



ULL

Universidad de La Laguna

TESIS DOCTORAL

**CÁNCER COLORRECTAL CON EXTENSIÓN T4.
ESTUDIO DE CATEGORÍAS ANATOMOCLÍNICAS.**



AUTOR

ALEJANDRO MORALES HERNÁNDEZ

DIRECTORES

**VICENTE MEDINA ARANA
ANTONIO MARÍA MARTÍNEZ RIERA
ANTONIO ALARCÓ HERNÁNDEZ**

2015



Universidad de La Laguna

El Dr. D. Vicente Medina Arana, Doctor en Medicina por la Universidad de La Laguna y Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna.

CERTIFICA:

Que Don Alejandro Morales Hernández ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado:

**« CÁNCER COLORRECTAL CON EXTENSION T4.
ESTUDIO DE CATEGORÍAS ANATOMOCLÍNICAS ».**

En dicho trabajo se plantean unos objetivos adecuados e innovadores, y se desarrolla una metodología científica correcta que concluye con resultados de indudable interés; cumpliendo todos los criterios y requisitos para ser presentado y defendido ante un Tribunal y optar al grado de Doctor.

Y para que así conste, se expide el presente Certificado en La Laguna a 9 de septiembre de 2015.

Fdo: Prof. Dr. Vicente Medina Arana.

Director de la Tesis Doctoral



Universidad de La Laguna

El Dr. D. Antonio María Martínez Riera, Doctor en Medicina por la Universidad de La Laguna y Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna.

CERTIFICA:

Que Don Alejandro Morales Hernández ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado:

**« CÁNCER COLORRECTAL CON EXTENSION T4.
ESTUDIO DE CATEGORÍAS ANATOMOCLÍNICAS ».**

En dicho trabajo se plantean unos objetivos adecuados e innovadores, y se desarrolla una metodología científica correcta que concluye con resultados de indudable interés; cumpliendo todos los criterios y requisitos para ser presentado y defendido ante un Tribunal y optar al grado de Doctor.

Y para que así conste, se expide el presente Certificado en La Laguna a 9 de septiembre de 2015.

Fdo: Prof. Dr. Antonio María Martínez Riera.

Director de la Tesis Doctoral



Universidad de La Laguna

El Dr. D. Antonio Alarcó Hernández, Catedrático en Medicina por la Universidad de La Laguna y Profesor Titular del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna.

CERTIFICA:

Que Don Alejandro Morales Hernández ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado:

**« CÁNCER COLORRECTAL CON EXTENSION T4.
ESTUDIO DE CATEGORÍAS ANATOMOCLÍNICAS ».**

En dicho trabajo se plantean unos objetivos adecuados e innovadores, y se desarrolla una metodología científica correcta que concluye con resultados de indudable interés; cumpliendo todos los criterios y requisitos para ser presentado y defendido ante un Tribunal y optar al grado de Doctor.

Y para que así conste, se expide el presente Certificado en La Laguna a 9 de septiembre de 2015.

Fdo: Prof. Dr. Antonio Alarcó Hernández

Director de la Tesis Doctoral

Agradecimientos:

A ti, abuela Ana Lira, por tu infinito amor y compañía

A Vicente Medina Arana y Antonio Martínez Riera por su sabiduría e interminable fuente de ánimos, habiéndome guiado en este arduo y largo camino hacia la tesis doctoral, descubriendo que a parte de dos excelentes tutores son aún mejores personas.

A Antonio Marcó Hernández y Alberto Bravo Gutiérrez por favorecer mi desarrollo y crecimiento profesional en el campo de la Cirugía.

A mis padres por haber hecho posible mi formación personal y profesional, agradeciendo a mi madre sus sabios consejos y cuidar siempre de mí.

A mis hermanos Ana Belén, Moisés y Elena por todo lo que hemos aprendido juntos y el haber crecido en su compañía.

A Noemi por su amor y por ofrecerme el regalo más grande del mundo: Mateo A.

A todos mis amigos y amigas que siempre han estado ahí, incluso en los momentos más tristes de la vida. Es todo un privilegio contar con personas tan maravillosas, especialmente: Adán, Luciano, Sara, Laura, Remedios, Julián, Bernardo, Hubert, Laurent, Brigitte, Juany, Diana y Desirée.

In memoriam
Ana Lira Noda

ÍNDICE

ÍNDICE	1
INTRODUCCIÓN	9
Consideraciones generales	11
El colon	14
Anatomía	14
Histología	18
Tipos de lesiones	19
<i>Pólipos colorrectales</i>	19
1. No neoplásicos	19
2. Pólipos hamartomatosos	20
3. Pólipos neoplásicos	20
4. Secuencia adenoma-carcinoma.....	22
5. Teoría de Fearon y Vogelstein.....	23
6. Mecanismo genéticos de carcinogénesis.....	24
7. <i>Lesiones malignas colorrectales</i>	26
Clasificación clínica y anatomopatológica	28
Epidemiología	32
Signos y síntomas.....	37
Patrones de presentación	37
Factores de riesgo	40
8. Evaluación del Cáncer Colorrectal T4. Subclasificación Histológica y comportamiento clínico.....	45

OBJETIVOS E HIPÓTESIS	55
------------------------------------	----

MATERIAL Y MÉTODOS	60
---------------------------------	----

Diseño del estudio	62
--------------------------	----

Población de estudio	62
----------------------------	----

Recogida de datos	64
-------------------------	----

Metodología estadística	65
-------------------------------	----

Parámetros analizados. Codificación de datos.....	65
---	----

Protocolo Estadístico	66
-----------------------------	----

Programa estadístico. Estudio estadístico.....	69
--	----

RESULTADOS	73
-------------------------	----

1) Descripción del grupo.....	75
-------------------------------	----

2) Edad del diagnóstico.....	76
------------------------------	----

3) Distribución por sexos.....	77
--------------------------------	----

A) COMPARACIÓN POR GRUPOS.....	78
1) Edad.....	78
2) Grupos de edad.....	79
3) Edad >50 años.....	81
4) Edad y sexo.....	83
5) Hematocrito.....	85
6) ASA corregido.....	87
7) Localización.....	94
8) Diferenciación.....	102
9) Histología.....	110
10) Estadío tumoral.....	113
11) Estadío favorable/desfavorable.....	115
12) Número de ganglios metastásicos.....	132
13) LNR.....	138
14) Metástasis al diagnóstico.....	144
15) Presencia de recidiva.....	145
16) Invasión vascular.....	149
17) Causa de la muerte.....	156
18) Supervivencia.....	159
19) Tiempo libre de recidiva.....	161
20) Tiempo libre de metástasis.....	163

B) ANÁLISIS DE TUMORES CON CRECIMIENTO EXOFÍTICO FRENTE A LOS DE CRECIMIENTO ENDOFÍTICO.....	165
1) Localización tumoral	165
2) Diferenciación tumoral.....	167
3) Invasión vascular.....	168
4) Estadío favorable/desfavorable.....	171
5) Número de ganglios metastásicos.....	172
6) LNR.....	174
7) Hematocrito.....	176
8) ASA.....	177
9) Supervivencia.....	179

DISCUSIÓN 181

. A) Planteamiento teórico grupos anatomopatológicos.....	185
. B) Características del grupo.....	187
. C) Comparación por grupos	188

CONCLUSIONES 198

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 203

ANEXOS215

Anexo I: Hoja de recogida de datos215

Anexo II: Autorización del Comité Ético de la Unidad de Investigación..... 221

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

CONSIDERACIONES GENERALES

El cáncer colorectal es un término que se emplea para el carcinoma que se origina en el colon o el recto. Tanto el cáncer de colon como el cáncer de recto comparten muchas características en común, aunque también presentan algunas diferencias. No obstante en la bibliografía se acepta que puedan ser estudiados conjuntamente.

La mayoría de los cánceres colorectales surgen a partir de un pólipo (un crecimiento que comienza en el revestimiento interno del colon o del recto y crece hacia la luz). La mayoría de los pólipos no son cancerosos. Solo ciertos tipos de pólipos (principalmente los llamados adenomas y en menor proporción algunos pólipos serratos y pólipos hiperplásicos) pueden convertirse en cáncer. El extirpar tempranamente un pólipo, cuando es pequeño, podría evitarse que se convierta en cáncer y por ello su detección es la base del screening de CCR.

Más del 95% de los tumores cancerosos del colon y del recto son adenocarcinomas. Éstos son cánceres que se originan en las células glandulares, que cubren el interior del colon y del recto. Existen algunos otros tipos de tumores de colon y de recto que ocurren con menos frecuencia.

La American Cancer Society estima anualmente el número de nuevos casos de cáncer y la muerte esperada en los Estados Unidos y reúne los datos más recientes en cuanto a incidencia, mortalidad y supervivencia basándose en los datos aportados por el National Cancer Institute, los Centros para el Control y Detección de las Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention), la Asociación Norteamericana para el Registro Central del Cáncer (the North American Association of Central Cancer Registries) así como las cifras de mortalidad del National Center for Health Statistics.

Para el año 2015, los cálculos de la Sociedad Americana Contra El Cáncer para estos cánceres en los Estados Unidos estima :

Alrededor de 93,090 casos nuevos de cáncer de colon.

Alrededor de 39,610 casos nuevos de cáncer de recto.

Alrededor de 49,700 muertes a causa del cáncer colorectal.

Sin contar los casos de cáncer de piel, el cáncer colorectal es el tercer cáncer que se diagnostica con mayor frecuencia en hombres y mujeres en Estados Unidos por detrás del de pulmón y mama.

En general, el riesgo de cáncer colorectal durante la vida es aproximadamente de $1/20$, o lo que es lo mismo un 5% .

La tasa de mortalidad del cáncer colorectal ha ido disminuyendo en los últimos 20 años.

Con todo, podemos afirmar que el cancer colorectal (CCR) es uno de los tumores que produce más muertes en el mundo.

El cáncer es la principal causa de muerte a escala mundial. Se le atribuyen 8,2 millones de defunciones ocurridas en todo el mundo en 2012. Los principales tipos de cáncer son los siguientes:

- pulmonar (1,59 millones de defunciones);
- hepático (745 000 defunciones);
- gástrico (723 000 defunciones);
- colorrectal (694 000) defunciones;
- mamario (521 000 defunciones);
- cáncer de esófago (400 000 defunciones).

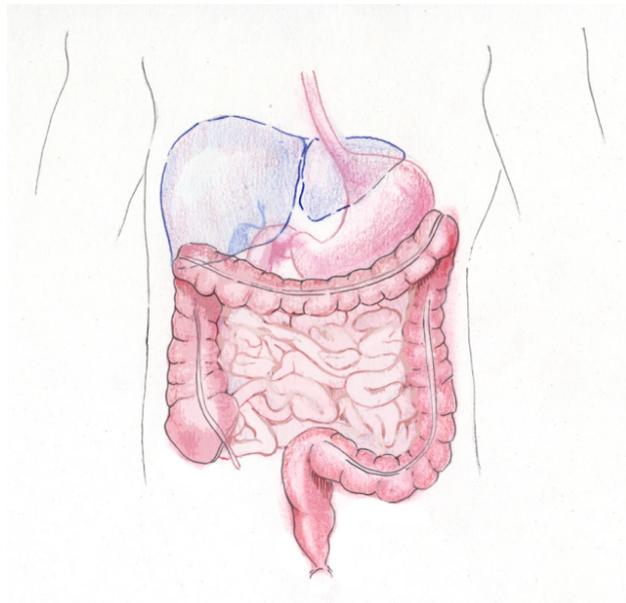
Fuente: Organización mundial de la salud 2015

De Martel et al. 2012.

Existe una evidencia muy bien documentada de que este cáncer puede prevenirse y se recomienda su cribado en todas las guías de práctica clínica. El Consejo de la Unión Europea en 2003 reconoció el beneficio para la mejora en el control de la enfermedad de un cribado de calidad, por lo que emitió un documento de recomendaciones. A pesar de esto, el número de personas que se someten a cribado es aún bajo. Sólo el 57.3% de los adultos americanos se sometieron a cribado según las recomendaciones de las guías de práctica clínica en el año 2004.

ANATOMÍA

El colon o intestino grueso es el último tramo del tubo digestivo. Tiene una longitud aproximada de 1,5 metros y se extiende desde el final del intestino delgado hasta el ano.



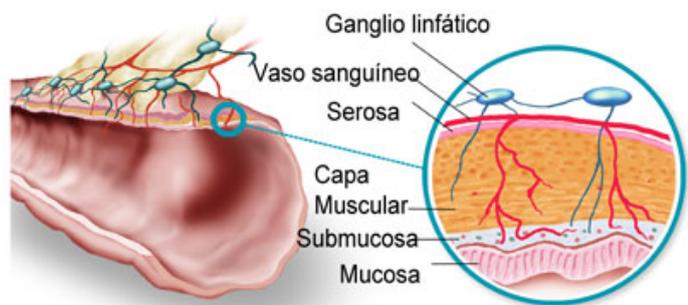
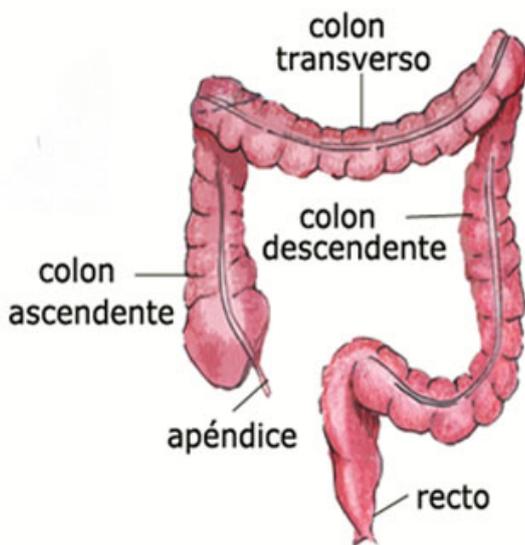
La primera porción del intestino grueso está situada en la parte inferior derecha del abdomen, es donde desemboca el intestino delgado y se llama **ciego**. Desde aquí el colon asciende hasta llegar a la zona del hígado (**colon ascendente**) y atraviesa el abdomen (**colon transverso**).

El colon se dirige posteriormente hacia abajo, denominándose **colon descendente**, hasta llegar a una zona denominada **sigma** que desemboca en el **recto** y finalmente en el **ano** que se abre al exterior por el esfínter anal a través del cual se eliminan las heces.

Tanto el colon como el recto están constituidos por varias capas de tejido, la más interna es la **mucosa**, que se encuentra rodeada por la **submucosa**, más externamente se sitúa la

capa muscular (su contracción logra el avance del contenido del tubo digestivo) que a su vez está recubierta por la **serosa** (capa más externa).

En la mucosa existen glándulas productoras de moco, en ellas es donde se producen con mayor frecuencia los tumores malignos. La función específica del colon ascendente y transverso consiste en absorber agua y electrolitos (sodio, potasio, etc.) mientras que la función del colon descendente y recto consiste en almacenar las materias fecales hasta su expulsión por el ano.

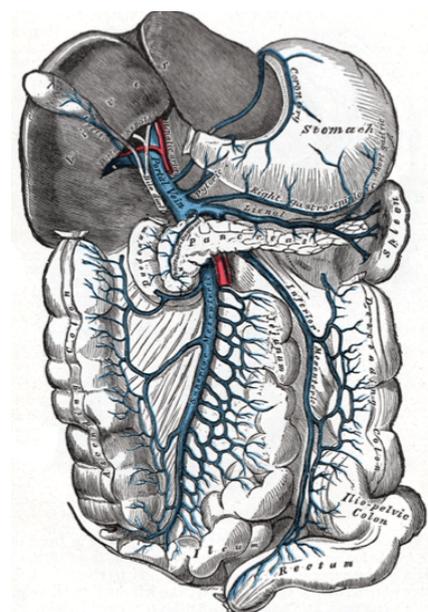
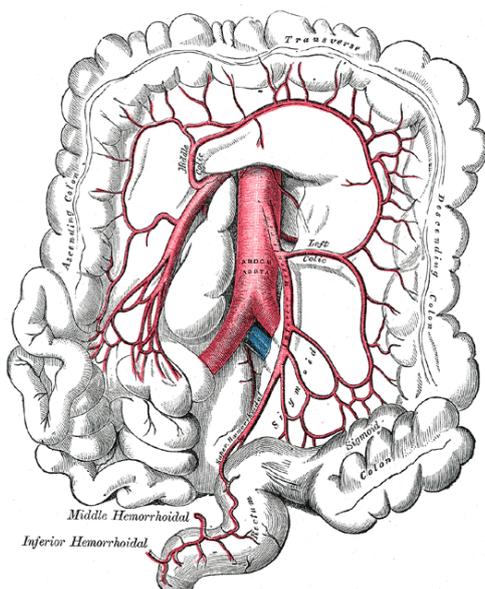


VASCULARIZACIÓN ARTERIAL Y VENOSA.

En cuanto a la vascularización arterial del colon el colon derecho y la mitad del transverso están irrigados por la arteria mesentérica superior, que da tres ramas: la arteria ileocólica, la arteria cólica derecha y la arteria cólica media. Esta arteria cólica media dará, a su vez, una rama derecha que se anastomosará con la rama ascendente de la cólica derecha, y otra izquierda que se anastomosará con ramas de la Arteria cólica izquierda.

El lado izquierdo del colon está irrigado por ramas de la Arteria mesentérica inferior (AMI) que da una primera rama o arteria cólica izquierda, y varias ramas sigmoides en un número inconstante (oscilando de 2 a 6 ramas). La rama terminal de la AMI será la arteria rectal superior o hemorroidal superior. La arteria rectal/hemorroidal media tiene un origen variable desde la Arteria pudenda interna, la glútea inferior o incluso la iliaca interna. La arteria rectal/hemorroidal inferior nace de la Arteria pudenda. Aunque no existen anastomosis extramurales entre las tres arterias rectales/hemorroidales, se han evidenciado abundantes anastomosis intramurales.

El drenaje venoso sigue básicamente a la vascularización arterial. El colon derecho, a través de la Vena mesentérica superior y el colon izquierdo y recto a través de la vena mesentérica inferior, drenan al sistema porta. La vena rectal/hemorroidal superior drena el recto y el canal anal alto al sistema portal a través de la Vena mesenterica inferior, mientras que las venas rectales/hemorroidales media e inferior drenan al sistema venoso sistémico.



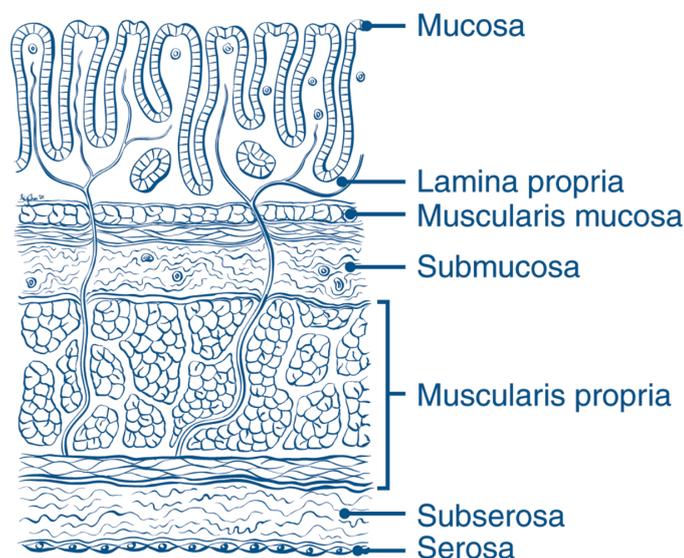
DRENAJE LINFÁTICO.

El drenaje linfático del colon y recto sigue el trayecto de la vascularización y se inicia en los plexus linfáticos submucoso y subseroso que drenarán en el sistema linfático extramural de canales y ganglios linfáticos. Los ganglios linfáticos principales se localizan a nivel de los vasos mesentéricos superior e inferior. A partir de los últimos el drenaje linfático pasa a las cadena ganglionares paraaórticas.

HISTOLOGÍA.

La estructura histológica del colon es la siguiente. En ella podemos diferenciar hasta 4 capas:

1. Mucosa, se trata de la capa más interna de la pared colónica que a su vez está compuesto por tres capas: (Fawcett y Jensch, 2002):
 - o Epitelio columnar: parte más superficial. Forma criptas caracterizadas por ser estructuras tubulares. Epitelio simple columnar que contiene células caliciformes.
 - o Lámina propia: tejido conectivo
 - o Muscularis mucosae: fina lámina de fibras de músculo liso.
2. Submucosa, rica en fibras elásticas, contiene vasos linfáticos y el plexo de Meissner.
3. Muscular, a su vez formada por una capa circular interna y otra longitudinal externa. Entre ambas capas existe una red de fibras ganglionares que componen el plexo de Auerbach.
4. Serosa, capa más externa. Ausente en las porciones más distales del recto.



PÓLIPOS COLÓNICOS Y RECTALES.

Se define un pólipo como la protuberancia dentro de la luz intestinal del epitelio colónico o rectal. Generalmente son asintomáticos pero pueden ulcerarse y posteriormente sangrar, llegando incluso a provocar una obstrucción intestinal cuando alcanzan un tamaño considerable.

Podemos clasificarlos en función de su morfología o por su naturaleza histológica:

Tipos de pólipos según su MORFOLOGÍA:

- ✘ Sesiles: tienen una base de implantación ancha.
- ✘ Pediculados: presentan un tallo entre la pared y el pólipo.
- ✘ Planos: la altura es menos de la mitad del diámetro de la lesión.
- ✘ Deprimidos: lesiones que deprimen la pared colónica o rectal.

Tipos de pólipos según su HISTOLOGÍA:

- ✘ No Neoplásicos.
 - o Hiperplásicos: son los más comunes de los pólipos no neoplásicos.
 - o Pliegues mucosos: pequeñas excrecencias mucosas. Histológicamente se trata de mucosa normal. Sin relevancia clínica.
 - o Inflamatorios
 - Pseudopólipo: Son islotes de mucosa colónica residual, que se producen como resultado de la ulceración y regeneración mucosa que sucede en la enfermedad inflamatoria intestinal. Son típicamente múltiples, frecuentemente filiformes y dispersos a lo largo de la región afectada del colon.
 - Pólipo linfoide benigno: Hiperplasia linfoide focal.

- ¥ Hamartomatosos: histológicamente se trata de componentes normales de la mucosa distribuidos de forma anormal, formando masas. Son más frecuentes en la infancia y pueden formar parte de síndromes hereditarios:
 - o Poliposis Juvenil familiar
 - o Síndrome de Peutz-Jeghers
 - o Enfermedad de Cowden

- ¥ Neoplásicos: Incluye los pólipos serrados y adenomas.
 - o Pólipos serrados. Constituyen un heterogéneo grupo de pólipos con potencial maligno variable. Incluyen los pólipos hiperplásicos, los adenomas serrados tradicionales y los pólipos serrados sésiles, también conocidos como adenomas sésiles serrados.
 - a.1) Pólipos hiperplásicos. Son los pólipos no neoplásicos más comunes del colon. Son pequeños nódulos o lesiones polipoideas que pueden ser indistinguibles de los pólipos adenomatosos. Están típicamente localizados en el rectosigma y son menores de 5 mm. Raramente se transforman en una neoplasia.
 - a.2) Síndrome de poliposis serrada. También conocido como síndrome de poliposis hiperplásica (se describirá más adelante). Existe un riesgo incrementado de desarrollar CCR.
 - a.3) Adenomas serrados sésiles y adenomas serrados tradicionales. Los adenomas serrados sésiles son más prevalentes en el colon proximal y típicamente carecen de displasia clásica. En contraposición, los adenomas serrados tradicionales son más prevalentes en el rectosigma y tienen frecuentemente displasia difusa pero frecuentemente displasia. La mayoría de los estudios sugieren que ambas lesiones tienen un potencial de malignización significativo y están relacionados con la aparición de pólipos metacrónicos. Algunos estudios sugieren

que los adenomas serrados sésiles tienen un potencial más alto de desarrollar CCR en comparación con los pólipos adenomatosos y otros indican que tienen un menor potencial. Los adenomas serrados sésiles están considerados como precursores de CCR esporádico con inestabilidad de microsatélites. Los pólipos serrados grandes se han asociado a la presencia de CCR sincrónico. Estos pueden también contener áreas de displasia clásica y áreas de cáncer focal. Ambos deben manejarse clínicamente como si se trataran de pólipos adenomatosos.

- o Adenomas. Son pólipos neoplásicos, por definición contienen cierto grado de displasia y son potencialmente malignos. Casi todos los cánceres colorrectales provienen de adenomas, pero sólo el 5% ó menos de los adenomas progresan a cáncer.

Todos los adenomas son displásicos y están reconocidos dos tipos de displasia: alto y bajo grado. El término “Carcinoma in situ” es sinónimo de displasia de alto grado y se utiliza habitualmente en la clasificación TNM para referirse al carcinoma intramucoso, que no tiene potencial de metástasis. Los pólipos con alto grado de displasia no tienen capacidad invasiva, que está definida por la afectación de la muscularis mucosa por células tumorales. Al no existir vasos linfáticos en la lámina propia, no se asocian con metástasis.

Según la arquitectura glandular diferenciamos:

- o Adenoma Tubular: más del 80% de los adenomas colónicos son tubulares. Se caracteriza por una red de ramificaciones de epitelio adenomatoso. Debe presentar por lo menos un 75% de su superficie de componente tubular.
- o Adenoma Velloso: constituyen entre el 5 y el 15% de los adenomas. Existe un predominio de prolongaciones digitiformes. Debe presentar por lo menos un 75% de su superficie de componente velloso.
- o Adenoma Túbulo-velloso: constituyen entre el 5 y el 15% de los adenomas. Presentan una morfología mixta.

SECUENCIA ADENOMA-CARCINOMA

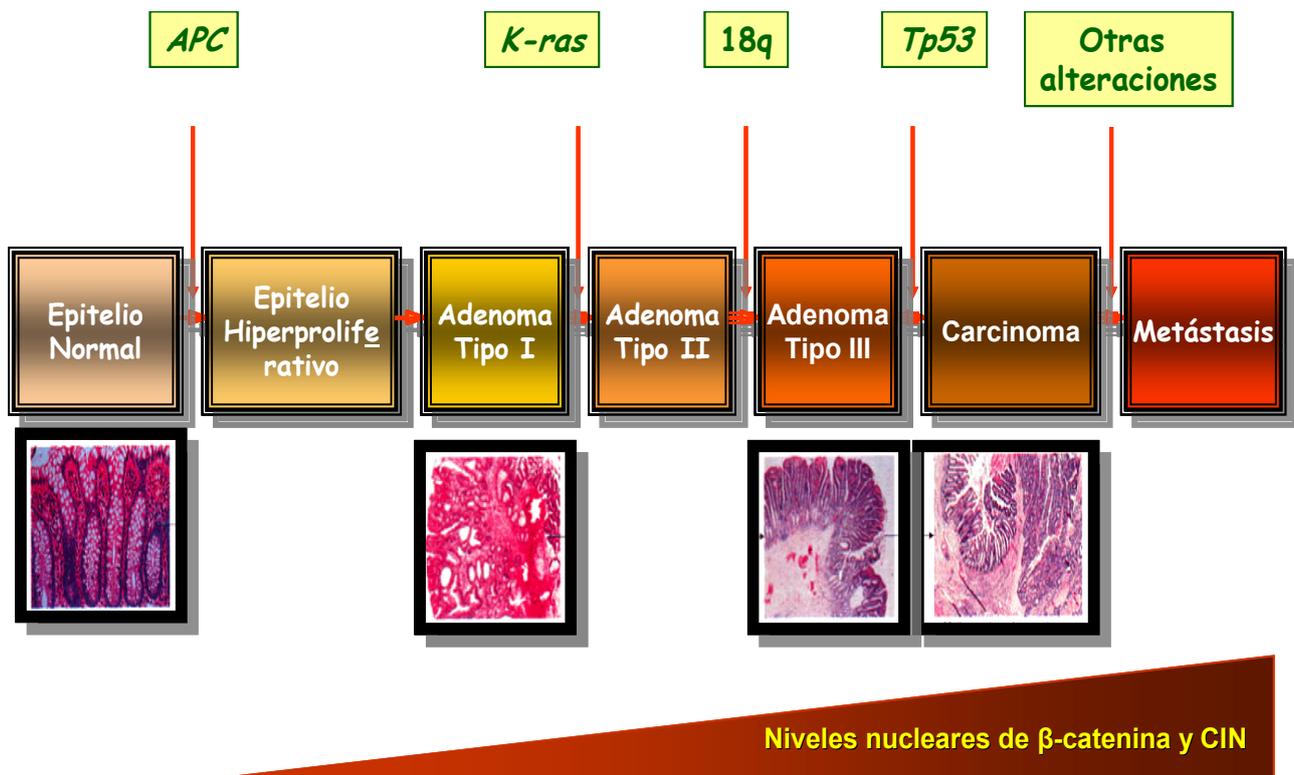
La genética molecular del cáncer colorrectal es la mejor entendida de las neoplasias humanas. Los modelos de carcinogénesis se basan en la evidencia experimental de que la acumulación de mutaciones lleva a la alteración de genes específicos tales como oncogenes, genes supresores tumorales y otros genes implicados en la regulación del crecimiento tumoral y la proliferación, dando lugar a la expansión clonal neoplásica (*Fearon et al 1990*).

La secuencia adenoma-carcinoma en el caso del CCR es un buen modelo para el estudio de las alteraciones genéticas implicadas en el desarrollo de un tumor debido a la fácil accesibilidad al colon y a la toma de muestras mediante endoscopia. Como ya se ha mencionado anteriormente la mayoría de los CCR evolucionan a partir de lesiones adenomatosas preexistentes. En 1990 se llevó al planteamiento de las bases moleculares del CCR como un proceso secuencial de alteraciones genéticas. Esta secuencia confería a células del epitelio colónico un crecimiento acelerado en el que la mucosa colónica pasa por la hiperplasia, adenoma, cáncer in situ y finalmente cáncer invasor (*O'Brien et al, 1990. The National polyp study*). En estudios posteriores se demostró que además de una secuencia establecida de alteraciones lo que determina el comportamiento del tumor es la acumulación de mutaciones (*Fearon et al 1990*) describieron las bases moleculares del cáncer de colon esporádico al describir un modelo de carcinogénesis en varios pasos. Este modelo describe un acúmulo de eventos genéticos en el que cada uno de ellos confiere a la célula una ventaja selectiva de crecimiento. Estos cambios llevan, en último lugar, a un crecimiento celular no inhibido, a la proliferación y al desarrollo clonal tumoral. El efecto acumulativo de estas mutaciones somáticas, más que el orden en el que se producen, es la causa del cáncer de colon esporádico.

El cáncer colorrectal se desarrolla a través de un proceso de pasos secuenciales reconocidos a nivel histopatológico por la progresión de la mucosa normal a un carcinoma invasivo, conocido como secuencia adenoma-carcinoma. En la mayoría de los carcinomas colorrectales, la inactivación del gen *APC*, localizado en el brazo largo del cromosoma 5 (*Bodmer et al 1987*), comienza el proceso que lleva a la displasia, generalmente en forma de adenoma. Desde aquí, las mutaciones adicionales en los oncogenes, incluyendo los genes de la familia *ras*, y en los genes supresores tumorales localizados en el cromosoma 18q como el *DCC*, *SMAD2*, *SMAD4*, y en el 17q (*TP53*) llevan a la progresión desde el adenoma inicial al adenoma intermedio y,

finalmente, al carcinoma. (Figura 5). Se pueden encontrar en los tumores colorrectales diferentes combinaciones de estas alteraciones (Coura et al 2005)

FIGURA 5
Teoría de Fearon y Vogelstein



Sin embargo, en los CCR hereditarios, el número de alteraciones en los oncogenes y en los genes supresores tumorales es demasiado alto como para ser explicado sólo por mutación espontánea, por tanto, probablemente, se requiera de un genotipo inestable para incrementar la tasa de estas mutaciones que lleve al desarrollo de un tumor (Markowitz S. et al 2000).

Se pueden identificar, por tanto, dos mecanismos genéticos de carcinogénesis aparentemente distintos:

El primero y más común, se caracteriza por la inactivación secuencial de genes supresores tumorales (*APC*, *p53*, *DCC*, *SMAD2*, *SMAD4*). Los tumores que surgen de esta “**vía supresora**” muestran inestabilidad cromosómica (CIN), con anormalidades citogenéticas y pérdida alélica.

El mecanismo exacto que lleva al proceso de CIN no es bien conocido (*Goel et al 2003*).

Mientras que las mutaciones de los oncogenes son generalmente eventos dominantes únicos que ocurren más frecuentemente por mutación genética, la inactivación de los genes supresores tumorales depende de la pérdida funcional de los dos alelos y es más un proceso cromosómico, generalmente una delección. Dado que ésta lleva aparejada una pérdida simultánea de los loci de los genes situados próximos a los genes supresores tumorales y, ocasionalmente a la pérdida de un cromosoma completo o de uno de sus brazos, estos eventos se encuentran fuertemente asociados a una pérdida de heterocigosidad (LOH) en polimorfismo hipervariables (minisatélites y microsatélites) localizados en la región de la delección (*Coura et al 2005*).

El segundo mecanismo es típico de los tumores del HNPCC. Esta “**vía mutadora**” se caracteriza por la inestabilidad de microsatélites (MSI) que aparece a lo largo del genoma (*Goel et al 2003*).

Recientes estudios apuntan a que la inactivación del gen *MLH1*, a través de la promoción de la hipermetilación pueda también ser causa de la alta inestabilidad del genoma en el CCR esporádico (*Cunningham JM et al 1998*).

En estados normales, la tasa de mutación cromosómica es más alta que la genómica. Por tanto, en tumores con un sistema de reparación intacto es esperable ver frecuentes delecciones cromosómicas realizando la clásica vía de la tumorigénesis (vía

supresora). Cuando la vía mutadora está presente, la tasa de mutación genética se eleva unas 100 ó 1000 veces, lo que hace que las alteraciones cromosómicas que llevan a la LOH sean mucho menos frecuentes.

Aunque estos dos mecanismos de inestabilidad genómica pueden ser diferenciados por sus características moleculares, existen varias evidencias que sugieren cierto grado de solapamiento entre ellos, y de que la presencia de MSI y CIN no representan mecanismos completamente distintos, pudiendo coexistir en algunos tumores, no existiendo una razón para que la LOH no exista en tumores que expresan MSI.

Sin embargo son pocos los pólipos adenomatosos que progresan a cáncer, se estima que tan solo uno de cada 400 se transforman en CCR y que el periodo de transformación para ello es de aproximadamente 10 años. Este último dato muy importante para establecer campañas de screening y seguimiento de lesiones.

LESIONES MALIGNAS COLORRECTALES

El 95 % de los tumores malignos de colon y recto se presentan en forma de adenocarcinomas; el restante 5% incluye otras formas histológicas como sarcomas, carcinomas de células escamosas, melanomas o infiltraciones leucémicas.

Los adenocarcinomas, pueden presentar diferencias que permiten clasificarlos, tanto desde el punto de vista macroscópico como microscópico. Desde el punto de vista macroscópico pueden ser ulcerosos, polipoides, mucinosos, con células en anillo de sello, etc. Microscópicamente se pueden clasificar respecto a su patrón de diferenciación desde “bien diferenciados” si tienen células columnares altas, “moderadamente diferenciados”, hasta “pobrementemente diferenciados” e indiferenciados (actualmente tienden a clasificarse en G0 -bien y moderadamente diferenciados- y G1 pobrementemente diferenciados e indiferenciados) si son una tumoración anaplásica. Actualmente, además de las características al microscopio, es también muy útil la cuantificación de la actividad de la proliferación celular mediante el porcentaje de células en división.

Desde el desarrollo del anticuerpo monoclonal Ki-67, clon Ki-S5, por Gerdes en 1984 (*Gerdes et al, 1984*), su uso se ha convertido en un popular método para medir la proliferación celular (*Gurzu et al, 2007*). El antígeno definido por el anticuerpo monoclonal Ki-67 es una proteína nuclear humana encontrada en todas las fases activas del ciclo celular, excepto en la fase G0, y sobre todo puede ser observado en las fases S y G1. Alcanza un máximo en la metafase, y disminuye durante la anafase y la telofase (*Starborg et al, 1996*), por lo que es ampliamente utilizado como marcador de proliferación.

El gen Ki-67 se presenta en el cromosoma 10q25, se identifica la proteína no-histona en el núcleo, probablemente rodeando al nucléolo (*Scholzen y Gerdes, 2000*). La localización espacial del Ki-67 en la fase precoz de G1, se solapa con las regiones satélites de DNA. En la fase media de G1 o en la fase-S, el Ki-67 se encuentra principalmente en el nucléolo. En la fase G2, la expresión de Ki-67 es confinada en el núcleo (*Kill, 1996*).

La expresión del antígeno Ki-67 puede ser utilizada para valorar la supervivencia, la progresión neoplásica y puede ser un marcador de recaída de la enfermedad (*Bai et al, 1999*). Un gran número de células Ki-67 positiva indican una supervivencia acortada en el CCR y también en los carcinomas de próstata, mama, hígado, melanoma, linfomas y cáncer de pulmón (*Scholzen y Gerdes, 2000*). Sin embargo, muchos estudios que han evaluado los

factores inmunohistoquímicos en las lesiones primarias de CCR no han observado su correlación con el pronóstico del tumor (*Jansson et al, 1997; Kyzer et al, 1997*), mientras que su expresión en las metástasis de CCR si han demostrado ser un indicador de supervivencia (*Petrowsky et al, 2001*).

Clasificación según el tipo histológico:

- *Adenocarcinoma:* (“adeno” significa glándula) generalmente se trata de tumores bien diferenciados que reproducen la morfología normal de las glándulas colónicas.
- *Adenocarcinoma mucinoso (coloide):* componente mucinoso mayor del 50%.
- *Carcinoma de células en anillo de sello:* componente mucinoso de más del 50% incluido en una gran vacuola en el citoplasma celular que desplaza el núcleo hacia la periferia.
- *Carcinoma escamoso.*
- *Carcinoma adenoescamoso.* Presenta características de epidermoide y de adenocarcinoma, bien en áreas separadas del mismo tumor o bien entremezcladas.
- *Carcinoma de célula pequeña:* células epiteliales muy indiferenciadas y de pequeño tamaño. Diseminan con gran facilidad.
- *Carcinoma medular:* variante rara que se asocia a inestabilidad microsatellite. Mejor pronóstico que el pobremente diferenciado e indiferenciado.
- *Carcinoma indiferenciado:* tumor maligno epitelial sin ninguna evidencia de diferenciación más allá de la propiamente epitelial.

Clasificación según el grado histológico:

El grado histológico hace referencia al porcentaje de glándulas presentes en el tumor. A mayor porcentaje de glándulas, mayor diferenciación

- *Bajo grado:* >50% de formación de glándulas (adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciados)
- *Alto grado:* <50% de formación de glándulas (adenocarcinoma pobremente diferenciados e indiferenciados)

Los carcinomas de célula pequeña y de células en anillo de sello se consideran de alto grado. El carcinoma medular no se grada.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA Y ANATOMOPATOLÓGICA

Desde el punto de vista anatómo-patológico, y en aras de establecer un valor pronóstico, se han desarrollado distintos sistemas de estadificación tumoral. Los que poseen una mayor preeminencia son los denominados TNM y el modificado de Dukes. El primero (TNM) se ideó para ser un descriptor común a cualquier tipo de proliferación cancerosa, y tiene en cuenta el grado de invasión (fase tumoral), afectación de los ganglios y la presencia o no de metástasis. El desarrollado por Dukes (*Dukes, 1932*), es ampliamente utilizado por los clínicos, y fue actualizado principalmente por las sucesivas modificaciones de Astler-Coller (*Astler y Coller, 1954*) y Turnbull (*Turnbull et al, 1967*).

Actualmente las decisiones sobre el tratamiento se deben tomar con referencia a la clasificación TNM, en lugar del esquema de Dukes antiguo o el esquema de clasificación modificado de Astler-Coller (*AJCC Cancer Staging Manual, 2002*).

Dentro de la clasificación TMN es clave el número de ganglios afectados, por ello, según lo publicado por el *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* (*Edge et al, 2010*) y el Instituto Nacional del Cáncer se recomendó que se examinen por lo menos 12 ganglios linfáticos en aquellos pacientes de cáncer de colon y recto para confirmar la ausencia de compromiso ganglionar a causa del tumor. En esta recomendación se considera que el número de ganglios linfáticos que se examinan son un reflejo del carácter dinámico de la disección mesentérica linfovascular en el momento de la resección quirúrgica y la identificación patológica de los ganglios en la pieza quirúrgica. En estudios retrospectivos se mostró que el número de ganglios linfáticos que se extirpan y examinan durante una cirugía rectal o de colon puede estar relacionado con el pronóstico y supervivencia del paciente (*Swanson et al, 2003; Chang et al, 2007; Lacaine, 2008*), aunque no se ha demostrado en otros estudios (*Mc Fadden et al, 2013*). El NCI (*National Cancer Institute*) y el *Royal College of Pathologists* (RCP, Real Colegio de Patólogos) están de acuerdo con estas recomendaciones (*Royal College of Pathologists, 2011*).

Recientemente se ha propuesto el valor del LNR (*Lymph node ratio*) como posible valor pronóstico mejor que el número absoluto de ganglios afectados. Consiste en calcular el número de ganglios positivos dividido entre el número total de ganglios resecaados. Ya se ha demostrado como factor pronóstico en las neoplasias pancreáticas, gástricas, vesicales, de mama y esofágicas (12-15), pero en el cáncer colorectal está aún por demostrar. Varios autores publicaron que en el pronóstico de los pacientes en estadio III, el índice es más fiable que el valor absoluto de ganglios afectos (*Elias et al, 2012; Sjo et al, 2012*). Muy recientemente nuestro grupo ha demostrado su impacto en la supervivencia en tumores T4 (*Rodríguez et al 2013*).

AJCC propuso la estadificación mediante la clasificación TNM para definir el cáncer de colon (Tabla 1). La misma clasificación se usa tanto para la estadificación clínica como patológica (*AJCC Cancer Staging Manual, 7ª Edición. 2010*)

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

NOTE: cTNM is the clinical classification, pTNM is the pathologic classification. The y prefix is used for those cancers that are classified after neoadjuvant pretreatment (for example, ypTNM). Patients who have a complete pathologic response are ypT0N0cM0 that may be similar to Stage Group 0 or I. The r prefix is to be used for those cancers that have recurred after a disease-free interval (rTNM).

* Dukes B is a composite of better (T3 N0 M0) and worse (T4 N0 M0) prognostic groups, as is Dukes C (any TN1 M0 and Any T N2 M0). MAC is the modified Astler-Coller classification.

Definiciones

Primary Tumor (T)

TX Tumor primario no filiable su infiltración en la pared colorectal.

T0 No evidencia de tumor primario

Tis Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia.

T1 Tumor que invade la submucosa

T2 Tumor invade la muscularis propria

T3 Tumor invade más allá de la muscularis propria y llega a tejidos pericorectales.

T4a Tumor penetra en la superficie del peritoneo visceral.

T4b Tumor invade directamente o se adhiere a otros organos o estructuras.

Nódulos linfáticos regionales (N)

NX infiltración ganglionar no evaluable

N0 Ninguna metástasis ganglionar

N1 Metastasis en 1–3 ganglios

N1a Metastasis en 1 solo ganglio

N1b Metastasis en 2–3 ganglios

N1c Depósito/s tumorales en la subserosa, mesenterio, or tejidos pericolónicos o perirectales extraperitoneales sin metástasis ganglionar regional.

N2 Metastasis en 4 o más ganglios

N2a Metastasis en 4–6 ganglios

N2b Metastasis en 7 o más ganglios.

Metástasis a distancia

M0 Ausencia de metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia

M1a Metástasis confinada a un órgano o localización

M1b Metástasis en más de un órgano/localización o en el peritoneo.

EPIDEMIOLOGÍA

Cáncer colorectal en el mundo

Nuevos casos: El cancer colorectal es el segundo en frecuencia en mujeres y el tercero en hombres. En 2012, se estimaron que había en el mundo unos 1.400.000 casos de CCR. Las mayores tasas de incidencias se dan en Norteamérica, Australia, Nueva Zelanda, Europa, y Korea del Sur (Figure 7). Las tasas más bajas se dan en África y Sudeste Asiático.

Muertes: alrededor de 693.900 muertes relacionadas con cancer colorectal tuvieron lugar en 2012 en el mundo, constituyendo un 8% del total de muertes ocasionadas por cáncer.

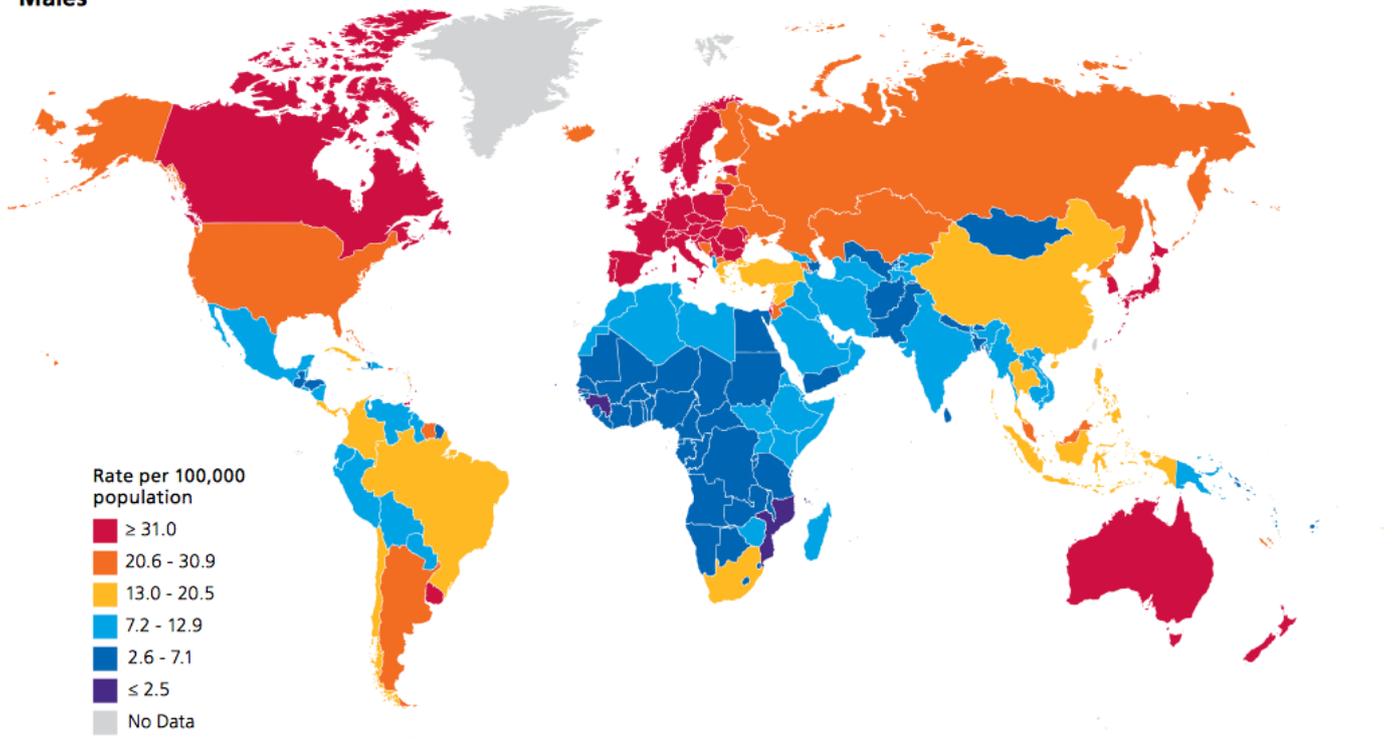
Llama poderosamente la atención, que la incidencia de CCR ha ido aumentando paulatinamente en países y zonas geográficas donde históricamente ésta era baja.

En el mundo, la incidencia del cáncer colorectal queda representada en el siguiente gráfico:

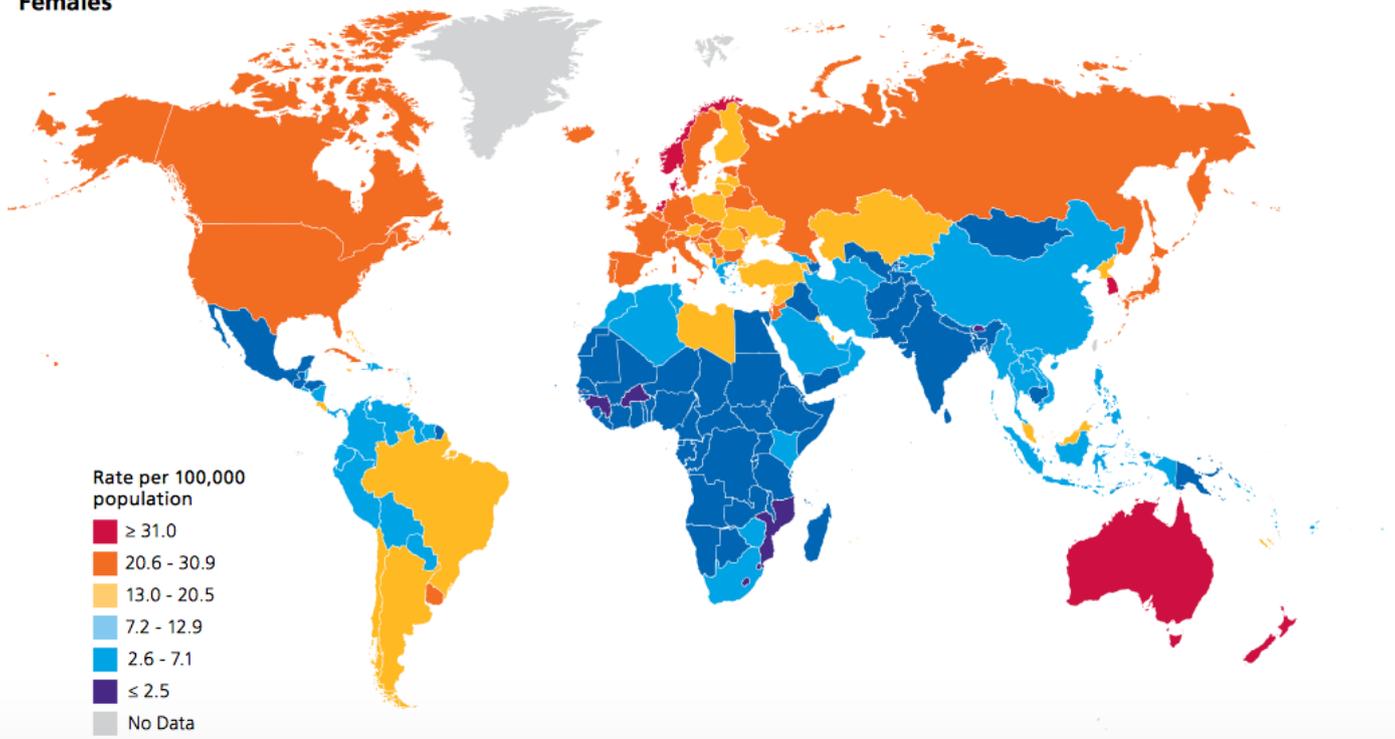
(Figura 7). Global Cancer Facts & Figures 3rd Edition.

Figure 7. International Variation in Colorectal Cancer Incidence Rates*, 2012

Males



Females



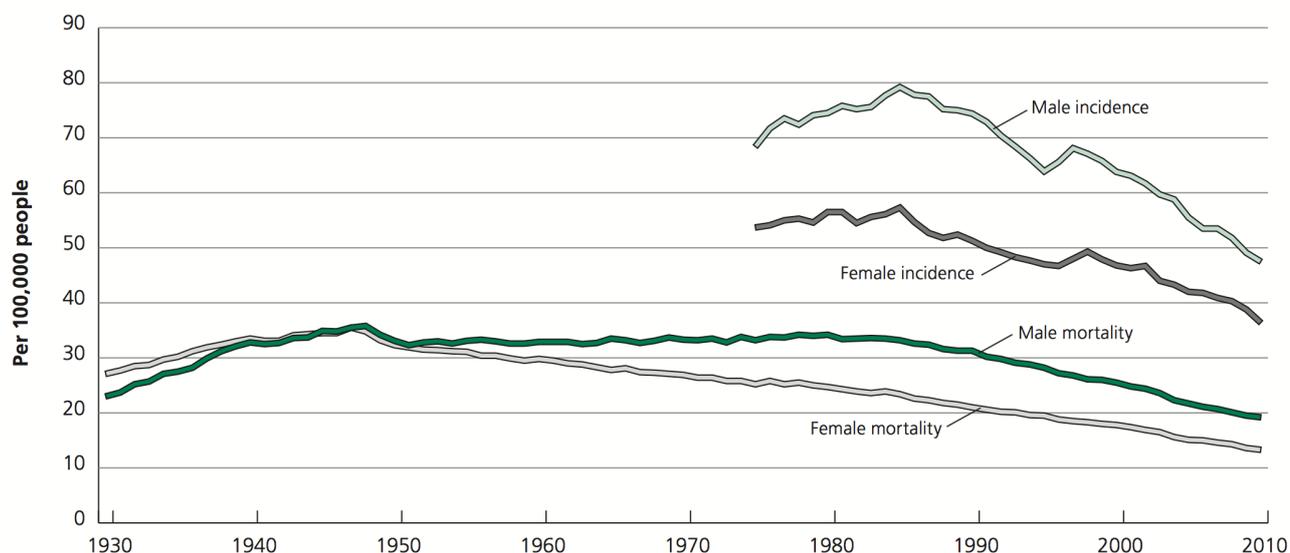
*Per 100,000, age standardized to the World Standard Population. Source: GLOBOCAN 2012

Incidencia en EEUU

Según la American Cancer society, tal como publica en el año 2014, la incidencia del CCR se ha incrementado desde 1975 hasta mediados de 1980, decreciendo desde entonces con la excepción de los periodos entre 1996 y 1998 donde se experimentó un ligero repunte. Las tasas de incidencia han ido disminuyendo desde 2008 hasta 2010, siendo este descenso de más del 4% al año en ambos sexos. Esto se atribuye a la detección y tratamiento precoz de lesiones neoplásicas precoces y también lesiones polipoideas precancerígenas. (Figura 4).

En la Figura 5 se representan tasas de incidencias distribuidas por razas y etnias. En la década de 1970 y 1980 las tasas de incidencias fueron mayores en sujetos masculinos de raza blanca en comparación con los de raza negra, siendo esta tasa similar en el caso de las mujeres de ambas razas. Sin embargo, desde finales de la década de 1980, se han invertido estos datos, siendo más alta la tasa en la raza negra que en la blanca. En la pasada década del 2001 al 2010, se ha producido un descenso en las tasas de incidencias de hasta el 1%.

Figure 4. Trends in Colorectal Cancer Incidence and Death Rates by Sex, US, 1930-2010



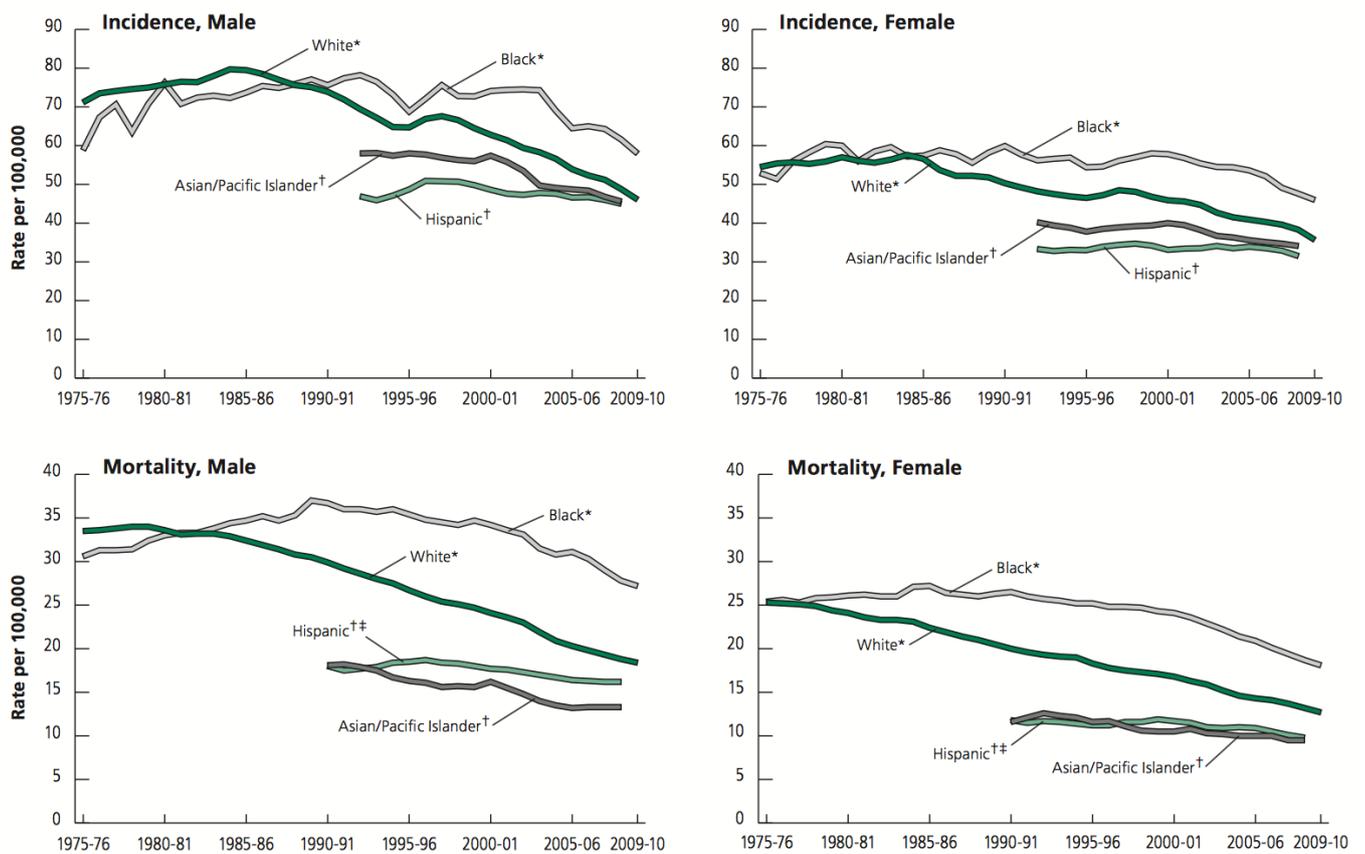
Rates were age adjusted to the 2000 US standard population. Incidence rates were adjusted for delays in reporting. Due to changes in International Classification of Diseases (ICD) coding for mortality, numerator information has changed over time.

Source: Incidence - Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, SEER 9 registries, National Cancer Institute, 2013.

Mortality - US Mortality Volumes 1930 to 1959, US Mortality Data 1960-2010, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, 2013.

American Cancer Society, Surveillance Research, 2014

Figure 5. Trends in Colorectal Cancer Incidence and Mortality Rates by Race/Ethnicity and Sex, 1975-2010



Trends for American Indians/Alaska Natives are not included due to sparse data. Rates are per 100,000 and age adjusted to the 2000 US standard population. *Rates are two-year moving averages. †Rates are three-year moving averages. ‡Rates exclude deaths from Connecticut, District of Columbia, Louisiana, Maine, Maryland, Minnesota, Mississippi, New Hampshire, New York, North Dakota, Oklahoma, South Carolina, Vermont, and Virginia due to incomplete ethnicity data.

Source: Incidence - Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, National Cancer Institute. Mortality - National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, 2013.

American Cancer Society, Surveillance Research, 2014

Incidencia en España

El cáncer colorrectal es uno de los más frecuentes en los países occidentales. En España es la segunda causa de muerte por cáncer en los hombres después del cáncer de pulmón y la segunda en las mujeres después del de mama. Se estima que en nuestro país cada año se diagnostican aproximadamente 26.000 nuevos casos de cáncer de colon y casi la mitad de los pacientes mueren a causa de la enfermedad.

Incidencia del cáncer en España – hombres



Próstata	17,32 %
Pulmón	16,56 %
Colorrectal	12,81 %
Vejiga urinaria	10,63 %
Cavidad oral y faringe	5,77 %
Estómago	4,81 %
Laringe	3,91 %
Linfoma no Hodgkin	3,04 %
Hígado	2,75 %
Riñón	2,24 %

Incidencia del cáncer en España – mujeres



Mama	28,35 %
Colorrectal	13,76 %
Útero	9,29 %
Ovario	4,22 %
Estómago	4,21 %
Linfoma no Hodgkin	4,06 %
Pulmón	3,09 %
Melanoma de piel	2,75 %
Vejiga urinaria	2,72 %
Páncreas	2,69 %

Fuente: Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX (CI5-Vol IX), IARC.

Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE).

SIGNOS Y SÍNTOMAS

En los estadios precoces no existen típicamente síntomas que nos ayuden al diagnóstico, por lo que las pruebas de despistaje son imprescindibles para la detección de estos tumores en estadios precoces. Sin embargo, en la enfermedad avanzada pueden aparecer síntomas tales como rectorragia, hematoquecia, cambio del hábito deposicional y dolor abdominal. En algunos casos las pérdidas crónicas pueden dar lugar a la aparición de anemia ferropénica, que a su vez lleva a la aparición de un cuadro de astenia marcada. Dado el incremento en la incidencia de la aparición del cáncer colorrectal a edades más precoces, la evaluación de estos síntomas en la población menor de 50 años se está convirtiendo en un aspecto especialmente importante.

PATRONES DE PRESENTACIÓN

El cáncer colorectal es una enfermedad compleja, cuyo desarrollo está determinado por la interacción de factores genéticos y ambientales. En cuanto a la etiología de la enfermedad, el CCR se ha dividido tradicionalmente en casos esporádicos y hereditarios. Sin embargo, en la actualidad se consideran más categorías con el objeto de incluir, entre otros, a los casos denominados familiares, que no se ajustan a modelos de herencia mendelianos, a pesar de presentar altas tasas de incidencia entre los parientes más cercanos de individuos diagnosticados de cáncer (*De La Chapelle, 2004; Bodmer, 2006*). Por otra parte, aquellos cánceres derivados de otros procesos tumorales o de la inflamación

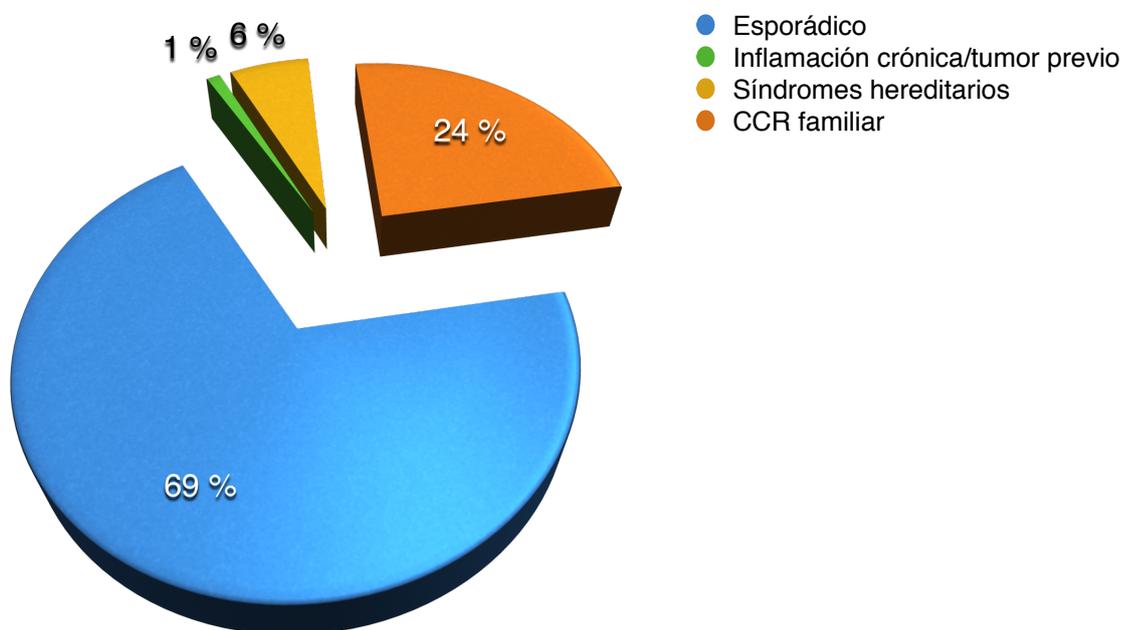
crónica intestinal, entre ellas la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, también se agrupan por separado ya que presenta características propias.

El CCR normalmente se presenta en uno de estos cuatro patrones: esporádico, hereditario, inflamación crónica intestinal y patrón familiar (Figura 9).

1. La **enfermedad esporádica** supone aproximadamente el 70% de los cánceres colorectales en la población. Es común en personas mayores de 50 años de edad y entre sus factores etiopatogénicos destacan los factores medioambientales, dietéticos y el normal envejecimiento de la población.
2. Los pacientes con **inflamación crónica intestinal** (IBD: *Inflammatory Bowel Disease*) o con cánceres previos, que supondrían el 1-2% del total.
3. Aproximadamente un 6% de los pacientes tienen una **predisposición hereditaria** al cáncer colorectal. Son los denominados **síndromes hereditarios**, que se subdividen en polipósicos, en los cuales los pólipos son un dato clínico fundamental de la enfermedad, y los no polipósicos, donde no hay pólipos o éstos son apenas indistinguibles de la mucosa, los denominados adenomas planos. Entre los primeros se encuentran la poliposis familiar adenomatosa y los síndromes polipoideos hamartomatosos; en los segundos destaca el cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP) o Síndrome de Lynch.
4. La cuarta forma de presentación, y la menos conocida, se denomina **cáncer colorectal familiar**. En ella, las familias presentan el cáncer en dicha localización con demasiada frecuencia para considerarse esporádico, pero no tiene un patrón hereditario consistente. Más de un 25% de todos los casos pueden ser asignados a dicho patrón.

FIGURA 9

Frecuencia de los distintos tipos de CCR según su patrón de presentación



FACTORES QUE MODIFICAN EL RIESGO DE CÁNCER COLORECTAL

EXISTEN VARIOS factores conocidos que aumentan o disminuyen el riesgo de cáncer colorectal, y otros que aún están en estudio. Algunos de estos factores son modificables y otros no lo son.

La American Cancer Society los resume en la siguiente tabla:

(Colorectal Cancer Facts & Figures 2014-2016)

Table 2. Summary of Selected Risk Factors for Colorectal Cancer

	Relative Risk*
Factors that increase risk:	
Heredity and Medical History	
Family history	
1 first-degree relative ⁴³	2.2
more than 1 relative ⁴³	4.0
relative with diagnosis before age 45 ⁴⁴	3.9
Inflammatory bowel disease ^{† 62}	
Crohn disease (colon)	2.6
Ulcerative colitis	
colon	2.8
rectum	1.9
Diabetes ⁴²	1.2
Behavioral factors⁴²	
Alcohol consumption (heavy vs. nondrinkers)	1.6
Obesity	1.2
Red meat consumption	1.2
Processed meat consumption	1.2
Smoking (current vs. never)	1.2
Factors that decrease risk:	
Physical activity (colon) ⁷³	0.7
Dairy consumption ⁸⁷	0.8
Fruit consumption ⁸⁵	0.9
Vegetable consumption ⁸⁵	0.9
Total dietary fiber (10 g/day) ⁸⁴	0.9

*Relative risk compares the risk of disease among people with a particular "exposure" to the risk among people without that exposure. Relative risk for dietary factors compares the highest with the lowest consumption. If the relative risk is more than 1.0, then risk is higher among exposed than unexposed persons. Relative risks less than 1.0 indicate a protective effect.

†Several recent, small studies indicate that current risk may be lower due to improvements in treatment and the use of colonoscopy screening to detect precancerous lesions.

A continuación se detallan los factores que contribuyen a disminuir la incidencia del CCR
(Colorectal Cancer Facts & Figures 2014-2016)

Reduce your risk of colorectal cancer.

1. Get screened regularly.
2. Maintain a healthy weight throughout life.
3. Adopt a physically active lifestyle.
4. Consume a healthy diet with an emphasis on plant sources; specifically:
 - Choose foods and beverages in amounts that help achieve and maintain a healthy weight.
 - Limit consumption of red and processed meat.
 - Eat at least 2½ cups of vegetables and fruits each day.
 - Choose whole grains instead of refined grain products.
5. If you drink alcoholic beverages, limit consumption.
6. Consume the recommended levels of calcium, primarily through food sources
7. Avoid tobacco products.

Enumeramos en los siguientes puntos los distintos factores de riesgos asociados al CCR:

1. Edad, sexo y raza

Edad: La tasa de incidencia entre las personas mayores de 50 años es 14 veces más alta que la detectada en personas más jóvenes. En general el 91% de los nuevos casos diagnosticados y el 94% de los fallecimientos, ocurren en este grupo poblacional.

Sexo: se estima un 35% de aumento de incidencia de CCR y mortalidad entre los varones. No existe una explicación constatada para este hecho aunque se apuntan determinados factores: mayor frecuencia de obesidad abdominal, tabaquismo, alcohol o alguna influencia hormonal no muy bien determinada por el momento.

Raza: la incidencia y mortalidad de CCR en la población asiática, hispana o india (Americana) es inferior a la detectada para la caucásica (American Cancer Society, 2014). En cuanto a las diferencias entre raza blanca y negra, en EEUU se produce un efecto curioso ya que, desde 1989, se ha evidenciado un aumento en la incidencia y mortalidad entre la población negra sobre la blanca. Este cambio de tendencia se ha atribuido a razones sociales (acceso a pruebas diagnósticas y de screening)

2. Factores genéticos: Las personas con familiares de primer grado afectados de CCR tienen el doble de riesgo de desarrollar CCR que el resto de la población. El riesgo relativo se eleva hasta el 4,25 si hay más de un pariente afecto y hasta el 3,87 si el diagnóstico del familiar se produce antes de los 45 años. (Johns LE et al, 2001)

Aunque la mayoría de los CCR son esporádicos, entre el 5-10% corresponde a formas hereditarias: Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) o CCR Hereditario No Asociado a Poliposis (CCNP) o síndrome de Lynch. Es de destacar que entre un 15-20% puede existir un componente hereditario no bien establecido. (Pino VE et al, 2004)

3. Historia personal de CCR o pólipos colorectales: los pacientes afectados de CCR tienen mayor probabilidad de desarrollar un nuevo cáncer en otra localización sobre todo si el diagnóstico del primer tumor se realiza antes de los 60 años.

La American Cancer Society en 2010 concluye que los paciente afectados de uno o más pólipos adenomatosos tienen mayor riesgo de desarrollar CCR, especialmente si son mayores de 3 cm o son múltiples.

4. Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII): El riesgo de CCR aumenta en relación a la duración de la EII, con probabilidades acumuladas de 2%, 8% y 18% a los 10, 20 y 30 años respectivamente. Existen controversias con respecto a la influencia de la edad de inicio de la EII en el riesgo de padecer estas neoplasias.

En el 2001 Eaden et al, determinan una prevalencia de CCR del 3,7% en pacientes con Colitits Ulcerosa. En el estudio, sobre los enfermos de Crohn, Jess T et al (2005) estima una prevalencia del 1,9-2% que se eleva a 2,5% si analizamos únicamente el cáncer de colon.

Es de destacar el hecho de que en los últimos estudios, existe una tendencia a la baja en el desarrollo de CCR en el contexto de EII, se posiblemente por el empleo de 5-ASA y el incremento de la vigilancia colonoscópica.

5. Dieta: la influencia de la dieta en el desarrollo del CCR ha sido motivo de amplios estudios. Desde siempre los estudios observacionales han confirmado la relación de la dieta occidental con el CCR, sin embargo no se ha podido concretar qué nutrientes son los verdaderos responsables. No obstante, basándonos en las recomendaciones de la *American Cancer Society* (2010) podemos afirmar que:

- La dieta baja en grasas no se asocia con una reducción del riesgo de CCR en la población de riesgo medio-elevado.
- La dieta rica en carne roja y procesada aumenta el riesgo de CCR
- La dieta rica en calcio y folato se asocia con una reducción de CCR en la población de riesgo medio. En la de alto riesgo, la ingesta de calcio disminuye la incidencia de adenomas colorectales.
- La relación entre ingesta de fibras y CCR no está completamente clara. Los estudios muestran unos resultados variables y nada concluyentes. De hecho el supuesto efecto protector de la fibra, desaparece al ajustar por otros factores dietéticos.
- La ingesta de frutas y vegetales se asocia a una reducción del riesgo de CCR en la población de riesgo medio-elevado.
- La ingesta moderada-alta de productos lácteos muestra un efecto protector en el colon distal.

- La vitamina D, a dosis elevadas, disminuye el riesgo de CCR en la población de riesgo medio
- Los antioxidantes no se asocian con disminución del riesgo de CCR

6. Otros factores:

- a. Alcohol y Tabaco: el alcohol muestra una asociación positiva incluso con ingestas moderadas (30gr/día) y aumenta si el consumo es mayor. Se ha demostrado la relación entre Tabaco y adenomas colorectales, especialmente los de histología más agresiva. Los estudios más recientes muestran que los fumadores activos, presentan un mayor riesgo de cancer de recto. (Hooker et al , 2008)
- b. Actividad física y obesidad: en multiples estudios queda comprobado que el *ejercicio físico regular* reduce el riesgo de CCR, en un 40% independientemente del Índice de Masa Corporal (IMC). Asimismo la *Obesidad*, especialmente la *Obesidad Central*, presenta una asociación directa e independiente, aunque esta asociación es más débil de lo que se pensaba. La consistencia de resultados que aportan los nuevos estudios acerca de la relación entre dieta, obesidad central e inactividad física y CCR con la presencia de niveles elevados de péptido C, insulina, y marcadores de glucemia, van introduciendo cada vez más a la DM dentro de los listados de Factores de Riesgo de CCR. (Castell A et al, 2009)

EVALUACIÓN DE CÁNCER COLORRECTAL T4: SUBCLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA, Y COMPORTAMIENTO CLÍNICO .

La supervivencia a 5 años de los tumores de colon y recto sin tener en cuenta el estadio, es de un 65% (*Siegel et al. 2013.*). El estadio de la enfermedad es el factor pronóstico más importante. La supervivencia a 5 años del cáncer de colon, estratificado por estadios, recogida en la base de datos SEER entre los años 1991 y 2000 es la siguiente (*O'Connell JB. et al 2004.*):

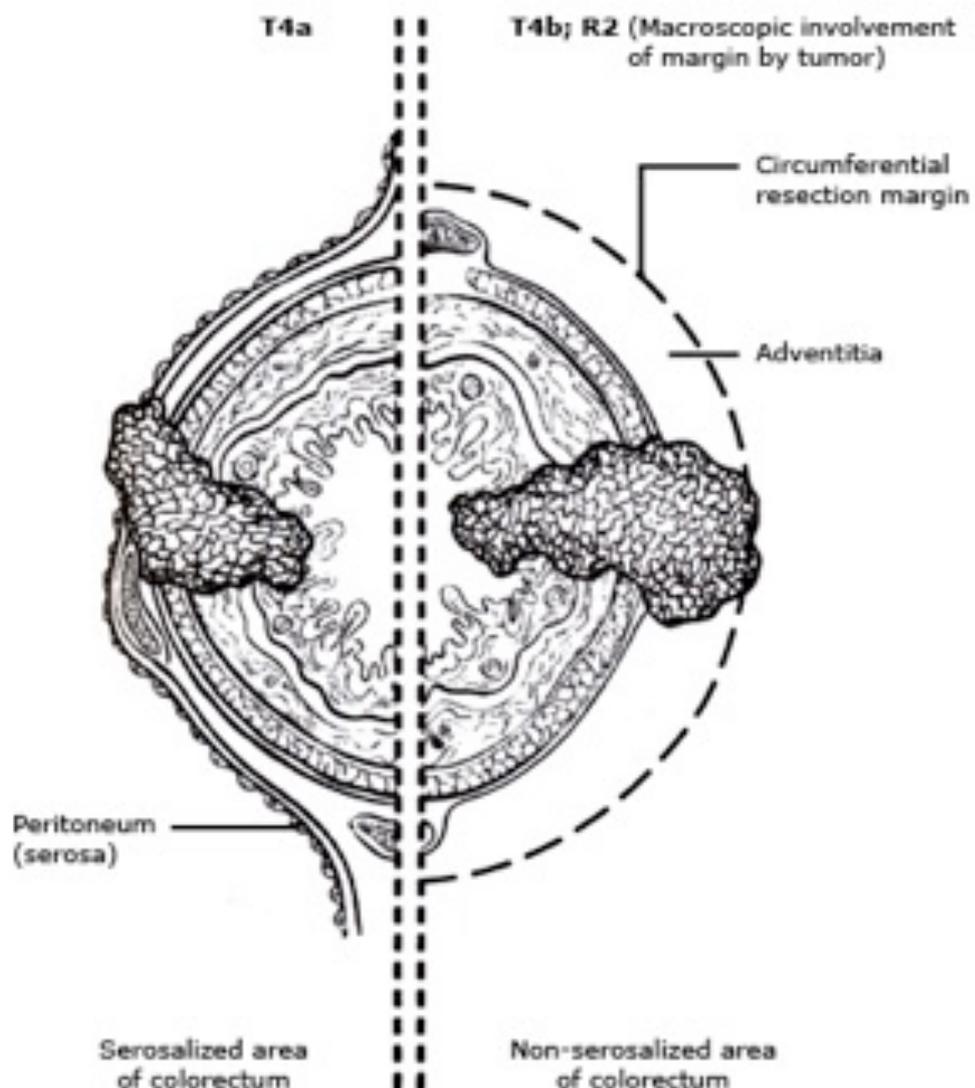
- Estadio I (T1-2, N0) – 93%
- Estadio IIA (T3, N0) – 85%
- Estadio IIB (T4, N0) – 72%
- Estadio IIIA (T1-2, N1) – 83%
- Estadio IIIB (T3-4, N1) – 64%
- Estadio IIIC (N2) – 44%

Estos resultados están basados en estudios en que la resección quirúrgica no fue precedida de tratamiento neoadyuvante. Los resultados pueden diferir en pacientes que se sometieron a tratamiento preoperatorio.

A pesar de los esfuerzos en el diagnóstico precoz por su importancia en la supervivencia, recientemente se ha demostrado que el cáncer de colon se presentó en estadios avanzados (estadio IV) en un 20% en UK, en un 26,5% en Canadá, y en un 31% en Dinamarca, (*Maringe C. Et al 2013*). Más aún, en Canadá encuentran un estadio desfavorable (regional avanzado o metastático) en el 52,5% de los pacientes, en Dinamarca en el 58,8%, en Suecia el 54,1%, UK el 55,9%. Estas diferencias se relacionaron con la mortalidad al año (*Maringe et al 2013*). Sin embargo llama la atención que son cifras muy altas al tratarse de países económicamente desarrollados. Pensamos que independientemente de las mejoras en el tratamiento quirúrgico y adyuvante es esencial el diagnóstico precoz

En 1999, la CAP convocó una Conferencia de Consenso de Factores Pronósticos para evaluar el papel de factores biológicos, genéticos, moleculares y otros histológicos en el CCR Compton et al, 2000) . Agruparon los factores pronósticos en cinco categorías, cuya importancia se relacionó con

la evidencia científica. De esta manera, la extensión local de la enfermedad se clasificó como categoría I. El sistema de estadificación TNM de la *International Union Against Cancer and American Joint Committee on Cancer* (AJCC/UICC) es el sistema de estadiaje preferido para el CCR (Edge et al, 2010). La profundidad de infiltración del tumor a través de la pared del intestino determina la categoría T. Sin embargo, existe cierta confusión sobre la definición de la invasión de la serosa porque la determinación de infiltración histológica de la capa serosa es difícil. Más recientemente, el Consenso de Estadificación TNM de 2010 (Edge et al 2010), estableció una subdivisión de las lesiones T4 en T4a (cuando el tumor perfora el peritoneo visceral) y T4b (invasión directa o adhesión histológica a otros órganos y/ o estructuras).



Esta división está basada en el peor pronóstico del hallazgo de esta invasión local en el cáncer de colon (*Gunderson et al, 2010*) y recto (*Gavioli et al, 2005*).

Sin embargo, la afectación local peritoneal puede estar reflejada por cualquiera de los siguientes aspectos (*Shepherd et al, 1997*):

Una reacción inflamatoria mesotelial e/o hiperplásica con el tumor cerca de la superficie serosa.

Tumor presente en la superficie serosa con reacción inflamatoria, hiperplasia mesotelial y/ o erosión o ulceración.

Presencia de células tumorales libres en la superficie serosa del peritoneo con ulceración subyacente del peritoneo visceral.

Teóricamente, los tres tipos de afectación local peritoneal pueden usarse para definir la invasión serosa, es decir, a tumores T4a (*Edge et al, 2010*), y su impacto negativo en el pronóstico . (*Compton et al, 2000*), (*Ruo et al, 2002*), (*Ryan et al, 2005*), y (*O'Connell et al, 2004*).

Para añadir más confusión a esta nueva clasificación de tumores en estadios T4, recientemente, *García-Granero E y cols.*

han señalado que sin embargo, en los primeros años de este siglo, grupos de expertos de la Unión Internacional Contra el Cáncer y American Joint Committee sobre el Cáncer habían definido previamente la división T4 con criterios completamente opuestos, clasificando como T4a los cánceres colorrectales que infiltraban órganos o estructuras adyacentes, sin perforación del peritoneo visceral, y T4b como aquellos que perforan el peritoneo visceral. la Unión Internacional Contra el Cáncer estableció esta clasificación basada en datos no publicados del Registro Erlangen para colorrectal cáncer (*Wittekind et al, 2003*).

De la misma manera, el Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer considera esta clasificación basada en la en la conferencia de consenso sobre "factores pronósticos" justificada por la presunta peor pronóstico del cáncer colorrectal con infiltrationperitoneal. (*Compton et al, 2000*), (*Shepherd et al, 1997*).

Posteriormente a esta clasificación, en la última década, estos criterios se han aplicado a varios estudios prospectivos y los registros; varias publicaciones han utilizado esta división antigua entre T4a y T4b en cáncer de colon y recto. (Göhl et al, 2003), (Harris DA et al, 2011).

Asimismo, esta antigua clasificación de los cánceres colorrectales fue incluida como factor pronóstico en el Royal College of Pathologist y propuesto por la Sociedad Americana del Cáncer con una difusión en todo el mundo (Williams et al 2007), (Compton et al, 2004).

Por lo tanto, la división actual entre T4a y T4b, incluida en la edición séptima TNM y completamente opuesta a la clasificación anterior, deben aclararse de inmediato en la medida de lo posible para evitar la mala interpretación de futuros resultados de estudios en curso.

Además algunos autores, han añadido más dificultades a la hora de analizar la extensión extratumoral de estas lesiones, es decir los estadios T4b, y otros acerca del pronóstico y supervivencia de los tumores perforados.

Así, alrededor de 153.760 nuevos casos de cáncer colorectal se diagnostican anualmente en Estados Unidos, y de ellos entre un 5-15% tienen afectación macroscópica de órganos contiguos vecinos, habiendo cambiado esta tasa en la última mitad de siglo (Jemal A. et al. Cancer statistics, 2007. A cancer Journal for Clinicians).

Muchos de estas lesiones localmente avanzadas, a pesar de su gran tamaño, invade directamente estructuras y órganos vecinos sin evidencia de metástasis a distancia (López, M. J. et al).

Las guías clínicas adoptadas por la American Society of Colon and Rectal Surgeons enfatizan que el tratamiento quirúrgico apropiado debe incluir la resección multivisceral en bloque. Estas guías se basan en que se ha demostrado que entre un 40-84% de las adherencias entre los tumores y los órganos adyacentes son invasiones malignas y su discriminación etiológica intraoperatoria carece de precisión. La resección multivisceral contribuye a la mejora en la tasa de márgenes negativos (resecciones R0), control local de la enfermedad con disminución de recidivas locoregionales, y supervivencia global (Ferenschild, F. T. et al 2009).

Todas estas dificultades de definición ha hecho pensar a algunos autores que, el CCR T4N0M0, o lo que es lo mismo el estado IIB está representado por un grupo complejo de lesiones haciéndose necesaria una optimización con actualización de esta clasificación TNM (Ying-Gang Chen et al 2010).

Puesto que el estadio tumoral permanece como el factor pronóstico más importante y determinante en el CCR. El sistema de clasificación TNM con sus sucesivas y continuas

actualizaciones es de vital importancia, aportando precisión en el establecimiento del pronóstico de los pacientes afectados de CCR. Sin embargo debido a la falta de literatura al respecto, se hace necesario, y llegue a ser un reto científico el establecer una subclasificación en cuanto al comportamiento anatomoclínico en el CCR, concretamente en los tumores T4; ya que se ha visto que la clasificación de T4 actual llega a ser muy general e insuficiente y no aporta una correcta diferenciación en cuanto a los distintos subgrupos para establecer un correcto pronóstico y supervivencia.

Estos autores propugnan una subclasificación del CCR estadio T4 basado en el análisis del pronóstico de estas lesiones siguiendo criterios anatomoclínicos, basados en la naturaleza de las adherencias peritumorales. (*Ying-Gang Chen et al 2010*). Chen et al, de hecho proponen una subclasificación basada en los resultados de su estudio para los tumores T4. De los 287 casos estudiados (desde 1992 a 2004), 128 (44,59%) tuvieron recurrencia locoregional y 159 (54,41%) desarrollaron metástasis a distancia. Comparando los grupos entre adherencias inflamatorias a órganos vecinos (AI) y el de invasiones malignas (IM), no se encontraron diferencias anatomoclínicas significativas excepto que el grupo de AI a menudo estaba conformado por lesiones bien diferenciadas ($P= 0,0376$).

En este trabajo se establecieron factores pronóstico con significación estadística que influyen en la supervivencia: patrón de invasión, complicaciones postoperatorias, recepción de transfusión de sangre y tamaño tumoral.

La clasificación que propone Chen et al en su estudio se basa en diferenciar dentro del CCR T4 dos grupos de tumores: infiltrantes inflamatorios, y los malignos infiltrantes.

Encontró que tras el estudio anatomopatológico, se encontró verdadera infiltración maligna en tejidos circundantes en un 30-70% de las muestras, encontrando sólo cambios inflamatorios en el resto.

En las resecciones multiviscerales realizadas se constató una invasión maligna en 249 de 460 muestras estudiadas (órganos vecinos) (54,1%), o lo que es lo mismo en 159 de 287 pacientes (55,4%).

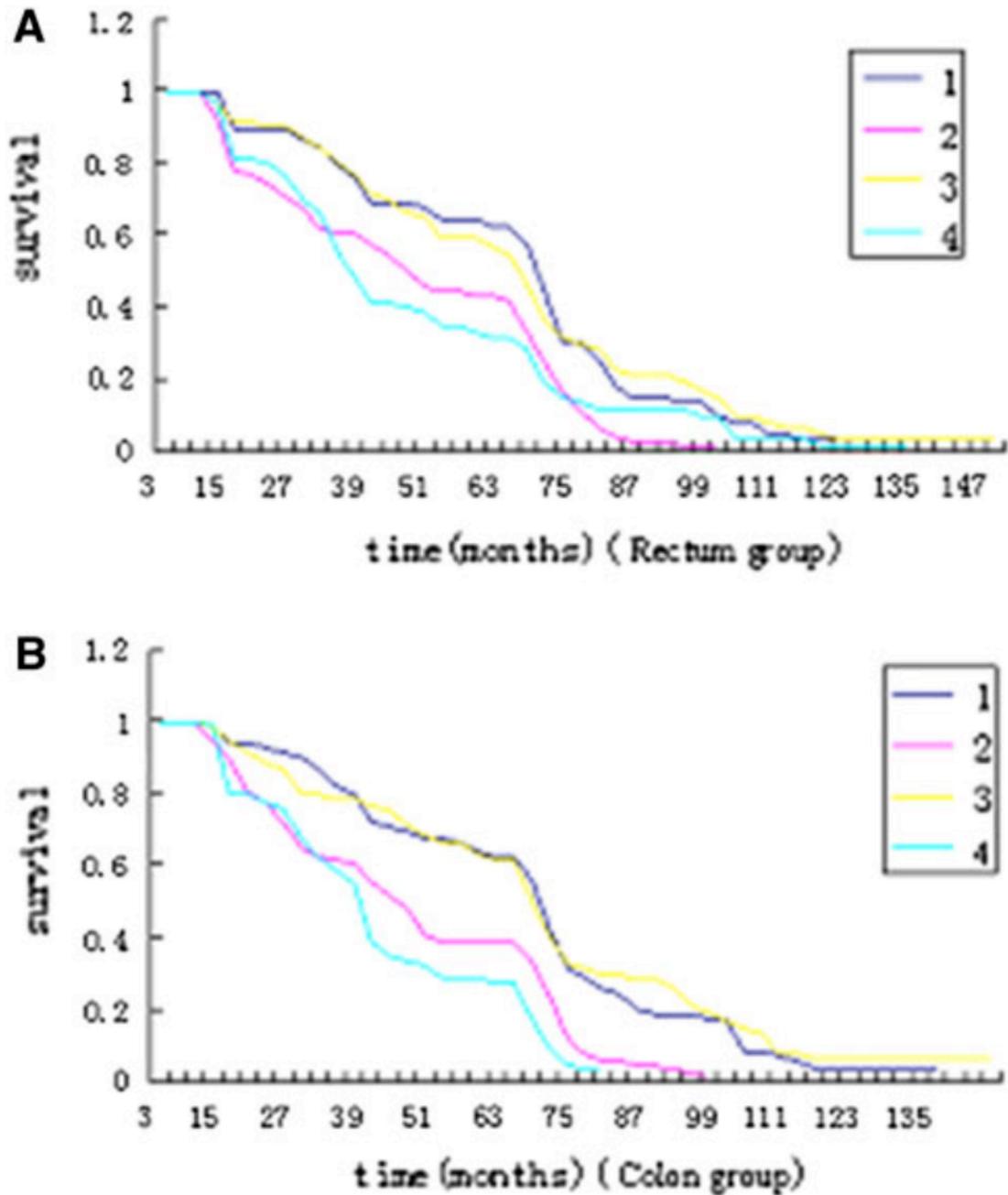


Fig. 1 Comparison of overall survival in different patient groups: Overall survival is compared between inflammatory adhesion group and malignant invasion group in rectal cancer (a) and colon cancer (b) patients. (1) Inflammatory adhesion group; (2) Malignant invasion group; (3) T4N0M0 stage, no MVR; and (4) T1-2N1M0 stage

Se han definido tras su estudio microscópico tres tipo de tumores T4 bien definidos:

- 1) Tumores perforados (T4P)
- 2) Tumores infiltrantes mediante reacción inflamatoria en tejidos circundantes/órganos vecinos (T4AI)
- 3) Tumores infiltrantes mediante invasión maligna de tejidos circundantes/órganos vecinos (T4IM)

Table 5 Definitions of T4 subclasses

T4	Definition
T4A	Tumor perforates visceral peritoneum or directly invades other organs or structures by way of inflammatory adhesion
T4B	Tumor perforates visceral peritoneum and directly invades other organs or structures by way of malignant invasion

Tras el análisis de supervivencia no se vio diferencias de supervivencias en los dos primeros grupos, pero sí se pudo establecer una relación con peor supervivencia del último grupo en comparación de los dos primeros.

Incluso si se compara el último grupo con tumores con N1, el último grupo no presenta mejor supervivencia respecto a tumores donde esté presenta la invasión ganglionar.

Por todo lo anterior, Chen et al proponen por que se revise y se realice una subclasificación anatomoclínica de los tumores T4.

Marvin et al publicó en el año 2001 tasas de supervivencia a los 5 años del 68% en los T4 AI, frente al 40% en los T4 IM (*Lopez, M. J. et al, 2001*).

Chen et al como respuesta a este problema surgido con los tumores T4 propone que se hagan modificaciones en la clasificación TNM tal como se representa en la siguiente tabla.

(Tabla 5. Definitions of T4 subclasses)

Estos datos y conclusiones quedan también respaldados con un estudio retrospectivo multicéntrico nacional islandés, con un total de 889 casos, que fueron intervenidos entre 1990 y 2004. Este trabajo se centra en la supervivencia de CCR T4 estadio II, donde la asociación con determinados factores de riesgo ayudan a establecer criterios de utilidad de quimioterapia adyuvante.

La supervivencia de los casos con CCR T4 estadio II fue del 50%, siendo del 30% en T4 estado III.

Encontraron que la invasión linfática y la diferenciación carecían de valor pronóstico en los estado II.

De hecho entre los estados II y III pesa más como factor de peor pronóstico la presencia de T4, siendo este hecho de mayor importancia que la presencia de invasión linfática sin presentar T4 (*Snaebjornsson et al 2013*). Sin embargo el estudio de Chen se centra fundamentalmente en el tipo de adherencia tumoral, dejando un poco al margen el subtipo perforado. La idea de que la perforación en el cáncer colorrectal (T4a) está asociada con un peor pronóstico, está tan extendida, que algunos autores creen que es la causa de la actitud derrotista de los médicos que tratan estos pacientes, por lo que recientemente se ha cuestionado. Se cree que el peor efecto de la perforación aparece en el perioperatorio y la supervivencia a largo plazo de los pacientes que sobreviven a las complicaciones de la cirugía de urgencias y su sepsis asociada, es similar a la de los pacientes sometidos a cirugía electiva (*Abdelrazeq AS et al, 2008*), (*Welch JP et al, 1974*), (*Smothers et al, 2003*).

Sin embargo esta idea ha sido puesta en duda por algunos autores. Así nuestro grupo de investigación ha demostrado recientemente que los CCR T4 perforados tuvieron tasas de supervivencia más altas que los tumores T4 no perforados, con un largo intervalo de tiempo libre de metástasis (*D. Rodríguez et al. 2013*) probablemente debido a que la perforación produce una clínica aguda que lleva al paciente al médico lo cual hace mucho más precoz el diagnóstico que la clínica "típica" del CCR y permite un estadio de presentación más favorable y por lo tanto una mejor supervivencia.

Como podemos observar, a pesar de la importancia de una correcta estadificación de los tumores y de la existencia de trabajos en la literatura que plasman la preocupación por establecer diferencias de pronóstico dentro del CCR estado IV, llama la atención la escasez, cuando no ausencia, en la literatura de estudios prospectos aleatorizados con un número adecuado de casos para establecer con un nivel alto de potencia estadística y evidencia científica las diferencias anatomoclínicas dentro de los posibles subgrupos de los tumores T4 en el cáncer colorectal.

Llama la atención que la mayoría de los intentos de estadificar los tumores, se basa más en la extensión de los tumores que es las características propias del tumor, aunque algunos autores han señalado que los pacientes con pobre diferenciación y más de 5 metástasis en los ganglios linfáticos en el cáncer primario deben tener un mal pronóstico, derivado por factores biológicos.

(Cady et al, 1998)

Esta idea de los factores biológicos tumorales nos parece fundamental. La extensión y las características de crecimiento que muestran los tumores son manifestación de la genética de los mismos. Obviamente el conocimiento genético todavía no ha permitido relacionar de manera fehaciente la base genética de los tumores y su comportamiento. Sin embargo algunas características anatomopatológicas si empiezan a relacionarse con algunos comportamientos tumorales, en esta línea nuestro grupo recientemente ha conseguido relacionar la perforación de los CCR con algunas características anatomopatológicas que podrían ser referencias indirectas de la genética de los tumores (Medina-Arana V, Martínez-Riera A, Delgado-Plasencia L et al, 2015).

Este hecho, unido a la importancia de una correcta clasificación de los tumores T4, nos ha llevado a realizar un estudio de supervivencia de CCR-T4 en función de ciertas características anatomopatológicas que pudieran explicar algunos de los comportamientos tumorales que permiten subclasificar a estos tumores, y en función de los resultados, proponer una nueva subclasificación de los tumores T4

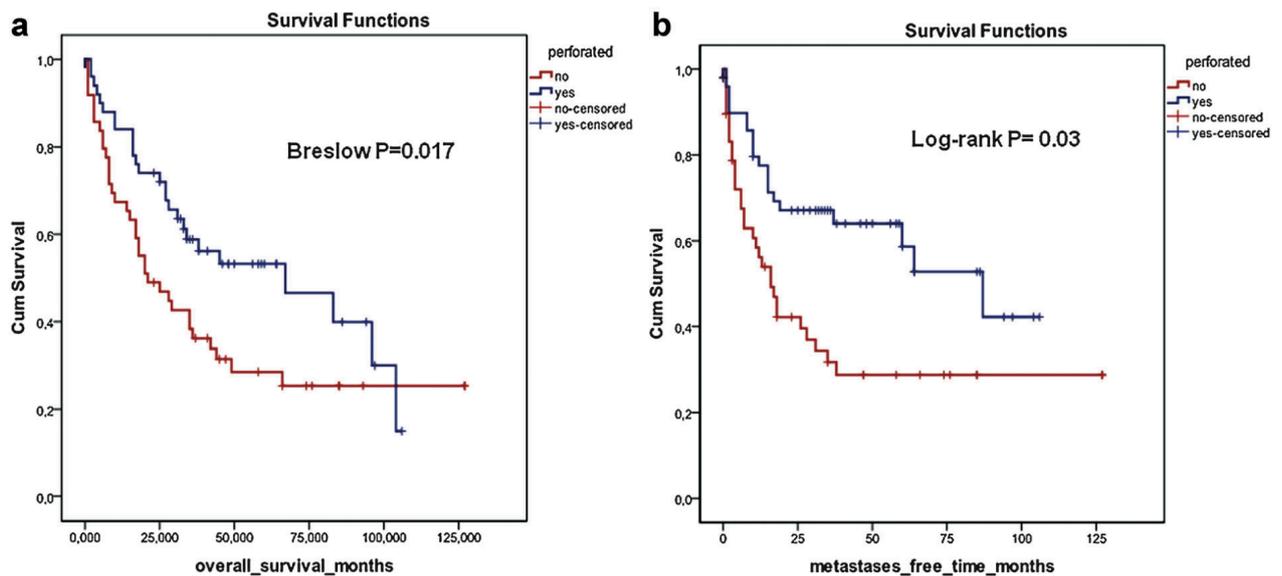


Fig. 1. Kaplan–Meier plot shows survival (Fig. 1a), and metastasis-free interval (Fig. 1b), for perforated and nonperforated tumors.

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

OBJETIVOS

Objetivo principal:

Establecer categorías anatomoclínicas en el cáncer colorectal (CCR) con extensión T4 que expresan los factores biológicos intrínsecos del tumor.

Objetivos secundarios:

- Evaluar si la actual clasificación TNM permite diferenciar de manera clara y concisa los diferentes comportamientos de los tumores que han alcanzado esta extensión.
- Valorar si existen diferencias en cuanto a la capacidad de invasión y por tanto estadios más avanzados de presentación en algunas de las formas de tumores T4.
- Estudiar las posibles diferencias en las variables anatompatológicas relacionadas con la angiogénesis tumoral (diferenciación, invasión vascular, y ganglios metastásicos entre las diferentes formas de tumores T4.
- Determinar si ciertas formas de T4 condicionan una mayor mortalidad de pacientes afectos de CCR

HIPÓTESIS

La actual clasificación TMN 2010 del cáncer colorrectal con extensión T4 se muestra insuficiente para establecer los distintos subgrupos en términos de pronóstico y supervivencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo observacional de casos

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se consideran potenciales sujetos del estudio los pacientes diagnosticados y/o tratados en el Hospital Universitario de Canarias de cáncer colorrectal entre los años 2008 y 2010. Este Hospital es el Centro de Referencia del Área Norte de Tenerife y de la Isla de La Palma. El censo en el momento del estudio era de 343.025 habitantes del área norte y 86.996 habitantes, de la isla de La Palma, constituyendo un total de 430.021 habitantes.

Criterios de inclusión

Todos los pacientes intervenidos de cáncer esporádico de colon entre los años 2008 y 2010 en el Hospital Universitario de Canarias.

Criterios de exclusión

- Pacientes que pertenecieran a una familia con síndrome hereditario reconocido (Síndrome de Lynch, Síndrome Familiar X o Poliposis Adenomatosa Familiar).
- Pacientes que estuvieran accidentalmente en Tenerife, por la posible dificultad en su seguimiento con vistas a la valoración de las complicaciones tardías de su enfermedad y análisis de supervivencia.
- Pacientes tratados de primera vez en cualquier otro centro hospitalario de Tenerife que posteriormente por diferentes razones fueran derivados al Hospital Universitario de Canarias.

- Datos incompletos en la historia clínica, sobre todo en lo referente a datos clínicos y analíticos preoperatorios.
- Negativa al tratamiento y/o seguimiento por parte del paciente.
- Pacientes en los que no se pudo realizar seguimiento adecuado por cambio de lugar de residencia.

MUESTREO PREVIO

En este estudio no hubo selección de pacientes, el total de la muestra se obtiene mediante alistamiento consecutivo de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y no tenían ninguno de los de exclusión.

DURACIÓN DEL ESTUDIO

Se incluyeron casos comprendidos entre enero de 2001 y diciembre de 2010

.

Posteriormente y de forma retrospectiva y tras crear la hoja de recogida de datos se recogieron todos los datos necesarios recogidos en la historia clínica electrónica entre 2012, fecha de aceptación del estudio y junio de 2014.

A partir de esta fecha se realizó el análisis estadístico, la escritura y análisis de los resultados, así como la escritura del manuscrito.

Una vez escrito y corregido en septiembre de 2015, fecha de finalización del mismo, se inician los trámites para establecer la fecha de lectura del trabajo.

RECOGIDA DE DATOS

Se incluyeron aquellos pacientes diagnosticados y tratados en el Hospital Universitario de Canarias entre el 1 de enero de 2001 y el 31 de diciembre de 2010.

El listado de pacientes se obtuvo del Servicio de Admisión y Documentación Clínica del Hospital. Una vez seleccionado un paciente se le asignó un código numérico, que le representó en todo el estudio.

Los datos recogidos de la historia clínica se incorporaron a una base de datos informática, sin que llegaran a figurar en la hoja de recogida ni en la base de datos los datos de filiación.

La correspondencia entre los códigos asignados y el número de historia clínica sólo han sido conocidos por los directores del proyecto.

Se registraron 201 pacientes que habían sido tratados en el mencionado centro entre las fechas seleccionadas.

A partir de la historia clínica informatizada de los pacientes, se reemplazó el número de historia por un código identificativo, y se recogieron un total de 35 variables, entre las que encontramos:

Datos demográficos del paciente, antecedentes personales, datos clínicos y analíticos, fecha de la intervención, estadio del tumor, datos de la evolución perioperatoria, resultados anatomopatológicos, etc. (La hoja de datos puede ser consultada en el Anexo I)

Se realizó una revisión exhaustiva del historial clínico informatizado de los Servicios de Cirugía General y Digestiva, Aparato Digestivo, Oncología Médica y Oncología Radioterápica.

Se recogieron las fechas de *exitus* en los registros del Servicio Canario de Salud. Se introdujeron los datos en una base de datos en soporte informático (SPSS 15.0) para su posterior análisis estadístico.

Se contó con la aprobación del comité ético del Hospital Universitario de Canarias, manteniendo en todo momento el secreto profesional respecto a los datos de los pacientes y respetando en todo momento la ley de protección de datos y de la historia clínica.

AUTORIZACIÓN

Este estudio ha sido evaluado y autorizado por el Comité Ético y de Investigación del Hospital Universitario de Canarias con fecha 28 de Junio de 2012 y se le ha asignado el código 2012/26 (Anexo II).

METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

PARÁMETROS ANALIZADOS

CODIFICACIÓN DE DATOS

Se recogieron una serie de variables que abarcan datos básicos, clínicos y analíticos de cada paciente que se reúnen en los siguientes grupos:

- 1. DATOS DE DEMOGRÁFICOS**
- 2. CLASIFICACIÓN DE RIESGO ANESTÉSICO.**
- 3. DATOS ANALÍTICOS PREVIOS A LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA**
- 4. DATOS DEL CÁNCER COLORRECTAL INICIAL (prequirúrgico)**
- 5. DATOS ANATOMOPATOLÓGICOS DEL CÁNCER COLORRECTAL ESTADIO TUMORAL**
- 6. DATOS DEL SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO, ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA**
- 7. *EXITUS* RELACIONADO CON EL PROCESO TUMORAL**

PROTOCOLO ESTADÍSTICO

La recogida de datos ha sido metódica y exhaustiva.

Las variables de estudio se distribuyen como se muestra a continuación:

A. DATOS DE DEMOGRÁFICOS

1. Edad (año hasta la fecha de la resección colónica)
2. Grupo de edad (1:<40; 2:40-49; 3:50-59; 4:60-69; 5:>70)
3. Fecha de Nacimiento
4. Fecha de la intervención quirúrgica
5. Sexo (varón 1; mujer 2)

B. CLASIFICACIÓN DE RIESGO ANESTÉSICO.

Grado ASA (American Society of Anesthesiologists) (1: I; 2: II; 3: III; 4: IV)

Clase I: pacientes saludables no sometidos a cirugía electiva.

Clase II: paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. Puede o no relacionarse con la causa de la intervención.

Clase III: Paciente con enfermedad sistémica grave pero no incapacitante.

Clase IV: Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía.

C. DATOS ANALÍTICOS PREVIOS A LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

1. Valor Hematocrito prequirúrgico
2. Valor CEA prequirúrgico

D. DATOS DEL CÁNCER COLORRECTAL INICIAL (prequirúrgico)

1. Localización del tumor (1: colon derecho; 2: colon izquierdo; 3: Recto)
2. Tumoración infiltrante
3. Obstrucción secundaria a tumoración colorrectal
4. Perforación Tumoral

E. DATOS ANATOMOPATOLÓGICOS DEL CÁNCER COLORRECTAL

1. Histología tumoral (1: Adenocarcinoma; 2: Mucosecretor; 3: anillo de sello; 4: adenocarcinoma escamoso)
2. Grado de Diferenciación (1: Bien/moderadamente diferenciado; 2: pobremente diferenciado)
3. Presencia de Invasión vascular (1: No; 2: Si)
4. Número de ganglios estudiados
5. Número de ganglios afectos
6. Tasa de ganglios positivos/ganglios totales estudiados: LNR.

F. ESTADÍO TUMORAL

1. T (Tamaño tumoral) (1: T1; 2: T2; 3: T3; 4: T4a; 5: T4b)
2. N (Adenopatías patológicas) (1: N0; 2: N1a; 3: N1b; 4: N1c; 5: N2a; 6: N2b)
3. M (Metástasis) (1: M0; 2: M1a; 3: M1b)
4. Estadio Tumoral (1: I; 2: IIa; 3: IIb; 4: IIc; 5: IIIa; 6: IIIb; 7: IIIc; 8: IVa; 9: IVb).
5. Estadio favorable/desfavorable: Siguiendo los datos de supervivencia publicados en el SEER por el *American Joint Committee on Cancer*, se dividió el estadio tumoral en función de la supervivencia a los cinco años, si esta era superior o no al 50%, en estadio "favorable" (supervivencia superior al 50%) a los estadios I, IIA, IIB, IIIA y estadio desfavorable (supervivencia menor al 50 %) a los estadios IIC, IIIB, IIIC, y IV.

G. DATOS DEL SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO. ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA

1. Paciente vivo o fallecido.
2. Fecha de fallecimiento
3. Supervivencia total (en meses)
4. Recidiva (si/no)
5. Progresión local/metástasis (si/no)
6. Aparición de metástasis a distancia (si/No)
7. Fecha de recidiva
8. Fecha de progresión
9. Fecha de última revisión en el seguimiento.
10. Tiempo de recidiva
11. Tiempo de progresión/metástasis

H. EXITUS RELACIONADO CON EL PROCESO TUMORAL

Causa de la muerte: 1: CCR, 2: Sepsis abdominal, 3: Desconocida, 4: accidente cerebrovascular, 6: cáncer de pulmón, 7: isquemia intestinal, 8: sepsis urinaria, 9 infarto agudo de miocardio).

PROGRAMA ESTADÍSTICO

Todos los resultados han sido introducidos en una base de datos creada con el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS®) versión 15.0 para Windows®.

ESTUDIO ESTADÍSTICO

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA: Síntesis de datos y análisis de los mismos.

Dentro de la estadística básica, en primer lugar se ha llevado a cabo la descripción de las variables, diferenciando entre variables cuantitativas y cualitativas.

El total de casos estudiados (201 pacientes) fueron distribuidos en 4 grupos correspondiente a los distintos tipos de tumores T4: T4 control, T4a Perforado, T4b Infiltrante, y T4 obstruido:

- 1.- Grupo perforados.**- aquellos tumores que invadiendo el peritoneo visceral, lo atraviesan y se perforan a la cavidad peritoneal
- 2.- Grupo infiltrante.**- aquellos tumores que invadiendo el peritoneo visceral se adhieren a peritoneo de otro órgano o lo infiltran.
- 3.- Grupo obstruido.**- aquellos tumores que invadiendo el peritoneo visceral, obstruyen la luz del segmento sobre el que asientan y producen un síndrome de obstrucción intestinal.
- 4.- Grupo seroso.**- aquellos tumores que invadiendo el peritoneo visceral no cumplen ninguna de las características anteriores.

Para el análisis de las variables cualitativas se utilizó la distribución de frecuencias y proporciones expresadas en porcentajes así como la estimación de riesgo en las variables dicotómicas. La significación estadística de no-asociación entre las distintas variables cualitativas se estimó mediante el análisis de chi-cuadrado (χ^2) o el test exacto de Fisher (cuando no se cumplían las condiciones para el primero).

La prueba de la chi-cuadrado de Pearson nos permitió contrastar si existía relación entre dos variables categóricas. Cuando teníamos más de 3 variables (en nuestro estudio teníamos 4 categorías) y se habían obtenido resultados significativos nos interesaba saber en qué niveles de la variable se habían encontrado las relaciones. Se realizaron pruebas de chi cuadrado de Pearson entre ellas dos a dos con corrección de la significación. Para corregir la significación utilizamos el ajuste de Bonferroni, dividiendo el nivel de significación α entre el número k de comparaciones que realizamos.

Para el análisis de las variables cuantitativas se calculó la media, mediana, moda, desviación estándar, máximo y mínimo y rango. Además para conocer el tipo de distribución a la que se ajustaba cada variable cuantitativa (si seguían o no una distribución normal) se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov.

Para el análisis de las variables cuantitativas que seguían una distribución normal se utilizó la T de Student o el test de ANOVA cuando el número de grupos era superior a dos.

En las variables cuantitativas no paramétricas se realizó la U de Mann-Whitney (entre dos variables). La prueba H de Kruskal-Wallis es la alternativa no paramétrica al modelo ANOVA de una vía para comparar más de dos grupos independientes. Cuando este test nos devolvía resultados significativos, es decir que, en al menos dos grupos, había diferencias pero no sabíamos en cuáles de ellos (ni cuántas había). Para saber qué grupos diferían entre sí se utilizamos pruebas post-hoc (comparaciones dos a dos controlando la significación, corrección de Bonferroni) que modifica la significación.

Para el estudio de la supervivencia y tiempo libre de metástasis y recidivas se realizaron curvas de Kaplan-Meier. El análisis de la supervivencia de los pacientes respecto a las diferentes variables que comparaba las diferentes curvas de supervivencia, se realizó mediante el test de Log-Rank o test de Breslow según procediese. Para el estudio univariante de la supervivencia en relación con las variables numéricas, si estas no se categorizaban, se utilizó la regresión de Cox. Se utilizó un modelo de regresión de Cox para

definir los parámetros predictivos independientes que se relacionaban con la supervivencia (multivariante). Se incluyeron en dicha regresión las variables dependientes que fueron significativos en el análisis univariante. Para valorar la magnitud de la asociación se estimaba la Odds Ratio (OR) o el Hazard Ratio (HR).

Estos análisis estadísticos han sido llevados a cabo mediante el software SPSS 15.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL). Se consideraron diferencias significativas cuando el valor p fue menor de 0,05, excepto en las correcciones de Bonferroni donde el nivel de significación de obtuvo al dividir 0.05 entre el número de grupos, en nuestro caso 4 ($p < 0.0125$).

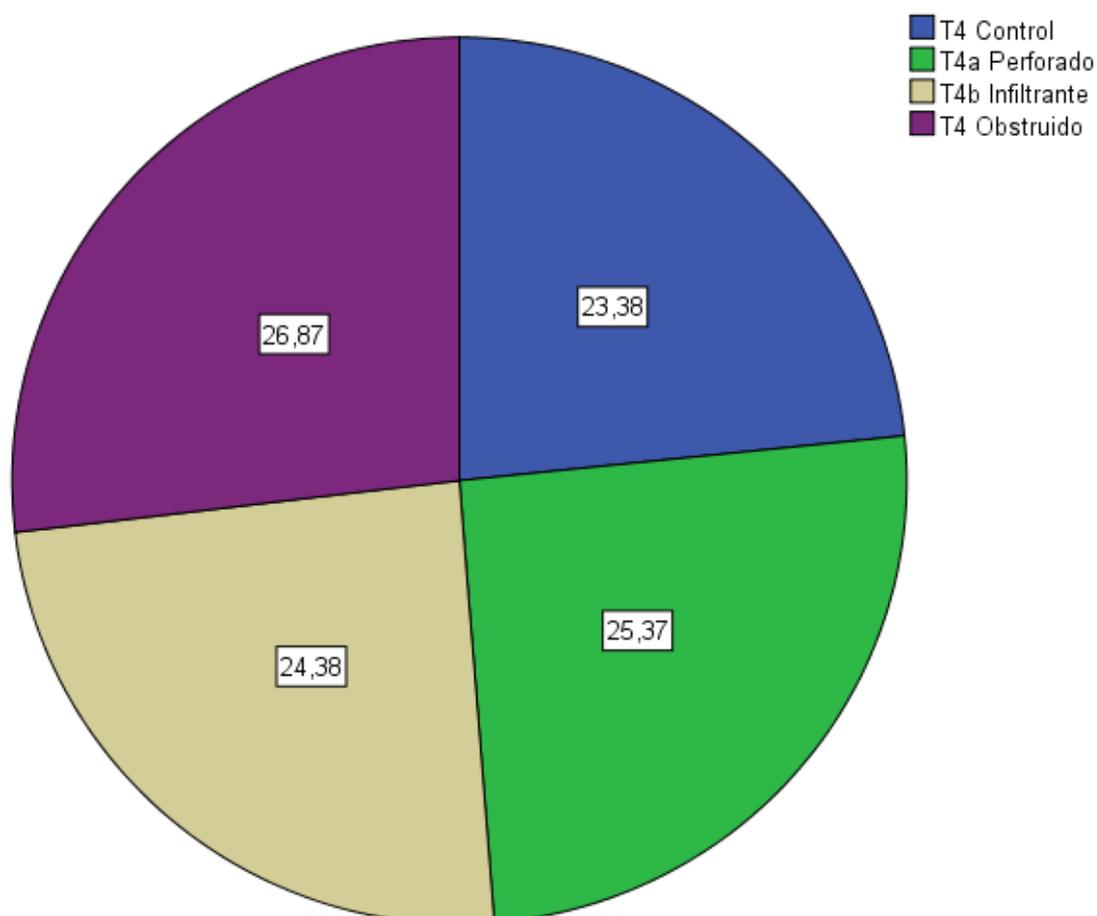
RESULTADOS

RESULTADOS

1.- DESCRIPTIVO DEL GRUPO

Se estudiaron 201 pacientes que se distribuyeron en cuatro grupos.

Perforado				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
T4 Control	47	23,4	23,4	23,4
T4a Perforado	51	25,4	25,4	48,8
Válidos T4b Infiltrante	49	24,4	24,4	73,1
T4 Obstruido	54	26,9	26,9	100,0
Total	201	100,0	100,0	

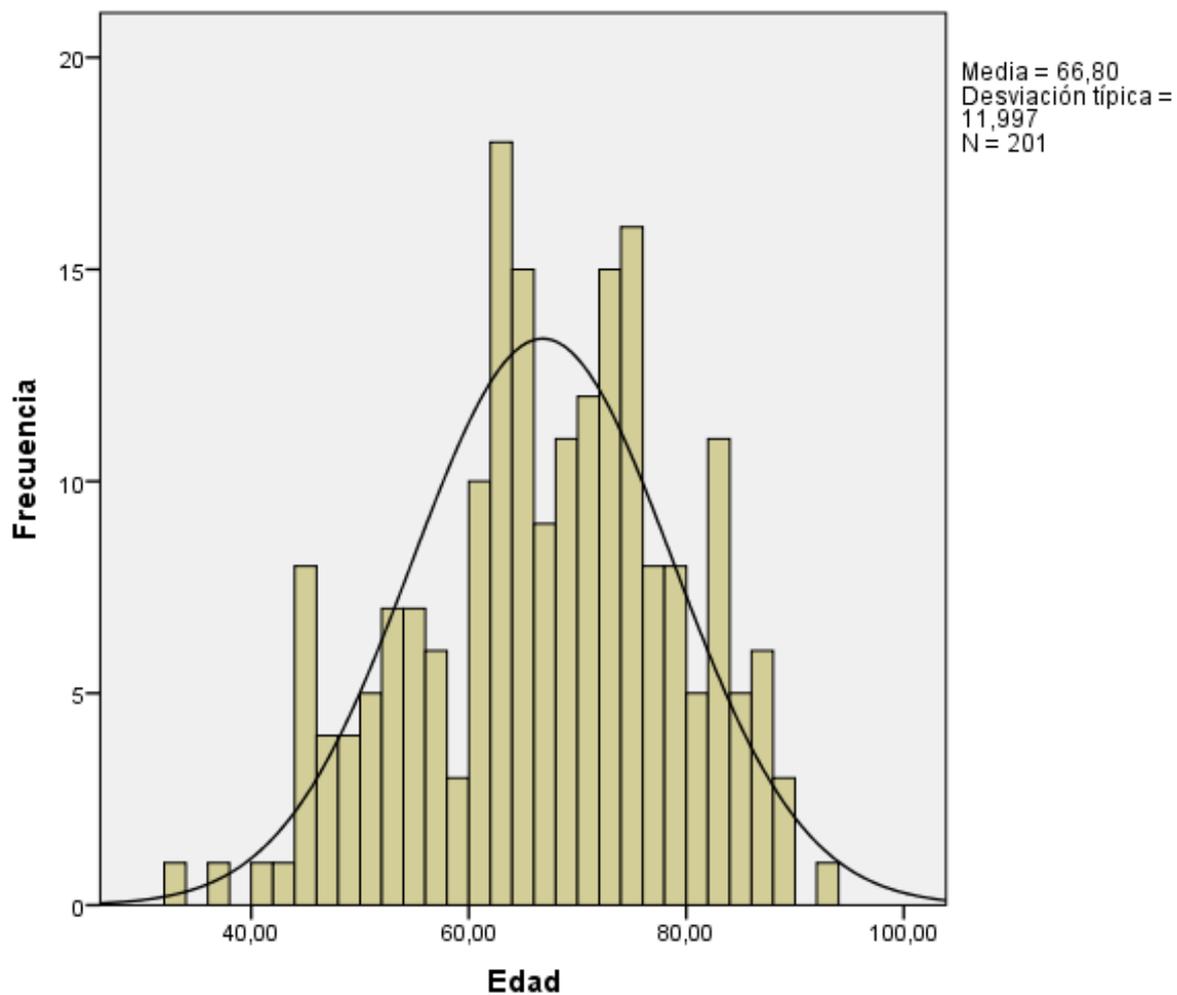


2.- Edad de diagnóstico

La edad media del grupo fue de $66,79 \pm 11,99$ años.

Estadísticos

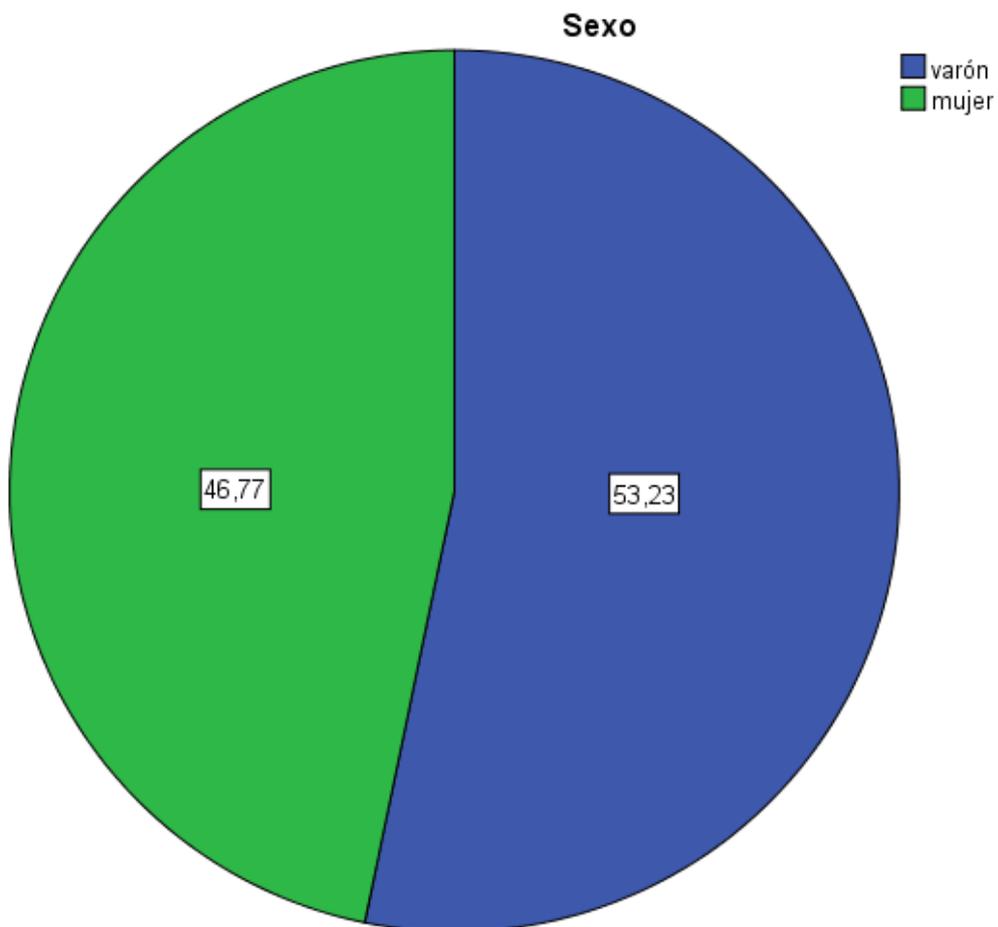
Edad		
N	Válidos	201
	Perdidos	0
Media		66,7960
Mediana		68,0000
Desv. típ.		11,99722
Mínimo		33,00
Máximo		92,00



3.- Distribución por sexos

La distribución por sexos mostró un 53.2% de varones y un 46.8 de mujeres

Sexo				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
varón	107	53,2	53,2	53,2
Válidos mujer	94	46,8	46,8	100,0
Total	201	100,0	100,0	



COMPARACIÓN POR GRUPOS

1.- Edad.-

La edad sigue en nuestro estudio una distribución normal según el test de Kolmogorov-Smirnoff.

No encontramos diferencias significativas entre los cuatro grupos.

		Estadísticos	
Edad			
T4 Control	N	Válidos	47
		Perdidos	0
	Media		67,2128
	Mediana		68,0000
	Desv. típ.		10,76818
	Mínimo		33,00
	Máximo		86,00
T4a Perforado	N	Válidos	51
		Perdidos	0
	Media		66,5490
	Mediana		66,0000
	Desv. típ.		12,76764
	Mínimo		40,00
	Máximo		92,00
T4b Infiltrante	N	Válidos	49
		Perdidos	0
	Media		67,7551
	Mediana		69,0000
	Desv. típ.		11,46286
	Mínimo		43,00
	Máximo		88,00
T4 Obstruido	N	Válidos	54
		Perdidos	0
	Media		65,7963
	Mediana		64,5000
	Desv. típ.		12,94747
	Mínimo		37,00
	Máximo		88,00

ANOVA de un factor

Perforado

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	60,043	49	1,225	,965	,545
Intra-grupos	191,758	151	1,270		
Total	251,801	200			

2.- Grupos de edad

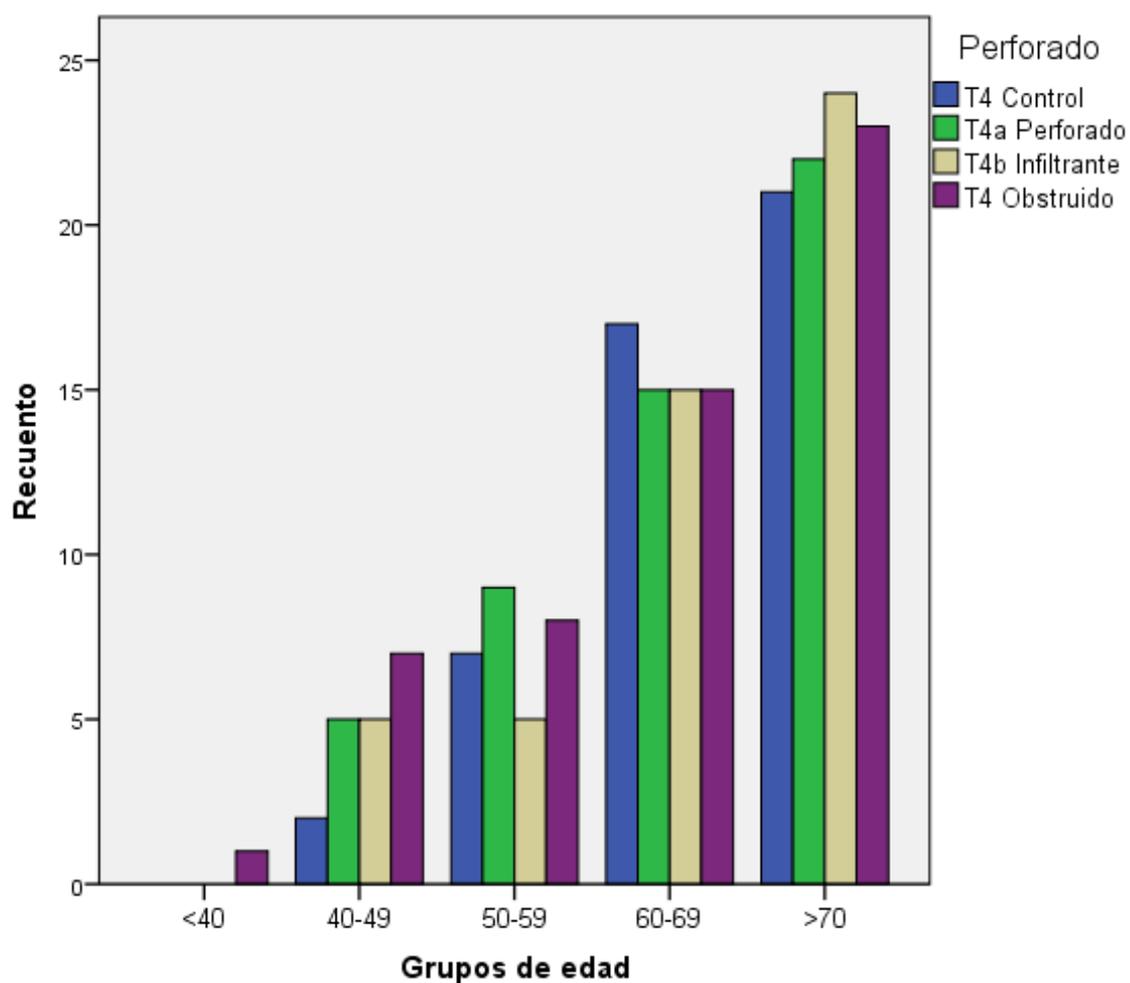
La distribución por sexos se muestra en la tabla. No se observaron diferencias significativas.

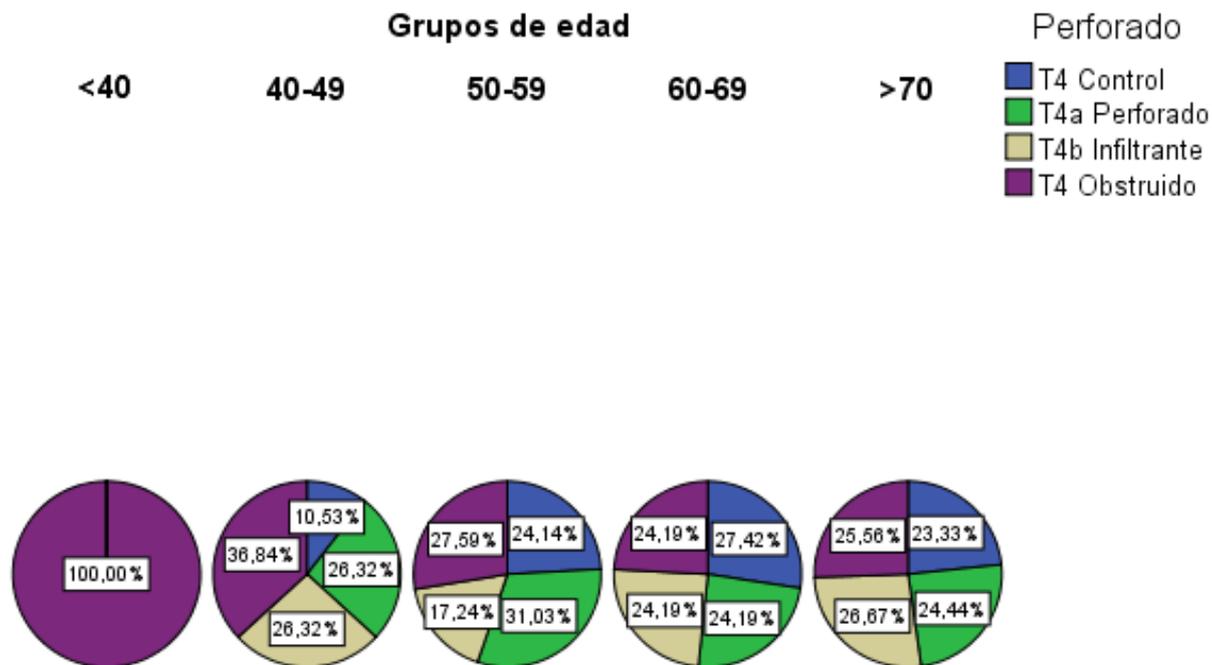
Tabla de contingencia Grupos de edad * Perforado

		Perforado				Total
		T4 Control	T4a Perforado	T4b Infiltrante	T4 Obstruido	
	Recuento	0	0	0	1	1
<40	Frecuencia esperada	,2	,3	,2	,3	1,0
	% dentro de Grupos de edad	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
	Recuento	2	5	5	7	19
40-49	Frecuencia esperada	4,4	4,8	4,6	5,1	19,0
	% dentro de Grupos de edad	10,5%	26,3%	26,3%	36,8%	100,0%
	Recuento	7	9	5	8	29
Grupos de edad 50-59	Frecuencia esperada	6,8	7,4	7,1	7,8	29,0
	% dentro de Grupos de edad	24,1%	31,0%	17,2%	27,6%	100,0%
	Recuento	17	15	15	15	62
60-69	Frecuencia esperada	14,5	15,7	15,1	16,7	62,0
	% dentro de Grupos de edad	27,4%	24,2%	24,2%	24,2%	100,0%
	Recuento	21	22	24	23	90
>70	Frecuencia esperada	21,0	22,8	21,9	24,2	90,0
	% dentro de Grupos de edad	23,3%	24,4%	26,7%	25,6%	100,0%
	Recuento	47	51	49	54	201
Total	Frecuencia esperada	47,0	51,0	49,0	54,0	201,0
	% dentro de Grupos de edad	23,4%	25,4%	24,4%	26,9%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,703 ^a	12	,877
Razón de verosimilitudes	6,909	12	,864
Asociación lineal por lineal	1,000	1	,317
N de casos válidos	201		





3.- Edad > 50 años

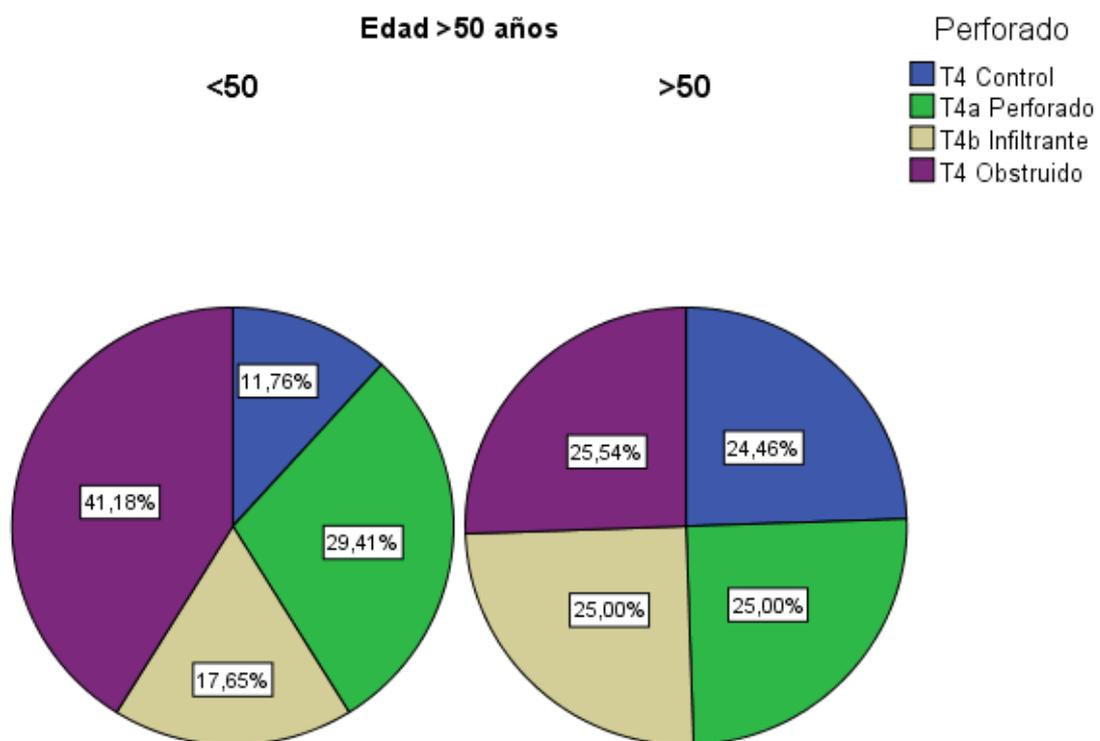
El análisis de la edad de presentación de los tumores, situando como límite los 50 años que es la edad de inicio de varios programas de cribado, no encontró diferencias entre los grupos.

Tabla de contingencia Edad >50 años * Perforado

		Perforado				Total
		T4 Control	T4a Perforado	T4b Infiltrante	T4 Obstruido	
Edad >50 años	Recuento	2	5	3	7	17
	<50 Frecuencia esperada	4,0	4,3	4,1	4,6	17,0
	% dentro de Edad >50 años	11,8%	29,4%	17,6%	41,2%	100,0%
	Recuento	45	46	46	47	184
	>50 Frecuencia esperada	43,0	46,7	44,9	49,4	184,0
	% dentro de Edad >50 años	24,5%	25,0%	25,0%	25,5%	100,0%
Total	Recuento	47	51	49	54	201
	Frecuencia esperada	47,0	51,0	49,0	54,0	201,0
	% dentro de Edad >50 años	23,4%	25,4%	24,4%	26,9%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,952 ^a	3	,399
Razón de verosimilitudes	3,019	3	,389
Asociación lineal por lineal	1,656	1	,198
N de casos válidos	201		



4.- Edad y sexo

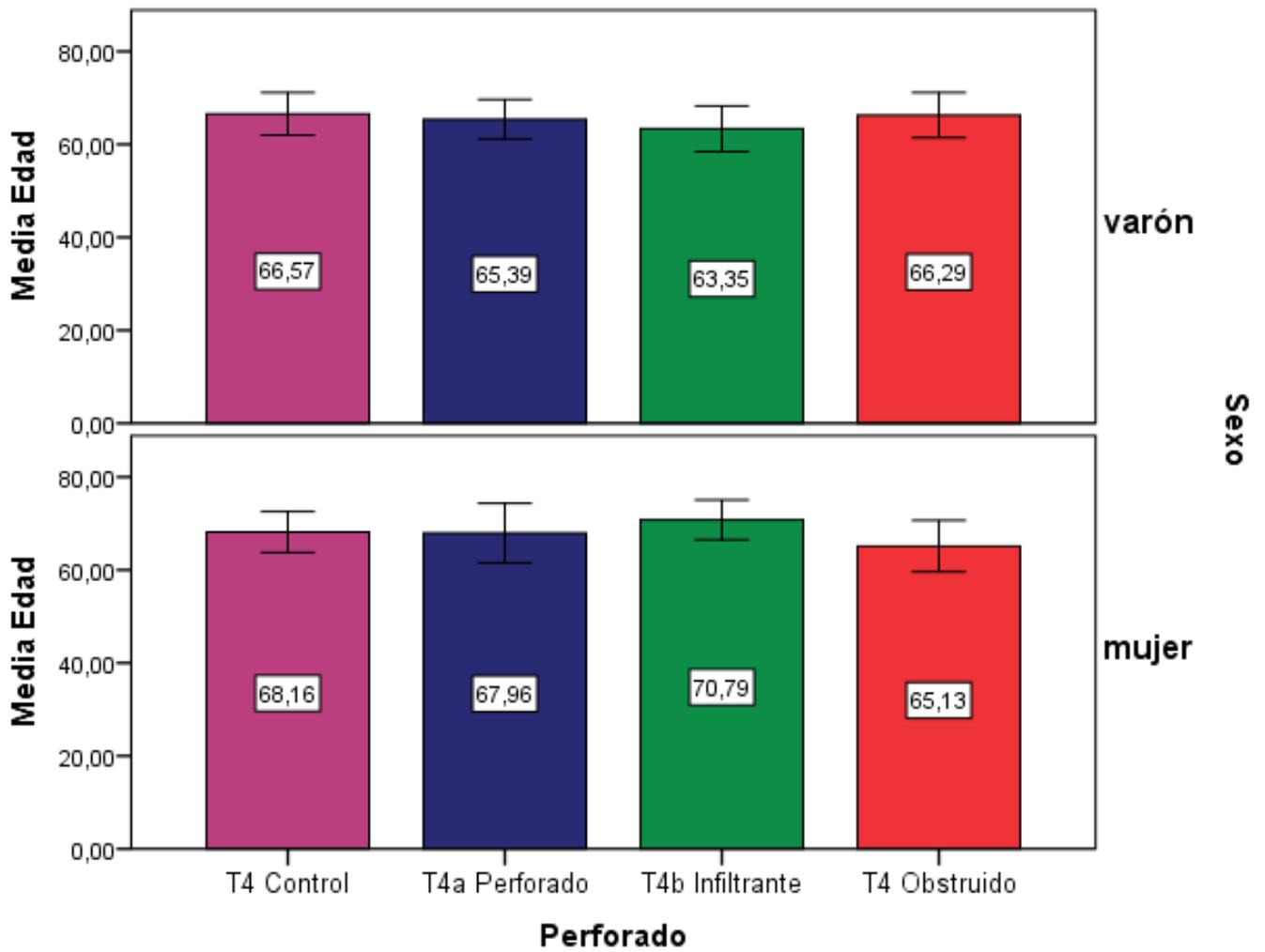
ANOVA de un factor

Edad

Sexo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
varón	Inter-grupos	298,572	3	99,524	,717	,544
	Intra-grupos	14293,503	103	138,772		
	Total	14592,075	106			
mujer	Inter-grupos	325,442	3	108,481	,722	,542
	Intra-grupos	13530,483	90	150,339		
	Total	13855,926	93			

Descriptivos

Sexo	Perforado		Estadístico	Error típ.	
varón	Edad	Media	66,3793	2,17431	
		T4 Control	Límite inferior	61,9254	
			Límite superior	70,8332	
	T4a Perforado	Media	65,3929	2,07105	
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	61,1434	
			Límite superior	69,6423	
	T4b Infiltrante	Media	62,4762	2,40002	
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	57,4698	
			Límite superior	67,4825	
	T4 Obstruido	Media	67,2069	2,42949	
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	62,2303	
			Límite superior	72,1835	
mujer	Edad	Media	66,9500	2,32320	
		T4 Control	Límite inferior	62,0875	
			Límite superior	71,8125	
	T4a Perforado	Media	67,9565	3,08796	
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	61,5525	
			Límite superior	74,3606	
	T4b Infiltrante	Media	70,7931	2,09173	
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	66,5084	
			Límite superior	75,0778	
	T4 Obstruido	Media	66,0909	2,59112	
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	60,7024	
			Límite superior	71,4794	



Barras de error: 95% IC

5.- Hematocrito

La variable sigue una distribución normal por lo que se realizó un estudio de medias que mostró un menor Hematocrito en los pacientes con tumores infiltrantes, que fue estadísticamente significativo frente al Grupo control y los tumores obstruidos. De igual manera, los tumores perforados presentaron un menor hematocrito que los del grupo control.

Estadísticos

Hematocrito

T4 Control	N	Válidos	47
		Perdidos	0
	Media		36,9766
	Mediana		37,8000
	Desv. típ.		6,37356
	Mínimo		22,40
T4a Perforado	N	Válidos	51
		Perdidos	0
	Media		35,0020
	Mediana		35,4000
	Desv. típ.		5,57883
	Mínimo		21,80
T4b Infiltrante	N	Válidos	48
		Perdidos	1
	Media		33,4708
	Mediana		33,3000
	Desv. típ.		7,03813
	Mínimo		14,00
T4 Obstruido	N	Válidos	54
		Perdidos	0
	Media		37,2778
	Mediana		37,1000
	Desv. típ.		6,44104
	Mínimo		25,50
		Máximo	49,50

ANOVA de un factor

Hematocrito

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	474,360	3	158,120	3,897	,010
Intra-grupos	7951,767	196	40,570		
Total	8426,126	199			

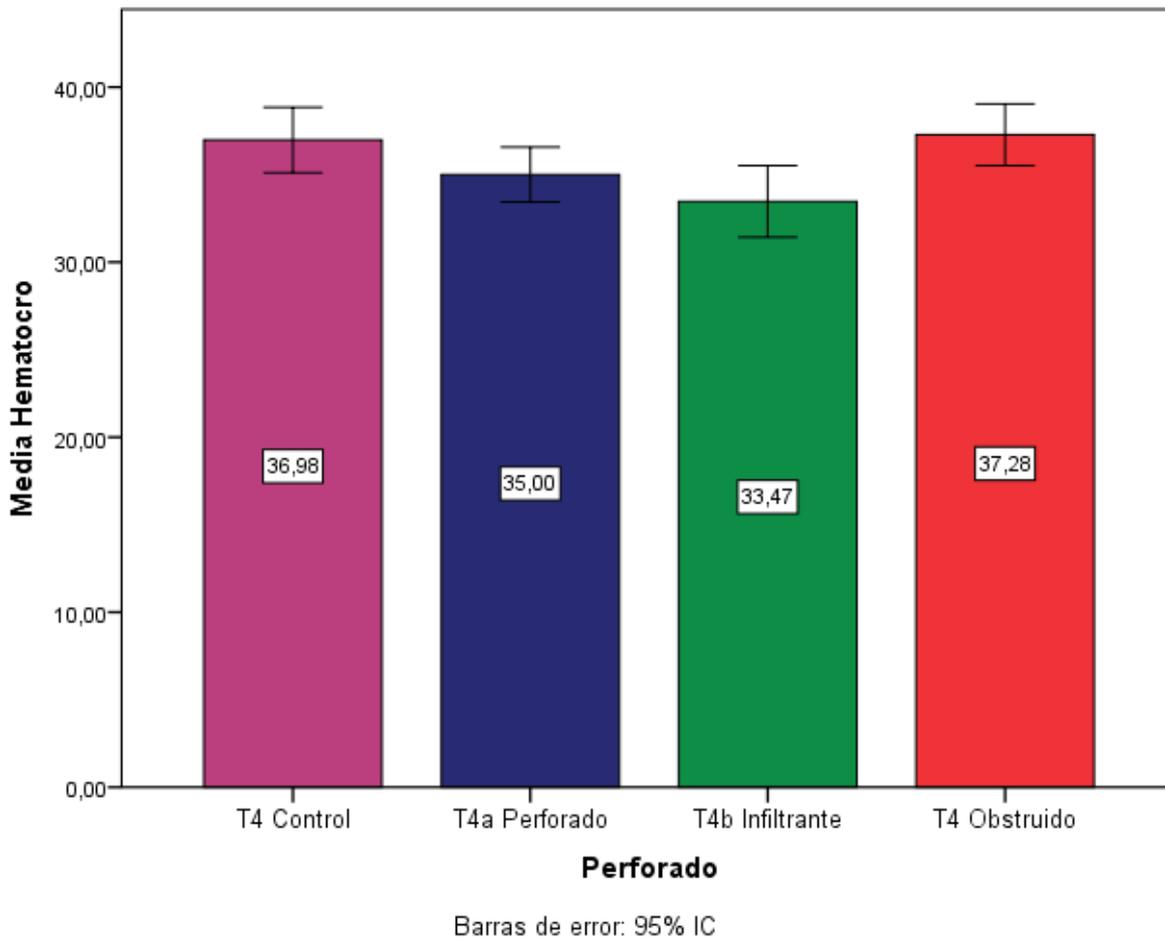
Comparaciones múltiples

Variable dependiente: Hematocrito

Bonferroni

(I) Perforado	(J) Perforado	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
T4 Control	T4a Perforado	1,97463	1,28790	,761	-1,4580	5,4073
	T4b Infiltrante	3,50576*	1,30706	,048	,0220	6,9895
	T4 Obstruido	-,30118	1,27063	1,000	-3,6878	3,0854
T4a Perforado	T4 Control	-1,97463	1,28790	,761	-5,4073	1,4580
	T4b Infiltrante	1,53113	1,28090	1,000	-1,8829	4,9451
	T4 Obstruido	-2,27582	1,24370	,413	-5,5907	1,0390
T4b Infiltrante	T4 Control	-3,50576*	1,30706	,048	-6,9895	-,0220
	T4a Perforado	-1,53113	1,28090	1,000	-4,9451	1,8829
	T4 Obstruido	-3,80694*	1,26353	,018	-7,1746	-,4392
T4 Obstruido	T4 Control	,30118	1,27063	1,000	-3,0854	3,6878
	T4a Perforado	2,27582	1,24370	,413	-1,0390	5,5907
	T4b Infiltrante	3,80694*	1,26353	,018	,4392	7,1746

*. La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05.



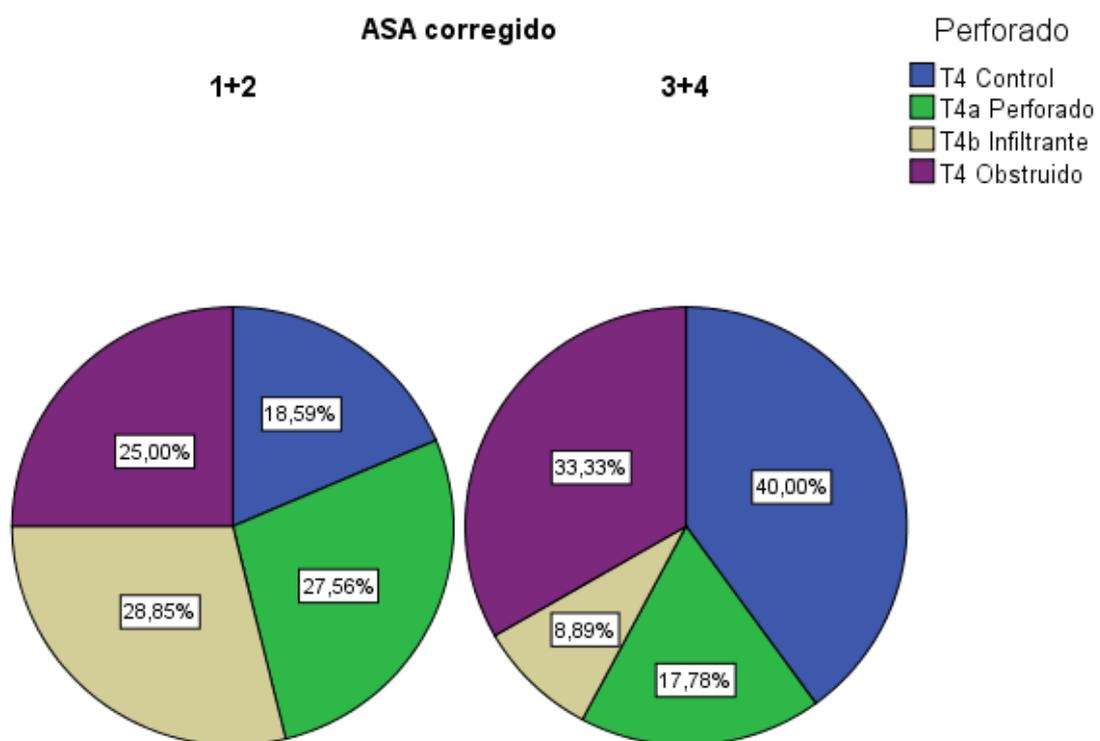
6.-ASA corregido.- El estudio del ASA mostró diferencias significativas entre los grupos. Al comparar ente grupos encontramos que el grupo control tenía peor ASA que los perforados y los infiltrantes. Pero sin diferencia con los obstruidos. Los perforados no mostraron diferencias con los infiltrantes ni los obstruidos. Por último los obstruidos tienen peor ASA que los infiltrantes.

Tabla de contingencia ASA corregido * Perforado

		Perforado				Total
		T4 Control	T4a Perforado	T4b Infiltrante	T4 Obstruido	
ASA corregido	Recuento	29	43	45	39	156
	1+2 Frecuencia esperada	36,5	39,6	38,0	41,9	156,0
	% dentro de ASA corregido	18,6%	27,6%	28,8%	25,0%	100,0%
	Recuento	18	8	4	15	45
	3+4 Frecuencia esperada	10,5	11,4	11,0	12,1	45,0
	% dentro de ASA corregido	40,0%	17,8%	8,9%	33,3%	100,0%
Total	Recuento	47	51	49	54	201
	Frecuencia esperada	47,0	51,0	49,0	54,0	201,0
	% dentro de ASA corregido	23,4%	25,4%	24,4%	26,9%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	14,774 ^a	3	,002
Razón de verosimilitudes	15,385	3	,002
Asociación lineal por lineal	1,693	1	,193
N de casos válidos	201		



ASA corregido control/ perforado

Tabla de contingencia ASA corregido * Perforado

		Perforado		Total	
		T4 Control	T4a Perforado		
ASA corregido	1+2	Recuento	29	43	72
		Frecuencia esperada	34,5	37,5	72,0
		% dentro de ASA corregido	40,3%	59,7%	100,0%
	3+4	Recuento	18	8	26
		Frecuencia esperada	12,5	13,5	26,0
		% dentro de ASA corregido	69,2%	30,8%	100,0%
Total	Recuento	47	51	98	
	Frecuencia esperada	47,0	51,0	98,0	
	% dentro de ASA corregido	48,0%	52,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,416 ^a	1	,011		
Corrección por continuidad ^b	5,308	1	,021		
Razón de verosimilitudes	6,523	1	,011		
Estadístico exacto de Fisher				,013	,010
Asociación lineal por lineal	6,350	1	,012		
N de casos válidos	98				

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para ASA corregido (1+2 / 3+4)	,300	,115	,780
Para la cohorte Perforado = T4 Control	,582	,398	,851
Para la cohorte Perforado = T4a Perforado	1,941	1,058	3,561
N de casos válidos	98		

ASA corregido control vs infiltrante

Tabla de contingencia ASA corregido * Perforado

		Perforado		Total	
		T4 Control	T4b Infiltrante		
ASA corregido	1+2	Recuento	29	45	74
		Frecuencia esperada	36,2	37,8	74,0
		% dentro de ASA corregido	39,2%	60,8%	100,0%
	3+4	Recuento	18	4	22
		Frecuencia esperada	10,8	11,2	22,0
		% dentro de ASA corregido	81,8%	18,2%	100,0%
Total	Recuento	47	49	96	
	Frecuencia esperada	47,0	49,0	96,0	
	% dentro de ASA corregido	49,0%	51,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12,332 ^a	1	,000		
Corrección por continuidad ^b	10,685	1	,001		
Razón de verosimilitudes	13,082	1	,000		
Estadístico exacto de Fisher				,001	,000
Asociación lineal por lineal	12,204	1	,000		
N de casos válidos	96				

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para ASA corregido (1+2 / 3+4)	,143	,044	,466
Para la cohorte Perforado = T4 Control	,479	,339	,677
Para la cohorte Perforado = T4b Infiltrante	3,345	1,353	8,268
N de casos válidos	96		

ASA corregido control vs obstruido

Tabla de contingencia ASA corregido * Perforado

		Perforado		Total	
		T4 Control	T4 Obstruido		
ASA corregido	1+2	Recuento	29	39	68
		Frecuencia esperada	31,6	36,4	68,0
		% dentro de ASA corregido	42,6%	57,4%	100,0%
	3+4	Recuento	18	15	33
		Frecuencia esperada	15,4	17,6	33,0
		% dentro de ASA corregido	54,5%	45,5%	100,0%
Total	Recuento	47	54	101	
	Frecuencia esperada	47,0	54,0	101,0	
	% dentro de ASA corregido	46,5%	53,5%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,264 ^a	1	,261		
Corrección por continuidad ^b	,831	1	,362		
Razón de verosimilitudes	1,264	1	,261		
Estadístico exacto de Fisher				,293	,181
Asociación lineal por lineal	1,252	1	,263		
N de casos válidos	101				

ASA corregido perforado vs infiltrante

Tabla de contingencia ASA corregido * Perforado

		Perforado		Total	
		T4a Perforado	T4b Infiltrante		
ASA corregido	1+2	Recuento	43	45	88
		Frecuencia esperada	44,9	43,1	88,0
		% dentro de ASA corregido	48,9%	51,1%	100,0%
	3+4	Recuento	8	4	12
		Frecuencia esperada	6,1	5,9	12,0
		% dentro de ASA corregido	66,7%	33,3%	100,0%
Total	Recuento	51	49	100	
	Frecuencia esperada	51,0	49,0	100,0	
	% dentro de ASA corregido	51,0%	49,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,339 ^a	1	,247		
Corrección por continuidad ^b	,722	1	,396		
Razón de verosimilitudes	1,365	1	,243		
Estadístico exacto de Fisher				,358	,198
Asociación lineal por lineal	1,326	1	,250		
N de casos válidos	100				

ASA corregido perforado vs obstruido

Tabla de contingencia ASA corregido * Perforado

		Perforado		Total	
		T4a Perforado	T4 Obstruido		
ASA corregido	1+2	Recuento	43	39	82
		Frecuencia esperada	39,8	42,2	82,0
		% dentro de ASA corregido	52,4%	47,6%	100,0%
	3+4	Recuento	8	15	23
		Frecuencia esperada	11,2	11,8	23,0
		% dentro de ASA corregido	34,8%	65,2%	100,0%
Total	Recuento	51	54	105	
	Frecuencia esperada	51,0	54,0	105,0	
	% dentro de ASA corregido	48,6%	51,4%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,242 ^a	1	,134		
Corrección por continuidad ^b	1,591	1	,207		
Razón de verosimilitudes	2,274	1	,132		
Estadístico exacto de Fisher				,161	,103
Asociación lineal por lineal	2,220	1	,136		
N de casos válidos	105				

ASA corregido infiltrante vs obstruido

Tabla de contingencia ASA corregido * Perforado

		Perforado		Total	
		T4b Infiltrante	T4 Obstruido		
ASA corregido	1+2	Recuento	45	39	84
		Frecuencia esperada	40,0	44,0	84,0
		% dentro de ASA corregido	53,6%	46,4%	100,0%
	3+4	Recuento	4	15	19
		Frecuencia esperada	9,0	10,0	19,0
		% dentro de ASA corregido	21,1%	78,9%	100,0%
Total	Recuento	49	54	103	
	Frecuencia esperada	49,0	54,0	103,0	
	% dentro de ASA corregido	47,6%	52,4%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,570 ^a	1	,010		
Corrección por continuidad ^b	5,331	1	,021		
Razón de verosimilitudes	6,969	1	,008		
Estadístico exacto de Fisher				,012	,009
Asociación lineal por lineal	6,506	1	,011		
N de casos válidos	103				

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para ASA corregido (1+2 / 3+4)	4,327	1,325	14,129
Para la cohorte Perforado = T4b Infiltrante	2,545	1,042	6,216
Para la cohorte Perforado = T4 Obstruido	,588	,424	,815
N de casos válidos	103		

7.-Localización.

El estudio de la localización tumoral mostró diferencias significativas entre los grupos. Al comparar entre grupos encontramos que los tumores perforados son más frecuentes en el lado izquierdo cuando los comparamos con el grupo control, que los infiltrantes predominan en el lado derecho con respecto a los perforados y no encontramos diferencia en el resto de las localizaciones.

Tabla de contingencia Localización D/I * Perforado

		Perforado				Total
		T4 Control	T4a Perforado	T4b Infiltrante	T4 Obstruido	
Localización D/I	derecho					
	esperada	18	7	18	14	57
	Frecuencia	13,3	14,5	13,9	15,3	57,0
	% dentro de Localización D/I	31,6%	12,3%	31,6%	24,6%	100,0%
Localización D/I	izquierdo					
	esperada	29	44	31	40	144
	Frecuencia	33,7	36,5	35,1	38,7	144,0
	% dentro de Localización D/I	20,1%	30,6%	21,5%	27,8%	100,0%
Total	esperada	47	51	49	54	201
	Frecuencia	47,0	51,0	49,0	54,0	201,0
	% dentro de Localización D/I	23,4%	25,4%	24,4%	26,9%	100,0%
	Localización D/I					

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9,510 ^a	3	,023
Razón de verosimilitudes	10,118	3	,018
Asociación lineal por lineal	,198	1	,656
N de casos válidos	201		

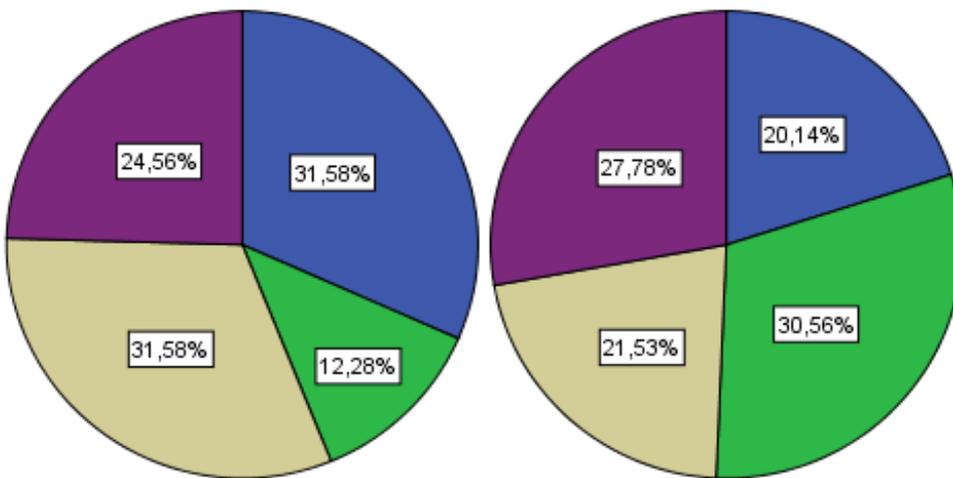
Localización D/I

derecho

izquierdo

Perforado

- T4 Control
- T4a Perforado
- T4b Infiltrante
- T4 Obstruido



Localización control vs perforado

Tabla de contingencia Localización D/I * Perforado

		Perforado		Total
		T4 Control	T4a Perforado	
Localización D/I	Recuento	18	7	25
	derecho			
	Frecuencia esperada	12,0	13,0	25,0
	% dentro de Localización	72,0%	28,0%	100,0%
	D/I			
	Recuento	29	44	73
	izquierdo			
	Frecuencia esperada	35,0	38,0	73,0
	% dentro de Localización	39,7%	60,3%	100,0%
Total	D/I			
	Recuento	47	51	98
	Frecuencia esperada	47,0	51,0	98,0
	% dentro de Localización	48,0%	52,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,772 ^a	1	,005		
Corrección por continuidad ^b	6,533	1	,011		
Razón de verosimilitudes	7,951	1	,005		
Estadístico exacto de Fisher				,010	,005
Asociación lineal por lineal	7,693	1	,006		
N de casos válidos	98				

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Localización D/I (derecho / izquierdo)	3,901	1,448	10,510
Para la cohorte Perforado = T4 Control	1,812	1,247	2,633
Para la cohorte Perforado = T4a Perforado	,465	,241	,895
N de casos válidos	98		

Localización control vs infiltrante

Tabla de contingencia Localización D/I * Perforado

		Perforado		Total	
		T4 Control	T4b Infiltrante		
Localización D/I	derecho				
		Recuento	18	18	36
		Frecuencia esperada	17,6	18,4	36,0
		% dentro de Localización	50,0%	50,0%	100,0%
		D/I			
		Recuento	29	31	60
Total	izquierdo				
		Frecuencia esperada	29,4	30,6	60,0
		% dentro de Localización	48,3%	51,7%	100,0%
	D/I				
	Recuento	47	49	96	
	Frecuencia esperada	47,0	49,0	96,0	
	% dentro de Localización	49,0%	51,0%	100,0%	
	D/I				

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,025 ^a	1	,874		
Corrección por continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,025	1	,874		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,521
Asociación lineal por lineal	,025	1	,875		
N de casos válidos	96				

Localización control vs obstruido

Tabla de contingencia Localización D/I * Perforado

		Perforado		Total
		T4 Control	T4 Obstruido	
Localización D/I	derecho			
	Recuento	18	14	32
	Frecuencia esperada	14,9	17,1	32,0
	% dentro de Localización	56,3%	43,8%	100,0%
	D/I			
	Recuento	29	40	69
izquierdo	Frecuencia esperada	32,1	36,9	69,0
	% dentro de Localización	42,0%	58,0%	100,0%
	D/I			
Total	Recuento	47	54	101
	Frecuencia esperada	47,0	54,0	101,0
	% dentro de Localización	46,5%	53,5%	100,0%
	D/I			

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,777 ^a	1	,183		
Corrección por continuidad ^b	1,251	1	,263		
Razón de verosimilitudes	1,777	1	,183		
Estadístico exacto de Fisher				,204	,132
Asociación lineal por lineal	1,759	1	,185		
N de casos válidos	101				

Localización perforado vs infiltrante

Tabla de contingencia Localización D/I * Perforado

		Perforado		Total	
		T4a Perforado	T4b Infiltrante		
Localización D/I	derecho	Recuento	7	18	25
		Frecuencia esperada	12,8	12,3	25,0
		% dentro de Localización	28,0%	72,0%	100,0%
	izquierdo	D/I			
		Recuento	44	31	75
		Frecuencia esperada	38,3	36,8	75,0
	Total	% dentro de Localización	58,7%	41,3%	100,0%
		D/I			
		Recuento	51	49	100
	Frecuencia esperada	51,0	49,0	100,0	
	% dentro de Localización	51,0%	49,0%	100,0%	
	D/I				

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,056 ^a	1	,008		
Corrección por continuidad ^b	5,882	1	,015		
Razón de verosimilitudes	7,234	1	,007		
Estadístico exacto de Fisher				,011	,007
Asociación lineal por lineal	6,986	1	,008		
N de casos válidos	100				

Localización perforado vs obstruido

Tabla de contingencia Localización D/I * Perforado

		Perforado		Total	
		T4a Perforado	T4 Obstruido		
Localización D/I	derecho	Recuento	7	14	21
		Frecuencia esperada	10,2	10,8	21,0
		% dentro de Localización	33,3%	66,7%	100,0%
	izquierdo	D/I			
		Recuento	44	40	84
		Frecuencia esperada	40,8	43,2	84,0
		% dentro de Localización	52,4%	47,6%	100,0%
	Total	D/I			
		Recuento	51	54	105
Frecuencia esperada		51,0	54,0	105,0	
% dentro de Localización		48,6%	51,4%	100,0%	
	D/I				

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,440 ^a	1	,118		
Corrección por continuidad ^b	1,737	1	,188		
Razón de verosimilitudes	2,483	1	,115		
Estadístico exacto de Fisher				,146	,093
Asociación lineal por lineal	2,417	1	,120		
N de casos válidos	105				

Localización infiltrante vs obstruido

Tabla de contingencia Localización D/I * Perforado

		Perforado		Total	
		T4b Infiltrante	T4 Obstruido		
Localización D/I	derecho	Recuento	18	14	32
		Frecuencia esperada	15,2	16,8	32,0
		% dentro de Localización	56,3%	43,8%	100,0%
	izquierdo	Recuento	31	40	71
		Frecuencia esperada	33,8	37,2	71,0
		% dentro de Localización	43,7%	56,3%	100,0%
Total	D/I				
	Recuento	49	54	103	
	Frecuencia esperada	49,0	54,0	103,0	
	% dentro de Localización	47,6%	52,4%	100,0%	
D/I					

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,401 ^a	1	,236		
Corrección por continuidad ^b	,942	1	,332		
Razón de verosimilitudes	1,402	1	,236		
Estadístico exacto de Fisher				,289	,166
Asociación lineal por lineal	1,388	1	,239		
N de casos válidos	103				

8.-Diferenciación

El estudio entre los grupos demostró diferencias significativas en la diferenciación tumoral. El análisis entre grupos mostró diferencias entre todos los grupos entre sí. De forma que las proporciones diferenciados/indiferenciados nos permiten establecer una graduación desde los más diferenciados hasta los más indiferenciados de la siguiente manera: Perforados 49/2, controles 37/10, , obstruidos 17/30 e infiltrantes 3/39.

Tabla de contingencia Diferenciación tumoral * Perforado

		Perforado				Total
		T4 Control	T4a Perforado	T4b Infiltrante	T4 Obstruido	
Diferenciación tumoral	Recuento	37	49	33	39	158
	Frecuencia esperada	39,7	43,1	35,5	39,7	158,0
	bien diferenciado % dentro de Diferenciación tumoral	23,4%	31,0%	20,9%	24,7%	100,0%
	Recuento	10	2	9	8	29
	Frecuencia esperada	7,3	7,9	6,5	7,3	29,0
	indiferenciado % dentro de Diferenciación tumoral	34,5%	6,9%	31,0%	27,6%	100,0%
	Recuento	47	51	42	47	187
	Frecuencia esperada	47,0	51,0	42,0	47,0	187,0
	Total % dentro de Diferenciación tumoral	25,1%	27,3%	22,5%	25,1%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,624 ^a	3	,054
Razón de verosimilitudes	9,292	3	,026
Asociación lineal por lineal	,046	1	,829
N de casos válidos	187		

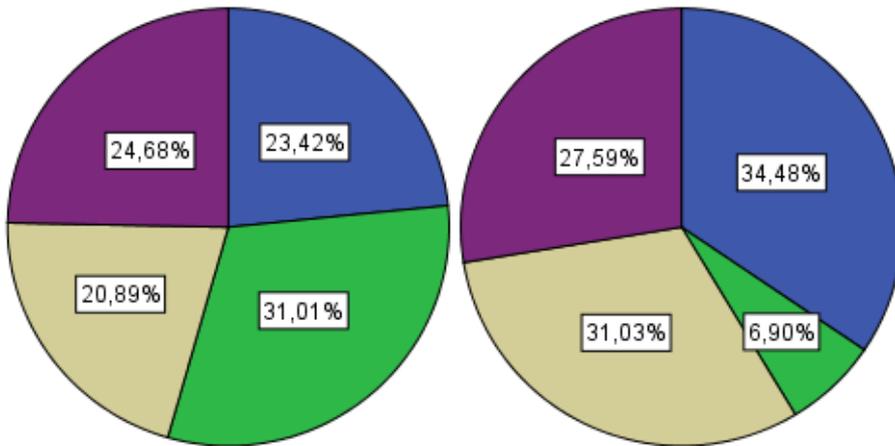
Diferenciación tumoral

bien diferenciado

indiferenciado

Perforado

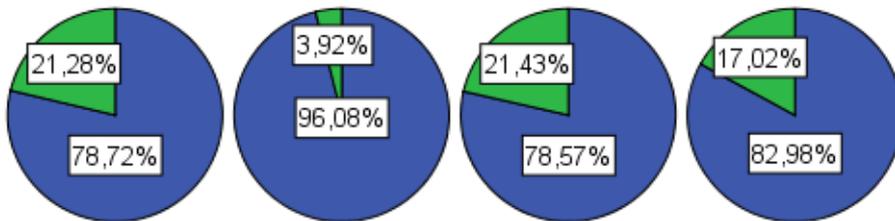
- T4 Control
- T4a Perforado
- T4b Infiltrante
- T4 Obstruido



Perforado

T4 Control T4a Perforado T4b Infiltrante T4 Obstruido

Diferenciación tumoral
■ bien diferenciado
■ indiferenciado



Diferenciación control vs perforado

Tabla de contingencia Diferenciación tumoral * Perforado

			Perforado		Total
			T4 Control	T4a Perforado	
Diferenciación tumoral	bien diferenciado	Recuento	37	49	86
		Frecuencia esperada	41,2	44,8	86,0
		% dentro de Diferenciación tumoral	43,0%	57,0%	100,0%
	indiferenciado	Recuento	10	2	12
		Frecuencia esperada	5,8	6,2	12,0
		% dentro de Diferenciación tumoral	83,3%	16,7%	100,0%
Total	Recuento	47	51	98	
	Frecuencia esperada	47,0	51,0	98,0	
	% dentro de Diferenciación tumoral	48,0%	52,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,856 ^a	1	,009		
Corrección por continuidad ^b	5,336	1	,021		
Razón de verosimilitudes	7,339	1	,007		
Estadístico exacto de Fisher				,012	,009
Asociación lineal por lineal	6,786	1	,009		
N de casos válidos	98				

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Diferenciación tumoral (bien diferenciado / indiferenciado)	,151	,031	,731
Para la cohorte Perforado = T4 Control	,516	,363	,733
Para la cohorte Perforado = T4a Perforado	3,419	,952	12,276
N de casos válidos	98		

Diferenciación control vs infiltrante

Tabla de contingencia Diferenciación tumoral * Perforado

		Perforado		Total	
		T4 Control	T4b Infiltrante		
Diferenciación tumoral	bien diferenciado	Recuento	37	33	70
		Frecuencia esperada	37,0	33,0	70,0
		% dentro de	52,9%	47,1%	100,0%
	indiferenciado	Recuento	10	9	19
		Frecuencia esperada	10,0	9,0	19,0
		% dentro de	52,6%	47,4%	100,0%
	Total	Recuento	47	42	89
		Frecuencia esperada	47,0	42,0	89,0
		% dentro de	52,8%	47,2%	100,0%
		Diferenciación tumoral			

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,000 ^a	1	,986		
Corrección por continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,000	1	,986		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,594
Asociación lineal por lineal	,000	1	,986		
N de casos válidos	89				

Diferenciación control vs obstruidos

Tabla de contingencia Diferenciación tumoral * Perforado

			Perforado		Total
			T4 Control	T4 Obstruido	
Diferenciación tumoral	bien diferenciado	Recuento	37	39	76
		Frecuencia esperada	38,0	38,0	76,0
		% dentro de Diferenciación tumoral	48,7%	51,3%	100,0%
	indiferenciado	Recuento	10	8	18
		Frecuencia esperada	9,0	9,0	18,0
		% dentro de Diferenciación tumoral	55,6%	44,4%	100,0%
Total	Recuento	47	47	94	
	Frecuencia esperada	47,0	47,0	94,0	
	% dentro de Diferenciación tumoral	50,0%	50,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,275 ^a	1	,600		
Corrección por continuidad ^b	,069	1	,793		
Razón de verosimilitudes	,275	1	,600		
Estadístico exacto de Fisher				,794	,397
Asociación lineal por lineal	,272	1	,602		
N de casos válidos	94				

Diferenciación perforado vs infiltrante

Tabla de contingencia Diferenciación tumoral * Perforado

		Perforado		Total	
		T4a Perforado	T4b Infiltrante		
Diferenciación tumoral	bien diferenciado	Recuento	49	33	82
		Frecuencia esperada	45,0	37,0	82,0
		% dentro de Diferenciación tumoral	59,8%	40,2%	100,0%
	indiferenciado	Recuento	2	9	11
		Frecuencia esperada	6,0	5,0	11,0
		% dentro de Diferenciación tumoral	18,2%	81,8%	100,0%
Total	Recuento	51	42	93	
	Frecuencia esperada	51,0	42,0	93,0	
	% dentro de Diferenciación tumoral	54,8%	45,2%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,769 ^a	1	,009		
Corrección por continuidad ^b	5,194	1	,023		
Razón de verosimilitudes	7,088	1	,008		
Estadístico exacto de Fisher				,020	,011
Asociación lineal por lineal	6,696	1	,010		
N de casos válidos	93				

Diferenciación perforado vs obstruido

Tabla de contingencia Diferenciación tumoral * Perforado

		Perforado		Total	
		T4a Perforado	T4 Obstruido		
Diferenciación tumoral	bien diferenciado	Recuento	49	39	88
		Frecuencia esperada	45,8	42,2	88,0
		% dentro de Diferenciación tumoral	55,7%	44,3%	100,0%
	indiferenciado	Recuento	2	8	10
		Frecuencia esperada	5,2	4,8	10,0
		% dentro de Diferenciación tumoral	20,0%	80,0%	100,0%
Total	Recuento	51	47	98	
	Frecuencia esperada	51,0	47,0	98,0	
	% dentro de Diferenciación tumoral	52,0%	48,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,581 ^a	1	,032		
Corrección por continuidad ^b	3,263	1	,071		
Razón de verosimilitudes	4,830	1	,028		
Estadístico exacto de Fisher				,045	,034
Asociación lineal por lineal	4,534	1	,033		
N de casos válidos	98				

Diferenciación infiltrantes vs obstruido

Tabla de contingencia Diferenciación tumoral * Perforado

		Perforado		Total	
		T4b Infiltrante	T4 Obstruido		
Diferenciación tumoral	Recuento	33	39	72	
	bien diferenciado	Frecuencia esperada	34,0	38,0	72,0
	% dentro de Diferenciación tumoral	45,8%	54,2%	100,0%	
	Recuento	9	8	17	
	indiferenciado	Frecuencia esperada	8,0	9,0	17,0
	% dentro de Diferenciación tumoral	52,9%	47,1%	100,0%	
Total	Recuento	42	47	89	
	Frecuencia esperada	42,0	47,0	89,0	
	% dentro de Diferenciación tumoral	47,2%	52,8%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,279 ^a	1	,597		
Corrección por continuidad ^b	,067	1	,796		
Razón de verosimilitudes	,278	1	,598		
Estadístico exacto de Fisher				,788	,397
Asociación lineal por lineal	,276	1	,600		
N de casos válidos	89				

9.-Histología

Tabla de contingencia Histología tumoral * Perforado

			Perforado		Total
			T4b Infiltrante	T4 Obstruido	
Histología tumoral	adenocarcinoma	Recuento	39	47	86
		Frecuencia esperada	40,9	45,1	86,0
		% dentro de Histología tumoral	45,3%	54,7%	100,0%
	mucosecretor	Recuento	7	6	13
		Frecuencia esperada	6,2	6,8	13,0
		% dentro de Histología tumoral	53,8%	46,2%	100,0%
	células en anillo de sello	Recuento	3	0	3
		Frecuencia esperada	1,4	1,6	3,0
		% dentro de Histología tumoral	100,0%	0,0%	100,0%
	adenocarcinoma escamosos	Recuento	0	1	1
		Frecuencia esperada	,5	,5	1,0
		% dentro de Histología tumoral	0,0%	100,0%	100,0%
	Total	Recuento	49	54	103
		Frecuencia esperada	49,0	54,0	103,0
		% dentro de Histología tumoral	47,6%	52,4%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,589 ^a	3	,204
Razón de verosimilitudes	6,125	3	,106
Asociación lineal por lineal	,870	1	,351
N de casos válidos	103		

Histología tumoral

Perforado

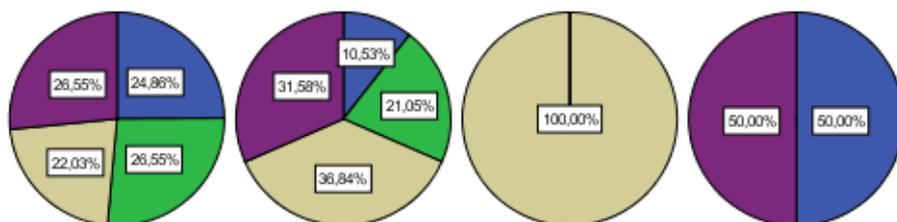
- T4 Control
- T4a Perforado
- T4b Infiltrante
- T4 Obstruido

adenocarcinoma

mucoscretor

células en anillo de sello

adenocarcinoma escamosos



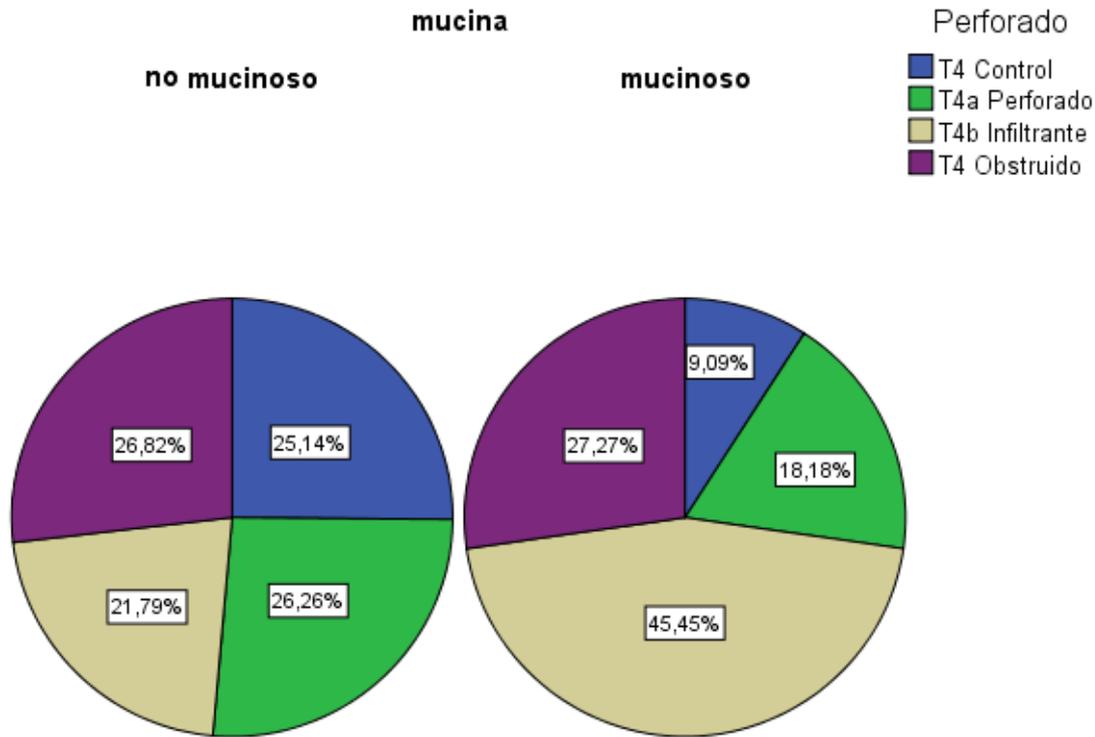
Mucina

Tabla de contingencia mucina * Perforado

		Perforado				Total
		T4 Control	T4a Perforado	T4b Infiltrante	T4 Obstruido	
no mucinoso	Recuento	45	47	39	48	179
	Frecuencia esperada	41,9	45,4	43,6	48,1	179,0
	% dentro de mucina	25,1%	26,3%	21,8%	26,8%	100,0%
mucinoso	Recuento	2	4	10	6	22
	Frecuencia esperada	5,1	5,6	5,4	5,9	22,0
	% dentro de mucina	9,1%	18,2%	45,5%	27,3%	100,0%
Total	Recuento	47	51	49	54	201
	Frecuencia esperada	47,0	51,0	49,0	54,0	201,0
	% dentro de mucina	23,4%	25,4%	24,4%	26,9%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,165 ^a	3	,067
Razón de verosimilitudes	6,992	3	,072
Asociación lineal por lineal	2,569	1	,109
N de casos válidos	201		



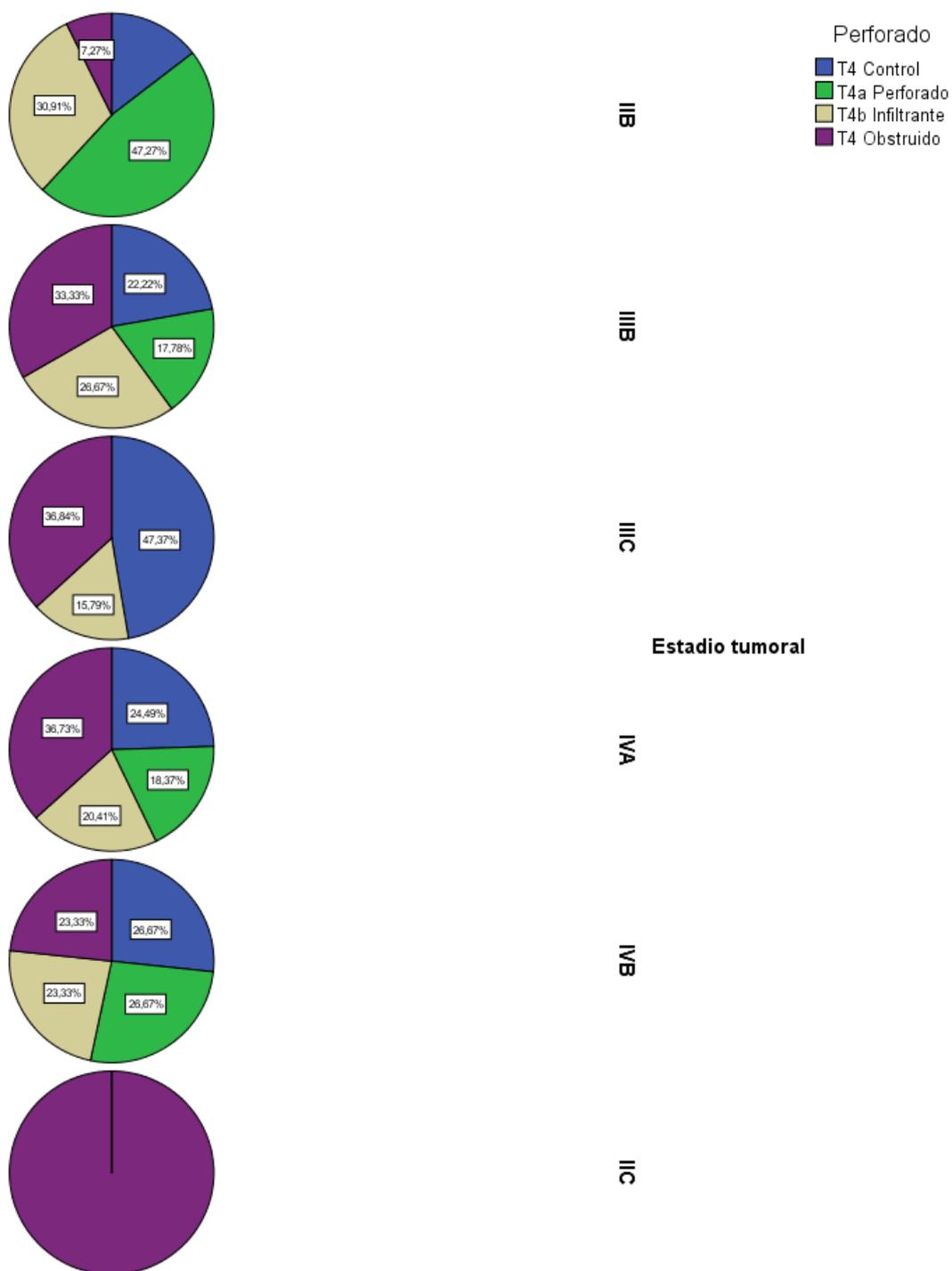
10.- Estadio tumoral

Tabla de contingencia Estadio tumoral * Perforado

		Perforado				Total
		T4 Control	T4a Perforado	T4b Infiltrante	T4 Obstruido	
Estadio tumoral	Recuento	8	26	17	4	55
	IIB Frecuencia esperada	12,9	14,0	13,4	14,8	55,0
	IIB % dentro de Estadio tumoral	14,5%	47,3%	30,9%	7,3%	100,0%
	Recuento	10	8	12	15	45
	IIIB Frecuencia esperada	10,5	11,4	11,0	12,1	45,0
	IIIB % dentro de Estadio tumoral	22,2%	17,8%	26,7%	33,3%	100,0%
	Recuento	9	0	3	7	19
	IIIC Frecuencia esperada	4,4	4,8	4,6	5,1	19,0
	IIIC % dentro de Estadio tumoral	47,4%	0,0%	15,8%	36,8%	100,0%
	Recuento	12	9	10	18	49
	IVA Frecuencia esperada	11,5	12,4	11,9	13,2	49,0
	IVA % dentro de Estadio tumoral	24,5%	18,4%	20,4%	36,7%	100,0%
	Recuento	8	8	7	7	30
	IVB Frecuencia esperada	7,0	7,6	7,3	8,1	30,0
	IVB % dentro de Estadio tumoral	26,7%	26,7%	23,3%	23,3%	100,0%
	Recuento	0	0	0	3	3
	IIC Frecuencia esperada	,7	,8	,7	,8	3,0
	IIC % dentro de Estadio tumoral	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
Total	Recuento	47	51	49	54	201
	Frecuencia esperada	47,0	51,0	49,0	54,0	201,0
	% dentro de Estadio tumoral	23,4%	25,4%	24,4%	26,9%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	45,219 ^a	15	,000
Razón de verosimilitudes	50,013	15	,000
Asociación lineal por lineal	1,819	1	,177
N de casos válidos	201		



11.-Estadio favorable/desfavorable. El estudio del estadio de presentación demostró diferencias significativas entre los grupos, de manera que de presentación más favorable a más desfavorable, los tumores se situarían: perforados 34/17, infiltrantes 29/20, controles 18/29 y obstruidos 19/35. Esta gradación se mantuvo cuando analizamos el estadio por una supervivencia mayor o menor del 30% a los 5 años con los datos del SEER.

Tabla de contingencia Estadio favorable/desfavorable * Perforado

		Perforado				Total
		T4 Control	T4a Perforado	T4b Infiltrante	T4 Obstruido	
Estadio favorable	Recuento	18	34	29	19	100
	Frecuencia esperada	23,4	25,4	24,4	26,9	100,0
	% dentro de Estadio favorable/desfavorable	18,0%	34,0%	29,0%	19,0%	100,0%
	Recuento	29	17	20	35	101
	Frecuencia esperada	23,6	25,6	24,6	27,1	101,0
	% dentro de Estadio favorable/desfavorable	28,7%	16,8%	19,8%	34,7%	100,0%
Total	Recuento	47	51	49	54	201
	Frecuencia esperada	47,0	51,0	49,0	54,0	201,0
	% dentro de Estadio favorable/desfavorable	23,4%	25,4%	24,4%	26,9%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	14,630 ^a	3	,002
Razón de verosimilitudes	14,845	3	,002
Asociación lineal por lineal	,518	1	,472
N de casos válidos	201		

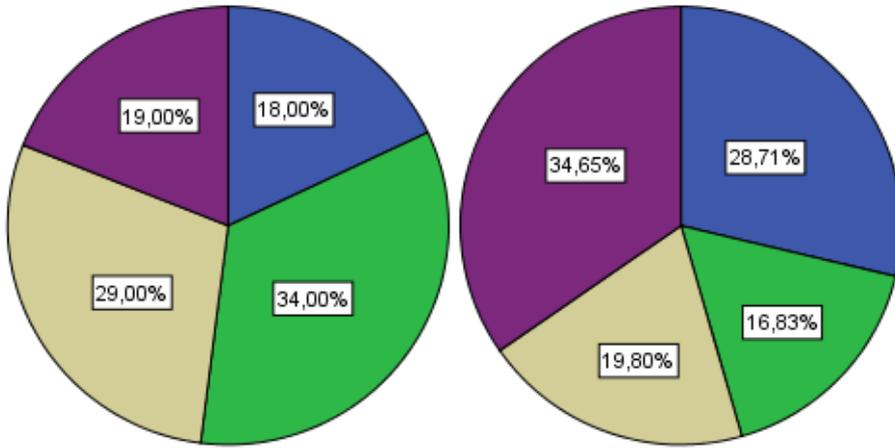
Estadio favorable/desfavorable

favorable

desfavorable

Perforado

- T4 Control
- T4a Perforado
- T4b Infiltrante
- T4 Obstruido



Perforado

T4 Control

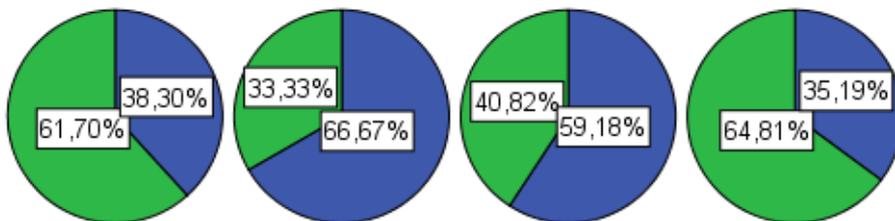
T4a Perforado

T4b Infiltrante

T4 Obstruido

Estadio favorable/desfavorable

- favorable
- desfavorable



Estadio favorable/desfavorable control vs perforado

Tabla de contingencia Estadio favorable/desfavorable * Perforado

		Perforado		Total	
		T4 Control	T4a Perforado		
Estadio favorable/desfavorable	favorable	Recuento	18	34	52
		Frecuencia esperada	24,9	27,1	52,0
		% dentro de Estadio favorable/desfavorable	34,6%	65,4%	100,0%
	desfavorable	Recuento	29	17	46
		Frecuencia esperada	22,1	23,9	46,0
		% dentro de Estadio favorable/desfavorable	63,0%	37,0%	100,0%
Total		Recuento	47	51	98
		Frecuencia esperada	47,0	51,0	98,0
		% dentro de Estadio favorable/desfavorable	48,0%	52,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,903 ^a	1	,005		
Corrección por continuidad ^b	6,805	1	,009		
Razón de verosimilitudes	8,007	1	,005		
Estadístico exacto de Fisher				,008	,004
Asociación lineal por lineal	7,823	1	,005		
N de casos válidos	98				

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Estadio favorable/desfavorable (favorable / desfavorable)	,310	,136	,710
Para la cohorte Perforado = T4 Control	,549	,356	,848
Para la cohorte Perforado = T4a Perforado	1,769	1,155	2,709
N de casos válidos	98		

Estadio favorable /desfavorable control vs infiltrante

Tabla de contingencia Estadio favorable/desfavorable * Perforado

			Perforado		Total
			T4 Control	T4b Infiltrante	
Estadio favorable/desfavorable	favorable	Recuento	18	29	47
		Frecuencia esperada	23,0	24,0	47,0
		% dentro de Estadio favorable/desfavorable	38,3%	61,7%	100,0%
	desfavorable	Recuento	29	20	49
		Frecuencia esperada	24,0	25,0	49,0
		% dentro de Estadio favorable/desfavorable	59,2%	40,8%	100,0%
	Total	Recuento	47	49	96
		Frecuencia esperada	47,0	49,0	96,0
		% dentro de Estadio favorable/desfavorable	49,0%	51,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,188 ^a	1	,041		
Corrección por continuidad ^b	3,394	1	,065		
Razón de verosimilitudes	4,219	1	,040		
Estadístico exacto de Fisher				,045	,032
Asociación lineal por lineal	4,144	1	,042		
N de casos válidos	96				

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Estadio favorable/desfavorable (favorable / desfavorable)	,428	,189	,971
Para la cohorte Perforado = T4 Control	,647	,421	,996
Para la cohorte Perforado = T4b Infiltrante	1,512	1,008	2,268
N de casos válidos	96		

Estadio favorable/desfavorable control vs obstruido

Tabla de contingencia Estadio favorable/desfavorable * Perforado

			Perforado		Total
			T4 Control	T4 Obstruido	
Estadio favorable/desfavorable	favorable	Recuento	18	19	37
		Frecuencia esperada	17,2	19,8	37,0
		% dentro de Estadio favorable/desfavorable	48,6%	51,4%	100,0%
	desfavorable	Recuento	29	35	64
		Frecuencia esperada	29,8	34,2	64,0
		% dentro de Estadio favorable/desfavorable	45,3%	54,7%	100,0%
Total		Recuento	47	54	101
		Frecuencia esperada	47,0	54,0	101,0
		% dentro de Estadio favorable/desfavorable	46,5%	53,5%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,105 ^a	1	,746		
Corrección por continuidad ^b	,014	1	,907		
Razón de verosimilitudes	,105	1	,746		
Estadístico exacto de Fisher				,837	,453
Asociación lineal por lineal	,104	1	,747		
N de casos válidos	101				

Estadio favorable/desfavorable perforado vs infiltrante

Tabla de contingencia Estadio favorable/desfavorable * Perforado

		Perforado		Total	
		T4a Perforado	T4b Infiltrante		
Estadio favorable/desfavorable	favorable	Recuento	34	29	63
		Frecuencia esperada	32,1	30,9	63,0
		% dentro de Estadio favorable/desfavorable	54,0%	46,0%	100,0%
	desfavorable	Recuento	17	20	37
		Frecuencia esperada	18,9	18,1	37,0
		% dentro de Estadio favorable/desfavorable	45,9%	54,1%	100,0%
Total		Recuento	51	49	100
		Frecuencia esperada	51,0	49,0	100,0
		% dentro de Estadio favorable/desfavorable	51,0%	49,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,600 ^a	1	,438		
Corrección por continuidad ^b	,322	1	,570		
Razón de verosimilitudes	,601	1	,438		
Estadístico exacto de Fisher				,535	,285
Asociación lineal por lineal	,594	1	,441		
N de casos válidos	100				

Estadio favorable/desfavorable perforado vs obstruido

Tabla de contingencia Estadio favorable/desfavorable * Perforado

		Perforado		Total	
		T4a Perforado	T4 Obstruido		
Estadio favorable/desfavorable	favorable	Recuento	34	19	53
		Frecuencia esperada	25,7	27,3	53,0
		% dentro de Estadio favorable/desfavorable	64,2%	35,8%	100,0%
	desfavorable	Recuento	17	35	52
		Frecuencia esperada	25,3	26,7	52,0
		% dentro de Estadio favorable/desfavorable	32,7%	67,3%	100,0%
Total		Recuento	51	54	105
		Frecuencia esperada	51,0	54,0	105,0
		% dentro de Estadio favorable/desfavorable	48,6%	51,4%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	10,399 ^a	1	,001		
Corrección por continuidad ^b	9,178	1	,002		
Razón de verosimilitudes	10,580	1	,001		
Estadístico exacto de Fisher				,002	,001
Asociación lineal por lineal	10,300	1	,001		
N de casos válidos	105				

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Estadio favorable/desfavorable (favorable / desfavorable)	3,684	1,644	8,255
Para la cohorte Perforado = T4a Perforado	1,962	1,265	3,043
Para la cohorte Perforado = T4 Obstruido	,533	,355	,800
N de casos válidos	105		

Estadio favorable/desfavorable infiltrante vs obstruido

Tabla de contingencia Estadio favorable/desfavorable * Perforado

		Perforado		Total
		T4b	T4	
		Infiltrante	Obstruido	
Estadio favorable	Recuento	29	19	48
	Frecuencia esperada	22,8	25,2	48,0
	% dentro de Estadio favorable/desfavorable	60,4%	39,6%	100,0%
Estadio desfavorable	Recuento	20	35	55
	Frecuencia esperada	26,2	28,8	55,0
	% dentro de Estadio favorable/desfavorable	36,4%	63,6%	100,0%
Total	Recuento	49	54	103
	Frecuencia esperada	49,0	54,0	103,0
	% dentro de Estadio favorable/desfavorable	47,6%	52,4%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,946 ^a	1	,015		
Corrección por continuidad ^b	5,020	1	,025		
Razón de verosimilitudes	5,999	1	,014		
Estadístico exacto de Fisher				,018	,012
Asociación lineal por lineal	5,888	1	,015		
N de casos válidos	103				

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Estadio favorable/desfavorable (favorable / desfavorable)	2,671	1,203	5,931
Para la cohorte Perforado = T4b Infiltrante	1,661	1,094	2,523
Para la cohorte Perforado = T4 Obstruido	,622	,416	,930
N de casos válidos	103		

Estadio SEER 50%-30%

Tabla de contingencia Tramos SEER 50/30 * Perforado

		Perforado				Total	
		T4 Control	T4a Perforado	T4b Infiltrante	T4 Obstruido		
Tramos SEER 50/30	> 50%	Recuento	8	26	17	4	55
		Frecuencia esperada	12,9	14,0	13,4	14,8	55,0
		% dentro de Tramos SEER 50/30	14,5%	47,3%	30,9%	7,3%	100,0%
	50- 30%	Recuento	10	8	12	18	48
		Frecuencia esperada	11,2	12,2	11,7	12,9	48,0
		% dentro de Tramos SEER 50/30	20,8%	16,7%	25,0%	37,5%	100,0%
	<30%	Recuento	29	17	20	32	98
		Frecuencia esperada	22,9	24,9	23,9	26,3	98,0
		% dentro de Tramos SEER 50/30	29,6%	17,3%	20,4%	32,7%	100,0%
Total		Recuento	47	51	49	54	201
		Frecuencia esperada	47,0	51,0	49,0	54,0	201,0
		% dentro de Tramos SEER 50/30	23,4%	25,4%	24,4%	26,9%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	30,609 ^a	6	,000
Razón de verosimilitudes	32,059	6	,000
Asociación lineal por lineal	1,156	1	,282
N de casos válidos	201		

Tramos SEER 50/30

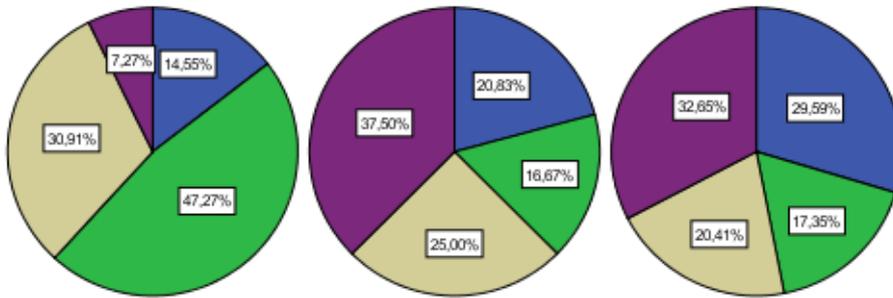
> 50%

50-30%

<30%

Perforado

- T4 Control
- T4a Perforado
- T4b Infiltrante
- T4 Obstruido



Estadio SEER < 30%

Tabla de contingencia Tramos SEER 30% * Perforado

		Perforado				Total	
		T4 Control	T4a Perforado	T4b Infiltrante	T4 Obstruido		
Tramos SEER 30%	Recuento	18	34	29	22	103	
	SEER > 30%	Frecuencia esperada	24,1	26,1	25,1	27,7	103,0
	% dentro de Tramos SEER 30%	17,5%	33,0%	28,2%	21,4%	100,0%	
Tramos SEER < 30%	Recuento	29	17	20	32	98	
	SEER < 30%	Frecuencia esperada	22,9	24,9	23,9	26,3	98,0
	% dentro de Tramos SEER 30%	29,6%	17,3%	20,4%	32,7%	100,0%	
Total	Recuento	47	51	49	54	201	
	Frecuencia esperada	47,0	51,0	49,0	54,0	201,0	
	% dentro de Tramos SEER 30%	23,4%	25,4%	24,4%	26,9%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	11,629 ^a	3	,009
Razón de verosimilitudes	11,776	3	,008
Asociación lineal por lineal	,030	1	,863
N de casos válidos	201		

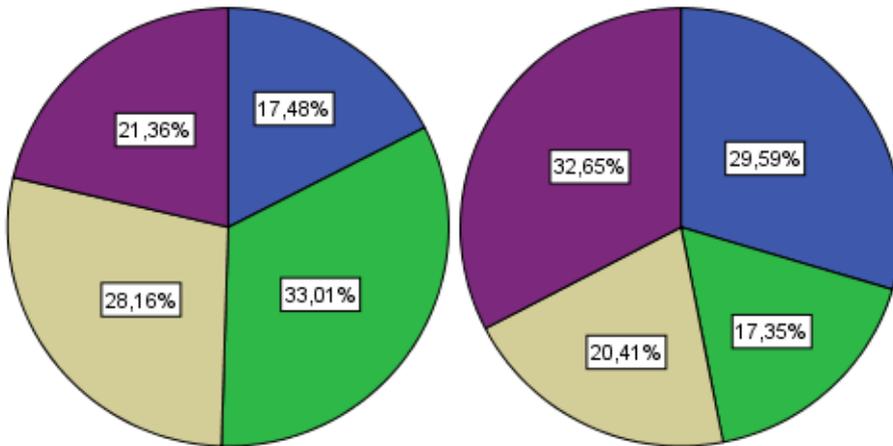
Tramos SEER 30%

SEER > 30%

SEER < 30%

Perforado

- T4 Control
- T4a Perforado
- T4b Infiltrante
- T4 Obstruido



Tramos SEER < 30% control versus perforado

Tabla de contingencia Tramos SEER 30% * Perforado

		Perforado		Total
		T4 Control	T4a Perforado	
Tramos SEER 30%	Recuento	18	34	52
	SEER > 30%			
	Frecuencia esperada	24,9	27,1	52,0
	% dentro de Tramos SEER 30%	34,6%	65,4%	100,0%
	Recuento	29	17	46
	SEER < 30%			
	Frecuencia esperada	22,1	23,9	46,0
	% dentro de Tramos SEER 30%	63,0%	37,0%	100,0%
	Total			
Recuento	47	51	98	
Frecuencia esperada	47,0	51,0	98,0	
% dentro de Tramos SEER 30%	48,0%	52,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,903 ^a	1	,005		
Corrección por continuidad ^b	6,805	1	,009		
Razón de verosimilitudes	8,007	1	,005		
Estadístico exacto de Fisher				,008	,004
Asociación lineal por lineal	7,823	1	,005		
N de casos válidos	98				

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Tramos SEER 30% (SEER > 30% / SEER < 30%)	,310	,136	,710
Para la cohorte Perforado = T4 Control	,549	,356	,848
Para la cohorte Perforado = T4a Perforado	1,769	1,155	2,709
N de casos válidos	98		

Tramos SEER < 30% control versus infiltrante

Tabla de contingencia Tramos SEER 30% * Perforado

		Perforado		Total	
		T4 Control	T4b Infiltrante		
Tramos SEER 30%	SEER > 30%	Recuento	18	29	47
		Frecuencia esperada	23,0	24,0	47,0
		% dentro de Tramos SEER 30%	38,3%	61,7%	100,0%
	SEER < 30%	Recuento	29	20	49
		Frecuencia esperada	24,0	25,0	49,0
		% dentro de Tramos SEER 30%	59,2%	40,8%	100,0%
Total		Recuento	47	49	96
		Frecuencia esperada	47,0	49,0	96,0
		% dentro de Tramos SEER 30%	49,0%	51,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,188 ^a	1	,041		
Corrección por continuidad ^b	3,394	1	,065		
Razón de verosimilitudes	4,219	1	,040		
Estadístico exacto de Fisher				,045	,032
Asociación lineal por lineal	4,144	1	,042		
N de casos válidos	96				

Tramos SEER < 30% control versus obstruido

Tabla de contingencia Tramos SEER 30% * Perforado

		Perforado		Total	
		T4 Control	T4 Obstruido		
Tramos SEER 30%	SEER > 30%	Recuento	18	22	40
		Frecuencia esperada	18,6	21,4	40,0
		% dentro de Tramos SEER 30%	45,0%	55,0%	100,0%
	SEER < 30%	Recuento	29	32	61
		Frecuencia esperada	28,4	32,6	61,0
		% dentro de Tramos SEER 30%	47,5%	52,5%	100,0%
Total	Recuento	47	54	101	
	Frecuencia esperada	47,0	54,0	101,0	
	% dentro de Tramos SEER 30%	46,5%	53,5%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,063 ^a	1	,802		
Corrección por continuidad ^b	,002	1	,963		
Razón de verosimilitudes	,063	1	,802		
Estadístico exacto de Fisher				,841	,482
Asociación lineal por lineal	,062	1	,803		
N de casos válidos	101				

Tramos SEER < 30% perforado vs infiltrante

Tabla de contingencia Tramos SEER 30% * Perforado

		Perforado		Total	
		T4a Perforado	T4b Infiltrante		
Tramos SEER 30%	SEER > 30%	Recuento	34	29	63
		Frecuencia esperada	32,1	30,9	63,0
		% dentro de Tramos SEER 30%	54,0%	46,0%	100,0%
	SEER < 30%	Recuento	17	20	37
		Frecuencia esperada	18,9	18,1	37,0
		% dentro de Tramos SEER 30%	45,9%	54,1%	100,0%
Total		Recuento	51	49	100
		Frecuencia esperada	51,0	49,0	100,0
		% dentro de Tramos SEER 30%	51,0%	49,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,600 ^a	1	,438		
Corrección por continuidad ^b	,322	1	,570		
Razón de verosimilitudes	,601	1	,438		
Estadístico exacto de Fisher				,535	,285
Asociación lineal por lineal	,594	1	,441		
N de casos válidos	100				

Tramos SEER < 30% perforado vs obstruido

Tabla de contingencia Tramos SEER 30% * Perforado

		Perforado		Total	
		T4a Perforado	T4 Obstruido		
Tramos SEER 30%	SEER > 30%	Recuento	34	22	56
		Frecuencia esperada	27,2	28,8	56,0
		% dentro de Tramos SEER 30%	60,7%	39,3%	100,0%
	SEER < 30%	Recuento	17	32	49
		Frecuencia esperada	23,8	25,2	49,0
		% dentro de Tramos SEER 30%	34,7%	65,3%	100,0%
Total		Recuento	51	54	105
		Frecuencia esperada	51,0	54,0	105,0
		% dentro de Tramos SEER 30%	48,6%	51,4%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,083 ^a	1	,008		
Corrección por continuidad ^b	6,080	1	,014		
Razón de verosimilitudes	7,172	1	,007		
Estadístico exacto de Fisher				,011	,007
Asociación lineal por lineal	7,016	1	,008		
N de casos válidos	105				

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Tramos SEER 30% (SEER > 30% / SEER < 30%)	2,909	1,312	6,448
Para la cohorte Perforado = T4a Perforado	1,750	1,129	2,712
Para la cohorte Perforado = T4 Obstruido	,602	,410	,883
N de casos válidos	105		

Tramos SEER < 30% infiltrante vs obstruido

Tabla de contingencia Tramos SEER 30% * Perforado

		Perforado		Total	
		T4b Infiltrante	T4 Obstruido		
Tramos SEER 30%	SEER > 30%	Recuento	29	22	51
		Frecuencia esperada	24,3	26,7	51,0
		% dentro de Tramos SEER 30%	56,9%	43,1%	100,0%
	SEER < 30%	Recuento	20	32	52
		Frecuencia esperada	24,7	27,3	52,0
		% dentro de Tramos SEER 30%	38,5%	61,5%	100,0%
Total		Recuento	49	54	103
		Frecuencia esperada	49,0	54,0	103,0
		% dentro de Tramos SEER 30%	47,6%	52,4%	100,0%

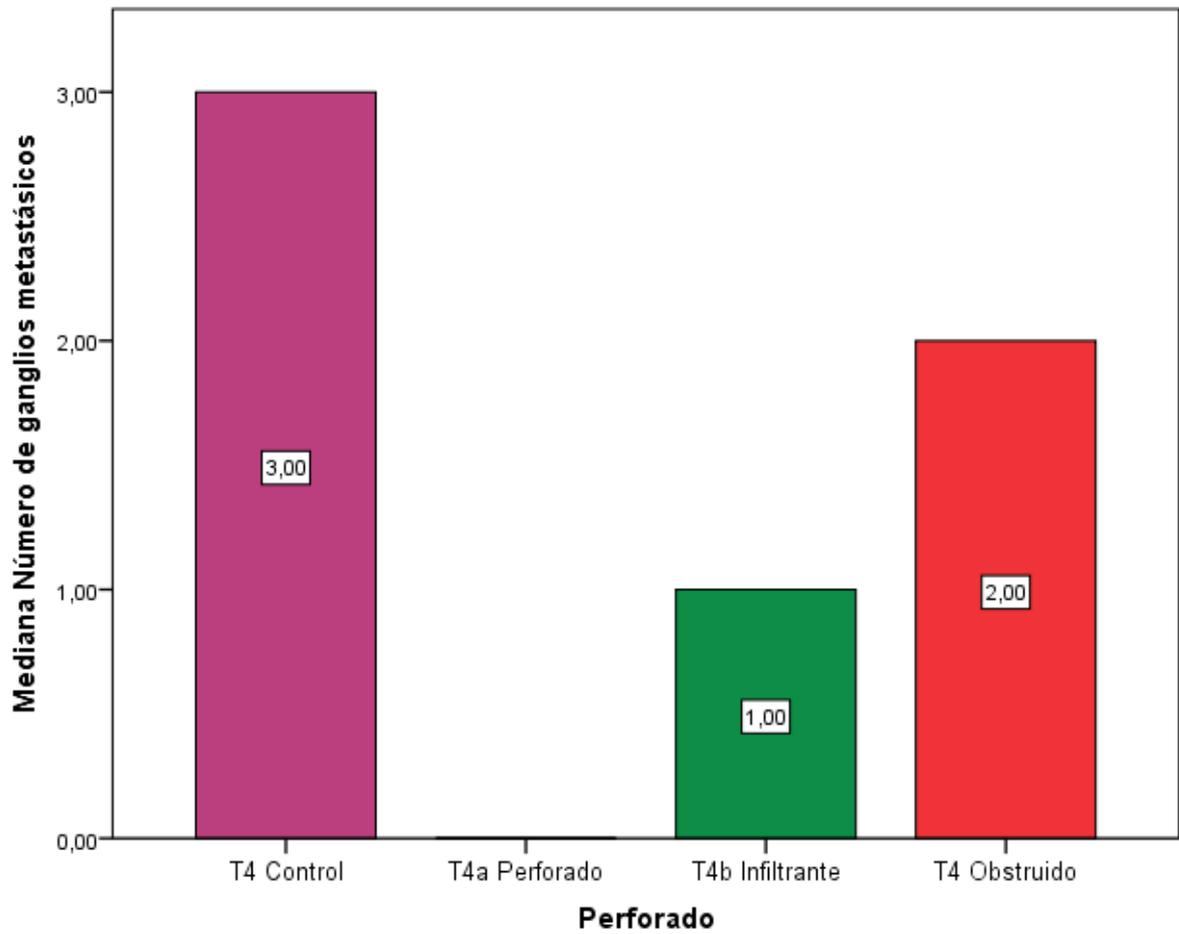
Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,496 ^a	1	,062		
Corrección por continuidad ^b	2,797	1	,094		
Razón de verosimilitudes	3,515	1	,061		
Estadístico exacto de Fisher				,077	,047
Asociación lineal por lineal	3,462	1	,063		
N de casos válidos	103				

12.- Número de ganglios metastásicos

La comparación de las medianas del número de ganglios metastásicos demostró diferencias estadísticamente significativas, de tal forma que al comparar los cuatro grupos, los tumores que más ganglios metastásicos presentaban fue el grupo control (3), seguido de obstruidos (2), infiltrantes (1) y perforados (0). Todos los grupos mostraban diferencias significativas entre sí, salvo entre obstruidos y controles, y perforados con infiltrantes.

Estadísticos			
Número de ganglios metastásicos			
T4 Control	N	Válidos	47
		Perdidos	0
	Media		4,2128
	Mediana		3,0000
	Desv. típ.		5,55579
	Mínimo		,00
	Máximo		30,00
T4a Perforado	N	Válidos	51
		Perdidos	0
	Media		1,1569
	Mediana		,0000
	Desv. típ.		1,70144
	Mínimo		,00
	Máximo		6,00
T4b Infiltrante	N	Válidos	49
		Perdidos	0
	Media		2,0000
	Mediana		1,0000
	Desv. típ.		3,96337
	Mínimo		,00
	Máximo		21,00
T4 Obstruido	N	Válidos	52
		Perdidos	2
	Media		3,3654
	Mediana		2,0000
	Desv. típ.		3,85537
	Mínimo		,00
	Máximo		16,00



Rangos

	Perforado	N	Rango promedio
Número de ganglios metastásicos	T4 Control	47	122,67
	T4a Perforado	51	75,93
	T4b Infiltrante	49	83,98
	T4 Obstruido	52	118,21
	Total	199	

Estadísticos de contraste^{a,b}

	Número de ganglios metastásicos
Chi-cuadrado	26,730
gl	3
Sig. asintót.	,000

a. Prueba de Kruskal-Wallis

b. Variable de agrupación:

Perforado

Control vs perforado**Rangos**

	Perforado	N	Rango promedio	Suma de rangos
Número de ganglios metastásicos	T4 Control	47	61,45	2888,00
	T4a Perforado	51	38,49	1963,00
	Total	98		

Estadísticos de contraste^a

	Número de ganglios metastásicos
U de Mann-Whitney	637,000
W de Wilcoxon	1963,000
Z	-4,140
Sig. asintót. (bilateral)	,000

a. Variable de agrupación: Perforado

Control versus infiltrante

Rangos

	Perforado	N	Rango promedio	Suma de rangos
Número de ganglios metastásicos	T4 Control	47	57,37	2696,50
	T4b Infiltrante	49	39,99	1959,50
	Total	96		

Estadísticos de contraste^a

	Número de ganglios metastásicos
U de Mann-Whitney	734,500
W de Wilcoxon	1959,500
Z	-3,139
Sig. asintót. (bilateral)	,002

a. Variable de agrupación: Perforado

Control versus obstruido

Rangos

	Perforado	N	Rango promedio	Suma de rangos
Número de ganglios metastásicos	T4 Control	47	51,85	2437,00
	T4 Obstruido	52	48,33	2513,00
	Total	99		

Estadísticos de contraste^a

	Número de ganglios metastásicos
U de Mann-Whitney	1135,000
W de Wilcoxon	2513,000
Z	-,616
Sig. asintót. (bilateral)	,538

a. Variable de agrupación: Perforado

Perforado vs infiltrante

Rangos

	Perforado	N	Rango promedio	Suma de rangos
Número de ganglios metastásicos	T4a Perforado	51	48,60	2478,50
	T4b Infiltrante	49	52,48	2571,50
	Total	100		

Estadísticos de contraste^a

	Número de ganglios metastásicos
U de Mann-Whitney	1152,500
W de Wilcoxon	2478,500
Z	-,725
Sig. asintót. (bilateral)	,469

a. Variable de agrupación: Perforado

Perforado vs Obstruido

Rangos

	Perforado	N	Rango promedio	Suma de rangos
Número de ganglios metastásicos	T4a Perforado	51	40,84	2083,00
	T4 Obstruido	52	62,94	3273,00
	Total	103		

Estadísticos de contraste^a

	Número de ganglios metastásicos
U de Mann-Whitney	757,000
W de Wilcoxon	2083,000
Z	-3,884
Sig. asintót. (bilateral)	,000

a. Variable de agrupación: Perforado

Infiltrante vs Obstruido

Rangos

	Perforado	N	Rango promedio	Suma de rangos
Número de ganglios metastásicos	T4b Infiltrante	49	41,51	2034,00
	T4 Obstruido	52	59,94	3117,00
	Total	101		

Estadísticos de contraste^a

	Número de ganglios metastásicos
U de Mann-Whitney	809,000
W de Wilcoxon	2034,000
Z	-3,244
Sig. asintót. (bilateral)	,001

a. Variable de agrupación: Perforado

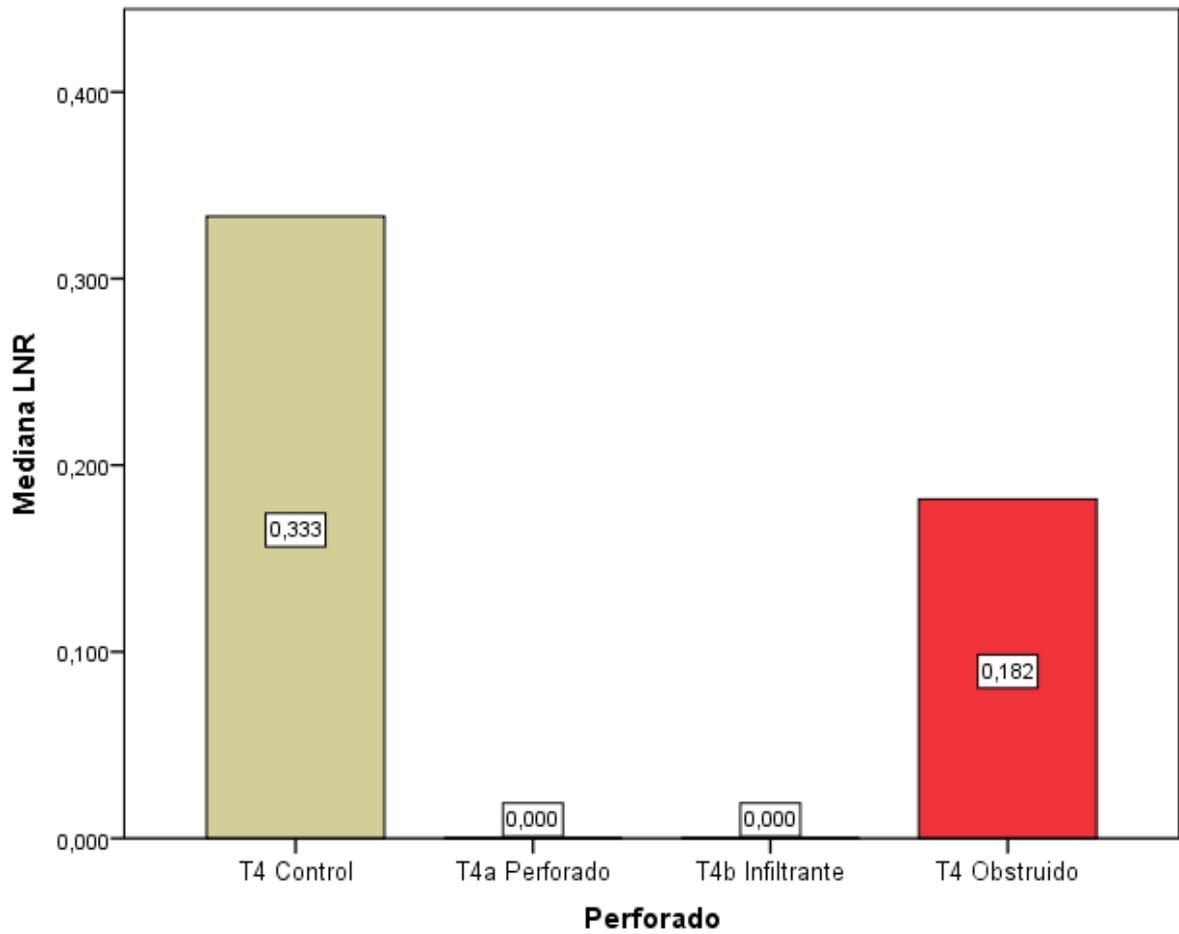
13.- LNR

La comparación de las medianas del LNR mostró diferencias estadísticamente significativas, de tal forma que al comparar los cuatro grupos, los tumores que mayor LNR presentaban fue el grupo control (0,333), seguido de obstruidos (0.18), infiltrantes (0) y perforados (0). Todos los grupos mostraban diferencias significativas entre sí, salvo entre obstruidos y controles, y perforados con infiltrantes.

Estadísticos

LNR

T4 Control	N	Válidos	47
		Perdidos	0
	Media		,33436
	Mediana		,33333
	Desv. típ.		,308811
	Mínimo		,000
T4a Perforado	N	Válidos	49
		Perdidos	2
	Media		,13894
	Mediana		,00000
	Desv. típ.		,245209
	Mínimo		,000
T4b Infiltrante	N	Válidos	45
		Perdidos	4
	Media		,13887
	Mediana		,00000
	Desv. típ.		,198252
	Mínimo		,000
T4 Obstruido	N	Válidos	49
		Perdidos	5
	Media		,24258
	Mediana		,18182
	Desv. típ.		,247082
	Mínimo		,000
		Máximo	1,000



Rangos

	Perforado	N	Rango promedio
LNR	T4 Control	47	119,65
	T4a Perforado	49	74,53
	T4b Infiltrante	45	80,12
	T4 Obstruido	49	107,43
	Total	190	

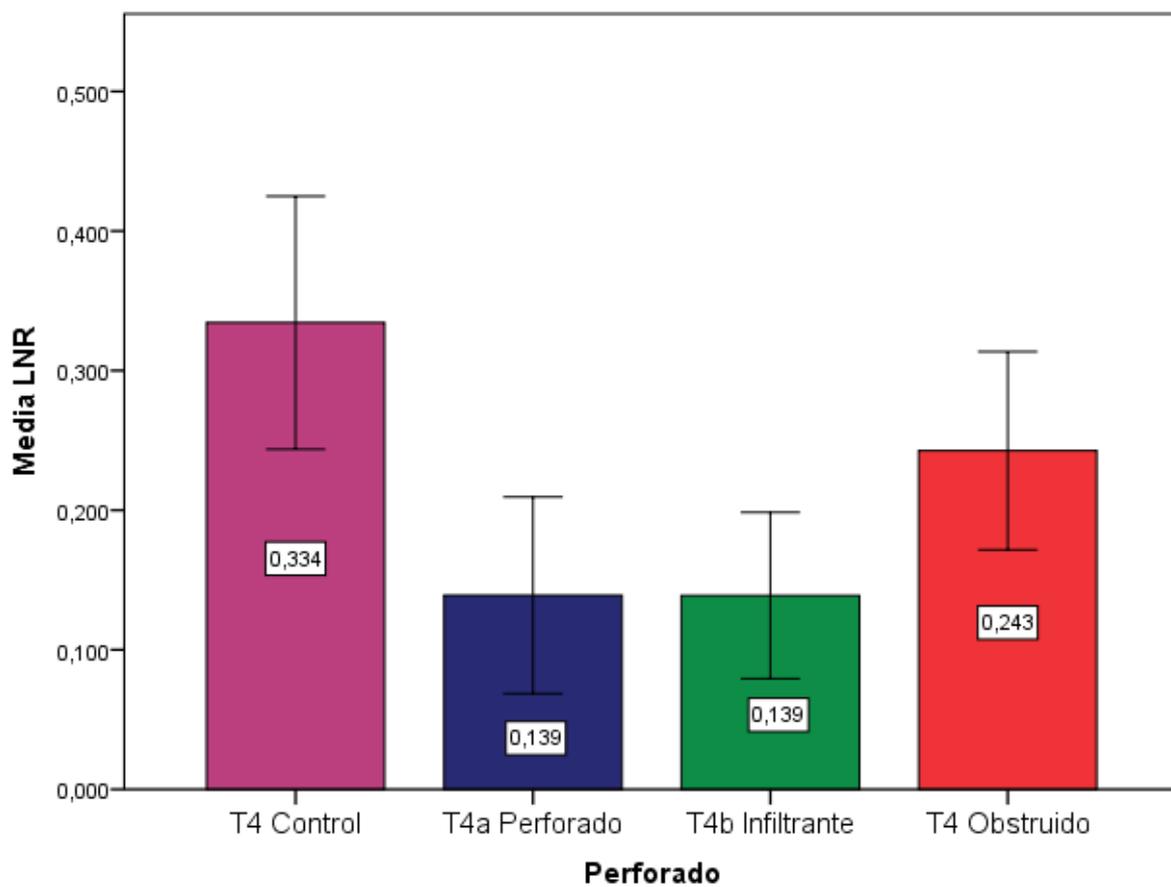
**Estadísticos de
contraste^{a,b}**

	LNR
Chi-cuadrado	23,343
gl	3
Sig. asintót.	,000

a. Prueba de Kruskal-Wallis

b. Variable de agrupación:

Perforado



Barras de error: 95% IC

Control vs perforado

Rangos

	Perforado	N	Rango promedio	Suma de rangos
	T4 Control	47	59,54	2798,50
LNR	T4a Perforado	49	37,91	1857,50
	Total	96		

Estadísticos de contraste^a

	LNR
U de Mann-Whitney	632,500
W de Wilcoxon	1857,500
Z	-3,939
Sig. asintót. (bilateral)	,000

a. Variable de agrupación: Perforado

Control vs infiltrante

Rangos

	Perforado	N	Rango promedio	Suma de rangos
	T4 Control	47	55,74	2620,00
LNR	T4b Infiltrante	45	36,84	1658,00
	Total	92		

Estadísticos de contraste^a

	LNR
U de Mann-Whitney	623,000
W de Wilcoxon	1658,000
Z	-3,476
Sig. asintót. (bilateral)	,001

a. Variable de agrupación: Perforado

Control vs obstruido

Rangos

	Perforado	N	Rango promedio	Suma de rangos
	T4 Control	47	52,36	2461,00
LNR	T4 Obstruido	49	44,80	2195,00
	Total	96		

Estadísticos de contraste^a

	LNR
U de Mann-Whitney	970,000
W de Wilcoxon	2195,000
Z	-1,338
Sig. asintót. (bilateral)	,181

a. Variable de agrupación: Perforado

Perforado vs infiltrante

Rangos

	Perforado	N	Rango promedio	Suma de rangos
	T4a Perforado	49	45,99	2253,50
LNR	T4b Infiltrante	45	49,14	2211,50
	Total	94		

Estadísticos de contraste^a

	LNR
U de Mann-Whitney	1028,500
W de Wilcoxon	2253,500
Z	-,615
Sig. asintót. (bilateral)	,539

a. Variable de agrupación: Perforado

Perforado vs obstruido

Rangos

	Perforado	N	Rango promedio	Suma de rangos
	T4a Perforado	49	40,63	1991,00
LNR	T4 Obstruido	49	58,37	2860,00
	Total	98		

Estadísticos de contraste^a

	LNR
U de Mann-Whitney	766,000
W de Wilcoxon	1991,000
Z	-3,198
Sig. asintót. (bilateral)	,001

a. Variable de agrupación: Perforado

Infiltrante vs obstruido

Rangos

	Perforado	N	Rango promedio	Suma de rangos
	T4b Infiltrante	45	40,13	1806,00
LNR	T4 Obstruido	49	54,27	2659,00
	Total	94		

Estadísticos de contraste^a

	LNR
U de Mann-Whitney	771,000
W de Wilcoxon	1806,000
Z	-2,571
Sig. asintót. (bilateral)	,010

a. Variable de agrupación: Perforado

14.- Metástasis al diagnóstico

El estudio de las metástasis al diagnóstico no encontró diferencias significativas entre los grupos.

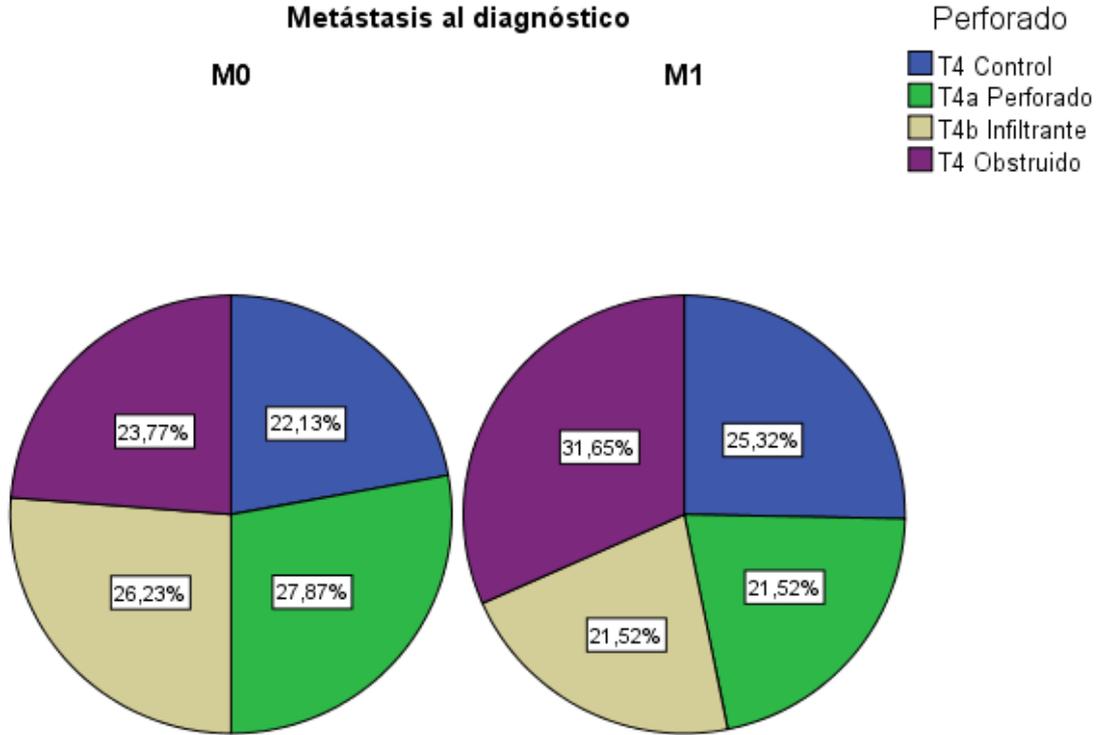
Tabla de contingencia Metástasis al diagnóstico * Perforado

		Perforado				Total	
		T4 Control	T4a Perforado	T4b Infiltrante	T4 Obstruido		
Metástasis al diagnóstico	M0						
		Recuento	27	34	32	29	122
		Frecuencia esperada	28,5	31,0	29,7	32,8	122,0
		% dentro de Metástasis al diagnóstico	22,1%	27,9%	26,2%	23,8%	100,0%
		Recuento	20	17	17	25	79
		Frecuencia esperada	18,5	20,0	19,3	21,2	79,0
Total	M1						
		% dentro de Metástasis al diagnóstico	25,3%	21,5%	21,5%	31,6%	100,0%
		Recuento	47	51	49	54	201
	Frecuencia esperada	47,0	51,0	49,0	54,0	201,0	
	% dentro de Metástasis al diagnóstico	23,4%	25,4%	24,4%	26,9%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,513 ^a	3	,473
Razón de verosimilitudes	2,515	3	,473
Asociación lineal por lineal	,235	1	,628
N de casos válidos	201		

Metástasis al diagnóstico



15.- Presencia de recidiva.- El estudio de la presencia de recidivas no encontró diferencias significativas entre los grupos.

Tabla de contingencia Presencia de recidiva * Perforado

		Perforado				Total
		T4 Control	T4a Perforado	T4b Infiltrante	T4 Obstruido	
Presencia de recidiva	Recuento	5	7	10	3	25
	si Frecuencia esperada	5,8	6,4	6,1	6,8	25,0
	% dentro de Presencia de recidiva	20,0%	28,0%	40,0%	12,0%	100,0%
	Recuento	41	44	39	51	175
	no Frecuencia esperada	40,3	44,6	42,9	47,3	175,0
	% dentro de Presencia de recidiva	23,4%	25,1%	22,3%	29,1%	100,0%
Total	Recuento	46	51	49	54	200
	Frecuencia esperada	46,0	51,0	49,0	54,0	200,0
	% dentro de Presencia de recidiva	23,0%	25,5%	24,5%	27,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,365 ^a	3	,147
Razón de verosimilitudes	5,524	3	,137
Asociación lineal por lineal	,302	1	,583
N de casos válidos	200		

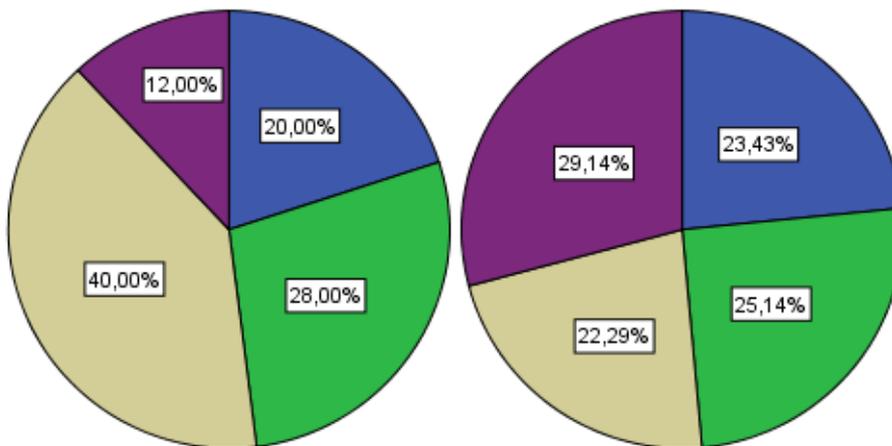
Presencia de recidiva

si

no

Perforado

- T4 Control
- T4a Perforado
- T4b Infiltrante
- T4 Obstruido



Presencia de metástasis durante la evolución

Tabla de contingencia Presencia de metástasis en la evolución * Perforado

		Perforado				Total
		T4 Control	T4a Perforado	T4b Infiltrante	T4 Obstruido	
Presencia de metástasis en la evolución	Recuento	29	20	24	21	94
	Frecuencia esperada	22,0	23,9	22,9	25,3	94,0
	Si % dentro de Presencia de metástasis en la evolución	30,9%	21,3%	25,5%	22,3%	100,0%
	Recuento	18	31	25	33	107
	Frecuencia esperada	25,0	27,1	26,1	28,7	107,0
	No % dentro de Presencia de metástasis en la evolución	16,8%	29,0%	23,4%	30,8%	100,0%
	Recuento	47	51	49	54	201
	Frecuencia esperada	47,0	51,0	49,0	54,0	201,0
Total	% dentro de Presencia de metástasis en la evolución	23,4%	25,4%	24,4%	26,9%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,822 ^a	3	,078
Razón de verosimilitudes	6,858	3	,077
Asociación lineal por lineal	3,311	1	,069
N de casos válidos	201		

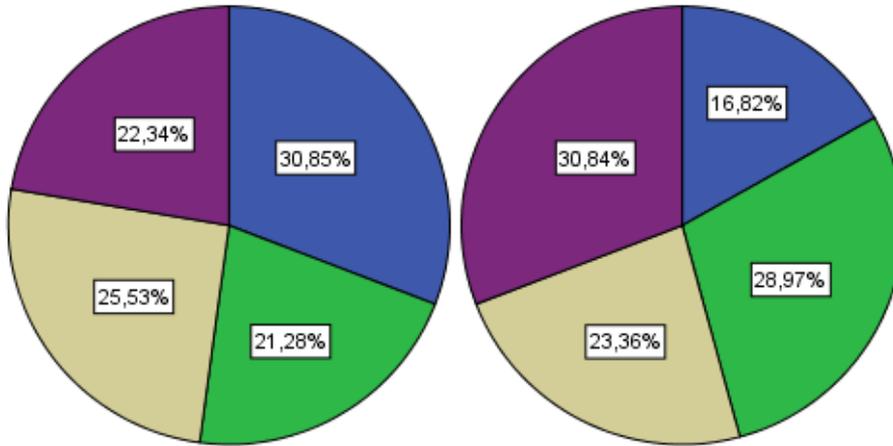
Presencia de metástasis en la evolución

Si

No

Perforado

- T4 Control
- T4a Perforado
- T4b Infiltrante
- T4 Obstruido



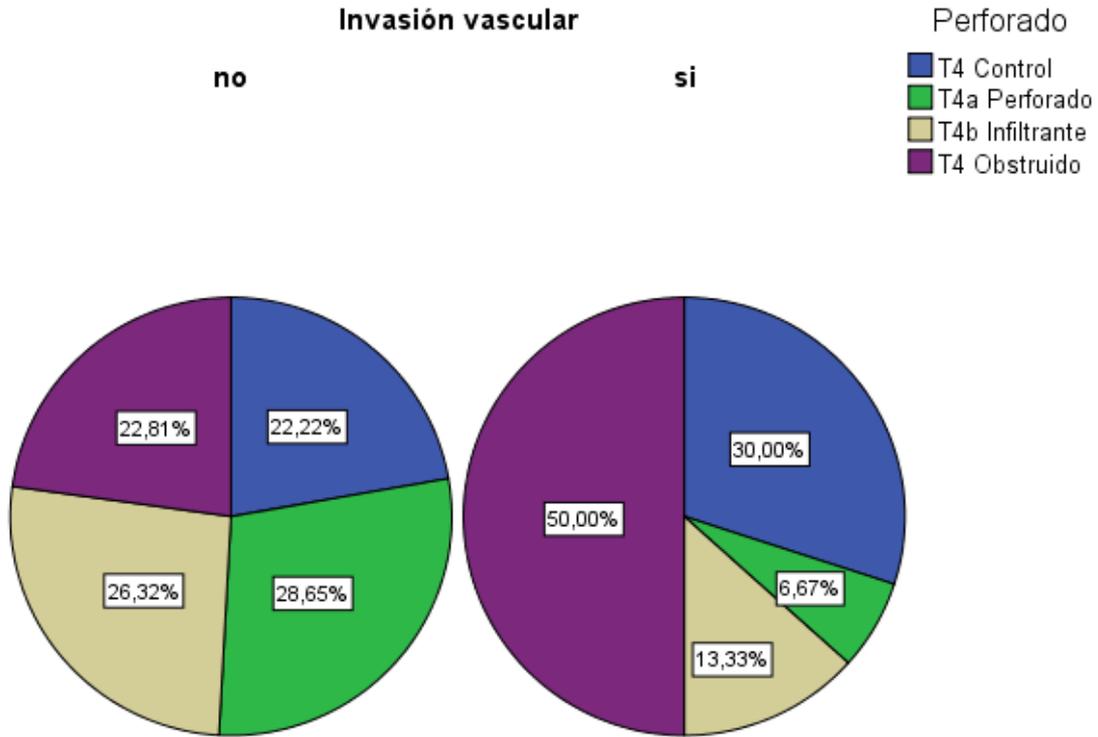
16.- Invasión vascular. El estudio de la invasión vascular, encontró diferencias significativas entre los grupos, de tal forma que la relación invasión vascular si/no encontró la siguiente gradación: grupo perforado 2/49, infiltrantes 12/37, controles 9/38 y obstruidos 14/40.

Tabla de contingencia Invasión vascular * Perforado

		Perforado				Total
		T4 Control	T4a Perforado	T4b Infiltrante	T4 Obstruido	
Invasión vascular	no					
	Recuento	38	49	37	40	164
	Frecuencia esperada	38,3	41,6	40,0	44,1	164,0
	% dentro de Invasión vascular	23,2%	29,9%	22,6%	24,4%	100,0%
	si					
	Recuento	9	2	12	14	37
Total	Frecuencia esperada	8,7	9,4	9,0	9,9	37,0
	% dentro de Invasión vascular	24,3%	5,4%	32,4%	37,8%	100,0%
	Recuento	47	51	49	54	201
	Frecuencia esperada	47,0	51,0	49,0	54,0	201,0
	% dentro de Invasión vascular	23,4%	25,4%	24,4%	26,9%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	10,382 ^a	3	,016
Razón de verosimilitudes	12,823	3	,005
Asociación lineal por lineal	3,041	1	,081
N de casos válidos	201		



Invasión vascular control vs perforado

Tabla de contingencia Invasión vascular * Perforado

		Perforado		Total	
		T4 Control	T4a Perforado		
Invasión vascular	no	Recuento	38	49	87
		Frecuencia esperada	41,7	45,3	87,0
		% dentro de Invasión vascular	43,7%	56,3%	100,0%
	si	Recuento	9	2	11
		Frecuencia esperada	5,3	5,7	11,0
		% dentro de Invasión vascular	81,8%	18,2%	100,0%
Total	Recuento	47	51	98	
	Frecuencia esperada	47,0	51,0	98,0	
	% dentro de Invasión vascular	48,0%	52,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,692 ^a	1	,017		
Corrección por continuidad ^b	4,266	1	,039		
Razón de verosimilitudes	6,049	1	,014		
Estadístico exacto de Fisher				,024	,018
Asociación lineal por lineal	5,633	1	,018		
N de casos válidos	98				

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Invasión vascular (no / si)	,172	,035	,845
Para la cohorte Perforado = T4 Control	,534	,370	,770
Para la cohorte Perforado = T4a Perforado	3,098	,872	10,999
N de casos válidos	98		

Invasión vascular control vs infiltrante

Tabla de contingencia Invasión vascular * Perforado

		Perforado		Total	
		T4 Control	T4b Infiltrante		
Invasión vascular	no	Recuento	38	37	75
		Frecuencia esperada	36,7	38,3	75,0
		% dentro de Invasión vascular	50,7%	49,3%	100,0%
	si	Recuento	9	12	21
		Frecuencia esperada	10,3	10,7	21,0
		% dentro de Invasión vascular	42,9%	57,1%	100,0%
Total	Recuento	47	49	96	
	Frecuencia esperada	47,0	49,0	96,0	
	% dentro de Invasión vascular	49,0%	51,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,400 ^a	1	,527		
Corrección por continuidad ^b	,149	1	,700		
Razón de verosimilitudes	,402	1	,526		
Estadístico exacto de Fisher				,624	,350
Asociación lineal por lineal	,396	1	,529		
N de casos válidos	96				

Invasión vascular control vs obstruido

Tabla de contingencia Invasión vascular * Perforado

		Perforado		Total	
		T4 Control	T4 Obstruido		
Invasión vascular	no	Recuento	38	40	78
		Frecuencia esperada	36,3	41,7	78,0
		% dentro de Invasión vascular	48,7%	51,3%	100,0%
	si	Recuento	9	14	23
		Frecuencia esperada	10,7	12,3	23,0
		% dentro de Invasión vascular	39,1%	60,9%	100,0%
Total		Recuento	47	54	101
		Frecuencia esperada	47,0	54,0	101,0
		% dentro de Invasión vascular	46,5%	53,5%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,656 ^a	1	,418		
Corrección por continuidad ^b	,327	1	,567		
Razón de verosimilitudes	,661	1	,416		
Estadístico exacto de Fisher				,481	,285
Asociación lineal por lineal	,650	1	,420		
N de casos válidos	101				

Invasión vascular perforado vs infiltrante

Tabla de contingencia Invasión vascular * Perforado

		Perforado		Total	
		T4a Perforado	T4b Infiltrante		
Invasión vascular	no	Recuento	49	37	86
		Frecuencia esperada	43,9	42,1	86,0
		% dentro de Invasión vascular	57,0%	43,0%	100,0%
	si	Recuento	2	12	14
		Frecuencia esperada	7,1	6,9	14,0
		% dentro de Invasión vascular	14,3%	85,7%	100,0%
Total	Recuento	51	49	100	
	Frecuencia esperada	51,0	49,0	100,0	
	% dentro de Invasión vascular	51,0%	49,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,781 ^a	1	,003		
Corrección por continuidad ^b	7,156	1	,007		
Razón de verosimilitudes	9,565	1	,002		
Estadístico exacto de Fisher				,004	,003
Asociación lineal por lineal	8,693	1	,003		
N de casos válidos	100				

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Invasión vascular (no / si)	7,946	1,675	37,686
Para la cohorte Perforado = T4a Perforado	3,988	1,091	14,579
Para la cohorte Perforado = T4b Infiltrante	,502	,363	,694
N de casos válidos	100		

Invasión vascular perforado vs obstruido

Tabla de contingencia Invasión vascular * Perforado

		Perforado		Total	
		T4a Perforado	T4 Obstruido		
Invasión vascular	no	Recuento	49	40	89
		Frecuencia esperada	43,2	45,8	89,0
		% dentro de Invasión vascular	55,1%	44,9%	100,0%
	si	Recuento	2	14	16
		Frecuencia esperada	7,8	8,2	16,0
		% dentro de Invasión vascular	12,5%	87,5%	100,0%
Total	Recuento	51	54	105	
	Frecuencia esperada	51,0	54,0	105,0	
	% dentro de Invasión vascular	48,6%	51,4%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9,832 ^a	1	,002		
Corrección por continuidad ^b	8,203	1	,004		
Razón de verosimilitudes	10,950	1	,001		
Estadístico exacto de Fisher				,002	,001
Asociación lineal por lineal	9,739	1	,002		
N de casos válidos	105				

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Invasión vascular (no / si)	8,575	1,840	39,972
Para la cohorte Perforado = T4a Perforado	4,404	1,189	16,322
Para la cohorte Perforado = T4 Obstruido	,514	,382	,690
N de casos válidos	105		

Invasión vascular infiltrante vs obstruido

Tabla de contingencia Invasión vascular * Perforado

		Perforado		Total	
		T4b Infiltrante	T4 Obstruido		
Invasión vascular	no	Recuento	37	40	77
		Frecuencia esperada	36,6	40,4	77,0
		% dentro de Invasión vascular	48,1%	51,9%	100,0%
	si	Recuento	12	14	26
		Frecuencia esperada	12,4	13,6	26,0
		% dentro de Invasión vascular	46,2%	53,8%	100,0%
Total	Recuento	49	54	103	
	Frecuencia esperada	49,0	54,0	103,0	
	% dentro de Invasión vascular	47,6%	52,4%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,028 ^a	1	,867		
Corrección por continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,028	1	,867		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,524
Asociación lineal por lineal	,028	1	,868		
N de casos válidos	103				

17.- CAUSA DE LA MUERTE

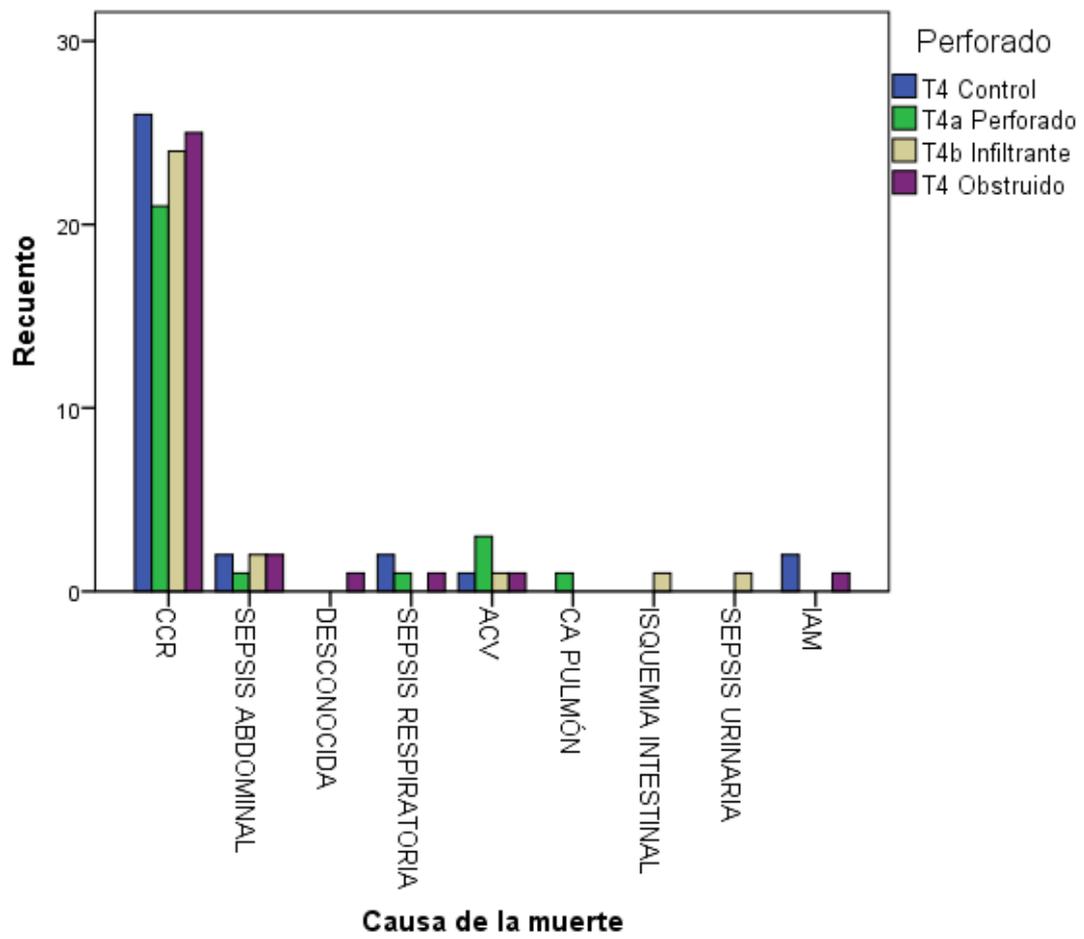
Tabla de contingencia Causa de la muerte * Perforado

		Perforado				Total	
		T4 Control	T4a Perforado	T4b Infiltrante	T4 Obstruido		
Causa de la muerte	CCR	Recuento	26	21	24	25	96
		Frecuencia esperada	26,4	21,6	23,2	24,8	96,0
		% dentro de Causa de la muerte	27,1%	21,9%	25,0%	26,0%	100,0%
	SEPSIS ABDOMINAL	Recuento	2	1	2	2	7
		Frecuencia esperada	1,9	1,6	1,7	1,8	7,0
		% dentro de Causa de la muerte	28,6%	14,3%	28,6%	28,6%	100,0%
	DESCONOCIDA	Recuento	0	0	0	1	1
		Frecuencia esperada	,3	,2	,2	,3	1,0
		% dentro de Causa de la muerte	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
	SEPSIS RESPIRATORIA	Recuento	2	1	0	1	4
		Frecuencia esperada	1,1	,9	1,0	1,0	4,0
		% dentro de Causa de la muerte	50,0%	25,0%	0,0%	25,0%	100,0%
	ACV	Recuento	1	3	1	1	6
		Frecuencia esperada	1,7	1,4	1,5	1,6	6,0
		% dentro de Causa de la muerte	16,7%	50,0%	16,7%	16,7%	100,0%
CA PULMÓN	Recuento	0	1	0	0	1	
	Frecuencia esperada	,3	,2	,2	,3	1,0	

	% dentro de Causa de la muerte	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	Recuento	0	0	1	0	1
	Frecuencia esperada	,3	,2	,2	,3	1,0
ISQUEMIA	% dentro de Causa de la muerte	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
INTESTINAL	Recuento	0	0	1	0	1
	Frecuencia esperada	,3	,2	,2	,3	1,0
SEPSIS URINARIA	% dentro de Causa de la muerte	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
	Recuento	2	0	0	1	3
	Frecuencia esperada	,8	,7	,7	,8	3,0
IAM	% dentro de Causa de la muerte	66,7%	0,0%	0,0%	33,3%	100,0%
	Recuento	33	27	29	31	120
	Frecuencia esperada	33,0	27,0	29,0	31,0	120,0
Total	% dentro de Causa de la muerte	27,5%	22,5%	24,2%	25,8%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	20,394 ^a	24	,674
Razón de verosimilitudes	20,498	24	,668
Asociación lineal por lineal	,336	1	,562
N de casos válidos	120		

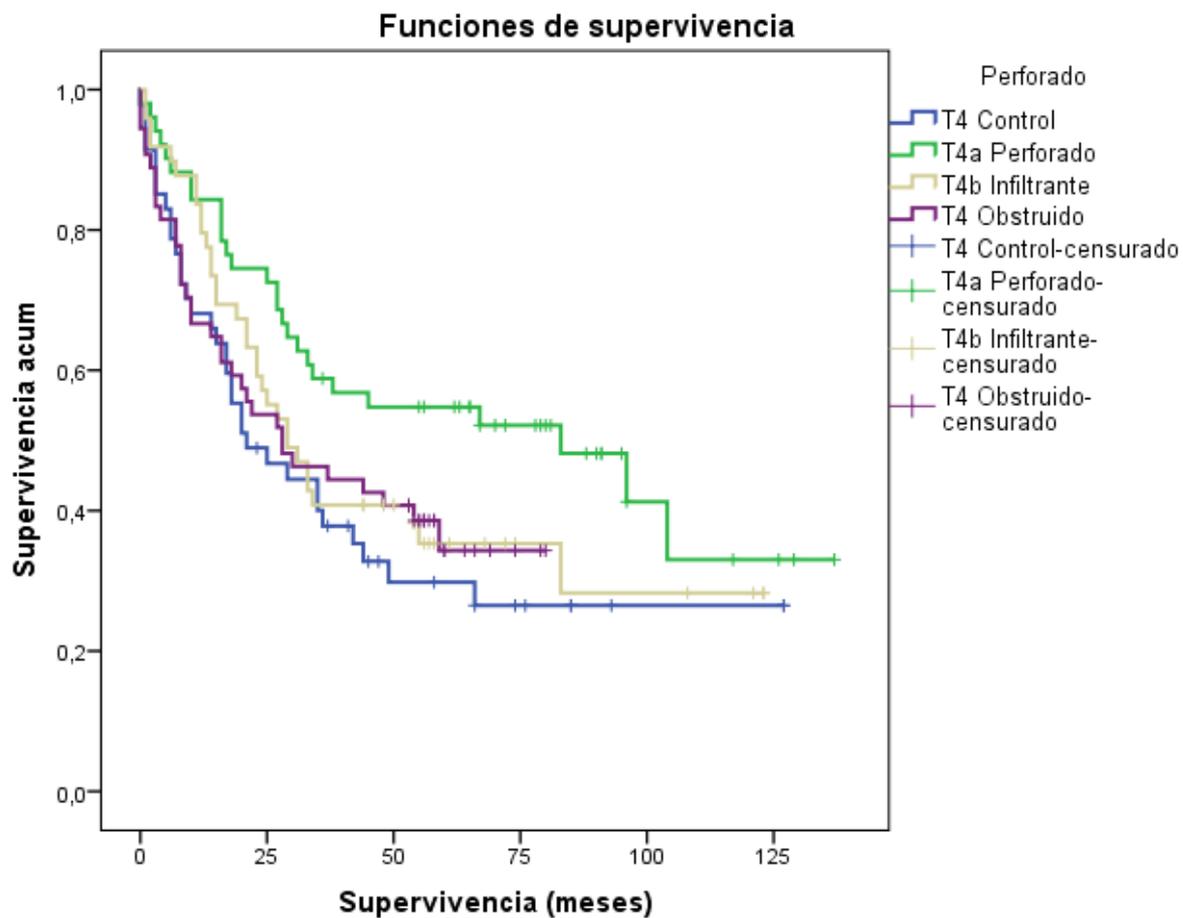


18.- Supervivencia

El estudio de la supervivencia mostró diferencias significativas entre los grupos, de tal forma que los pacientes con tumores perforados sobreviven más que los pacientes obstruidos y el grupo control, y muestran una ligera tendencia ($p=0.04$) con los infiltrantes. Si agrupamos todas las formas no perforadas (entendiendo como tales obstruidos y controles) frente a las perforadas (perforados e infiltrantes) observamos que los perforados tuvieron una supervivencia significativamente mejor ($p<0.03$).

Comparaciones por pares

	Perforado	T4 Control		T4a Perforado		T4b Infiltrante		T4 Obstruido	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	T4 Control			5,470	,019	,722	,396	,450	,502
	T4a Perforado	5,470	,019			2,532	,112	3,998	,046
	T4b Infiltrante	,722	,396	2,532	,112			,096	,757
	T4 Obstruido	,450	,502	3,998	,046	,096	,757		
	T4 Control			6,140	,013	1,261	,261	,197	,657
Breslow (Generalized Wilcoxon)	T4a Perforado	6,140	,013			2,694	,101	4,373	,037
	T4b Infiltrante	1,261	,261	2,694	,101			,480	,488
	T4 Obstruido	,197	,657	4,373	,037	,480	,488		
	T4 Control			6,124	,013	1,021	,312	,317	,573
	T4a Perforado	6,124	,013			2,807	,094	4,213	,040
Tarone-Ware	T4b Infiltrante	1,021	,312	2,807	,094			,249	,618
	T4 Obstruido	,317	,573	4,213	,040	,249	,618		

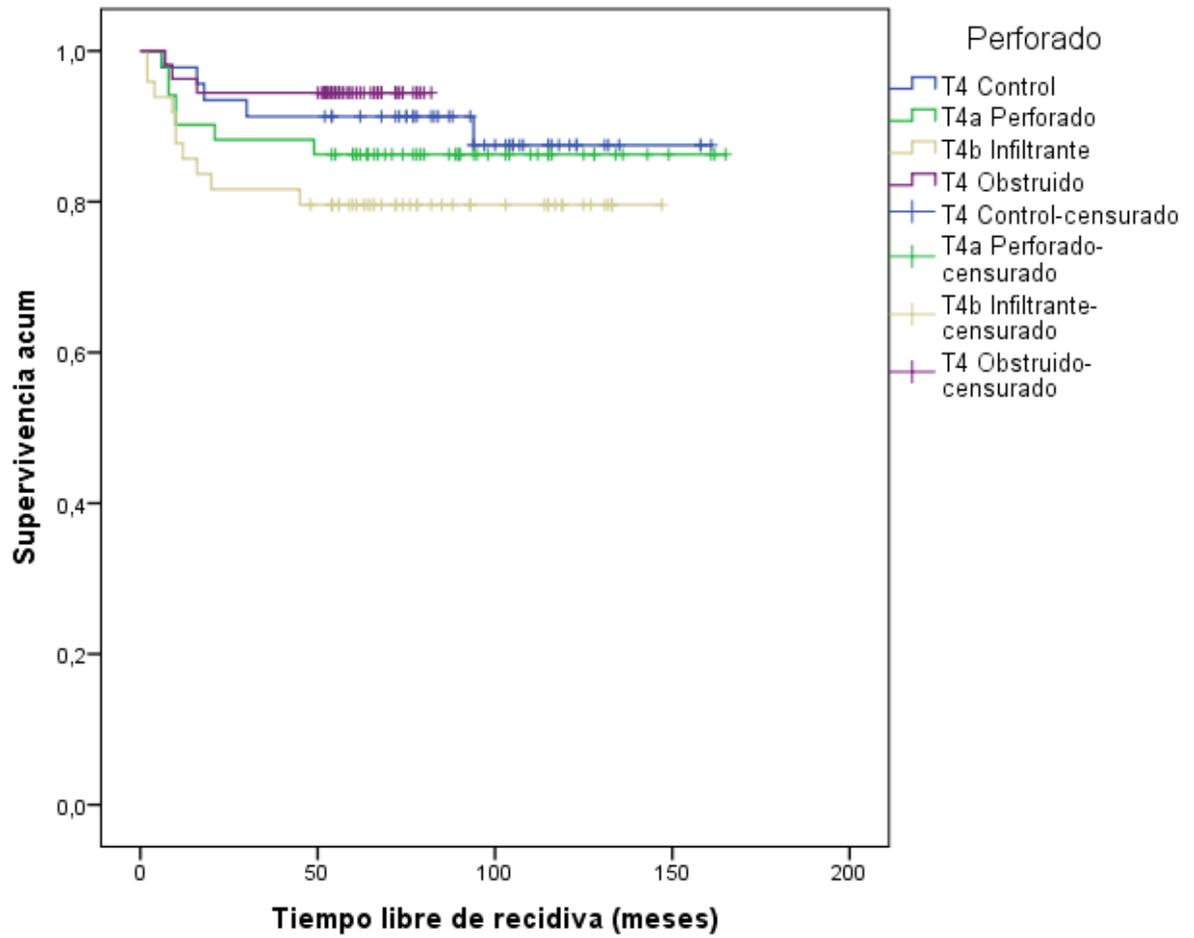


19.- Tiempo libre de recidiva

No hubo diferencias significativas en la presencia de recidivas locales.

Comparaciones por pares

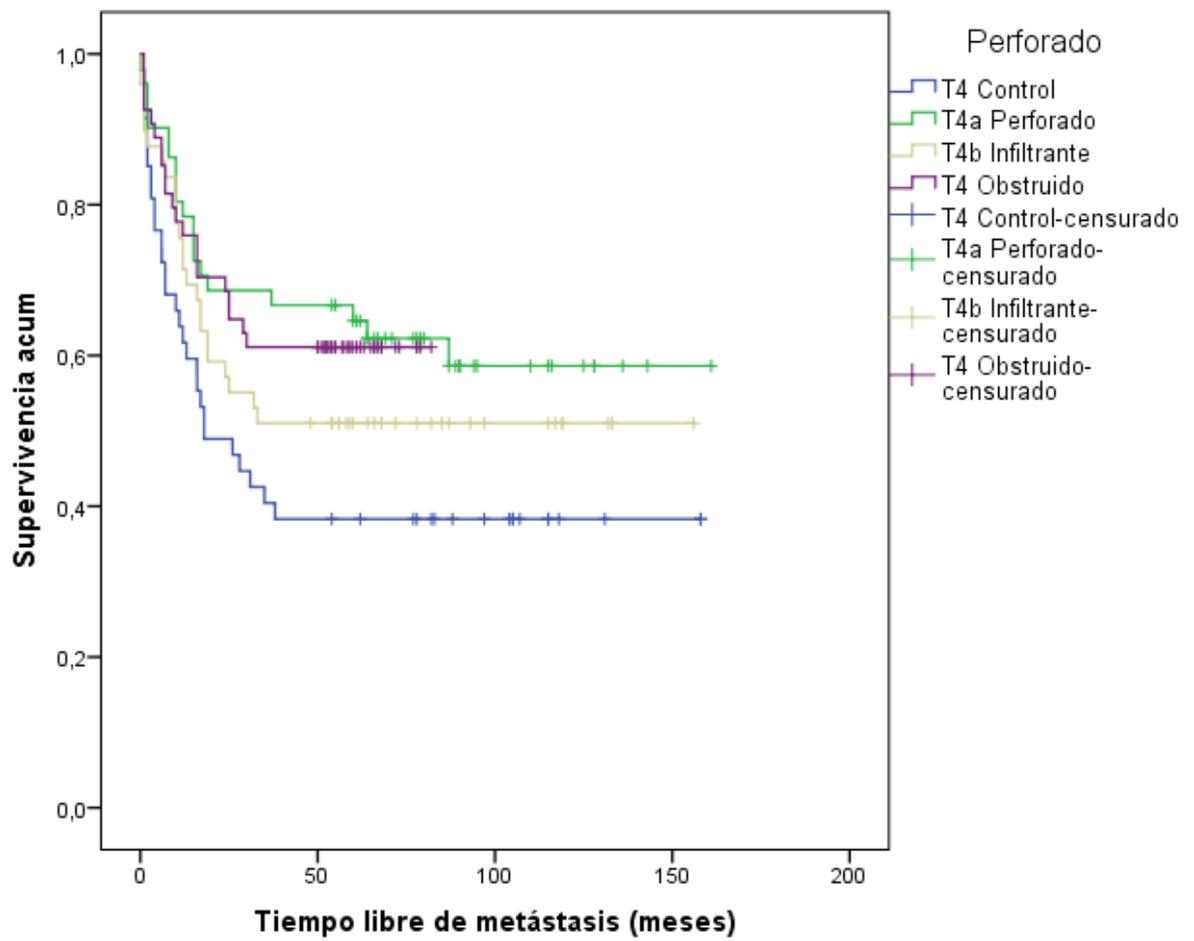
	Perforado	T4 Control		T4a Perforado		T4b Infiltrante		T4 Obstruido	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	T4 Control			,241	,624	1,955	,162	,349	,555
	T4a Perforado	,241	,624			,822	,365	1,974	,160
	T4b Infiltrante	1,955	,162	,822	,365			5,077	,024
	T4 Obstruido	,349	,555	1,974	,160	5,077	,024		
	T4 Control			,447	,504	2,527	,112	,326	,568
Breslow (Generalized Wilcoxon)	T4a Perforado	,447	,504			,842	,359	1,954	,162
	T4b Infiltrante	2,527	,112	,842	,359			5,028	,025
	T4 Obstruido	,326	,568	1,954	,162	5,028	,025		



20.- Tiempo libre de metástasis

Comparaciones por pares

	Perforado	T4 Control		T4a Perforado		T4b Infiltrante		T4 Obstruido	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	T4 Control			5,571	,018	1,707	,191	5,247	,022
	T4a Perforado	5,571	,018			1,175	,278	,118	,731
	T4b Infiltrante	1,707	,191	1,175	,278			,940	,332
	T4 Obstruido	5,247	,022	,118	,731	,940	,332		
	T4 Control			5,878	,015	1,672	,196	4,762	,029
Breslow (Generalized Wilcoxon)	T4a Perforado	5,878	,015			1,340	,247	,178	,673
	T4b Infiltrante	1,672	,196	1,340	,247			,766	,382
	T4 Obstruido	4,762	,029	,178	,673	,766	,382		



B. ANÁLISIS DE TUMORES CON CRECIMIENTO EXOFÍTICO FRENTE A CRECIMIENTO ENDOFÍTICO

Localización tumoral

No se observaron diferencias entre ambos modelos de crecimiento y su localización anatómica.

Tabla de contingencia

		Localización D/I		Total	
		derecho	izquierdo		
Perforados corregidos	crecimiento endofítico	Recuento	32	69	101
		Frecuencia esperada	28,6	72,4	101,0
		% del total	15,9%	34,3%	50,2%
	crecimiento exofítico	Recuento	25	75	100
		Frecuencia esperada	28,4	71,6	100,0
		% del total	12,4%	37,3%	49,8%
Total		Recuento	57	144	201
		Frecuencia esperada	57,0	144,0	201,0
		% del total	28,4%	71,6%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,105 ^a	1	,293		
Corrección por continuidad ^b	,800	1	,371		
Razón de verosimilitudes	1,107	1	,293		
Estadístico exacto de Fisher				,348	,186
Asociación lineal por lineal	1,099	1	,294		
N de casos válidos	201				

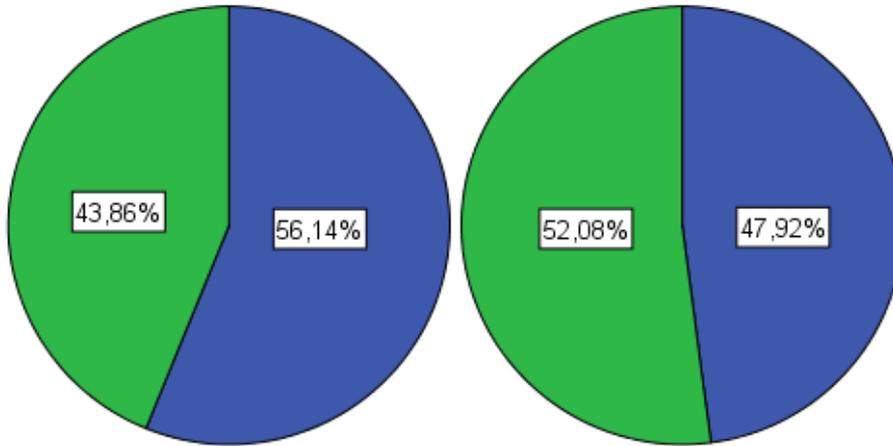
Localización D/I

derecho

izquierdo

Perforados
corregidos

- crecimiento endofítico
- crecimiento exofítico



Diferenciación tumoral

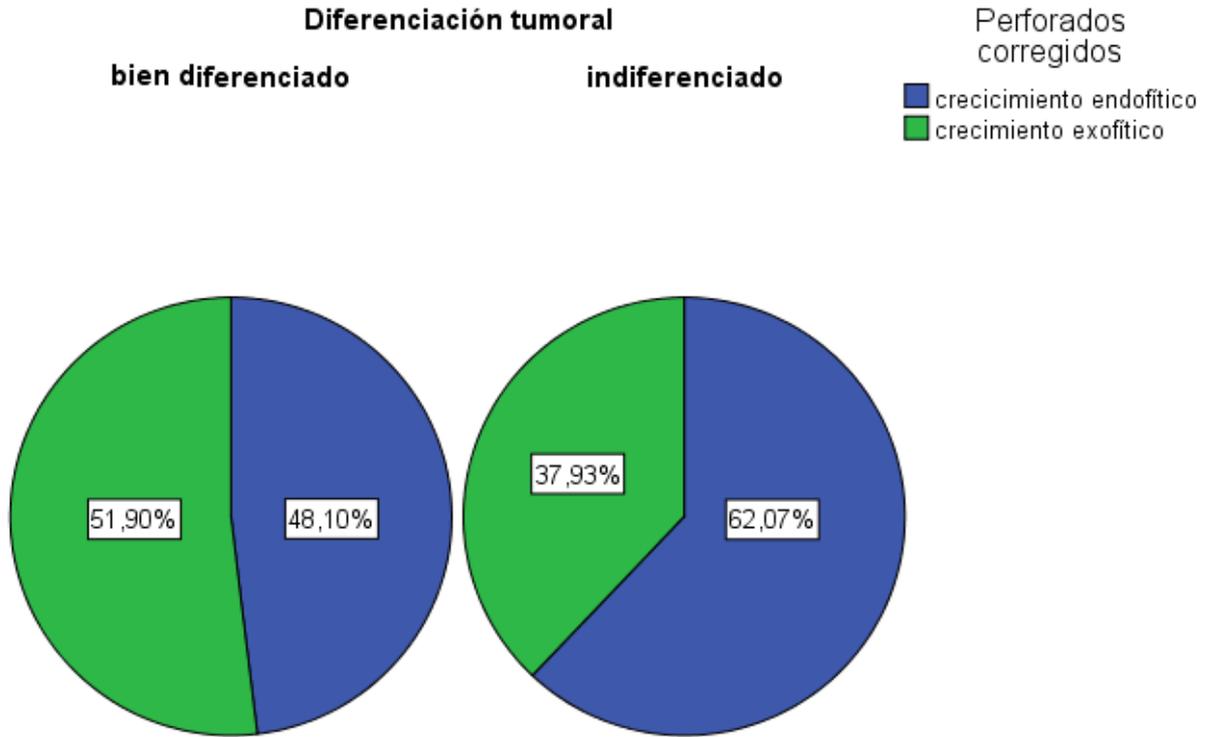
Aunque los tumores con crecimiento exofítico tuvieron más formas diferenciadas, no se encontraron diferencias significativa

Tabla de contingencia

			Diferenciación tumoral		Total
			bien diferenciado	indiferenciado	
Perforados corregidos	crecimiento endofítico	Recuento	76	18	94
		Frecuencia esperada	79,4	14,6	94,0
		% del total	40,6%	9,6%	50,3%
	crecimiento exofítico	Recuento	82	11	93
		Frecuencia esperada	78,6	14,4	93,0
		% del total	43,9%	5,9%	49,7%
Total	Recuento	158	29	187	
	Frecuencia esperada	158,0	29,0	187,0	
	% del total	84,5%	15,5%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,912 ^a	1	,167		
Corrección por continuidad ^b	1,394	1	,238		
Razón de verosimilitudes	1,929	1	,165		
Estadístico exacto de Fisher				,225	,119
Asociación lineal por lineal	1,902	1	,168		
N de casos válidos	187				



Invasión vascular

Los tumores con crecimiento endofítico presentaron mayor frecuencia de invasión vascular que los de crecimiento exofítico (24 vs 6), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

Tabla de contingencia

			Invasión vascular		Total
			no	si	
Perforados corregidos	crecimiento endofítico	Recuento	77	24	101
		Frecuencia esperada	85,9	15,1	101,0
		% del total	38,3%	11,9%	50,2%
	crecimiento exofítico	Recuento	94	6	100
		Frecuencia esperada	85,1	14,9	100,0
		% del total	46,8%	3,0%	49,8%
Total	Recuento	171	30	201	
	Frecuencia esperada	171,0	30,0	201,0	
	% del total	85,1%	14,9%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12,485 ^a	1	,000		
Corrección por continuidad ^b	11,126	1	,001		
Razón de verosimilitudes	13,253	1	,000		
Estadístico exacto de Fisher				,001	,000
Asociación lineal por lineal	12,423	1	,000		
N de casos válidos	201				

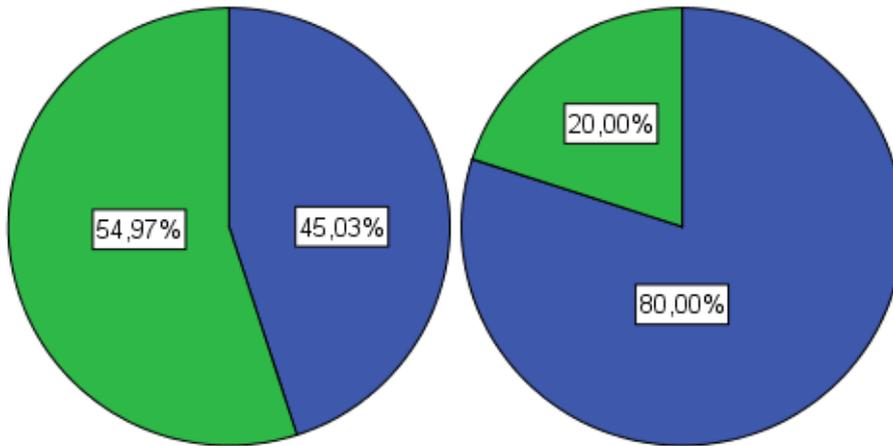
Invasión vascular

no

si

Perforados
corregidos

- crecimiento endofítico
- crecimiento exofítico



Estadio favorable/desfavorable

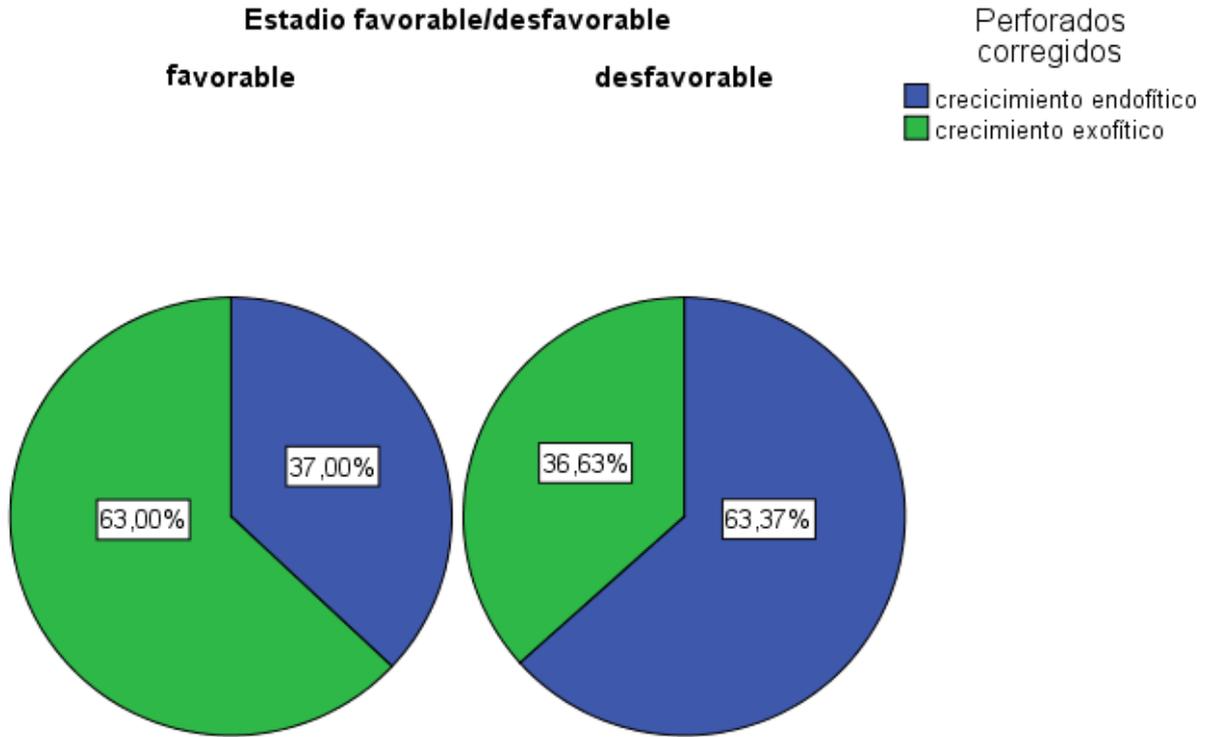
Los tumores con crecimiento endofítico presentaron de manera significativa tumores con estadio desfavorable, frente a los de crecimiento exofítico, ($p < 0.001$).

Tabla de contingencia

			Estadio favorable/desfavorable		Total
			favorable	desfavorable	
Perforados corregidos	crecimiento endofítico	Recuento	37	64	101
		Frecuencia esperada	50,2	50,8	101,0
		% del total	18,4%	31,8%	50,2%
	crecimiento exofítico	Recuento	63	37	100
		Frecuencia esperada	49,8	50,2	100,0
		% del total	31,3%	18,4%	49,8%
Total	Recuento	100	101	201	
	Frecuencia esperada	100,0	101,0	201,0	
	% del total	49,8%	50,2%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	13,973 ^a	1	,000		
Corrección por continuidad ^b	12,938	1	,000		
Razón de verosimilitudes	14,140	1	,000		
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	13,904	1	,000		
N de casos válidos	201				



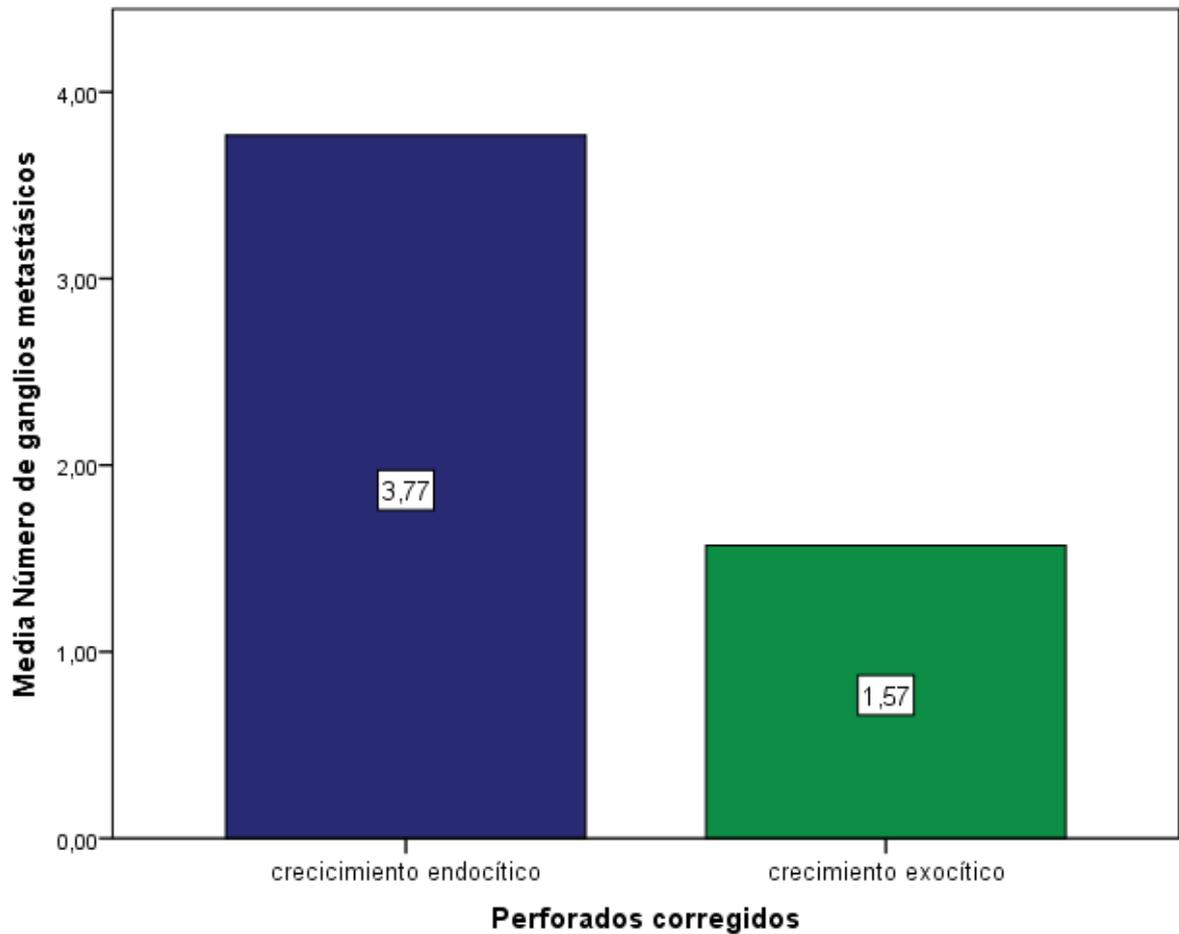
Número de ganglios metastásicos

La media de ganglios metastásicos fue significativamente mayor en los tumores de crecimiento endofítico que los de crecimiento exofítico, ($3,7 \pm 4,7$ vs $1,5 \pm 3$; $p < 0.001$)

Rangos				
	Perforados corregidos	N	Rango promedio	Suma de rangos
Número de ganglios metastásicos	crecimiento endofítico	99	120,33	11912,50
	crecimiento exofítico	100	79,88	7987,50
	Total	199		
LNR	crecimiento endofítico	96	113,41	10887,50
	crecimiento exofítico	94	77,21	7257,50
	Total	190		
Hematocrito	crecimiento endofítico	101	112,53	11365,50
	crecimiento exofítico	99	88,23	8734,50
	Total	200		

	Número de ganglios metastásicos
U de Mann-Whitney	2937,500
W de Wilcoxon	7987,500
Z	-5,104
Sig. asintót. (bilateral)	,000

Perforados corregidos		Número de ganglios metastásicos
crecimiento endofítico	N	Válidos 99
		Perdidos 2
	Media	3,7677
	Mediana	2,0000
	Desv. típ.	4,73336
crecimiento exofítico	N	Válidos 100
		Perdidos 0
	Media	1,5700
	Mediana	,0000
	Desv. típ.	3,04264

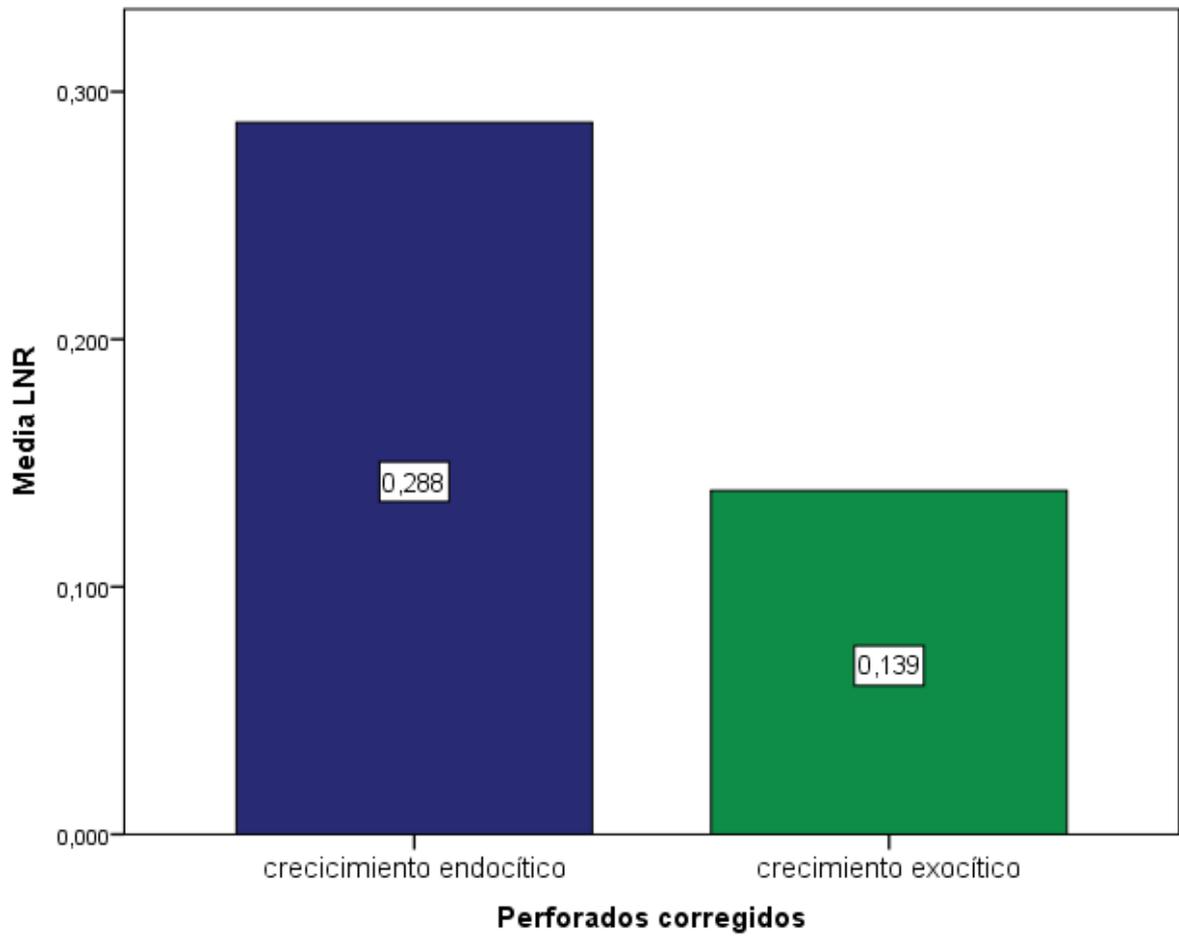


LNR

La media de LNR fue significativamente mayor en los tumores de crecimiento endofítico que los de crecimiento exofítico, ($0,28 \pm 0,28$ vs $0,13 \pm 0,22$; $p < 0,001$)

Perforados corregidos			LNR
crecimiento endofítico	N	Válidos	96
		Perdidos	5
	Media		,28751
	Mediana		,21111
	Desv. típ.		,281335
crecimiento exofítico	N	Válidos	94
		Perdidos	6
	Media		,13891
	Mediana		,00000
	Desv. típ.		,222775

	LNR
U de Mann-Whitney	2792,500
W de Wilcoxon	7257,500
Z	-4,672
Sig. asintót. (bilateral)	,000

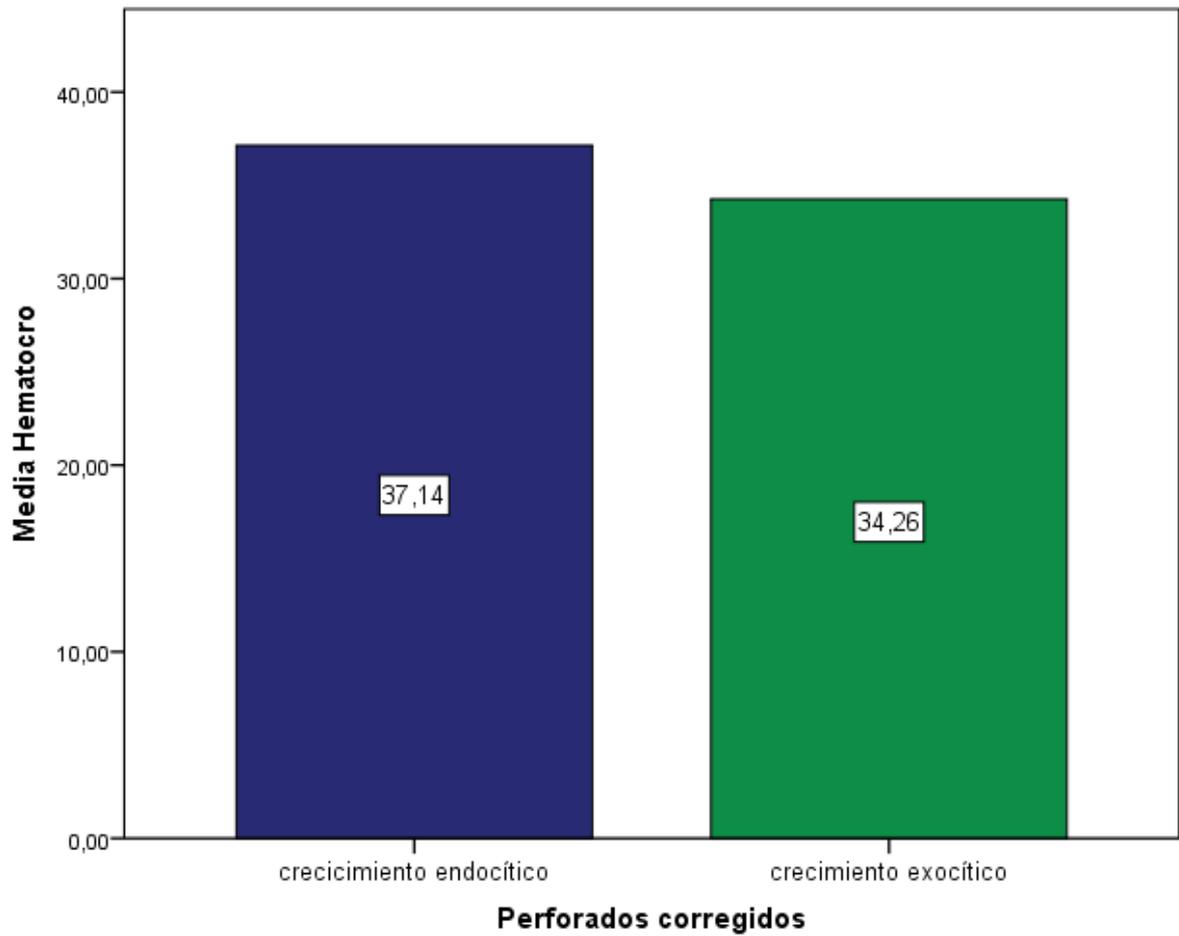


Hematocrito

La media del Hematocrito fue significativamente mayor en los tumores de crecimiento endofítico que los de crecimiento exofítico,(37,13±6,37 vs 34,25±6,3; p<0.003)

Perforados corregidos		Hematocrito
crecimiento endofítico	N	Válidos 101 Perdidos 0
	Media	37,1376
	Mediana	37,5000
	Desv. típ.	6,37943
crecimiento exofítico	N	Válidos 99 Perdidos 1
	Media	34,2596
	Mediana	34,5000
	Desv. típ.	6,34252

	Hematocrito
U de Mann-Whitney	3784,500
W de Wilcoxon	8734,500
Z	-2,969
Sig. asintót. (bilateral)	,003



ASA

Tabla de contingencia

		Perforados corregidos		Total	
		crecimiento endofítico	crecimiento exofítico		
ASA corregido	1+2	Recuento	68	88	156
		Frecuencia esperada	78,4	77,6	156,0
		% del total	33,8%	43,8%	77,6%
ASA corregido	3+4	Recuento	33	12	45
		Frecuencia esperada	22,6	22,4	45,0
		% del total	16,4%	6,0%	22,4%
Total		Recuento	101	100	201
		Frecuencia esperada	101,0	100,0	201,0
		% del total	50,2%	49,8%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12,359 ^a	1	,000		
Corrección por continuidad ^b	11,198	1	,001		
Razón de verosimilitudes	12,757	1	,000		
Estadístico exacto de Fisher				,001	,000
Asociación lineal por lineal	12,298	1	,000		
N de casos válidos	201				

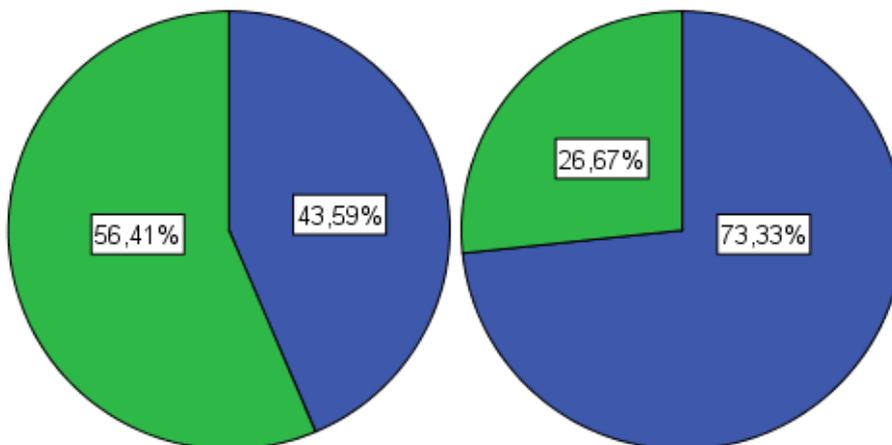
ASA corregido

1+2

3+4

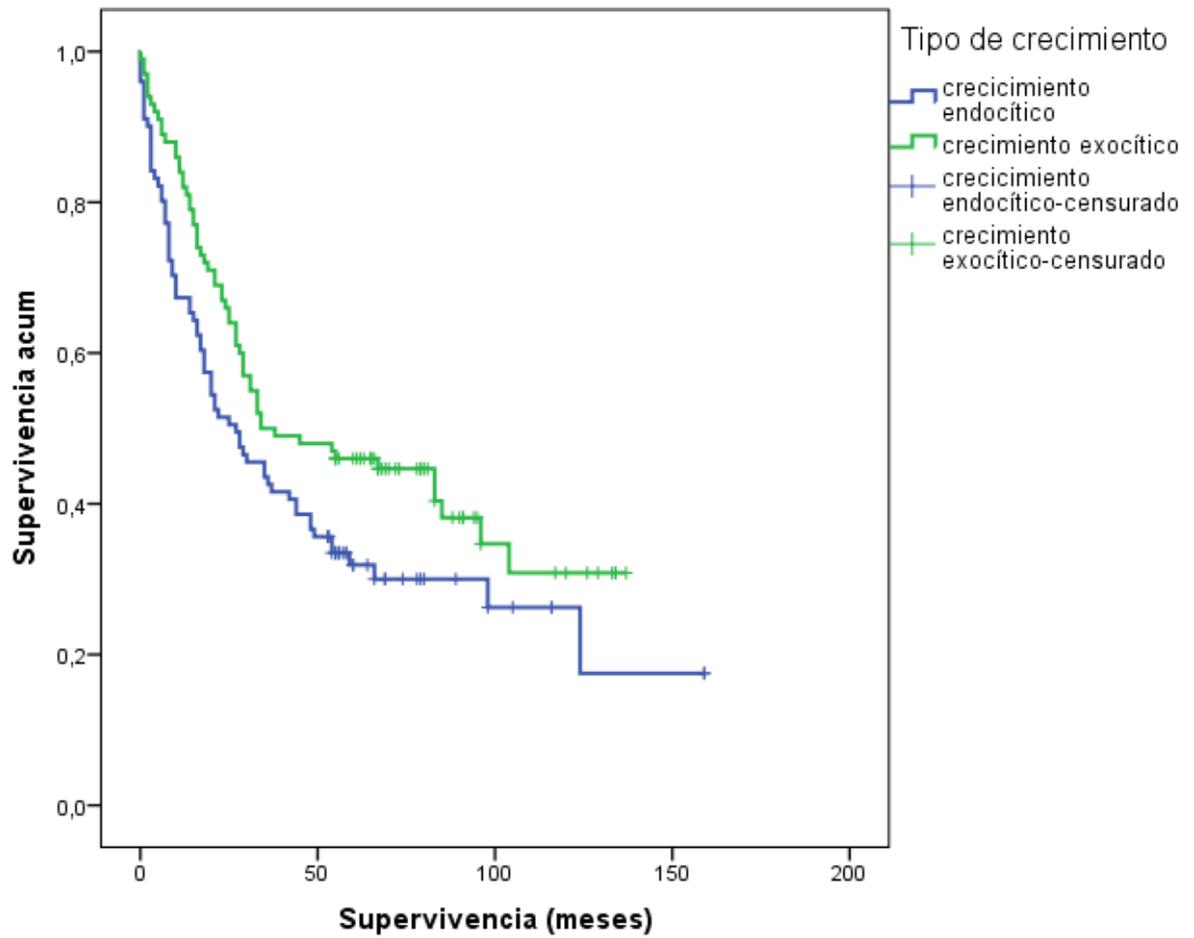
Perforados
corregidos

- crecimiento endofítico
- crecimiento exofítico



Supervivencia

Los tumores con crecimiento exofítico sobrevivieron significativamente más que aquellos con crecimiento endofítico, $p=0.03$.



DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

En 1999, la CAP convocó una Conferencia de Consenso de Factores Pronósticos para evaluar el papel de factores biológicos, genéticos, moleculares, histológicos y otros en el CCR (*Compton CC et al 2000*).

Agruparon los factores pronósticos en cinco categorías, cuya importancia se relacionó con la evidencia científica. De esta manera, la extensión local de la enfermedad se clasificó como categoría I.

El sistema de estadificación TNM de la *International Union Against Cancer and American Joint Committee on Cancer* (AJCC/UICC) es el sistema de estadificación preferido para el CCR (*Edge et al, 2010*).

La profundidad de infiltración del tumor a través de la pared del intestino determina la categoría T. La categoría T4 se establece cuando el tumor ha invadido la superficie del peritoneo visceral. Sin embargo, existe cierta confusión sobre la definición de la invasión de la serosa porque la determinación de infiltración histológica de la capa serosa es difícil.

Sin embargo, la afectación local peritoneal puede estar reflejada por cualquiera de los siguientes aspectos (Shepherd et al, 1997):

- Una reacción inflamatoria mesotelial e/ o hiperplásica con el tumor cerca de la superficie serosa.
- Tumor presente en la superficie serosa con reacción inflamatoria, hiperplasia mesotelial y/ o erosión o ulceración.
- Presencia de células tumorales libres en la superficie serosa del peritoneo con ulceración subyacente del peritoneo visceral.

Teóricamente, los tres tipos de afectación local peritoneal pueden usarse para definir la invasión serosa, es decir, a tumores T4a (*Edge et al, 2010*), y su impacto negativo en el pronóstico (*Compton et al, 1999 y 2000*), (*Edge et al, 2010*), (*Ruo et al, 2002*), (*Ryan et al, 2005*), (*O'Connell JB et al, 2004*).

Más recientemente, el Consenso de Estadificación TNM de 2010 (*Compton et al, 1999*), estableció una subdivisión de las lesiones T4 en T4a (cuando el tumor invade el peritoneo visceral) y T4b (invasión directa o adhesión histológica a otros órganos y/ o estructuras). Sin embargo, últimamente, García-Granero E y cols. han señalado que la actual división en T4a y T4b, añadida en la 7ª Edición TNM, se opone totalmente a la anterior clasificación de la *International Union Against Cancer and American Joint Committee on Cancer*.

En la clasificación AJCC/UICC, los tumores T4a infiltran órganos o estructuras vecinas, sin perforación del peritoneo visceral, y los tumores T4b perforan el peritoneo visceral.

En consecuencia, el pronóstico de los cánceres colorrectales T4a-T4b debería ser tenido en cuenta en estudios posteriores.

Existe por lo tanto unanimidad general en que una clasificación correcta de los tumores en función de la extensión local es sumamente importante para clasificar dichos tumores con una valoración del pronóstico de los mismos. Sin embargo varios autores han comenzado a cuestionar la validez de la última división del Consenso de Estadificación TNM de 2010. Ya comentamos anteriormente los matices introducidos por García-Granero y cols, acerca de la confusión de esta última clasificación con respecto a las previas.

Algunos autores han ido todavía más allá y han propuesto una reclasificación de los estadios T4 estudiando fundamentalmente si las adherencias tumorales presentan células neoplásicas o no, de manera que los tumores T4B deberían ser subdivididos según este criterio. (*Ying-Gang Chen et al, 2010*).

A nuestro juicio la clasificación propuesta por Chen, se centra exclusivamente en los tumores catalogados como T4b, dejando completamente al margen los T4a, tumores perforados a cavidad peritoneal que tradicionalmente se consideraban de mal pronóstico, cuestión últimamente puesta en entredicho por varios grupos, entre ellos nosotros. (*Rodríguez-González et al, 2013*).

Por ello dada la confusión en la estadificación de los tumores T4, nosotros hemos querido valorar a los tumores por una serie de variables clínicopatológicas que nos permitan englobar a todos los tumores catalogados como T4. Las variables elegidas no se han buscado al azar, sino que se han relacionado previamente con procesos moleculares sumamente importantes para el crecimiento tumoral, como la angiogénesis tumoral, lo cual permite en nuestra opinión reclasificar a los tumores T4 en función más de su comportamiento biológico intrínseco que sus manifestaciones clínicas al diagnóstico (*Medina-Arana et al 2015*).

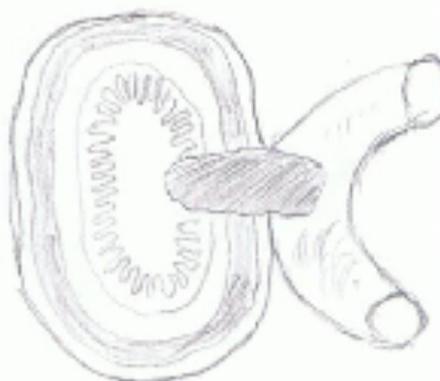
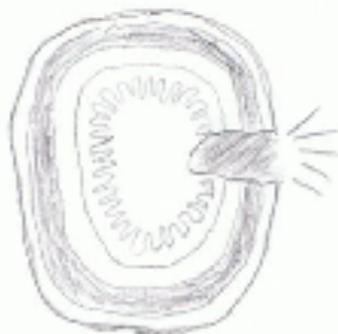
A nuestro juicio estas variables permiten, aunque sea de una manera indirecta, clasificar a los tumores de manera que las diferencias genéticas sean valorables creyendo que es la manera más adecuada, hasta el momento en que los tumores puedan ser clasificados estrictamente por sus diferentes mutaciones genéticas.

En función de este criterio comenzamos el estudio con el planteamiento teórico de dividir a los tumores que infiltran el peritoneo (histológicamente comprobado en el estudio anatomopatológico en cuatro grupos en función de su diferente comportamiento clínico:

- 1.- Grupo T4 perforados:** aquellos tumores que invadiendo el peritoneo visceral, lo atraviesan y se perforan a la cavidad peritoneal.
- 2.- Grupo T4 infiltrantes:** aquellos tumores que invadiendo el peritoneo visceral se adhieren a peritoneo de otro órgano o lo infiltran.
- 3.- Grupo T4 obstruidos:** aquellos tumores que invadiendo el peritoneo visceral, obstruyen la luz del segmento sobre el que asientan y producen un síndrome de obstrucción intestinal.
- 4.- Grupo T4 serosos:** aquellos tumores que invadiendo el peritoneo visceral no cumplen ninguna de las características anteriores.

T4 Control

T4 Perforado



T4 Obstruido

T4 Infiltrante

El interés del análisis de estas formas clínicas se basa en la idea de que la perforación y la obstrucción en el cáncer colorectal están asociadas con un peor pronóstico, hasta el punto de que algunos autores creen que es la causa de la actitud derrotista de los médicos que tratan estos pacientes.

Sin embargo, esta idea ha sido cuestionada en estudios más recientes en los que se ha visto que los tumores perforados tienen mejor supervivencia que otras formas de tumores T4.

Por otro lado no se ha analizado en profundidad cuales son los factores anatomopatológicos del tumor que condicionan los diferentes comportamientos clínicos.

En esta línea, dentro de los escasos trabajos realizados sobre el tema, nuestro grupo ha estudiado los factores anatomopatológicos (diferenciación tumoral, invasión vascular, localización tumoral y angiogénesis), que pudieran explicar la perforación de los tumores.

1. Características del grupo

Las características demográficas del grupo, tanto la edad (media de edad de 66,8 años), como el sexo (53,2 % de hombres), coinciden con los datos descritos en todos los estudios descriptivos de CCR.

En cuanto a la composición de los grupos, para conseguir un número parecido en todos ellos, la máxima dificultad fue la recopilación del grupo de perforados ya que esta presentación clínica aparece en torno al 2,6-10% de los pacientes con CCR según las diferentes series publicadas (*Abdelrazeq AS et al, 2008*), (*Slanetz CA et al, 1984*), (*Kyllonen LE et al, 1987*).

Para ello, precisamos recoger los casos aparecidos entre 2001-2010. Para igualar los grupos, se recogieron dentro de estas mismas fechas todos los tumores infiltrantes y serosos.

En el grupo de tumores obstruidos, que fueron mucho más frecuentes en tan sólo 3 años reclutamos 54 tumores, número equiparable a los anteriores.

2.- Comparación por grupos.

2.1.- Edad:

Al igual que todos los trabajos la edad media se situó en torno a los 65 años, sin diferencias significativas entre los grupos ni en los tramos de edad, ni en la aparición precoz (<50 años). Estos resultados eran previsible puesto que el criterio de formación de los grupos era la presentación clínica diferente y no factores, ambientales y/o genéticos, que pudiesen adelantar o retrasar la edad de aparición.

2.2.- Hematocrito:

Las cifras de hematocrito mostraron diferencias significativas entre los grupos, de tal manera que las presentaciones infiltrantes y perforadas tuvieron valores menores de hematocrito que las formas obstruidas y el grupo seroso.

Estas diferencias pueden explicarse por las particularidades de crecimiento de cada uno de los grupos. Es asumible que todas sangrarán hacia la luz de manera similar, sin embargo las características específicas de perforados e infiltrantes, añaden nuevos matices.

Los tumores perforados al producir un cuadro de abdomen agudo con irritación peritoneal tendrán una reacción de fase aguda intensa y una anemia secundaria a ésta.

Las formas infiltrantes en su crecimiento invaden más de una víscera lo cual aumenta sus posibilidades de sangrado.

Estudios previos han mostrado que tan solo la localización, edad y estadio T (pero no N ni M) se relacionan con anemia al diagnóstico (Edna TH et al, 2012).

2.3.-Localización:

El estudio de la localización tumoral mostró diferencias significativas entre los grupos.

Al comparar entre grupos encontramos que los tumores perforados son menos frecuentes en el lado derecho cuando los comparamos con el grupo seroso (Medina-Arana V et al, 2015).

La posible explicación sería que el peritoneo durante el desarrollo embriológico es capaz de fijar en cierta fase de la evolución, la disposición de los órganos por el denominado proceso de adosamiento o de coalescencia, de forma que algunas porciones del tubo digestivo pasan de ser flotantes a fijarse a la pared por coalescencia parcial o total de la hoja posterior de su meso con el peritoneo parietal posterior. Esta coalescencia se produce a lo largo de todo el colon, pero se detiene a nivel del colon sigmoide, desde la línea innominada a la tercera sacra. De esta manera, dicha porción colónica hasta la unión rectosigmoidea no se suelda, y conserva su movilidad formando ambas hojas peritoneales la fosita intersigmoidea (Testut L, 1982).

Este defecto de coalescencia peritoneal podría favorecer la perforación en esta porción colónica frente a las restantes donde la coalescencia se produce completamente, formando la fascia de coalescencia que se comportaría como una barrera a la perforación.

Por otra parte los tumores infiltrantes predominan en el lado derecho con respecto a los perforados.

Existen características que hacen diferentes a los tumores del lado derecho de los del izquierdo que pueden explicar las diferencias encontradas. Los tumores proximales o del lado derecho se presentan generalmente como masas exofíticas polipoides, mientras que los distales o del lado izquierdo suelen ser más lesiones anulares envolventes que producen constricción y estrechamiento de este segmento intestinal (*Compton et al, 2013*).

Este crecimiento exofítico se une a las especiales características anatómicas de la zona íleo-cecal. El íleon terminal se une con el intestino grueso teniendo en su cercanía al apéndice cecal, y en la mayoría de las veces al ovario y trompa derecha (en el caso de pacientes femeninas). Esta proximidad anatómica de varias estructuras intraabdominales favorece que en el crecimiento exofítico del tumor, en un colon fijo por la coalescencia, puedan quedar atrapadas. Sin embargo en el colon izquierdo, el intestino delgado puede estar más o menos próximo en función del movimiento ileal pero no fijo al colon, lo cual disminuye las posibilidades de infiltración tumoral.

Por último no encontramos diferencias en el resto de las comparaciones entre la presentación clínica y la localización.

2.4.- Diferenciación.-

El estudio demostró que la diferenciación tumoral era distinta en cada uno de los grupos.

El análisis mostró diferencias significativas entre todos los grupos entre sí.

De forma que las proporciones diferenciados/indiferenciados nos permiten establecer una graduación desde los más diferenciados hasta los más indiferenciados de la siguiente manera:

- Perforados 49/2,
- Serosos 37/10,
- Obstruidos 17/30
- Infiltrantes 3/39.

Hemos encontrado que la diferenciación celular (bien diferenciados) favorece la perforación, mientras que los tumores indiferenciados tienden a progresar y no se perforan (*Medina-Arana et al, 2015*).

No hemos encontrado en la literatura ningún trabajo que evalúe los factores que condicionan que un tumor se perfora por lo que no podemos comparar nuestros resultados con otros similares. El único trabajo que analiza los factores por los que un tumor colónico se perfora es un estudio en Ontario (Canadá) (*Rabeneck L et al, 2001 y 2006*).

Donde encuentran que el ser pobre y mujer son dos de las características que condicionan la perforación, pero no analizan datos anatomopatológicos del tumor ni su localización.

2.5.- Invasión vascular:

El estudio de la invasión vascular, encontró diferencias significativas entre los grupos, de tal forma que esta invasión vascular es la penetración de células del tumor dentro de las venas o de pequeños vasos sin células musculares que tengan que penetrar o bien vénulas o linfáticos poscapilares. La invasión vascular constituye un factor pronóstico adverso independiente, de igual manera que la invasión linfática.

Nuestros resultados muestran que tanto los tumores perforados como infiltrantes conllevan una menor invasión vascular que los tumores del grupo seroso y obstruido.

Número de ganglios metastásicos.-

La comparación de las medianas del número de ganglios metastásicos demostró diferencias estadísticamente significativas, de tal forma que al comparar los cuatro grupos, los tumores que más ganglios metastásicos presentaban fue el grupo serosos (3), seguido de obstruidos (2), infiltrantes (1) y perforados (0). Todos los grupos mostraban diferencias significativas entre sí, salvo entre obstruidos y serosos, y perforados con infiltrantes. De nuevo en esta gradación los tumores obstruidos y serosos tienen un comportamiento similar y perforado e infiltrantes se sitúan en el extremo contrario.

Relación entre diferenciación, invasión vascular y número de ganglios metastásicos. Influencia de la angiogénesis

Cuando se forma un tumor, el crecimiento del mismo en su fase inicial, tiene una fase avascular con un crecimiento no mayor de 2-3 mm³. Posteriormente se produce un cambio a una fase vascular que es conocida como **Angiogénesis Switch**. Se inician una cascada de eventos que resultan en la expansión del volumen del tumor y las consecuentes metástasis. La formación de nuevos vasos proporciona un mecanismo por el que las lesiones tumorales in situ, pueden evitar las limitaciones críticas de la deficiente difusión de oxígeno y de las restricciones de nutrientes. La angiogénesis es

por tanto un proceso esencial para el crecimiento y la progresión de los tumores sólidos en general. Aunque son muchos los factores de crecimiento que regulan la angiogénesis, el VEGF (vascular endothelial growth factor) es el que más se ha estudiado y quizás el más importante. Su activación estimula el crecimiento, la migración y la supervivencia de las células endoteliales vasculares. También estimula, en experimentos in vitro, la expresión de una proteína antiapoptótica en las células endoteliales (Bcl-2), que protegen a las células frente a la apoptosis (*Hoeben A et al, 2004*)

El grado histológico refleja el grado de diferenciación del tumor y es una característica que ha demostrado que es un factor pronóstico independiente (*Wigers et al, 1988*). La AJCC/UICC ha recomendado adoptar un sistema de dos grados en relación con el número de glándulas (*Compton et al, 2000*) (*Edge et al, 2010*).

La diferenciación celular de los tumores marca el camino de la angiogénesis del tumor necesaria para su crecimiento.

Cuanto más diferenciado sea un tumor menor angiogénesis poseen sus células sus células (*de Góis Speck Nm et al, 2005*) (*Poon et al, 2001*), y esto les lleva a mayor hipoxia y necrosis, probablemente por mantener p53 intacto, el cual induce la apoptosis celular.

La consecuencia de estos fenómenos es una menor invasión vascular y linfática que condiciona menos metástasis en ganglios linfáticos regionales (si bien es en células endometriales). Si esta situación se produce también en los CCR, los tumores bien diferenciados se asociarían con menor angiogénesis, mayor hipoxia y necrosis, y consecuentemente mayor índice de perforación.

Por otro lado los tumores indiferenciados que crecen llegando a infiltrar a otra víscera, suponen una “forma especial de perforación” donde la indiferenciación celular y por tanto más angiogénesis, permite la progresión a otros órganos sin la aparición de necrosis y por tanto perforación a peritoneo libre a pesar de la menor invasión vascular.

Los tumores del grupo seroso y los que se obstruyen presentan elevada incidencia de invasión vascular y un alto número de ganglios metastásicos. Sin embargo, de nuevo se cumple que las formas indiferenciadas crecen más que las diferenciadas, llegando a obstruir la luz.

Estadio favorable/desfavorable

El estudio del estadio de presentación demostró diferencias significativas entre los grupos, de manera que de presentación más favorable a más desfavorable, los tumores se situarían:

- Perforados 34/17
- Infiltrantes 29/20
- Serosos 18/29
- Obstruidos 19/35

Esta gradación se mantuvo cuando analizamos el estadio por una supervivencia mayor o menor del 30% a los 5 años con los datos del SEER.

Este diferente estadio de presentación al diagnóstico podría ser secundario a las manifestaciones clínicas del tumor. De esta manera, tumores que invaden otros órganos pueden producir una clínica más precoz. Entre ellos los perforados a peritoneo libre producen un cuadro de abdomen agudo que lleva al paciente a Urgencias con el consiguiente diagnóstico y en muchas de las ocasiones llevándose a cabo un tratamiento inmediato. Mientras que cuando el tumor invade otras vísceras puede producir obstrucción (por ejemplo, de intestino delgado) o fístula (por ejemplo, a útero, vagina o vejiga); permitiendo que el paciente sea diagnosticado y el tumor reseca pero con un retraso frente al abdomen agudo.

Sin embargo, en ausencia de invasión a órganos, el tumor invade la serosa y puede continuar creciendo sin ser detectado hasta la aparición de signos clínicos (sangrado rectal...).

La expresión máxima de este retraso es el tumor obstruido puesto que necesita que en su crecimiento cierre completamente la luz intestinal.

Sin embargo, en nuestra serie, la presencia de metástasis al diagnóstico o durante el seguimiento y la recurrencia local en el seguimiento no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Supervivencia

El estudio de la supervivencia mostró diferencias significativas entre los grupos, de tal forma que los pacientes con tumores perforados sobreviven más que los pacientes obstruidos y el grupo seroso, y muestran una ligera tendencia a mejor supervivencia ($p=0.04$) con los infiltrantes.

Si agrupamos todas las formas no perforadas (entendiendo como tales obstruidos y serosos) frente a las perforadas (perforados e infiltrantes) observamos que los perforados tuvieron una supervivencia significativamente mejor ($p<0.03$).

Estas diferencias en la supervivencia reflejan a nuestro criterio las diferencias en la forma de presentación, así como sus diferentes características anatomopatológicas. En cuanto a la clínica, las formas que hemos agrupado como perforadas dan síntomas antes como se explicó anteriormente y ello se traduce en menor número de ganglios y menor invasión vascular. El diferente tipo de perforación por lo tanto depende de la diferenciación celular.

Como corolario final, según los datos obtenidos en nuestro estudio, existen al menos cuatro formas de presentación de tumores colónicos T4. Estas formas (perforados, infiltrantes, serosos y obstruidos) tienen un comportamiento clínico y una supervivencia diferente, de tal forma que perforados e infiltrantes sobreviven más que obstruidos y serosos.

Es más, pensamos que podría considerarse a los tumores infiltrantes como una forma especial de perforación y a los controles (serosos) como una forma más leve de obstrucción.

Esta asociación explicaría las diferencias en la supervivencia basándose en la diferente presentación clínica de ambos grupos que se relaciona con la diferente invasión vascular y el número de ganglios. El diferente comportamiento dentro de cada una de las “parejas” definidas se podría explicar por el diferente grado de diferenciación, de tal manera que en ambas parejas las formas diferenciadas crecen menos que las no diferenciadas.

Esta desigual característica celular, traduce probablemente una genética distinta que no es objeto de este estudio.

El resumen de estas características se refleja en la siguiente tabla:

Presentación	Grado de diferenciación	Invasión vascular	Nº ganglios mtx	Estadio favorable	Supervivencia	Hto.
Perforados	BD	-	<	F	▲	▼
Infiltrantes	ID	-	<	F	▲	▼
Controles	BD	+	>	D	▼	▲
Obstruidos	ID	+	>	D	▼	▲

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1.- Los tumores colónicos T4 según la clasificación TMN son un grupo heterogéneo, con diferentes formas de presentación clínica, pudiendo definirse a priori al menos cuatro tipos: perforados, infiltrantes, serosos y obstruidos.

2.- El hematocrito presenta diferencias significativas, que en orden creciente sería: perforados, infiltrantes, controles, obstruidos.

3.- Las diferencias en la localización de los tumores dependen más de las características anatómicas de los segmentos del colon afectado que de las características biológicas de dichas neoplasias.

4.- La diferenciación celular permite establecer que los tumores perforados presentan mayor proporción de formas diferenciadas estadísticamente significativas con respecto a las otras presentaciones.

5.- La relación invasión vascular negativa versus positiva encontró la siguiente gradación: grupo perforado, infiltrantes, serosos y obstruidos.

6.- El número de ganglios metastásicos analizados se distribuye de menor a mayor número de la siguiente manera: grupo perforado, infiltrantes, obstruidos y serosos.

7.- El análisis del estadio de presentación demostró diferencias significativas entre los grupos, de manera que de presentación más favorable a más desfavorable, los tumores se situarían: perforados, infiltrantes, serosos y obstruidos.

8.- El estudio de supervivencia mostró que los pacientes con tumores perforados sobreviven más que los pacientes obstruidos y el grupo seroso, mostrando además una ligera mejor tendencia con los infiltrantes.

9- Las cuatro maneras de presentación según sus características anatomoclínicas pueden agruparse en dos: formas endofíticas (serosos y obstruidos), y formas exofíticas (perforados e infiltrantes).

10.- Los tumores endofíticos no presentan ninguna diferencia en sus formas (obstruidos y serosos) y por lo tanto pueden ser considerados como la misma variante pero descubierta en un momento precoz de desarrollo (serosos) o más evolucionado (obstruidos).

11.- Los tumores exofíticos varían en la diferenciación tumoral de manera que las formas perforadas son fundamentalmente bien diferenciadas mientras que las infiltrantes son más indiferenciadas, encontrándose dos modelos de crecimiento.

12.- Los tumores T4 podrían ser clasificados como sigue:

- T4A: Tumores de crecimiento endofítico; que engloban a los que alcanzan la serosa invadiéndola sin perforarla y los tumores obstruidos
- T4B: tumores de crecimiento exofítico:
 - T4B1.- Tumores perforados.
 - T4B2.- Tumores que infiltran otros órganos.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

Abdelrazeq AS, Scott N, Thorn C, et al. The impact of spontaneous tumor perforation on outcome following colon cancer surgery. Colorectal Dis 2008; 10:775-780.

American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2012. Atlanta: American Cancer Society; 2014.

American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002.

American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010.

Asociación Española Contra el Cáncer (AECC). <https://www.aecc.es/SOBREELCANCER/CANCERPORLOCALIZACION/CANCERDECOLON/Paginas/pronostico.aspx>. 2012.

Astler VB, Coller FA. The prognostic significance of direct extensión of the colon and rectum. Ann Surg 1954; 139:846.

Bai XZ, Masters JR, O'Donoqhuen N, et al. Prognostic markers in clinically localised prostate cancer. Int J Oncol 1999 Apr; 14 (4): 785-91.

Bodmer WF, Bailey CJ, Bodmer J, et al. Localisation of the gene for adenomatous polyposis on chromosoma 5. Nature. 1987; 328 (6131): 614-616.

Bodmer WF. Cancer genetics: colorectal cancer as a model. J Hum Genet 2006; 51: 391-396.

*Cancer Incidence in Five Continents, Vol IX. IARC
Instituto Nacional de Estadística*

Cady B., Jenkins RL., Steele GD Jr et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. Ann Surg 1998;227:566- 571

Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, et al. Lymph node Evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. J Natl Cancer Inst 2007 Mar 21; 99 (6): 433-41.

Castell A et al. Prevención del Cáncer colorectal. Actualización 2009. Gastroenterol hepatol 32:717e1-717e58.

Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000 Jul; 124(7): 979-994.

Compton CC. Pathology and prognostic determinants of colorectal cancer. Dec 09, 2013. Uptodate. Tanabe K, Massachusetts.

Coura R, Ashton-Prolla P, Prolla JC. Hereditary non-polipomatous colorectal cancer: hereditary predisposition, diagnosis and prevention. Arq Gastroenterol. 2005; 42 (2): 99-106.

Cunningham JM, Christensen ER, Tester DJ et al. Hypermethylation of the hMLH1 promoter in colon cancer with microsatellite instability. *Cancer Res.* 1998; 58 (15): 3455-3460.

De Góis Speck NM, Focchi J, Alves AC, et al. Relationship between angiogenesis and grade of histologic differentiation in endometrial adenocarcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2005; 26:599-601.

De la Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 769-780.

De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *The Lancet Oncology* 2012;13: 607-615.

Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol* 1932; 35: 323-332.

Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-35.

Edge, S., Byrd, D.R., Compton, C.C., et al. *AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th edition*, Edge, SB, New York, Springer, 2010. p.143

Edna TH, Karlsen V, Jullumstr O, et al. Prevalence of anaemia at diagnosis of colorectal cancer: Assesment of associated risk factors. *Hepatogastroenterology* 2012; 59.713-6.

Elias E, Mukherji D, Faraj W, et al. Lymph-node ratio is an independent prognostic factor in patients with stage III colorectal cancer: a retrospective study from the Middle East. *World Journal of Surgical Oncology* 2012; 10: 63-67.

Fawcett DW, Jensch Arnold RP. *Concise histology (2nd Edition)*, 2002. ISBN 0 340 80677X.

Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumourgenesis. *Cell*. 1990; 61 (5): 759-767

García-Granero E, Frasson M, Pous S, Cervantes A. T4a and T4b Colorectal Cancer: What Does This Mean Nowadays?. *Dis Colon Rectum*; 2012 Nov; 55 (11): e367. DOI: 10.1097/DCR.0b013e31826915d8

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 Oct; 48(10):1851-1857).

Gerdes J, Lemke H, Baisch H, et al. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J. Immunol*. 1984 Oct; 133 (4): 1710-5.

Global Cancer Facts & Figures 3rd Edition 2010

Goel A, Arnold CN, Niedzwiecki D, et al. Characterization of sporadic colon cancer by patterns of genomic instability. *Cancer Res*. 2003; 63: 1608-1614.

Göhl J, Merkel S, Rödel C, et al. Can neoadjuvant radiochemotherapy improve the results of multivisceral resections in advanced rectal carcinoma (cT4a). *Colorectal Dis*. 2003;5:436–441

Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, et al. Revised TN Categorization for Colon Cancer Based on National Survival Outcomes Data. *J Clin Oncol* 2010 Jan; 28(2):264-271. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.0952

Gurzu S, Jung J, Mezei T, et al. The correlation between the immunostains for p53 and ki 67 with bcl-2 expression and classical prognostic factors in colorectal carcinomas. *Rom J Morphol Embryol* 2007; 48 (2): 95-9.

Harris DA, Davies M, Lucas MG, et al; Swansea Pelvic Oncology Group. Multivisceral resection for primary locally advanced rectal carcinoma. *Br J Surg*. 2011;98:582–588.

Hoeben A, Landuyt B, Highley M, et al. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis. *Pharmacol Rev* 2004; 56:549–580.

Hooker CM, Gallicchio L, Genkinger JM, et al. A prospective cohort study of rectal cancer risk in relation to active cigarette smoking and passive smoke exposure. *Ann Epidemiol* 2008;18:28-35.

Jansson A, Sun XF. Ki-67 expression in relation to clinicopathological variables and prognosis in colorectal carcinomas, *APMIS* 1997; 105: 730-734

Jemal A. et al. *Cancer statistics, 2007. A cancer Journal for Clinicians*

Jess T, Gomborg M, Matzen P, et al. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2724-9.

Kill IR. Localisation of the Ki-67 antigen within the nucleolus. Evidence for a fibrillar-deficient region of the dense fibrillar component. *J Cell Sci* 1996 Jun; 109 (Pt 6): 1253-63.

Kyllonen LE. Obstruction and perforation complicating colorectal carcinoma: an epidemiologic and clinical study with special reference to incidence and survival. *Acta Chir Scand* 1987; 153: 607-614.

Kyzer S, Gordon PH. Determination of proliferative activity in colorectal carcinoma using monoclonal antibody Ki-67. Dis Colon Rectum 1997; 40: 322-325.

Lacaine F. Lymphadenectomy in the treatment of colon cancer. J Chir (Paris) 2008 Dec; 145 Spec no. 4: 12S36-12S39.

López MJ, Monafo WW. Role of extended resection in the initial treatment of locally advanced colorectal carcinoma. Surgery 1993 Apr; 113 (4): 365-72.

Maringe C, Walters S, Rachet B, et al. Stage at diagnosis and colorectal cancer survival in six high-income countries: A population-based study of patients diagnosed during 2000-2007. Acta Oncol 2013; 52: 919-932

Markowitz S. DNA repair defects inactivate tumor suppressor genes and induce hereditary and sporadic colon cancer. J Clin Oncol. 2000; 18 (21s): 75s-80s.

Medina-Arana V, Martinez-Riera A, Delgado-Plasencia L et al Clinicopathological analysis of factors related to colorectal tumor perforation: Influence of angiogenesis. Medicine (Baltimore). 2015 Apr; 94 (15):e703. doi:10.1097/MD.0000000000000703.

O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. J Natl Cancer Inst 2004 Oct; 96(19):1420-1425.

Petrowsky H, Sturm I, Graubitz O, et al. Relevance of Ki-67 antigen expression and K-ras mutation in colorectal liver metastases. Eur J Surg Oncol 2001 Feb; 27 (1): 80-7.

Poon RT, Oi-Lin Ng I, Lau C, et al. Serum Vascular Endothelial Growth Factor Predicts Venous Invasion in Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Study. *Annals of surgery* 2001; 233: 227–235.

Rabeneck L, Paszat LF, Rothwell DM, et al. Temporal trends in new diagnoses of colorectal cancer with obstruction, perforation, or emergency admission in Ontario: 1993-2001. *Am J Gastroenterol.* 2005 Mar;100:672-6.

Rabeneck L, Paszat LF, Li C. Risk factors for obstruction, perforation, or emergency admission at presentation in patients with colorectal cancer: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2006 May;101:1098-103.

Rodríguez-González D, Martínez-Riera A, Delgado-Plasencia L, et al. Metastatic Lymph Nodes and Lymph Node Ratio as Predictive Factors of Survival in Perforated and Non-Perforated T4 Colorectal Tumors. *J Surg Oncol.* 2013 Sep; 108 (3): 176-81. doi: 10.1002/jso.23373. Epub 2013 Jul 7.

Ruo L, Tickoo S, Klimstra DS, et al. Long-term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. *Ann Surg* 2002 Jul; 236 (1): 75-81.

Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology* 2005 Aug; 47(2):141-146.

Scholzen T, Gerdes J. *The Ki-67 protein: from the known and the unknown. J Cell Physiol.* 2000 Mar; 182 (3): 311-22.

Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. *The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: A prospective evaluation. Gastroenterology* 1997 Apr;112(4):1096–1102

Siegel R, Naishadham D, Jemal A. *Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin* 2013 63(1): 11-30.

Sjo OH, Merok MA, Nesbakken A. *Prognostic impact of lymph node harvest and lymph node ratio in patients with colon cancer. Dis Colon Rectum* 2012; 55 (3): 307-315.

Slanetz CA. *The effect of inadvertent intraoperative perforation on survival and recurrence in colorectal cancer. Dis Colon Rectum* 1984; 27:792-797.

Smothers L, Hynan L, Fleming J, et al. *Emergency surgery for colon carcinoma. Dis Colon Rectum* 2003 Jan; 46(1): 24-30.

Snaebjornsson et al 2013 *pT4 stage II and III colon cancers carry the worst prognosis in a nationwide survival analysis. Shepherd's local peritoneal involvement revisited. International Journal of Cancer*

Starborg M, Gell K, Brundell E, et al. *The murine Ki-67 cell proliferation antigen accumulates in the nucleolar and heterochromatic regions of interphase cells and at the periphery of the mitotic chromosomes in a process essential for cell cycle progression. J Cell Sci.* 1996 jan; 109 (Pt 1): 143-53.

Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, et al. The prognosis of T3No colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 2003 Jan-Feb; 10 (1): 65-71.

Testut L and Latarjet A. *Tratado de Anatomía Humana; Tomo 4. Salvat Editores 1982.*

Turnbull RB Jr, Kyle K, Watson FR, et al. cancer of the colon: the influence of the no-touch isolation technique on survival rates. *Ann Surg.* 1967 Sept; 166 (3): 420-7.

Welch JP, Donaldson GA. Perforative carcinoma of the colon an rectum. *Ann Surg* 1974 Nov; 180(5): 734-740.

Williams GT, Quirke P, Shepherd NA. *Standards and Datasets for Reporting Cancers. Dataset for Colorectal Cancer (2nd edition).* London, UK: The Royal College of Pathologists; 2007.

Wittekind C, Greene FL, Henson DE, et al. *TNM Supplement: A Commentary on Uniform Use.* 3rd ed. New York, NY: Wiley; 2003.

ANEXO I

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS ESTUDIO CÁNCER FAMILIAR DE COLON

CÓDIGO IDENTIFICATIVO HISTORIA

No BIOPSIA

VIVO / 1 SI / 2 NO

FECHA DIAGNÓSTICO

FECHA INTERVENCIÓN

FECHA DE NACIMIENTO

FECHA MUERTE

CAUSA MUERTE 1:CCR, 2: Sepsis abdominal, 3: Desconocida, 4: accidente cerebrovascular, 6: cáncer de pulmón, 7: isquemia intestinal, 8: sepsis urinaria, 9 infarto agudo de miocardio.

EDAD

SEXO / 1 VARON / 2 MUJER

CEA

LOCALIZACIÓN

RADIO-QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA

CIRUGÍA URGENCIAS / 1 SI / 2 NO

LOCALIZACIÓN/1 DERECHO /2 IZQUIERDO

DIFERENCIACIÓN / 1 BIEN / 2 MODERADO / 3 INDIFERENCIADO

ESTADÍO 1 I / 2 IIA / 3 IIB / 4 IIC / 5 IIC / 6 IIIA / 7 IIIB /8 IIIC / 9 IVA

HISTOLOGÍA / 1 ADENOCA / 2 MUCOSERCRETOR /3 ANILLO DE SELLO/4 ADENOESCAMOSO /5 OAT CELLS / 6 MEDULAR / 7 OTROS

INVASIÓN VASCULAR / 1 SI / 2 NO

INFLITRACIÓN LINFOCITARIA / 1 SI / 2 NO

TUMOR PERFORADO / 1 SI / 2 NO

TUMOR OBSTRUIDO / 1 SI / 2 NO

TUMOR SINCRÓNICO / 1 SI / 2 NO

TUMOR METACRÓNICO / 1 SI / 2 NO

FECHA METACRÓNICO

GANGLIOS 1 N0 / 2 N1A / 3 N1B / 4 N1C / 5 N2A /

NÚMERO GANGLIOS AFECTOS

METÁSTASIS EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO / 1 SI / 2 NO

RECIDIVAS / 1 SI / 2 NO

FECHA RECIDIVA/PROGRESIÓN

METÁSTASIS DURANTE LA EVOLUCIÓN FECHA METÁSTASIS

ÓRGANO MTX

ANEXO II

El estudio de investigación titulado: **"Estudio retrospectivo de la influencia de factores epidemiológicos sobre la aparición y desarrollo del cáncer colorrectal en pacientes atendidos en el Hospital Universitario de Canarias"**. con código 2012_26, del que es Investigador Principal el **Dr. Vicente Medina Arana**, ha sido evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Canarias en su sesión del 28 de Junio de 2012, y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo con los objetivos del estudio.

La capacidad del Investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por todo ello, el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Canarias autoriza la realización de este estudio.

La Laguna, a 28 de Junio de 2012

Firmado:



Dra. M^a Mar García Sáiz
Presidenta del Comité Ético de Investigación Clínica
Hospital Universitario de Canarias

