgan un impacto mayor a la evaluación de la respuesta inmune frente a la neoplasia que el propio pTNM.

La misma consideración debiera plantearse ante la tendencia del resultado de la fórmula probabilística en función del pN. Dicha fórmula obtendría valores similares para pN1 y pN2 (**TABLA V.2.3.2**), recordando nuevamente la controversia sobre la propia definición del pN y las consideraciones pronósticas del número aislado de ganglios afectados<sup>45,47-49,51</sup>.

La posibilidad de que ciertos sujetos del grupo "casos" del estudio fueran erróneamente etiquetados de pN1, siendo realmente pN2 por no haberse aislado un número adecuado de adenopatías, podría explicar la ausencia de comportamiento ascendente en el resultado de la fórmula en función del pN.

#### 2.2.5.- Consideraciones clínicas

La determinación de diferencias estadísticamente significativas entre las distribuciones de los parámetros sanguíneos de los grupos del estudio, es concordante con los resultados de otras publicaciones que evalúan la aplicabilidad clínica de parámetros sanguíneos como marcadores del estado de la inmunovigilancia de un organismo, mediante la determinación de un desequilibrio homeostático inflamatorio relacionado con una mayor susceptibilidad para el desarrollo de neoplasias<sup>80,87,88,174-176,185,196,197</sup>.

Existen publicaciones que confieren cierto efecto pronóstico a la evaluación de índices de interacción entre parámetros sanguíneos, en relación a ciertas neoplasias. Entre ellas, se incluyen además del CCR<sup>74</sup>, neoplasias de mama<sup>75,76</sup>, estómago<sup>220</sup>, ovario<sup>221</sup> y riñón<sup>197</sup>. En este sentido, son de obligada mención los índices de interacción

sanguíneos NLR<sup>74-80</sup> y PLR<sup>81,82</sup>, junto con el sistema de gradación pronóstico de Glasgow (GPS<sup>83-85</sup>).

El desarrollo de investigaciones futuras encaminadas a la evaluación de la determinación de la distribución de parámetros analíticos sanguíneos, así como el análisis de la interacción entre los mismos, podría proporcionar un mayor conocimiento acerca de la evaluación de la homeostasis sanguínea y la detección de estados de desequilibrio inflamatorio, relacionados con el desarrollo de neoplasias. De esta forma, se podrían generar herramientas de utilidad clínica para la detección de pacientes con mayor riesgo de desarrollo de neoplasias, permitiendo un diagnóstico más precoz, así como la implementación de la categorización pronóstica en los pacientes con neoplasias, optimizando e individualizando las decisiones terapéuticas<sup>174-176,185,196,197</sup>. Todo ello, mediante la evaluación de un AS.

Por otra parte, el diseño de herramientas encaminadas a la evaluación de parámetros sanguíneos, tales como la *fórmula probabilística de presencia de CCR* de este estudio (**FIGURA V.3.2.1.2.1**), constituye un campo de enorme interés científico para futuras investigaciones. Dicho interés vendría dado tanto por su potencial efecto clínico como herramienta exploratoria del estado de inmunovigilancia sistémica frente a neoplasias, como por constituir un método sencillo, económico y fácilmente accesible en la clínica médica habitual.

En opinión del autor, el potencial de información clínica que puede aportar un AS rutinario, no es completamente conocido. De ahí la importancia de la necesidad de realización de nuevos estudios en este sentido, que permitan desentrañar toda la información que es capaz de aportar esta herramienta clínica, en relación a otras técnicas más costosas y complejas como las pruebas de imagen (radiológicas o endoscópicas).

El autor considera de interés el diseño de estudios prospectivos que evalúen el comportamiento de indicadores sanguíneos predictivos y/o pronósticos de CCR. Indicadores que gracias a los soportes informáticos, serían fácilmente calculables, tales como la propia fórmula diseñada en este estudio (**FIGURA V.3.2.1.2.1**), añadiendo a los parámetros rutinarios del AS, nuevos ítems de relación interparamétrica sanguínea.

Con posterioridad a la fecha de recogida de datos del estudio, fue instaurado completamente el programa de cribado de CCR de la Comunidad Valenciana en nuestra área sanitaria<sup>134</sup>. Esta circunstancia que implementó notablemente el diagnóstico de precoz del CCR, reduciéndose el tiempo de realización de la colonoscopia en los pacientes remitidos desde el programa de cribado, gracias al incremento de recursos en los servicios médicos implicados.

En este sentido, podría parecer que el interés de la *fórmula probabilística predictiva de presencia de CCR en AS* diseñada en este estudio, quedaría reducido tras la implantación del programa de CCR en nuestra área sanitaria<sup>134</sup>. El autor desea dejar constancia nuevamente, de la importancia de la realización de estudios que evalúen la distribución de los parámetros analíticos sanguíneos en el CCR. El presente estudio ha sido capaz de desarrollar una *fórmula probabilística de presencia de CCR* sobre parámetros de un AS rutinario, con una probabilidad de acierto en resultados sobre la misma con valores superiores a *0,80* del 69,2% en pacientes con CCR, y del 98,1% en pacientes sin dicha enfermedad (véase **TABLA VI.2.2.2**). El autor defiende la realización de nuevos estudios con mayor número de pacientes, capaces de diseñar nuevas fórmulas o índices analíticos sanguíneos para un mejor entendimiento de la homeostasis a nivel sanguíneo y la inter-relación de los parámetros sanguíneos, permitiendo considerar al AS, como una herramienta exploratoria del estado de inmunovigilancia sistémica frente al desarrollo de ciertas neoplasias.

El autor desea reseñar la *trazabilidad* de la *fórmula probabilística* como posible indicador sanguíneo de riesgo de CCR (**FIGURA V.3.2.1.2.1**). La realización y evaluación de su cálculo cada vez que un paciente se realizase un AS, permitiría establecer una tendencia temporal evolutiva sobre los resultados de la fórmula probabilística en dicho paciente. La evaluación de dicha tendencia sobre el resultado de la fórmula a nivel individual sobre individuos que se realizasen AS de manera periódica, podría permitir la detección de estados de deterioro en la inmunovigilancia sistémica. En los casos que se evidenciaron dichos estados de deterioro a nivel sanguíneo, podrían ser considerados como pacientes con riesgo aumentado de desarrollo de neoplasias, debiendo activarse los métodos de cribado y diagnóstico precoz pertinentes.

Siguiendo esta línea, el autor del realizó un análisis de aproximación exploratoria para la evaluación del comportamiento de la tendencia temporal del resultado de la fórmula predictiva de CCR. Para ello, seleccionó varios pacientes del grupo "casos", recuperando AS previos, realizando el cálculo de la tendencia temporal de la fórmula a nivel individual. Dicho subanálisis obtuvo resultados contradictorios, debido a la ausencia de un registro disponible de AS realizados en un mismo periodo sobre los pacientes del estudio, constatándose por otra parte, la presencia de muchos análisis sanguíneos en el registro histórico de los sujetos del estudio realizados durante procesos agudos (AS realizados en el servicio de urgencias). Dicha condición, invalidaría el empleo de la fórmula predictiva de CCR de este estudio, la cual fue desarrollada a partir de AS realizados de manera programada y no urgente, con la finalidad de evaluación del estado basal de inmunovigilancia sistémica frente a neoplasias, mediante la detección de estados de desequilibrio inflamatorio<sup>83-85,174-176,197</sup>. En este sentido, la evaluación de AS realizados durante procesos agudos (cítese como ejemplo un cuadro gripal o una gastroenteritis), no permitiría una valoración adecuada del estado basal de inmunovigilancia a nivel sistémico, el cual, se encuentra de manera sobrevenida,

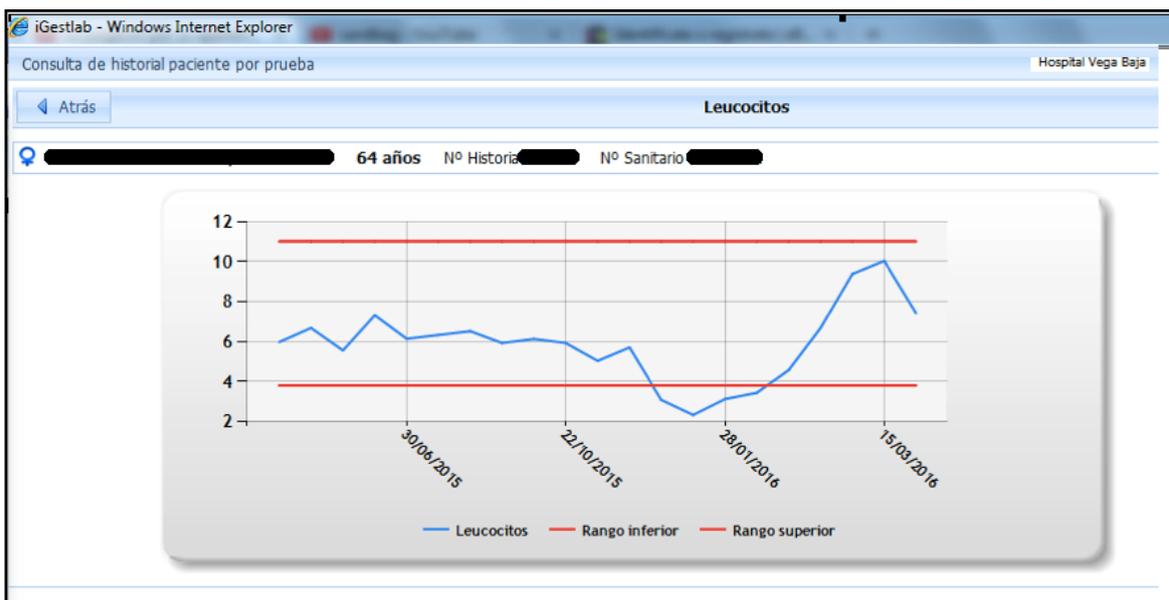
alterado por el propio mecanismo fisiológico de la inflamación, el cual se ha activado para superar el proceso agudo.

El autor del estudio defiende la necesidad de la incorporación de índices en el AS que permitan tener en cuenta la trazabilidad y evolución temporal de los parámetros sanguíneos, así como estudios que evalúen estos índices evolutivos. Como reflexión y autocrítica a la práctica médica habitual, la evaluación de la evolución temporal de determinados parámetros en el AS bastante desconocida. En la mayoría de ocasiones, el clínico evalúa los parámetros de un AS en un momento puntual, siendo imposible la valoración de la tendencia temporal de los mismos, a no ser que un parámetro esté alterado y el clínico decida comparar el valor de dicho parámetro con respecto a los de AS previos. El autor desea transmitir la idea de la utilidad clínica que podría aportar, la inclusión de índices de inter-relación paramétrica sanguínea a los parámetros evaluados actualmente en la práctica clínica. Así por ejemplo, no sería complicado mediante un soporte informático, que en el hemograma se añadiera un parámetro de interacción entre varios parámetros, como por ejemplo la NLR o la PLR. El cálculo de dichos parámetros es sencillo informáticamente, pero para el clínico, un rápido vistazo en un hemograma donde aparecieran calculados automáticamente, sería de gran utilidad a la hora de intuir alteraciones en dichos parámetros, no siendo inicialmente reconocidos en la mera evaluación de los parámetros que constituyen dichos parámetros de manera individual. Y avanzando en este sentido un poco más, ¿y si fuera posible el desarrollo e inclusión de índices de inter-relación paramétrica sanguínea que brindasen la evolución temporal de determinados parámetros?, ¿y si fuera posible el diseño de un índice de evolución temporal del estado de inmunovigilancia similar al parámetro "hemoglobina glicosilada", el cual informa de manera sencilla, de la evolución temporal de los niveles de glucemia?.

En la actualidad, aunque con posterioridad a la recogida de datos de este estudio, el HVBO dispone de un programa informático para la evaluación de los resultados de un AS (iGestLab<sup>®</sup>), capaz de visualizar automáticamente el histórico de valores y la tendencia de los mismos sobre un determinado parámetro sanguíneo (**FIGURA VI.2.2.5**). Dicho programa informático constituye para el clínico, una herramienta cuyo potencial está aún por descubrir e investigar, recordando el autor de la infinidad de información capaz de ser brindada por el AS, y que aún no nos es completamente conocida.

Un AS concreto constituye metafóricamente, una fotografía puntual del estado sanguíneo en un momento preciso sobre un determinado paciente. Sin embargo, la incorporación de herramientas que permitiesen incluir índices de evaluación de la tendencia temporal sobre parámetros sanguíneos, junto con el desarrollo de nuevos indicadores de interacción entre varios parámetros sanguíneos, supondría una importante implementación en la información clínica aportada por un AS.

**FIGURA VI.2.2.5:** Captura de pantalla del sistema informático iGestLab<sup>®</sup> para evaluación de resultados del AS del HVBO, que muestra la tendencia evolutiva temporal del recuento de leucocitos de un paciente, mediante la recopilación en una imagen del histórico de los resultados de AS previos.



## **2.3.- Análisis exclusivo en el grupo casos**

### **2.3.1.- Distribución de variables clínicas**

Con anterioridad a la realización del análisis sobre la distribución de los parámetros sanguíneos exclusivamente en los sujetos del grupo "casos", el autor realizó varios subanálisis sobre este grupo, evaluando características clínicas de interés. Dichos subanálisis se realizaron con la finalidad de una evaluación exploratoria de la homogeneidad y representatividad de los sujetos del grupo.

Los resultados obtenidos de los análisis preliminares sobre la distribución de variables clínicas en el grupo "casos", así como la discusión de los mismos, se describen a continuación.

a) Sexo y edad: El subanálisis por sexos evidenció una predominancia notable en favor del sexo masculino (63,9% hombres vs 36,1% mujeres, **TABLAS V.2.1.a y V.3.3.1a**). Este resultado es concordante con *Jemal et al<sup>1</sup>*, que describen una ratio estandarizada por sexo en países occidentales, superior en hombres para el CCR.

La distribución por edad fue similar entre ambos sexos (**TABLA V.2.1.c y TABLA V.3.3.1b**). No obstante, existen referencias de que la edad promedio de diagnóstico de CCR en mujeres suele ser unos cinco años superior a la los hombres<sup>222</sup>.

Por otra parte, la distribución de la edad promedio entre los distintos estadios de CCR fue similar para ambos sexos (**FIGURA V.2.5.1.b y TABLA V.3.3.1b**), resultado similar a los de otros estudios sobre CCR<sup>223</sup>.

b) Localización de la neoplasia: La localización más prevalente en todos los estadios fue *colon derecho*, si bien el análisis de distribución de las distintas localizaciones de CCR por estadios no mostró diferencias significativas (**FIGURA V.2.4.2 y TABLA V.3.3.1b**). El autor reconoce que el desigual porcentaje en la distribución por localización de la neoplasia entre los sujetos del grupo "casos", pudiera

tener un efecto de sobrevaloración del impacto del parámetro *hemoglobina* en la *fórmula probabilística predictiva de presencia de CCR*. En este sentido, si bien el cálculo de la fórmula es independiente de la localización tumoral, la mayor proporción de localización tumoral en *colon derecho*, más proclive a presentar niveles alterados de hemoglobina que otras localizaciones de CCR <sup>7,106</sup> (**TABLA V.2.5.2**), justificaría dicha sobrevaloración.

c) *Motivo de solicitud de colonoscopia*: Si bien el motivo predominante de solicitud de colonoscopia para el estadio I de CCR fue la *hemorragia digestiva baja* y para el estadio IV *la anemia*, el análisis estadístico entre las distribuciones de los distintos motivos de solicitud de colonoscopia por estadios de CCR, no mostró diferencias significativas (**FIGURA V.2.5.3 y TABLA V.3.3.1b**).

d) *Riesgo anestésico (escala ASA)*: A pesar de que el porcentaje mayoritario de sujetos del grupo "casos" fue clasificado como ASA 3 (**TABLA V.2.5.4**), el análisis estadístico no mostró diferencias significativas en la distribución del riesgo anestésico entre los estadios de CCR (**FIGURA V.2.5.4 y TABLA V.3.3.1b**).

## 2.3.2.- Distribución de parámetros sanguíneos

### 2.3.2.1.- Consideraciones generales

El diseño del estudio fue confeccionado para la evaluación del valor predictivo de CCR en el AS, mediante el análisis de la distribución de determinados parámetros de un AS entre un grupo de pacientes con CCR y otro sin dicha enfermedad. Sin embargo, a tenor de los resultados obtenidos sobre la diferente distribución en ciertos parámetros sanguíneos entre los grupos del estudio, el autor realizó un subanálisis sobre la distribución de los parámetros sanguíneos, exclusivamente en el grupo "casos". Así, y en relación a referencias consultadas, el autor realizó dicho subanálisis con la intención de explorar el posible valor pronóstico del AS en el CCR<sup>74-76,81-85,197,224</sup>.

El autor reconoce la limitación de los resultados derivados del análisis realizado exclusivamente en el grupo "casos", debido a la ausencia de emparejamiento de las distintas subclasificaciones de los sujetos en función de su número, sexo o edad. El autor desea recordar que dicho emparejamiento sí fue contemplado y realizado en el análisis principal entre ambos grupos del estudio.

El autor defiende el diseño de nuevos estudios enfocados a la evaluación de la implicación pronóstica de los parámetros sanguíneos en enfermedades neoplásicas. De este modo, podría implementarse la evaluación de los parámetros sanguíneos de manera no sólo individual y estática temporalmente, sino mediante la creación de índices de interacción entre diversos parámetros que permitiesen la evaluación de la tendencia temporal de éstos. Así, pudiera ser posible un mejor entendimiento de la enorme información clínica capaz de ser obtenida a través de un rutinario, accesible y económico AS.

El análisis estadístico comparativo de la distribución de los parámetros sanguíneos entre los sujetos del grupo "casos", en sus distintas subclasificaciones atendiendo a estadios de la enfermedad y otros parámetros histológicos con impacto pronóstico conocido sobre la enfermedad<sup>45</sup>, mostró diferencias estadísticamente significativas en varios parámetros sanguíneos.

Los resultados de los análisis estadísticos que detectaron diferencias significativas en la distribución de ciertos parámetros sanguíneos, se muestran mediante tablas:

- a) En función del estadio (**TABLA V.3.3.2.1.1**)
- b) Grado de invasión de la pared colónica pT (**TABLA V.3.3.2.2.1**)
- c) Afectación ganglionar pN (**TABLA V.3.3.3.1**)

d) Grado de diferenciación tumoral (**TABLA V.3.3.3.4.1**)

e) Componente mucinoso extracelular (**TABLA 3.3.3.5.1**).

Las figuras que siguen a cada una de las tablas referidas, muestran la tendencia de la distribución de los parámetros sanguíneos en los cuales se evidenció diferencia estadísticamente significativa.

La alteración de parámetros relacionados con estados inflamatorios como *fibrinógeno*, *plaquetas*, *leucocitos*, *neutrófilos* o índices de inter-relación entre parámetros analíticos sanguíneos como *NLR* y *PLR*, mostró una tendencia directamente proporcional entre el valor promedio de estos parámetros y la variable histológica. Dicha circunstancia podría sugerir una posible correlación pronóstica en los valores de los parámetros sanguíneos.

Estos resultados son concordantes con la relación entre los estados inflamatorios y el detrimento de la función sistémica de inmunovigilancia frente al desarrollo de neoplasias<sup>83-87,174-176,185,196,197</sup>. Existen referencias que señalan un impacto pronóstico sobre ciertas neoplasias, a parámetros sanguíneos como *PCR*<sup>83,84,85</sup>, *VSG* y *fibrinógeno*<sup>196,197</sup>, la elevación plasmática de neutrófilos y/o plaquetas, de niveles de monocitos<sup>225,226</sup> o el detrimento de los niveles de linfocitos (*NLR*<sup>74-80,197</sup> y *PLR*<sup>81,82</sup>). Los resultados del análisis realizado exclusivamente sobre el grupo "casos", son consecuentes con dichas publicaciones, sugiriendo un posible impacto pronóstico sobre el CCR directamente proporcional a la elevación de los parámetros anteriormente señalados. En este sentido, el autor considera que la inclusión de parámetros sanguíneos como herramientas pronósticas de la enfermedad, implicaría una implementación de la información clínica aportada por un AS e independiente de la histología tumoral<sup>84,197,227</sup>.

El análisis estadístico sobre el grupo "casos", mostró diferencias estadísticamente significativas en la distribución de otros parámetros sanguíneos,

también relacionados con procesos inmunitarios e inflamatorios: *linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos*.

Estos parámetros presentaron una relación inversamente proporcional al grado pronóstico determinado por las variables histológicas evaluadas (TABLAS V.3.3.2.1.1, V.3.3.2.2.1, V.3.3.3.3.1, V.3.3.3.4.1 y 3.3.3.5.1). Dicho de otra manera, los niveles inferiores en dichos parámetros, se correlacionaron con peor pronóstico de CCR.

Estos resultados son corcondantes con líneas de investigación sobre la asociación entre el deterioro del sistema inmunitario asociado estados inflamatorios mantenidos y al desarrollo de neoplasias<sup>175-177</sup>. En esta misma línea, existen resultados similares de otros autores que muestran un impacto pronóstico inverso entre los niveles de linfocitos y el estadio de CCR<sup>101-105</sup>, así como la disminución de los niveles de eosinófilos y basófilos<sup>86,87</sup>, como resultado de la acción reguladora y antineoplásica de dichas estirpes celulares.

Tal y como señaló con anterioridad en el **apartado I.4.2**, la valoración cuali y cuantitativa de la densidad de células inmunitarias en la respuesta inmunitaria peritumoral, dara una idea de la calidad de la respuesta del organismo frente a la neoplasia. Ésta respuesta, en función de mecanismos citoquínicos y celulares complejos, podrá favorecer la destrucción de células neoplásicas, o en contrapartida, permitir su desarrollo<sup>101-105,171</sup>.

Existen referencias de reciente actualidad que describen una relación pronóstica protectora frente al desarrollo neoplasias, a la presencia en el estroma inflamatorio peritumoral con infiltrados de células inmunitarias abundantes<sup>93,96</sup>, con densidades elevadas de linfocíticos<sup>101-105</sup> y/o de eosinofílicos<sup>194,195</sup>.

Por otra parte, existen publicaciones en relación a un posible efecto protector de los eosinófilos a nivel plasmático<sup>194,195,228</sup>. Autores como *Engkilde et al*<sup>178</sup>, otorgan un

factor protector frente a determinadas neoplasias, a la discreta elevación en los eosinófilos plasmáticos típica de los estados de alergia. Dicha circunstancia podría ser explicada mediante la presencia de un estado de hiper-activación mantenida del sistema inmune, inherente a los pacientes con antecedentes alérgicos, que conllevaría una mayor susceptibilidad a la detección de células neoplásicas y a su posterior destrucción. De igual modo, también podría otorgarse a los procesos autoinmunes en determinadas neoplasias un cierto papel protector. Sin embargo, no existe una clara evidencia al respecto<sup>229</sup>, recordando el autor, que enfermedades autoinmunes como la *colitis ulcerosa* o la *enfermedad de Crohn*, son factores probados de riesgo de desarrollo de CCR<sup>23</sup>.

Los resultados del análisis exclusivo sobre los sujetos del grupo "casos", también mostraron una relación inversa entre los niveles de *hemoglobina* y *hematocrito*, en relación a ciertas variables pronósticas histológicas analizadas. Estos resultados son consistentes a la historia natural del CCR. Así, el riesgo de sangrado digestivo estaría aumentado (con la disminución consiguiente de los niveles de hemoglobina y hematocrito) a medida que aumenta el grado de invasión tumoral sobre la pared intestinal (pT) y en función de éste, sobre el estadio de CCR<sup>7,106</sup>.

El autor es consciente de que estos resultados pueden estar sobredimensionados y expuestos a sesgos debido al mayor porcentaje de neoplasias de colon derecho en el grupo "casos", circunstancia que predispone a la presencia de niveles bajos de hemoglobina. **(FIGURA V.2.4.2 y TABLA V.3.3.1b).**

### **2.3.2.2.- Consideraciones específicas**

El autor realizará a continuación una serie de consideraciones en relación al comportamiento de la tendencia de determinados parámetros sanguíneos y las distintas variables histológicas analizadas.

La tendencia de la distribución de los niveles de *NLR* y *PLR* en los sujetos del grupo "casos" en función del estadio CCR, se muestra en la **FIGURA V.3.3.2.1.2**. En dicha figura, se hace patente una disposición en meseta entre los estadios 0 y I por una parte, y entre los estadios III y IV por otra, así como una clara tendencia ascendente y directamente proporcional, entre los niveles de *NLR* y *PLR* y los estadios I y III.

Estos resultados, similares a los de otros autores<sup>79,84,197,227</sup>, explicarían el fenómeno por la relación del grado de alteración inflamatoria sistémica y el deterioro de la inmunovigilancia frente al desarrollo de neoplasias, siendo menor en estadios tumorales precoces (estadios 0 y I) y máxima entre los estadios III y IV.

El autor aboga por la importancia de la evaluación de índices de inter-relación entre parámetros analíticos sanguíneos. En este sentido, el subanálisis estadístico para las distribuciones de *NLR* y *PLR* sí presentó diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) en la mayoría de variables pronósticas histológicas, no resultando tan evidentes las diferencias en la distribución de sus parámetros individualmente. En este sentido, la simple evaluación individual de los niveles de *neutrófilos*, *linfocitos* y/o *plaquetas* no hubiera sugerido ninguna relación pronóstica en los resultados; sin embargo, el análisis de indicadores de inter-relación de entre ellos (como *NLR* y *PLR*), sí mostró diferencias significativas en este sentido (**TABLAS V.3.3.2.1.1, V.3.3.2.2.1, V.3.3.3.3.1, V.3.3.3.4.1 y 3.3.3.5.1**).

La tendencia directamente proporcional al estadio de CCR, de la alteración de los niveles de *plaquetas* y *fibrinógeno*, muestra un resultado paradójico para el estadio II (**FIGURA V.3.3.2.1.2**). El autor no es capaz de explicar este fenómeno, el cual no ocurre en el subanálisis de la distribución de estos parámetros y el grado de invasión en la pared intestinal (pT) (**FIGURA V.3.3.2.2.2**).

Entre las posibles justificaciones para este hallazgo, podría argumentarse un insuficiente tamaño muestral para evidenciar adecuadamente la tendencia exacta en la distribución de cada uno de los parámetros sanguíneos. Existe un fenómeno paradójico similar para el *valor relativo de neutrófilos (%)* y *NLR* en pT3 (**FIGURA V.3.3.2.2.2**).

El autor tampoco ha encontrado ninguna referencia en la literatura consultada, que justifique el hallazgo de diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los niveles de *glucemia* en función del pN (**FIGURA 3.3.3.2**).

### 3.- Consideraciones finales

#### **3.1.- Información clínica de la distribución de parámetros sanguíneos**

El análisis estadístico de distribución de los parámetros analíticos sanguíneos entre los grupos del estudio, mostró diferencias significativas en varios parámetros (**TABLA V.2.2**). Estas diferencias permitieron la confección de un perfil analítico sanguíneo de riesgo de CCR y de una fórmula matemática predictiva de riesgo de presencia de la enfermedad en relación a los resultados de un AS (**FIGURA V.3.2.1.2.1**).

Esta fórmula representa un marcador de respuesta inflamatoria sistémica, por medio de la evaluación de la interacción de cinco parámetros sanguíneos, todos ellos relacionados con la respuesta inflamatoria, a excepción de la hemoglobina. En este sentido, la fórmula probabilística sanguínea, podría constituir una herramienta clínica para evaluación de las complejas interacciones entre los parámetros sanguíneos. Por muy complejo que pudiera parecer su cálculo, éste puede ser realizado de manera sencilla gracias a los sistemas informáticos actuales, permitiendo dicho cálculo, la detección de desequilibrios inflamatorios que pudieran pasar desapercibidos a través de la evaluación individual de dichos parámetros.

Como el autor señaló en apartados anteriores, existe una relación entre los estados inflamatorios, el deterioro de la inmunovigilancia sistémica y el desarrollo de neoplasias<sup>174-176</sup>. Por otra parte, la implementación de los datos clínicos capaces de ser aportados por un AS supone un campo de investigación clínica de gran interés entre los paciente oncológicos. Así, la consideración como herramienta pronóstica de determinados parámetros sanguíneos, podría implementar los métodos de estadificación pronósticos actuales en pacientes neoplásicos. Esta implementación pronóstica por medio de la valoración del AS, facilitaría el establecimiento de terapéuticas específicas al riesgo concreto de cada paciente<sup>19</sup>. En este sentido se citarán como parámetros de reciente actualidad, al sistema pronóstico de Glasgow (*GPS*<sup>83-85</sup>) o las ratio *NLR*<sup>74-80,197</sup> y *PLR*<sup>81,82</sup>.

El subanálisis de distribución de los parámetros sanguíneos en función de variables histológicas pronósticas en el CCR, también evidenció diferencias significativas que dotarían a ciertos parámetros sanguíneos de un impacto no sólo *predictivo* (como se citó al comentar los resultados del análisis de distribución entre ambos grupos del estudio), sino también *pronóstico* (al ser evaluados dichos parámetros exclusivamente en el grupo "casos").

Futuros estudios de evaluación de parámetros de interacción sanguínea en pacientes neoplásicos, añadirán una mejor comprensión de la compleja inter-relación de éstos parámetros, como posibles factores pronósticos y/o predictivos de riesgo de desarrollo de neoplasias.

En la actualidad, existen líneas de investigación de determinación predictiva de riesgo de desarrollo de neoplasias a partir de AS de elevado coste y no fácilmente disponibles en la actualidad. El autor se refiere al test *LGS (Lymphocyte Genome Sensitivity)*, que estima el riesgo de desarrollo de neoplasias en función de la

vulnerabilidad genética de los linfocitos obtenidos en un AS, tras ser sometidos a radiación ultravioleta<sup>230</sup>.

La realización de este proyecto de investigación ha permitido el desarrollo de una herramienta predictiva de riesgo de presencia de CCR (*fórmula probabilística sanguínea*, **FIGURA V.3.2.1.2.1**), mediante un medio sencillo, accesible y económico como el AS rutinario. Dicha circunstancia fue posible a través de la determinación de diferencias estadísticas en las distribuciones sanguíneas de una muestra de 532 pacientes. El autor reseña el interés clínico de la información clínica aún por descubrir y que puede aportar un AS adecuadamente evaluado, constituyendo una interesante línea para futuros proyectos de investigación.

### **3.2.- Anatomía de la fórmula predictiva de riesgo de CCR**

Empleando los resultados del análisis comparativo inicial del estudio, el cual halló diferencias estadísticamente significativas en la distribución de ciertos parámetros sanguíneos entre los grupos del estudio (**TABLA V.3.1**), se realizaron varios pasos de regresión logística, con la finalidad de obtención de una *fórmula probabilística de presencia de CCR* en base a parámetros sanguíneos. El siguiente paso, fue la realización del cálculo del mejor perfil de sensibilidad y especificidad de dicha fórmula probabilística, mediante la estimación de su curva bajo el espacio ROC (**FIGURA V.3.2.1.2.4b**).

La **TABLA V.3.2.1.1.1** muestra la secuencia de *pasos de regresión*. En el paso 1, supuso el diseño de una fórmula predictiva de presencia de CCR constituida por una constante de regresión y un único parámetro sanguíneo: *fibrinógeno*. En cada uno de los siguientes *pasos de regresión*, se fue añadiendo un parámetro sanguíneo más a la fórmula, obteniendo en pasos de regresión sucesivos, nuevas fórmulas con mejores perfiles de sensibilidad y especificidad que la del *paso de regresión 1*.

La fórmula predictiva de presencia de CCR del paso 1 (con la evaluación exclusiva del parámetro fibrinógeno) obtuvo una sensibilidad del 40,2%, una especificidad del 99,6% y un porcentaje global de aciertos del 69,9%. Las fórmulas de los pasos 5 y 6 (con la evaluación conjunta de cinco parámetros en el caso del paso 5 y de seis en el caso del paso 6), obtuvieron el mejor perfil sensibilidad/especificidad de todos los *pasos de regresión* realizados (sensibilidad del 58,3%, especificidad del 99,2% y porcentaje global de aciertos del 78,8%).

En el **apartado V.2.2.1**, el autor argumentó razonadamente el motivo de selección del *paso de regresión* 5 como el más adecuado de todos los realizados durante el proceso de regresión logística.

La fórmula resultante del éste paso de regresión, constituida por cinco parámetros sanguíneos junto con una constante de regresión, se mostró en la **FIGURA V.3.2.1.2.1**. No obstante, el autor cree conveniente dedicar unas líneas a la constitución de dicha fórmula para el adecuado entendimiento de sus elementos constitutivos.

El esquema básico de una fórmula de regresión logística, consiste en una fracción con el número 1 en el numerador y con una suma en el denominador,. Dicha suma, constituida por el número 1 más el resultado del número matemático "e" elevado a una potencia con valor negativo (**FIGURA VI.3.2a**). El valor concreto de la potencia sobre la que será elevado el número matemático "e", vendrá determinado por el sumatorio de los parámetros hallados como determinantes durante los *pasos de regresión logística* previos (teniendo cada uno de ellos, un factor de corrección o impacto relativo de asociación sobre el que será multiplicados), más el valor de la constante de regresión  $\alpha$  (calculada también durante los pasos de regresión previos) (**FIGURA VI.3.2a**).

**FIGURA VI.3.2a:** Diseño básico de una fórmula de regresión logística, donde el resultado de p equivale a la probabilidad de presencia del fenómeno estudiado.

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_px_p)}}$$

A medida que mayor sea el valor del sumatorio de parámetros sobre los cuales será elevado negativamente el número matemático "e", menor será el número a sumar al número 1 del denominador. El resultado de la fórmula por tanto, se aproximará más a 1 (en términos probabilísticos, al 100% de probabilidad).

Con ánimo de facilitar la comprensión de estos conceptos, se ejemplificará a continuación, el resultado de la fórmula de regresión logística en dos supuestos en los cuales, el resultado final del sumatorio a elevar negativamente el número matemático "e" será: supuesto a) =1, supuesto b) =10 (**FIGURA VI.3.2b**).

**FIGURA VI.3.2b:** Ejemplificación del resultado probabilístico hipotético de una fórmula de regresión logística. Advierta el lector que el resultado del supuesto b) es superior en términos probabilísticos al del supuesto a).

<p><b>SUPUESTO A)</b></p> $p(\text{CCR}) = \frac{1}{1 + e^{-1}} = \frac{1}{1 + 0,367} = \frac{1}{1,367} = 0,731$
<p><b>SUPUESTO B)</b></p> $p(\text{CCR}) = \frac{1}{1 + e^{-10}} = \frac{1}{1 + 0,00004} = \frac{1}{1,00004} = 0,999$

El factor de corrección o impacto relativo de asociación a multiplicar sobre cada parámetro, determinará su carácter facilitador o limitador en la consecución de la predicción probabilística del fenómeno estudiado; es decir, los parámetros con un factor de corrección con signo positivo, al ser multiplicados por el valor de su parámetro

homónimo, tenderán a incrementar el valor final del sumatorio sobre el cual habrá que elevar negativamente al número matemático "e", aproximando el resultado de la fórmula hacia 1 (en términos probabilísticos, probabilidad 100%). Estos parámetros se considerarán como facilitadores de la consecución del fenómeno estudiado.

En sentido inverso, los parámetros con factor de corrección con signo negativo, disminuirán el sumatorio a elevar negativamente el número matemático "e", generando valores en la fórmula menos cercanos a 1; constituyendo por tanto, factores limitadores de la predicción probabilística del fenómeno.

Tras las consideraciones previas sobre la configuración de una fórmula de regresión probabilística y la influencia de sus parámetros constitutivos, el autor realizará a continuación una exposición razonada del impacto de cada uno de los cinco parámetros implicados en la *fórmula probabilística predictiva de presencia de CCR en el AS* diseñada en este proyecto: *fibrinógeno, plaquetas, eosinófilos, hemoglobina y valor relativo de neutrófilos (FIGURA V.3.2.1.2.1):*

a) *Fibrinógeno (g/dL)*: El parámetro sanguíneo más determinante de la fórmula probabilística.

Advierta el lector en la **TABLA V.3.2.1.1.1**, que el *fibrinógeno* consta en todos los pasos de regresión y como parámetro único (paso de regresión 1) era capaz de predecir adecuadamente la presencia de CCR con un porcentaje de aciertos del 69,9%, en base a sus valores sanguíneos evaluados sobre los sujetos del estudio.

El *fibrinógeno*, con un factor de corrección o impacto relativo asociado exclusivamente a dicho parámetro sobre la fórmula de +0,020 (**FIGURA V.3.2.1.2.1**), constituye un parámetro *facilitador* de la consecución del fenómeno del estudio, en este proyecto: *la presencia de CCR en base a parámetros sanguíneos (FIGURA VI.3.2b)*.

El análisis comparativo de los niveles medios sanguíneos de *fibrinógeno* mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos del estudio, resultando mayores en el grupo "casos" (**TABLA V.2.2**). Esta circunstancia es consistente con las publicaciones que relacionan la elevación del *fibrinógeno* y los procesos inflamatorios<sup>88,89</sup>, siendo concordante con la teoría de desequilibrio e inadecuada inmunovigilancia sistémica frente a neoplasias, relacionado con estos estados<sup>79,83,84,85,174-176,187,191</sup>.

El autor recuerda que todos los AS valorados en ambos grupos fueron obtenidos de manera programada, solicitados exclusivamente para la valoración en las consultas pre-anestésica (grupo "casos") y de sedación (grupo "control"); no valorándose ningún AS obtenido desde el servicio de Urgencias del HVBO, donde sería esperable encontrar niveles más elevados de *fibrinógeno*, en referencia a las circunstancias de realización de un AS en procesos agudos y no de manera programada (**apartado IV.4**).

b) Neutrófilos (valor relativo, %): El segundo parámetro sanguíneo más determinante de la fórmula probabilística, estando presente en todos los *pasos de regresión* salvo en el paso 1 (**TABLA V.3.2.1.1.1**).

Presenta un factor de corrección o impacto relativo asociado con signo positivo (= +0,081) (**FIGURA V.3.2.1.2.1**), comportándose al igual que el *fibrinógeno*, como parámetro *facilitador* de la predicción probabilística del estudio; en este sentido, a mayores porcentaje de valor relativo de neutrófilos, mayor probabilidad de presencia de CCR en el AS.

Existen múltiples referencias que relacionan los niveles elevados de *neutrófilos* sanguíneos con los estados inflamatorios<sup>174-176,187,191</sup>.

El cirujano se enfrenta diariamente a este fenómeno: un AS realizado a las pocas horas de una intervención quirúrgica electiva con una elevación de los niveles de

leucocitos a expensas de un incremento fundamentalmente de neutrófilos (*leucocitosis neutrofílica*), no generará preocupación clínica en el clínico, pues dicha leucocitosis es consecuente a la inflamación reactiva del acto quirúrgico<sup>198</sup>. Sin embargo, una leucocitosis neutrofílica en un AS de un paciente que acude a urgencias por un dolor abdominal, sí generará preocupación y sospecha clínica, debiendo ser determinada por parte del cirujano, la causa inflamatoria que provoca dicha leucocitosis.

c) *Plaquetas ( $\times 10^9/L$ )*: El *recuento plaquetario* constituye un reactante reconocido de fenómenos inflamatorios<sup>197</sup>.

Supone el tercer parámetro sanguíneo de relevancia, como factor predictor de CCR en base a un AS en la fórmula probabilística del estudio, con un impacto relativo positivo (=0,011). El *recuento plaquetario*, al igual que el *fibrinógeno* y el *valor relativo de neutrófilos*, como factor facilitador de presencia de CCR, relacionándose los valores altos de plaquetas a nivel sanguíneo con un mayor riesgo de presentar CCR.

Esta apreciación es concordante con publicaciones que relacionan los niveles altos de plaquetas y su comparación relativa con los niveles de linfocitos mediante la ratio *PLR* (factor de mal pronóstico en el CCR de reciente aparición)<sup>82,83</sup>; de igual manera que ocurre con la ratio de inter-relación de neutrófilos y linfocitos (*NLR*<sup>74-80,84,197,227</sup>).

d) *Eosinófilos ( $\times 10^9/L$ )*: La relación entre estados inflamatorios y el desarrollo de neoplasias<sup>174-176,187,191</sup>, es concordante con el impacto *facilitador* sobre el riesgo predictivo de presencia de CCR de los tres parámetros analíticos descritos previamente, todos ellos con factores de impacto asociativo con signo positivo: *fibrinógeno*, *valor relativo de neutrófilos* y *plaquetas*.

Sin embargo, los *eosinófilos* plasmáticos elevados no implican un parámetro facilitador de probabilidad de CCR, puesto que su impacto asociativo es de signo

negativo (= -4,616). Por tanto, los niveles elevados de eosinófilos constituyen un factor limitador de presencia de CCR; consecuentemente, los niveles plasmáticos elevados de eosinófilos conferirían un efecto protector frente al desarrollo de CCR.

Este hallazgo es coincidente con publicaciones que señalan un posible efecto protector frente a ciertas neoplasias (entre ellas el CCR<sup>86,87,228</sup>), advirtiendo una mayor supervivencia en los pacientes con presencia elevada de eosinófilos en el infiltrado inmune inflamatorio peritumoral<sup>194,195</sup>.

Existen referencias que relacionan a la eosinofilia y a los estados alérgicos (recuérdese que suele ser habitual la presencia de eosinofilia en AS de sujetos alérgicos), con un posible efecto protector frente al desarrollo de neoplasias<sup>178</sup>.

Para contrarrestar este posible efecto protector de la eosinofilia, el autor decidió desestimar a los pacientes con antecedentes alérgicos de cualquier estirpe, dado que los niveles de eosinófilos sanguíneos podrían estar basalmente más elevados en ellos, implicando un posible sesgo de selección (véase el **apartado IV.4, "criterios de selección"**).

*Prizment et al*<sup>86</sup> describen la asociación inversa entre los niveles plasmáticos de eosinófilos y el riesgo de CCR, resultado concordante con este trabajo donde además, el autor ha podido cuantificar matemáticamente el impacto concreto de la elevación de los niveles de eosinófilos sanguíneos, en relación a la presencia probabilística de CCR en el AS.

e) Hemoglobina (g/dL): El quinto de los cinco parámetros sanguíneos determinante en el diseño de la fórmula predictiva de CCR, con impacto de asociación negativo (= - 0,219). Esta circunstancia implica un factor limitador de presencia de CCR en relación a los valores de *hemoglobina*. Dicho de otra forma, cuanto mayores sean los valores de *hemoglobina*, menor será la probabilidad de presencia de CCR en un AS.

Dicha aseveración es consecuente con la historia natural del CCR<sup>4,7,106</sup>, siendo dicha enfermedad un diagnóstico diferencial a descartar ante todo paciente con anemia. En este sentido, es posible conferir un valor predictivo de presencia de CCR a los niveles sanguíneos bajos de *hemoglobina*, tal y como mostraron los resultados de este estudio.

Por otra parte, la disminución de los valores de *hemoglobina* también mostró un efecto pronóstico entre los sujetos con CCR, evidenciando una tendencia inversa entre los niveles de hemoglobina y el estadio de CCR<sup>45</sup> (**FIGURA V.3.3.2.1.2**).

El autor advierte que la consideración de la *hemoglobina* como factor pronóstico en el CCR, puede estar sobreestimada debido a la mayor proporción de cáncer en colon derecho en el grupo de "*casos*". En este sentido, las neoplasias colorectales sobre colon derecho, se asocian más frecuentemente a sangrado digestivo y menores niveles de hemoglobina, en contrapartida a la sintomatología obstructiva, más propia de segmentos más distales de la luz colo-rectal<sup>7,106</sup>.

Para dilucidar adecuadamente el posible impacto pronóstico inverso de los niveles de hemoglobina en el CCR, sería necesario el diseño de estudios que empleasen el mismo número de sujetos en cada una de las posibles localizaciones de CCR.

f) *Resto de parámetros sanguíneos con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos del estudio:* Los resultados del estudio mostraron diferencias estadísticamente significativas en otros parámetros sanguíneos (aparte de los cinco precedentes) (**TABLA V.3.1**). Sin embargo, éstos no fueron incluidos en la fórmula probabilística debido a que sus diferencias en la distribución entre los grupos, no fueron lo suficientemente amplias como para conferirles capacidad predictiva y su inclusión en los *pasos de regresión logística*. El autor se está refiriendo a los siguientes parámetros sanguíneos: *monocitos, linfocitos, basófilos y ratios NLR y PLR*.

No obstante, la existencia de diferencias estadísticamente significativas en las distribuciones de dichos parámetros entre los grupos del estudio, permiten al autor afirmar que: *La presencia de valores sanguíneos elevados de monocitos y ratios NLR y PLR por un lado, o bien los niveles disminuidos de linfocitos y basófilos por el otro, debieran ser entendidos en relación a los resultados obtenidos en el estudio, como factores predictivos de presencia de CCR.* Esta afirmación, es concluyente con publicaciones acerca de la relación inversa entre los niveles de *linfocitos* y el CCR, en el sentido de la posibilidad de evaluación de la inmunovigilancia a nivel sistémico frente a neoplasias, mediante el análisis de parámetros sanguíneos<sup>74-82,197</sup>. Por otra parte, la apreciación de que los niveles sanguíneos elevados de *basófilos* se comportarían como un parámetro protector frente a la presencia de CCR, sería concordante con publicaciones que refieren una relación inversa entre los niveles elevados de *eosinófilos* sanguíneos y el riesgo de desarrollo de neoplasias como el CCR.<sup>86,87</sup>. En este sentido, es conveniente tener en cuenta, que los niveles de basófilos se encuentran correlacionados con los de eosinófilos, debido a la acción sinérgica de ambos subtipos celulares<sup>171,178,179</sup>.

### **3.3.- Aplicabilidad clínica de los resultados:**

Los resultados del estudio mostraron diferencias estadísticamente significativas en varios parámetros del AS (**TABLA V.3.1**). Estos resultados permitieron la confección de un perfil de riesgo probabilístico de presencia de CCR en el AS. Este perfil estaría constituido por niveles elevados de *plaquetas, fibrinógeno y leucocitos totales* (a expensas de *neutrófilos*), ratios elevadas de *NLR y PLR*; y niveles disminuidos de *hemoglobina, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos*.

La apreciación de estos resultados en un AS, traduciría un estado de desequilibrio pro-inflamatorio a nivel sistémico y consecuentemente, un deterioro en la inmunovigilancia frente al desarrollo de neoplasias. En este sentido, existen evidencias que relacionan los estados pro-inflamatorios y el desarrollo de neoplasias<sup>174-176</sup>.

Tras la confección del perfil de riesgo sanguíneo de presencia de CCR en función a los resultados de un AS y cuantificar matemáticamente dicho perfil mediante el diseño de la fórmula probabilística sanguínea, el autor cree conveniente compartir con el lector las siguientes reflexiones: *¿debería un médico de atención primaria aconsejar la realización de una colonoscopia a un paciente en base a un AS con un resultado elevado obtenido en la fórmula probabilística sanguínea?, ¿debería generalizarse el empleo de la fórmula probabilística de CCR a la población general?*

El autor desea dejar constancia que la respuesta a ambas cuestiones es negativa, debido a que la validez externa del estudio queda limitada por el tamaño, ámbito y la selección de los sujetos del estudio. Además, con especial mención a la selección de sujetos del grupo "control", debido a que éstos no son equivalentes a la población general puesto que, por el motivo que fuere, presentaron ciertos antecedentes o sintomatología que motivó su inclusión en la lista de espera para realización de colonoscopia bajo sedación controlada por intensivista.

El diseño del estudio (*casos y controles*), si bien es un buen método generador de hipótesis, no es el más adecuado para generar resultados y asociaciones de gran impacto con aplicabilidad a la población general, como sí lo son los *estudios de cohorte* o *ensayos clínicos*.

En opinión del autor, los resultados obtenidos en el estudio podrían tener validez extrapolable en aquellos pacientes en lista de espera de realización de una colonoscopia no urgente, como método de implementación de priorización dicha lista, mediante la aplicación de la *fórmula probabilística para CCR* diseñada en el estudio. En este sentido, los sujetos con resultados más elevados en dicha fórmula, debieran ser priorizados en la lista y realizarse en ellos, una colonoscopia de manera preferente. Otra cuestión pendiente también de futura evaluación, constituye la selección adecuada del intervalo de valores o resultados en la fórmula a ser tenido en cuenta, para la

priorización de los pacientes. El autor realizó una aproximación exploratoria descrita en el **apartado VI.2.2.2.**

A pesar de lo referido anteriormente, los resultados obtenidos en el estudio son concordantes con otras publicaciones que preconizan la necesidad de implementar la información aportada por un AS, en relación a procesos neoplásicos, tanto a nivel predictivo como pronóstico.

Dichas apreciaciones son temas de vigente actualidad, existiendo como ejemplo, nuevos índices sanguíneos pronósticos de enfermedad neoplásica como NLR<sup>74-82,197</sup> y PLR<sup>82,83</sup>. En opinión del autor, el desarrollo de nuevos estudios que evalúen el impacto que merecen estos índices sanguíneos, junto con otros de nuevo diseño tales como la propia fórmula diseñada en el estudio. Dicha información podría ser de interés en la toma de decisiones clínicas para el manejo individualizado de los pacientes con CCR, a la hora de plantear las distintas opciones terapéuticas, por ejemplo, en relación a la conveniencia o no de indicación de adyuvancia<sup>231,232</sup>.

Tal y como se comentó en el **apartado VI.2.2.5**, en opinión del autor existen posibles líneas de investigación de gran interés, en cuanto al estudio de la respuesta temporal de la fórmula probabilística de CCR diseñada en el estudio (**FIGURA V.3.2.1.2.1**). Cítese como ejemplo, la creación de una línea de investigación encaminada a la evaluación del comportamiento temporal de la fórmula probabilística, en una población de sujetos con CCR. En este sentido, la recuperación de AS históricos a nivel individual y el cálculo de la fórmula probabilística en cada uno de éstos, constituiría un método exploratorio del comportamiento temporal de la fórmula a nivel individual. Esta línea, también podría tener como finalidad, el diseño de una fórmula probabilística sanguínea implementada, que evaluase no sólo la interacción de parámetros sanguíneos en un momento concreto, sino la comparación de los resultados de varios AS separados en el tiempo. Esta nueva fórmula implementada permitiría la detección de los pacientes

con mayor riesgo de presentar CCR, en función del comportamiento temporal e individual de los resultados de su AS.

El autor pretendía, en relación a líneas de investigación acerca de la posibilidad de la evaluación de la inmunovigilancia frente a neoplasias de los individuos a nivel sistémico<sup>83-85,174-176,197</sup>, la evaluación de la posible presencia de diferencias en la distribución de parámetros sanguíneos entre pacientes con CCR y sin dicha enfermedad.

Los resultados obtenidos mostraron algo más allá de la diferencia en la distribución de los parámetros sanguíneos, entendidos como parámetros individuales. Dichos resultados, obtenidos sobre una muestra de 532 sujetos, permitieron el diseño de un índice de interacción sanguínea entre cinco parámetros. Este índice, con capacidad de cuantificación probabilística del riesgo de presencia de CCR en el AS(**FIGURA V.3.2.1.2.1**), presenta una sensibilidad del 63,9% y especificidad del 99,2% para valores superiores a 0,85 (**TABLA VI.2.2.2**). La inclusión de otros parámetros en la fórmula probabilística, no sólo sanguíneos, sino también clínicos (como la presencia de ciertos antecedentes personales, motivo de solicitud de colonoscopia, ...) podría incrementar su perfil de sensibilidad/especificidad.

De igual modo, la realización de nuevos estudios englobando un mayor número de sujetos, condicionaría una implementación de la *fórmula probabilística* como método de interacción de parámetros sanguíneos. En este sentido, el impacto y la razón de equivalencia de cada uno de los parámetros sanguíneos podría sufrir modificaciones, e incluso podría objetivarse la aparición de otros nuevos. Como consecuencia de dichas circunstancias, podrían desarrollarse nuevas fórmulas sanguíneas con capacidad predictiva superior a la diseñada en este proyecto (**FIGURA V.3.2.1.2.1**).

En opinión del autor, es necesaria la realización de nuevos estudios encaminados a la evaluación del establecimiento de puntos de corte, sobre el valor

obtenido en la fórmula probabilística en un análisis sanguíneo, para la adecuada evaluación de la relevancia clínica de la fórmula probabilística. Dicha relevancia clínica vendría dada no sólo con método de priorización sobre las listas de espera para realización de colonoscopia no urgentes, como para ser añadida a los métodos ya existentes en los programas de cribado para el cáncer colo-rectal.

Como crítica a la evaluación actual de los parámetros de un AS, el autor es consciente que éstos son valorados de manera individual, es decir, parámetro a parámetro. Ello condiciona que se aborde un problema complejo como es la evaluación de la inmunovigilancia sistémica, mediante marcadores sencillos o individuales. En este sentido, se estaría despreciando gran parte de la información clínica que es capaz de ser proporcionada por un AS.

El autor defiende el desarrollo de nuevos indicadores de interacción múltiple que engloben varios parámetros sanguíneos, implementando así el entendimiento de la compleja inter-relación sistémica entre éstos, la inmunovigilancia y los estados inflamatorios. En este sentido, sería posible la detección de los pacientes con mayor riesgo de presentar enfermedades neoplásicas.

Para la adecuada evaluación clínica de la fórmula probabilística sanguínea como método de cribado de CCR, sería necesaria la realización de nuevos estudios que incluyeran su cálculo dentro de los programas de cribado, evaluando su correlación con los métodos ya empleados en el mismo (test SOH+ y colonoscopia).

Debido a la posibilidad de la evaluación del estado de inmunovigilancia sistémico mediante la detección de eventuales desbalances inflamatorios en un AS rutinario, el autor alienta a la realización de estudios encaminados a la recogida y análisis de datos de parámetros sanguíneos obtenidos en pacientes con neoplasias de otras estirpes, así como el registro histórico de AS previos a la detección de las mismas, para una mejor comprensión de los complejos mecanismos de interacción de los

parámetros sanguíneos y la evaluación del estado de la inmunovigilancia. Los resultados de estos estudios, podrían conferir connotaciones clínicas de interés, permitiendo la detección de pacientes con alteraciones en la inmunovigilancia a nivel sanguíneo, presentando por tanto, riesgo aumentado de desarrollo de neoplasias<sup>174-176,186,190</sup>.





## **VII.- CONCLUSIONES**





**PRIMERA.-** Existen diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) en la distribución de parámetros del análisis sanguíneo, entre los sujetos con cáncer colo-rectal y sujetos sin esta enfermedad.

**SEGUNDA.-** Existe un carácter predictivo de presencia de cáncer colo-rectal en el análisis sanguíneo, evaluable mediante la valoración de parámetros sanguíneos relacionados con procesos inflamatorios.

**TERCERA.-** Es posible cuantificar el carácter predictivo de presencia de cáncer colo-rectal en un análisis sanguíneo, mediante el diseño de un perfil sanguíneo de riesgo de presencia de dicha enfermedad, a través de la evaluación de determinados parámetros sanguíneos combinados mediante la confección de una fórmula matemática probabilística. Dicha fórmula, con capacidad predictiva probabilística de presencia de cáncer colorectal en el análisis sanguíneo, queda constituida por la interacción de los siguientes parámetros sanguíneos: *fibrinógeno, hemoglobina, recuentos de plaquetas y eosinófilos y valor relativo de neutrófilos*. La *fórmula probabilística* obtiene valores comprendidos entre 0 y 1, equivaliendo 0 a la probabilidad nula (0%) de presencia de enfermedad y 1 a la probabilidad del 100%.

La realización de nuevos encaminados a la evaluación del establecimiento de puntos de corte sobre el valor obtenido en la fórmula probabilística en un análisis sanguíneo, es necesaria para la adecuada evaluación de la relevancia clínica de dicha fórmula; tanto como método de priorización sobre las listas de espera para realización de colonoscopia no urgentes, como para ser incluida a los métodos ya existentes en los programas de cribado para el cáncer colo-rectal.

**CUARTA.-** Existen diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) en la distribución de parámetros del análisis sanguíneo relacionados con procesos inflamatorios, en pacientes con cáncer colo-rectal. Estas diferencias presentan correlación con variables histológicas de impacto pronóstico reconocido en la enfermedad: *estadio, pT, pN, grado de diferenciación tumoral y componente mucinoso extracelular*). Dicha correlación, conferiría un carácter pronóstico al análisis sanguíneo en los pacientes con cáncer colo-rectal.



## VIII.- BIBLIOGRAFÍA





1. Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:175
2. International Agency for Research on Cancer (World Health Organization), GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> (accedido el 1/10/2015)
3. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Disponible en: <http://www.seom.org> (accedido el 30/09/2015)
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:5
5. Soetikno RM, Kaltenbach T, Rouse RV, et al. Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *JAMA* 2008; 299:1027
6. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al. Cancer genome landscapes. *Science* 2013; 339:1546
7. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3039
8. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, et al. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med* 1995; 122:327
9. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371:569
10. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, et al. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:2765
11. Harnack L, Jacobs DR, Nicodemus K, et al. Relationship of folate, vitamin B-6, vitamin B-12, and methionine intake to incidence of colorectal cancers. *Nutr Cancer* 2002; 43:152
12. Doubeni CA, Major JM, Laiyemo AO, et al. Contribution of behavioral risk factors and obesity to socioeconomic differences in colorectal cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104:1353
13. Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18:1688
14. Singh KE, Taylor TH, Pan CG, et al. Colorectal Cancer Incidence Among Young Adults in California. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2014; 3:176
15. Tawadros PS, Paquette IM, Hanly AM, et al. Adenocarcinoma of the rectum in patients under age 40 is increasing: impact of signet-ring cell histology. *Dis Colon Rectum* 2015; 58:474
16. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, 2002-2006. Disponible en: <http://seer.cancer.gov> (accedido el 1/10/2015)
17. Burt RW, Disario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med* 1995; 46:371
18. Jones S, Emmerson P, Maynard J, et al. Biallelic germline mutations in MYH predispose to multiple colorectal adenoma and somatic G:C→T:A mutations. *Hum Mol Genet* 2002; 11:2961
19. Kempers MJ, Kuiper RP, Ockeloen CW, et al. Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study. *Lancet Oncol* 2011; 12:49
20. Jenkins MA, Baglietto L, Dowty JG, et al. Cancer risks for mismatch repair gene mutation carriers: a population-based early onset case-family study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:489
21. Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1996; 334:82
22. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, et al. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:739

23. Ekblom A, Helmick C, Zack M, et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323:1228
24. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, et al. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 128:819
25. Park JM, Choi MG, Kim SW, et al. Increased incidence of colorectal malignancies in renal transplant recipients: a case control study. *Am J Transplant* 2010; 10:2043
26. Boyle T, Keegel T, Bull F, et al. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104:1548
27. Chao A, Thun MJ, Connell CJ, et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA* 2005; 293:172
28. Negri E, Franceschi S, Parpinel M, et al. Fiber intake and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7:667
29. World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research. Colorectal cancer report 2010: Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer. Disponible en: <http://www.wcrf.org/PDFs/Colorectal%20cancer%20report%20summary%202011.pdf> (accedido el 27/07/2015)
30. Aune D, Chan DS, Lau R, et al. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2011; 343:6617
31. West NJ, Clark SK, Phillips RK, et al. Eicosapentaenoic acid reduces rectal polyp number and size in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2010; 59:918
32. Ryan M, Aldoori W. Diet and colorectal cancer: Review of the evidence. *Can Fam Physician* 2007; 53:1913
33. Sanjoaquin MA, Allen N, Couto E, et al. Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Int J Cancer* 2005; 113:825
34. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Vitamin B6 and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 2010; 303:1077
35. Chung M, Lee J, Terasawa T, et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011; 155:827
36. Park Y, Leitzmann MF, Subar AF, et al. Dairy food, calcium, and risk of cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med* 2009; 169:391
37. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Magnesium intake in relation to risk of colorectal cancer in women. *JAMA* 2005; 293:86
38. Fleischauer AT, Arab L. Garlic and cancer: a critical review of the epidemiologic literature. *J Nutr.* 2001; 131:1032
39. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378:2081
40. Meyskens FL, McLaren CE, Pelot D, et al. Difluoromethylornithine plus sulindac for the prevention of sporadic colorectal adenomas: a randomized placebo-controlled, double-blind trial. *Cancer Prev Res* 2008; 1:32
41. Lin KJ, Cheung WY, Lai JY, Giovannucci EL. The effect of estrogen vs. combined estrogen-progestogen therapy on the risk of colorectal cancer. *Int J Cancer* 2012; 130:419
42. Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD, et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:2184
43. Khalili H, Huang ES, Ogino S, et al. A prospective study of bisphosphonate use and risk of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:3229

44. Bangalore S, Kumar S, Kjeldsen SE, et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials. *Lancet Oncol* 2011; 12:65
45. Edge S, Byrd D, Compton c, et al. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th edition. New York: Springer; 2010
46. Gönen M, Schrag D, Martin R, et al. Nodal Staging Score: A Tool to Assess Adequate Staging of Node-Negative Colon Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:6166
47. National Quality Forum: Specifications of the National Voluntary Consensus Standards for Breast and Colon Cancer. Disponible en: [http://www.qualityforum.org/Publications/2009/05/National\\_Voluntary\\_Consensus\\_Standards\\_for\\_Quality\\_of\\_Cancer\\_Care.aspx](http://www.qualityforum.org/Publications/2009/05/National_Voluntary_Consensus_Standards_for_Quality_of_Cancer_Care.aspx) (accedido el 10/03/2016)
48. Abbassi-Ghadi N, Boshier PR, Goldin R, et al. Techniques to increase lymph node harvest from gastrointestinal cancer specimens: a systematic review and meta-analysis. *Histopathology* 2012; 61:531
49. Bilimoria K, Bentrem D, Stewart A, et al. Lymph node evaluation as a colon cancer quality measure: A national hospital report card. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1310
50. Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Prognostic value of the lymph node ratio in stage III colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:2847
51. Lee DW, Han SW, Lee HJ, et al. Prognostic implication of mucinous histology in colorectal cancer patients treated with adjuvant FOLFOX chemotherapy. *Br J Cancer* 2013; 108:1978
52. Zlobec I, Baker K, Minoo P, et al. Node-negative colorectal cancer at high risk of distant metastasis identified by combined analysis of lymph node status, vascular invasion, and Raf-1 kinase inhibitor protein expression. *Clin Cancer Res* 2008; 14:143
53. Rahbari NN, Bork U, Motschall E, et al. Molecular detection of tumor cells in regional lymph nodes is associated with disease recurrence and poor survival in node-negative colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012; 30:60
54. Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting. *Cancer* 2012; 118:628
55. Liebig C, Ayala G, Wilks J, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:5131
56. Quah HM. Identification of patients with high risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rect* 2008; 51:53
57. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008; 26:303
58. Nagtegaal ID, Tot T, Jayne DG, et al. Lymph nodes, tumor deposits, and TNM: are we getting better? *J Clin Oncol* 2011; 29:2487
59. Halvorsen TB, Seim E. Association between invasiveness, inflammatory reaction, desmoplasia and survival in colorectal cancer. *J Clin Pathol* 1989; 42:162
60. Morikawa T, Kuchiba A, Qian ZR, et al. Prognostic significance and molecular associations of tumor growth pattern in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:1944
61. Hase K, Shatney C, Johnson D, et al. Prognostic value of tumor "budding" in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1993; 36:627
62. Mulder SA, Kranse R, Damhuis RA, et al. Prevalence and prognosis of synchronous colorectal cancer: a Dutch population-based study. *Cancer Epidemiol* 2011; 35:442
63. Weiss JM, Pfau PR, O'Connor ES, et al. Mortality by stage for right- versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results- Medicare data. *J Clin Oncol* 2011; 29:4401

64. Gavioli M, Luppi G, Losi L, et al. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:1851
65. Wittekind C, Compton C, Quirke P, et al. A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status. *Cancer* 2009; 115:3483
66. Bertagnolli MM, Redston M, Compton CC, et al. Microsatellite instability and loss of heterozygosity at chromosomal location 18q: prospective evaluation of biomarkers for stages II and III colon cancer - a study of CALGB 9581 and 89803. *J Clin Oncol* 2011; 29:3153
67. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:247
68. Barras D. BRAF Mutation in Colorectal Cancer: An Update. *Biomark Cancer* 2015; 7:9
69. Ogino S, Nosho K, Irahara N, et al. Prognostic significance and molecular associations of 18q loss of heterozygosity: a cohort study of microsatellite stable colorectal cancers. *J Clin Oncol* 2009; 27:4591
70. Garrity MM, Burgart LJ, Mahoney MR, et al. Prognostic value of proliferation, apoptosis, defective DNA mismatch repair, and p53 overexpression in patients with resected Dukes' B2 or C colon cancer: a North Central Cancer Treatment Group Study. *J Clin Oncol* 2004; 22:1572
71. Smith CG, Fisher D, Claes B, et al. Somatic profiling of the epidermal growth factor receptor pathway in tumors from patients with advanced colorectal cancer treated with chemotherapy ± cetuximab. *Clin Cancer Res* 2013; 19:4104
72. Thirunavukarasu P, Sukumar S, Sathaiah M, et al. C-stage in colon cancer: implications of carcinoembryonic antigen biomarker in staging, prognosis, and management. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:689
73. Quah HM, Chou JF, Gonen M, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 2008; 51:503
74. Walsh S, Cook E, Goulder F, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005; 91:181
75. Melek K, Hasan M, Derya K. et al. The Neutrophil to Lymphocyte Ratio has a High Negative Predictive Value for Pathologic Complete Response in Locally Advanced Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15:7737
76. Jung M, Park Y, Jeong O, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor survival following resection in late stage gastric cancer. *J Surg Oncol* 2011; 104:504
77. Ru-min W, Yi-Jing Z, Sha M, et al. Preoperative Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Prognostic Factor in Patients with Non-metastatic Renal Cell Carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16:3703
78. Kaya V, Yildirim M, Demirpence O, et al. Prognostic significance of basic laboratory methods in non small cell lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14:5473
79. Kozak MM, von Eyben R, Pai JS, et al. The Prognostic Significance of Pretreatment Hematologic Parameters in Patients Undergoing Resection for Colorectal Cancer. *Am J Clin Oncol* 2015; 3:11
80. Ozdemir Y, Akin M, Sucullu I, et al. Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio as a prognostic aid in colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15:2647
81. Arnoud J, Templeton J, Olga A, et al. Prognostic Role of Platelet to Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23:7
82. Buergy D, Wenz F, Groden C, et al. Tumor platelet interaction in solid tumors. *Int J Cancer* 2012; 130:2747
83. Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncol* 2010; 6:149
84. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: A decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2013; 39:534

85. McMillan DC, Canna K, McArdle CS. Systemic inflammatory response predicts survival following curative resection of colorectal cancer. *Br J Surg* 2003; 90:215
86. Prizment A, Anderson K, Visvanathan K, et al. Inverse association of eosinophil count with colorectal cancer incidence: atherosclerosis risk in communities study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20:1861
87. Andersen CL, Siersma VD, Hasselbalch HC, et al. Eosinophilia in routine blood samples as a biomarker for solid tumor development - A study based on The Copenhagen Primary Care Differential Count (CopDiff) Database. *Acta Oncol* 2014; 53:1245
88. Paramo J, Rodriguez J, Orbe J. Fibrinógeno, vieja proteína hemostática con nueva función: marcador no invasivo de aterosclerosis subclínica. *Med Clin Barc.* 2005; 124:790
89. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 430:868
90. Klintrup K, Mäkinen JM, Kauppila S, et al. Inflammation and prognosis in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41:2645
91. Canna K, McArdle PA, McMillan DC, et al. The relationship between tumour T-lymphocyte infiltration, the systemic inflammatory response and survival in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Cancer* 2005; 92:651
92. Chen S, Huang E. The colon cancer stem cell microenvironment holds keys to future cancer therapy. *Gastrointest Surg* 2014 ;18:1040
93. Taube JM. Emerging immunologic biomarkers: setting the (TNM-immune) stage. *Clin Cancer Res* 2014; 20:2023
94. Paik K, Lee I, Lee Y, et al. Clinical implications of systemic inflammatory response markers as independent prognostic factors in colorectal cancer patients. *Cancer Res Treat* 2014; 46:65
95. Park J, Richards C, McMillan D, et al. The relationship between tumour stroma percentage, the tumour microenvironment and survival in patients with primary operable colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014; 25:644
96. Catalano V, Turdo A, Di Franco S, et al. Tumor and its microenvironment: a synergistic interplay. *Semin Cancer Biol* 2013; 23:522
97. Fridman W, Dieu-Nosjean M, Pagès F, et al. The immune microenvironment of human tumors: general significance and clinical impact. *Cancer Microenviron* 2013; 6:117
98. Mlecnik B, Bindea G, Pagès F, et al. Tumor immunosurveillance in human cancers. *Cancer Metastasis Rev* 2011; 30:5
99. Mlecnik B, Tosolini M, Kirilovsky A, et al. Histopathologic-Based Prognostic Factors of Colorectal Cancers Are Associated With the State of the Local Immune Reaction. *J Clin Oncol* 2011; 29:610
100. Galon J, Mlecnik B, Bindea G, et al. Towards the introduction of the 'Immunoscore' in the classification of malignant tumours. *J Pathol* 2014; 232:199
101. Djaldetti M, Bessler H. Modulators affecting the immune dialogue between human immune and colon cancer cells. *World J Gastrointest Oncol* 2014; 6:129
102. Park JH, Richards CH, McMillan DC, et al. The relationship between tumour stroma percentage, the tumour microenvironment and survival in patients with primary operable colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014; 25:644
103. Galon J, Angell H, Bedognetti D, et al. The continuum of cancer immunosurveillance: prognostic, predictive, and mechanistic signatures. *Immunity* 2013; 39:11
104. Taube J. Emerging immunologic biomarkers: setting the (TNM-immune) stage. *Clin Cancer Res* 2014; 20:2023
105. Fridman WH, Pages F, Sautes-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumors: impact on clinical outcome. *Nat Rev Can.* 2012; 12:298-306.

106. Stapley S, Peters TJ, Sharp D, Hamilton W. The mortality of colorectal cancer in relation to the initial symptom at presentation to primary care and to the duration of symptoms: a cohort study using medical records. *Br J Cancer* 2006; 95:1321
107. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection-systematic review and meta-analysis-. *Radiology* 2011; 259:393
108. Singh H, Nugent Z, Demers AA, et al. Rate and predictors of early/missed colorectal cancers after colonoscopy in Manitoba: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:2588
109. Pullens HJ, van Leeuwen MS, Laheij RJ, et al. CT-colonography after incomplete colonoscopy: what is the diagnostic yield? *Dis Colon Rectum* 2013; 56:593
110. Schmoll HJ, Cutsem EV, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Annals of Oncology* 2012; 23:2479
111. Sahani DV, Bajwa MA, Andrabi Y, et al. Current status of imaging and emerging techniques to evaluate liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg* 2014; 259:861
112. Kirke R, Rajesh A, Verma R, et al. Rectal cancer: incidence of pulmonary metastases on thoracic CT and correlation with T staging. *J Comput Assist Tomogr* 2007; 31:569
113. Horton KM, Abrams RA, Fishman EK. Spiral CT of colon cancer: imaging features and role in management. *Radiographics* 2000; 20:419
114. Crespo FJ. Estadificación del carcinoma de recto mediante resonancia magnética. *Imagen Diagn.* 2012; 3:56
115. Furukawa H, Ikuma H, Seki A, et al. Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer. *Gut* 2006; 55:1007
116. Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, et al. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:759
117. Flamen P, Hoekstra OS, Homans F, et al. Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). *Eur J Cancer* 2001; 37:862
118. FoxTROT Collaborative Group Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:1152
119. American Cancer Society. Colon/Rectum Cancer. Disponible en: <http://www.cancer.org/cancer/colonandrectumcancer/detailedguide/colorectal-cancer-survival-rates> (accedido el 30/11/2015)
120. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; 370:2020
121. Figueredo A, Charette ML, Maroun J, et al. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. *J Clin Oncol* 2004; 22:3395
122. M, Piedbois P. Should Dukes' B patients receive adjuvant therapy? A statistical perspective. *Semin Oncol* 2001; 28:20
123. André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:3109
124. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007; 25:2198

125. ADJUVANT! ONLINE. Disponible en: <http://www.adjuvantonline.com/colonhelp0306/SourceofPrognosticEstimates.html> (accedido el 30/11/2015)
126. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012; 23:2479
127. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004; 22:1797
128. Chen HS, Sheen-Chen SM. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognosis and current trends. *Surgery* 2000; 127:370
129. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016 21; 315:2564-75
130. Red de programas de cribado de cáncer: Guia de control de calidad en cribado y diagnóstico de cáncer colorrectal. Disponible en: <http://www.programascancerdemama.org/index.php/guia-europea-colon> (accedido el 11/10/2015)
131. European Commission, Public Health. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/ph\\_determinants/genetics/documents/cancer\\_screening.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/genetics/documents/cancer_screening.pdf) (accedido el 12/10/2015)
132. Minozzi S, Armaroli P, Segnan N. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Principles of evidence assessment and methods for reaching recommendations. *Endoscopy*. 2012; 44 :3
133. GENERALITAT VALENCIANA ([www.san.gva.es](http://www.san.gva.es)). Programa de prevención del cáncer colorrectal en la Comunidad Valenciana. Disponible en: <http://publicaciones.san.gva.es/publicaciones/documentos/V.3849-2009.pdf> (accedido el 15/10/2015)
134. Duffy MJ, van Rossum LG, van Turenhout ST, et al. Use of faecal markers in screening for colorectal neoplasia: a European group on tumor markers position paper. *Int J Cancer* 2011; 128:3
135. Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013; 369:1106
136. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology* 2004; 126:1674
137. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, et al. Comparison of a guaiac and an immunochemical faecal occult blood test for the detection of colonic lesions according to lesion type and location. *Br J Cancer* 2009; 100:1230.
138. Lee JK, Liles EG, Bent S, et al. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic tests for screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2014; 160:171
139. Brenner H, Tao S. Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for haemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy. *Eur J Cancer* 2013; 49:3049
140. Hundt S, Haug U, Brenner H. Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection. *Ann Intern Med* 2009; 150:162
141. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2014; 370:1287
142. FDA.org, the center for health and wellness. Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm409021.htm> (accedido el 08/10/2015)
143. Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med* 2000; 342:1766

144. Toma J, Paszat LF, Gunraj N, et al. Rates of new or missed colorectal cancer after barium enema and their risk factors: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:3142
145. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin* 2008; 58:130
146. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375:1624
147. Gatto NM, Frucht H, Sundararajan V, et al. Risk of perforation after colonoscopy and sigmoidoscopy: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:230
148. Rabeneck L, Paszat LF, Hilsden RJ, et al. Bleeding and perforation after outpatient colonoscopy and their risk factors in usual clinical practice. *Gastroenterology* 2008; 135:1899
149. Warren JL, Klabunde CN, Mariotto AB, et al. Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population. *Ann Intern Med* 2009; 150:849
150. Brenner H, Haug U, Arndt V, et al. Low risk of colorectal cancer and advanced adenomas more than 10 years after negative colonoscopy. *Gastroenterology* 2010; 138:870
151. BRENER: Brenner DJ, Georgsson MA. Mass screening with CT colonography: should the radiation exposure be of concern? *Gastroenterology* 2005; 129:328
152. Zalis ME, Blake MA, Cai W, et al. Diagnostic accuracy of laxative-free computed tomographic colonography for detection of adenomatous polyps in asymptomatic adults: a prospective evaluation. *Ann Intern Med* 2012; 156:692
153. Stoop EM, de Haan MC, de Wijkerslooth TR, et al. Participation and yield of colonoscopy versus non-cathartic CT colonography in population-based screening for colorectal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:55
154. Johnson CD, Fletcher JG, MacCarty RL, et al. Effect of slice thickness and primary 2D versus 3D virtual dissection on colorectal lesion detection at CT colonography in 452 asymptomatic adults. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189:672
155. Lin OS, Kozarek RA, Gluck M, et al. Preference for colonoscopy versus computerized tomographic colonography: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Gen Intern Med* 2012; 27:1349
156. Pooler BD, Baumel MJ, Cash BD, et al. Screening CT colonography: multicenter survey of patient experience, preference, and potential impact on adherence. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198:1361
157. Vanness DJ, Knudsen AB, Lansdorp-Vogelaar I, et al. Comparative economic evaluation of data from the ACRIN National CT Colonography Trial with three cancer intervention and surveillance modeling network microsimulations. *Radiology* 2011; 261:487
158. Hassan C, Pickhardt PJ, Laghi A, et al. Computed tomographic colonography to screen for colorectal cancer, extracolonic cancer, and aortic aneurysm: model simulation with cost-effectiveness analysis. *Arch Intern Med* 2008; 168:696
159. Rex DK, Adler SN, Aisenberg J, et al. Accuracy of capsule colonoscopy in detecting colorectal polyps in a screening population. *Gastroenterology* 2015; 148:948
160. Marshall KW, Mohr S, Khettabi FE, et al. A blood-based biomarker panel for stratifying current risk for colorectal cancer. *Int J Cancer* 2010; 126:1177
161. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, et al. Screening for colorectal cancer: A targeted, updated systematic review for the U. S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2008; 149:638
162. Red de programas de cribado de cáncer: Cáncer colorrectal. Disponible en: <http://www.programascancerdemama.org/index.php/cancer-colorrectal> (accedido el 11/10/2015)
163. Red de programas de cribado de cáncer: El cribado del cáncer de colon en España, Situación 2006-2014. Disponible en:

- <http://www.programascancerdemama.org/images/archivos/colorrectal/situacion/Implantacion%20CCCR%20en%20Espa%C3%B1a%202014.pdf> (accedido el 11/10/2015)
164. SESCOAM (Servicio de Salud de Castilla la Mancha): Nota de prensa. Disponible en: <http://sescam.castillalamancha.es/saladeprensa/notas-de-prensa/el-programa-de-prevencion-de-cancer-de-colon-llegara-45751-personas-de> (accedido el 11/10/2015)
165. GENERALITAT VALENCIANA (www.san.gva.es). Disponible en: <http://www.gva.es/es/inicio/buscador?cx=007749835014355174361%3Azbdlu7bnv6y&cof=FORID%3A11&q=cribado+cancer+colorrectal+cobertura&sa=Buscar&siteurl=http%3A%2F%2Fwww.gva.es%2Fes%2Finicio%2Fpresentacion> (accedido el 12/10/15)
166. LEVANTE, el mercantil valenciano. Disponible en: <http://www.levante-emv.com/comunitat-valenciana/2013/07/26/valencianos-podran-acceder-2015-test/1019672.html> (accedido el 11/10/2015)
167. Souba W, Fink M, Jurkovic G, et al. ACS (American College of Surgeons) Surgery: Principles and Practice. 6th edition. Chicago: B C Decker; 2007
168. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:246
169. Taal BG, Van Tinteren H, Zoetmulder FA, NACCP group. Adjuvant 5FU plus levamisole in colonic or rectal cancer: improved survival in stage II and III. *Br J Cancer* 2001; 85:1437
170. MMR Testing by Genomic Health®: Providing a More Complete Picture of Recurrence Risk for Your Stage II Colon Cancer Patients. Disponible en: <http://colon-cancer.oncotypedx.com/en-US/Managed-Care/~media/A83FFD6A06AB4D9DBB1C90E75B0A6A76.pdf> (accedido el 4/04/2016)
171. Rabson A, Roitt I, Delves P. Really Essential Medical Immunology. 2nd edition. Malden, Massachusetts: Blackwell Publishing; 2005
172. Mantovani A, Bottazzi B, Colotta F, et al. The origin and function of tumor-associated macrophages. *Immunol Today*. 1992; 13:265
173. Christmas P. Toll-Like Receptors: Sensors that Detect Infection. *Nature* 2010; 3:85
174. Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008; 454:436
175. Vendramini DB, Carvalho JE. Molecular link mechanisms between inflammation and cancer. *Curr Pharm Des* 2012; 18:3831
176. Richards CH, Flegg KM, Roxburgh CS, et al. The relationships between cellular components of the peritumoural inflammatory response, clinicopathological characteristics and survival in patients with primary operable colorectal cancer. *Br J Cancer* 2012; 106:2010
177. Engkilde K, Thyssen J, Menne T, et al. Association between cancer and contact allergy: a linkage study. *BMJ Open* 2011; 10:1136
178. Sinnamon M, Carter K, Sims L, et al. A protective role of mast cells in intestinal tumorigenesis. *Carcinogenesis* 2008; 29:880
179. Valdivia J. Mast cells and basophils: its new functions in immunity. *Dermatol Peru* 2012; 23:2
180. Ralph M. Steinman. Nobelprize.org. Disponible en: [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2011/steinman.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2011/steinman.html) (accedido el 19/11/2015)
181. Wikipedia: Ralph M. Steinman. Disponible en: [https://es.wikipedia.org/wiki/Ralph\\_Steinman#/media/File:Dendritic\\_cell.JPG](https://es.wikipedia.org/wiki/Ralph_Steinman#/media/File:Dendritic_cell.JPG) (accedido el 1/03/2016)
182. Serrano A. Helper (TH1, TH2, TH17) and regulatory cells (Treg, TH3, NKT) in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2009; 5:1
183. Decker WK, Safdar A. Bioimmunoadjuvants for the treatment of neoplastic and infectious disease: Coley's legacy revisited. *Cytokine Growth Factor Rev* 2009; 20:271.

184. McKie RM, Reid R, Junor B. Fatal melanoma transferrerd in a donated kidney 16 years after melanoma surgery. *N Engl J Med.* 2003; 6:348
185. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144:646
186. Dunn G, Old L. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004; 21,137
187. Pancione M, Giordano G, Remo A, et al. Immune escape mechanisms in colorectal cancer pathogenesis and liver metastasis. *J Immunol Res* 2014; 6:879
188. Chen S, Huang E. The colon cancer stem cell microenvironment holds keys to future cancer therapy. *J Gastrointest Surg* 2014; 18:1040
189. Immune surveillance. Kimball's Biology Pages. Disponible en: <http://users.rcn.com> (accedido el 19/11/2015)
190. Balkwill F, Charles K, Mantovani A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. *Cancer Cell* 2005; 7,211
191. Coley, W. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas: with a report of ten original cases. *Am J Med Sci* 1893; 105:487
192. McCarthy E. The Toxins of William B. Coley and the Treatment of Bone and Soft-Tissue Sarcomas. *Iowa Orthop J.* 2006; 26:154
193. Kiziltas S, Sezgin R, Topuzoglu A, et al. Does the severity of tissue eosinophilia of colonic neoplasms reflect their malignancy potential? *Turk J Gastroenterol* 2008; 19:239
194. Fernández A, Galindo M, Sanz J, et al. Prognostic influence of tumor-associated eosinophilic infiltrate in colorectal carcinoma. *Cancer* 2000; 1;88:1544
195. Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340,448
196. Kyeong W, Seong W, Yeo G. Inflammation-based score (Glasgow prognostic score) as an independent prognostic factor in colorectal cancer patients
197. Tomohiro F, Hyman B, Shlomit S, et al. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2015 ;41:971
198. Pera C. El cuerpo herido: un diccionario filosófico de la cirugía. 1ª edición. Barcelona: Editions de la Universidad de Barcelona; 1998
199. Michela P, Giampieri R, Loupakis F, et al. Prognostic clinical factors in pretreated colorectal cancer patients receiving regorafenib: Implications for clinical management. *Oncotarget* 2015; 6:32
200. Freedman D. From Association to Causation: Some Remarks on the History of Statistics. Disponible en <http://web.stanford.edu/class/ed260/freedman521.pdf> (accedido el 7/04/2016)
201. Armitage P. Fisher, Bradford Hill, and randomization. *Int J Epidemiol.* 2003; 32:925
202. Doll R, Hill B. Smoking and Carcinoma of the Lung. *BMJ* 1950; 2:739
203. Wikipedia: Austin Bradford Hill. Disponible en: [https://en.wikipedia.org/wiki/Austin\\_Bradford\\_Hill](https://en.wikipedia.org/wiki/Austin_Bradford_Hill) (accedido el 12/12/2015)
204. Wikipedia: Miasmas. Disponible en: [https://es.wikipedia.org/wiki/Teor%C3%ADa\\_miasm%C3%A1tica\\_de\\_la\\_enfermedad](https://es.wikipedia.org/wiki/Teor%C3%ADa_miasm%C3%A1tica_de_la_enfermedad) (accedido el 09/10/2015)
205. Wikipedia: Francis Galton. Disponible [https://es.wikipedia.org/wiki/Francis\\_Galton](https://es.wikipedia.org/wiki/Francis_Galton) (accedido el 09/10/2015)
206. Wikipedia: Regresión logística. Disponible en: [https://en.wikipedia.org/wiki/Logistic\\_regression](https://en.wikipedia.org/wiki/Logistic_regression) (accedido el 10/10/2015)

207. Silva LC. Excursión a la regresión logística en ciencias de la salud. 2a edición. Madrid: Diaz de Santos SA Madrid; 1995
208. Wikipedia: Curva ROC. Disponible en: [https://es.wikipedia.org/wiki/Curva\\_ROC](https://es.wikipedia.org/wiki/Curva_ROC) (accedido el 09/10/2015)
209. Maciá JA, Bailén C, Martínez E, et al. Un método gráfico de análisis de costes asociados a los falsos resultados de una prueba diagnóstica. *Rev Esp Patol.* 2012; 45:224
210. Florkowski CM. Sensitivity, Specificity, Receiver-Operating Characteristic (ROC) Curves and Likelihood Ratios: Communicating the Performance of Diagnostic Tests. *Clin Biochem Rev* 2008; 29:83
211. University of Nebraska Medical Center: Interpreting Diagnostic Tests. Disponible en: <http://gim.unmc.edu/dxtests/ROC3.htm> (accedido el 09/10/2015)
212. Tao S, Haug U, Kuhn K, et al. Comparison and combination of blood-based inflammatory markers with faecal occult blood tests for non-invasive colorectal cancer screening. *Br J Cancer* 2012; 106:1424
213. Schulz KF, Altman DG, Moher D for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010; 340:698
214. Zahorec R: Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts- rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102,5
215. Hove V, Schisano T, Brace L. Anemia Diagnosis, Classification, and Monitoring-Laboratory. *Hematology* 2000; 6:93
216. Walters M, Abelson H. Interpretation of the complete blood count. *Pediatr Clin North Am.* 1996; 43:599
217. Costantino J, Gail M, Pee D, et al. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1541
218. Gomez F. Evaluación cuantitativa del riesgo de cáncer de mama. *Rev Med Clin Condes* 2006; 17:149
219. Ubukata H, Motohashi G, Tabuchi T, et al. Evaluations of interferon-gamma/interleukin-4 ratio and neutrophil/lymphocyte ratio as prognostic indicators in gastric cancer patients. *J Surg Oncol* 2010; 102:742
220. Cho H, Hur H, Kim S, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58:15
221. Mc Ardle CS, McMillan DC, Hole DJ. Male gender adversely affects survival following surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2003; 90:711
222. Koo JH, Leong WD. Sex Differences in Epidemiological, Clinical and Pathological Characteristics of Colorectal Cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25:33
223. Laird B, Kaasa S, McMillan D, et al. Prognostic factors in patients with advanced cancer: a comparison of clinicopathological factors and the development of an inflammation-based prognostic system. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 5456
224. Grossman J, Nywenin T, Belt B, et al. The role of inflammatory monocytes in human metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015; 3:33
225. Sinnamon MJ, Carter KJ, Sims LP, et al. A protective role of mast cells in intestinal tumorigenesis. *Carcinogenesis* 2008; 29:880
226. Lance P. Colorectal cancer screenig: confusion reigns. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17:2205
227. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, et al. Inflammation based prognostic score is a novel predictor of postoperative outcome in patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 2007; 246:1047
228. Legrand F, Driss V, Delbeke M, et al. Human eosinophils exert TNF- $\alpha$  and granzyme A-mediated tumoricidal activity toward colon carcinoma cells. *J Immunol* 2010; 185:7443

229. Research Gate: Is there any known anticorrelation between cancer and autoimmunity? Disponible en: [https://www.researchgate.net/post/Is\\_there\\_any\\_known\\_anticorrelation\\_between\\_cancer\\_and\\_autoimmunity](https://www.researchgate.net/post/Is_there_any_known_anticorrelation_between_cancer_and_autoimmunity) (accedido el 27/03/2016)
230. Anderson D, Najafzadeh M, Gopalan R, et al. Sensitivity and specificity of the empirical lymphocyte genome sensitivity (LGS) assay: implications for improving cancer diagnostics. *FASEB J* 2014; 28:4563
231. Yalcin A, Kargi A, Gumuslu S, et al. Blood eosinophil and platelet levels, proteomics patterns of trail and CXCL8 correlated with survival in bevacizumab treated metastatic colon cancers. *Clin Lab* 2014; 60:339
232. Eryilmaz M, Mutlu H, Salim D, et al. The neutrophil to lymphocyte ratio has a high negative predictive value for pathologic complete response in locally advanced breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15:7737



## **IX.- ANEXOS**





## 1.- Certificado de dictamen favorable de comité ético de investigación clínica



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ELDA  
Ctra. Elda-Sax, s/n. 03600-Elda. <http://www.elda.san.gva.es>  
Tfno: 96 698 9019 Fax: 96 697 5148. email: ceic\_helda@gva.es

(ST-3c) DICTAMEN SOBRE ADECUACIÓN ÉTICA  
PARA OTROS PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Dr. D. Alejandro Lizaur Utrilla.  
Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Elda.

**CERTIFICA:**

Que en relación al protocolo de investigación siguiente:

Título:

VALOR PREDICTIVO Y PRONÓSTICO DEL ANÁLISIS SANGUÍNEO EN EL CÁNCER COLO-RECTAL.

Investigador principal: Dr. José Manuel Navarro Rodríguez del Departamento de Salud de Orihuela.

Este Comité, en su reunión de fecha 15/12/2014, tras la evaluación realizada en sus aspectos generales y éticos, y tomando en consideración las siguientes cuestiones:

1. Cuestiones relacionadas con la adecuación a los postulados éticos, y específicamente los relativos a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y las Normas de Buena Práctica Clínica de la Unión Europea.
2. Cuestiones relacionadas con el procedimiento de información y obtención del consentimiento informado y el plan de reclutamiento.
3. Cuestiones relacionadas con los aspectos generales (pertinencia, científicos, metodológicos, éticos y documentación anexa)
4. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del investigador y de sus colaboradores
5. Cuestiones relacionadas con la idoneidad de las instalaciones.
6. Cuestiones relacionadas con los aspectos económicos.

Este CEIC emite un DICTAMEN FAVORABLE para su realización en el Departamento de Salud de Orihuela, por el Dr. José Manuel Navarro Rodríguez como investigador principal.

Lo que firmo en Elda a 15 de diciembre de 2014.



Fdo., El Presidente  
Dr. D. Alejandro Lizaur Utrilla.

## 2.- Artículo original, publicado en revista indexada en JCR

**JOURNAL:** Revista Española de Enfermedades Digestivas

**D.O.I.:** REV ESP ENFERM DIG 2017;109(10):694-703 ; 1130-0108/2017/109/10/694-703

**FULL TITLE:** *"IS IT POSSIBLE TO PREDICT THE PRESENCE OF COLO-RECTAL CANCER IN BLOOD TEST?: METHOD OF PROBABILISTICAL APPROACH"*

**SHORT TITLE:** *"MATHEMATICAL DETECTION OF COLO-RECTAL CANCER IN BLOOD TEST"*

### **AUTHORS:**

- 1.- José Manuel Navarro Rodríguez [main author, jomanarrocir@hotmail.com, Limoneros street 48, 03160 (ALMORADI, Alicante-SPAIN), tel 0034653082621, General and Digestive Surgery, Hospital Vega Baja-Orihuela (Alicante-SPAIN)].
- 2.- Javier Gallego Plazas [Medical Oncology, General University Hospital of Elche (Alicante-SPAIN)].
- 3.- Fernando Borrás Rocher [Department of Statistics and Operative Research, Miguel Hernández University. Elche (Alicante-SPAIN)].
- 4.- Rafael Calpena Rico [Head of Department General Surgery and Digestive, General University Hospital of Elche (Alicante-SPAIN)].
- 5.- José Antonio Ruiz Macia [Head of Department Pathological Anatomy, Hospital Vega Baja-Orihuela (Alicante-SPAIN)].
- 6.- Miguel Ángel Morcillo Ródenas [Head of Department General and Digestive Surgery, Hospital Vega Baja-Orihuela (Alicante-SPAIN)].

**CONFLICT OF INTERESTS:** The authors deny conflicts of interest in the performance of this paper.

### **LIST OF ABBREVIATIONS:**

BT: Blood Test  
CRC: ColoRectal Cancer  
NLR: Neutrophil to Lymphocyte Ratio  
PLR: Platelet to Lymphocyte Ratio  
ROC: Receiver Operating Characteristic

**KEY WORDS:** Colorectal cancer, early detection, screening, blood test, immunosurveillance

**ABSTRACT:** INTRODUCTION: The assessment of the state of immunosurveillance (ability of the organism to prevent the development of neoplasias) in the blood shows prognostic connotations of interest in colorectal cancer. We evaluated a possible predictive character of the disease in the blood test and its quantification by designing a mathematical interaction index among several blood parameters, and its predictive capacity to detect colorectal cancer. METHODS: We performed a retrospective case-control study with comparative analysis of the distribution of blood parameters in 266 patients with colorectal cancer and 266 healthy patients during the 2009-2013 period. RESULTS: Patients with colorectal cancer showed statistically significant differences ( $p < 0.05$ ) compared to the control group in terms of count of platelets, fibrinogen, total leukocytes, neutrophils, systemic immunovigilance indexes (neutrophil to lymphocyte ratio and platelet ratio to lymphocyte), hemoglobin, hematocrit and eosinophils. These differences allowed the design of a blood analytical profile that shows the risk of presence of colorectal cancer. This risk profile can be quantified through the application of a mathematical formulae with probabilistical capacity of patients' identification with the highest risk of presence of the disease (area under the ROC curve = 0.85). CONCLUSIONS: We show that a colorectal cancer predictive character in blood test exists, which is possible to be quantified by designing an interaction index amongst several blood parameters. The design and development of interaction indexes amongst blood parameters constitutes an interesting researching line for the development and improvement of programs of screening of colorectal cancer.

### **INTRODUCTION:**

Colo-Rectal Cancer (CRC) has an important socio-sanitary impact in western countries, being the most frequent digestive neoplasia and the third cause of cancer death [1,2]. The knowledge of its development to malignancy from an adenomatous polyp [3], has allowed the establishment of programs of early detection coordinated by international organizations [4-6], these are based on occult blood detection tests in feces with endoscopic and radiological techniques for the evaluation of colorectal lumen. However, the gold standard method for the CRC diagnosis remains colonoscopy [7].

The establishment of CRC early detection programs in our country has supposed an additional effort in the health services involved in its implementation. Due to the need for optimizing the resources to ensure the completion of colonoscopy to those patients referred from the screening program in a reduced time, without causing deterioration in care due to an increase in the mean time in the waiting list for the test in patients that accessed for reasons other than the screening program [8,9], and

increased in mean waiting time for colonoscopy occurred in our hospital. This circumstance, motivated by temporary saturation of the logistic resources in Digestive Medicine and Pathological Anatomy departments, was solved through the increase and optimization of the resources in these services.

In addition, it was a motivating element for researching a method of optimization of the prioritization criteria, with the purpose of implementing the order in the waiting list of patients pending to perform colonoscopy for other reasons apart from the screening program.

According to recent lines of research that report on the evaluation of immunosurveillance (the organism's ability to prevent the development of neoplasias) and its relation to the development of neoplasias such as the CRC [10], we designed this study to evaluate the state of immunosurveillance against CRC as a possible method of implementation in the prioritization of colonoscopies in waiting lists for performing colonoscopy for other reasons apart from the screening program .

The evaluation of the immunosurveillance status and its clinical applicability specifically in the CRC has been described both histologically (through the study of the peritumoral immune infiltrate) [11] and at systemic level (through the evaluation of blood parameters) [12]. In this regard, blood indexes such as the ratio between neutrophil-lymphocyte (NLR), platelet-lymphocyte (PLR) or the systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score, have shown prognostic impact in CRC [13-15].

Moreover, there are publications that also give a predictive character of CRC to the blood test (BT), showing a lower risk of developing disease in those patients with higher levels of certain blood parameters usually related to inflammatory phenomena [16].

The main aim of our study was the evaluation and quantification of the predictive character of CRC in BT, as a possible method of evaluating the systemic state of immunosurveillance against CRC. This circumstance could be of interest in order to a possible identification of patients with the highest risk of developing the disease, optimizing the prioritization for performing colonoscopy, in those patients in waiting list for other reasons apart from the screening program.

**MATERIAL AND METHODS:** We performed a retrospective case-control study with comparative analysis of the distribution of blood parameters typical of a routine BT.

We recruited for the case group those patients electively operated on CRC in the General and Digestive Surgery department of our hospital from 2009 to 2013. For the recruitment of control group we selected those patients who had an elective colonoscopy that ruled out the presence of the disease by the Digestive Medicine department of our hospital during the same period (2009-2013).

We considered for inclusion in the study as a case group subject, those patients who underwent elective surgery for CRC at the surgical department in the period previously mentioned under the following criteria: a) histological diagnosis of colorectal adenocarcinoma obtained by biopsy in a previous colonoscopy, regardless of their stage, provided in a non-urgent surgery and without any neoadjuvant treatment; b) patients who received elective surgical treatment motivated by advanced colorectal adenomas (hairy adenomas that, because of their size or presence of high-grade dysplasia, can not be treated with a colonoscopic approach).

We considered candidates for the study control group, those patients who underwent a non-urgent colonoscopy by the medical department and period previously mentioned, for different reasons than the screening program, ruling out the presence of CRC.

In order to obtain a representative BT of the basal status of the patients allowing an adequate evaluation of the individual systemic immunosurveillance status, we selected for the comparative analysis of the study those BTs performed on the day prior to surgical intervention (case group) and the day prior to the completion of colonoscopy (group control).

We exclude all those patients with circumstances that could influence their immunosurveillance status: history of previous treatments with immunosuppressive drugs, patients with a pharmacological or non allergic history, autoimmune diseases, inflammatory bowel disease and previous personal history of other neoplasias.

We guarantee an adequate representativeness amongst the patients of both groups through a matching by sex and age, ensuring that for each BT on the case group, there was a BT on the control group with the same sex and age as the subject of the case group. In the case of existence of more than one matched control subject by sex and age, control subject selection was performed by simple randomization. In cases with non existence of a control subject with the same sex and age with a case subject, we did the selection amongst those patients with the same sex and one year more than the subject of the case group.

The blood analytical parameters evaluated in the study were: Hemoglobin (g/dL), hematocrit (%), glucose (g/dL), platelet count ( $\times 10^9/L$ ), fibrinogen (g/dL), leukocytes (absolute count,  $\times 10^9/L$ ), neutrophils (absolute count,  $\times 10^9/L$  and relative value, %), lymphocytes (absolute count,  $\times 10^9/L$  and relative value, %), monocytes (absolute count,  $\times 10^9/L$  and relative value, %) eosinophils (absolute count,  $\times 10^9/L$  and relative value, %), basophils (absolute count,  $\times 10^9/L$  and relative value, %), NLR (Neutrophil to Lymphocyte Ratio, immunoscore calculated using the fraction of absolute count of neutrophils between the absolute count of lymphocytes [13]) and PLR (Platelet to Lymphocyte Ratio, calculated using the platelets count amongst the absolute value of lymphocytes [14]).

We performed the comparative statistical analysis of the distribution of analytical blood parameters between the study groups by using the Student T test. We used the IBM® SPSS Statistics® statistical software support, version 21. The distribution of the parameters are described by mean and standard deviation; statistical significance was set at p value  $<0.05$ .

After the comparative analysis in the distribution of blood parameters between the study groups, we performed a second statistical analysis exclusively amongst the parameters in which we obtained a statistically significant distribution between the groups. We used a multivariate logistic regression for the statistical analysis with the purpose of design a probabilistic formulae to evaluate the best combination of blood parameters with the ability, through their interaction and mathematical combination, of probabilistical prediction of CRC presence in function of the results obtained on a BT. During the procedure of regression steps, we obtained several mathematical predictive CRC formulaes, every which with different combinations of parameters. We selected from all the regression formulaes, the one with the highest probabilistical percentage of CRC presence in the BT, by calculating the area under its ROC curve [17].

The study was approved by the ethics and research committee of our hospital.

**RESULTS:** Between 2009 and 2013, we selected a total of 1204 patients: 320 of whom were surgically operated by CRC or advanced adenomas and 884 with the disease excluded through colonoscopy during that period.

We discarded 54 patients with CRC and 372 patients without the disease because they did not meet the study criteria.

The case group of the study was constituted by 266 patients. According to the TNM classification of the AJCC (American Joint Committee on Cancer) [7], the stage

distribution was: Stage 0 or advanced colorectal adenomas (9.02%, 15 patients), stage I (15.03%, 40 patients) , stage II (39.47%, 105 patients), stage III (30.82%, 82 patients) and stage IV (5.64%, 15 patients).

In the initial selection for the control group 532 patients were recruited. After the process of matching by sex and age with the case group, the control group was finally constituted by 266 patients.

Table I shows the distribution by sex and age of both study groups. There was no loss in the collection of blood analytical data, since all of them were in the computerized databases of the departments involved in the study.

**1.- Comparative analysis of distribution of blood analytical parameters amongst the study groups:** The univariate statistical analysis showed statistically significant differences in the distribution of several blood parameters. Table II shows the distribution means of all blood parameters evaluated in the study and the statistical difference value obtained after the comparative analysis of both groups. With statistical significance, the group of patients with CRC showed higher levels on platelet count ( $305.80 \pm 113.21$  vs  $231.26 \pm 45.46 \times 10^9/L$ ), fibrinogen ( $465.62 \pm 110.36$ ) vs  $321.05 \pm 70.85$  g/dL), absolute leukocyte count ( $7.37 \pm 2.40$  vs  $6.72 \pm 1.68 \times 10^9/L$ ), absolute neutrophil count ( $4.80 \pm 2.18$  vs  $3.60 \pm 1.17 \times 10^9/L$ ), and systemic immunosurveillance scores (NLR  $3.44 \pm 3.38$  vs  $1.69 \pm 0.74$ , PLR  $213.64 \pm 193.95$  vs  $109.41 \pm 39.61$ ). On the other hand, the patients in the case group had lower hemoglobin levels ( $12.02 \pm 2.34$  vs  $13.81 \pm 1.69$  g/dL), hematocrit ( $38.02 \pm 5,98$  vs  $41.95 \pm 4.79$  %) and absolute eosinophil count ( $0.16 \pm 0.12$  vs  $0.23 \pm 0.12 \times 10^9/L$ ).

## **2.- Probabilistic analysis of logistic regression:**

After the previous univariate analysis in which we obtained statistically significant differences in several blood parameters (Table I), we performed an analysis of multivariate logistic regression with the intention to design an interactive index amongst blood parameters with probabilistic ability to predict CRC presence in BT. This index could be regarded as a possible mathematical prototype to detect the disease in blood.

We performed six sequences or logistic regression steps to evaluate different combinations amongst blood parameters. We determined the percentage of predicted probabilistic accuracy as well as the value of the area under its ROC curve [17] in each of the combinations.

As a result of each regression step, we obtained a mathematical formulae with predictive ability for CRC presence in BT, composed by the blood parameters employed in the combination multiplied by a specific impact factor and a regression constant. The application of the mathematical regression formulae to the BT results, obtains probabilistic values between "0" and "1", being "0" equivalent to the zero probability or 0% probability of CRC presence in BT and "1", the maximum probability or 100% of presence of the disease in the results of a BT.

Table II shows the logistic regression combinations performed with their probabilistic accuracy percentage. Steps 5 (five parameters combination) and 6 (six parameters combination) obtained the same percentage of probabilistic accuracy.

Finally we selected the regression step 5 as the most favorable combination of blood parameters as a predictive method of CRC presence in BT. The reason being that step 5 combination was simpler than step 6 combination, obtaining the same percentage of probabilistic risk accuracy, using one parameter less in their combination. This regression step (step 5) was constituted by the combination of five parameters: Fibrinogen (g /dL), platelets count ( $\times 10^9/L$ ), neutrophils relative value (%), hemoglobin (g/dL) and absolute eosinophil count ( $\times 10^9/L$ ).

Table III shows the value of the specific impact factor relative to each blood parameter in the different regression steps, for the constitution of the probabilistic formulae derived from each of these steps.

We selected the right mathematical formulae from regression step 5. This mathematical formulae consisted of a combination of the five blood parameters referred to above (fibrinogen, hemoglobin, relative neutrophil value and absolute platelet and eosinophil counts), every which with a specific numerical multiplier factor plus a regression constant (figure 1). We evaluated the behavior of the obtained mathematical formulae (figure 1), which must be understood as a parametric interrelationship index with probabilistic ability to predict CRC presence in BT, through the calculation of its area under the curve in the ROC space. The value obtained was 0.85 [17] (figure 2).

Figure III represents the behavior of the mathematical formulae in order to evaluate its probabilistic predictive ability of CRC presence in BT, though its individual calculation in the 532 BTs evaluated in the study.

To understand the clinical application of this probabilistic formulae to predict CRC presence in BT, we show the results in BT of two hypothetical patients: *Subject A*: Hemoglobin (7.8 g/dL), platelets count ( $186.000 \times 10^9/L$ ), fibrinogen (432 g/dL),

absolute eosinophil count ( $0.19 \times 10^9/L$ ) and relative neutrophil value (73.3%); *Subject B*: Hemoglobin (13.9 g/dL), platelets count ( $158.000 \times 10^9/L$ ), fibrinogen (365 g/dL), absolute eosinophil count ( $0.34 \times 10^9/L$ ) and relative neutrophil value (58.3%). Using the probabilistic formulae designed in this study (figure 1), *subject A* would obtain a probabilistic result of CRC presence in his BT of 0.86; while *subject B* would have a value of 0.11. In other words, taking into account the blood values obtained in the two BT of two hypothetical patients, *subject A* would have a probability of presenting the disease of 86%, while *subject B* would have a considerably lower probability (11%).

**DISCUSSION:** We designed the present study motivated by recent lines of research which are related to the evaluation of immunosurveillance status or the basal protective status of the organism against the neoplasia development. Our main aim was the evaluation of the BT as an exploratory method of the systemic immunosurveillance against CRC. In this sense, the identification of possible interaction indexes amongst blood parameters for the evaluation of the basal status of immunosurveillance against CRC, presents clinical interest due to the possibility of detection of the patients with greater risk of the presence of the disease, through a simple and accessible method in the clinical practice: BT [18]. This circumstance would be of great interest due to its potential clinical applicability as a method of optimization in the prioritization in the colonoscopy waiting list, regarding patients which accessed on this list for unrelated reasons to the screening program.

We statistically compared the distribution of several parameters of BT amongst two clearly differentiated groups: a group of BTs from CRC patients (case group) and another group with BTs of patients to whom the disease were excluded by colonoscopy (control group).

The results of this analysis showed statistically significant differences in the distribution of several blood parameters between the study groups (Table II). Then we performed a second statistical analysis employing a logistical regression analysis to include the greatest number of these parameters in an blood index, with probabilistic ability to predict the risk of CRC presence in BT (Figure 1).

Currently there are several interaction indexes of blood parameters with prognostic connotations in CRC such as the Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet to Lymphocytic Ratio (PLR) or the systemic prognostic index of Glasgow [13-15]. On the other hand, the inter-relation index amongst blood parameters designed in our study, would be included in the predictive field of the disease, according to lines of

investigation that indicate the presence of a certain predictive character of CRC in BT, through the evaluation of the systemic status of immunosurveillance [10,16,19].

In our study, the patients of the case group (electively surgically operated with CRC diagnosis) presented statistically higher levels in blood parameters usually related with inflammatory processes compared to blood samples from the control group: platelet count, absolute leukocytes count, neutrophils (absolute and relative value), fibrinogen, as well as in recent prognostic indexes that evaluate the deterioration of the immunosurveillance at systemic level, such as NLR and PLR.

These results are consonant with similar publications, which describe the BT as a possible exploratory method to evaluate the systemic immunosurveillance at an organism against CRC, evaluating the interrelationship of some of blood parameters [12-16].

The blood parametric index designed in our study (figure 1), obtained through a sequence of multivariate logistic regression steps (Table III), was defined by a mathematical formulae whose calculation includes the evaluation of five usual blood parameters: *hemoglobin (g/dL)*, *platelets count ( $\times 10^9/L$ )*, *fibrinogen (g/dL)*, *absolute eosinophils value ( $\times 10^9/L$ )* and *relative neutrophils value (%)*. The interest of this blood parametric interaction index would be that it could be used as a predictive mathematical method to access the probabilistic risk of CRC presence in BT. This index obtains possible probabilistic results from "0" (probabilistic risk null of CRC presence or 0%) to "1" (probabilistic risk maximum or 100%).

There are several blood probabilistic methods known in another neoplasms as breast cancer and researching lines for predicting some neoplasm development risk by special and high cost BTs, which assess the genetic vulnerability of blood components after being subjected to ultraviolet radiation [23,24]. However, the authors have not found similar references to characterization and quantification of the predictive risk of CRC presence, through a simple, economical and easily accessible medical tool: the routine BT [18].

We would like to point out that our blood mathematical formulae should not be considered as an alternative method to the currently established methods for early CRC detection; but rather as an experimental mathematical method with probabilistic ability to detect CRC presence in function of a BT result, taking into account the assessment of five blood parameters: *hemoglobin*, *platelet count*, *fibrinogen*, *absolute eosinophil value* and *relative neutrophil value*.

The relationship amongst inflammatory phenomena, the immunosurveillance status deterioration and the neoplasm development has been known since antiquity. However, the consideration of its evaluation as a systemic marker of immunosurveillance against the neoplasm development is relatively current [10,11,19,20].

Our results shows differences in the distribution of several blood parameters. We found differences in parameters relatives to the adequate functioning at systemic immunosurveillance against the neoplasm development, such as the absolute count of eosinophils, basophils and lymphocytes, as well as the immune ratios NLR and PLR (Table I). These results are conclusive with other researching lines that describe the possibility of detecting a deterioration in the systemic immunosurveillance status by BT, with clinical implications of interest in the predisposition to the neoplasm development, with prognostic and predictive connotations [16,21].

We are aware that the determination of statistically significant differences in the distribution of hemoglobin and hematocrit between out study groups, does not have a direct explanation with the deterioration theory of immunosurveillance deterioration status in CRC patients, but rather it should be explained for the physiopathological conditioning of blood loss due to digestive bleeding in CRC patients [4-6].

We assume limitations in the study regarding its design (retrospective case-control), circumstance that limit the strength of its scientific evidence. However, the number of patients included in the study (532) as well as the matching process by sex and age between the study groups, allowed us the determination of results with statistical significance in the distribution on certain blood parameters (Table II), as well as the design of a blood interaction index with a probabilistic ability to predict the CRC presence in BT (Figure 1).

There are several publications on the evaluation of individual immunosurveillance status amongst CRC patients, both histologically and systemically [12-15,19,20]. These publications show a clinically relevant interest, mainly from the prognostic point of view, allowing an improvement in CRC staging, achieving a better individualization in the treatments by detecting the patients with greater risk of relapse [19,20].

However, publications about the systemic impact of immunosurveillance status assessment for CRC as a predictor of risk of disease development, are scarce. *Prizment et al* [16] describe an inverse relationship between absolute eosinophil count and the CRC incidence, conferring a protective effect against the disease development in patients

with higher eosinophil counts. The eosinophil distribution amongst our study groups showed similar results (Table II). Given the eosinophilia as a protective factor against the neoplasm development is controversial [16,20] and in order to avoid possible fallacies, we excluded from the study any patient with any allergic history (including pharmacological allergies) [21]. We also considered other possible interference factors in the evaluation of the baseline status of systemic immunosurveillance in BT, such as immunosuppressive or chemotherapeutic treatments, previous history of another neoplasia, as well as the rejection of any BT performed in not scheduled way, such as motivated by acute processes or emergency surgical intervention.

We recognize limitations in the results obtained in the study and consequently in the generation of the probabilistic blood index of CRC presence, in relation to the heterogeneity of the distribution by stage on case group patients and to the selection of control group patients. In this sense, the different distribution by CRC stage in the case group could mask the clinical relevance of some blood parameters, blurring or even oversizing it, such as the hemoglobin parameter, usually altered in CRC patients by natural physiopathology of the disease [4-6].

The time for performing the BT amongst the patients is also a possible criticism of the study. In the case group, BTs were obtained the day before the surgical intervention, and therefore subsequently to the accomplishment of the diagnostic colonoscopy; in contrast, the BTs of control group were obtained the day prior to the performing of the colonoscopy which ruled out the presence of the disease. We are aware that this circumstance could be considered as a limitation of our study, since we do not know the potential subjective effect and the possible influence amongst the blood parameter interaction and the immunosurveillance status, in case group patients. In this sense, these patients had the knowledge of suffering the disease. In other words, the BTs in case group were obtained in patients who knew previously the existence of their disease and after performing the colonoscopy which evidenced CRC. Control group BTs were performed prior to colonoscopy performing and these patients were not aware of the presence or absence of the disease.

We recognize that, although our results and the design of the blood interaction index could be easily reproduced (Figure 1), the inclusion of an alternative case group to check the behaviour of the probabilistic CRC index (Figure 1) in BTs of CRC patients underwent before the diagnostical colonoscopy. This situation would otorgate more consistency to the results of our study.

We are aware that our selection in case group subjects, performed exclusively with initial stages of CRC, possibly would have allowed a better characterization of the probabilistic index as a predictive tool for CRC presence in BT. In this sense, the inclusion of patients in more advanced stages (fundamentally stage II and III, and even stage IV), has been able to overestimate differences in the distribution of certain blood parameters, altering its correct character as a mathematical tool predictive of disease.

However, we show that it is possible to characterize in a mathematical way, the risk of CRC presence in BT, due to the presence of certain predictive character of the disease in blood [10-16]. This consideration constitutes an interesting researching line with clinical potential in the development and improvement of CRC screening programs.

We evaluated our blood index (figure 1) as a method for predictive evaluation of CRC presence in BT, by calculating the area under the curve in the ROC space, which obtained a value of 0.85 (figure 2). Bearing always in mind the limitations of the study, we can refer in mathematical terms that there is a predictive CRC character in BT [16], which can be quantified through the application of mathematical methods. We wish to highlight the originality of our study having no evidence of similar publications according to the sources consulted.

Obtaining an area under the curve in the ROC space greater than 0.5 allows us to state, based on the results of the study, that our mathematical formulae or blood CRC presence index (figure 1) constitutes a probabilistic approaching method for the CRC presence in BT. Besides, it could be considered as an exploratory indicator of the systemic immunosurveillance status against the disease [17] (figure 2).

The application of this blood index on the results of a concrete BT provides a probability value of CRC presence. Their possible values are between "0" and "1", being "0" equivalent to the zero probability or 0% probability of CRC presence in BT and "1", the maximum probability or 100% of presence of the disease in the results of a BT.

As we mentioned in the results section, the authors calculated the results in CRC presence formulae (figure 1) though its individual calculation in the 532 BTs evaluated in the study (figure 3).

In order to evaluate the mathematical formulae as a probabilistic screening method for CRC presence in BT, we calculate the sensitivity and specificity in function of different cutoff points or obtained values in the formulae, with the purpose of selecting the most discriminative value for the identification of the BTs with the greater probabilistic risk of CRC presence.

As we mentioned in the main aim of this study, the evaluation and quantification of the CRC predictive character in BT as a possible method to evaluate the systemic immunosurveillance status against the disease, we defined three areas of probabilistic risk to evaluate the clinical character of our blood index for CRC presence (figure 1), as a possible prioritization method based on BT results: Low risk zone (with probabilistic values in BT less than 0.5), moderate risk zone (with values between 0.5 and 0.8) and high risk zone (with probabilistic values greater than 0.8).

The selection of critical discrimination value in BT equal to or greater than 0.80, would give to the probabilistic formulae, sensitivity and specificity values of 93% and 61% respectively, as a method of CRC screening in BT. The selection of 0,5 cutoff point would obtain sensitivity and specificity values of 82% and 88% respectively (Table III).

We are aware that the selection of the optimum cutoff points on the value in our blood index (figure 1) should be determined after an adequate cost-sanitary evaluation and the consideration of the most convenient sensitivity/specificity profile, assuming that the selection of values close to 1 would imply a higher sensitivity with lower specificity, while the selection of values close to 0 would produce the opposite effect.

We consider of great interest the realization of studies with the aim of evaluating the blood parameter distribution in the most incident neoplasms, as well as the design of new blood interaction indexes in addition to those already known as NLR, PLR or the systemic prognostic index of Glasgow [13-15]) or blood indexes that go beyond the mere evaluation of BT at a specific time, and provide information about trends of the temporal evolution. These researching lines would allow the implementation of the clinical information that could be obtained through a BT, improving the understanding of the complex interaction amongst blood parameters, inflammatory states and the immunosurveillance itself. The probabilistic CRC index designed in this study (figure 1) would be an example in this regard. The authors consider it as a prototype tool for blood parameter interaction to approach the systemic immunosurveillance status against CRC, from the mathematical point of view after the evaluation of its probabilistic predictive CRC presence in a sample of 532 BTs.

In conclusion, our results are agree with research lines about the importance of the evaluation of systemic immunosurveillance status against the development of neoplasms [10,12,16,20]. These results allowed us the creation of a multiparametric blood index with probabilistic ability to predict the CRC presence in BT (figure 1). This circumstance would be of great interest due to its potential clinical applicability as a

method of optimization in the prioritization in the colonoscopy waiting list, regarding patients which accessed on this list for unrelated reasons to the screening program.

We are aware of the limitation of our result applicability. In this sense, we should to make it clear that this blood interaction index (figure 1) can not be understood as an alternative method to the currently established methods for early CRC detection. Nevertheless, according with publications which describe the importance of the evaluation of systemic immunosurveillance status amongst some neoplasms through of blood parameter indexes [13-16], we encourage the development of similar studies with greater number of patients and parameters evaluated, with the aim of developing new blood indexes for CRC. These with others of corroborated clinical applicability such as NLR, PLR or Glasgow systemic inflammatory gradation system [13-15], would provide a greater clinical usefulness to the information contributed through BT. In this sense, new indexes of blood interaction could be considered, besides as prognostic tools of the disease, as an element of clinical utility in the implementation with other tools currently used in CRC screening.

We defend the importance of the evaluation of systemic immunosurveillance status through the BT. We encourage the development of studies aimed at the identification of blood indexes similar to our CRC presence formulae (figure 1), as a possible methods to evaluate and clarify the impact of the evaluation of systemic immunosurveillance status against certain neoplasms as CRC, which would present potential clinical utility in the implementation of early screening programs.

## **BIBLIOGRAPHY:**

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:5
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Disponible en: <http://www.seom.org> (accedido el 30/09/2015)
3. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al. Cancer genome landscapes. *Science* 2013; 339:1546
4. Red de programas de cribado de cáncer: Guía de control de calidad en cribado y diagnóstico de cáncer colorrectal. Disponible en: <http://www.programascancerdemama.org/index.php/guia-europea-colon> (accedido el 11/10/2015)
5. Minozzi S, Armaroli P, Segnan N. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Principles of evidence assessment and methods for reaching recommendations. *Endoscopy*. 2012 Sep;44 Suppl 3:SE9-14. Epub 2012 Sep 25.
6. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016 Jun 21;315(23):2564-75. doi: 10.1001/jama.2016.5989

7. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jun;17(6):1471-4. doi: 10.1245/s10434-010-0985-4.
8. Marcos Prieto HM, Velasco-Guardado A, Álvarez Delgado A, et al. Increasing incidence of colorectal cancer in the province of Salamanca. Comparison of two periods: 2004-2006 and 2010-2012. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016 Jul;108(7):417-20. doi: 10.17235/reed.2016.3981/2015
9. López-Torres Hidalgo J, Rabanales Sotos J, Simarro Herráez MJ, et al. Effectiveness of three interventions to improve participation in colorectal cancer screening. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016 Jun;108(6):315-22. doi: 10.17235/reed.2016.4048/2015
10. Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008; 454:436
11. Park JH, Richards CH, McMillan DC, et al. The relationship between tumour stroma percentage, the tumour microenvironment and survival in patients with primary operable colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014; 25:644
12. Kozak MM, von Eyben R, Pai JS, et al. The Prognostic Significance of Pretreatment Hematologic Parameters in Patients Undergoing Resection for Colorectal Cancer. *Am J Clin Oncol* 2015; 3:11
13. Ozdemir Y, Akin M, Sucullu I, et al. Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio as a prognostic aid in colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15:2647
14. Arnoud J, Templeton J, Olga A, et al. Prognostic Role of Platelet to Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23:7
15. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: A decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2013; 39:534
16. Prizment A, Anderson K, Visvanathan K, et al. Inverse association of eosinophil count with colorectal cancer incidence: atherosclerosis risk in communities study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20:1861
17. Florkowski CM. Sensitivity, Specificity, Receiver-Operating Characteristic (ROC) Curves and Likelihood Ratios: Communicating the Performance of Diagnostic Tests. *Clin Biochem Rev* 2008; 29:83
18. Universidad de León. Tarifas: Analíticas de sangre y orina. Disponible en: <http://servicios.unileon.es/lti-ir/lti/tarifas/#personal0801> (accedido el 11/12/2016)
19. Galon J, Mlecnik B, Bindea G, et al. Towards the introduction of the 'Immunoscore' in the classification of malignant tumours. *J Pathol* 2014; 232:199
20. Laird B, Kaasa S, McMillan D, et al. Prognostic factors in patients with advanced cancer: a comparison of clinicopathological factors and the development of an inflammation-based prognostic system. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 5456
21. Valdivia J. Mast cells and basophils: its new functions in immunity. *Dermatol Peru* 2012; 23:2
22. Engkilde K, Thyssen J, Menne T, et al. Association between cancer and contact allergy: a linkage study. *BMJ Open* 2011; 10:1136
23. Gomez F. Evaluación cuantitativa del riesgo de cáncer de mama. *Rev Med Clin Condes* 2006; 17:149
24. Anderson D, Najafzadeh M, Gopalan R, et al. Sensitivity and specificity of the empirical lymphocyte genome sensitivity (LGS) assay: implications for improving cancer diagnostics. *FASEB J* 2014; 28:4563

**FIGURES & TABLES:**

Figure 1

1

$p \text{ (CRC)} =$  \_\_\_\_\_

$$1 + e^{-[11,473 + (0,02 \times F) + (0,081 \times N) + (0,011 \times P) - (4,616 \times Eo) - (0,029 \times H)]}$$

$p \text{ (CCR)}$ : Probability of presence of colorectal cancer in blood test

$e = 2,78$

F: Fibrinogen (g/dL)

N: Neutrophil (relative value, %)

P: Platelet (count,  $\times 10^9/L$ )

Eo: Eosinophil (count,  $\times 10^9/L$ )

H: Hemoglobin (g/dL)



Figure 2

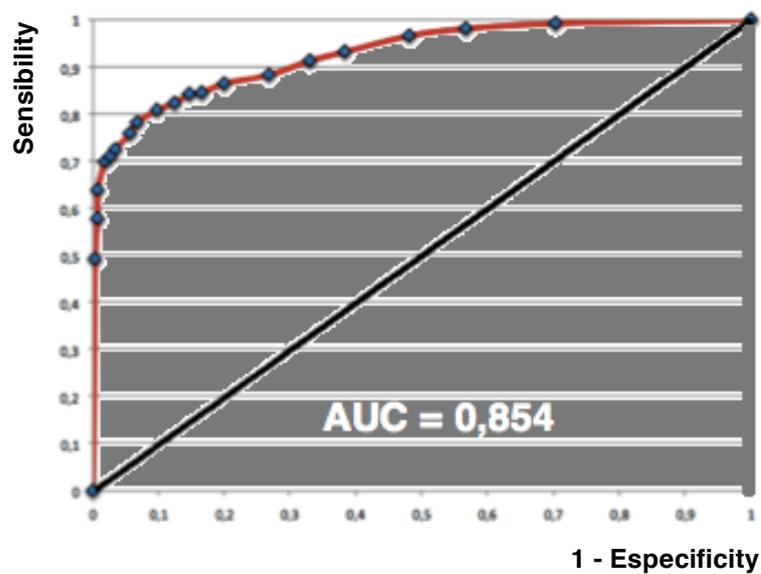


Figure 3:

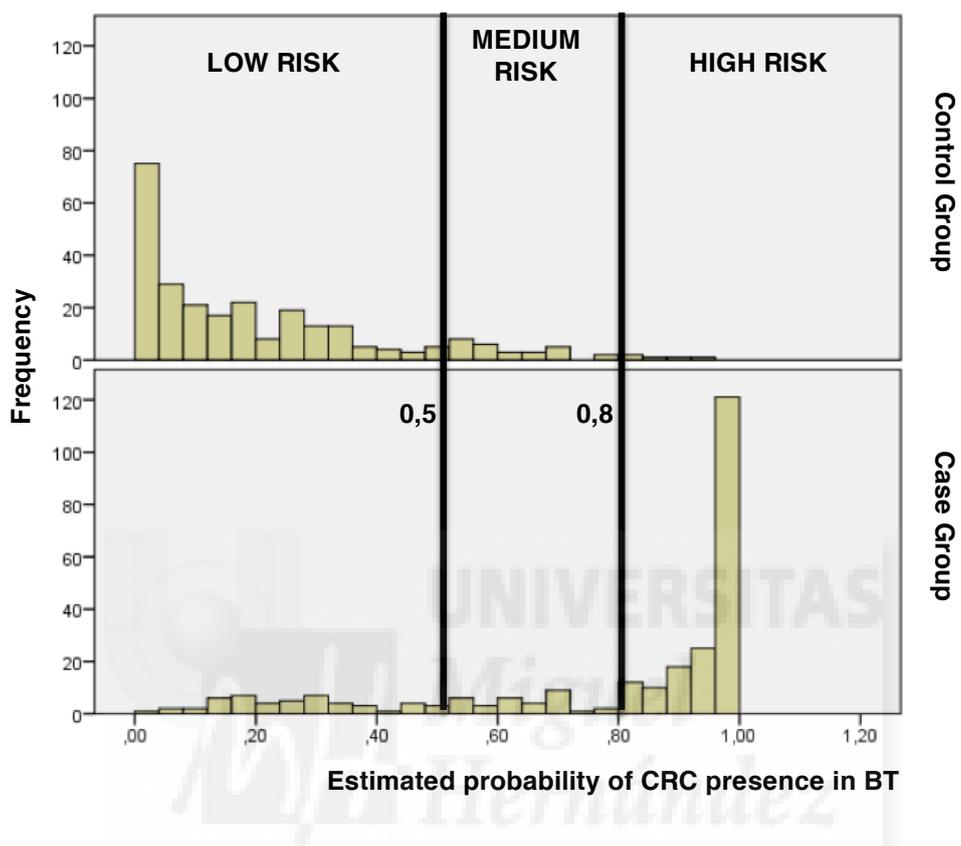


Table I: Distribution by sex and age between study groups

GROUP	MEN		WOMEN	
	(n,%)	Age	(n,%)	Age
Case (n=266)	170 (63,9%)	72,6 ± 11,0	96 (36,1%)	72,0 ± 11,7
Initial control group (pre-matching) (n=512)	181, (35,3%)	69,7 ± 12,5	331 (64,6%)	61,7 ± 13,4
Definitive control group (post-matching) (n=266)	170 (63,9%)	72,6 ± 11,0	96 (36,1%)	72,0 ± 11,7

Table II: Statistical comparative analysis of blood parameter distributions in study

Parameter	Case group (n=266)	Control group (n=266)	p
Hemoglobin (g/dL)	12,02 ± 2,34	13,81 ± 1,69	<0,001
Hematocrit (%)	38,02 ± 5,98	41,95 ± 4,79	<0,001
Plaquetet (x10 <sup>9</sup> /L)	305,80 ± 113,21	231,26 ± 45,46	<0,025
Fibrinogen (g/dL)	465,62 ± 110,36	321,05 ± 70,85	<0,001
Glucose (g/dL)	107,94 ± 32,58	102,70 ± 30,45	0,056
Leukocytes (x10 <sup>9</sup> /L)	7,37 ± 2,40	6,72 ± 1,68	<0,05
Neutrophils (x10 <sup>9</sup> /L)	4,80 ± 2,18	3,60 ± 1,17	<0,025
Lymphocytes (x10 <sup>9</sup> /L)	2,36 ± 9,31	2,94 ± 8,80	0,46
Monocytes (x10 <sup>9</sup> /L)	0,47 ± 0,20	0,43 ± 0,14	<0,025
Eosinophils (x10 <sup>9</sup> /L)	0,16 ± 0,12	0,23 ± 0,12	<0,05
Basophils (x10 <sup>9</sup> /L)	0,03 ± 0,02	0,04 ± 0,02	<0,05
Neutrophils (relative value,%)	63,47 ± 11,63	53,10 ± 8,30	<0,025
Lymphocytes (relative value,%)	25,10 ± 9,91	35,31 ± 19,61	<0,05
Monocytes (relative value,%)	6,91 ± 5,19	7,01 ± 5,35	0,813
Eosinophils (relative value,%)	2,33 ± 1,50	3,38 ± 1,68	<0,05
Basophils (relative value,%)	0,41 ± 0,28	0,56 ± 0,43	<0,05
NLR*	3,44 ± 3,38	1,69 ± 0,74	<0,025
PLR**	213,64 ± 193,95	109,41 ± 39,61	<0,001
*NLR: Neutrophil vs Lymphocyte Ratio; **PLR: Platelet vs Lymphocyte Ratio			

Table III: Sequence of logistic regression steps

Sequence of regression	Combination of parameters	Individual probabilística I and predictive impact	Regression constant	Observed	Predicted result			
					Control	Case	Correct (%)	Adequately predicted (%)
Step 1	Fibrinogen	0,022	-8,291	Control	265	1	99,6	69,9
				Case	159	107	40,2	
Step 2	Fibrinogen Neutrophils (%)	0,020 0,091	-13,073	Control	265	1	99,6	73,7
				Case	139	127	47,7	
Step 3	Fibrinogen Neutrophils (%) Platelets	0,020 0,095 0,012	-16,162	Control	266	0	100,0	76,5
				Case	125	141	53,0	
Step 4	Fibrinogen Neutrophils (%) Platelets Eosinophils	0,021 0,086 0,013 -4,828	-15,112	Control	265	1	99,6	77,8
				Case	117	149	56,0	
Step 5	Fibrinogen Neutrophils (%) Platelets Eosinophils Hemoglobin	0,020 0,081 0,011 -4,616 -0,219	-11,473	Control	264	2	99,2	78,8
				Case	111	155	58,3	
Step 6	Fibrinogen Neutrophils (%) Platelets Eosinophils Hemoglobin Monocytes	0,021 0,002 0,084 0,010 -0,286 -0,035	-8,213	Control	264	2	99,2	78,8
				Case	111	155	58,3	

### 3.- Galardón: PRIMER PREMIO DE LA REVISTA ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS (REED) en la convocatoria 2018

1130-0108/2017/109/10/694-703  
REVISTA ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS  
© Copyright 2017, SEPD y © ARÁN EDICIONES, S.L.

REV ESP ENFERM DIG  
2017, Vol. 109, N.º 10, pp. 694-703

#### TRABAJOS ORIGINALES

## ¿Es posible predecir la presencia de cáncer colorrectal en el análisis sanguíneo? Método de aproximación probabilística

José Manuel Navarro Rodríguez<sup>1</sup>, Javier Gallego Plazas<sup>2</sup>, Fernando Borrás Rocher<sup>3</sup>, Rafael Calpena Rico<sup>4</sup>, José Antonio Ruiz Macia<sup>5</sup> y Miguel Ángel Morcillo Ródenas<sup>1</sup>

Servicios de <sup>1</sup>Cirugía General y Digestiva, y <sup>2</sup>Anatomía Patológica. Hospital Vega Baja-Orihuela. Orihuela, Alicante. Servicios de <sup>3</sup>Oncología Médica, y <sup>4</sup>Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital General Universitario de Elche. Elche, Alicante. <sup>5</sup>Departamento de Estadística e Investigación Operativa. Universidad Miguel Hernández. Elche, Alicante

#### RESUMEN

**Introducción:** la valoración del estado de inmunovigilancia (capacidad del organismo para evitar el desarrollo de neoplasias) en el análisis sanguíneo presenta connotaciones pronósticas de interés en el cáncer colorrectal. Evaluamos un posible carácter predictivo de la enfermedad en el análisis sanguíneo y su cuantificación mediante el diseño de un índice de interacción matemático entre varios parámetros sanguíneos, con capacidad predictiva probabilística de presencia de la enfermedad.

**Método:** estudio casos y controles de análisis comparativo de la distribución de parámetros sanguíneos, sobre 266 pacientes con cáncer colorrectal y 266 pacientes sanos, durante el periodo comprendido entre 2009-2013.

**Resultados:** los sujetos con cáncer colorrectal presentaron, con respecto a los controles, diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) en los niveles de plaquetas, fibrinógeno, leucocitos totales, neutrófilos, índices de inmunovigilancia sistémica (ratio neutrófilo/linfocito y ratio plaqueta/linfocito), hemoglobina, hematocrito y eosinófilos. Estas diferencias permitieron el diseño de un perfil analítico sanguíneo de riesgo de enfermedad, cuantificable mediante la aplicación de una fórmula matemática con capacidad de identificación probabilística de los sujetos con mayor riesgo de presencia de enfermedad (área bajo la curva del espacio ROC = 0,85).

**Conclusiones:** Ante la posible existencia de un carácter predictivo de presencia de cáncer colorrectal en el análisis sanguíneo, mostramos que es posible su cuantificación mediante el diseño de un índice de interacción entre varios parámetros sanguíneos. El diseño y desarrollo de índices de interacción entre parámetros sanguíneos constituye una línea de investigación de interés para el desarrollo y mejora de programas de cribado de la enfermedad.

**Palabras clave:** Cáncer colorrectal. Detección precoz. Cribado. Análisis sanguíneo. Inmunovigilancia.

la neoplasia digestiva más frecuente y la tercera causa de muerte por cáncer (1,2). El conocimiento de su desarrollo a partir de la malignización de un pólipo adenomatoso (3) ha permitido la instauración de programas de detección precoz coordinados por organismos internacionales (4-6) y fundamentados en la realización de pruebas de detección de sangre oculta en heces junto con técnicas endoscópicas y radiológicas para evaluación de la luz colorrectal. No obstante, el único método definitivo para el diagnóstico confirmatorio del CCR continúa siendo la colonoscopia (7).

La instauración de programas de detección precoz para CCR en nuestro país ha supuesto un esfuerzo adicional en los servicios sanitarios implicados en su realización, de forma que ha sido necesaria la optimización de sus recursos para garantizar la realización de la colonoscopia a aquellos pacientes remitidos desde el programa de cribado en un tiempo reducido, sin ocasionar deterioro asistencial por aumento del tiempo medio en lista de espera para realización de la prueba a los pacientes accedidos a esta por motivos distintos al programa de cribado (8,9). La instauración del programa de cribado para CCR en nuestro hospital provocó inicialmente un aumento en el tiempo medio de espera para realización de colonoscopia en aquellos pacientes que habían accedido a ella por motivos distintos al programa de cribado. Dicha circunstancia, motivada por saturación temporal de los recursos logísticos en los servicios de Medicina Digestiva y Anatomía Patológica, fue resuelta mediante el aumento y optimización de los recursos en dichos servicios.

De: **Secretaría Técnica** [secretariatecnica@sepd.es](mailto:secretariatecnica@sepd.es)  
Asunto: PRIMER PREMIO - REVISTA ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS (REED)  
Fecha: 10 de mayo de 2018, 19:31  
Para: [jomanarrocir@hotmail.com](mailto:jomanarrocir@hotmail.com)

ST

A la atn. del Dr. José Manuel Navarro Rodríguez et al.

La Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD) tiene el placer de informarle que el comité editorial de la REED de forma totalmente autónoma y rigurosa ha seleccionado su trabajo titulado "*¿Es posible predecir la presencia de cáncer colorrectal en el análisis sanguíneo? Método de aproximación probabilística*", publicado en la Revista Española de Enfermedades Digestivas durante el año 2017, otorgándole el **PRIMER PREMIO DE LA REVISTA ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS (REED)** en la convocatoria 2018. Dicho galardón está dotado con **2.000 € (\*)**.

Por ello, nos gustaría invitarle a la **Cena del Presidente**, que se celebrará el próximo **22 de junio de 2018** (viernes), a las **21:15 h.** en el **restaurante Nau Racó** (Ctra. El Palmar, 21 · 46012 Valencia), durante la cual se realizará la entrega de premios y el reconocimiento público a su trabajo. (\*\*)  
Ponemos a su disposición un servicio de autobuses: **IDA: 20:30 h.** con salida desde el hotel Sercotel Sorolla Palace (avd. de las Cortes Valencianas, 34 - 48016 Valencia)  
**VUELTA: 00:00 h.** traslado al hotel Sercotel Sorolla Palace.

Le rogamos confirme su disponibilidad para acudir a dicho acto a través del correo electrónico: [secretariatecnica@sepd.es](mailto:secretariatecnica@sepd.es)

Esperamos pueda acompañarnos en dicha cena y le damos la enhorabuena por este premio.

Atentamente,

**Dr. Fernando Carballo**

**Presidente SEPD**

**Dr. Enrique Pérez-Cuadrado**

**Editor Jefe REED**

(\*) Conforme a lo dispuesto en la Ley del IRPF los premios y becas concedidos por la F.E.A.D y la S.E.P.D se encuentran sujetos y no exentos al mismo, por lo que los beneficiarios los deberán de incluir en su declaración del IRPF. En cumplimiento de la normativa fiscal, tanto la F.E.A.D como la S.E.P.D practicarán las retenciones exigidas y comunicarán los datos de los beneficiarios a la Administración Tributaria.

(\*\*) Para poder recoger el premio es obligatorio acudir a la entrega de premios de la cena del Presidente y posteriormente la cuantía del premio se hará efectiva una vez finalizada la SED a través de la Secretaría General de la SEPD ([sepd@sepd.es](mailto:sepd@sepd.es) ó [amartinez@sepd.es](mailto:amartinez@sepd.es)).



C) Sancho Dávila, 6 - 28028 Madrid, Spain

Telf.: +34 91 402 13 53

E-mail: [sepd@sepd.es](mailto:sepd@sepd.es)

[www.sepd.es](http://www.sepd.es)

Ud. es destinatario de esta comunicación porque su dirección de correo electrónico se encuentra en un fichero de titularidad privada del que es responsable la Sociedad Española De Patología Digestiva (SEPD). Puede ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación, modificación de datos de titularidad de la Secretaría General de la SEPD.

## 4.- Galardón: Certificado de MEJOR COMUNICACIÓN en congreso internacional



**XXIII** jornadas internacionales  
de coloproctología

Parador de Baiona, 18,19 y 20 febrero 2015

El Comité Organizador de las  
XXIII Jornadas Internacionales de Coloproctología

Comité Organizador

ha decidido otorgar el:

### PREMIO AL MEJOR PÓSTER

Presidente:

J. E. Casal Núñez

a la Comunicación:

Vicepresidentes:

A. de San Ildefonso Pereira  
N. Cáceres Alvarado

Secretarios:

J. L. Pampín Medela  
A. Toscano Novella

Tesoreros:

E. Moncada Iribarren  
A. Higuero Grosso

Vocales:

Unidad de Coloproctología  
del Complejo Hospitalario  
Universitario de Vigo

**VALOR PREDICTIVO DEL ANÁLISIS SANGUÍNEO EN EL CÁNCER COLO-RECTAL COMO MÉTODO DE IMPLEMENTACIÓN DE LA PRIORIZACIÓN DE REALIZACIÓN DE COLONOSCOPIAS EN PACIENTES CON SANGRE OCULTA EN HECES**

Autores:

Navarro Rodríguez, José Manuel (2); Calpena Rico, Rafael (1); Gallego Plazas, Javier (1); Borrás Rocher, Fernando (3); Brotons, Alicia (2); Ruiz Macía, José Antonio (2); Morcillo Rodenas, Miguel Angel (2) Hospital General Universitario de Elche (Alicante) (1); Hospital Vega Baja (Orihuela-Alicante) (2); Universidad Miguel Hernández de Elche (Alicante) (3).

Presentada en las XXIII Jornadas Internacionales de Coloproctología, celebradas en el Parador Nacional de Baiona (Pontevedra) durante los días 18, 19 y 20 de Febrero de 2015.

Fdo. J. Enrique Casal Núñez  
Presidente del Comité Organizador

## 5.- Certificado de comunicación en congreso internacional



### XXIII jornadas internacionales de coloproctología

Parador de Baiona, 18,19 y 20 febrero 2015

**Comité Organizador**

**Presidente:**

J. E. Casal Núñez

**Vicepresidentes:**

A. de San Ildefonso Pereira  
N. Cáceres Alvarado

**Secretarios:**

J. L. Pampín Medela  
A. Toscano Novella

**Tesoreros:**

E. Moncada Iribarren  
A. Higuero Grosso

**Vocales:**

Unidad de Coloproctología  
del Complejo Hospitalario  
Universitario de Vigo

### JOSÉ ENRIQUE CASAL NÚÑEZ

Presidente del Comité Organizador de las  
XXIII Jornadas Internacionales de Coloproctología

### CERTIFICA:

Que los Dres./as:

NAVARRO RODRÍGUEZ, JOSÉ MANUEL; CALPENA RICO, RAFAEL; GALLEGRO PLAZAS, JAVIER; BORRÁS ROCHER, FERNANDO; BROTONS, ALICIA; MORCILLO RODENAS, MIGUEL ANGEL

Han presentado la **Comunicación Póster:**

**VALOR PREDICTIVO DEL ANÁLISIS SANGUÍNEO EN EL CÁNCER COLO-RECTAL COMO MÉTODO DE IMPLEMENTACIÓN DE LA PRIORIZACIÓN DE REALIZACIÓN DE COLONOSCOPIAS EN PACIENTES CON SANGRE OCULTA EN HECES**

En las XXIII Jornadas Internacionales de Coloproctología celebradas en el Parador Nacional de Baiona (Pontevedra) durante los días 18, 19 y 20 de Febrero de 2015.

Y para que así conste a todos los efectos, firmo la presente certificación en Baiona a veinte de Febrero de dos mil quince.



Fdo. J. Enrique Casal Núñez  
Presidente del Comité Organizador



Eduardo Iglesias, 8 Entreplanta - 36202 VIGO (España) Tel.: +34 986 44 31 71 - E.mail: mbk@mbkcongresos.com

## 6.- Certificado de comunicación en congreso internacional



**XXIII jornadas internacionales de coloproctología**

Parador de Baiona, 18,19 y 20 febrero 2015

### Comité Organizador

**Presidente:**  
J. E. Casal Núñez

**Vicepresidentes:**  
A. de San Idefonso Pereira  
N. Cáceres Alvarado

**Secretarios:**  
J. L. Pampín Medela  
A. Toscano Novella

**Tesoreros:**  
E. Moncada Iribarren  
A. Higuero Grosso

**Vocales:**  
Unidad de Coloproctología  
del Complejo Hospitalario  
Universitario de Vigo

**JOSÉ ENRIQUE CASAL NÚÑEZ**

Presidente del Comité Organizador de las  
XXIII Jornadas Internacionales de Coloproctología

### CERTIFICA:

Que los Dres./as:

**NAVARRO RODRÍGUEZ, JOSÉ MANUEL; CALPENA RICO, RAFAEL;  
GALLEGO PLAZAS, JAVIER; BORRÁS ROCHER, FERNANDO; RUIZ  
MACÍA, JOSE ANTONIO; BROTONS BROTONS, ALICIA; MORCILLO  
RODENAS, MIGUEL ANGEL**

Han presentado la **Comunicación Póster:**

**PERFIL ANALÍTICO SANGUÍNEO DE RIESGO DE CÁNCER COLO-  
RECTAL. ¿ES POSIBLE PREDECIR LA PRESENCIA DE CÁNCER COLO-  
RECTAL EN BASE A CIERTOS PARÁMETROS RUTINARIOS DE UN  
ANÁLISIS SANGUÍNEO?**

En las XXIII Jornadas Internacionales de Coloproctología celebradas en el Parador Nacional de Baiona (Pontevedra) durante los días 18, 19 y 20 de Febrero de 2015.

Y para que así conste a todos los efectos, firmo la presente certificación en Baiona a veinte de Febrero de dos mil quince.



Fdo. J. Enrique Casal Núñez  
Presidente del Comité Organizador



Eduardo Iglesias, 8 Entreplanta - 36202 VIGO (España) Tel.: +34 986 44 31 71 - E.mail: mbk@mbkcongresos.com

## 7.- Certificado comunicación en congreso nacional



### Certificado de comunicación póster

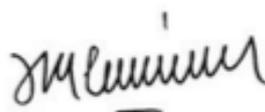
Con el presente certificamos que la comunicación titulada:

**VALOR PREDICTIVO DEL ANÁLISIS SANGUÍNEO EN EL CÁNCER COLO-RECTAL COMO MÉTODO DE IMPLEMENTACIÓN EN LA PRIORIZACIÓN DE LAS LISTAS DE ESPERA PARA REALIZACIÓN DE COLONOSCOPIAS NO URGENTES**

Ha sido presentada por:

Sr. JOSE MANUEL NAVARRO RODRIGUEZ  
Dr RAFAEL CALPENA RICO  
DR JAVIER GALLEGO PLAZAS  
DR FERNANDO BORRAS ROCHER  
DR JOSE ANTONIO RUIZ MACIA  
DRA ALICIA BROTONS BROTONS  
DRA CRISTINA PORTILLO REQUENA  
DR MIGUEL ANGEL MORCILLO RODENAS

Elche, mayo de 2016



Dr. José María Enríquez-Navascués  
Presidente de la FAECP

## 8.- Certificado comunicación en congreso nacional



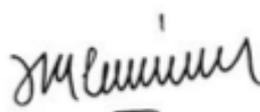
### Certificado de comunicación póster

Con el presente certificamos que la comunicación titulada:  
**¿ES POSIBLE PREDECIR LA PRESENCIA DE CÁNCER COLO-RECTAL EN UN ANÁLISIS SANGUÍNEO RUTINARIO"**

Ha sido presentada por:

Sr. JOSE MANUEL NAVARRO RODRIGUEZ  
DR RAFAEL CALPENA RICO  
DR JAVIER GALLEGU PLAZAS  
DR JOSE ANTONIO RUIZ MACIA  
DRA ALICIA BROTONS BROTONS  
DRA CRISTINA PORTILLO REQUENA  
DR MIGUEL ANGEL MORCILLO RODENAS

Elche, mayo de 2016



Dr. José María Enríquez-Navascués  
Presidente de la FAECP

## 9.- Certificado comunicación en congreso nacional



La Secretaría Técnica del **congreso de la Sociedad Española de Oncología Médica, SEOM2017**, que se celebró los días 24, 25, 26 y 27 de Octubre de 2017 en Madrid, CERTIFICA que:

**ELENA ASENSIO MARTÍNEZ, JOSE MANUEL NAVARRO RODRÍGUEZ, FERNANDO BORRAS ROCHER, JOSE ANTONIO RUIZ MACIA, RAFAEL CALPENA RICO, MIGUEL ÁNGEL MORCILLO RODENAS, ALICIA BROTONS BROTONS, MARIA BALLESTER ESPINOSA, MARTA LLOPIS CUQUERELLA, JAVIER GALLEGO PLAZAS**

han presentado la comunicación titulada

**CÁLCULO DE RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL (CCR) EN EL ANÁLISIS SANGUÍNEO PREVIO A COLONOSCOPIA**

seleccionada como comunicación Oral con el número O-10.

Para que conste a los efectos oportunos, emitimos el presente certificado en Madrid, 27 de Octubre de 2017

Sin otro particular, reciba un cordial saludo

D. César A. Rodríguez Sánchez  
Secretario General de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)

## 10.- Clasificación de Riesgo Anestésico (escala ASA)

**TABLA IX.9.-** Escala de clasificación de riesgo anestésico de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA)

<b>ASA 1</b>	Paciente sano
<b>ASA 2</b>	Paciente con enfermedad sistémica leve
<b>ASA 3</b>	Paciente con enfermedad sistémica moderada (que repercute en su actividad diaria)
<b>ASA 4</b>	Paciente con enfermedad sistémica severa que constituye una amenaza para su vida
<b>ASA 5</b>	Paciente moribundo del cual no se espera supervivencia sin intervención quirúrgica
<b>ASA 6</b>	Paciente en muerte cerebral declarada cuyos órganos son candidatos a ser extraídos para donación

## 11.- Clasificación pronóstica por estadios de CCR de la AJCC/UICC

**Tabla IX.10.-** Clasificación pronóstica por estadios para el CCR AJCC/UICC<sup>45</sup>. Adaptación de la versión 3.2014 de la National Comprehensive Cancer Network, www.nccn.org). \* Recto (tercio superior)

ESTADIO	T	N	M
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
<b>IIA</b>	T3	N0	M0
<b>IIB</b>	T4a	N0	M0
<b>IIC</b>	T4b	N0	M0
<b>IIIA</b>	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
<b>IIIB</b>	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
<b>IIIC</b>	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
<b>IVA</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1a
<b>IVB</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1b

## 12.- Definición de los parámetros pTNM de la AJCC/UICC

**Tabla IX.11.-** Definición de los empleados para la estadificación pronóstica para el CCR AJCC/UICC<sup>45</sup>. Adaptación de la versión 3.2014 de la National Comprehensive Cancer Network, www.nccn.org). \* Recto (tercio superior), (1/2)

T: TUMOR PRIMARIO	
<b>Tx</b>	La localización del tumor primario no puede ser determinada
<b>T0</b>	No evidencia de tumor primario
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia de la mucosa (sin extensión a través de la muscular de la mucosa a la submucosa)
<b>T1</b>	El tumor primario invade la submucosa
<b>T2</b>	El tumor primario invade la muscular propia
<b>T3</b>	El tumor primario invade a través de la muscular propia, los tejidos grasos pericólicas.
<b>T4a</b>	La invasión del tumor primario penetra hasta la superficie del peritoneo visceral
<b>T4b</b>	El tumor directamente invade o está adherido a estructuras u órganos adyacentes

**Tabla IX.11.-** Definición de los empleados para la estadificación pronóstica para el CCR AJCC/UICC<sup>45</sup>. Adaptación de la versión 3.2014 de la National Comprehensive Cancer Network, www.nccn.org). \* Recto (tercio superior), (2/2)

N: GÁNGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES	
<b>Nx</b>	El estado de los ganglios linfáticos regionales no puede ser evaluado
<b>N0</b>	Ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales
<b>N1</b>	Presencia de metástasis en 1-3 ganglios regionales
<b>N1a</b>	Presencia de metástasis en 1 ganglio regional
<b>N1b</b>	Presencia de metástasis en 2-3 ganglios regionales
<b>N1c</b>	Presencia de depósitos tumorales en la subserosa, mesenterio y/o en tejido pericólico sin revestimiento peritoneal, en ausencia de metástasis en ganglios regionales
<b>N2</b>	Presencia de metástasis en 4 o más ganglios regionales
<b>N2a</b>	Presencia de metástasis en 4-6 ganglios regionales
<b>N2b</b>	Presencia de metástasis en 7 o más ganglios regionales
M: METÁSTASIS A DISTANCIA	
<b>M0</b>	Ausencia de metástasis a distancia
<b>M1</b>	Presencia de metástasis a distancia
<b>M1a</b>	Presencia de metástasis confinada en una única localización (ganglios no regionales, hígado, pulmón, ovario, ...)
<b>M1b</b>	Presencia de metástasis en más de una localización y/o en peritoneo