

TRABAJO FIN DE GRADO



**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía General

y del Aparato Digestivo

Grado en Medicina

Factores histopatológicos y relacionados con el tumor  
y su influencia en la supervivencia de pacientes  
con cáncer colorrectal

Autor:

Irene Jiménez Cano

Directores:

Dr. D. Emilio Peña

Dr. D. Francisco García Molina

Murcia, Mayo de 2025







TRABAJO FIN DE GRADO



**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía General

y del Aparato Digestivo

Grado en Medicina

Factores histopatológicos y relacionados con el tumor  
y su influencia en la supervivencia de pacientes  
con cáncer colorrectal

Autor:

Irene Jiménez Cano

Directores:

Dr. D. Emilio Peña

Dr. D. Francisco García Molina

Murcia, mayo de 2025



# TRABAJO FIN DE GRADO



**UCAM**  
UNIVERSIDAD CATÓLICA  
SAN ANTONIO

## DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO	
Apellidos: Jiménez Cano	Nombre: Irene
DNI: 49440113A	Grado Medicina
Facultad Medicina	
Título del trabajo: Factores histopatológicos y relacionados con el tumor y su influencia en la supervivencia de pacientes con cáncer colorrectal	

El Dr. Emilio Peña Ros tutor del trabajo reseñado arriba, acredito su idoneidad y otorgo el V. ° B. ° a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, a 21 de mayo de 2025

Fdo.: Emilio Peña Ros



## **AGRADECIMIENTOS**

Este no es solo el cierre de una etapa, sino también el cumplimiento de un sueño que he perseguido desde niña: ser médico. Un sueño que he construido día a día con esfuerzo, constancia e ilusión. Han sido años intensos, llenos de retos, aprendizajes y momentos inolvidables. Y aunque el camino no siempre ha sido fácil, he tenido la suerte de estar rodeada de personas que me han sostenido, animado y acompañado en cada paso. Por eso, me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a cada una de ellas.

En primer lugar, a mi familia. Pero, sobre todo, a mis padres, por su apoyo incondicional, por enseñarme el valor del esfuerzo y por estar siempre ahí, en cada paso del camino. Gracias por creer en mí incluso cuando yo dudaba, por sostenerme en los momentos difíciles y por celebrar conmigo cada pequeño logro como si fuera el más grande. Habéis sido mi ejemplo, mi fuerza y mi refugio. Este título es tanto mío como vuestro. A mis hermanos, mi pilar fundamental, gracias por siempre cuidar de mí, no os vayáis nunca de mi lado que yo no sé caminar sin mis hermanos en la vida.

A Ángel, gracias por ser mi mayor apoyo, por nunca dejar que me rinda, por adaptarte a cada una de mis necesidades durante este proceso y por dármelo todo sin pedir nada a cambio. Gracias por hacerme la vida un poquito más fácil. Te quiero y te admiro.

A mis amigas, por llenarme los días de alegrías, sonrisas, bailes y abrazos eternos. En especial, a mi Anita, qué suerte tenerte. Brillas con luz propia. Y a María, sin ti no habría llegado hasta aquí, gracias por tanto.

Y, por supuesto, gracias al Dr. Emilio Peña, tutor de este TFG. Que aceptó acompañarme en este proyecto sin dudarlo. Sus ideas, sus consejos y su disposición han sido clave para lograr este trabajo de investigación.

Gracias a todas y cada una de las personas que, de una forma u otra, me habéis ayudado en este camino. Siempre estaré agradecida.



## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>13</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>15</b>
<b>ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS</b> .....	<b>17</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>19</b>
1.1. Importancia y prevalencia del cáncer colorrectal.....	19
1.2. Factores pronósticos en el cáncer colorrectal.....	19
1.3. Modalidades terapéuticas.....	22
1.4. Justificación del estudio.....	23
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	<b>25</b>
2.2. Objetivos.....	26
<b>3. MATERIAL Y MÉTODO</b> .....	<b>27</b>
3.1. Población y material.....	27
3.1.1. Población.....	27
3.1.2. Ámbito.....	27
3.1.3. Historias clínicas y fuentes de datos.....	28
3.1.4. Material para el procesado de datos y tratamiento estadístico.....	28
3.2. Método.....	28
3.2.1. Diseño del estudio.....	28
3.2.2. Definición de las principales variables a medir.....	29
3.2.3. Selección de sujetos.....	31
3.2.4. Análisis estadístico de los datos.....	32
3.2.5. Dificultades y limitaciones del estudio.....	33
<b>4. RESULTADOS</b> .....	<b>35</b>
4.1. Análisis de las característica clínicas e histopatológicas basales.....	35
4.2. Comparación de las variables clínicas y su impacto en las variables de supervivencia.....	35
4.3. Comparación de las variables analíticas y moleculares y su impacto en las variables de supervivencia.....	37
4.4. Comparación de las variables histopatológicas y su impacto en las variables de supervivencia.....	38
<b>5. DISCUSIÓN</b> .....	<b>39</b>
<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	<b>57</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>61</b>
<b>8. TABLAS Y FIGURAS</b> .....	<b>65</b>



## RESUMEN

Introducción: El cáncer colorrectal (CCR) representa una causa relevante de mortalidad a nivel mundial. Aunque el sistema TNM continúa siendo el principal método de estadificación, persiste una gran heterogeneidad pronóstica entre pacientes con estadios similares. Por ello, se han estudiado diversos factores histopatológicos y moleculares que podrían mejorar la estratificación del riesgo y guiar decisiones terapéuticas.

Material y métodos: Se diseñó un estudio retrospectivo y multicéntrico en dos hospitales del Servicio Murciano de Salud. Se incluyeron 287 pacientes con CCR localmente avanzado o metastásico diagnosticados entre 2014 y 2020. Se analizaron variables clínicas, histológicas y moleculares, evaluando su impacto sobre la supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLP).

Resultados: La media de edad fue de 66 años, predominando varones. La mayoría presentó ECOG <2 y tumores localizados en el recto. Una afectación tumoral avanzada, mal estado funcional, edad >70, niveles elevados de CEA y NLR, hipoalbuminemia, y características histológicas como invasión linfovascular o perineural, márgenes afectos y pobre diferenciación se asociaron con peor supervivencia global y libre de progresión. No se hallaron diferencias significativas según el sexo ni la localización de las metástasis.

Discusión: Los resultados confirman que una evaluación integral, clínica, molecular e histológica, mejora la capacidad pronóstica en CCR. Identificar estos factores permite ajustar el tratamiento y seguimiento de forma personalizada, optimizando decisiones terapéuticas y recursos asistenciales.

**Palabras clave / DeSC:** Cáncer colorrectal, supervivencia, factores pronósticos, biomarcadores moleculares, histopatología.



## ABSTRACT

Introduction: Colorectal cancer (CRC) represents a significant cause of mortality worldwide. Although the TNM classification remains the main staging system, considerable prognostic heterogeneity persists among patients with similar stages. Therefore, various histopathological and molecular factors have been investigated as tools to improve risk stratification and guide therapeutic decision-making.

Material and methods: A retrospective multicenter study was conducted in two hospitals of the Murcia Health Service. A total of 287 patients with locally advanced or metastatic CRC, diagnosed between 2014 and 2020, were included. Clinical, histological, and molecular variables were analyzed to assess their impact on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS).

Results: The mean age was 66 years, with a predominance of male patients. Most had an ECOG <2 and tumors located in the rectum. Poorer OS and PFS were associated with advanced tumor stage, poor functional status, age >70, elevated CEA and NLR levels, hypoalbuminemia, and histological features such as lymphovascular or perineural invasion, positive margins, and poor differentiation. No significant differences were found regarding sex or metastasis location.

Discussion: The findings confirm that an integrated clinical, molecular, and histological assessment improves prognostic accuracy in CRC. Identifying these factors enables a more personalized approach to treatment and follow-up, optimizing therapeutic decisions and healthcare resources.

**Keywords / DeSC:** Colorectal cancer, survival, prognostic factors, molecular biomarkers, histopathology.



## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

CCR: Cáncer Colorrectal.

TMS: Tumor Microenvironment Score.

MSI: Inestabilidad de Microsatélites.

HGURS: Hospital General Universitario Reina Sofía.

HMM: Hospital Morales Meseguer.

SMS: Servicio Murciano de Salud.

TSI: Tarjeta Sanitaria Individual.

AJCC: American Joint Committee on Cancer.

EO-CRC: Cáncer colorrectal de inicio temprano.

5-FU: Fluorouracilo.

IP: Inmunoterapia.

NIV: Nivolumab.

PEMB: Pembrolizumab.

AECP: Asociación Española de Coloproctología

EBSQ-Coloproctology: European Board of Surgery Qualification in Coloproctology

INE: Instituto Nacional de Estadística

EE. UU.: Estados Unidos

SG: Supervivencia Global

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (escala funcional del paciente oncológico)

SLP: Supervivencia Libre de Progresión

SLT: Supervivencia Libre de Tratamiento

SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad

EGFR: Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico

CEA: Antígeno Carcinoembrionario

LNR: Lymph Node Ratio

NLR: Ratio neutrófilos/linfocitos



## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Importancia y prevalencia del cáncer colorrectal.

La tasa de nuevos casos de cáncer colorrectal (CCR) es de 37,1 por cada 100.000 hombres y mujeres al año. La tasa de mortalidad de 12,9 por cada 100.000 hombres y mujeres al año. Estas tasas están ajustadas por edad y se basan en los casos y fallecimientos del período 2018-2022 del año 2019-2023. Casi el 4% de la población va a ser diagnosticada de cáncer colorrectal en algún momento de su vida. Es el tipo de cáncer más frecuente en el mundo, y en el mundo occidental, sumando ambos géneros (1).

La supervivencia a 5 años del cáncer colorrectal es del 65,4%, pero puede ser muy variable en función del estadio tumoral en el que se diagnostique. En el estadio localizado la tasa de supervivencia a 5 años sube al 91,5%, mientras que en el metastásico baja a un 16,2% (1). **[Figura 1]**

### 1.2. Factores pronósticos en el cáncer colorrectal.

El cáncer colorrectal es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, representando un importante desafío en el ámbito de la oncología. Aunque el pronóstico tradicionalmente se establece por estadios tumorales según la clasificación TNM de la AJCC, existen otros muchos factores que pueden influir en los datos de supervivencia y las variables relacionadas con la misma, como la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia libre de recurrencia. Especialmente en el cáncer localmente avanzado (T3, T4 y/o N+) y en el metastásico (M1), la variabilidad de esta supervivencia es mayor (2).

Su pronóstico depende de una combinación de factores clínicos, histopatológicos y moleculares, que influyen en la progresión de la enfermedad y en la supervivencia de los pacientes. A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento, sigue existiendo una variabilidad significativa en la evolución de la enfermedad, incluso en pacientes con estadios similares según la clasificación TNM. Esta heterogeneidad resalta la necesidad de nuevas herramientas

pronósticas que permitan una mejor estratificación de los pacientes y optimización de los tratamientos (2).

Los factores histopatológicos han demostrado ser determinantes en la evolución del CCR. Elementos como la invasión perineural, la presencia de tumor budding, la invasión linfovascular y la afectación de los márgenes de resección han sido ampliamente estudiados como indicadores pronósticos clave. La evidencia científica sugiere que el tumor budding, definido como la presencia de pequeñas agrupaciones de células tumorales en el estroma circundante, está asociado con un mayor riesgo de diseminación metastásica y una peor supervivencia (3). Asimismo, la invasión perineural y linfovascular han sido identificadas como factores de riesgo independientes para la recurrencia y la reducción en la supervivencia global (4). Otro factor de gran importancia es la infiltración del sistema inmune en el microambiente tumoral, ya que se ha observado que una respuesta inmune deficiente puede contribuir a una progresión más agresiva del CCR. La evaluación conjunta de estos factores permite generar modelos más precisos para predecir la evolución de la enfermedad (9).

El microambiente tumoral también desempeña un papel clave en la progresión de la enfermedad. Recientes estudios han introducido el Tumour Microenvironment Score (TMS), una clasificación que combina el grado de Klintrup–Mäkinen, el porcentaje de estroma tumoral y el tumor budding para predecir el pronóstico del CCR (5). Se ha demostrado que los pacientes con una clasificación TMS3 presentan las tasas más bajas de supervivencia y una mayor recurrencia tumoral, lo que indica que la evaluación del microambiente tumoral puede proporcionar información crucial para el tratamiento y seguimiento de la enfermedad. En particular, el TMS permite diferenciar grupos de pacientes con distintos patrones de respuesta a los tratamientos convencionales y dirigidos.

Además, el número de ganglios linfáticos examinados y la proporción de ganglios positivos en relación con el total extirpado (lymph node ratio) han mostrado ser predictores relevantes en la evolución del CCR. Un recuento adecuado de ganglios linfáticos puede mejorar la precisión en la estadificación y permitir una mejor selección de estrategias terapéuticas (6). La presencia de

metástasis ganglionares es un factor determinante en la supervivencia de los pacientes, lo que resalta la importancia de la evaluación minuciosa de los ganglios linfáticos durante el diagnóstico y tratamiento del CCR.

Desde el punto de vista molecular, diversas alteraciones genéticas y epigenéticas influyen en el comportamiento del CCR. Mutaciones en genes como KRAS, BRAF y CDX2 tienen implicaciones tanto en el pronóstico como en la respuesta a terapias dirigidas. Se ha observado que la pérdida de expresión de CDX2 está relacionada con un peor pronóstico y menor supervivencia, especialmente en tumores metastásicos (3). Asimismo, la inestabilidad de microsatélites (MSI) ha emergido como un marcador clave, ya que los tumores con alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H) tienden a tener un mejor pronóstico y pueden responder de manera más favorable a inmunoterapias (4). Sin embargo, otros factores, como la mutación en el gen TP53 y la activación anómala de la vía de señalización Wnt, también desempeñan un papel crucial en la progresión del CCR y en la resistencia a ciertos tratamientos. Además, estudios recientes han destacado la relevancia de la deficiencia en el sistema de reparación de errores del ADN, lo que contribuye a la inestabilidad de microsatélites y afecta la respuesta a los tratamientos convencionales (7).

El cáncer colorrectal de inicio temprano (EO-CRC) ha ganado atención en los últimos años debido a su creciente incidencia en pacientes menores de 50 años. Este fenómeno sigue un patrón de cohorte de nacimiento, lo que sugiere que cambios en la exposición a factores de riesgo pueden estar contribuyendo a esta tendencia (8). Se han identificado tanto factores modificables, como el estilo de vida occidentalizado y el aumento en la obesidad, como factores no modificables, incluyendo predisposición genética y alteraciones moleculares específicas, que podrían explicar la mayor agresividad y las características histológicas distintas de este tipo de CCR (8). Además, estudios recientes han sugerido que la microbiota intestinal juega un papel en la carcinogénesis colorrectal, ya que ciertas bacterias, como *Fusobacterium nucleatum*, pueden promover la inflamación crónica y la proliferación celular anómala en el colon.

Otra línea de investigación en el CCR es el impacto del sistema inmunológico en la progresión del tumor. Se ha demostrado que la presencia de

células T citotóxicas en el microambiente tumoral está asociada con un mejor pronóstico, mientras que una alta infiltración de macrófagos asociados a tumores se relaciona con una mayor agresividad (9). Estos hallazgos han llevado al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas basadas en la inmunoterapia, las cuales buscan potenciar la respuesta del sistema inmune contra las células tumorales.

### 1.3. Modalidades terapéuticas.

Se utilizan los siguientes tipos de tratamiento (10):

- Cirugía. Por vía abierta, laparoscópica o robótica, el objetivo es la exéresis oncológica de la localización tumoral con su tejido linfo-graso hasta el origen vascular central de la topografía del tumor.
- Quimioterapia. Adyuvante o neoadyuvante. Más frecuentemente sistémica, y normalmente en terapia combinada de más de uno de los quimioterápicos más usados (capecitabina, fluorouracilo (5-FU), irinotecán, leucovorina, oxaliplatino, trifluridina y tipiracilo).
- Radioterapia. Adyuvante o neoadyuvante. Se utiliza de forma más frecuente en el cáncer de recto.
- Terapia dirigida. Sobre dianas moleculares específicas del tumor en cuestión. Los más frecuentes son bevacizumab, cetuximab, encorafenib, fruquintinib, panitumumab, ramucirumab y regorafenib.
- Inmunoterapia. Determinados tipos de tumores, como por ejemplo con inestabilidad de microsatélites, puede ser tratados mediante esta modalidad terapéutica que incluye ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab hasta el momento.

Todos estos tipos de tratamientos se pueden aplicar de forma única o combinada, sincrónica o metacrónica, y con diferentes finalidades o enfoques terapéuticos (curativo, paliativo, downstaging, no-quirúrgico, etc). (10)

Se están probando nuevos tipos de tratamiento en ensayos clínicos.

#### 1.4. Justificación del estudio.

El objetivo de la presente investigación es analizar los principales factores histopatológicos y tumorales que influyen en la supervivencia de pacientes con cáncer colorrectal localmente avanzado en nuestro medio, con el objetivo de contribuir a un mejor entendimiento de la enfermedad y proponer herramientas útiles para la estratificación del riesgo y la personalización del tratamiento. Al comprender mejor estos factores, será posible identificar subgrupos de pacientes con mayor riesgo de recurrencia y desarrollar terapias más efectivas y personalizadas.

El conocimiento de estos factores permitirá una mejor selección de terapias y un manejo más preciso de los pacientes, optimizando así las estrategias terapéuticas y mejorando la calidad de vida de los afectados. Con el avance de la investigación en biología molecular y la implementación de nuevas tecnologías en el diagnóstico del CCR, se espera que en el futuro se logren desarrollar estrategias más eficaces para la detección temprana y el tratamiento de esta enfermedad, reduciendo así la tasa de mortalidad asociada al cáncer colorrectal. La integración de herramientas de diagnóstico avanzadas, como la biopsia líquida y la secuenciación de nueva generación, promete revolucionar la manera en que se aborda esta patología, permitiendo tratamientos más precisos y personalizados.



## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es valorar la asociación de los factores histopatológicos, clínicos y relacionados con el tumor con las variables de supervivencia de los pacientes estudiados.

Las variables asociadas en nuestro estudio se sumarían a los resultados de estudios previos para otorgar un mayor conocimiento, en nuestro medio, de los factores que pueden condicionar un peor pronóstico y una menor supervivencia, ofreciendo, eventualmente, la posibilidad de cambiar la estrategia terapéutica adaptándola al perfil clínico, tumoral e histopatológico del paciente.

### 2.1. Hipótesis.

Las características de nuestra muestra serán similares a lo publicado en la literatura, con mayor proporción de hombres y peores resultados en los pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico.

Las variables asociadas a una menor supervivencia global coincidirán con las publicadas en la literatura, destacando:

- las variables propias del paciente como la edad, el estado funcional, la desnutrición y las complicaciones a lo largo del seguimiento como la trombosis;
- y las variables moleculares y analíticas como el CEA, mutación de oncogenes y el ratio neutrófilos/linfocitos.
- las variables histopatológicas del tumor como el grado de diferenciación, la invasión linfovascular o perineural, el tumor budding y la afectación ganglionar;

Encontraremos variables que, a pesar de ser clásicamente conocidas por tener una menor supervivencia, en nuestro medio no mostrarán diferencias significativas entre los grupos a comparar.

El presente estudio de investigación servirá para sentar las bases para futuros estudios que podrían permitir realizar un nomograma para aplicar a cada

paciente y así conocer, de forma más precisa, el riesgo de recurrencia y las expectativas de supervivencia que se esperaría que tuviese en función de las variables relacionadas y descubiertas por nuestro estudio.

## 2.2. Objetivos.

Analizar y describir las variables clínicas de nuestra muestra y su distribución entre los pacientes con enfermedad localizada y los que tenían enfermedad metastásica al diagnóstico.

Analizar y comparar las variables clínicas de nuestros pacientes y su impacto en la supervivencia global y en la supervivencia libre de progresión.

Analizar y comparar las características analíticas y moleculares de nuestra muestra y su asociación con las variables de supervivencia.

Analizar y comparar las variables histopatológicas del tumor y las variables relacionadas con la supervivencia.

Analizar las variables que clásicamente se han relacionado con una peor supervivencia y en nuestra muestra no han demostrado asociación y describir las implicaciones en la práctica clínica

Analizar todas las variables asociadas con un impacto en la supervivencia y valorar si podrían ser útiles para investigaciones futuras.

### 3. MATERIAL Y MÉTODO

#### 3.1. Población y material.

##### 3.1.1. Población.

Se realizó el estudio en pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal localmente avanzado en el Hospital General Universitario Reina Sofía (HGURS) y el Hospital Morales Meseguer (HMM) de Murcia entre 2014 y 2020.

##### 3.1.2. Ámbito.

El HGURS es un centro de segundo nivel adscrito al área de salud VII (Murcia-Este) del Servicio Murciano de Salud (SMS). El Área de Salud VII (Murcia-Este) supone una población de 209.748 usuarios de tarjeta sanitaria individual (TSI) en el mes de enero de 2024, a los que habría que añadir un número aproximado de 7000 usuarios como población flotante.

El HMM es un centro de segundo nivel adscrito al área de salud VI (Vega Media del Segura) del SMS. Esta área supone una población de unos 250.000 usuarios. Ambos centros están gestionados por el SMS, organismo perteneciente a la Consejería de Salud y Política Social de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia.

Ambos centros poseen unidades de Coloproctología integradas en los servicios de Cirugía General y del Aparato Digestivo del respectivo hospital, y ambas están acreditadas como Unidad Avanzada por la Asociación Española de Coloproctología (AECP) y entre sus miembros cuentan con cirujanos especialistas acreditados con el European Board of Surgery Qualification in Coloproctology (EBSQ-Coloproctology) por la Union Européene des Médecins Spécialistes, Section of Surgery, Division of Coloproctology.

El servicio de Oncología es compartido por ambos centros, por lo que los pacientes de los dos hospitales son atendidos de forma indistinta por el mismo servicio de Oncología, cuya ubicación física mayoritaria se encuentra en el HMM.

### 3.1.3. Historias clínicas y fuentes de datos.

Los antecedentes personales y otros detalles de la historia clínica fueron tomados de la base de datos EDC02® (Grupo Entorno Documental S.A.- Gedsa, Valencia, España) que almacena en formato digital las historias clínicas de todos los pacientes de nuestro hospital. Se utilizó la aplicación Selene® (Siemens Health Services, España), el sistema informático del SMS para clasificación y creación de historias y episodios clínicos, además de la aplicación Ágora Plus® (Servicio Murciano de Salud, Murcia, España) incorporada al SMS en marzo de 2013, que unifica la historia clínica del paciente independientemente del hospital o centro ambulatorio donde haya sido tratado, tanto privado como concertado o público.

Los datos sobre la población de la región de Murcia se han obtenido de las estadísticas del INE (Instituto Nacional de Estadística).

### 3.1.4. Material para el procesado de datos y tratamiento estadístico.

- Ordenadores HP Compaq 1730 Hp®, MacBook Air M3 2024.
- Microsoft Office para Windows, 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, Estados Unidos). Microsoft Pages 10.3 para Mac.
- Programa estadístico SPSS 23.0 (IBM© SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).
- Programa estadístico R 2.15.3 para Windows
- Paquete IBM SPSS Essentials for R 23.0
- Programa estadístico Ene 3.0® (GlaxoSmithKline S.A, Madrid, España).

## 3.2. Método.

### 3.2.1. Diseño del estudio.

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico, realizado sobre una cohorte histórica de base hospitalaria, de pacientes intervenidos de cáncer colorrectal y atendidos en el servicio de Oncología del HMM. Ha sido realizado en 287 pacientes intervenidos de cáncer colorrectal

localmente avanzado o metastásico en el HGURS o en el HMM que cumplieran con los criterios de inclusión de dicho estudio en el periodo comprendido entre octubre de 2014 y 2020.

### 3.2.2. Definición de las principales variables a medir.

- Género: masculino o femenino.
- Edad: medida en años desde el nacimiento.
- Grupo edad: agrupación categórica en función de la edad en 20-55, 56-70, y >70 años.
- Fecha del diagnóstico de la enfermedad: día con diagnóstico histológico confirmatorio de la enfermedad tumoral mediante biopsia o resección.
- Estado vital: estado vital actual a cierre de seguimiento en febrero de 2025. Dicotómica: vivo / muerto
- Fecha de último seguimiento: fecha de la última visita médica relacionada con su enfermedad en la que se constate la situación actual de la misma.
- Fecha de óbitos: fecha de fallecimiento
- Supervivencia Global (SG): Diferencia en meses entre la fecha de óbitos o fecha de último seguimiento menos fecha de diagnóstico.
- ECOG al diagnóstico: puntuación de la escala funcional ECOG en el momento del diagnóstico.
- Localización tumor primario: variable categórica de la localización del tumor primario (colon derecho, colon transverso, colon izquierdo, sigma o recto).
- Localización de las metástasis al diagnóstico (si existen): el o todos los órganos en los que existan metástasis tumorales del tumor primario en el momento del diagnóstico.
- Localización de las metástasis agrupado: variable categórica que los agrupa en hígado, pulmón, peritoneo, múltiples, y otras localizaciones.
- Tipo histológico: categórica que incluye: adenocarcinoma, mucinoso, anillo de sello, y otros tipos.
- Grado histológico: categórica incluyendo bien diferenciado, moderadamente diferenciado y pobremente diferenciado.

- Márgenes quirúrgicos: afectación de los márgenes proximal, distal o radial por el tumor primario. Dicotómica: libres o afectados.
- Invasión linfo-vascular: presencia de invasión linfática o vascular al análisis histológico por parte del tumor primario. Dicotómica: presente o ausente.
- Invasión perineural: presencia de invasión perineural al análisis histológico por parte del tumor primario. Dicotómica: presente o ausente.
- Depósitos tumorales: presencia de depósitos de células tumorales alejadas del tumor primario en el mesocolon de la pieza quirúrgica pero fuera de los ganglios linfáticos (N1c). Dicotómica: presente o ausente.
- Número de depósitos tumorales: variable cuantitativa en relación al número de depósitos de células tumorales alejadas del tumor primario en el mesocolon de la pieza quirúrgica pero fuera de los ganglios linfáticos (N1c).
- Ganglios aislados: cuantitativa sobre el número total de ganglios analizados en la pieza quirúrgica.
- Ganglios metastásicos: cuantitativa sobre el número total de ganglios aislados con presencia de células tumorales del tumor primario.
- T: categoría de la clasificación TNM para la invasión de la pared colónica por el tumor.
- N: categoría de la clasificación TNM para la afectación de ganglios linfáticos por el tumor.
- M: categoría de la clasificación TNM para la presencia de metástasis a distancia.
- Estadío agrupado: estadío desde el diagnóstico hasta el final del seguimiento como una variable categórica que incluye: localizado no recae, localizado recae y metastásico.
- Supervivencia libre de progresión (SLP) tras el diagnóstico para tumores localizados: tiempo en meses entre el diagnóstico y progresión de la enfermedad demostrada mediante pruebas de imagen o estudio histológico a lo largo del seguimiento.
- SLP tras primera línea de quimioterapia: tiempo en meses entre la fecha de inicio de progresión tras primera línea de quimioterapia o fecha de éxtius, y la fecha de inicio de la primera línea de quimioterapia.

- Número de líneas totales de quimioterapia: cuantitativa con el número de líneas diferentes que recibió el paciente.
- Supervivencia libre de tratamiento (SLT): diferencia en meses entre la fecha de diagnóstico y la fecha de inicio de tratamiento oncológico.
- RAS mutado: mutación del oncogén RAS. Dicotómica (Sí o no).
- BRAF mutado: mutación del oncogén BRAF. Dicotómica (Sí o no).
- Inestabilidad de microsatélites (MSH): presencia de inestabilidad en el análisis de biología molecular. Dicotómica (Sí o no).
- CEA al diagnóstico: niveles del marcador tumoral Carcinoembrionario (CEA) en el momento del diagnóstico en nanogramos / mililitro. Cuantitativa.
- Fecha inicio quimioterapia: fecha de comiendo de primera línea de quimioterapia.
- Fármaco de primera línea: fármaco o esquema terapéutico pautado y administrado en la primera línea de quimioterapia.

### 3.2.3. Selección de sujetos.

Se incluyeron en este estudio pacientes con CCR localizado o metastásico al diagnóstico.

Los casos con CCR localizado que finalmente desarrollaron metástasis durante el seguimiento se analizaron únicamente dentro del grupo de neoplasias localizadas.

#### a) Criterios de inclusión:

- Diagnóstico histológico de adenocarcinoma colorrectal, tumores con estadio TNM II-III y resección microscópica con márgenes negativos (R0). O tumores estadio IV con presencia de enfermedad metastásica al diagnóstico y uso de al menos una línea de quimioterapia para enfermedad avanzada.
- Pacientes capacitados para dar consentimiento informado por escrito.
- ASA I-IV.

b) Criterios de exclusión:

- Pacientes estadio I o estadios II/III no intervenidos quirúrgicamente.
- Cirugía paliativa o cirugía con márgenes quirúrgicos afectos R1/R2.
- Pacientes sometidos a resecciones sincrónicas de otro tumor maligno.
- Pacientes otro tumor maligno activo con o sin tratamiento para el mismo.

#### 3.2.4. Análisis estadístico de los datos.

Los datos de los sujetos se anotaron en un Cuaderno de recogida de datos y se introdujeron todos en una base de datos. El análisis estadístico se realizó utilizando el software SPSS 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.). Se probó la normalidad de distribución de las variables métricas continuas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los datos distribuidos normalmente se describieron utilizando una media y una desviación estándar, y los datos no paramétricos se describieron tal como se presentaron o de otro modo utilizando la mediana y el rango. Las variables categóricas se expresaron mediante número y porcentaje. Para el análisis de las variables cuantitativas con 2 medidas, se utilizó la prueba t de Student para muestras apareadas siempre que se verificara la hipótesis requerida. De lo contrario, se utilizó la prueba de rangos con signo de Wilcoxon para muestras pareadas.

Si ambas variables fueron de tipo categórico, se realizó una tabulación cruzada (tablas de contingencia) empleando el estadístico chi-cuadrado de Pearson para contrastar la hipótesis de independencia (en tablas  $r \times s$ ) o el test de Fisher (en tablas  $2 \times 2$ ). Previamente se comprobaron las condiciones de aplicación de la chi-cuadrado: a) Que ambas variables fuesen cualitativas en escala nominal y, b) Que ninguno de los valores esperados fuese menor de 5 en tablas de  $2 \times 2$ . En tablas de contingencia de más de 4 casillas, al menos el 80% de los valores esperados debían ser superiores o iguales a 5. Cuando los valores esperados fueron inferiores a 5 se intentó reagrupar las variables en otras para obtener mayores valores esperados, y si esto no fue posible se realizó un análisis cuantitativo de la variable.

En los casos en que la variable cualitativa tuviera más de 2 categorías, se utilizó el análisis de la varianza de una vía (ANOVA) mixto tras comprobar que se cumplían los supuestos del modelo (independencia, normalidad e igualdad de varianzas). Tanto los niveles de significación (“p”) como los intervalos de confianza que figuran en la tabla se han ajustado aplicando la corrección de Bonferroni. Antes de aplicar este modelo de ANOVA mixto se comprobó que no existían violaciones de los supuestos que exige dicho modelo para su aplicación: independencia, normalidad, igualdad de varianzas entre los niveles del factor intersujetos y esfericidad multi-muestra (esfericidad de las J matrices de varianzas-covarianzas y el de igualdad de esas J matrices). La normalidad se comprobó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. El supuesto de igualdad de varianzas entre los niveles del factor intersujetos se contrastó con la prueba de Levene. El supuesto de esfericidad multi-muestra se comprobó para la igualdad de matrices mediante la prueba de Box, y para el supuesto de esfericidad se utilizó la prueba de Mauchly.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

### 3.2.5. Dificultades y limitaciones del estudio.

Nuestro estudio presenta alguna limitación. Si bien tiene un tamaño muestral moderado y adecuado al cálculo del tamaño muestral para encontrar variables relacionadas con la supervivencia y sus diferentes variantes, podría verse beneficiado si este fuese aún mayor en el análisis de algunas variables menos frecuentes o pacientes que tienen un seguimiento menor.

Por otro lado, se trata de un estudio retrospectivo, con las limitaciones características de este tipo de estudios como son la posible falta de homogeneidad en la recogida de datos, la existencia de información incompleta o sesgada en las historias clínicas, la imposibilidad de controlar de forma prospectiva las variables de confusión y la dificultad para establecer relaciones causales firmes entre las variables analizadas. Además, al depender de datos previamente registrados, pueden existir errores de codificación o interpretación que afecten la validez de los resultados.

A ello se suma que las intervenciones no se han realizado por los mismos cirujanos por lo que el factor humano y el lugar de la curva de aprendizaje en la que se encuentren cada uno de ellos puede afectar a los resultados de la cirugía colorrectal. Aunque todos los miembros de las unidades de coloproctología tienen experiencia dilatada en el tratamiento de esta patología, durante el periodo del estudio se desarrolló la curva de aprendizaje de la cirugía laparoscópica en muchos de ellos. De igual forma, entre el inicio del estudio y su cierre de reclutamiento, cambiaron algunos de los esquemas de tratamiento oncológico de esta patología, mejorando las variables de supervivencia con los tratamientos dirigidos y la inmunoterapia, por ejemplo, a los cuales, los pacientes del inicio del estudio no tuvieron acceso. Esto introduce un sesgo temporal que puede afectar a los resultados globales.

Por último, no se valoraron de forma sistemática factores socioeconómicos, comorbilidades ni datos funcionales del paciente que pudieran influir en el pronóstico, lo que limita la capacidad de ajustar completamente los modelos predictivos.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Análisis de las características clínicas e histopatológicas basales

Las variables clínicas e histopatológicas analizadas en el presente estudio están reflejadas en la Tabla 1.

En la misma se ha realizado un análisis descriptivo del total de la muestra o cohorte global. De estos resultados destacamos que la muestra presentaba una edad media de 66 años, predominantemente varones (65,2%). El seguimiento medio global fue de 61,92 meses. El estado funcional mayoritario fue un ECOG < 2. La localización más frecuente del tumor primario fue en recto, con un 34,5% de los pacientes del estudio. El grado histológico mayoritario fue bien diferenciado, y el grado de afectación de la pared (T) fue mayor que T2 en dos tercios de los pacientes. La mayoría tenían afectación ganglionar.

Desglosamos la muestra en dos subgrupos: pacientes con enfermedad localizada al diagnóstico y pacientes con enfermedad metastásica en el momento de diagnóstico. Aunque no se ha realizado un estudio comparativo entre ambos grupos al no ser objeto del presente estudio, destaca una mayor presencia de pacientes con peor estado funcional, mayor proporción de tumores con afectación de la pared avanzada (T > 2), y más tumores pobremente diferenciados en el grupo de pacientes metastásicos. De igual forma, la supervivencia global fue menor y la progresión durante el seguimiento fue mayor en este subgrupo, haciendo que la media de seguimiento fuera inferior que en los pacientes con enfermedad localizada.

### 4.2. Comparación de las variables clínicas y su impacto en las variables de supervivencia

Comparamos las variables clínicas en función de su impacto en las variables de supervivencia (SG y SLP) tal y como queda reflejado en la Tabla 2.

Destacamos que ni el sexo ni la localización de las metástasis se asociaron a cambios estadísticamente significativos ni en la SG ni en la SLP.

Del análisis de la edad encontramos que sí existen diferencias estadísticamente significativas tanto en SG como en SLE. Al aplicar la corrección de Bonferroni al modelo ANOVA encontramos que las diferencias se establecen en concreto entre el grupo de 56-70 años y el grupo de >70 años, de forma estadísticamente significativa ( $p=0,01$ ).

En cuanto al estadio funcional basa (ECOG), encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos comparados. Al realizar la corrección de Bonferroni para la SG se puso de manifiesto que existían diferencias entre todas las comparaciones posibles:

- Grupo 1 vs Grupo 2:  $p$  corregido  $\approx 0.00013$  → Diferencia significativa
- Grupo 1 vs Grupo 3:  $p$  corregido  $< 0.0001$  → Diferencia significativa
- Grupo 2 vs Grupo 3:  $p$  corregido  $< 0.0001$  → Diferencia significativa

Al realizar el mismo análisis para la SLP los resultados arrojaron diferencias entre los grupos 1 y 2 comparados con el grupo 3, pero no encontramos diferencias entre el grupo 1 y el 2:

- Grupo 1 vs Grupo 2:  $p$  corregido = 1.0 → No hay diferencia significativa
- Grupo 1 vs Grupo 3:  $p$  corregido  $< 0.001$  → Diferencia significativa
- Grupo 2 vs Grupo 3:  $p$  corregido  $< 0.001$  → Diferencia significativa

Al comparar los resultados en función de la localización tumoral, encontramos diferencias estadísticamente significativas tanto en la SG como en la SLP ( $p= 0,0039$  y  $<0,0001$  respectivamente). Al aplicar la corrección por pares con la corrección de Bonferroni se encontraron diferencias significativas únicamente entre colon derecho y recto ( $p=0,032$ ), con resultados cercanos a la significación en entre colon derecho y transversal ( $p=0,083$ ) y sigma y recto ( $p=0,067$ ). En la SLP encontraron diferencias entre colon derecho y transversal ( $p=0,008$ ), colon izquierdo y transversal ( $p=0,045$ ), y sigma y transversal ( $p=0,038$ ).

Comparando la localización de las metástasis no encontramos diferencias con significación estadística ni en SG ni en SLP, ni tampoco al realizar la comparación por pares.

Con respecto a los tumores localizados, se demostró que aquellos que no tienen recurrencia a lo largo del seguimiento tienen una supervivencia mayor que los que presentan recurrencia ( $p=0,035$ ).

La presencia de trombosis se asoció de forma estadísticamente significativa a una menor supervivencia global ( $p=0,074$ ) pero no así a una mayor SLP ( $p=0,569$ ).

#### 4.3. Comparación de las variables analíticas y moleculares y su impacto en las variables de supervivencia

Del análisis de las variables analíticas y moleculares destacamos que de los marcadores moleculares del tumor (Tabla 3), el único que mostró una mejora en la SG (no así en la SLP) fue la presencia de RAS mutado ( $p=0,01$ ). No encontrando diferencias en los subgrupos de BRAF mutado. La IMS no demostró una mayor supervivencia de forma estadística, aunque el valor de la SG es mayor en el grupo con IMS, no alcanzó significación ( $p=0,101$ ).

El nivel de CEA sí que demostró una asociación estadísticamente significativa con la SG y la SLP. Al analizar por pares con la corrección de Bonferroni encontramos diferencias entre todas las comparaciones salvo entre niveles  $<5$  y niveles  $5-20$  tanto en SG como en SLP:

- Grupo 1 vs Grupo 3:  $p=0,0005$  y  $0,0007$  diferencia significativa.
- Grupo 2 vs Grupo 3:  $p=0,0102$  y  $0,0441$ , diferencia significativa.
- Grupo 1 vs Grupo 2:  $p=1,000$  y  $0,1902$ , no hay diferencia significativa.

En la comparación según el ratio Neutrófilos/Linfocitos, encontramos diferencias significativas entre los grupos tanto en SG como SLP ( $p<0,0001$ ). Al comparar por pares encontramos diferencias entre el grupo 3 y el resto (vs grupo 1  $p=0,0002$ ; vs grupo 2  $p=0,0015$ ), no así cuando comparamos el grupo 1 y el 2 entre sí ( $p=1.0000$ ).

Por último, al comparar los pacientes con una albúmina basal baja (<3,5g/dL), encontramos que éstos tenían una SG inferior al grupo con niveles normales ( $p=0,0079$ ), sin poder confirmar dicha diferencia en la SLP ( $p=0,101$ )

#### 4.4. Comparación de las variables histopatológicas y su impacto en las variables de supervivencia

De las variables histopatológicas (Tabla 4) encontramos asociaciones estadísticamente significativas con una mayor SG y SLP como la ausencia de invasión linfovascular y perineural o el grado de diferenciación. Otras solo pudieron demostrar asociación con una mejor SG pero no así con una mayor SLP, como fueron los márgenes libres, la ausencia de depósitos tumorales, o un estadio N0/Nx. No encontramos diferencias en SG ni SLP según el tipo histológico del tumor (adenocarcinoma vs mucinoso) ni en si la pieza tuvo >12 ganglios aislados o no.

Con respecto al grado de diferenciación, encontramos como hemos dicho en el párrafo anterior, diferencias estadísticamente significativas tanto en SG como en SLP ( $p=0,003$  y  $0,002$  respectivamente). Al realizar la comparación por pares con la corrección de Bonferroni encontramos que estas diferencias se limitaban en referencia a la SG a la comparación del grupo 1 con el grupo 3 ( $p<0,0001$ ), es decir, los tumores bien diferenciados y los pobremente diferenciados, sin diferencias en el resto de comparaciones. En referencia a la SLP encontramos diferencias entre los bien diferenciados y los moderadamente diferenciados ( $p<0,0005$ ), y entre los bien diferenciados y los pobremente diferenciados ( $p<0,0001$ ).

Para terminar, encontramos diferencias con significación estadística en los grupos de Lymph Node Ratio al comparar la SG ( $p=0,022$ ), pero no en la SLP ( $p=0,194$ ). Al analizar la comparación por pares en la SG encontramos que la diferencia se halla entre el grupo de LNR 0,01-0,20 y el grupo 0,50-1 ( $p=0,0001$ ), sin diferencias significativas entre el resto de comparaciones posibles. En términos de SLP no hallamos diferencias en la comparación por pares.

## 5. DISCUSIÓN

En este estudio, observamos que la edad media al diagnóstico fue de 66 años, ligeramente inferior en los pacientes con enfermedad localizada (64 años) y algo superior en aquellos con enfermedad metastásica (68 años). Estos resultados coinciden con los datos epidemiológicos a nivel nacional, que indican que la edad media en el momento del diagnóstico de cáncer colorrectal se sitúa habitualmente entre los 65 y 75 años. A pesar de que algunos estudios han alertado sobre un aumento de casos en personas menores de 50 años, la mayor parte de los diagnósticos continúa dándose en población de edad avanzada. Por ello, las estrategias de cribado y prevención siguen estando especialmente dirigidas a estos grupos, tal y como señala el estudio de Siegel et al. (11).

En cuanto a la distribución por sexo la mayoría de los pacientes eran hombres, un 65,2% del total, proporción que se mantuvo constante, tanto en los casos localizados como en los metastásicos. Esta diferencia entre sexos no es nueva y ya ha sido reflejada en muchos estudios a nivel internacional. Aunque no se puede afirmar con certeza cuál es la causa exacta, es posible que esta diferencia tenga que ver con ciertos hábitos más frecuentes en los hombres, como el consumo de tabaco, alcohol o una alimentación menos equilibrada, especialmente en lo que respecta a productos procesados. También se podría interpretar que la menor participación masculina en los programas de cribado influya en este tipo de estadísticas. Además, existe evidencia de que los estrógenos podrían ejercer un efecto protector en mujeres premenopáusicas, contribuyendo a una incidencia algo menor en este grupo (12).

En esta cohorte, el tiempo medio de seguimiento fue algo más de cinco años y medio, siendo mayor en los pacientes con enfermedad localizada que en aquellos con enfermedad metastásica. Esta diferencia era, en cierto modo, esperable si se tiene en cuenta el impacto que el estadio tiene sobre el pronóstico. De hecho, contar con un seguimiento tan prolongado como el de este estudio permite observar no solo la evolución general de los pacientes, sino también detectar posibles recaídas tardías, que a veces pasan desapercibidas en seguimientos más cortos. Según recogen las guías clínicas europeas, se recomienda seguir a los pacientes durante al menos cinco años, prestando

especial atención a los tres primeros, que suelen ser los más delicados en cuanto a riesgo de recaída (13). Un seguimiento adecuado no solo ayuda a valorar la eficacia del tratamiento, sino que también puede marcar la diferencia en cuanto a intervención precoz ante una posible progresión.

El estado funcional de los pacientes en el momento del diagnóstico, que en muchas ocasiones queda en segundo plano, ha resultado ser un aspecto clave en este estudio. Para valorarlo se utilizó la escala ECOG, ampliamente difundida tras su aplicación por Oken et al. en 1982 (14), que permite clasificar el grado de autonomía y actividad física del paciente de forma sencilla y estandarizada. En nuestra cohorte, se observó que la mayoría de los pacientes con enfermedad localizada presentaban un ECOG menor de 2, mientras que en los casos metastásicos este porcentaje caía de forma considerable, lo que refleja un deterioro funcional más evidente desde el inicio. Es interesante ver como los datos recogidos en nuestro estudio coinciden con la relevancia clínica que ya planteaban Oken y sus colaboradores hace más de cuatro décadas: un peor estado funcional puede asociarse a una menor tolerancia al tratamiento y, en muchos casos, a un pronóstico más desfavorable. Teniendo en cuenta esto, nuestros resultados refuerzan la importancia de incorporar de forma sistemática esta valoración en la práctica clínica, especialmente en el momento de decidir el enfoque terapéutico más adecuado.

Además del estado funcional, otro dato que nos ayuda a entender mejor cómo evolucionan los pacientes es la supervivencia media. La cual fue de unos 62 meses en la cohorte global, aunque, como era de esperar, los pacientes con enfermedad localizada vivieron bastante más tiempo que aquellos con enfermedad metastásica, con una diferencia media de más de 35 meses. Esta diferencia refleja cómo el estadio en el momento del diagnóstico influye directamente en el pronóstico. A pesar de los avances, la realidad es que los tumores en fases avanzadas siguen asociándose a una expectativa de vida mucho más limitada. De hecho, según los últimos datos de la American Cancer Society (15), la supervivencia a cinco años en enfermedad metastásica sigue siendo muy limitada, algo que también se ha observado en nuestros resultados.

Un dato relevante fue el porcentaje de pacientes que, pese a haber sido diagnosticados inicialmente con enfermedad localizada, terminaron desarrollando metástasis durante el seguimiento. En nuestra cohorte, esto ocurrió en el 40,8% de los casos. Esto nos demuestra que el cáncer colorrectal puede evolucionar de forma insidiosa, incluso tras una cirugía curativa inicial. Por eso, el seguimiento estrecho y el análisis de factores pronósticos individuales se vuelven fundamentales (16). La verdad es que, aunque estos pacientes empiezan con una perspectiva más favorable, no siempre se mantienen en esa trayectoria, lo que refuerza la importancia de estrategias personalizadas para anticipar el riesgo de recaída y adaptar el tratamiento en consecuencia.

En cuanto a la progresión tras la primera línea de quimioterapia, los resultados de nuestra cohorte muestran una diferencia bastante clara: solo alrededor de una cuarta parte de los pacientes con enfermedad localizada presentó progresión, mientras que en el caso de los metastásicos ese porcentaje se elevó hasta más del 85%. Por lo que, esto supone que la mitad de los pacientes progresaron tras el primer tratamiento. Reflejando así una realidad bien conocida en la práctica clínica: el cáncer colorrectal avanzado sigue mostrando una notable resistencia a los tratamientos convencionales, y aunque las terapias dirigidas y la inmunoterapia han supuesto un avance, no siempre logran frenar la evolución de la enfermedad. De hecho, estudios como el FIRE-3 han evidenciado que muchos pacientes progresan en menos de un año, lo que hace pensar que quizá deberíamos replantearnos las estrategias terapéuticas desde el principio, teniendo en cuenta no solo el estadio, sino también el perfil molecular y funcional del paciente (17).

La localización del tumor primario también aportó información relevante sobre el comportamiento clínico según el estadio. En nuestra cohorte, el recto fue la región más frecuentemente afectada, seguida por el colon derecho y el sigma, mientras que otras zonas como el colon izquierdo o el transversal fueron menos habituales. Al comparar los datos entre pacientes con enfermedad localizada y metastásica, se observó una tendencia interesante: los tumores rectales predominaban claramente en los casos localizados, mientras que en los metastásicos la distribución era más homogénea, con una presencia similar del

colon derecho y el recto. Este patrón parece tener sentido si se tiene en cuenta que los tumores del lado derecho del colon suelen crecer de forma más insidiosa, con síntomas inespecíficos como anemia o fatiga, lo que favorece un diagnóstico más tardío y, por tanto, una mayor probabilidad de detectar la enfermedad en estadios avanzados. Además, este tipo de tumores suele asociarse a perfiles moleculares más agresivos, como mutaciones en BRAF o inestabilidad de microsatélites. Por el contrario, los tumores del recto o del colon izquierdo suelen manifestarse con sangrado u otros síntomas más evidentes, lo que facilita su detección precoz (18). Esta diferencia anatómica no solo tiene implicaciones pronósticas, sino también terapéuticas, ya que el manejo quirúrgico y la necesidad de radioterapia, por ejemplo, cambian considerablemente según la localización.

Aunque poco frecuente, la presencia de tumores sincrónicos múltiples en el cáncer colorrectal representa un hallazgo clínico importante. En nuestra cohorte, este escenario se dio en un pequeño porcentaje de pacientes, siendo algo más frecuente en los que presentaban enfermedad metastásica. Este tipo de casos suele plantear un reto importante tanto a nivel diagnóstico como terapéutico, ya que implican una mayor carga tumoral y, en muchos casos, una biología más agresiva. De hecho, Lam et al. (2021) señalan que cuando los tumores sincrónicos comparten alteraciones moleculares de mal pronóstico, como mutaciones en BRAF, inestabilidad de microsatélites o alteraciones en p53, el riesgo de metástasis y la reducción de la supervivencia global pueden ser considerablemente mayores (19). Por eso, aunque no sea una situación común, este tipo de hallazgos refuerzan la importancia de realizar una exploración endoscópica completa desde el inicio y de adaptar el tratamiento a la complejidad que representa cada caso.

Al analizar la localización de las metástasis en los pacientes con enfermedad diseminada, el patrón más frecuente fue el hepático, algo que era de esperar si se tiene en cuenta la vía de diseminación del sistema portal desde el colon y el recto. También se observaron metástasis pulmonares y peritoneales con una frecuencia considerable, lo que va en línea con lo descrito por Riihimäki et al., quienes detallaron que la distribución metastásica varía según el origen del

tumor, siendo el hígado el órgano más comúnmente afectado, especialmente en el cáncer de colon (20). Un dato especialmente llamativo en nuestra cohorte fue la presencia de metástasis en múltiples órganos en un número importante de pacientes, lo cual complica significativamente el abordaje terapéutico y suele asociarse a un peor pronóstico. En estos casos, las opciones curativas se ven muy limitadas y, en muchas ocasiones, es necesario enfocar el tratamiento desde una perspectiva paliativa desde el inicio. Tal como señala Riihimäki et al., la afectación extrahepática o múltiple suele estar relacionada con una menor supervivencia y con respuestas más pobres a los tratamientos sistémicos.

El análisis del grado de diferenciación tumoral nos permitió entender un poco mejor cómo puede comportarse biológicamente la enfermedad. En nuestra cohorte, la mayoría de los casos correspondían a tumores bien diferenciados, seguidos por los moderadamente diferenciados, y en menor medida, por los pobremente diferenciados. Sin embargo, al comparar entre pacientes con enfermedad localizada y metastásica, se observó que estos últimos presentaban con más frecuencia tumores menos diferenciados, lo que sugiere una tendencia hacia formas más agresivas. De hecho, el porcentaje de tumores pobremente diferenciados en el grupo metastásico fue notablemente superior al del grupo localizado. Cuanto menos diferenciado está un tumor, mayor suele ser su capacidad de crecer de forma rápida, infiltrar tejidos vecinos o diseminarse a distancia. Por eso, este tipo de hallazgos no son menores y deberían influir en la toma de decisiones clínicas, especialmente al valorar la intensidad del tratamiento o la necesidad de un seguimiento más estricto. De hecho, Compton et al., en un consenso del College of American Pathologists, ya señalaban que los tumores pobremente diferenciados representan un factor pronóstico desfavorable, especialmente cuando coinciden con otras características de alto riesgo como la invasión linfática o perineural (21).

La invasión linfovascular apareció en una proporción considerable de nuestra cohorte. Curiosamente, fue algo más frecuente en los pacientes con enfermedad localizada que en los metastásicos, un dato que, a primera vista, podría parecer contradictorio. Sin embargo, es bastante probable que esto se explique porque, en los tumores resecables, se dispone de más tejido para

analizar en detalle, lo que facilita detectar este tipo de hallazgos. En cualquier caso, la invasión linfovascular siempre genera preocupación. Su presencia significa que el tumor ha conseguido penetrar en vasos linfáticos o sanguíneos, lo que clínicamente suele interpretarse como un indicio de mayor riesgo de diseminación a distancia. Además, estudios recientes, como el de Zhang et al., han sugerido que esta característica no solo se asocia a un peor pronóstico, sino que también podría tener implicaciones prácticas, como ajustar la duración de la quimioterapia adyuvante en algunos pacientes con cáncer de colon en estadio III. (22).

La invasión perineural se identificó en aproximadamente uno de cada cinco pacientes, con una proporción bastante parecida entre quienes tenían enfermedad localizada y aquellos que ya presentaban metástasis al diagnóstico. Aunque no es uno de los hallazgos más frecuentes, su relevancia clínica es clara, ya que, cuando un tumor llega a infiltrar estructuras nerviosas, está mostrando un comportamiento especialmente invasivo, lo que se traduce en un mayor riesgo tanto de recurrencia local como de diseminación a distancia. De hecho, se ha visto que este tipo de invasión puede aumentar el riesgo de recaída incluso en pacientes con estadios tempranos (23). Por eso, su presencia debería tenerse muy en cuenta al valorar el pronóstico, y puede ser útil para decidir si un paciente se beneficiaría de tratamientos más intensivos o de un seguimiento más estrecho después de la cirugía. La invasión perineural es una señal de alerta que puede marcar la diferencia en la evolución del paciente.

Al analizar la profundidad de invasión tumoral, los resultados muestran que la mayoría de los pacientes ya presentaban un estadio T avanzado en el momento del diagnóstico. En concreto, dos de cada tres habían superado el estadio T2, y esta proporción era incluso mayor entre los pacientes con enfermedad metastásica. Aunque en los casos localizados la cifra fue algo menor, seguía siendo elevada. Esto no resulta especialmente sorprendente si se piensa que muchos tumores colorrectales no generan síntomas específicos hasta que la enfermedad ha progresado bastante. Tal como recoge la 8ª edición del sistema de estadificación del AJCC, la extensión en profundidad del tumor

(T) es uno de los principales factores pronósticos y forma parte esencial del proceso de clasificación clínica (24).

En cuanto a la afectación ganglionar, más de la mitad de los pacientes presentaban afectación (N+) al diagnóstico. También se ha observado una diferencia interesante entre grupos: en los casos localizados, el compromiso ganglionar fue más alto que en los metastásicos, algo que en principio podría parecer contradictorio. Sin embargo, es probable que se deba a que en las enfermedades resecables, la cirugía permite obtener más ganglios para analizar, lo que mejora la precisión de la estadificación. En cambio, cuando la enfermedad está más avanzada, el abordaje suele centrarse en el control sistémico y muchas veces no se realiza una linfadenectomía completa, lo que podría llevar a subestimar la afectación ganglionar real.

Por otro lado, cerca del 45% de los pacientes no presentaban afectación ganglionar o esta no pudo determinarse. Curiosamente, en el grupo metastásico esta proporción fue más alta que en los localizados, lo que podría explicarse tanto por diferencias en los procedimientos quirúrgicos como por patrones de diseminación que no siguen el trayecto linfático habitual. Además, no se puede descartar que en algunos casos se haya producido una linfadenectomía insuficiente, dejando sin detectar ganglios afectados. En definitiva, aunque la estadificación T y N sigue siendo una herramienta básica en el manejo del cáncer colorrectal, como también destaca Weiser (2018) en su revisión del sistema AJCC (24), no siempre refleja de forma completa el comportamiento biológico real del tumor, que puede depender de muchos otros factores.

Al analizar la supervivencia en función del sexo, no se encontraron diferencias significativas en nuestra cohorte. Los hombres presentaron una media de supervivencia global ligeramente superior a la de las mujeres, mientras que la supervivencia libre de progresión fue prácticamente igual en ambos grupos. Esta diferencia no resultó estadísticamente significativa, por lo que, al menos en este estudio, el sexo no parece haber influido de manera determinante en la evolución clínica. Este resultado coincide con lo descrito por Brenner et al., quienes señalan que, aunque pueden existir ciertas diferencias relacionadas con

el diagnóstico precoz o la tolerancia al tratamiento entre hombres y mujeres, no se ha observado un impacto claro y sostenido del sexo sobre la supervivencia cuando se tienen en cuenta otros factores clínicos relevantes (12). Es probable que variables como el estadio tumoral, la biología molecular o el estado funcional tengan mucho más peso en el pronóstico individual que el simple hecho de ser hombre o mujer.

Al observar los resultados según la edad, se observan diferencias claras. Los pacientes entre 20 y 70 años mostraron una supervivencia global superior a los 66 meses y una supervivencia libre de progresión de más de 50 meses. En cambio, en los mayores de 70 años, ambas cifras descendieron notablemente, situándose en 53,11 y 37,05 meses respectivamente. Esta diferencia fue estadísticamente significativa, especialmente en cuanto a la progresión de la enfermedad, lo que sugiere que la edad tiene un peso importante en el pronóstico. Esto refleja una realidad clínica frecuente: los pacientes mayores suelen enfrentarse a más comorbilidades y, en general, toleran peor los tratamientos agresivos (11). Aunque la edad no debería ser un criterio excluyente, sí que condiciona muchas decisiones terapéuticas y, por consiguiente, los resultados oncológicos.

El estado funcional del paciente al diagnóstico, valorado mediante la escala ECOG, se mostró como una de las variables más relevantes en nuestro estudio. Los resultados fueron bastante claros: los pacientes con ECOG 0, es decir, aquellos completamente activos, alcanzaron una supervivencia global media cercana a los 72 meses, y más de 52 meses sin progresión de la enfermedad. En el caso de los pacientes con ECOG 1, con alguna limitación física pero todavía bastante funcionales, las cifras fueron algo más bajas, aunque aún así fueron altas. Sin embargo, en los pacientes con ECOG  $\geq 2$ , la situación cambia por completo. En este grupo, ya con una limitación funcional evidente, la supervivencia global se redujo de forma notable, y lo mismo ocurrió con la supervivencia libre de progresión. Esta diferencia, además de ser clínicamente llamativa, resultó estadísticamente significativa, lo que refuerza su valor pronóstico.

Estos datos confirman que cuando un paciente llega ya deteriorado físicamente, las posibilidades de ofrecer un tratamiento intensivo son menores, y el margen de respuesta también lo es. Y, es que, el ECOG no es simplemente un número, sino que es una herramienta clave que resume bastante bien la capacidad del paciente para enfrentarse a la enfermedad y al tratamiento. Estudios como el de Oken et al. (14) ya señalaban su importancia.

La localización del tumor primario mostró diferencias relevantes en cuanto a la evolución clínica de los pacientes. Aunque a veces se considera solo un dato anatómico, lo cierto es que puede influir de forma importante en el pronóstico. En nuestra cohorte, los tumores del colon transversal fueron los que alcanzaron una supervivencia global más alta, seguidos por los del recto y el colon izquierdo. En cambio, los tumores localizados en el colon derecho y en el sigma presentaron cifras más bajas, por debajo de los 60 meses. Esta variabilidad fue estadísticamente significativa, lo que sugiere que la localización del tumor no debería pasarse por alto al valorar el pronóstico. Un patrón similar se observó en la supervivencia libre de progresión: los tumores de colon transversal y rectales mostraron una evolución más favorable, mientras que los del lado izquierdo y sigmoideos tendieron a progresar antes. Estos resultados refuerzan lo ya señalado por Zhou et al. (2023), quienes demostraron que la localización del tumor primario también impacta en la supervivencia de pacientes con metástasis hepáticas, siendo los tumores del lado izquierdo los que mostraban una mejor evolución clínica (25). Esto sugiere que la localización no solo tiene implicaciones en la presentación inicial, sino también en la respuesta al tratamiento y en la evolución global de la enfermedad.

Al analizar la supervivencia global según la localización de las metástasis, no se encontraron diferencias importantes. Los pacientes con metástasis hepáticas vivieron una media muy similar a aquellos con afectación pulmonar o peritoneal, e incluso los que presentaban metástasis en varios órganos al mismo tiempo mostraron cifras relativamente próximas. Aunque hubo algunas variaciones, ninguna fue significativa. Algo parecido ocurrió con la supervivencia libre de progresión, que osciló entre 31 y 36 meses, independientemente de si la metástasis era única o múltiple. Estos resultados sugieren que, al menos en

nuestro estudio, el órgano concreto donde asienta la metástasis no fue el factor clave en la evolución de los pacientes. Es posible que influyan más otros elementos como la carga tumoral total, el estado funcional del paciente o el perfil molecular del tumor. Este hallazgo coincide con lo descrito por Riihimäki et al., quienes señalan que, aunque el hígado sigue siendo la localización más frecuente en el cáncer colorrectal metastásico, la supervivencia no depende exclusivamente del órgano afectado, sino de una combinación compleja de factores clínicos y biológicos (20).

Al comparar los resultados según si el tumor primario presentó o no recurrencia, los pacientes cuyo tumor no recidivó tuvieron una supervivencia global media de casi 82 meses, una cifra considerablemente alta, que probablemente refleja un diagnóstico precoz, resección completa y buena respuesta al tratamiento inicial. En cambio, aquellos que sí presentaron recurrencia mostraron una supervivencia global media más baja, en torno a los 70 meses. Y es que la recaída del cáncer colorrectal, especialmente tras una resección con intención curativa, suele marcar un punto de inflexión en el pronóstico. Además de aumentar el riesgo de diseminación, reduce la eficacia de tratamientos posteriores y puede limitar las opciones terapéuticas (16).

Al analizar la relación entre la trombosis y la evolución clínica de los pacientes con cáncer colorrectal, se observa que aquellos que desarrollaron este evento presentaron una supervivencia global media algo superior a la de quienes no lo hicieron. Aunque esta diferencia podría llamar la atención, no fue estadísticamente significativa. Es posible que esta variación esté más relacionada con la mortalidad directa asociada al evento trombótico y sus complicaciones que a la progresión del propio cáncer, ya que, al comparar la supervivencia libre de progresión, no se observaron diferencias relevantes entre ambos grupos. En general, la trombosis en pacientes oncológicos se ha asociado con peor pronóstico, al estar vinculada a un mayor estado inflamatorio y, en algunos casos, a tumores más agresivos. Alcalay et al. ya habían señalado que los pacientes con cáncer colorrectal que desarrollan tromboembolismo venoso presentan una menor supervivencia global (26).

Al analizar los perfiles moleculares de los pacientes, se han observado algunas tendencias relevantes, aunque no todas mostraron diferencias tan claras como cabría esperar. Por ejemplo, los pacientes con mutación en RAS mostraron una supervivencia global significativamente menor, lo que coincide con otros estudios. Los tumores con RAS mutado se suelen asociar a una menor respuesta a terapias dirigidas contra EGFR, que podría explicar esta diferencia. Pero, la supervivencia libre de progresión no mostró significación estadística, por lo que su impacto es más incierto. En cuanto al BRAF mutado, también se observaron cifras más bajas de supervivencia global y libre de progresión en comparación con los BRAF no mutados, aunque las diferencias no fueron significativas. Aun así, sigue considerándose una alteración con implicaciones clínicas importantes. De hecho, Loupakis et al. demostraron que tanto las mutaciones en BRAF como en ciertos codones menos frecuentes de KRAS pueden predecir resistencia al tratamiento con cetuximab e irinotecán, incluso en pacientes sin mutaciones clásicas en KRAS codón 12 o 13 (27). Es posible que, en nuestro caso, el tamaño muestral no fuera suficiente para captar diferencias más claras, pero estos hallazgos refuerzan la idea de que el perfil molecular debe tenerse muy en cuenta al diseñar una estrategia terapéutica individualizada.

Por otro lado, los resultados relacionados con la inestabilidad de microsatélites (IMS) fueron llamativos. Los pacientes con IMS presentaron una supervivencia global más alta en comparación con aquellos sin esta alteración, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. En cuanto a la supervivencia libre de progresión, los valores fueron prácticamente iguales en ambos grupos, lo que sugiere que, aunque las recaídas se produzcan con frecuencia similar, los tumores con IMS tienden a comportarse de forma menos agresiva y a responder mejor al tratamiento, lo que podría explicar su mayor supervivencia global. Esto concuerda con lo que se ha escrito en diversos artículos, donde la IMS se ha asociado a una mejor respuesta inmunológica. Aunque no presenta una diferencia significativa, lo cual podría ser porque el tamaño de la muestra lo ha limitado. En cualquier caso, como ya señalaban Loupakis et al., los biomarcadores moleculares, incluyendo la IMS, pueden aportar información valiosa para personalizar el tratamiento y mejorar el pronóstico en pacientes con cáncer colorrectal (27).

El nivel sérico de CEA (antígeno carcinoembrionario) ha demostrado su gran valor como marcador pronóstico en nuestra cohorte. Los pacientes con niveles bajos, por debajo de 5 ng/mL, presentaron una supervivencia global claramente superior, con una media de más de 67 meses, frente a aquellos con niveles por encima de 20 ng/mL, cuya supervivencia apenas alcanzó los 37 meses. Esta tendencia también se reflejó en la supervivencia libre de progresión, con diferencias igualmente significativas. En ambos casos, los resultados fueron estadísticamente relevantes, lo que refuerza la utilidad del CEA no solo como herramienta diagnóstica, sino también como un indicador temprano del pronóstico clínico. Estos hallazgos coinciden con lo descrito por Aldilajjan et al. (2023), quienes demostraron que tanto la expresión tisular como los niveles séricos de CEA se asocian con características tumorales más agresivas y peor evolución clínica en pacientes con cáncer colorrectal (28). Por eso, su monitorización sigue siendo una herramienta accesible y eficaz, no solo en el seguimiento, sino también en la estratificación del riesgo desde el inicio del tratamiento.

El ratio neutrófilos/linfocitos (NLR), un marcador inflamatorio fácil de obtener en la práctica diaria, mostró un posible valor pronóstico en nuestra cohorte. Los pacientes con un NLR elevado ( $>4$ ) presentaron una supervivencia global notablemente más baja, en torno a los 34 meses, mientras que aquellos con un NLR ( $<2$ ) superaron los 63 meses de media. Esta diferencia también se repitió en la supervivencia libre de progresión, donde los pacientes con NLR alto tendieron a progresar antes. En ambos casos, las diferencias fueron estadísticamente significativas, lo que refuerza la utilidad clínica de este marcador. Nuestros resultados coinciden con los hallazgos de Walsh et al., quienes ya señalaron que un NLR elevado se asocia con un peor pronóstico en pacientes con cáncer colorrectal, probablemente debido a su vínculo con un estado inflamatorio sistémico más activo y un entorno tumoral más agresivo (29). Por todo ello, el NLR podría ser una herramienta complementaria en la estratificación pronóstica de pacientes con cáncer colorrectal, especialmente en contextos donde se necesitan marcadores accesibles y de bajo coste.

El nivel de albúmina al diagnóstico también parece tener un impacto notable en la evolución de los pacientes. Aquellos con cifras por debajo de 3,5 g/dL presentaron una media de supervivencia global bastante más baja en comparación con quienes mantenían niveles normales o superiores, una diferencia que resultó estadísticamente significativa. Esto sugiere que la albúmina puede actuar como marcador indirecto del estado nutricional, inflamatorio e incluso funcional del paciente. Aunque en la supervivencia libre de progresión no se alcanzó significación estadística, también se observó una tendencia favorable en los pacientes con albúmina más alta. Es posible que una mejor situación general, reflejada en parte por esta proteína, contribuya a una mayor tolerancia a los tratamientos y a una evolución clínica más estable. De hecho, estos hallazgos coinciden con lo reportado por Guo et al. en su metaanálisis, donde se concluye que niveles bajos de albúmina antes del tratamiento se asocian con un peor pronóstico en pacientes con cáncer colorrectal, especialmente en enfermedad avanzada (30).

Al analizar los diferentes tipos histológicos en nuestra cohorte, vimos que los tumores mucinosos presentaron una supervivencia global media algo superior a la de los adenocarcinomas convencionales. También mostraron una mejor supervivencia libre de progresión. Sin embargo, aunque las cifras fueron algo más altas en el grupo mucinoso, las diferencias no fueron significativas, por lo que no podemos extraer conclusiones firmes a partir de estos resultados. Y es que el papel pronóstico del tipo histológico en el cáncer colorrectal sigue siendo un tema discutido. Tradicionalmente, los tumores mucinosos han sido asociados a una biología más compleja, mayor frecuencia de inestabilidad de microsatélites y una mayor probabilidad de diseminación peritoneal. Además, estudios como el de Negri et al. han señalado que estos tumores tienden a responder peor a ciertos tratamientos, como el fluorouracilo, y a tener una supervivencia más reducida en enfermedad avanzada (31). No obstante, también hay evidencia que sugiere que, en contextos bien controlados y con abordajes terapéuticos individualizados, su impacto sobre la evolución clínica puede ser menos negativo de lo que se pensaba. En nuestro estudio, el comportamiento clínico fue bastante similar entre ambos tipos histológicos, lo que sugiere que otros factores, como el

estadio al diagnóstico, la localización tumoral o el perfil molecular, podrían influir más en el pronóstico que la histología por sí sola.

Al analizar el grado de diferenciación tumoral, se observó una relación bastante clara con los resultados de supervivencia. Los pacientes con tumores bien diferenciados fueron los que presentaron una evolución más favorable, con una supervivencia global media cercana a los 70 meses y una supervivencia libre de progresión que superó los 56 meses. En el otro extremo, los tumores pobremente diferenciados mostraron una evolución mucho menos favorable, con cifras más bajas tanto en supervivencia global como en progresión. Estas diferencias, además de ser clínicamente relevantes, resultaron estadísticamente significativas, lo que refuerza el valor del grado histológico como un marcador pronóstico importante. Esto coincide con lo señalado por Compton et al., quienes ya destacaban que los tumores bien diferenciados tienden a tener un comportamiento más controlado y un mejor pronóstico, mientras que los de alto grado suelen ser más agresivos, con mayor riesgo de recaída y menor supervivencia a largo plazo (21).

Uno de los aspectos quirúrgicos que más impacto tiene en la evolución del cáncer colorrectal es el estado de los márgenes tras la resección. En nuestro estudio, los pacientes en los que se logró una resección completa, con márgenes libres de tumor, presentaron una supervivencia global claramente superior en comparación con aquellos con márgenes afectos. Este resultado vuelve a poner en evidencia la importancia de conseguir una cirugía radical, ya que sigue siendo uno de los principales factores que marcan la diferencia en términos de pronóstico. En cuanto a la supervivencia libre de progresión, también se observaron mejores cifras en los pacientes con márgenes negativos, aunque en este caso la diferencia no alcanzó significación estadística. Aun así, la tendencia es evidente: cuando no se consigue eliminar todo el tumor, el riesgo de recaída o progresión aumenta, y eso condiciona directamente tanto la evolución del paciente como las decisiones terapéuticas posteriores. Estos hallazgos coinciden con los resultados de Bhangu et al., quienes demostraron en un metaanálisis que el estado de los márgenes tras la cirugía tiene un impacto claro en la supervivencia, especialmente en el contexto de recidiva rectal (32). Todo

ello refuerza la necesidad de optimizar al máximo las técnicas quirúrgicas, planificar bien cada intervención y, en determinados casos, considerar tratamientos neoadyuvantes que aumenten las probabilidades de lograr una resección completa.

Al analizar cómo influye la invasión linfovascular en la evolución clínica, los resultados muestran que su presencia se asocia con una peor supervivencia global y también con una mayor probabilidad de progresión de la enfermedad, y además de forma significativa. Esto no hace más que confirmar lo que ya se ha descrito ampliamente en varios estudios: la invasión linfovascular es un indicador de agresividad tumoral, que muestra la capacidad del tumor para salir de su lugar de origen y empezar a diseminarse. Este hallazgo no es exclusivo de estadios avanzados; incluso en tumores aparentemente localizados, la invasión de vasos linfáticos o sanguíneos suele ir ligada a un mayor riesgo de recaída y a un pronóstico más incierto (22). Por eso, más que un simple dato en el informe histológico, debería considerarse una señal de alerta a la hora de decidir si un paciente puede beneficiarse de tratamiento adyuvante o si conviene hacer un seguimiento más estrecho tras la cirugía.

En nuestro estudio, la presencia de invasión perineural se asoció con una menor supervivencia global. Los pacientes que presentaban este hallazgo vivieron, de media, casi 14 meses menos que aquellos sin invasión perineural, una diferencia que además fue estadísticamente significativa. En cuanto a la supervivencia libre de progresión, también se observó una tendencia negativa en este grupo, aunque en este caso no llegó a alcanzar significación estadística. Estos resultados coinciden con lo descrito en diversos estudios, donde la invasión perineural se ha establecido como un marcador de agresividad tumoral. Básicamente, cuando el cáncer consigue infiltrarse en estructuras nerviosas, suele tener más facilidad para diseminarse tanto a nivel local como a distancia (23). Por eso, aunque no sea uno de los hallazgos más frecuentes, sí debería considerarse relevante a nivel clínico. Detectarlo puede ayudarnos a tomar decisiones más ajustadas, tanto en el tratamiento como en el seguimiento posterior a la cirugía.

La presencia de depósitos tumorales también mostró una importante relación con el pronóstico de los pacientes. En nuestra cohorte, quienes presentaban este hallazgo tuvieron una supervivencia global media considerablemente más baja que los que no los tenían, y esta diferencia fue estadísticamente significativa. No resulta sorprendente, ya que estos depósitos reflejan una diseminación tumoral más agresiva, fuera del trayecto ganglionar habitual, lo que sugiere un comportamiento más invasivo desde el inicio. En cuanto a la supervivencia libre de progresión, se observó una tendencia similar, aunque en este caso las diferencias no alcanzaron significación estadística. Aun así, el patrón es bastante claro y está en línea con lo que se ha descrito en estudios recientes. Por ejemplo, Heng et al. (2025) destacan que la presencia de depósitos tumorales tiene un valor pronóstico comparable al de los ganglios positivos y que su integración en la clasificación N del TNM podría ayudar a mejorar la estratificación de riesgo en el cáncer colorrectal (33). Este es un marcador clínicamente relevante que puede condicionar tanto la evolución como el planteamiento terapéutico.

Por otro lado, también se ha analizado el número de ganglios linfáticos aislados durante la cirugía. Los pacientes en los que se recogieron menos de 12 ganglios tuvieron, de media, una supervivencia global algo más alta que aquellos en los que se aislaron 12 o más. Aunque esta diferencia no fue significativa, sí llama la atención porque va algo en contra de lo que se suele reflejar en la literatura. Algo parecido ocurrió con la supervivencia libre de progresión: también fue ligeramente mayor en el grupo con menos ganglios aislados, aunque sin significación estadística. Este hallazgo choca un poco con la recomendación clásica de evaluar al menos 12 ganglios como criterio de calidad en cirugía oncológica, una medida que se apoya en múltiples estudios que relacionan un recuento ganglionar insuficiente con un riesgo de infraestadificación y peor pronóstico. Swanson et al., por ejemplo, destacaban que un adecuado análisis ganglionar no solo refleja una mejor técnica quirúrgica y patológica, sino que también se asocia a una mayor supervivencia global en cáncer de colon (34). En nuestro caso, es posible que otros factores estén influyendo. A veces, cuando el tumor ya ha afectado a los ganglios, estos se vuelven más evidentes para el patólogo, lo que facilita su identificación. Es decir, podría haber más casos con

más de 12 ganglios aislados justamente en pacientes con enfermedad más avanzada, lo que explicaría la peor evolución en ese grupo. Esto sugiere que el número de ganglios por sí solo no siempre refleja calidad quirúrgica, sino que también puede estar condicionado por la carga tumoral del paciente.

Cuando se analizó el estadio ganglionar (N), las diferencias en la evolución de los pacientes fueron bastante claras. Aquellos que no tenían afectación ganglionar (N0 o Nx) presentaron una supervivencia global media más alta, superando los 74 meses, mientras que en los pacientes con ganglios positivos (N+) esta bajó a poco más de 60 meses. La diferencia fue estadísticamente significativa, lo que refuerza una idea ya bien conocida: cuando el cáncer llega a los ganglios, el pronóstico suele empeorar. En cuanto a la supervivencia libre de progresión, la diferencia fue algo más sutil y no llegó a ser significativa desde el punto de vista estadístico. Aun así, la tendencia apunta en la misma dirección: la afectación ganglionar no solo se asocia con una menor supervivencia, sino también con una mayor probabilidad de que el tumor reaparezca. La presencia de metástasis ganglionares se ha vinculado con tumores más agresivos y peores resultados a largo plazo. Por eso, muchas guías clínicas siguen utilizando el estadio N como uno de los principales criterios para decidir si un paciente debería recibir tratamiento adyuvante o no (24). En definitiva, más allá de ser un simple número dentro de la estadificación, el estado de los ganglios linfáticos sigue siendo una de las piezas clave para entender cómo puede evolucionar la enfermedad.

La proporción de ganglios afectados respecto al total analizado, lo que se conoce como Lymph Node Ratio (LNR), se ha planteado en los últimos años como una herramienta bastante útil para afinar el pronóstico en pacientes con cáncer colorrectal, especialmente en aquellos con afectación ganglionar. En nuestra cohorte, los resultados han mostrado que los pacientes con una LNR baja (entre 0,01 y 0,20) tuvieron una supervivencia global media significativamente más alta, rozando los 71 meses. En cambio, aquellos con una LNR intermedia o alta (por encima del 0,20) mostraron una caída progresiva en la supervivencia, llegando a cifras cercanas a los 47 meses en el grupo con mayor proporción de ganglios afectados. En la supervivencia libre de progresión

no se alcanzó significación estadística, pero la tendencia fue muy similar: cuanto menor era la carga ganglionar, mejores fueron los resultados. De hecho, llama la atención que los pacientes con una LNR baja tuvieron cifras bastante parecidas a las del grupo sin afectación ganglionar (N0/Nx), lo que refuerza aún más su valor pronóstico. Este hallazgo va en línea con lo que han apuntado estudios recientes como el de Beirat et al. (2024), donde se plantea que la LNR podría ser incluso un mejor predictor de supervivencia global que el estadio N tradicional en pacientes con adenocarcinoma colorrectal en estadio III (35). Según estos autores, la LNR ayuda a captar mejor la variabilidad biológica entre pacientes dentro del mismo grupo de estadificación, ofreciendo una perspectiva más precisa para tomar decisiones terapéuticas.

Con los resultados obtenidos en este estudio se ha podido comprender mejor la realidad de los factores que influyen en la supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal en nuestro entorno. Esta información no solo aporta valor en la práctica clínica diaria, sino que también puede servir de base para planificar estrategias más personalizadas y orientar futuras líneas de investigación. Entender qué perfiles presentan mayor riesgo permitirá avanzar hacia un abordaje más eficaz y adaptado de una enfermedad tan prevalente y con tanto impacto en la sociedad. Con las variables asociadas a un impacto en la supervivencia se puede realizar, en futuras investigaciones, un modelo predictivo con un nomograma para aplicar a nuestros pacientes, para así intentar predecir el riesgo de progresión o la supervivencia esperable, y ayudar a aplicar tratamientos más individualizados a fin de intentar mejorar estos resultados.

## 6. CONCLUSIONES

- Nuestro estudio reflejó que la mayoría de los pacientes eran varones y que aquellos con enfermedad metastásica al diagnóstico presentaron una evolución claramente peor, tanto en supervivencia global como en supervivencia libre de progresión. El estado funcional al diagnóstico, la localización del tumor o el grado histológico están relacionados con un modo de presentación más avanzado.
- Se identificaron varios factores clínicos que se asociaron con una peor supervivencia, especialmente en pacientes mayores, con mal estado funcional, con tumores en el colon derecho, o complicaciones como la trombosis. Estos elementos podrían servir como base para decisiones clínicas más individualizadas.
- A nivel molecular y analítico, alteraciones como la mutación en RAS, niveles elevados de CEA y niveles bajos de albúmina, o un NLR alto se vincularon con peores resultados.
- Ciertos hallazgos histopatológicos han demostrado un papel clave en la evolución de los pacientes. La presencia de invasión linfovascular o perineural, la presencia de depósitos tumorales, un grado de diferenciación bajo, la afectación ganglionar o unos márgenes quirúrgicos comprometidos se asociaron con una peor supervivencia.
- No todas las variables clásicamente asociadas con mal pronóstico mostraron diferencias significativas. El número de ganglios aislados o la localización exacta de las metástasis, la mutación en BRAF, o el tipo histológico mucinoso no mostraron una asociación estadísticamente significativa con la supervivencia en nuestra cohorte, lo que podría estar influido por factores técnicos o de muestra.
- En conjunto, los resultados obtenidos permiten tener una visión más precisa de los factores que realmente influyen en la evolución del cáncer colorrectal en nuestro entorno. Esto puede ayudar a mejorar la planificación terapéutica y abrir nuevas líneas de investigación para tener decisiones terapéuticas más ajustadas al perfil de nuestros pacientes.



**DICTAMEN  
DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN  
DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA  
ÁREA DE SALUD VII DE MURCIA**

D. Francisco Miguel González Valverde, presidente del Comité de Ética de la Investigación del Hospital General Universitario Reina Sofía, Área de Salud VII, Murcia Este, le notifica que en la sesión celebrada el 29/02/2024, se examinó la propuesta para que se lleve a cabo en este ámbito el proyecto: **"Frecuencia y valor pronóstico de la infección por VPH, VEB y CMV en adenocarcinoma colorrectal. Expresión de genes supresores tumorales p16 y p53 y de proteína del Rb y catenina"**. Investigador Principal **D. Francisco García Molina**.

Que en esta reunión los miembros del CEI presentes figuran en el Anexo I y se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente R.D. 1090/2015, y que el CEI, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas BCP (CPMP/ICH/135/95), que regulan su funcionamiento.

Se considera que:

- o El estudio se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 1090/2015 de 4 de diciembre y las normas que lo desarrollan y su realización es pertinente.
- o Se cumplen los requisitos de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- o El procedimiento para obtener el consentimiento informado de los pacientes es adecuado, incluyendo el modelo empleado para dicho documento y para la hoja de información a los mismos.
- o El plan de reclutamiento de sujetos previsto es adecuado, así como las compensaciones previstas para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- o La capacidad del investigador, las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- o El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

**Por lo que este Comité emite Dictamen Favorable. Para la realización de dicho estudio es indispensable obtener la aprobación de la Dirección Médica de este Hospital.**

Murcia, (fecha y firma digital)

**GONZALEZ VALVERDE FRANCISCO MIGUEL** - 27469416X  
Francisco Miguel González Valverde  
Date: 2024.04.19 06:54:44 +02'00'

El representante del CEI  
Digitally signed by GONZALEZ VALVERDE FRANCISCO MIGUEL - 27469416X



## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer of the colon and rectum - cancer stat facts. SEER.
2. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*.2017;66(4):683–91 Bmj.com.
3. Chen K, Collins G, Wang H, Toh JWT. Pathological features and prognostication in colorectal cancer. *Curr Oncol*. 2021;28(6):5356–83.
4. Zygulska AL, Pierzchalski P. Novel diagnostic biomarkers in colorectal cancer. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):852.
5. Hatthakarnkul P, Pennel K, Alexander P, van Wyk H, Roseweir A, Inthagard J, et al. Histopathological tumour microenvironment score independently predicts outcome in primary operable colorectal cancer. *J Pathol Clin Res*. 2024;10(3):e12374.
6. Shah SC, Itzkowitz SH. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: Mechanisms and management. *Gastroenterology*. 2022;162(3):715-730.e3.
7. Oliveira JW de, Moraes RA de, Mehanna SH, Linhares JC. Colorectal cancer: Histopathological profile and prevalence of DNA repair system deficiency in patients submitted to surgical treatment in a university hospital. *Arq Bras Cir Dig*. 2023;36:e1771.
8. Saraiva MR, Rosa I, Claro I. Early-onset colorectal cancer: A review of current knowledge. *World J Gastroenterol*. 2023;29(8):1289–303.
9. Jiménez W, López R, Álvarez M, Cañete N, Pérez-Romero N, Gómez M, et al. Valor predictivo de la infiltración por linfocitos T intraepiteliales en el carcinoma colorrectal resecado. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35(9):635–41.
10. Tratamiento del cáncer de colon (PDQ®). Cancer.gov. 2025.
11. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020May;70(3):145–64.
12. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014 Apr26;383(9927):1490–502.

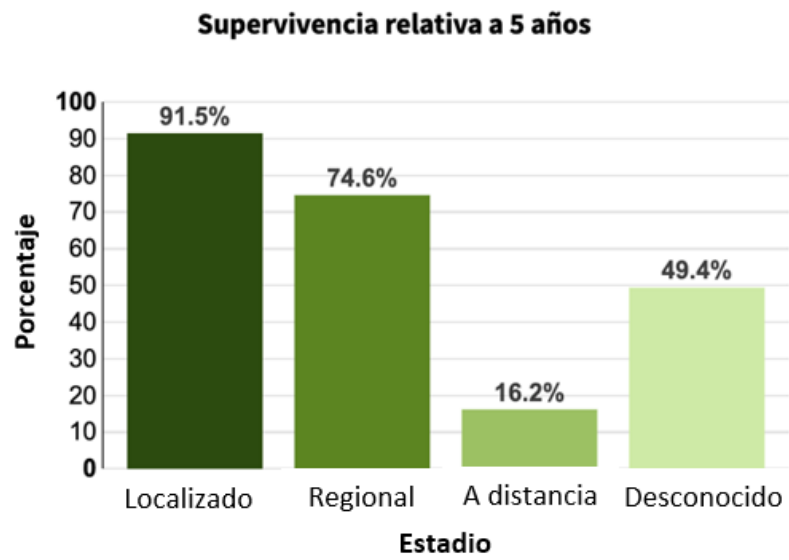
13. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016 Aug;27(8):1386–422.
14. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982 Dec;5(6):649–55.
15. American Cancer Society. Survival Rates for Colorectal Cancer. American Cancer Society; 2025.
16. Manfredi S, Bouvier AM, Lepage C, et al. Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well defined population. *Br J Surg*. 2006 Sep;93(9):1115–22.
17. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Sep;15(10):1065–75.
18. Yetman D. Right-sided colon cancer: Symptoms, pain location, and outlook [Internet]. Healthline. Healthline Media; 2024 [citado el 20 de mayo de 2025].
19. Lam AK. Molecular biology of colorectal cancer: implications for diagnosis, prognosis and treatment. *Pathology*. 2021;53(5):563–75.
20. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist J, Hemminki K. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Sci Rep*. 2016;6(1):29765.
21. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer: College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*. 2000 Jul;124(7):979–94.
22. Zhang L, Deng Y, Liu S, Zhang W, Hong Z, Lu Z, et al. Lymphovascular invasion represents a superior prognostic and predictive pathological factor of the duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer patients. *BMC Cancer*. 2023;23(1):3.
23. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(31):5131–7.

24. Weiser MR. AJCC 8th edition: Colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(6):1454–5.
25. Zhou Y, Zhang X, Wang X, et al. Primary tumor location impacts survival in colorectal cancer patients with liver metastases. *Transl Cancer Res*. 2023;12(5):1105–1115.
26. Alcalay A, Wun T, Khatri V, Chew HK, Harvey D, Zhou H, White RH. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *J Clin Oncol*. 2006 Mar 1;24(7):1112–8.
27. Loupakis F, Ruzzo A, Cremolini C, Vincenzi B, Salvatore L, Santini D, et al. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2009 Sep;101(4):715–21.
28. Aldilajjan AF, Kim YI, Kim CW, Yoon YS, Park IJ, Lim S-B, et al. Clinical implication of tissue carcinoembryonic antigen expression in association with serum carcinoembryonic antigen in colorectal cancer. *Sci Rep*. 2023;13(1):7616.
29. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2005 Sep 1;91(3):181–4.
30. Guo Y, Zhang W, Zhen T, Li B. Prognostic value of pretreatment serum albumin in colorectal cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 May;99(19):e19973.
31. Negri FV, Wotherspoon A, Cunningham D, Norman AR, Chong G, Ross PJ. Mucinous histology predicts for reduced fluorouracil responsiveness and survival in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2005 Aug;16(8):1305–10.
32. Bhangu A, Ali SM, Darzi A, Brown G, Tekkis P. Meta-analysis of survival based on resection margin status following surgery for recurrent rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2012 Dec;14(12):1457–66.
33. Heng Y, Huang M, Xu J, Wu X, Huang N, Cao Y, et al. Prognostic value of tumor deposits and positive lymph nodes in colorectal cancer surgery: improved staging for long-term prognosis. *BMC Gastroenterol*. 2025;25(1):154.

34. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. Lymph Node Evaluation as a Colon Cancer Quality Measure: A National Hospital Report Card. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(12):850–8.
35. Beirat AF, Amarin JZ, Suradi HH, Qwaider YZ, Muhanna A, Maraqa B, et al. Lymph node ratio is a more robust predictor of overall survival than N stage in stage III colorectal adenocarcinoma. *Diagn Pathol.* 2024;19(1):44.

## 8. TABLAS Y FIGURAS

**Figura 1.** Gráfico de tasa de supervivencia a 5 años según estadio.



Adaptada de Cancer of the colon and rectum - cancer stat facts. SEER. (1)

**Tabla 1.** Variables clínicas e histopatológicas de los pacientes del estudio

Variable Clínica/Histopatológica		Cohorte global (n=287)	Pacientes con enfermedad localizada (n=169)	Pacientes con enfermedad metastásica (n=118)
Edad media (Rango)		66 (22-88)	64 (22-83)	68 (26-88)
Género masculino (n, %)		187 (65,2%)	109 (64,5%)	78 (66,1%)
Seguimiento medio en meses (rango)		70,2 (1.4-132)	78,3 (3,8-132)	58 (1,4-132)
ECOG<2 (n, %)		64.5 (55.4–82.9)	93 (83.2–118.2)	24.7 (21.5–33.5)
Supervivencia media en meses (Rango)		61,92 (1,4-132)	76,54 (3,8-132)	41,12 (1,4-132)
Pacientes con enf localizada que se hizo metastásica en el seguimiento (n, %)		NA	69 (40,8%)	NA
Pacientes con progresión tras 1ª línea de QT (n, %)		140 (50,5)	43 (25,4)	102 (86,4)
Localización del tumor primario (n,%)	Colon derecho	83 (28,9%)	48 (28,4%)	35 (29,7%)
	Colon transverso	15 (5,2%)	10 (5,9%)	5 (4,2%)
	Colon izquierdo	14 (4,9%)	9 (5,3%)	5 (4,2%)
	Sigma	67 (23,34%)	36 (21,3%)	31 (26,3%)
	Recto	99 (34,5%)	64 (37,9%)	35 (29,7%)
Localización sincrónica múltiple (n,%)		9 (3,1%)	2 (1,2%)	7 (5,9%)
Localización metástasis (n, %)	Hígado	NA	NA	84 (71,2%)
	Pulmón	NA	NA	31 (26,3%)
	Peritoneo	NA	NA	32 (27,1%)
	Otra	NA	NA	4 (3,4%)
	Más de una	NA	NA	46 (39%)
Grado histológico (n, %)	Bien diferenciado	127 (44,3%)	90 (53,3%)	37 (31,4%)
	Moderadamente diferenciado	85 (29,6%)	53 (31,4%)	32 (27,1%)
	Pobrementemente diferenciado	28 (9,8%)	10 (5,9%)	18 (15,3%)
Invasión linfovascular (n, %)		123 (42,9%)	76 (45%)	47 (39,8%)
Invasión perineural (n, %)		57 (19,9%)	33 (19,5%)	24 (20,3%)
Estadio T>2 (n, %)		192 (66,6%)	105 (62,1%)	87 (73,7%)
Estadio N+ (n, %)		156 (54,4%)	103 (60,9%)	53 (44,9%)
Estadio N0 o Nx (n, %)		131 (45,6%)	66 (39,1%)	65 (55,1%)

**Tabla 2.** Comparativa de variables de supervivencia en función de las variables clínicas

Variable		Supervivencia global (meses) Media ± DE	Supervivencia libre de progresión (meses) Media ± DE
Sexo	Masculino	63,29 ± 40,26	36,78 ± 24,80
	Femenino	59,34 ± 41,29	37,09 ± 28,46
p		0,43	0,926
Grupo Edad	20-55	66,24 ± 39,90	54,82 ± 40,52
	56-70	67,23 ± 43,21	50,20 ± 43,15
	>70	53,11 ± 36,56	37,05 ± 35,93
p		0,045	0,0005
Ecog	0	71,88 ± 37,55	52,57 ± 39,09
	1	60,50 ± 38,97	47,29 ± 40,36
	≥2	30,81 ± 26,88	25,66 ± 27,79
p		<0,0005	0,0002
Localización tumor	Derecho	55,86 ± 38,36	42,99 ± 38,59
	Transverso	76,98 ± 54,00	73,60 ± 55,24
	Izquierdo	65,52 ± 31,05	38,19 ± 36,11
	Sigma	57,93 ± 39,45	40,42 ± 38,58
	Recto	69,16 ± 41,50	51,71 ± 40,97
p		0,0039	<0,0005
Localización metástasis	Hígado	40,40 ± 33,96	31,98 ± 30,36
	Pulmón	42,70 ± 24,01	36,56 ± 21,16
	Peritoneo	40,50 ± 54,70	36,23 ± 50,27
	Múltiples	35,16 ± 41,65	31,57 ± 41,79
p		0,6122	0,969
Tumor localizado	Sin recurrencia	81,97 ± 28,65	NA
	Con Recurrencia	70,63 ± 37,23	51,71 ± 36,85
p		0,035	NA
Trombosis	Sí	64,26 ± 41,54	47,33 ± 42,69
	No	54,86 ± 36,93	44,52 ± 33,57
p		0,074	0,505

**Tabla 3.** Comparativa de variables de supervivencia en función de las variables analíticas y moleculares

Variable		Supervivencia global (meses) Media ± DE	Supervivencia libre de progresión (meses) Media ± DE
RAS mutado	Sí	53,76 ± 41,69	39,95 ± 34,54
	No	43,22 ± 32,56	34,31 ± 29,06
P		0,01	0,281
BRAF mutado	Sí	43,85 ± 34,27	34,87 ± 30,61
	No	31,00 ± 24,91	27,90 ± 22,33
P		0,195	0,432
IMS	Sí	80,22 ± 32,47	50,04 ± 37,89
	No	65,23 ± 37,14	49,94 ± 40,52
P		0,101	0,992
Nivel CEA	<5	67,25 ± 33,30	55,05 ± 39,14
	5-20	59,53 ± 36,29	38,93 ± 32,84
	>20	36,80 ± 33,74	28,49 ± 29,18
P		<0,001	0,001
Ratio Neutrófilos/linfocitos	<2	63,83 ± 29,91	48,37 ± 36,12
	2-4	59,24 ± 36,44	52,26 ± 37,73
	>4	33,86 ± 30,75	23,71 ± 28,01
P		<0,001	<0,001
Nivel de Albumina	<3,5	41,79 ± 37,39	35,51 ± 38,19
	≥3,5	58,50 ± 32,63	46,27 ± 35,58
P		0,0079	0,101

**Tabla 4.** Comparativa de variables de supervivencia en función de las variables histopatológicas

Variable		Supervivencia global (meses) Media $\pm$ DE	Supervivencia libre de progresión (meses) Media $\pm$ DE
Tipo histológico	Adenocarcinoma	60,19 $\pm$ 39,86	42,83 $\pm$ 39,06
	Mucinoso	66,51 $\pm$ 50,53	55,04 $\pm$ 51,53
p		0,457	0,147
Grado de diferenciación	Bien	69,41 $\pm$ 40,03	56,19 $\pm$ 43,97
	Moderadamente	58,57 $\pm$ 37,68	36,34 $\pm$ 33,02
	Pobrementemente	37,22 $\pm$ 29,38	27,02 $\pm$ 26,17
p		0,003	0,002
Márgenes	Libres	67,03 $\pm$ 40,00	50,05 $\pm$ 42,29
	Afectos	44,56 $\pm$ 28,56	34,21 $\pm$ 28,29
p		0,025	0,133
Invasión linfovascular	Sí	58,10 $\pm$ 39,05	43,47 $\pm$ 39,82
	No	75,28 $\pm$ 38,25	56,15 $\pm$ 42,67
p		0,003	0,038
Invasión perineural	Sí	55,84 $\pm$ 33,98	40,20 $\pm$ 35,75
	No	69,42 $\pm$ 40,34	52,43 $\pm$ 42,87
p		0,037	0,076
Depósitos Tumorales	Sí	51,41 $\pm$ 34,67	42,10 $\pm$ 31,34
	No	70,34 $\pm$ 39,71	51,44 $\pm$ 43,65
p		0,008	0,21
Nº Ganglios Aislados	<12	72,46 $\pm$ 41,14	53,84 $\pm$ 40,76
	$\geq$ 12	62,99 $\pm$ 37,95	47,23 $\pm$ 41,91
p		0,119	0,304
Estadio N	N0/Nx	74,64 $\pm$ 42,34	52,86 $\pm$ 46,28
	N+	60,14 $\pm$ 34,45	46,05 $\pm$ 35,79
p		0,013	0,273
Lymph Node Ratio	0,01-0,20	70,61 $\pm$ 33,37	55,52 $\pm$ 37,36
	0,21-0,49	55,06 $\pm$ 34,69	36,38 $\pm$ 34,43
	0,50-1	47,05 $\pm$ 32,57	40,98 $\pm$ 33,43
p		0,022	0,194