



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

“Estudio del impacto del índice neutrófilo-linfocito
en pacientes con cáncer colorectal estadio II-III
sometidos a quimioterapia adyuvante.”

D. Paola Patricia Pimentel Cáceres

2023



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

“Estudio del impacto del índice neutrófilo-linfocito
en pacientes con cáncer colorectal estadio II-III
sometidos a quimioterapia adyuvante.”

Autor: D.^a Paola Patricia Plimentel Cáceres

Director/es: D.^a Teresa García García y D. Alejandro Pérez Fidalgo



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. PAOLA PIMENTEL CÁCERES

doctorando del Programa de Doctorado en

Denominación de su programa de doctorado

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Estudio del impacto del índice neutrófilo-linfocito en pacientes con cáncer colorrectal estadio II-III sometidos a quimioterapia adyuvante

y dirigida por,

D./Dña. TERESA GARCÍA GARCÍA

D./Dña. ALEJANDRO PÉREZ FIDALGO...

D./Dña.

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 15 de junio de 2023

Fdo.: Paola Pimentel Cáceres

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D^a MARIA TERESA GARCÍA GARCÍA, doctora en Medicina y **D^o ALEJANDRO PÉREZ FIDALGO**, doctor en Medicina, como CO-DIRECTORES del trabajo, AUTORIZAN:

La presentación de la tesis doctoral titulada **“Estudio del impacto del índice neutrófilo-linfocito en pacientes con cáncer colorrectal estadios II-III sometidos a quimioterapia adyuvante”** realizada por D^a Paola Pimentel Cáceres bajo nuestra inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del Grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

Fdo. Dra María Teresa García García

Fdo. Dr Alejandro Pérez Fidalgo

Firmado por Dra. M^a TERESA GARCÍA GARCÍA,
DNI N^o 27483870C, el día 11 de julio de 2023 con un
certificado emitido por CAMERFIRMA-SMS

En Murcia, a 11 de julio de 2023

Mod:T-20

AGRADECIMIENTOS

Mis agradecimientos para todos aquellos que de alguna forma han participado en este trabajo y han hecho posible su consecución.

Este trabajo no hubiera sido posible sin la ayuda de mis directores, los Dres. Teresa García García y Alejandro Pérez Fidalgo, que han demostrado no solo un gran conocimiento, sino también una comprensión y empatía, por su dedicación y paciencia, sin sus palabras y correcciones precisas no hubiese podido lograr la realización del mismo.

A Francisco Martínez Ruiz por ayudarme con la estadística de esta tesis, sin él y su infinita paciencia tampoco habría sido posible este trabajo.

A mis padres, quienes con su amor, paciencia y esfuerzo me han permitido llegar a cumplir hoy un sueño más, gracias por inculcar en mí el ejemplo de esfuerzo y superación y por estar siempre a mi lado, apoyándome incondicionalmente en todos mis proyectos.

A ti Yeni, por tu gran ayuda en el proyecto y apoyo personal. Por estar siempre a mi lado, en los días buenos y en los no tan buenos que han acompañado este camino. Por ser la mejor compañera de vida que se puede tener.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Los índices hematológicos de respuesta inflamatoria sistémica (IHRIS), índice neutrófilo-linfocito (INL), índice plaqueta-linfocito (IPL) e índice monocito-linfocito (IML), han mostrado beneficio en algunos tumores para predecir la supervivencia global (SG) y libre de enfermedad (SLE). En el cáncer colorrectal no hay resultados concluyentes. Asimismo es cada vez más frecuente el uso de nomogramas para estimar el riesgo individualizado de un paciente concreto a partir de variables continuas-relevantes de la enfermedad en el pronóstico.

OBJETIVO: evaluar el valor pronóstico independiente del INL, IPL e IML antes de la cirugía (preQx) tras la misma (postQx) y después de finalizar la quimioterapia (postQT) en pacientes con CCR-L candidatos a QT adyuvante. Intentar construir nomogramas con valor pronóstico, útiles para las decisiones clínicas, que incluyan los índices hematológicos de inflamación.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se estudiaron los pacientes diagnosticados de CCR estadio II y III tratados en nuestro servicio con QT adyuvante entre enero-2008 y diciembre-2016. Se calculó el INL (recuento absoluto de neutrófilos/ linfocitos), IPL (*ídem* plaquetas/linfocitos) e IML (*ídem* monocitos/infocitos) pre y postQx y postQT, y se correlacionó con la supervivencia, tanto los índices aislados como sus variaciones evolutivas. Se construyeron nomogramas con los factores pronósticos independientes.

RESULTADOS: Se incluyeron 236 pacientes. Se observó un descenso significativo del valor medio de INL y del IPL y un incremento del ILM postQx, respecto al valor preQx. Se pudo establecer un punto de corte discriminatorio para los tres índices,. Se encontró relación significativa entre el valor medio de los tres índices preQx y la SG, con un incremento del riesgo de muerte > 2 veces para los pacientes con INL “alto” (HR =2,110, p=0.024), de casi dos veces para aquellos con IPL “alto” (HR = 1,798, p=0,041) y >2 veces para los pacientes con ILM “bajo” (HR = 2,165, p=0,014). El descenso evolutivo en los índices mostró en algunos casos relación directa con mayor riesgo de muerte. En el análisis multivariante el estadio T4, el INL preQx >2,05, el ILM postQT >5,55 y el aumento del INL postQT >50% respecto al preQx resultaron ser factores pronóstico independientes de mayor riesgo de recaída y menor supervivencia global. El nomograma asociado al modelo construido para la SG, refleja la puntuación recibida por cada uno de los factores significativos, así como la predicción de la supervivencia global a 1, 3 y 5 años, con curvas significativamente separadas. Se observa una buena discriminación de la mortalidad con el índice que combina los factores citados, con mejor supervivencia cuantos menos factores. El nomograma asociado al modelo para la SLE también resulto adecuado.

CONCLUSIÓN: Los índices hematológicos de respuesta inflamatoria determinados preQx, y su variación en diferentes momentos evolutivos, son factores independientes de mal pronóstico para la SLE y SG en el CCR localizado tratado con QT adyuvante. Sería necesario analizarlo también en pacientes no tratados con QT adyuvante, y validar los resultados en series prospectivas. Los nomogramas que incluyen los índices hematológicos de inflamación INL, IPL y ILM resultan útiles para discriminar el riesgo de mortalidad y recaída en pacientes con CCR localizado candidatos a QT adyuvante. Es necesaria una validación externa.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The hematological ratios of systemic inflammatory response (IHRIS), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR) have shown benefit in some tumors for predicting overall survival (OS) and disease-free survival (DFS). In colorectal cancer there are no conclusive results. Likewise, the use of nomograms to estimate the individualized risk of a specific patient based on continuous prognostically relevant disease variables is becoming more and more frequent.

OBJECTIVE: To evaluate the independent prognostic value of INL, IPL and IML before surgery (preop), after surgery (postop) and after completion of chemotherapy (postCTX) in patients with L-RCC who are candidates for adjuvant CTX. To try to construct nomograms with prognostic value, useful for clinical decisions, including hematological indices of inflammation.

MATERIAL AND METHODS: Patients diagnosed with stage II and III CRC treated in our service with adjuvant CTX between January-2008 and December-2016 were studied. NLR (absolute neutrophil/lymphocyte count), PLR (platelet/lymphocyte count) and MLR (monocyte/lymphocyte count) were calculated pre and postop) and postCTX, and both isolated ratios and their evolutionary variations were correlated with survival. Nomograms were constructed including the factors that showed independent value: pT stage, preop NLR, postCTX LMR and variation in postCTX NLR, for OS; pT stage, NLR postCTX, the variation of PLR pre- and post-surgery and variation of INL postCTX with respect to the post-surgery value, for DFS.

RESULTS: 236 patients were included. A significant decrease in the mean value of NLR and PLR and an increase in LMR postop, with respect to the preop value, were observed. It was possible to establish a discriminatory cut-off point for the three ratios. A significant relationship was found between the mean value of the three preop ratios and OS, with a >2-fold increase in the risk of death for patients with "high" NLR (HR =2.110, p=0.024), of almost 2-fold for those with "high" PLR (HR =1.798, p=0.041) and >2-fold for patients with "low" LMR (HR =2.165, p=0.014). The evolutionary decrease in the ratios showed in some cases a direct relationship with a higher risk of death. In the multivariate analysis, stage T4, preop NLR >2.05, postCTX LMR >5.55 and postCTX NLR increase >50% with respect to preop were independent prognostic factors for higher risk of relapse and lower overall survival. The nomogram associated with the model constructed for OS reflects the score received for each of the significant factors, as well as the prediction of overall survival at 1, 3 and 5 years, with significantly separated curves. Good discrimination of mortality was observed with the index combining the factors mentioned, with better survival with fewer factors. The nomogram associated with the DFS model was also adequate.

CONCLUSION: The hematological ratios of inflammatory response determined preop, and their variation at different evolutionary moments, are independent factors of poor prognosis for DFS and OS in localized CRC treated with adjuvant CTX. It would be necessary to analyze this in patients not treated with adjuvant CTX, and to validate the results in prospective series. Nomograms including NLR, PLR and LMR hematologic inflammation ratios are useful to discriminate the risk of mortality and relapse in patients with localized CRC who are candidates for adjuvant CTX. External validation is needed.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN.....	31
1. EPIDEMIOLOGIA.....	31
2. HISTORIA NATURAL (CARCINOGENESIS) DEL CÁNCER DE COLON.....	33
2.1. Secuencia adenoma-carcinoma.....	34
2.2. Vía CIN.....	35
2.3. Vía MSI.....	36
2.4. Vía de la neoplasia serrada o fenotipo metilador (CIMP).....	36
3. CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE COLORRECTAL.....	37
3.1. CMS1.....	37
3.2. CMS2.....	37
3.3. CMS3.....	38
3.4. CMS4.....	38
4. FACTORES DE RIESGO.....	39
4.1. Antecedentes familiares.....	40
4.2. Antecedentes médicos personales.....	41
4.3. Los factores del estilo de vida.....	41
4.4. Otros.....	41
5. MANEJO DEL CÁNCER COLORRECTAL.....	42
5.1. Tratamiento endoscópico.....	43
5.2. Tratamiento quirúrgico de los pólipos con cáncer invasivo y del carcinoma infiltrante.....	43
5.2.1. Informe patológico.....	44
5.3. Tratamiento sistémico: quimioterapia adyuvante.....	45
6. PRUEBAS DE SCREENING O CRIBADO EN CANCER COLORRECTAL.....	48
7. INFLAMACIÓN SISTÉMICA: PAPEL EN LA CARCINOGENESIS DEL CCR.....	49
7.1. La inflamación aguda.....	49
7.2. La inflamación crónica.....	50
7.2.1. Inflamación crónica que precede a la tumorigénesis.....	50
7.2.2. Inflamación provocada por el tumor.....	53
7.2.3. Inflamación inducida por la terapia contra el cáncer.....	56

INDICES

8. ROL DE LA MICROBIOTA INTESTINAL HUMANA EN LA INFLAMACIÓN EN CÁNCER COLORRECTAL.....	57
9. MARCADORES DE INFLAMACIÓN SISTÉMICA Y VALOR PRONÓSTICO EN EL CÁNCER COLORRECTAL.....	58
10. ÍNDICES HEMATOLÓGICOS DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA.....	59
11. ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO.....	63
11.1. Breve historia.....	63
11.2. Fisiología y fisiopatología de la neutrofilia y la linfocitopenia, expresadas por el índice neutrófilo-linfocito.....	65
11.3. Rango normal de valores fisiológicos del índice neutrófilo - linfocito en adultos.....	66
11.4. Índice neutrófilo-linfocito y cáncer.....	68
11.5. Índice neutrófilo-linfocito y cáncer colorrectal.....	70
12. NOMOGRAMAS EN CÁNCER COLORRECTAL.....	73
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	77
1. HIPÓTESIS.....	77
2. OBJETIVOS.....	77
2.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	77
2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	77
MATERIAL Y METODOS.....	79
1. Diseño del estudio.....	79
2. Periodo de estudio	79
3. Población de estudio.....	79
3.1 Criterios de inclusión.....	79
3.2 Criterios de exclusión.....	80
4. Variables del estudio.....	80
5. Análisis estadístico.....	83
6. Consideraciones éticas.....	85
6.1. Aprobación por el Comité Ético.....	85
6.2. Consideraciones sobre información a los sujetos y consentimiento informado.....	85
6.3. Sobre la confidencialidad de datos.....	85

RESULTADOS	86
1. DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO.....	87
1.1. Características de los pacientes.....	87
1.2. Intervención quirúrgica y datos histopatológicos.....	89
1.3. Quimioterapia adyuvante.....	93
2. VALORES DEL HEMOGRAMA EN LOS DISTINTOS MOMENTOS EVOLUTIVOS.....	93
2.1. Hemograma pre-cirugía.....	93
2.2. Hemograma post-cirugía.....	95
2.3. Hemograma post-quimioterapia.....	96
3. ANÁLISIS DE LOS PARÁMETROS DEL HEMOGRAMA MONITORIZADOS DURANTE EL ESTUDIO.....	98
3.1. Concentración de neutrófilos.....	98
3.1.1. Diferencias en la concentración de neutrófilos previa a la cirugía.....	99
3.1.2. Diferencias en la concentración de neutrófilos después de la cirugía.....	102
3.1.3. Diferencias en la concentración de neutrófilos después de la quimioterapia adyuvante.....	103
3.1.4. Evolución de la concentración de neutrófilos.....	105
3.2. Concentración de linfocitos.....	108
3.2.1. Diferencias en la concentración de linfocitos previa a la cirugía.....	109
3.2.2. Diferencias en la concentración de linfocitos después de la cirugía.....	111
3.2.3. Diferencias en la concentración de linfocitos después de la quimioterapia adyuvante.....	113
3.2.4. Evolución de la concentración de linfocitos.....	115
3.3. Concentración de monocitos.....	118
3.3.1. Diferencias en la concentración de monocitos previa a la cirugía.....	119
3.3.2. Diferencias en la concentración de monocitos después de la cirugía.....	121
3.3.3. Diferencias en la concentración de monocitos después de la quimioterapia adyuvante.....	123
3.3.4. Evolución de la concentración de monocitos.....	125

INDICES

3.4. Concentración de plaquetas.....	128
3.4.1. Diferencias en la concentración de plaquetas previa a la cirugía.....	128
3.4.2. Diferencias en la concentración de plaquetas después de la cirugía.....	130
3.4.3. Diferencias en la concentración de plaquetas después de la quimioterapia adyuvante.....	132
3.4.4. Evolución de la concentración de plaquetas.....	134
4. INDICES HEMATOLÓGICOS.....	136
4.1. Índice neutrófilo / linfocito (INL).....	136
4.1.1. Diferencias en el índice neutrófilo / linfocito previo a la cirugía.....	137
4.1.2. Diferencias en el índice neutrófilo / linfocito después de la cirugía.....	139
4.1.3. Diferencias en el índice neutrófilo / linfocito después de la quimioterapia adyuvante.....	141
4.1.4. Evolución del índice neutrófilo / linfocito.....	143
4.2. Índice plaquetas / linfocito (IPL).....	146
4.2.1. Diferencias en el índice plaquetas / linfocito previo a la cirugía.....	147
4.2.2. Diferencias en el índice plaquetas / linfocitos después de la cirugía.....	149
4.2.3. Diferencias en el índice plaquetas / linfocito después de la quimioterapia adyuvante.....	151
4.2.4. Evolución del índice plaquetas / linfocito.....	153
4.3. Índice linfocito / monocito (ILM).....	156
4.3.1. Diferencias en el índice linfocito / monocito previo a la cirugía.....	157
4.3.2. Diferencias en el índice linfocitos / monocitos después de la cirugía.....	159
4.3.3. Diferencias en el índice linfocito / monocito después de la quimioterapia adyuvante.....	161
4.3.4. Evolución del índice linfocito / monocito.....	163
5. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL.....	166
5.1. Factores relacionados con la supervivencia global.....	166
5.2. Relación entre parámetros hematológicos y supervivencia global.....	168

INDICES

5.3. Relación entre índices hematológicos calculados y supervivencia global.....	171
5.4. Análisis multivariante para la supervivencia global y nomograma asociado.....	176
6. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN.....	179
6.1. Factores relacionados con la supervivencia libre de progresión.....	180
6.2. Relación entre parámetros hematológicos y supervivencia libre de progresión.....	182
6.3. Relación entre índices hematológicos y calculados y supervivencia libre de progresión.....	184
6.4. Análisis multivariante para la supervivencia libre de enfermedad y nomograma asociado.....	189
DISCUSIÓN.....	193
CONCLUSIONES.....	205
BIBLIOGRAFÍA.....	206
ANEXOS.....	243

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estimación del número de nuevos casos de cáncer en España para el año 2023 según tipo tumor.....	32
Tabla 2. Diferencias significativas en los subtipos moleculares del cáncer colorrectal.....	39
Tabla 3. Tratamiento de los diferentes estadios del CCR	43
Tabla 4. Datos que deben aparecer en el informe anatomopatológico.....	44
Tabla 5. Estadificación TNM del carcinoma colorrectal, AJCC 8ª edición.....	45
Tabla 6. Esquema de quimioterapia adyuvante usados en estadio II y III en CCR	46
Tabla 7. Algunas asociaciones entre la inflamación y el riesgo de cáncer.....	51
Tabla 8. Índice plaquetas-linfocito (IPL) en artículos previos sobre cáncer colorrectal.....	61
Tabla 9. Índice linfocito-monocito (ILM) en estudio previos sobre cáncer colorrectal.....	62
Tabla 10. Valores normales del índice neutrófilo/linfocito en adultos sanos de diferentes razas de todo el mundo, mediana normal del INL: 1,65 (intervalo 1.2-2.15).....	67
Tabla 11 Estudios que han evaluado la utilidad clínica del INL en la predicción del pronóstico en varios tipos de cáncer	70
Tabla 12. Estudios del índice neutrófilo-linfocito en cáncer colorrectal.....	71-72
Tabla resultados 1. Características de los pacientes.....	87-88
Tabla resultados 2. Antecedentes de interés de los pacientes incluidos en el estudio.....	88
Tabla resultados 3. Características de la pieza quirúrgica.....	89
Tabla resultados 4. Características de extensión e invasión del tumor.....	90
Tabla resultados 5. Tipo de infiltración de los pacientes con infiltrado inflamatorio peritumoral.....	91
Tabla resultados 6. Ganglios regionales aislados y positivos.....	92
Tabla resultados 7. Clasificación TNM de la pieza quirúrgica.....	92
Tabla resultados 8. Parámetros asociados al hemograma antes de la cirugía.....	93
Tabla resultados 9. Parámetros asociados al hemograma después de la cirugía.....	95
Tabla resultados 10. Parámetros asociados al hemograma después de la quimioterapia adyuvante.....	97
Tabla resultados 11. Comparación de la concentración de neutrófilos antes de la cirugía.....	99-100
Tabla resultados 12. Comparación de la concentración de neutrófilos después de la cirugía.....	102-103

INDICES

Tabla resultados 13. Comparación de la concentración de neutrófilos después de la quimioterapia.....	103-104
Tabla resultados 14. Variación en la concentración de neutrófilos respecto al valor previo a la cirugía.....	105
Tabla resultados 15. Comparación de la concentración de linfocitos antes de la cirugía.....	109-110
Tabla resultados 16. Comparación de la concentración de linfocitos después de la cirugía.....	111-112
Tabla resultados 17. Comparación de la concentración de linfocitos después de la quimioterapia.....	113-114
Tabla resultados 18. Variación en la concentración de linfocitos respecto al valor previo a la cirugía.....	115
Tabla resultados 19. Comparación de la concentración de monocitos antes de la cirugía.....	119-120
Tabla resultados 20. Comparación de la concentración de monocitos después de la cirugía.....	121-122
Tabla resultados 21. Comparación de la concentración de monocitos después de la quimioterapia.....	123-124
Tabla resultados 22. Variación en la concentración de monocitos respecto al valor previo a la cirugía.....	125
Tabla resultados 23. Comparación de la concentración de plaquetas antes de la cirugía.....	128-129
Tabla resultados 24. Comparación de la concentración de plaquetas después de la cirugía.....	130-131
Tabla resultados 25. Comparación de la concentración de plaquetas después de la quimioterapia.....	132-133
Tabla resultados 26. Variación en la concentración de plaquetas respecto al valor previo a la cirugía.....	134
Tabla resultados 27. Comparación del índice neutrófilo/linfocito antes de la cirugía.....	137-138
Tabla resultados 28. Comparación del índice neutrófilo/linfocito después de la cirugía.....	139-140
Tabla resultados 29. Comparación del índice neutrófilo/linfocito después de la quimioterapia.....	141-142
Tabla resultados 30. Variación en el índice neutrófilo / linfocito respecto al valor previo a la cirugía.....	143
Tabla resultados 31. Comparación del índice plaquetas / linfocito antes de la cirugía.....	147-148
Tabla resultados 32. Comparación del índice plaquetas / linfocito después de la cirugía.....	149-150

INDICES

Tabla resultados 33. Comparación del índice plaquetas / linfocito después de la quimioterapia.....	151-152
Tabla resultados 34. Variación en el índice plaquetas / linfocitos respecto al valor previo a la cirugía.....	153
Tabla resultados 35. Comparación del índice linfocito / monocito antes de la cirugía.....	157-158
Tabla resultados 36. Comparación del índice linfocito / monocito después de la cirugía.....	159-160
Tabla resultados 37. Comparación del índice linfocito / monocito después de la quimioterapia.....	161-162
Tabla resultados 38. Variación en el índice linfocito / monocito respecto al valor previo a la cirugía.....	163
Tabla resultados 39. Valores de los índices hematológicos.....	165
Tabla resultados 40. Supervivencia global según características de interés de los pacientes.....	167-168
Tabla resultados 41. Parámetros del hemograma según SG para las tres referencias temporales consideradas.....	168-169
Tabla resultados 42. Supervivencia global según los índices asociados al hemograma antes de la cirugía.....	172
Tabla resultados 43. Supervivencia global según los índices asociados al hemograma después de la cirugía.....	173
Tabla resultados 44. Supervivencia global según los índices asociados al hemograma después de la quimioterapia.....	174
Tabla resultados 45. Supervivencia global según las variaciones de los índices asociados al hemograma.....	175
Tabla resultados 46. Modelización de la supervivencia global según los factores significativos.....	177
Tabla resultados 47. Datos de la recaída de los pacientes incluidos en el estudio.....	179-180
Tabla resultados 48. Supervivencia libre de progresión según características de interés de los pacientes.....	181
Tabla resultados 49. Parámetros del hemograma según SLP para las tres referencias temporales consideradas.....	183
Tabla resultados 50. Supervivencia libre de progresión según índices asociados al hemograma antes de la cirugía.....	185
Tabla resultados 51. Supervivencia libre de progresión según índices asociados al hemograma después de la cirugía.....	186
Tabla resultados 52. Supervivencia libre de progresión según índices asociados al hemograma tras quimioterapia.....	187

INDICES

Tabla resultados 53. Supervivencia libre de progresión según variaciones de los índices tras la cirugía.....	188
Tabla resultados 54. Supervivencia libre de progresión según variaciones de los índices tras la quimioterapia.....	189
Tabla resultados 55. Modelización de la supervivencia libre de progresión según los factores significativos.....	190-191

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estimación del número de fallecimientos por cáncer en el mundo en el año 2020, ambos sexos.....	32
Figura 2. Secuencia adenoma-carcinoma.....	34
Figura 3. Las tres principales vías moleculares en la carcinogénesis del CCR.....	35
Figura 4. Lista de factores de riesgo modificables y no modificables del cáncer colorrectal.....	40
Figura 5. Inflamación aguda <i>versus</i> crónica.....	49
Figura 6. La inflamación como séptima señal de identidad del cáncer	51
Figura 7. Inflamación y cáncer: vías extrínseca e intrínseca.....	53
Figura 8. Células asociadas al microentorno tumoral.....	54
Figura 9. Polarización de los macrófagos.....	55
Figura 10. Flora asociada con cáncer colorrectal	58
Figura 11 Marcadores relacionados con la inflamación	60
Figura 12. El índice neutrófilo-linfocito refleja la respuesta inmunitaria celular a los agravios suprafisiológicos como una interacción entre el sistema inmunitario innato	64
Figura 13. Índice neutrófilo-linfocito.....	65
Figura 14. El índice neutrófilo-linfocito refleja la intensidad de la reacción inmunitaria-inflamatoria y el estrés (supra) fisiológico ante la(s) lesión(es) o enfermedad(es)	66
Figura 15. Ejemplo de nomograma predictivo para la presencia de cáncer de próstata en pacientes sometidos a biopsia transrectal ecodirigida	74
Figura resultados 1. Pirámide poblacional de los pacientes incluidos en el estudio.....	88
Figura resultados 2. Ganglios regionales aislados y positivos.....	92
Figura resultados 3. Parámetros asociados al hemograma antes de la cirugía.....	94
Figura resultados 4. Parámetros asociados al hemograma después de la cirugía.....	96

INDICES

Figura resultados 5. Parámetros asociados al hemograma después de la quimioterapia adyuvante.....	97
Figura resultados 6. Distribución de la concentración de neutrófilos en las tres referencias temporales.....	98
Figura resultados 7. Comparación de la concentración de neutrófilos antes de la cirugía.....	101
Figura resultados 8. Comparación de la concentración de neutrófilos después de la cirugía.....	103
Figura resultados 9. Comparación de la concentración de neutrófilos después de la quimioterapia.....	105
Figura resultados 10. Evolución de la concentración de neutrófilos.....	106
Figura resultados 11. Comparación del descenso en la concentración de neutrófilos tras la cirugía.....	107
Figura resultados 12. Comparación del descenso en la concentración de neutrófilos tras la quimioterapia.....	108
Figura resultados 13. Distribución de la concentración de linfocitos en las tres referencias temporales.....	109
Figura resultados 14. Comparación de la concentración de linfocitos antes de la cirugía.....	111
Figura resultados 15. Comparación de la concentración de linfocitos después de la cirugía.....	113
Figura resultados 16. Comparación de la concentración de linfocitos después de la quimioterapia.....	115
Figura resultados 17. Evolución de la concentración de linfocitos.....	116
Figura resultados 18. Comparación del incremento en la concentración de linfocitos tras la cirugía.....	117
Figura resultados 19. Comparación del descenso en la concentración de linfocitos tras la quimioterapia.....	118
Figura resultados 20. Distribución de la concentración de monocitos en las tres referencias temporales.....	119
Figura resultados 21. Comparación de la concentración de monocitos antes de la cirugía.....	121
Figura resultados 22. Comparación de la concentración de monocitos después de la cirugía.....	123
Figura resultados 23. Comparación de la concentración de monocitos después de la quimioterapia.....	125
Figura resultados 24. Evolución de la concentración de monocitos.....	126
Figura resultados 25. Comparación del incremento en la concentración de monocitos tras la cirugía.....	127

INDICES

Figura resultados 26. Comparación del descenso en la concentración de monocitos tras la quimioterapia.....	127
Figura resultados 27. Distribución de la concentración de plaquetas en las tres referencias temporales.....	128
Figura resultados 28. Comparación de la concentración de plaquetas antes de la cirugía.....	130
Figura resultados 29. Comparación de la concentración de plaquetas después de la cirugía.....	132
Figura resultados 30. Comparación de la concentración de plaquetas después de la quimioterapia.....	133
Figura resultados 31. Evolución de la concentración de plaquetas.....	134
Figura resultados 32. Comparación del incremento en la concentración de plaquetas tras la cirugía.....	135
Figura resultados 33. Comparación del descenso en la concentración de plaquetas tras la quimioterapia.....	136
Figura resultados 34. Distribución del índice neutrófilos / linfocitos en las tres referencias temporales.....	137
Figura resultados 35. Comparación del índice neutrófilo / linfocito antes de la cirugía.....	139
Figura resultados 36. Comparación índice neutrófilo / linfocito después de la cirugía.....	141
Figura resultados 37. Comparación del índice neutrófilo / linfocito después de la quimioterapia.....	143
Figura resultados 38. Evolución del índice neutrófilo / linfocito.....	144
Figura resultados 39. Comparación del incremento en el índice neutrófilo / linfocito tras la cirugía.....	145
Figura resultados 40. Comparación del descenso en el índice neutrófilo / linfocito tras la quimioterapia.....	146
Figura resultados 41. Distribución del índice plaquetas / linfocitos en las tres referencias temporales.....	147
Figura resultados 42. Comparación del índice plaquetas / linfocito antes de la cirugía.....	149
Figura resultados 43. Comparación índice plaquetas / linfocito después de la cirugía.....	151
Figura resultados 44. Comparación del índice plaquetas / linfocito después de la quimioterapia.....	153
Figura resultados 45. Evolución del índice plaquetas / linfocito.....	154
Figura resultados 46. Comparación del incremento en el índice plaquetas / linfocito tras la cirugía.....	155

INDICES

Figura resultados 47. Comparación del descenso en el índice plaquetas / linfocitos tras la quimioterapia.....	156
Figura resultados 48. Distribución del índice linfocitos / monocitos en las tres referencias temporales	157
Figura resultados 49. Comparación del índice linfocitos / monocitos antes de la cirugía.....	159
Figura resultados 50. Comparación índice linfocitos / monocitos después de la cirugía.....	161
Figura resultados 51. Comparación del índice linfocito / monocito después de la quimioterapia.....	162
Figura resultados 52. Evolución del índice linfocito / monocito.....	163
Figura resultados 53. Comparación del incremento en el índice linfocito / monocito tras la cirugía.....	164
Figura resultados 54. Comparación del descenso en el índice linfocito / monocito tras la quimioterapia.....	165
Figura resultados 55. Supervivencia global estimada para los pacientes analizados.....	166
Figura resultados 56. Supervivencia global estimada según estadio T de los pacientes.....	168
Figura resultados 57. Clasificación según concentración de neutrófilos y supervivencia al final del seguimiento.....	169
Figura resultados 58. Clasificación según concentración de linfocitos y supervivencia al final del seguimiento.....	170
Figura resultados 59. Clasificación según concentración de monocitos y supervivencia al final del seguimiento.....	170
Figura resultados 60. Clasificación según concentración de plaquetas y supervivencia al final del seguimiento.....	171
Figura resultados 61. Evolución del p-valor según punto de corte para los índices antes de la cirugía.....	171
Figura resultados 62. Supervivencia global estimada según valor del INL, IPL e ILM antes de la cirugía.....	172-173
Figura resultados 63. Supervivencia global estimada según valor del INL e IPL después de la quimioterapia.....	174
Figura resultados 64. Supervivencia global estimada según variación del IPL e ILM tras la cirugía.....	175-176
Figura resultados 65. Supervivencia global estimada según variación del INL y del IPL tras la quimioterapia	176
Figura resultados 66. Nomograma de la SG según el modelo ajustado.....	178
Figura resultados 67. Supervivencia global estimada según número de factores presentes.....	179

INDICES

Figura resultados 68. Supervivencia libre de progresión estimada para los pacientes analizados.....	180
Figura resultados 69. SLP estimada según estadio T y presencia de ganglios regionales (+) de los pacientes.....	182
Figura resultados 70. Clasificación según concentración de neutrófilos y SLP al final del seguimiento.....	183
Figura resultados 71. Clasificación según concentración de linfocitos y SLP al final del seguimiento.....	184
Figura resultados 72. Clasificación según concentración de monocitos y SLP al final del seguimiento.....	184
Figura resultados 73. Clasificación según concentración de plaquetas y SLP al final del seguimiento.....	184
Figura resultados 74. Supervivencia libre de progresión estimada según valor del INL e IPL antes de la cirugía.....	185-186
Figura resultados 75. Supervivencia libre de progresión estimada según valor del INL e IPL tras quimioterapia.....	187
Figura resultados 76. SLP estimada según variación del IPL tras la cirugía.....	188
Figura resultados 77. SLP estimada según variación del INL e IPL tras la quimioterapia.....	189
Figura resultados 78. Nomograma de la SLP según el modelo ajustado.....	191
Figura resultados 79. Supervivencia libre de progresión estimada según número de factores presentes.....	192

ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico

AGCC: ácidos grasos de cadena corta

AJCC: American Joint Committee on Cancer (Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer)

ANCS: alteración del número de copias somáticas

AOM/DSS: azoximetano/sulfato de dextrano sódico

APC: poliposis coli adenomatosa

ARN: ácido ribonucleico

AST: adenomas serrados tradicionales

CAC: cáncer asociado a colitis.

CCR: cáncer colorrectal

CCRHNP: cáncer colorrectal hereditario no polipósico

CEA: antígeno carcino embrionario

CEI: células epiteliales intestinales

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica

cGAS: sensor citosólico de ADN GMP-AMP cíclico

CIMP: fenotipo metilador de islas CpG

CIN: inestabilidad cromosómica

CMS: subtipos moleculares de consenso

CTC: colonografía por tomografía computarizada

CTCL-4: antígeno 4 del linfocito T citotóxico

CU: colitis ulcerosa

EC: enfermedad de Crohn

ECA: ensayo clínico aleatorizado

EII: enfermedad inflamatoria intestinal

EPCAM: molécula de adhesión celular epitelial

ESMO: Sociedad Europea de Oncología Médica

FENL: factor de estrés neutrófilos/linfocitos

FIT: prueba inmunoquímica fecal

ABREVIATURAS

GPSm: Glasgow Prognostic Score modificado

gSOH: sangre oculta en heces basada en guayacol

HIF-1: factor inducible por la hipoxia.

HLA: antígeno leucocitario humano

HPM consortium: Proyecto de Microbioma Humano

ICCR: International Collaboration on Cancer Reporting

ICD: muerte celular inmunogénica

IDEA: evaluación internacional de la duración de la terapia adyuvante

IgA: inmunoglobulina A

IIP: Infiltrado inflamatorio peritumoral

IL: interleucina

ILC: índice linfocito-proteína C reactiva

ILM: índice linfocitos-monocitos

ILP-CP: Infiltrado linfoplasmocelular-casquete peritumoral

ILP-LIT: Infiltrado linfoplasmocelular linfocitos infiltrantes de tumor

ILP-RLCL: Infiltrado linfoplasmocelular respuesta linfoide Crohn-like

INL: índice neutrófilos-linfocitos

IPL: índice plaquetas-linfocitos

IPMN-CP: Infiltrado polimorfonucleares: casquete peritumoral

IPMN-RAFCL: Infiltrado polimorfonucleares: reacción abscesificada fisurizada Crohn-like

IPN: índice pronóstico nutricional

LOH: pérdida de heterocigosidad

LV: leucovorin

ORa: odds ratio ajustado

MDSCs: células supresoras derivadas de los mieloides y macrófagos

MetaHIT: estudio europeo del metagenoma del tracto intestinal humano

MI: microbiota intestinal

MIH: microbiota intestinal humana

MMR: reparación de errores

ABREVIATURAS

MMWG: Molecular Modellers Working Group (Grupo de trabajo sobre modelización molecular)

MSI: inestabilidad de microsatélites

MSS: estabilidad de microsatélites

MT-sDNA: prueba de ADN de heces multiobjetivo

NICE: instituto nacional de excelencia sanitaria y asistencial

NK-kB: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas

PAF: poliposis adenomatosa familiar

PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos

PCR: proteína C reactiva

PDL-1: ligando 1 de muerte programada

PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas

PGHS-2: prostaglandinas-2

PIK3CA: fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa subunidad catalítica alfa

PIS: puntuación de inmunoinflamación sistémica

QT: quimioterapia

Qx: cirugía

REDECAN: Red Española de Registros de Cáncer

RER: errores de replicación

RIS: respuesta inflamatoria sistémica

ROC: curva de características operativas del receptor

SCNAs: alteraciones somáticas del número de copias.

SCE: supervivencia cáncer específica

SLE: supervivencia libre de enfermedad

SG: supervivencia global

SOHi: método de detección inmunológico

STAT-3: transductor de señales y activador de la transcripción-3

TAMs: macrófagos asociados a tumores

TEI: inflamación inducida por el tumor

TGF β : factor de crecimiento transformante β

ABREVIATURAS

TGI: tracto gastrointestinal

Th: células T colaboradoras

TME: microambiente tumoral

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa

TNM: clasificación de tumores, ganglios y metástasis

TP53: gen que codifica p53

TPO: trombopoyetina

Treg: células T reguladoras

UE: uniones estrechas

UICC: Unión para el Control Internacional del Cáncer

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular

VMP: volumen medio de plaquetas

5-FU: 5-fluoracilo

INTRODUCCIÓN

1. EPIDEMIOLOGIA

El cáncer sigue siendo una de las principales causas de morbi-mortalidad en el mundo. En España, el número de cánceres diagnosticados en el año 2023, según los cálculos de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), se prevé que llegue a los 279.100 casos, que, en comparación con el año anterior, muestra una estabilización (tabla 1). Se estima que para 2040 habrá 341.000 nuevos casos de cáncer en España, en línea con las predicciones mundiales de aumento de la incidencia de cáncer (1). Sin embargo, dado que esta estimación excluye el impacto potencial de la pandemia de Covid-19, la realidad de 2023 puede diferir ligeramente de lo que se proyecta a escala global.

Durante las últimas décadas, el número absoluto de cánceres diagnosticados en España se ha incrementado debido al aumento de la población (en 1990 la población española era de unos 38.850.000 habitantes, en 2000 de 40.264.000, en 2010 de 46.486.000 y en 2021 de 47.326.687 habitantes), el envejecimiento poblacional (la edad es el factor de riesgo básico para el desarrollo del cáncer), el impacto de la exposición a factores de riesgo (como el tabaco, alcohol, la contaminación, la obesidad y el sedentarismo entre muchos otros), y en algunos tipos de cáncer, como el cáncer colorrectal (CCR), cérvix, mama o próstata, al aumento de la detección temprana. De hecho, si los programas de cribado funcionan de manera adecuada, primero conducirán a un aumento en la incidencia (cánceres invasivos), después a reducir los casos invasivos (mayor diagnóstico de carcinomas in situ), y posteriormente a la reducción de las tasas de mortalidad.

El cáncer más frecuentemente diagnosticado en España es el CCR. Según la REDECAN, para el año 2023 se estiman unos 42.721 nuevos diagnósticos de CCR, frente a unos 35.000 de cáncer de mama y alrededor de 31.282 de pulmón (tabla 1).

DIGESTIVO	N
Esófago	2.302
Estómago	6.932
Colon	28.465
Recto	14.256
Hígado	6.695
Vesícula biliar	2.648
Páncreas	9.280
CAVIDAD ORAL	N
Laringe	3.378
GINECOLOGICO	N
Cérvix Uterino	2.326
Cuerpo Uterino	7.171
Ovario	3.584
GENITOURINARIO	N
Próstata	29.002
Testículo	1.510
Riñón (sin pelvis)	8.626
Vejiga urinaria	21.694
HEMATOLOGICO	N
Linfoma de Hodgkin	1.539
Linfomas no hodgkin	9.943

Mieloma	3.082
Leucemias	6.411
PULMÓN	31.282
MAMA	35.001
Melanoma de piel	8.049
Encéfalo y sistema nervioso	4.072
Tiroides	6.084
Otros	18.046
Todos excepto piel no melanoma	279.260

Tabla 1. Estimación del número de nuevos casos de cáncer en España para el año 2023 según tipo tumoral (excluidos los tumores cutáneos no melanoma) (ambos sexos). Fuente: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).

Respecto a la mortalidad, el CCR es la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo y también en España, (después del cáncer de pulmón): causante de unas 15.000 muertes en 2021 (figura 1) (1).

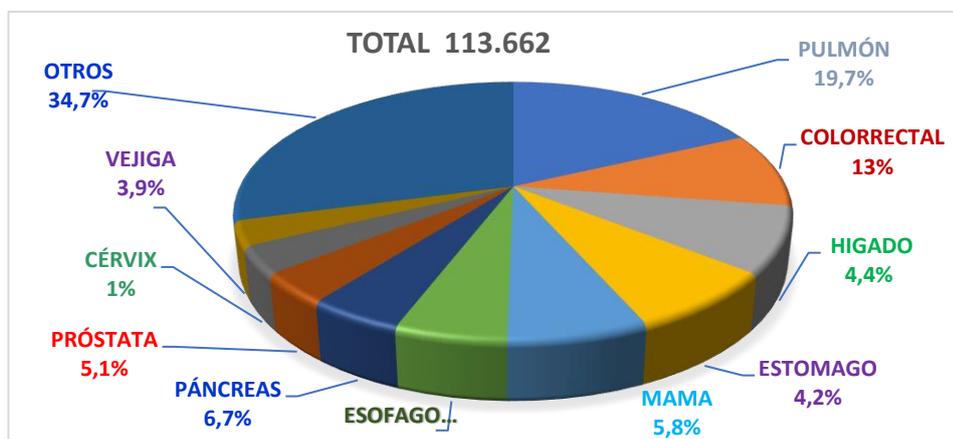


Figura 1. Estimación del número de fallecimientos por cáncer en el mundo en el año 2020, ambos sexos. Fuente: SEOM 2023.

La mayoría de los casos de CCR se diagnostican entre los 65 y los 75 años, con un máximo a los 70. La edad promedio de presentación es de 68 años en los hombres y de 70 años en las mujeres. Pero está bien establecido que la incidencia de CCR a edades tempranas (menores de 50 años) ha aumentado en las últimas tres décadas a nivel mundial (2-5).

Los casos que aparecen a edades tempranas suelen tener una predisposición genética, como los CCR hereditarios no polipósicos (Síndrome de Lynch), en los que existe alteración de los genes reparadores del ácido desoxirribonucleico (ADN) y los CCR asociados a poliposis familiar, se asocian generalmente a individuos más jóvenes. Aunque los síndromes hereditarios de CCR están relacionados con el riesgo de aparición a edades tempranas de CCR (2) la mayor parte de la aparición temprana de CRC no está relacionada con la mutación de la línea germinal en los genes de riesgo de cáncer (6) y el perfil molecular de estos tumores esporádicos de aparición temprana es distinto del CCR de inicio tardío. Como detallan Stoffel y Murphy (7), el CCR de inicio temprano se caracteriza por una tasa más baja de mutaciones somáticas en APC y BRAF y una tasa más alta

de mutaciones somáticas en CTNNB1 que en el CCR de inicio tardío. En comparación con los tumores CCR de inicio tardío, los tumores CCR de inicio temprano también tienen más probabilidades de exhibir cambios epigenéticos para los marcadores de hipometilación del ADN en general. Entre los subtipos moleculares de consenso (CMS) para CCR, el CCR de inicio temprano tiene una alta proporción del subtipo CMS-1, que se caracteriza por tumores que contienen MSI-alto y marcadores inflamatorios o inmunogénicos (7).

Sobre la base de las tendencias temporales globales se ha planteado la hipótesis de que algunos de los factores de riesgo ejercen efectos a través de impactos en la inflamación del colon y el microbioma intestinal y puedan ser responsables del CCR a edades tempranas.

En particular, los factores de estilo de vida, como las dietas occidentales (8), el alcohol (9) y tabaco, son factores de riesgo para CCR a edades tempranas o CCR avanzado (10). La obesidad se asoció con un riesgo casi dos veces mayor de CCR temprano (odds ratio ajustado [ORa]: 1,93, IC del 95 %: 1,15–3,25) (11). Se han propuesto otros factores de riesgo potenciales para los CCR a edades tempranas, pero aún no se han estudiado, que incluyen la exposición a antibióticos, el estrés, las carnes rojas y procesadas, los colorantes alimentarios sintéticos y los aditivos alimentarios (p. ej., glutamato monosódico, dióxido de titanio, maíz con alto contenido de fructosa, jarabe, emulsionantes, etc.) (12,13).

A pesar de los logros importantes en la caracterización del CCR a edades tempranas, las implicaciones etiológicas y de tratamiento de muchos marcadores tumorales somáticos del CCR de inicio temprano siguen sin estar claras. Las oportunidades para ampliar la base de conocimientos sobre los factores de riesgo incluyen la necesidad de más estudios que informen asociaciones de riesgo estratificadas por localización de CCR (es decir, colon y recto), así como estudios que investiguen la relación entre la exposición durante el desarrollo desde la concepción hasta la adolescencia y el CCR a edades tempranas. El trabajo futuro para ampliar los análisis de firmas mutacionales y vincular las firmas mutacionales en el CCR de inicio temprano con los procesos etiológicos puede arrojar luz sobre los factores que impulsan el aumento del CCR a edades tempranas (14).

De manera general, la mortalidad por cáncer en Europa ha experimentado un fuerte descenso en las últimas décadas debido a las actividades preventivas, las campañas de diagnóstico precoz y los avances terapéuticos, sin embargo, la mayor reducción de la mortalidad del CCR se debe a una mejoría en los métodos de cribado (detección y extirpación de pólipos colónicos, detección en estadios tempranos).

2. HISTORIA NATURAL (CARCINOGENESIS) DEL CÁNCER DE COLON

La carcinogénesis es una serie de alteraciones moleculares que implican alteraciones genéticas asociadas con etapas histológicas específicas de la progresión tumoral. Las alteraciones secuenciales en los genes reguladores del crecimiento clave marcan la transición del epitelio normal al epitelio hiperproliferativo. Esta progresión gradual, que combina alteraciones genéticas y epigenéticas específicas actúan desregulando las rutas de señalización que participan en el metabolismo celular, la proliferación, la diferenciación, la supervivencia y la apoptosis, y se ha convertido en el modelo para la tumorigénesis de tumores sólidos.

Una parte clave de la mayoría de los pasos en la carcinogénesis del CCR es la existencia de una lesión precursora benigna, definida como un “pólipo”. “Pólipo” es una descripción clínica de cualquier masa circunscrita de células que se proyecta por encima de la superficie de la mucosa normal circundante.

La vía de carcinogénesis del CCR incluye la vía clásica de carcinogénesis, que es aquella que favorece la progresión de un adenoma convencional a adenocarcinoma, conocido como secuencia adenoma-adenocarcinoma (figura 2), y hasta la fecha, se han reconocido tres vías moleculares diferentes: 1) la vía de la inestabilidad cromosómica (CIN), 2) la de la inestabilidad de microsatélites (MSI), y 3) la del fenotipo metilador de islas CpG (CIMP) o vía serrada (figura 3). Todas ellas no son mutuamente excluyentes ya que algunos tumores exhiben características de más de una vía.

2.1. Secuencia adenoma-carcinoma

El primer modelo de carcinogénesis colorrectal fue propuesto por Fearon y Vogelstein en 1990 (15). Este modelo se basa en la acumulación progresiva de mutaciones genéticas tanto en oncogenes como en genes supresores de tumores que conducen a la transformación de la mucosa normal hacia adenoma y, luego, hacia carcinoma (figura 2).

Los adenomas se desarrollan cuando se interrumpen los mecanismos normales que regulan la reparación del ADN y la proliferación celular (figura 2). Debido a la pérdida continua de células en la superficie de la mucosa intestinal, que requiere una renovación constante del epitelio, la proliferación se produce únicamente en la base de las criptas. A medida que las células mutantes invaden la luz del colon, se interrumpe el proceso típicamente predecible de diferenciación terminal y eventual apoptosis, y se forman adenomas discretos.

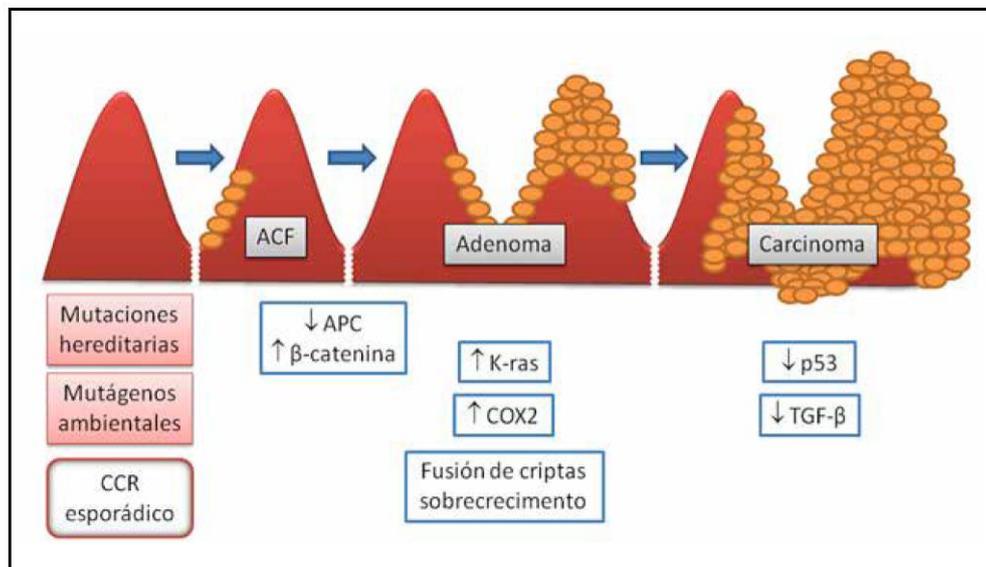


Figura 2. Secuencia adenoma-carcinoma (modificada de Terzić, J, et al. Gastroenterology 2010)
 Las mutaciones en la poliposis adenomatosa coli (APC), la β-catenina u otros componentes de esta vía median la transición de células preneoplásicas únicas a focos de criptas aberrantes (ACF) y luego a adenoma y carcinoma colorrectal

Las mutaciones en el gen de la poliposis coli adenomatosa (APC), que codifica un supresor tumoral (16), o en el oncogén BRAF (17,18) son eventos iniciadores que dan lugar a adenomas tradicionales o pólipos serrados, respectivamente. Las alteraciones genéticas adicionales señalan la progresión de neoplasias tempranas a intermedias, luego a pólipos avanzados con displasia de alto grado y, posteriormente, a tumores invasivos (19).

Debido a que aproximadamente el 40% de las personas de 50 años o más tienen uno o más pólipos adenomatosos, es de gran importancia identificar estos pólipos y eliminarlos antes de la transformación a cáncer.

Sin embargo, no todos los adenomas avanzan a cáncer; la acumulación de mutaciones específicas en un orden particular es esencial para la progresión a malignidad (figura 3) (19).

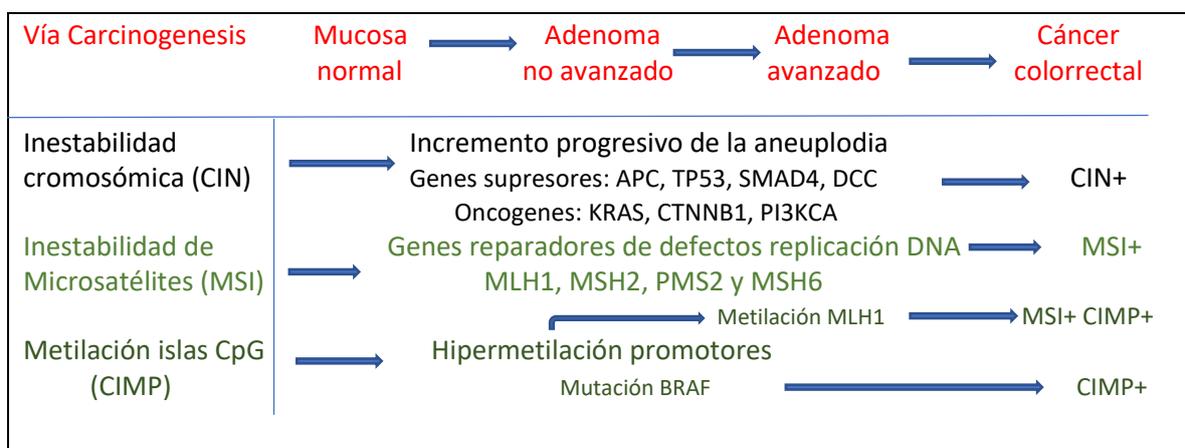


Figura 3. Las tres principales vías moleculares en la carcinogénesis del CCR (modificada de Areses Manrique M, et al. *GastroenterolHepatol* 2016)

2.2. Vía CIN

La vía CIN, observada en el 65%-70% de los tumores colorrectales esporádicos (20,21), se caracteriza por cambios cromosómicos que incluyen alteraciones del número de copias somáticas (ANCS) causadas por aneuploidía, deleciones, inserciones, amplificaciones o pérdida de heterociguidad. Los tumores que se desarrollan a través de esta vía se consideran no hipermutados debido a la carencia relativa de mutaciones de pares de bases en las secuencias codificantes. Los mecanismos que conducen a la vía CIN a menudo se caracterizan por defectos en la segregación cromosómica, como los que controlan la segregación de cromátides hermanas; senescencia celular desordenada, causados por el acortamiento de los telómeros y que culmina en la reorganización genómica; mecanismos disfuncionales de respuesta al daño del ADN; y pérdida de heterociguidad (LOH) en genes supresores de tumores.

Estas anomalías cariotípicas se combinan con mutaciones en los genes supresores de tumores APC y TP53 y mutaciones activadoras en KRAS y fosfatidilinositol-4,5-bisfosfonato 3-quinasa subunidad catalítica alfa (PIK3CA). La mutación de APC parece ser el evento genético más precoz en la tumorigénesis colorrectal (15,22). La pérdida de actividad de APC induce la translocación nuclear de b-catenina y la activación de la vía de señalización de Wnt.

La vía Wnt se activa en casi todos los tumores CIN y las mutaciones de APC se encuentran en aproximadamente el 80% de estos tumores (23,24).

2.3. Vía MSI

A diferencia de la vía CIN, que se caracteriza por una alta frecuencia de alteraciones del número de copias genómicas, los CCR también pueden progresar a través de vías hipermutables, caracterizadas por mutaciones frecuentes de pares de bases de ADN somático. Los microsatélites de ADN son secuencias en tándem repetidas que consisten en mononucleótidos, dinucleótidos o incluso repeticiones de nucleótidos de orden superior, que se extienden a lo largo de todo el genoma y son propensos a errores durante la replicación debido a su manera repetitiva. El sistema de reparación de errores del ADN (MMR o *Mismatch Repair*) reconoce y repara los desajustes de pares de bases que se producen durante la replicación del ADN. Términos equivalentes son fenotipo errores de replicación (RER). Las células tumorales con el fenotipo MSI no detectan ni reparan el ADN no coincidente, lo que les permite mantener y replicar mutaciones y generar mutaciones adicionales (fenotipo de hipermutación). La vía MSI es el principal mecanismo de este fenotipo hipervariable. En general, las mutaciones en los genes de reparación de errores de emparejamiento de ADN (MMR) (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) o el gen que codifica la proteína conocida como la molécula de adhesión celular epitelial (EPCAM) (que codifican las proteínas reguladoras de MSH2) conducen a la inestabilidad en las regiones de microsatélites.

La MSI está presente en casi el 15 % de los CCR esporádicos (su prevalencia disminuye con el avance del estadio tumoral (I-II 20%, III 12%, IV 5%), en todos o casi todos los CCR en pacientes con síndrome de Lynch, y es causado por mutaciones de la línea germinal en los genes MMR del ADN (25). Sin embargo, la mayoría de los tumores de colon con MSI son esporádicos. La causa más común del fenotipo MSI es el silenciamiento epigenético del gen MLH1 a través de la hipermetilación del promotor.

2.4. Vía de la neoplasia serrada o fenotipo metilador (CIMP)

Los avances en las técnicas endoscópicas han mejorado la detección de pólipos serrados, que tienen diferentes perfiles histopatológicos. Se cree esta vía puede explicar aproximadamente el 18 al 35% de los CCR (26).

Los pólipos serrados son un grupo heterogéneo de lesiones e incluyen pólipos hiperplásicos benignos, adenomas o pólipos serrados precancerosos sésiles o adenomas serrados tradicionales (AST) (27) y no parece seguir los mecanismos habituales de la secuencia clásica del adenoma-carcinoma (28). Se cree que una proporción significativa de los CCR de intervalo (aquellos que se desarrollan durante el período de seguimiento recomendado, generalmente de 3 a 5 años) surgen a través de la vía serrada (29-31). Los pólipos hiperplásicos son los más frecuentes subtipos de pólipos serrados. La segunda forma más común de lesiones serradas son los adenomas y pólipos serrados sésiles, que se cree representan un tercio de todas las lesiones serradas, aunque las estimaciones precisas de la prevalencia general han resultado difíciles de alcanzar (29-31).

El fenotipo CIMP o vía serrada, es un mecanismo distinto de carcinogénesis colorrectal, es un subgrupo de CCR que se producen a través de una vía de inestabilidad epigenética y que se

caracterizan por una gran hipermetilación de los sitios de las islas CpG del promotor, lo que da lugar a la inactivación de varios genes supresores de tumores u otros genes relacionados con el tumor (figura 4). En los seres humanos, los cambios epigenéticos son causados generalmente por la metilación de ADN o la modificación de las histonas.

3. CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE COLORRECTAL

En un esfuerzo por armonizar los perfiles funcionales previos de CCR, que solo tenían un modesto acuerdo entre estudios (32-35) el Consorcio de subtipificación de CRC reunió los resultados de más de 30 estudios epidemiológicos de expresión génica utilizando diferentes plataformas y métodos de preparación de muestras, dentro de un marco unificado. Sus esfuerzos han dado como resultado 4 subtipos moleculares de consenso (CMS) basados en perfiles de expresión de genes tumorales robustos y uniformemente procesados: A) CMS1 (MSI, CIMP+), B) CMS2 (MSS, CIN, CIMP-; que tiene el mejor pronóstico global), C) CMS3 (MSS, CIMP-/low) y D) CMS4 (MSS, CIN, CIMP-; que tiene el peor pronóstico global) (tabla 2) (24).

3.1. CMS1

Las lesiones precursoras del CMS1 también se conocen como pólipos serrados. La vía serrada hacia el carcinoma se caracteriza por: 1) localización en colon proximal, 2) alta frecuencia de mutaciones BRAF V600E, 3) hipermetilación de las islas CpG que conduce a la pérdida de la función oncosupresora (fenotipo CIMP), 4) la asociación con un sistema de reparación de los desajustes del ADN (MMR) deteriorado, y 5) la infiltración de linfocitos inmunógenos en el TME. Las mutaciones o la hipermetilación de las regiones promotoras de los genes MMR originan MSI. Los cánceres MSI también se consideran "hipermutados" con aproximadamente 47 mutaciones por cada 106 bases, en comparación con los tumores con estabilidad de microsatélites (MSS o CMS2) que tienen una media de 2,8/106 bases (23). Los tumores MSI pueden ser esporádicos (~12% de todos los CCR) o hereditarios (~3%, síndrome de Lynch) (36).

Los pacientes con tumores MSI en estadio temprano (la mayoría de los tumores CMS1) tienen mejor pronóstico que los pacientes con tumores con MSS.

3.2. CMS2

Los CCR en la categoría CMS2 siguen la secuencia canónica desde el adenoma hasta el carcinoma. Los cánceres CMS2 presentan con mayor frecuencia ganancias de número de copias en oncogenes y pérdidas de número de copias en genes supresores de tumores. En comparación con CMS1, los cánceres del CMS2 tenían una tasa de mutación baja (definida como no hipermutada, o <8 mutaciones por 106 bases) (23).

Los tumores CMS2 se caracterizan por la activación de las vías de señalización Wnt- β catenina y MYC, características compatibles con el fenotipo CIN (24).

Aproximadamente el 39% de los cánceres CMS2 están en estadio III en el momento del diagnóstico

3.3. CMS3

CMS3, también conocido como el subtipo metabólico, tiene características genómicas consistentes con CIN pero tiene niveles de alteraciones somáticas del número de copias (SCNAs) relativamente bajos en comparación con CMS2 o 4.

CMS3 también tiene más MSI que CMS2 y 4 (CIMP-bajo, hipermetilación intermedia). Alrededor del 30% de los tumores CMS3 se consideran hipermutados (menos común que los tumores CMS1, pero más que los tumores de tipo CMS2 o 4).

A pesar de que las mutaciones de KRAS están presentes en todos los subtipos moleculares, son más frecuentes entre los CCR CMS3 (68%).

De todos los subtipos, CMS3 se parece más al tejido de colon normal a nivel de expresión génica. Recientemente, se ha sugerido que la lesión precursora del CCR con mutación KRAS (la mayoría de los cánceres CMS3) son adenomas túbulo-vellosos con características serradas, una variante histológica mixta entre los CMS1 y 2 (37).

3.4. CMS4

CMS4 es también conocido como el subtipo mesenquimal.

Los tumores CMS4 muestran una clara regulación al alza de los genes implicados en la transición epitelio-mesénquima y firmas asociadas a la activación de la señalización del factor de crecimiento transformante β (TGF β), la angiogénesis, las vías de remodelación de la matriz y el sistema inflamatorio del complemento.

Asimismo, los tumores CMS4 muestran un perfil de expresión génica compatible con la infiltración estromal, la sobreexpresión de proteínas de la matriz extracelular y una mayor mezcla con células no cancerosas (24).

En contraposición con el entorno inmunitario antitumoral de los tumores CMS1, el TME CMS4 es proinflamatorio, con la presencia de células T reguladoras (Treg), células T colaboradoras (Th), células supresoras derivadas de los mieloides y macrófagos promotores de tumores. La presencia de citocinas inmunosupresoras, como la IL-23 y la IL-17, vincula los cánceres CMS4 con el carcinoma colorrectal asociado a la colitis, en el que la inactivación del TP53 se produce en una fase temprana de la transformación en displasia (38), lo cual es muy diferente de las lesiones precursoras del CMS2, en las que la pérdida de la función supresora de tumores del TP53 se manifiesta en una fase tardía de la secuencia de adenoma a carcinoma.

Así los tumores CMS4 tienen un microambiente inmunosupresor y proinflamatorio. Estos factores pueden contribuir a la capacidad del tumor CMS4 para evadir las respuestas inmunitarias, lo que da como resultado un peor pronóstico, con la menor supervivencia global a 5 años (62%) y la peor supervivencia libre de enfermedad (60%) de entre todos los subtipos moleculares (24). Asimismo, tienden a ser diagnosticados en estadios más avanzados (III y IV).

	CMS1	CMS2	CMS3	CMS4
Nombre alternativo	Inmune IMS	Canónico	Metabólico	Mesenquimal

Características principales	Hipermutación, inestabilidad de microsatélites y fuerte activación inmunitaria	Epitelial, marcada activación de la señalización WNT y MYC	Desregulación epitelial y metabólica evidente	Activación prominente del TGF- β , invasión del estroma y angiogénesis. +/- WNT
Incidencia	14%	37%	13%	23%
Asociaciones genómicas	IMS, alto recuento de mutaciones, bajo número de copias	Inestabilidad cromosómica (CIN), recuento de mutaciones y número de copias bajo-moderado	CIN, recuento moderado de mutaciones, número de copias bajo-moderado	CIN, bajo recuento de mutaciones, alto número de copias
Lesiones precursoras	Serrado (microambiente bajo de TGF β)	Adenoma tubular	Adenoma tubulovelloso con características serradas	Serrado (microambiente alto de TGF β)
Microambiente estroma-inmune	Pocos FAC, altamente inmunogénicos, gran infiltrado inmune, tienden a la respuesta inmune adaptativa	Muy pocos FAC, poco inmunogénicos, tienden a la respuesta inmune innata	Pocos FAC, altamente inmunogénicos, tienden a la respuesta inmune adaptativa	Muchos FAC, inflamados, tienden a la respuesta inmune innata, Transición epitelial a mesenquimal
Edad (años)	69	66	67	64
Sexo	44% M, 56% F	58% M, 42% F	53% M 47% F	55% M 45% F
Localización	Proximal	Distal	Mixta	Distal
		mejor pronóstico global		peor pronóstico global

Tabla 2. Diferencias significativas en los subtipos moleculares del cáncer colorrectal. FAC: fibroblastos asociados al cáncer

4. FACTORES DE RIESGO

El CCR es una enfermedad de los países desarrollados, con un modelo de estilo de vida occidental (39,40). La obesidad, el sedentarismo, el consumo de carne roja, el alcohol y tabaco se consideran impulsores del crecimiento del CCR (41-45). Según los últimos datos, los aumentos más significativos en la incidencia y la mortalidad por CCR ocurrieron en países con un índice de desarrollo humano alto y medio que adoptaron este estilo de vida “occidental” (43,44).

La etiología del CCR es multifactorial, siendo resultado de una compleja interacción, entre la susceptibilidad genética y los distintos factores biológicos y ambientales (figura 4).

Factores de riesgo

Factores de riesgo modificables 

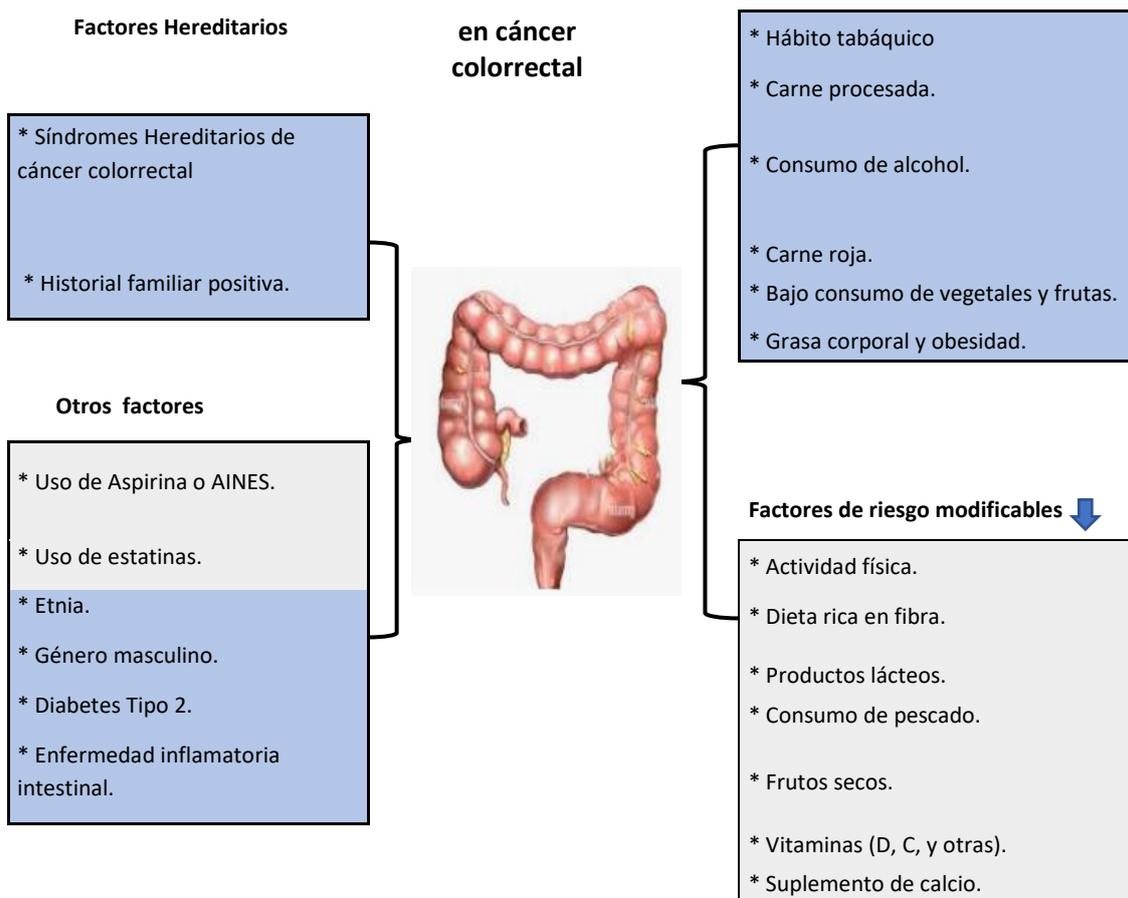


Figura 4. Lista de factores de riesgo modificables y no modificables del cáncer colorrectal (en azul: lo aumentan; en gris: lo reducen).

4.1. Antecedentes familiares

Hasta el 30% de los pacientes con CCR tienen antecedentes familiares de la enfermedad, lo que la convierte en uno de los factores de riesgo más importantes y accionables (46-48). Las personas que tienen un familiar de primer grado (padre, hermano o hijo) que ha sido diagnosticado con CCR tienen de 2 a 4 veces más riesgo de desarrollar la enfermedad en comparación con personas sin estos antecedentes familiares, con un mayor riesgo de diagnóstico si es antes de los 50 años y/o se tienen múltiples familiares afectados (47). También, una historia de CCR entre parientes más distantes aumenta el riesgo, al igual que una historia familiar (familiares de primer o segundo grado) de adenomas. Se cree que gran parte de los CCR agrupados en familias reflejaría las interacciones entre los factores del estilo de vida y el efecto acumulativo de variaciones genéticas relativamente comunes que aumentan el riesgo de enfermedad, denominadas mutaciones de alta prevalencia/baja penetrancia (50).

4.2. Antecedentes médicos personales

Se demostró que las personas tienen un mayor riesgo de CCR si tienen antecedentes personales de otro cáncer, pólipos adenomatosos colónicos o enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn) (51).

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es la tercera enfermedad con mayor riesgo de desarrollar CCR, después del CCR hereditario no polipósico (CCRHNP) y la poliposis adenomatosa familiar (PAF). La EII es un grupo de enfermedades crónicas e incurables que afectan el sistema inmunológico en el tracto digestivo, lo que lleva al desarrollo de una inflamación descontrolada. Las dos formas principales de EII son la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU).

Existe una asociación bien documentada entre la CU crónica y el CCR siendo la extensión, duración y actividad de la enfermedad los principales determinantes. En comparación con las tasas esperadas en la población general, la pancolitis se asocia con un aumento del riesgo de 5 a 15 veces, mientras que la enfermedad confinada al lado izquierdo del colon se asocia con un riesgo relativo de aproximadamente 3 veces. A diferencia de la proctitis o proctosigmoiditis solas, el riesgo en sí no parece aumentar significativamente (52,53). Existe evidencia de que algunos tratamientos para la colitis pueden reducir el riesgo de CCR y que la enfermedad latente conlleva menos riesgo que la enfermedad crónicamente activa (54). Una estimación razonable de la incidencia de cáncer de colon es de alrededor del 0,5 % anual para pacientes con una duración de la enfermedad de 10 a 20 años, y luego del 1 % anual. La mayoría de los informes sugieren que la coexistencia de CU y colangitis esclerosante primaria identifica un subgrupo de pacientes con mayor riesgo de padecer la enfermedad. Otros han identificado la presencia de pseudopólipos como un factor de riesgo independiente, especialmente si son grandes y complejos. Las estenosis siempre deben generar la sospecha de malignidad (55,56). El mayor riesgo de cáncer de colon comienza alrededor de 8 a 10 años después del diagnóstico inicial de colitis y de 15 a 20 años para la colitis confinada al colon izquierdo. Luego, a medida que aumenta la duración de la enfermedad y la actividad inflamatoria, aumenta la probabilidad de desarrollo de cáncer; en la cuarta década de la enfermedad alcanza hasta el 30 por ciento en pacientes con pancolitis (57).

4.3. Los factores del estilo de vida

También juegan un papel importante en la etiología del CCR. Se ha demostrado que el sobrepeso y la obesidad, la inactividad física, el tabaquismo, el consumo de alcohol y los patrones dietéticos inadecuados (una dieta baja en fibra, frutas, verduras, calcio y productos dietéticos y dieta alta en carnes rojas y procesadas) aumentan el riesgo de CCR (58).

4.4. Otros

Gracias al desarrollo de nuevas tecnologías genómicas de detección microbiana, se está descubriendo que un número creciente de microorganismos que antes se pasaban por alto desempeñan un papel importante en las enfermedades humanas. Tanto el estudio europeo del metagenoma del tracto intestinal humano (MetaHIT) como el Proyecto de Microbioma Humano de EE.UU (HMP *Consortium*) se han basado en la secuenciación masiva paralela a gran escala y han caracterizado la microbiota intestinal (MI) saludable y cómo se altera ésta en estado de enfermedad.

Hoy en día se sabe que existe una MI asociada al cáncer y que influye en su desarrollo y progresión, especialmente en el cáncer de colon. La microbiota intestinal humana (MIH) contiene una gran cantidad de diferentes microorganismos (bacterias, virus, hongos y protozoos) que residen en el tracto gastrointestinal humano, de los cuales las bacterias son los habitantes predominantes (59). La MIH juega un papel activo en el mantenimiento de la homeostasis intestinal (simbiosis), desempeña un papel crucial en la recolección de energía y nutrientes para las células epiteliales intestinales fermentando carbohidratos complejos para producir una gran cantidad de metabolitos (ácidos grasos de cadena corta (AGCC), ácidos biliares, colina y vitaminas esenciales (60), otros están involucrados en la regulación de procesos celulares o participan en la regulación de la homeostasis hepática de lípidos y glucosa (61,62), la formación del epitelio intestinal ya que pueden inducir la maduración estructural y funcional del epitelio colónico con una fuerte modulación de las células mucosas (63), la protección contra patógenos al competir por los nutrientes y los sitios de unión al epitelio intestinal al producir y secretar compuestos antimicrobianos, como las bacteriocinas, y al fortalecer las uniones epiteliales estrechas (64) y el desarrollo, maduración y función del sistema inmunitario del huésped (65).

Según el último estudio sobre la MI de pacientes con CCR los cambios en la composición y función de la MI normal, algunas veces referido como disbiosis (66), pueden contribuir a la iniciación, promoción y progresión del CCR. Las bacterias intestinales pueden inducir un microambiente inmunitario distintivo activando respuestas inmunitarias anormales en el colon, debilitando la barrera epitelial intestinal y produciendo toxinas potencialmente cancerígenas que pueden afectar a las células epiteliales intestinales e inducir la proliferación celular. Además, estas toxinas producen metabolitos cancerígenos, especies reactivas de oxígeno y otros radicales que causan daños en el ADN, afectan los ciclos celulares, estimulan la respuesta inmunitaria y alteran la función de la barrera intestinal (67). Como resultado, la alteración de la homeostasis de la MI contribuye al desarrollo del microambiente favorable para desarrollar CCR (68-72).

La edad, el sexo, la raza y el nivel socioeconómico también influyen en el riesgo de CCR (73)

5. MANEJO DEL CÁNCER COLORRECTAL

Las estrategias de tratamiento para el CCR están bien establecidas, incluida la resección quirúrgica y la quimioterapia (QT) (tabla 3).

La mayoría de las veces se diagnostica en una etapa temprana, y a pesar de las técnicas quirúrgicas efectivas y la QT adyuvante cada vez más personalizada, aproximadamente el 5 % de los pacientes con CCR en estadio I, el 15 % de los pacientes con estadio II y el 40 % de los pacientes con estadio III desarrollarán metástasis en los años siguientes (74).

La mayoría de estas recaídas ocurren dentro de los primeros 2 a 3 años después del tratamiento. Aproximadamente el 95% de las recaídas ocurren dentro de los 4 años posteriores a la cirugía (75) y las tasas de mortalidad por cáncer de colon siguen siendo altas.

Estadios del CCR	Modalidades de tratamiento
Estadio 1	Resección endoscópica del pólipo maligno pedunculado o resección quirúrgica del tumor y los ganglios linfáticos locales.

Estadio 2	Cirugía sola. Quimioterapia adyuvante sólo en presencia de características de alto riesgo.
Estadio 3	Cirugía más quimioterapia adyuvante.
Estadio 4	Quimioterapia, terapia biológica dirigida, inmunoterapia, cirugía paliativa, radioterapia, ablación por radiofrecuencia y colocación de stent en el colon.

Tabla 3. Tratamiento de los diferentes estadios del CCR (modificada de Monjur Ahmed. *Gastroenterol Res.* 2020)

5.1. Tratamiento endoscópico

Algunos cánceres en estadios tempranos son susceptibles de tratamiento local únicamente (76). La incidencia de estos CCR en estadios tempranos ha aumentado debido a los programas de detección del CCR. Después del diagnóstico, la resección endoscópica de los pólipos malignos permite a los patólogos evaluar con precisión la morfología del pólipo y la presencia de características histológicas asociadas con un resultado adverso como son la invasión linfática o venosa, el mayor grado de diferenciación (grado 3) y la gemación tumoral (tumor *budding*) significativa (grado >1) (77).

La resección endoscópica, es decir la resección de la mucosa en bloque es suficiente para pólipos o adenomas hiperplásicos y adenomas no invasivos (pTis, es decir, intraepiteliales o intramucosos) (78).

Para un pólipo pediculado con un carcinoma pT1 confinado a cabeza, cuello y tallo (Haggitt 1-3), definida como lesiones en las que las células cancerosas invaden la membrana muscular e infiltran la submucosa, la resección endoscópica con seguimiento adecuado es suficiente aún con presencia de invasión submucosa, siempre que no concurren otros factores desfavorables (79). Las técnicas de resección endoscópica apropiadas para los cánceres estadio pT1 (58) son la resección endoscópica de la mucosa en bloque, la disección endoscópica de la submucosa y la resección endoscópica transmural. Las dos últimas técnicas deben tenerse en cuenta cuando existe una alta sospecha de invasión de la submucosa.

5.2. Tratamiento quirúrgico de los pólipos con cáncer invasivo y del carcinoma infiltrante

En los pólipos malignos pedunculados, la invasión de grado 4 (es decir, la invasión de la submucosa de la pared del colon por debajo del nivel del pedículo), según la clasificación de Haggitt se asocia hasta con el 27% de afectación ganglionar. En los pólipos sésiles, la infiltración de células tumorales en el tercio inferior de la submucosa se asocia con el 23% de ganglios positivos. En estos casos el tratamiento recomendado es la resección quirúrgica, igual que en el resto de carcinomas infiltrantes.

La resección debe incluir al menos 5 cm de colon a cada lado del tumor, pero generalmente tiene un margen más amplio debido a la ligadura del riego sanguíneo arterial. Se recomienda la resección mesentérica y colónica en bloque para diferenciar claramente los estadios II y III e identificar y eliminar posibles metástasis ganglionares; se deben reseccionar al menos 12 ganglios

linfáticos cuando sea factible. Asimismo, se debe realizar la resección en bloque de las porciones invadidas por órganos adyacentes en caso de pT4b (76).

Durante la cirugía, la cavidad abdominal y los ovarios deben evaluarse cuidadosamente en busca de posibles metástasis (80).

Es necesario que el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica y el correspondiente informe contengan los datos necesarios para la estadificación del cáncer y los factores pronóstico reconocidos para un manejo postquirúrgico correcto, en lo referente al tratamiento sistémico adyuvante y al seguimiento.

5.2.1. Informe patológico

Hay modelos protocolizados para el informe anatomopatológico de la pieza quirúrgica tras la resección del cáncer colorrectal, como la publicación del *Royal College of Pathologists* (2018) (81) y en el protocolo del *International Collaboration on Cancer Reporting* (ICCR) (2022) (82). Los datos necesarios se resumen en la tabla 4

DATOS BÁSICOS MACROSCÓPICOS	DATOS BÁSICOS MICROSCÓPICOS
1. Pieza quirúrgica analizada	1. Tipo histológico
2. Localización del tumor	2. Grado de diferenciación histológica
3. Diámetro tumoral máximo	3. Tamaño del tumor
4. Distancia al borde longitudinal más próximo	4. Extensión local del tumor (estadio pT) y distancia máxima de extensión extramural
5. Perforación tumoral	5. Grado de regresión tumoral tras tratamiento neoadyuvante
6. Relación del tumor con la reflexión peritoneal (tumores rectales)	6. Márgenes de resección (longitudinales y circunferenciales)
7. Integridad del mesorrecto	7. Afectación ganglionar
8. Calidad de la resección del canal anal (solo en amputaciones abdominoperineales)	8. Depósitos tumorales
9. Distancia del tumor a la línea dentada (solo en amputaciones abdominoperineales)	9. Invasión venosa
10. Presencia de otras lesiones y presencia de otras estructuras	10. Invasión linfática
	11. Invasión perineural
	12. Enfermedad metastásica confirmada histológicamente
	13. Otros hallazgos
	14. Estudio de biomarcadores

Tabla 4. Datos que deben aparecer en el informe anatomopatológico

El estadio patológico debe informarse de acuerdo con la clasificación de tumores, ganglios y metástasis (TNM) de la Unión para el Control Internacional del Cáncer (UICC), 8ª edición (tabla 5) (83).

ESTADIO	DESCRIPCIÓN	CORRESPONDENCIA TNM
0	Las células tumorales se localizan en la capa mucosa.	TisN0M0

I	El tumor no sobrepasa la capa muscular. No hay afectación linfática.	T1N0M0 T2N0M0
II	Infiltración de todas las capas de la pared, puede penetrar en los órganos adyacentes. No es necesaria la afectación ganglionar.	IIA: T3N0M0 IIB: T4aN0M0 IIC: T4b N0M0
III	Invasión de tejidos adyacentes con afectación de ganglios linfáticos.	IIIA: T1-T2N1/N1cM0 T1N2aM0 IIB: T3-T4aN1/N1cM0 T2-T3N2aM0 T1-T2N2bM0 IIC: T4aN2aM0 T3-T4aN2bM0 T4bN1-N2M0
IV	Diseminación a órganos a distancia.	IVA: cualquier T cualquier N M1a IVB: cualquier T cualquier N M1b IVC: cualquier T cualquier N M1c

Tabla 5: Estadificación TNM del carcinoma colorrectal, AJCC 8ª edición (Brierley JD.)

Tis: "carcinoma in situ". La lesión invade la lámina propia, pero no penetra en la mucosa muscular; T1: invasión de la submucosa; T2: invasión de la muscular propia; T3: llega a subserosa o tejidos grasos perirrectales; T4a: invasión de la superficie del peritoneo visceral; T4b: El tumor se adhiere a tejidos de órganos adyacentes; N0: No hay afectación ganglionar; N1a: metástasis en 1 ganglio linfático regional ; N1b: metástasis en 2-3 ganglios linfáticos regionales; N1c: ningún ganglio linfático es positivo pero hay depósitos tumorales en los tejidos subserosos mesenterio, en tejidos pericólicos o perirrectales ; N2a : metástasis en 4-6 ganglios linfáticos regionales; N2b: metástasis en más de 7 ganglios linfáticos regionales; M0: no hay metástasis ; M1a: metástasis a distancia, confinadas a un órgano; M1b: identificación de metástasis en dos o más órganos; M1c: metástasis peritoneal

5.3. Tratamiento sistémico: quimioterapia adyuvante

Hoy por hoy, y pendiente de nuevos datos sobre los resultados de la detección de célula tumorales circulantes, o ADN tumoral, en sangre, se acepta que a partir del estadio II (con factores de mal pronóstico), el tratamiento del CCR puede incluir, además del tratamiento local (cirugía con criterios oncológicos +/-radioterapia), el tratamiento que llamamos "sistémico": QT o algún otro tipo de tratamiento intravenoso u oral, con el objetivo de erradicar en lo posible la enfermedad mínima, no visible ni detectable con las exploraciones habituales, causante de las recaídas en tumores aparentemente resecaos completamente (R0).

En Oncología Médica llamamos tratamiento "adyuvante" al tratamiento complementario a la cirugía, que ha demostrado reducir el riesgo de recaída de modo significativo. No siempre se trata de QT, también otros fármacos (hormonoterapia, inmunoterapia, aunque no en el CCR por ahora) y otras modalidades de tratamiento (radioterapia) pueden ser también "adyuvantes"

Para decidir si un tratamiento adyuvante ofrece beneficio añadido a la cirugía en un paciente concreto, es necesario evaluar lo mejor posible el riesgo de recurrencia para ese paciente concreto, determinar en qué medida ese tratamiento reduce el riesgo y establecer si el beneficio en reducción del riesgo es proporcionado, o significativo, en relación con la probable o posible toxicidad de ese tratamiento concreto.

Actualmente, la estimación del riesgo de recurrencia después de la resección del CCR se realiza, combinando las características clínico-patológicas del tumor junto con el estado del marcador

molecular MMR/MS (84). La estadificación TNM sigue siendo el criterio de riesgo histológico más importante tras la cirugía del CCR (84), especialmente la afectación ganglionar.

Por el momento los estudios realizados han demostrado que, en el estadio II, el tratamiento adyuvante con fluoropirimidinas reduce el riesgo de mortalidad por cáncer de colon en un 3.5% reducción que puede ser algo mayor si hay factores de peor pronóstico como los descritos más adelante. En el estadio III (afectación ganglionar) la reducción es de un 14-20% con QT combinada (oxaliplatino + fluoropirimidinas) y de un 10-15% con monoterapia con fluoropirimidinas (tabla 6).

Varios estudios de referencia, incluido el estudio MOSAIC (85), establecieron la adición de oxaliplatino a una fluoropirimidina (fluorouracilo o capecitabina) como el nuevo estándar de tratamiento adyuvante (86,87). La principal desventaja de agregar oxaliplatino a la QT es el desarrollo de neuropatía sensorial acumulativa.

Por tanto, en el estadio III la terapia sistémica adyuvante estándar es la combinación de oxaliplatino y fluoropirimidinas y en el estadio II de riesgo el tratamiento con fluoropirimidinas en monoterapia (tabla 6).

TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO	ESQUEMA DE TRATAMIENTO
CAPECITABINA en monoterapia	Capecitabina oral 1250 mg/m ² cada 12 h. vo. diariamente día 1 a 14. Cada 3 semanas durante 8 ciclos (6 meses) o Capecitabina de forma continua 625 mg/m ² cada 12 h. vo. por 6 meses.
CapeOx	Capecitabina 850 a 1000 mg m ² cada 12 h. diariamente día 1 a 14 + Oxaliplatino 130 mg m ² día 1. Cada 3 semanas durante 8 ciclos *En determinados casos podría ser suficiente 3 meses
FOLFOX	Oxaliplatino 85 mg/m ² EV en 2 horas día 1. Leucovorina 400 mg/m ² EV en 2 horas día 1. 5Fluorouracilo 400 mg/m ² EV en bolo día 1. Luego 5Fluorouracilo 1200 mg/m ² diariamente, día 1 y 2 (total 2400 mg/m ² en 46-48 horas) en IC. Cada 14 días durante 12 ciclos (6 meses)
Raltitrexed/oxaliplatino (TOMOX)	Raltitrexed 3 mg/m ² + Oxaliplatino 130 mg/m ² . Cada 21 días durante 8 ciclos (6 meses)

Tabla 6. Esquema de quimioterapia adyuvante usados en estadio II y III en CCR. *Estudio IDEA

En el estadio II de alto riesgo, la QT basada en fluoropirimidinas mejora la supervivencia. Para el estadio intermedio II, teniendo en cuenta la variabilidad observada en el pronóstico, se deben considerar parámetros adicionales para clarificar la evaluación del riesgo (76)

Parámetros pronósticos mayores para la evaluación del riesgo en estadio II:

- Muestreo de ganglios linfáticos <12;
- estadio pT4 incluyendo perforación;

Parámetros pronósticos menores para la evaluación del riesgo en estadio II:

- Tumor de alto grado;
- Invasión vascular;
- Invasión linfática;
- Invasión perineural;
- Presentación tumoral con obstrucción;
- Altos niveles preoperatorios de CEA.

Según la guía ASCO (88) no existe una definición estándar de cáncer de colon en estadio II de alto riesgo como se define en la revisión basada en la evidencia por el instituto nacional de excelencia sanitaria y asistencial (NICE) (89); cualquiera de los siguientes factores se consideró de alto riesgo: invasión vascular, grado 3/tumor poco diferenciado, estadio T4, tumor obstructivo o perforado, tumor mucinoso, resección de menos de 12 ganglios linfáticos y tumor *budding*.

El estado de MSI/MMR es el marcador molecular de pronóstico más validado de la terapia adyuvante en combinación con factores de pronóstico clínico. La deficiencia de ADN de MMR se puede determinar mediante inmunohistoquímica para detectar la pérdida de expresión de la proteína MMR (MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2) o mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para buscar el estado de MSI.

La determinación del estado de MSI/MMR en pacientes con cáncer de colon localizado, estadio II, tiene dos objetivos: caracterizar el pronóstico y la predicción del beneficio de la terapia adyuvante y determinar la posible susceptibilidad genética subyacente.

Es importante establecer el estado de MSI/MMR para descartar el síndrome de Lynch. Los hallazgos en la IHC de pérdida de MSH2 y/o MSH6 sugieren la sospecha de síndrome de Lynch, mientras que las pérdidas de MLH1 y PMS2 necesitan una mayor exploración mediante la identificación de mutaciones BRAF o hipermetilación en la región promotora de hMLH1. La identificación de cualquiera de estas alteraciones sugiere con alta probabilidad la presencia de una alteración somática adquirida del gen MLH1 en lugar del síndrome de Lynch (51).

Además de su impacto en el diagnóstico del síndrome de Lynch, en los tumores en estadio II, la presencia de MSI/MMR define, en el cáncer de colon localizado, un subgrupo de pacientes con mejor pronóstico y menor beneficio de la QT (90-94). En particular, MSI/MMR puede ayudar a identificar un subgrupo de pacientes en estadio II (10 % -15 %) que tienen un riesgo muy bajo de recurrencia y no se ha demostrado el beneficio del uso de fluoropirimidinas, y estos pacientes no se benefician de la terapia adyuvante (95,96).

Durante muchos años, el estándar de tratamiento ha sido 6 meses de QT adyuvante, de uno de los siguientes regímenes de QT: 5-fluorouracilo (5-FU) con leucovorin (LV), capecitabina o una combinación de 5-FU con LV y oxaliplatino (FOLFOX) o capecitabina y oxaliplatino (Capeox). Sin embargo, la evaluación internacional de la duración de la terapia adyuvante (IDEA) (97), basada en seis ensayos clínicos aleatorizados de fase 3, encontró que restringir la QT adyuvante, especialmente con esquema CAPE-OX, a 3 meses redujo la toxicidad (p. ej., redujo la neuropatía acumulativa) sin afectar la eficacia del tratamiento al menos para los cánceres de colon en estadio III de bajo riesgo (no T4 o N2) (58,98).

Hay múltiples estudios que intentan identificar factores de todo tipo, relacionados con el tumor, con el paciente, etc., que puedan aportar información útil para esta decisión.

Otro punto a tener en cuenta es que, en claro contraste con las tendencias generales a la baja del CCR, que se atribuyen en parte al cribado poblacional del CCR, cuyo inicio se recomienda generalmente a partir de los 50 años, la incidencia de CCR en pacientes jóvenes (< de 50 años de edad) parece estar aumentando. A pesar de que una gran cantidad de investigaciones han estudiado las características clínico-patológicas y la supervivencia de los pacientes jóvenes con CCR, debido a los probables sesgos asociados a la experiencia de una sola institución o al tamaño limitado de las muestras, los datos varían considerablemente. La mayoría de los individuos que lo padecen carecen de un factor de riesgo identificable para su desarrollo o de un biomarcador potencial para la predicción del pronóstico. No se conocen bien los mecanismos responsables que expliquen el aparente aumento del CCR entre los pacientes jóvenes.

6. PRUEBAS DE SCREENING O CRIBADO EN CANCER COLORRECTAL

El proceso de crecimiento normalmente lento, desde pólipos precancerosos hasta cáncer invasivo y enfermedad avanzada, ofrece una oportunidad única para la prevención y detección temprana del CCR (99).

El CCR es el único cáncer para el que se ha demostrado que la detección reduce la mortalidad y la incidencia por cáncer en mujeres y hombres con un riesgo promedio.

El estudio de cribado ideal debe ser eficiente con alta sensibilidad y especificidad, seguro, disponible, conveniente, y barato. Los métodos actuales de detección del CCR se dividen en invasivos y no invasivos.

- Pruebas no invasivas: Incluyen pruebas basadas en heces y las disponibles actualmente son:
 - 1) la prueba de sangre oculta en heces basada en guayaco (gSOH),
 - 2) la prueba inmunoquímica fecal (FIT) o método de detección inmunológico (SOHi),
 - 3) la prueba de ADN de heces multiobjetivo (MT-sDNA o FIT-DNA Cologuard®) o test DNA fecal.

Estas pruebas se basan en el concepto de detectar sangre o fragmentos de células provenientes de pólipos vascularizados, adenomas y tumores y

- 4) el nuevo análisis de sangre mSEPT9 (Epi procolon®).
- Pruebas invasivas: Si primero se realiza una prueba de heces y se encuentra una anomalía, un examen visual puede ayudar a determinar la causa y son:
 - a. la colonoscopia y
 - b. colonografía por tomografía computarizada (CTC).

7. INFLAMACIÓN SISTÉMICA: PAPEL EN LA CARCINOGENÉISIS DEL CANCER COLORRECTAL

La inflamación forma parte del mecanismo de defensa innato del organismo contra etiologías infecciosas o no infecciosas, que puede evitar la propagación de patógenos o favorecer la reparación de los tejidos. La inflamación se puede dividir en dos tipos, según la duración de la misma: inflamación aguda y crónica (figura 5).

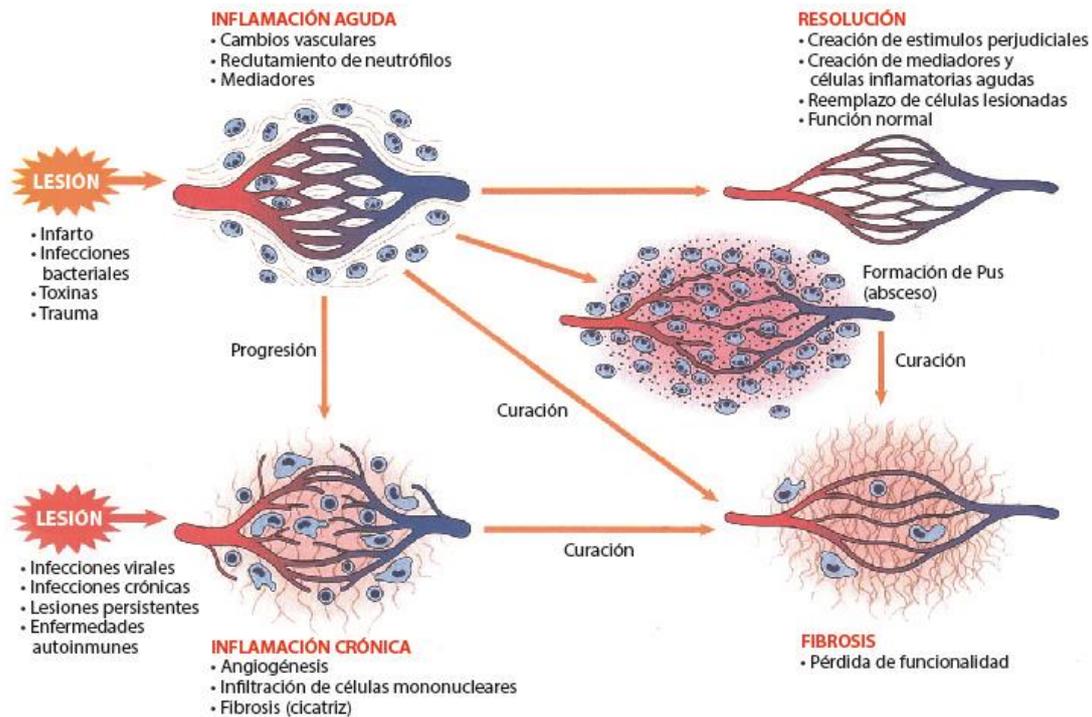


Figura 5. Inflamación aguda versus crónica (<https://alphachem.mx/index.php/es/pe-cyclo-suprim-dac/item/489-inflamacion>)

7.1. La inflamación aguda

Es una respuesta inmediata y adaptativa con especificidad limitada causada por varios estímulos nocivos, como la infección y el daño tisular (necrosis tisular) y persiste durante días o semanas.

Durante la fase aguda o temprana de la inflamación, los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) son reconocidos por macrófagos tisulares o mastocitos y desencadenan la secreción de citocinas proinflamatorias, quimiocinas, aminas vasoactivas, eicosanoides, y las proteínas de fase aguda que promuevan la migración de neutrófilos y macrófagos a la zona de la inflamación, potenciando así la respuesta inmunitaria. La mayoría de las células inflamatorias que se infiltran durante la inflamación aguda son granulocitos (100). A medida que avanza la respuesta inflamatoria, los monocitos y linfocitos se concentran en los lugares de la inflamación para neutralizar las sustancias nocivas. A continuación, las células inflamatorias sufren apoptosis y son eliminadas por los macrófagos.

En la fase final de la cascada inflamatoria, el proceso de reparación tisular sustituye al proceso inflamatorio, aliviando la respuesta inflamatoria y restableciendo la homeostasis tisular (101).

7.2. La inflamación crónica

Sin embargo, si la reacción inflamatoria aguda no se resuelve a tiempo, podría transformarse en una inflamación crónica, autoinmunidad, fibrosis tisular y necrosis.

La inflamación crónica tiene un inicio lento de días y una larga duración de años, y se caracteriza por la aparición simultánea de destrucción y curación de los tejidos. La persistencia de los factores inflamatorios y el daño a los tejidos son los factores clave de la inflamación crónica, dando lugar

a un microambiente inmunosupresor con un gran número de células inmunosupresoras y citoquinas. Macrófagos asociados a tumores (TAMs), células supresoras derivadas de los mieloides y macrófagos (MDSCs), células Treg, y células Th17, son los subconjuntos celulares inmunes decisivos a este respecto.

Se ha comunicado que estos cambios promueven la activación de oncogenes, el daño del ADN y de las proteínas, y afectan a múltiples vías de señalización, como NF-κB, K-RAS y P53, lo que conduce a enfermedades crónicas, incluido el cáncer (102).

Así mismo, las alteraciones epigenéticas, como la metilación del ADN, la modificación de las histonas, la remodelación de la cromatina y el ácido ribonucleico (ARN) no codificante, cumplen un papel importante en la transformación de la inflamación en cáncer.

Hay tres momentos en los que la inflamación crónica influyen en la patogenia del CCR: 1) inflamación crónica que precede a la tumorigénesis, 2) inflamación provocada por el tumor e 3) inflamación inducida por el tratamiento.

7.2.1. Inflamación crónica que precede a la tumorigénesis

El primer vínculo entre la inflamación y el cáncer se atribuye a Rudolf Virchow, el fundador de la patología celular, quien especuló sobre una asociación entre la inflamación crónica y el desarrollo del cáncer ya en 1863. Esta conclusión se basó en la observación de que los tumores se desarrollaban a menudo en el marco de una inflamación crónica y que las células inflamatorias estaban presentes en las muestras de biopsia de los tumores (103). Actualmente se acepta que hasta el 25% de las neoplasias humanas están relacionadas con la inflamación crónica y con las infecciones víricas y bacterianas (104).

La inflamación crónica causada por infecciones, respuestas inmunes anormales o factores ambientales como fumar, inhalar contaminantes o factores dietéticos aumenta significativamente el riesgo de desarrollar cáncer (105).

Balkwill F y Mantovani A resumen este aspecto en “Inflammation and cáncer; back to Virchow?” (103): “If genetic damage is “the match that lights the fire” of cancer, inflammation provides “the fuel that feeds the flames” (Si el daño genético es “el fósforo que enciende el fuego” del cáncer, la inflamación proporciona "el combustible que alimenta las llamas).

La tabla 7 proporciona una descripción general de las condiciones inflamatorias y patogénicas que se consideran asociadas con la transformación maligna.

Inductor	Inflamación	Cáncer
Patógenos intestinales	Enfermedad inflamatoria intestinal	Cáncer colorrectal
Humo de tabaco	Bronquitis	Cáncer de pulmón
Helicobacter pylori	Gastritis	Cáncer gástrico
Virus del papiloma humano	Cervicitis	Cáncer de cuello de útero
Virus de la hepatitis B/C	Hepatitis	Carcinoma hepatocelular

Bacterias, cálculos en la vesícula biliar	Colecistitis	Cáncer de vesícula biliar
Tabaco, genética, alcohol	Pancreatitis	Cáncer de páncreas
Virus de Epstein-Barr	Mononucleosis	Linfoma de Burkitt
Luz ultravioleta	Quemaduras solares	Melanoma
Fibras de amianto	Asbestosis	Mesotelioma
Gram- uropatógenos	Esquistosomiasis (Bilharzia)	Cáncer de vejiga
Ácido gástrico, alcohol, tabaco	Esofagitis	Adenocarcinoma de esófago

Tabla 7. Algunas asociaciones entre la inflamación y el riesgo de cáncer

La inflamación crónica relacionada con el cáncer facilita un potencial replicativo ilimitado, la independencia de los factores de crecimiento, la resistencia a la inhibición del crecimiento, la huida de la muerte celular programada, el aumento de la angiogénesis, la extravasación del tumor y la metástasis (106). La inflamación relacionada con el cáncer representa el séptimo sello distintivo en el desarrollo del cáncer (figura 6) (107).

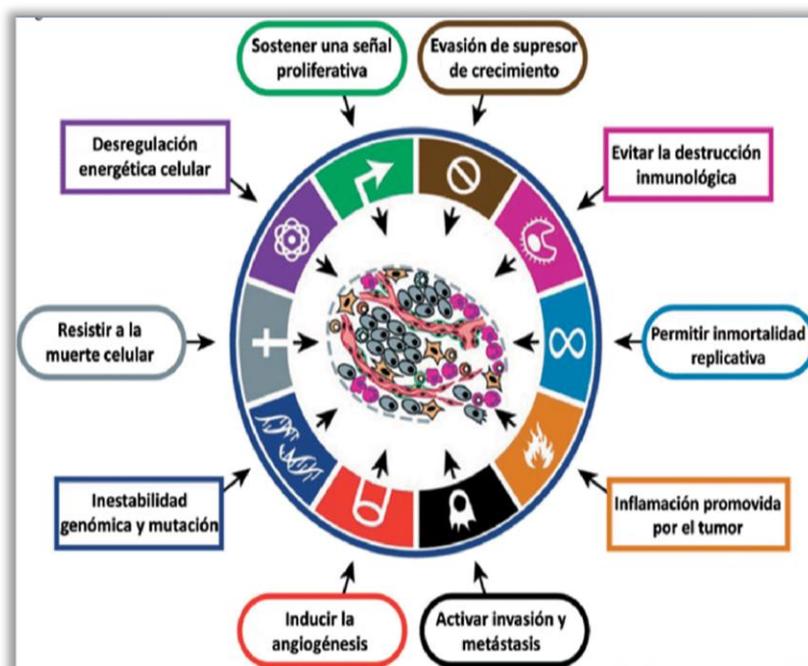


Figura 6. La inflamación como séptima señal de identidad del cáncer (modificada de Mantovani, *et al. Carcinogenesis* 2009)

Normalmente, la homeostasis intestinal se mantiene mediante la supresión de la respuesta inmunitaria a estos antígenos extraños, conservando un estado no inflamatorio.

Aunque sólo hasta el 5 % de todos los tumores de CCR se desarrollan en el contexto de una inflamación crónica manifiesta, el papel de la inflamación en los CCR esporádicos y hereditarios es sutil, pero los modelos de tumorigénesis asociados a la inflamación en ratones, en particular el modelo de azoximetano/sulfato de dextrano sódico (modelo AOM/DSS) (108-118) han acumulado una gran cantidad de información para identificar diferentes mecanismos cancerígenos, muchos de los cuales también están involucrados en la carcinogénesis esporádica.

Se requieren dos eventos posteriores para inducir a las células normales a formar tumores. El primero es que el evento de iniciación del tumor requiere la acumulación de mutaciones o cambios epigenéticos que conducen a la inactivación de genes supresores de tumores o a la hiperactivación de oncogenes que brindan a las células ventajas de crecimiento y supervivencia. El segundo es la promoción de tumores, que supone la expansión clonal de células que portan estas mutaciones y el desarrollo de estos clones en tumores francos. La inflamación contribuye fuertemente a estos dos eventos clave.

Recientemente se ha aportado una nueva evidencia sobre los circuitos moleculares y celulares que vinculan la inflamación y el cáncer (119). Esquemáticamente, se diferencian dos vías: la vía intrínseca y la extrínseca (figura 7).

- 1) **LA VÍA INTRÍNSECA:** conectando la inflamación y los oncogenes: La aparición de un microambiente inflamatorio en tumores que no están epidemiológicamente asociados con la inflamación suscitó la cuestión de si los eventos genéticos subyacentes a la neoplasia están involucrados en la creación de un ambiente inflamatorio.

La vía intrínseca se activa por alteraciones genéticas que inducen inflamación y cáncer. Estas alteraciones incluyen la activación de protooncogenes provocada por mutaciones, reordenación/amplificación cromosómica y la inactivación de genes supresores de tumores. Las células transformadas secretan mediadores inflamatorios y creando así un microambiente inflamatorio (por ejemplo, el oncogén RET en el carcinoma papilar de tiroides (120).

- 2) **LA VÍA EXTRÍNSECA:** condiciones inflamatorias que predisponen al cáncer. Es accionada por la inflamación o las infecciones que aumentan el riesgo de desarrollar cáncer en órganos de riesgo (por ejemplo, el *Helicobacter pylori* para el cáncer gástrico y el linfoma de la mucosa; el virus del papiloma y el virus de la hepatitis para el carcinoma cervical y hepático, respectivamente), enfermedades autoinmunes (por ejemplo, EII para el CCR) y afecciones inflamatorias de origen incierto (por ejemplo, prostatitis para el cáncer de próstata).

Ambas vías interfieren con las células tumorales, inducen la activación de diversos factores de transcripción como el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NK-kB), transductor de señales y activador de la transcripción-3 (STAT-3) y el factor inducible por la hipoxia-1 (HIF-1), y conducen a la formación de quimiocinas, citocinas y factores inflamatorios como prostaglandinas-2 (PGHS-2).

Estas moléculas reclutan y activan diferentes poblaciones de leucocitos como macrófagos, mastocitos, eosinófilos y neutrófilos en el microambiente tumoral incluyendo células estromales, endoteliales y células infiltrantes. Esta sinergia tumor-microambiente produce mediadores inflamatorios más prominentes que impulsan la progresión de un bucle de amplificación positiva, que conduce a un mayor crecimiento e invasión del tumor.

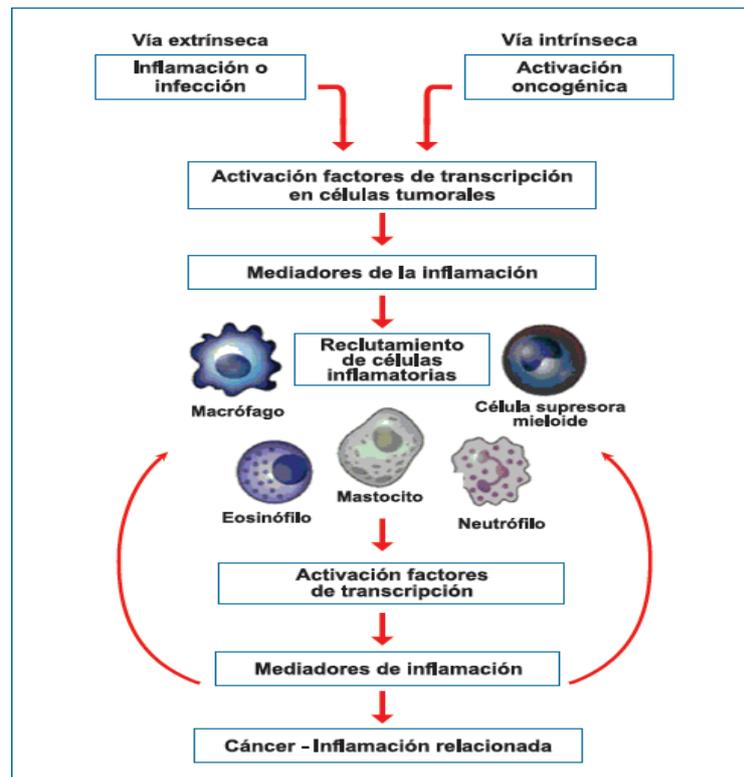


Figura 7. Inflamación y cáncer: vías extrínseca e intrínseca (modificado de Montavi A, *et al. Nature* 2008)

7.2.2. Inflamación provocada por el tumor.

Un tipo de inflamación completamente diferente es la que sigue al desarrollo del tumor. La mayoría de los tumores malignos sólidos, si no todos, desencadenan una respuesta inflamatoria intrínseca que crea un microambiente pro-tumoral (102). El descubrimiento de que los cánceres previamente clasificados como "no inflamatorios" recluten células inmunitarias y aumenten la expresión de mediadores inflamatorios para apoyar el crecimiento del tumor y remodelar el TME en su beneficio, ha generado el término "inflamación inducida (o asociada) por el tumor" (TEI) (105).

Además de las células tumorales, el TME suele contener otras células no transformadas, incluidas las células estromales, como los fibroblastos asociados al tumor, las células madre mesenquimales, las células endoteliales y los pericitos, y también las células inmunitarias, como los macrófagos y los linfocitos (figura 8). Las interacciones dinámicas de las células dentro del TME son cruciales para determinar la progresión del cáncer, ya que podrían inhibir o impulsar la iniciación, el crecimiento, la migración y la metástasis del cáncer, así como la recurrencia del cáncer y la resistencia a los fármacos (121). En los últimos 5 años, nuestro conocimiento de cómo las células tumorales se comunican con el TME para modular las respuestas inmunitarias inflamatorias ha mejorado significativamente (122).

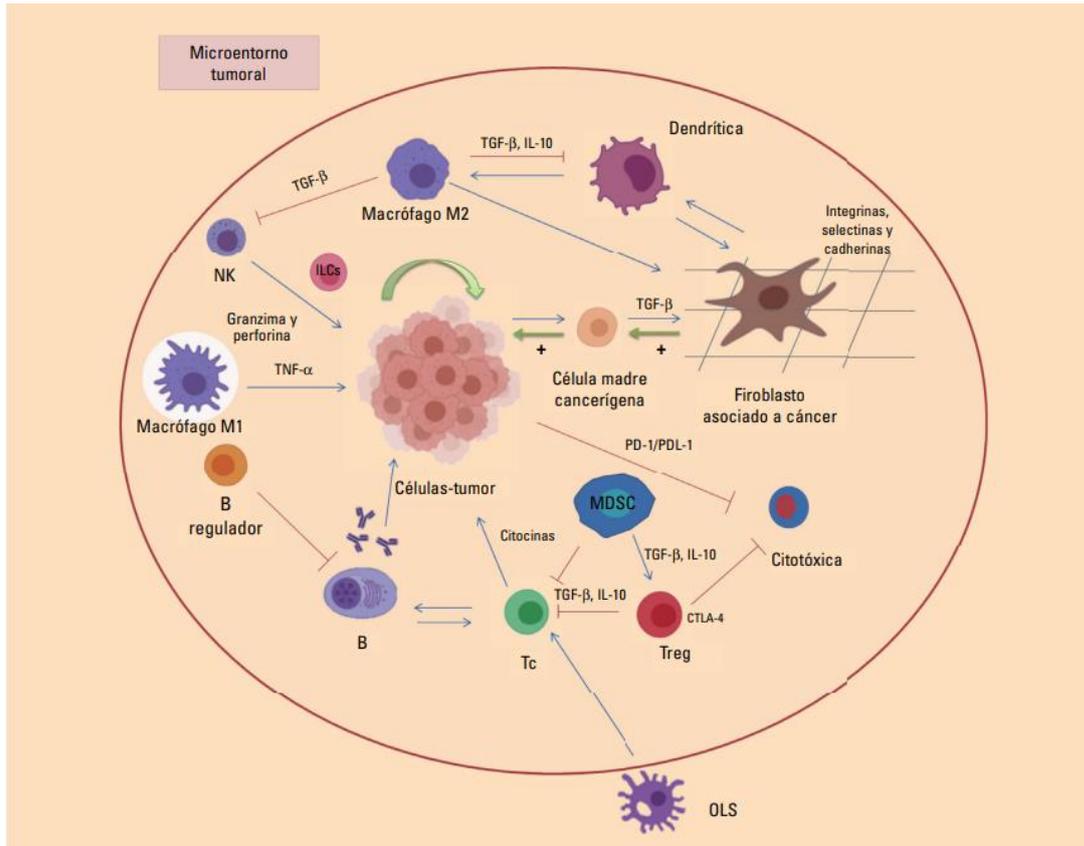


Figura 8. Células asociadas al microentorno tumoral. El microentorno tumoral (TME) está compuesto por distintos tipos celulares que condicionan la progresión de los tumores: fibroblastos, macrófagos, células dendríticas, MDSC (células mieloides supresoras), NK (*natural killer*), ILC (células linfoides innatas) y linfocitos T y B. TGF: factor de crecimiento transformante; TNF: factor de necrosis tumoral; Treg: células T reguladoras (modificada de Monserrat Sanz J, *et al.* Medicine 2021)

El TME expresa cantidades muy variables y diferentes de citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento (123) estos incluyen IL6, CCL2, CXCL8, CSF1 (factor estimulante de colonias de macrófagos, M-CSF) y CSF2 (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, GM-CSF) (tabla 2). Estas moléculas contribuyen a una variedad de funciones relacionadas con la inflamación sistémica, inicio del cáncer, proliferación, progresión, metástasis y resistencia terapéutica.

Los CCR están infiltrados por una población heterogénea de células inmunitarias e inflamatorias, incluidas las células proinflamatorias, como las células T citotóxicas CD8+, las células Th CD4+ tipo 1 (células Th1), las células NK y los macrófagos M1, las células antiinflamatorias como las células Treg, células Th tipo 2, macrófagos M2 y MDSCs (figura 9). Otras células incluyen linfocitos B, células plasmáticas, neutrófilos, eosinófilos y mastocitos que cooperan tanto con células inmunosupresoras como inmunopotenciadoras (124,125).

A diferencia de la respuesta inflamatoria sistémica, que se asocia con un mal pronóstico (126), la infiltración extensa de células inmunitarias evaluada mediante secciones de tinción con hematoxilina y eosina (124, 127-129) o inmunohistoquímica con anticuerpos contra marcadores específicos de células inmunitarias se ha asociado frecuentemente con una mejor supervivencia en el CCR, independientemente del estadio del tumor u otros parámetros pronósticos. Esto se ha

atribuido a la capacidad de las células inmunitarias para reconocer las células malignas transformadas y limitar el crecimiento tumoral (hipótesis de inmunovigilancia) (130,131). Sin embargo, ciertos tipos de células inmunitarias, como las células Th17, se caracterizan por la producción de IL-17, una citoquina proinflamatoria, que se asocia con una supervivencia escasa (132).

Las células inmunitarias se consideran fuentes importantes de citoquinas, quimioquinas y factores de crecimiento en el TME, pero algunos estudios recientes han demostrado una correlación inversa o falta de correlación entre la respuesta inmunitaria local y la inflamación sistémica (133). No están claras las razones de la escasa asociación entre la densidad de células inmunitarias tumorales y los niveles séricos de marcadores inflamatorios. Por ejemplo, los marcadores generales de macrófagos, como CD68, no reflejan adecuadamente la diversidad fenotípica de los macrófagos, que pueden producir gran cantidad de citocinas diferentes según su estado de polarización (134,135). También otras células inmunitarias, incluidas las células Th (136), las células B (137), los neutrófilos (138,139), producen diferentes tipos y cantidades de citoquinas y quimioquinas relacionadas con el tipo de su activación. En base a esto, por ejemplo, se ha sugerido la categorización de neutrófilos en subconjuntos proinflamatorios N1 y antiinflamatorios N2 (140), pero no está tan bien establecida como la clasificación de células Th (Th1, Th2, Th17, Treg) o la clasificación de macrófagos (M1 y M2) (figura 9) (141).

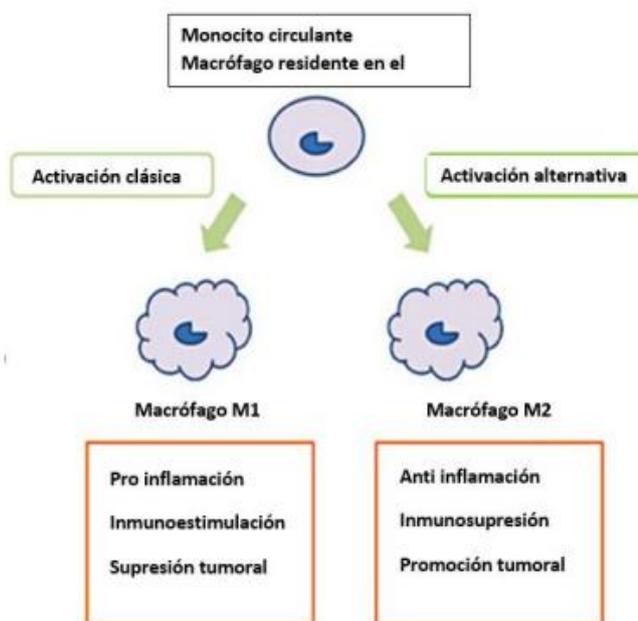


Figura 9. Polarización de los macrófagos (modificado de Zhong X, et al. *Cellular Physiology and Biochemistry* 2018).

7.2.3. Inflamación inducida por la terapia contra el cáncer

Aunque no está presente en los tumores intactos, otro tipo importante de inflamación es la inflamación inducida por el tratamiento, que se produce en respuesta a diversas terapias contra el cáncer, como la cirugía, QT, la radioterapia, y recientemente, la infiltración inmunitaria causada por diversas terapias biológicas o inmunoterapias. La inflamación inducida por el tratamiento ha

sido reconocida como un potente modulador del TME, que inducen respuestas celulares y, en última instancia, regular las respuestas inmunitarias locales (105;142).

Varias clases de agentes quimioterapéuticos (p. ej., antraciclinas y oxaliplatino) y la radioterapia pueden inducir la muerte celular inmunogénica (ICD), que es un tipo de muerte celular que estimula una respuesta inmune contra antígenos asociados a la muerte celular, en particular aquellos derivados de las células tumorales e inducir la secreción de PAMP por estas (143;144). La inflamación inducida por la terapia es a menudo una consecuencia no deseada de la terapia más que el objetivo, sin embargo, es un determinante importante de la respuesta al tratamiento y la recurrencia, teniendo efectos antitumorales y protumorales dependiendo del contexto. Los PAMP (incluidos ATP, ADN de doble cadena, calreticulina y HMGB1) reclutan y activan células presentadoras de antígenos. Combinado con la liberación mejorada de neoantígenos tumorales de las células moribundas, esto puede desencadenar respuestas de células T *de novo* y mejorar la inmunovigilancia (145).

La activación del sistema inmunitario en el tumor tras el tratamiento puede ser ciertamente beneficioso para la estimulación de respuestas inmunitarias antitumorales, que colaborarán con las terapias estándar. De hecho, la respuesta inmune del huésped es indispensable para la eficacia terapéutica de estos fármacos (146).

Los efectos antitumorales de los fármacos citotóxicos se deben a su acción sobre eventos biológicos celulares claves necesarios para la proliferación y supervivencia de las células neoplásicas. Además, la QT puede desencadenar respuestas inmunitarias y mejorar la activación de las células T efectoras, interrumpiendo la vía inmunosupresora del TME (147,148). Por ejemplo, uno de los mecanismos de la inflamación inducida por cisplatino es la activación del inhibidor de NFkB, COX2 y TNF α (149,150). Además, un inhibidor específico de la COX-2, celecoxib, potencia el efecto antitumoral del cisplatino en las células cancerosas del cuello uterino, la vejiga y gástrico (151-153). El paclitaxel induce la apoptosis al estabilizar los microtúbulos, provocando el arresto celular (153,154). La administración de paclitaxel puede activar varios factores inflamatorios y vías de señalización, como IL-1 β , IL-8, IL-6 y NF-Kb (155-158).

Aunque la radioterapia es citotóxica para las células inmunitarias y puede inducir inmunosupresión también es capaz de desencadenar la inmunidad antitumoral (159) que se caracteriza por un aumento de las células T efectoras que infiltran el tumor (160). La radiación activa la red interconectada de citocinas, moléculas de adhesión, ROS/RNS y PAMP, lo que da como resultado una cascada autoamplificada, que genera TME proinflamatoria, las células dendríticas se movilizan para detectar las células tumorales moribundas a través de un sensor citosólico de ADN GMP-AMP cíclico (cGAS), lo que culmina en la producción de IFN de tipo 1, la presentación cruzada y las respuestas inmunitarias adaptativas a largo plazo y, en última instancia, provoca la muerte de las células tumorales (161-163). Por un lado, la inflamación inducida por la radiación utiliza una respuesta inmunitaria adaptativa específica de antígeno y añade otra dimensión a la conversación cruzada tumor-huésped durante la radioterapia, esto puede contribuir a la cura del cáncer (164). En consecuencia, en algunos casos, la radioterapia es capaz de reducir el crecimiento del tumor fuera del campo de tratamiento, siendo este "efecto abscópico" sólo explicable por una activación de las respuestas inmunitarias antitumorales. Por otro lado, la inflamación crónica inducida por radioterapia en el TME provoca un aumento en las poblaciones inmunosupresoras, como los macrófagos M2, MDSCs y Tregs (165). Por ejemplo, la

radiación puede inducir la vía de señalización IL-6/STAT3, que promueve la infiltración, promueve la supervivencia de las células tumorales después del tratamiento e imparte resistencia al tratamiento (166,167).

La activación del sistema inmunitario en el tumor tras el tratamiento es la piedra angular de las inmunoterapias actuales (168). Una forma especial de inflamación inducida por el tratamiento es la activación dirigida del sistema inmunitario mediante el bloqueo de puntos de control, que es la base de las inmunoterapias actuales (169). Los inhibidores del punto de control inmunitario del ligando 1 de muerte programada (PDL1) y del antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA4) son parcialmente efectivos en pacientes con CCR metastásico deficiente en MMR/MSI alto (170,171). Sin embargo, no todos los tumores MSI responden bien a la inmunoterapia y pueden desarrollar mecanismos de evasión inmune que a menudo se asocian con mutaciones de pérdida de función en genes involucrados en la presentación del antígeno leucocitario humano (HLA) clase I (170,172). Sorprendentemente, el CCR con dominio de MMR/MSS, que constituyen la mayoría de los tumores metastásicos, son menos sensibles a la inhibición del punto de control inmunitario, lo que contrasta con el valor predictivo de la inmunopuntuación para el pronóstico general de los pacientes con CCR, independientemente del estado de los microsatélites. Esto podría explicarse por la regulación a la baja de las moléculas HLA de clase I y clase II, el aumento de la infiltración por MDSC, los bajos niveles de expresión del receptor inhibidor (como PD1) (173) y la polarización de los macrófagos y los fibroblastos asociados con el cáncer hacia un estado inmunosupresor en CCR MMR/MSS competente. Sin embargo, clarificar el mecanismo subyacente exacto es una tarea importante en esta área.

En conclusión, la inflamación aguda provocada por determinados tipos de tratamiento puede reeducar el TME protumoral hacia un entorno inmunitario antitumoral. Pero a la vez la inflamación crónica inducida por muerte/lesión puede acelerar la progresión del tumor y proporcionar resistencia al tratamiento (174). Esto significa que la inflamación inducida por el tratamiento es una "espada de doble filo" contra el cáncer.

8. ROL DE LA MICROBIOTA INTESTINAL HUMANA EN LA INFLAMACIÓN EN CÁNCER COLORRECTAL.

Cada vez más estudios apuntan al importante papel de la microbiota intestinal (MI) en la situación inflamatoria preexistente al cáncer.

La "microbiota" se refiere al conjunto residente de microorganismos que habitan en el cuerpo y en su interior, y el "microbioma" se define como todos los genomas de esta microbiota. La microbiota intestinal humana (MIH) se compone de 10^{13} a 10^{14} microbios, abarca aproximadamente 10 veces más células bacterianas que células humanas y contiene > 100 veces más genes que en el genoma humano (175,176).

Recientemente, un grupo de investigación analizó las características de la flora fecal y los factores inflamatorios sanguíneos en diferentes etapas de la tumorigénesis colorrectal (desde pólipos benignos hasta adenomas avanzados) en un estudio de casos y controles de pacientes con CCR e identificó 24 bacterias relacionadas con el CCR y reveló que la flora está involucrada en la promoción de la formación del microambiente del CCR en el proceso de transformación maligna gradual (177). La flora actualmente conocida asociada con CRC incluye principalmente

Fusobacterium nucleatum (F. nucleatum), *Escherichia coli* (E.coli), *Bacteroides fragilis* (B. fragilis), *Campylobacter jejuni* (C. jejuni). (178) (figura 10).

La MI trabaja en estrecha colaboración con el sistema inmunitario del huésped a través de las células inmunitarias innatas y adaptativas.

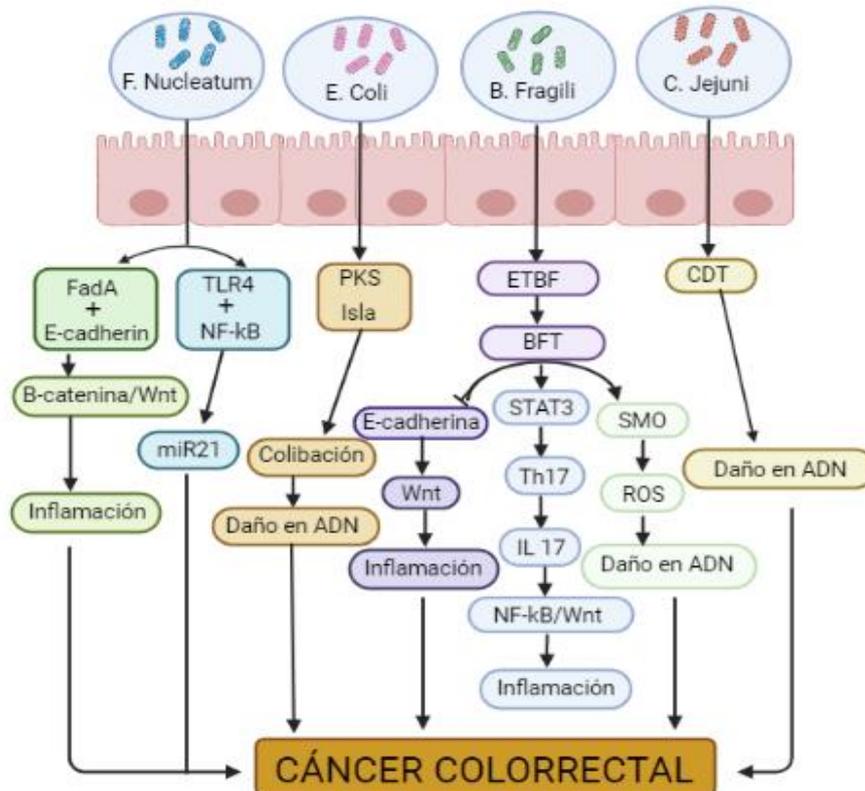


Figura 10. Flora asociada con cáncer colorrectal (modificado de Lingli Ren, et al. *Front Pharmacol.* 2021). *Fusobacterium nucleatum*, *E. coli*, *B. fragili* y *C. jejuni* están fuertemente relacionados con la aparición y el desarrollo del cáncer colorrectal. Pueden estimular la inflamación y promover la formación de tumores a través de muchas vías de señalización relacionadas con la inflamación, como NF-κB, STAT3 y Wnt/β-catenina.

9. MARCADORES DE INFLAMACIÓN SISTÉMICA Y VALOR PRONÓSTICO EN EL CÁNCER COLORRECTAL

El papel de la respuesta inflamatoria sistémica (RIS) en la recurrencia del cáncer y la muerte es cada vez más reconocido (179).

Existe evidencia sustancial en el cáncer avanzado y más recientemente en enfermedad localizada, de que los factores del huésped, como la pérdida de peso, el bajo estado funcional y la RIS, están relacionados, y este último es un importante predictor del pronóstico independiente del estadio del tumor (180-183). La RIS elevada es uno de los indicadores clave del estado del microambiente tumoral (TME), que se corresponde con un mal pronóstico (179).

Durante esta década, se han realizado un número creciente de estudios para resaltar el valor pronóstico de diferentes sistemas de puntuación basados en RIS para diferentes tipos de cáncer. Por ejemplo, hay buena evidencia de que los marcadores de la respuesta de fase aguda,

particularmente la proteína C reactiva (PCR) y la albúmina, son marcadores sensibles y confiables de inflamación sistémica en pacientes con cáncer (184). La escala pronóstica *Glasgow Prognostic Score* modificado (GPSm), basada en la combinación de estas proteínas de fase aguda, ha sido validada en una variedad de escenarios clínicos y ha demostrado tener un valor pronóstico, independiente de los factores basados en el tumor (185).

Asimismo, recientemente la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) (76) aprobó el test *Immunoscore*, que evalúa el infiltrado inmunitario tumoral (186).

Para la enfermedad localizada, existe evidencia de que la función inmunitaria del huésped y la respuesta inmunitaria antitumoral están alteradas como parte de la RIS. Por ejemplo, los niveles elevados de PCR incluyen una inmunidad mediada por células alteradas (187-190) y una mayor activación de los componentes del sistema inmunitario innato, incluidos la función del complemento y de los macrófagos (106;190). Tal activación de macrófagos es de particular interés, porque está estrechamente asociada con la revascularización del tumor (un signo importante de una respuesta inflamatoria crónica) y la diseminación de células cancerosas a través de la sangre (191). Además, las citocinas proinflamatorias y los factores de crecimiento liberados como parte de la respuesta inflamatoria sistémica pueden promover y mantener el crecimiento tumoral (106;192).

10. ÍNDICES HEMATOLÓGICOS DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA

En los últimos años, y de manera similar al GPSm muchos grupos de investigación han analizado el valor de los componentes hematológicos de la respuesta inflamatoria sistémica específicamente, para su uso en la predicción del pronóstico en pacientes con CCR (figura 11) (193-201).

Estos índices son:

- el índice neutrófilo-linfocito (INL = recuento de neutrófilos/recuento de linfocitos)
- el índice plaquetas-linfocito (IPL) = recuento de plaquetas/recuento de linfocitos)
- el índice linfocito-monocito (ILM = recuento de linfocitos/recuento de monocitos),
- la puntuación de inmunoinflamación sistémica (PIS= plaquetas × neutrófilos/linfocitos),
- el índice linfocito-proteína C reactiva (ILC = índice de linfocitos/ los niveles plasmáticos proteína C reactiva),
- y el índice pronóstico nutricional (IPN (% de riesgo) = $158 - 16,6 \text{ (g/dl de albúmina) - } 0,78 \text{ (mm de pliegue tricípital) - } 0,2 \text{ (mg/dl de transferrina) - } 5,8 \text{ (prueba de reactividad cutánea 0-2)}$)

Los componentes individuales del recuento diferencial de células blancas, específicamente los recuentos de neutrófilos y linfocitos, pueden tener utilidad clínica para predecir la supervivencia.

Los múltiples estudios no ofrecen resultados concluyentes, en parte por los diferentes diseños y al número limitado de pacientes en todos ellos. Además, no está claro cuáles de estos componentes de la respuesta inflamatoria sistémica predicen mejor la supervivencia, ni se ha establecido la combinación ni el valor de corte óptimo. Y, por otra parte, diferentes tratamientos contra el cáncer pueden tener diferentes efectos sobre el estado de inflamación sistémica.

Marcadores de inflamación relacionados

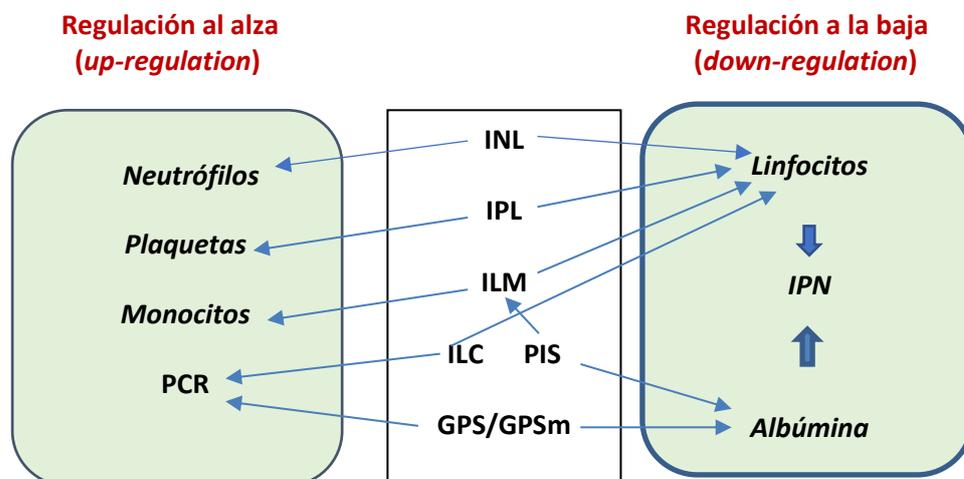


Figura 11. Marcadores relacionados con la inflamación (modificada de Yamamoto T, *et al. Int J Mol Sci.* 2021). Los marcadores séricos relacionados con la inflamación pueden clasificarse en dos grupos: variables de estimulación en la progresión de la enfermedad (neutrófilos, plaquetas, monocitos y proteína C reactiva [PCR]) y variables de reducción en la progresión de la enfermedad (linfocitos y albúmina). La combinación de ambas puede utilizarse como marcadores relacionados con la inflamación.

En el siguiente punto hablaremos detenidamente del índice neutrófilo-linfocito. Presentamos ahora brevemente los índices plaqueta-linfocito y linfocito-monocito en relación con el cáncer.

La asociación entre plaquetas y tumores se conoce desde 1865, cuando Armand Trousseau describió la coagulación excesiva de la sangre en pacientes con carcinoma oculto.

El mecanismo de interacción entre las plaquetas y las células cancerosas es complejo. En el TME, las plaquetas promueven la angiogénesis y, por lo tanto, la metástasis, por ejemplo, mediante la liberación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el TGF- β (202). A su vez, el factor de crecimiento plaquetario (PDGF) juega un papel importante en la promoción del crecimiento y la invasión tumoral. Además, las citoquinas (IL-1 β) y las quimioquinas CXCL1 (β -tromboglobulina), CXCL4 (PF4, factor plaquetario 4) y CCL5 (RANTES, se regulan positivamente después de la activación, expresión y secreción de células T normales CXCL12 (SDF-1, factor derivado de células estromales-1), producidas por las plaquetas, pueden contribuir a la inflamación asociada con el cáncer (202;203). Además, las propias células cancerosas tienen la capacidad de alterar la actividad plaquetaria para controlar mejor el crecimiento, la proliferación, la metástasis y la supervivencia del tumor (204).

La trombocitosis paraneoplásica puede conducir a un "bucle de retroalimentación positiva" (205) y en asociación con una mayor activación, puede dar lugar a un mayor riesgo de fenómenos trombóticos (206-208). Los tumores sólidos pueden aumentar la producción de plaquetas al aumentar la producción de trombopoyetina (TPO) e IL-6, lo que lleva a una trombocitosis secundaria (reactiva) (205). Al mismo tiempo, las propias células cancerosas activan directa o indirectamente las plaquetas. Simultáneamente, un recuento mayor de plaquetas más activadas promueve un mayor crecimiento tumoral y metástasis, lo que lleva a una mayor estimulación del recuento de plaquetas y el nivel de actividad de las mismas.

Se ha demostrado que el IPL es un factor pronóstico en el cáncer de ovario (209), mama (210) o pulmón (211). En varios artículos publicados anteriormente, se ha señalado que el recuento de plaquetas séricas era un factor pronóstico en el CCR. Ishizuka *et al.* analizaron 453 pacientes con CCR (en todos los estadios) sometidos a cirugía e informaron de que un recuento elevado de plaquetas ($>300 \times 10^9/L$) se asociaba de forma independiente con una peor supervivencia global (SG) (208). Del mismo modo, Pedrazzani *et al.* indicaron que un recuento elevado de plaquetas ($>350 \times 10^9/L$) podría ser un factor predictivo significativo de mala SG y de supervivencia cáncer específica (SCE) en pacientes con CCR en estadio IV (212). El IPL se ha señalado como un reconocido marcador pronóstico en el CCR (tabla 8).

Un IPL elevado es el resultado tanto de un aumento del número de plaquetas como una disminución del número de linfocitos.

Año	Autor	Población	Pacientes (n)	Punto de corte
2016	Zou <i>et al.</i>	CCR seguido de cirugía (todos los estadios)	216	246.36
2017	Kim <i>et al.</i>	CRC (todos los estadios)	1868	160
2018	Pedrazzani <i>et al.</i>	CRC seguido de cirugía (todos los estadios)	603	350
2019	Ward <i>et al.</i>	Cáncer rectal seguido de nQT/RT y cirugía (estadios II-III)	146	203.6
2019	Dupre et al	MHCR seguidas de metastasectomía hepática	343	muchos
2019	Dudani et al	Cáncer rectal seguido de nQT/RT y cirugía (estadios II-III)	1237	150
2020	Erstad et al	MHCR seguidas de metastasectomía hepática	151	220
2021	Thiagarajan et al	CRC con carcinomatosis peritoneal	436	muchos

Tabla 8. Índice plaquetas-linfocito (IPL) en artículos previos sobre cáncer colorrectal.

CRC: cáncer colorrectal, nQT/RT: quimio-radioterapia neoadyuvante, MHCR: metástasis hepáticas colorrectales.

Con respecto a los monocitos, desempeñan un papel importante en el TME. Se diferencian en TAM, que pueden contribuir a la muerte de las células cancerosas (213), así como a la progresión, infiltración tumoral y la metástasis (214,191). Las citocinas proinflamatorias como el TNF- α y la IL-1 secretadas por los monocitos se han asociado a un mal pronóstico en pacientes con cáncer (215,216). Un recuento elevado de monocitos séricos puede reflejar la actividad de los TAM.

La actividad de los monocitos en el cáncer está asociada con dos fenotipos: M1 y M2. Los macrófagos M1, a través de la producción de IL-1, -6, -12, TNF- α , ROS y RNI, potencian las respuestas antitumorales. Por el contrario, las células con el fenotipo M2 producen IL-12, -23 e IL-10, que contribuyen a la supresión de la inflamación y debilitan la respuesta inmunitaria antitumoral del organismo (217,218). Por lo tanto, los macrófagos generan un microentorno inmunitario favorable para el desarrollo del cáncer y, son una diana farmacológica importante en la terapia anticancerosa. En general se pueden llevar a cabo 2 aproximaciones terapéuticas: disminuir la cantidad de TAM presente en el tejido tumoral o cambiar el fenotipo protumoral (M2) hacia el estado tumoricida (M1).

Zhang *et al.*, en una cohorte de 270 pacientes con cáncer de recto estadio T3N0M0 sometidos a resección curativa, comunicaron que un número elevado de monocitos ($>595/\text{mm}^3$) se asociaba significativamente con una mala SG y SLE (219). Sasaki *et al.* informaron de que un recuento elevado de monocitos ($>300/\text{mm}^3$) se asociaba de forma independiente con una mala supervivencia cáncer específica en una cohorte de 97 pacientes con metástasis hepáticas de colorrectal (MHCR) sometidos a metastasectomía hepática (220). Haruki *et al.* también analizaron a 64 pacientes con MHCR e identificaron que un aumento del recuento sérico de monocitos inferior a dos veces antes y después de la cirugía se asociaba de forma independiente con la supervivencia cáncer específica (221).

El potencial pronóstico del ILM se ha evaluado en varios estudios anteriores (tabla 9); en concreto, un ILM más bajo, que significa un recuento de linfocitos más bajo y un recuento de monocitos más alto, puede reflejar un estado de inflamación activa.

Tabla 9. Índice linfocito-monocito (ILM) en estudio previos sobre cáncer colorrectal.

Año	Autor	Población	Pacientes (n)	Punto de corte
2014	Stotz <i>et al.</i>	CCR seguido de cirugía curativa (estadio II-III)	372	2.83
2015	Shibutani <i>et al.</i>	CRC metastásico irresecable	104	3.38
2016	Li <i>et al.</i>	CCR seguido de cirugía curativa (estadio I-III)	5336	2.83
2017	Chan <i>et al.</i>	CCR seguido de cirugía curativa (estadio I-III)	1623	2.38
2018	Dolon <i>et al.</i>	CCR seguido de cirugía curativa (estadio I-III)	801	2.4
2018	Chan <i>et al.</i>	CCR seguido de cirugía curativa (todos los estadios)	2280	2.86
2018	Ward <i>et al.</i>	Cáncer rectal seguido de nQT/RT y cirugía (estadio II-III)	146	2.86
2019	Chen <i>et al.</i>	CCR con obstrucción	128	1.67
2019	Dupre <i>et al.</i>	MHCC seguido de metastasectomía hepática	343	muchos
2021	Yasui <i>et al.</i>	CCR seguido de cirugía curativa (estadio III)	563	5.215
2021	Thiagarajan <i>et al.</i>	CRC con carcinomatosis peritoneal	436	muchos

Chan *et al.* evaluaron a 1.623 pacientes con CCR sometidos a cirugía curativa (en todos los estadios) y comprobaron que un ILM elevado ($>2,38$) se asociaba de forma independiente con una mejor SG, aunque no así el INL y el IPL (222). También señalaron que la tasa de tumores histológicamente de alto grado era mayor en los pacientes con ILM bajo que en los que tenían ILM alto, como también que era más probable que los tumores con ILM bajo se encontraran en el colon izquierdo. Li *et al.* investigaron a 5.336 pacientes con CCR sometidos a resección curativa (estadios I-III) e informaron de que un ILM bajo ($\leq 2,83$) se asociaba de forma independiente con una peor SG y SCE (223).

En consecuencia, el recuento de monocitos en sí puede ser un importante factor pronóstico.

11. INDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO

11.1. Breve historia

El INL fue reconocido por primera vez por su asociación con la inflamación sistémica en los enfermos críticos en una cohorte de 90 pacientes oncológicos de la UCI en el departamento de Anestesiología y Medicina Intensiva del Instituto del Cáncer St. Elizabeth, Bratislava, Eslovaquia. Zahorec R *et al.* se centraron en el síndrome de RIS después de la cirugía electiva del cáncer, denominado RIS posquirúrgico, y en los biomarcadores de sepsis durante el síndrome de sepsis abdominal (224). Una observación interesante fue que se produjo un profundo descenso del recuento de linfocitos después de la cirugía (causada por el "RIS quirúrgico") y una linfocitopenia más severa durante la bacteriemia, la sepsis grave y el shock séptico (225).

Propusieron que los criterios RIS establecidos por R. Bone (1992) pueden ser fiables. En lugar del recuento de glóbulos blancos, que tiene una baja sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la sepsis, puede utilizarse un parámetro hematológico más sensible, el recuento de linfocitos (226). En muchos contextos clínicos del RIS (después de un traumatismo múltiple, pancreatitis aguda, shock cardiogénico, enfermedad post-reanimación, lesiones por quemaduras) y diversas enfermedades críticas (sepsis abdominal, síndrome de distress respiratoria agudo, shock séptico, shock hemorrágico), observaron una elevación significativa de la procalcitonina sérica, concretamente entre 10 y 100 veces por encima de los valores normales, junto con una marcada linfocitopenia (225).

Jilma *et al.* (1999) investigaron en voluntarios sanos los efectos de una endotoxina intravenosa en la síntesis de las moléculas de adhesión (227). Siguieron la dinámica de las poblaciones de neutrófilos y linfocitos durante la endotoxemia humana realizando estudios en serie de varios análisis de sangre completa dentro de las 24 h posteriores a la administración de lipopolisacárido a 4 ng/kg (227). Una hora después de la administración de la endotoxina, observaron una caída repentina en el recuento de neutrófilos seguido de un rápido aumento en el recuento de neutrófilos hasta 8000-10000/ μ l con un pico en 4-6 horas después de la administración de endotoxina, y un profundo descenso del recuento de células linfocíticas en la sangre periférica. En conclusión, la endotoxemia experimental aguda se asoció con una marcada neutrofilia (recuento de neutrófilos superior a 8000/ μ l) y una linfocitopenia profunda (< 600-500/ μ l). Estos resultados publicados por Jilma *et al.* (1999) supusieron un fuerte incentivo (primer paso) para estudios adicionales para comprender mejor los cambios dinámicos agudos en las poblaciones de neutrófilos y linfocitos circulantes durante la endotoxemia, SIRS y/o sepsis.

Jahangiri *et al.* (1990) detectaron una correlación entre la profundidad de la linfocitopenia y la gravedad de la apendicitis aguda. Realizaron un estudio observacional en una cohorte de 90 pacientes oncológicos en la unidad de cuidados intensivos, y observaron un patrón dinámico de aumento del recuento de neutrófilos y descenso del recuento de linfocitos en consonancia con Jilma *et al.* (1999) tras una cirugía abdominal mayor electiva, una sepsis y una bacteriemia. El aumento más significativo en el recuento de neutrófilos y la disminución más pronunciada en el recuento de linfocitos estaban asociados con las enfermedades críticas más graves, como shock séptico, shock hemorrágico, politraumatismo y pancreatitis aguda (226). La observación más relevante fue que los cambios dinámicos en el número de poblaciones de leucocitos circulantes, es decir, un aumento drástico en el número de neutrófilos circulantes y una disminución muy pronunciada en el número de linfocitos, ocurren simultáneamente, "de la mano", pero en direcciones opuestas. Este curso opuesto de las poblaciones de leucocitos debería reflejarse en un número que mida la gravedad de la respuesta inmune-inflamatoria al estrés (226). Dado que tanto la neutrofilia como la linfocitopenia reflejan la respuesta fisiológica natural de los leucocitos

circulantes al estrés, las lesiones, los traumatismos, la cirugía, la bacteriemia, la inflamación sistémica, la RIS y la sepsis parece que la mejor expresión de la relación entre la dinámica de los neutrófilos y los linfocitos sería su proporción. Zahorec *et al.* proponen que el cociente entre neutrófilos y linfocitos es el parámetro más apropiado, simple y confiable de la intensidad del estrés neuroendocrino y de la respuesta inmune-inflamatoria, denominado factor de estrés neutrófilos/linfocitos (FENL). Este cociente es una expresión óptima de la estrecha relación funcional entre las dos poblaciones básicas de leucocitos inmunocompetentes, es decir los neutrófilos (sistema inmunitario innato) y los linfocitos (sistema inmunitario adaptativo) (figura 12).

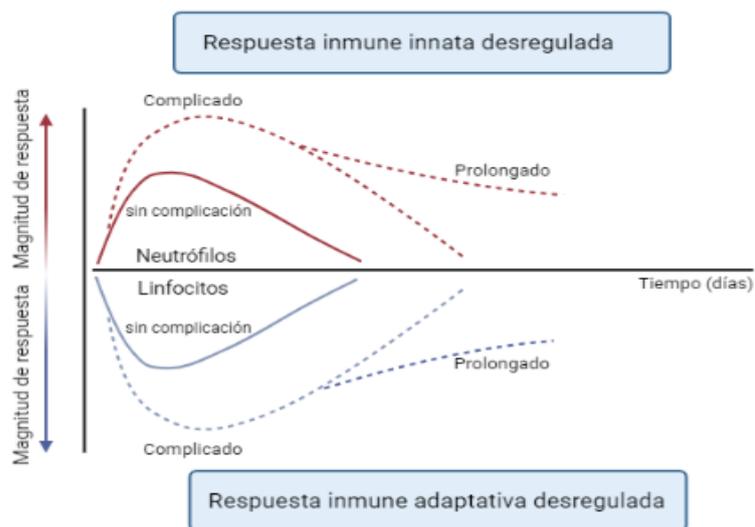


Figura 12. El índice neutrófilo-linfocito refleja la respuesta inmunitaria celular a los agravios suprafisiológicos como una interacción entre el sistema inmunitario innato (granulocitos neutrófilos - líneas rojas) y adaptativo (linfocitos - líneas azules) en relación con la respuesta fisiológica (curación y recuperación) y la respuesta fisiopatológica (complicada - hiperinflamación "tormenta de citocinas", o inflamación prolongada o inmunosupresión prolongada (modificado de Zahorec R. *Bratislava Medical Journal* 2021).

El INL se obtiene fácilmente dividiendo el recuento absoluto de neutrófilos por el recuento absoluto de linfocitos a partir del recuento de sangre total periférica (figura 13).

$$\text{INL} = \frac{\text{RECUENTO ABSOLUTO DE NEUTRÓFILOS/mcl}}{\text{RECUENTO ABSOLUTO DE LINFOCITOS/mcl}}$$

Figura 13. Índice neutrófilo-linfocito

El INL se propuso originalmente como un indicador simple del RIS y el estrés en pacientes críticos para evaluar la gravedad de la sepsis y las infecciones sistémicas, incluida la bacteriemia (226).

11.2. Fisiología y fisiopatología de la neutrofilia y la linfocitopenia, expresadas por el índice neutrófilo-linfocito

La neutrofilia y la linfocitopenia como tales se observaron después de un traumatismo y una cirugía mayor y se estudiaron por separado a finales del siglo XX. La cirugía mayor induce una

respuesta de estrés endocrino caracterizada por aumento del cortisol sérico, prolactina, epinefrina y norepinefrina plasmáticas (228). Además, el estrés quirúrgico se acompañó de linfopenia y granulocitosis en sangre periférica. Los cambios en los leucocitos periféricos después de la cirugía y después de la infusión de cortisol se demostraron en experimentos con conejos. Se aislaron linfocitos de sangre venosa periférica, se marcaron con indio-111-tropoleno y se reinyectaron en conejos por vía intravenosa. La distribución de los linfocitos se observó con una cámara gamma a las 2, 4 y 7 horas después de la incisión en la piel y se calculó con una computadora. Los resultados muestran que la cirugía mayor provoca la redistribución de los linfocitos de la sangre periférica a los tejidos linfoides. La marginación y la redistribución son las principales causas de la linfocitopenia en venosa periférica (229).

Dionigi (1994) fue el primero en señalar que la linfocitopenia durante una cirugía mayor está relacionada con la respuesta fisiológica de la población de linfocitos a niveles séricos elevados de cortisol, prolactina y catecolaminas. Estas observaciones fueron confirmadas recientemente por otro estudio experimental que investigó los efectos de las hormonas del estrés en poblaciones de células inmunocompetentes clave, a saber, neutrófilos y linfocitos. Los cerdos castrados ($n = 34$) fueron tratados con dosis fisiológicas de adrenalina, noradrenalina o cortisol mediante infusión i.v. durante 48 horas. Se recogieron muestras de sangre antes del tratamiento (-24 h, 0 h), durante el tratamiento (+2 h, +24 h, +48 h) y a la hora 72 después de la infusión. Los cerdos que recibieron cortisol presentaron una marcada disminución en el número de células inmunes adaptativas (marcada linfocitopenia) y un aumento en el número de neutrófilos (marcada neutrofilia). El efecto de las catecolaminas sobre el número de células inmunocompetentes fue generalmente similar al del cortisol, en cuanto a su dirección, pero fue menor en cuanto a intensidad y duración. Estos hallazgos sugieren un cambio de la inmunidad adaptativa a la innata bajo estrés (230).

Los neutrófilos desempeñan un papel central en la respuesta inmunitaria innata, incluida la fagocitosis y la liberación de diversas citoquinas y moléculas mediadoras. La linfocitopenia es un sello distintivo del estrés, mientras que la inflamación resulta de la restricción, redistribución y apoptosis acelerada. El INL indica el equilibrio entre las respuestas inmunitarias innata y adaptativa y es un excelente indicador de la inflamación y el estrés juntos (figura 13).

El sistema nervioso autónomo equilibra y programa el tiempo, la duración, la amplitud y la intensidad de la función endocrina, y el sistema endocrino organiza la congruencia de la actividad metabólica en todas las unidades funcionales de acuerdo con tres características: 1) constancia de la acción, 2) ubicuidad de la acción, 3) autorregulación (231).

El INL representa una relación dinámica en línea entre el sistema inmune celular innato (neutrófilos) y adaptativo (linfocitos) (figura 13).

El INL se ve influido por factores como la edad, el origen étnico, los medicamentos (corticosteroides) y las enfermedades crónicas, como la cardiopatía isquémica, la cardiopatía crónica, la anemia, la diabetes, la obesidad, los trastornos depresivos y el cáncer, es decir, las que afectan a la función, la actividad, el comportamiento y los cambios dinámicos en los recuentos de neutrófilos y linfocitos (232).

11.3. Rango normal de valores fisiológicos del índice neutrófilo-linfocito en adultos

Záhorec *et al* (2000) (225) asumieron un valor de INL patológico > 5. La premisa de dicho artículo era evidente, plantear que un aumento del INL mide la gravedad de la respuesta inmune inflamatoria y en este sentido refleja la intensidad del daño suprafisiológico, la gravedad de la enfermedad en curso y el estado patológico en general (225). Concretamente, los valores elevados de INL se asocian con inflamación severa, estrés, lesión, traumatismo o cirugía mayor, o cáncer, e indican un peor pronóstico en términos de morbilidad o mortalidad (figura 14).

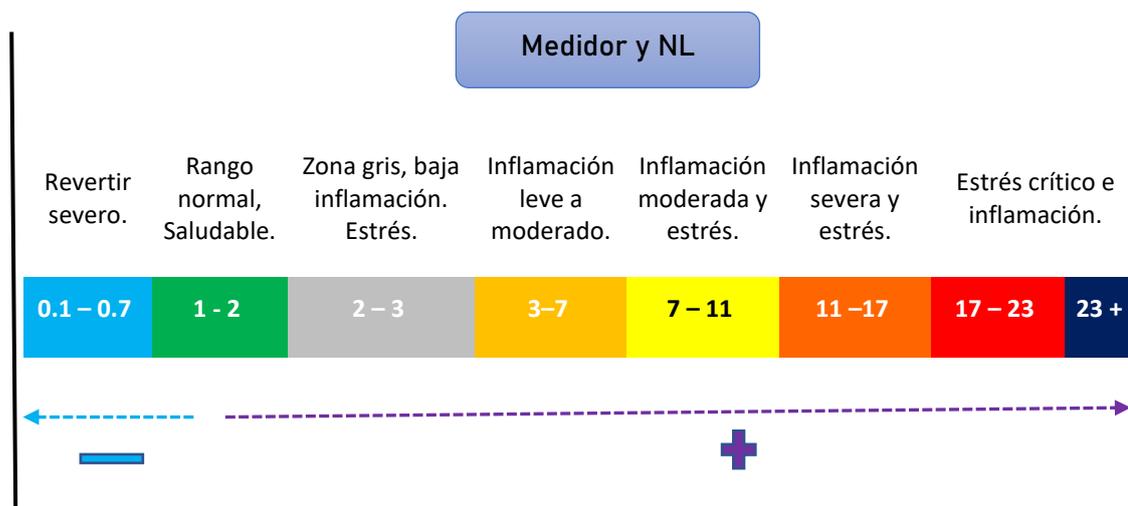


Figura 14. El índice neutrófilo-linfocito refleja la intensidad de la reacción inmunitaria-inflamatoria y el estrés (supra) fisiológico ante la(s) lesión(es) o enfermedad(es) (Modificado de Záhorec R. Bratislava Medical Journal 2021).

Pero, ¿cuál es el valor fisiológico normal de INL? Varios estudios han analizado valores de INL "normales" en poblaciones adultas sanas. El más fiable es el estudio de Azab *et al.* (2014) que se llevó a cabo en una población de 9.427 ciudadanos del estado de Nueva York. La mediana de los recuentos de neutrófilos y linfocitos fue de 4300/ μ l y 2100/ μ l, respectivamente, mientras que el valor medio de INL fue de 2,15 (rango de referencia 1,71-2,28). Los afroamericanos tenían los valores de INL medios más bajos (INL = 1,76), los hispanos tenían un INL medio de 2,08 y los caucásicos tenían un INL de 2,24. Los factores de riesgo como el tabaquismo, la obesidad y la diabetes se asociaron con un INL ligeramente mayor (2,21, 2,34, 2,44).

Otro estudio epidemiológico evaluó los hemogramas de 236 adultos jóvenes de Indonesia. Encontraron un valor de INL medio de 1,95 (rango de referencia: 1,2-2,3). Todos los valores de INL oscilan entre 0,77 y 4,5. (233).

Forget *et al.* (2017) realizaron otro estudio con adultos sanos en Bélgica. Analizaron los recuentos de células sanguíneas de 413 adultos sanos y encontraron que el valor medio del INL era 1,65 con un rango de 0,77 a 3,53.

Mohamed Z (2014) determinó los recuentos de neutrófilos y linfocitos en 300 personas sudanesas. El INL osciló entre 0,75 y 1,65 con un valor medio de 1,2. En individuos africanos, el INL suele ser muy bajo, concretamente en el rango de 1,0-1,2 debido a una neutropenia relativa o benigna en el rango de 2,1-2,4*10³/ μ l (234).

Lee *et al.* realizaron un sólido estudio epidemiológico de 12.160 coreanos sanos (6.268 hombres; edad media 47 años y 5.892 mujeres; edad media 46 años) entre 2014 y 2016 (235). Analizaron los hemogramas completos rutinarios y calcularon los índices del hemograma, como INL, IPL ILM y volumen medio de plaquetas (VMP volumen plaquetario, unidad fl). Los valores medios de estos parámetros fueron los siguientes: INL = 1,65 (\pm 0,79, 0,1-3,19), IPL = 132 (\pm 43,7), ILM = 5,31 (\pm 1,68) y VMP= 10,0 fl (\pm 0,79) (tabla 10) Una valiosa contribución de este robusto estudio es el cálculo de diferentes ratios hematológicos (valores medios y rangos de referencia) en una población adulta sana, lo que brinda información importante y valiosa para futuras investigaciones y diseño de ensayos clínicos.

Autor, Año, País	INL (1.2-1.65-2.15) Valor medio \pm DE	Rango de referencia del INL	Número de participantes, zona
Azab <i>et al.</i> , 2014, USA, New York	2.15 (1.5–2.9)	1.71–2.28 (–2.4)	9.427 adultos, latinos, caucásicos y afroamericanos,
Yanti <i>et al.</i> , 2016, Indonesia	1.95 (1.35–2.17)	1.15–4.09	265 adultos jóvenes indonesios; 21 y
Forget <i>et al.</i> , 2017, Bruselas, Bélgica	1.65 (0.78–3.53)	0.8–3.5	413 adultos sanos, 18-66 y de la región de Bruselas
Mohamed <i>et al.</i> , 2017, Sudán, Chartoom	1.2 (0.75–1.65)	0.75–1.9	300 adultos sudaneses negros, 5-85 años
Aydin <i>et al.</i> , 2015, Turquía	1.9 (1.1–2.2)	1.0–2.3	Turquía
Lee <i>et al.</i> , 2018 Soul, Corea	1.65 (0.86–2.44)	0.4–3.19	12.160 ciudadanos coreanos

Tabla 10. Valores normales del índice neutrófilo/linfocito en adultos sanos de diferentes razas de todo el mundo, mediana normal del INL: 1,65 (intervalo 1.2-2.15) (modificado de Zahorec R. Bratislava Medical Journal 2021).

11.4. Índice neutrófilo-linfocito y cáncer

Walsh *et al.* (2005) fueron pioneros en el uso de este parámetro para predecir pacientes con cáncer sometidos a cirugía colorrectal. En una cohorte de 230 pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal, evaluaron el INL en el hemograma preoperatorio. El INL preoperatorio superior a 5 se asoció con un mal pronóstico, especialmente con la supervivencia global y específica del cáncer a los dos años de la cirugía. Llegaron a la conclusión de que el INL preoperatorio es un método simple para identificar a los pacientes con cáncer colorrectal de alto riesgo con un mal pronóstico (236). Los sorprendentes resultados del estudio retrospectivo indican que el INL, tiene un valor pronóstico significativo como parámetro inmunológico válido que puede predecir los resultados clínicos en pacientes con cáncer.

La asociación entre la inflamación y el pronóstico del cáncer expresada por el INL ha impulsado la investigación epidemiológica del INL en varios tumores sólidos en los años siguientes, de 2005 a 2020 (237-242).

EL INL es un marcador altamente sensible de inflamación aguda, subaguda y/o crónica asociada con enfermedades infecciosas, enfermedades no infecciosas y enfermedades de etiología mixta. Cada vez hay más evidencia del paralelismo entre el cáncer y las enfermedades infecciosas con cambios característicos en la sangre y en los hemogramas (243), manifestados clínica y analíticamente como RIS (244). Los valores del INL para la inflamación de bajo grado, la inflamación subclínica o latente y el estrés de baja intensidad se asocian con valores muy bajos en

la zona gris (INL en el rango de 2,3-2,9, o en el rango de 2,5-3,0). Estos valores bajos del INL son característicos del cáncer en diferentes tumores sólidos (241,242).

Hace ya años que se reconoció ampliamente el papel de la inflamación local y sistémica en la enfermedad neoplásica: se han empleado distintos términos para describir este síndrome, como inflamación sistémica asociada al cáncer, RIS maligna o respuesta inflamatoria inducida por el cáncer (105;107;119;179;245). La sepsis, el RIS y el cáncer comparten muchas características, como la activación inmunitaria, la respuesta de fase aguda, la anemia, la inflamación sistémica, la hipercoagulación y la elevación del INL (246-248).

El INL cada vez se usa más ampliamente para evaluar la inflamación sistémica persistente durante el desarrollo del cáncer, la estratificación de la gravedad y el pronóstico del cáncer (237-242;246;248;249).

Varios metaanálisis han analizado el valor pronóstico del INL en diferentes tumores sólidos. Los mejores estudios se realizaron en pacientes con cáncer gastrointestinal.

Bowen *et al.* (2017) analizaron 144 estudios que incluían 45.905 pacientes. Los valores de corte de la media, la mediana y la moda del INL en relación con la SG a partir de modelos multivariantes fueron 3.4, 3.0 y 5.0 (IQR 2.5-5.0), respectivamente. Se observaron asociaciones entre los valores de INL, la SG y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en todos los subgrupos según la ubicación, el estadio y la región del tumor. La evidencia sugiere que el INL mayor que el valor de corte (mediana de INL $\geq 3,0$) IQR 2,5-5,0 reduce la SG independientemente del tipo de cáncer gastrointestinal, o el estadio del cáncer (241).

Howard *et al.* (2019) investigaron los valores de corte específicos de grupo de la proporción de neutrófilos a linfocitos en diferentes tipos de cáncer para una validación clínica precisa, como herramienta para la estratificación del riesgo. Se seleccionaron ocho tipos de cáncer, incluido el CCR, de 228 estudios publicados y más de 75,000 pacientes. El análisis final incluyó a 5.363 pacientes, de los cuales 1.024 tenían cáncer colorrectal. Descubrieron que el límite óptimo del INL era $<3,22$ para la SG. Para cada tipo de cáncer, los pacientes con un INL por debajo de la mediana tuvieron una supervivencia general y libre de enfermedad significativamente mejor. Los pacientes con un INL por encima de la mediana tuvieron peores resultados clínicos y una supervivencia general más corta (242).

La mayoría de los meta-análisis han establecido el valor de corte del INL por encima de 3,0 (IQR 2,5-5,0) como un índice pronóstico fiable y válido para evaluar el pronóstico de varios tumores sólidos.

Hasta ahora, más de 140 estudios han evaluado la utilidad clínica del INL en la predicción del pronóstico en varios tipos de cáncer (242;249;250). Un gran número de revisiones sistemáticas han evaluado y observado la utilidad clínica del INL (tabla 11):

- El INL es un biomarcador sólido y confiable de la inflamación sistémica, incluyendo el CASI y el SIRS (232;242;244).
- El INL está completamente disponible, es fácil de obtener tanto para el médico como para el paciente, y económicamente asequible.

- El INL es un parámetro pronóstico independiente para analizar la supervivencia en cohortes no seleccionadas de estudios después del tratamiento del cáncer y en varios tipos de cáncer (240;242).
- El INL se asocia con un estadio más avanzado (clasificación TNM) y agresiva (grado del cáncer) que se manifiesta por el tamaño (volumen), el estadio avanzado, la afectación ganglionar, la invasión linfática y la enfermedad metastásica (acompañado del aumento del recuento de plaquetas y de la concentración de fibrinógeno) (251,252).
- El INL tiene un papel pronóstico independiente con respecto a la supervivencia global, supervivencia libre de cáncer y supervivencia específica del cáncer (242).
- El INL se puede utilizar para monitorear el tratamiento del cáncer que involucra QT, radioterapia y cuidados paliativos en pacientes con cáncer inoperable (253,254).
- El INL se puede utilizar para monitorear tratamientos inmunológicos y biológicos (255,256).
- El INL es un indicador de la intensidad de la respuesta inmune-inflamatoria y la reacción de estrés al cáncer (226;240).
- El INL es un marcador sensible de la inflamación sistémica asociada al cáncer junto con otros marcadores inflamatorios como la albúmina, la PCR, el fibrinógeno, el recuento de plaquetas, (240;246;252).
- El INL se puede ser usado con el fin de estratificar a los pacientes de alto riesgo y la terapia posterior del cáncer (257).
- El INL puede determinar nuevas estrategias de tratamiento para pacientes con cáncer (256-258).

Diagnóstico, entidad nosológica	Valores de corte, IQR, intervalo	Primer autor, año de publicación
Cáncer de cabeza y cuello,	INL \geq 2.6–3.0 INL \geq 4.0–5.0	Millrud RC (2012), Young CA (2014), Panje C (2017), Gorphe P (2018), Sato Y (2017), Ferrandino RM (2016), Andersson BÅ (2019)
Urología, cáncer renal, cáncer de próstata	INL \geq 2.7–3.0 INL \geq 3.3–3.6	Ohno Y (2010), Ohno Y (2012), Pichler M (2013), Kuzman JA (2017), Hu K (2015), Tan GY (2017), Luo Y (2018)
Cáncer esofágico y gástrico	INL \geq 2.6–4.0 INL \geq 4.0–5.0 INL \geq 5.0	Rashid F (2010), Yamanaka T (2007), Jung MR (2011), Aliustaoglu M (2010), Shimada H (2010), Miyata H (2011), Sato H Tsubosa Y (2012), Jeong JH (2012), Lee S (2013), Kim EY (2015), Ishizuka M (2014), Sun X, Wang J (2016), Strumfa I (2017),
Cáncer de páncreas, adenocarcinoma ductal pancreático	INL \geq 4.0 INL \geq 5.0 INL \geq 3.6–5.1	Bhatti I (2010), An X (2010), Garcea G (2011), Luo G (2015), Yang JJ (2015), Cheng H (2015), Lee BM (2018), Zhou Y (2018), Howard R (2019), Iwai N (2020)
Cáncer de hígado, metástasis hepática	INL \geq 4.0 INL \geq 5.0	Gomez D (2008), Halazun KJ (2008), Kinoshita A (2012), Motomura T (2013), Aino H (2013), Qi X (2016), Wang Z (2020)
Cáncer colorrectal	INL \geq 2.5–3.0. IQR 2.3–5.5	Walsh SR (2005), Cook EJ (2007), Chua W (2011), Kantola T (2012), Jankova L (2013), Templeton AJ

	INL \geq 3.1–4.0 INL \geq 4.0–5.0	(2014), Ozgehan G (2014), Malietzis G (2014), Seong MK (2015), Mei Z (2017), Benlice C (2019), Yoshida D (2020)
Ginecología, cáncer de Ovario, útero cuello uterino y, vulva	INL \geq 2.6–3.3. INL 2.5–3.9 INL \geq 2.3–5.26 INL \geq 2.6–4.0	Cho H (2009), Wu J (2017), Prodromidou A (2017), Ethier JL (2017), Zhoua Q (2017), Zhao Z (2018), Lee JW (2021)
Sarcoma, sarcoma de tejidos blandos	INL \geq 5.0 INL \geq 4.0	Idowu OK (2012), Szkandera J, Gerger A (2015), Liu G (2018)
Cáncer de mama	INL \geq 3.0–3.3 INL \geq 2.57–4.0	Azab B (2013), Dirican A (2015), Liu C (2016), Ethier JL, Desautels D (2017), Yao M (2014)
Cáncer de piel, melanoma maligno	INL \geq 4.0 INL \geq 5.0	Ferruci PF (2015), Zaragoza J (2016), Ding Y (2018), Cohen JT (2020),
Cáncer de pulmón, adenocarcinoma de pulmón no célula pequeña	INL \geq 2.63–3.25 INL \geq 4.74–5.0	Sarraf KM (2009), Sakai T (2011), Tomita M (2011), Kao SC (2010), Yao Y (2012), Ishihara M (2021)

Tabla 11. Estudios que han evaluado la utilidad clínica del INL en la predicción del pronóstico en varios tipos de cáncer (modificado de Zahorec R. Bratislava Medical Journal 2021)

11.5. Índice neutrófilo-linfocito y cáncer colorrectal

Varios trabajos anteriores informaron que una disminución en el recuento de linfocitos en suero afecta negativamente el pronóstico de los pacientes con CCR (tabla 11) (259-262). Noh *et al.* analizaron a 231 pacientes con cáncer de colon tratados con resección curativa y QT adyuvante mostró que el aumento de los recuentos de linfocitos ($\geq 1,78 \times 10^9/l$) después de la QT se asoció con una mejor SLE (262).

Existen numerosos estudios sobre el INL enfocados en el CCR (tabla 12) (251;263 -268). Los valores de corte fueron diferentes según los artículos; el más pequeño fue 2, mientras que el más grande fue 5, y se determinaron de manera diferente, es decir, mediante el uso de la curva de características operativas del receptor (ROC), haciendo referencia a estudios anteriores, o utilizando el valor medio/mediano entre la población del estudio. Li *et al.* reclutaron al mayor número de pacientes con CCR (n = 5336) tras una resección curativa (estadios I-III) e informaron de que un INL > 2,72 era un factor predictivo independiente de la SG y la SCE (223).

Año	Autor	Población	Tamaño muestral (n)	Corte
2008	Halazun KJ <i>et al.</i>	MHC tras metastasectomía hepática	440	5
2009	Kishi Y <i>et al.</i>	MHC tras metastasectomía hepática o quimioterapia sola	290	5
2010	Ding PR <i>et al.</i>	cáncer de colon tras resección curativa (estadio II)	141	4
2011	Hung HY <i>et al.</i>	cáncer de colon tras resección curativa (estadio II)	1040	5
2011	Proctor MJ <i>et al.</i>	todo tipo de cáncer (1413 CCR)	12.118	4
2012	Chiang SF <i>et al.</i>	CCR tras resección curativa (estadio I-III)	3857	3
2012	Carruthers R <i>et al.</i>	cáncer de recto tras nQT/RT (estadio II-IV)	115	5
2013	Guthrie GJ <i>et al.</i>	CCR tras cirugía (todos los estadios)	206	5

INTRODUCCIÓN

2013	Mallappa S <i>et al.</i>	CCR tras cirugía (todos los estadios)	297	5
2013	Krauthamer M <i>et al.</i>	cáncer de recto tras QT/RT (estadio II-III)	140	5
2014	Malietzis G <i>et al.</i>	CCR tras resección curativa (estadio I-III)	506	3
2014	Kim IY <i>et al.</i>	cáncer de recto tras QT/RT y cirugía (estadio I-III)	102	3
2014	Shen L <i>et al.</i>	cáncer de recto tras nQT/RT y cirugía (estadio I-III)	199	2,8
2015	Choi WJ <i>et al.</i>	CCR tras resección curativa (estadio I-III)	549	2,6
2015	Shibutani M <i>et al.</i>	CCR tras resección curativa (estadio II-III)	254	2,5; 3
2015	Giakoustidis A <i>et al.</i>	MHC tras resección curativa	169	2,5
2015	Neal CP <i>et al.</i>	MHC tras resección curativa	302	5
2015	Tohme S <i>et al.</i>	MHC irresecable tras radioembolización	104	5
2015	Nagasaki T <i>et al.</i>	cáncer de recto tras QT/RT neoadyuvante y cirugía	201	3
2016	Li Y, Jia H <i>et al.</i>	CCR tras resección curativa (estadio I-III)	5336	2,72
2016	Ishizuka M <i>et al.</i>	CCR tras cirugía (todos los estadios)	627	2,9
2016	Zou ZY <i>et al.</i>	CCR después de la cirugía (todos los estadios)	216	4,98
2017	Song Y <i>et al.</i>	CCR tras resección curativa (todos los estadios)	1744	2
2017	Cespedes EMC <i>et al.</i>	CCR tras resección curativa (estadio I-III)	2470	3
2017	Oh SY <i>et al.</i>	CCR tras resección curativa (estadio II)	261	2,6
2017	Kim S <i>et al.</i>	CCR después de la cirugía (todos los estadios)	1868	3
2017	Balde AI <i>et al.</i>	CCR tras cirugía (todos los estadios)	280	3,5
2017	Pedrazzani C <i>et al.</i>	CCR después de la cirugía (todos los estadios)	603	3,5
2018	Dimitriou N <i>et al.</i>	CCR tras resección curativa (estadio I-III)	296	4,7
2018	Dolan RD <i>et al.</i>	CCR tras resección curativa (estadio I-III)	801	3,5
2018	Patel SG <i>et al.</i>	CCR tras resección curativa (estadio I-III)	972	5
2018	Li Z, Zhao R <i>et al.</i>	CCR tras resección curativa (estadio I-III)	616	3
2018	Chan JCY <i>et al.</i>	CCR tras cirugía (todos los estadios)	2280	3,75
2018	Dell'Aquila E <i>et al.</i>	MHC tras quimioterapia (ensayo TRIBE)	413	3
2018	Ward WH <i>et al.</i>	cáncer de recto tras nQT/RT y cirugía (estadio II-III)	146	4,47
2019	Inamoto S <i>et al.</i>	CCR tras resección curativa (todos los estadios)	448	2,05
2019	Climent M <i>et al.</i>	CCR con dMMR tras resección curativa (estadio I-III)	566	5
2019	Dupré A <i>et al.</i>	MHC tras metastasectomía hepática	343	muchos
2019	Mao R <i>et al.</i>	MHC tras nQT y resección curativa	183	2,3

2019	Dudani S <i>et al.</i>	cáncer de recto tras QT/RT neoadyuvante y cirugía (estadio II-III)	1237	4
2020	Mazaki J <i>et al.</i>	CCR tras resección curativa (estadio II-III)	375	3
2020	Erstad DJ <i>et al.</i>	MHC tras metastasectomía hepática	151	5
2020	Cimino MM <i>et al.</i>	MHC tras nQT y resección curativa	128	2,12
2020	Yoshida D <i>et al.</i>	cáncer de recto tras resección curativa (estadio I-II)	130	2,58
2020	Zhang Y, Liu X <i>et al.</i>	cáncer de recto tras nQT/RT y cirugía (estadio II-III)	472	2,3
2020	Xia LJ <i>et al.</i>	cáncer de recto T1-2 tras resección curativa	154	2,8
2021	Yasui K <i>et al.</i>	CCR tras resección curativa (estadio III)	563	2,39
2021	Thiagarajan S <i>et al.</i>	CCR tras carcinomatosis peritoneal	436	muchos
2021	Verter E <i>et al.</i>	CCR tras resección hepática	231	3

Tabla 12 Estudios del índice neutrófilo-linfocito en cáncer colorrectal (modificado de Yamamoto T *et al.* Int J Mol Sci. 2021) MHC: metástasis hepáticas colorrectales, CCR: cáncer colorrectal, nQT/RT: quimiorradioterapia neoadyuvante, nQT: quimioterapia neoadyuvante, dMMR: deficiencias en la reparación de los errores de emparejamiento del ADN

El grupo de pacientes incluido en cada estudio también fue diferente, es decir, pacientes con CCR que se sometieron a resección curativa, CCR metastásico (estadio IV), metástasis hepáticas colorrectales (MHC) tras metastasectomía hepática, CCR con carcinomatosis peritoneal, etc.

Por ejemplo, Dell'Aquila *et al.* analizaron 413 pacientes con CCR metastásico inscritos en el estudio TRIBE (269) que recibieron FOLFOXIRI o FOLFIRI más bevacizumab e informaron que un INL > 3,0 afectó de forma independiente a la SG pero no a la SLE (270).

Feliciano *et al.* analizaron 2.470 pacientes con CCR en estadio I-III que se sometieron a una resección radical y encontraron que la INL elevada ($\geq 3,0$) y la sarcopenia determinada por tomografía computarizada eran predictores independientes de SG (271). La mayoría de los artículos evaluaron el "INL preoperatorio", mientras que otros trabajos evaluaron el INL de manera diferente.

Yasui *et al.* categorizaron a 568 pacientes con CCR en tres grupos según su estado inflamatorio: preoperatorio bajo (grupo normal), preoperatorio alto pero postoperatorio bajo (grupo normalizado) y persistentemente alto (grupo elevado) (272). Señalaron que el grupo normal presentaba un mejor pronóstico que el grupo elevado en relación a varios a varios marcadores asociados con la inflamación, incluido el INL.

Del mismo modo, Li *et al.* se enfocaron en el cambio entre el INL pre y postoperatorio (194). Definieron el "INL post menos el preINL" como el delta-INL e informaron que el grupo delta-INL ≥ 0 tuvo un mejor pronóstico que el grupo delta-INL < 0 y que delta-NLR influyó de forma independiente en la SG en pacientes con CCR sometidos a resección curativa (estadio I-III). Chan *et al.* analizaron a 2.280 pacientes con CCR sometidos a cirugía y concluyeron que la combinación

de INL pre y posoperatoria era un predictor significativo de SG, es decir, los pacientes con INL preoperatorio y postoperatorio alto ($> 3,75$) tuvieron la peor SG, mientras que aquellos con INL preoperatorio bajo y postoperatorio bajo ($\leq 3,75$) presentaban la mejor SG (273).

Por otro lado, Thiagarajan *et al.* analizaron a 436 pacientes de CCR con carcinomatosis peritoneal y calcularon el INL en varios momentos postoperatorios (0, 1 a 3, 4 a 7, 8 a 21, 22 a 56 y 57 a 90 días) (274). Informaron de que un INL elevado (8-21 días postoperatorios) $>13,26$ estaba fuertemente asociado con una peor SG, mientras que un INL más alto (57 a 90 días después de la cirugía) $> 1,57$ estaba fuertemente asociado con una peor SLE.

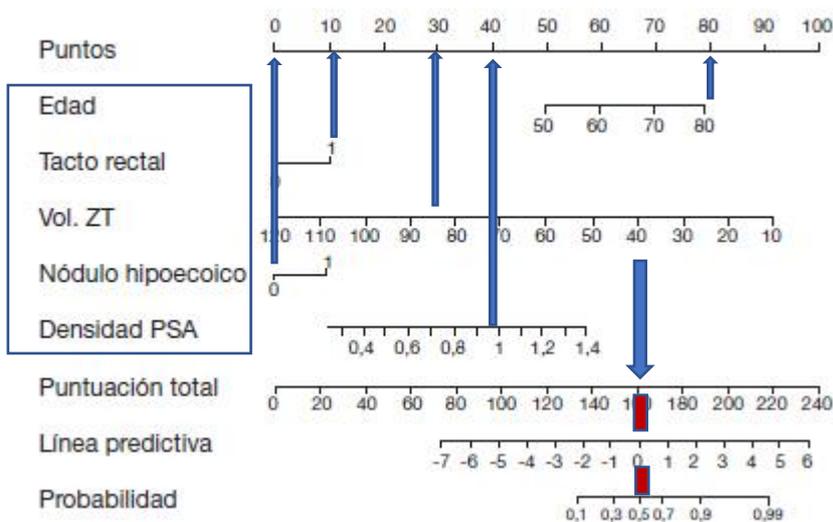
Algunos informes anteriores sugieren que el INL podría ser predictivo de los patrones de recurrencia después de la metastasectomía hepática en CCR. Giakoustidis *et al.* comunicaron que los pacientes con un INL preoperatorio elevado ($>2,5$) tenían un mayor riesgo de recurrencia extrahepática/multifocal (275). De manera similar, Werthers *et al.* señalaron que un INL elevado (>3) se asociaba significativamente con recurrencia extrahepática después de la cirugía en CCR (276).

Por lo tanto, varios trabajos han demostrado que el INL puede ser un predictor importante de supervivencia en pacientes con CCR, aunque las características de los pacientes incluidos y el punto de corte óptimo del INL varían de un estudio a otro. Llama la atención que, con la evidencia acumulada y la facilidad de determinación de estos índices, no se haya extendido su uso para evaluar el pronóstico y apoyar decisiones de tratamiento adyuvante o de seguimiento más estrecho. Es posible que falte establecer el mejor momento para la determinación, unificar los factores pronóstico, establecer su independencia o conectarlos entre sí.

12. NOMOGRAMAS EN CÁNCER COLORRECTAL

Los nomogramas son una representación gráfica de una fórmula matemática compleja (277). Los nomogramas médicos emplean variables clínicas y biológicas como la edad del paciente y el grado del tumor, para visualizar gráficamente un modelo estadístico de pronóstico que genera una probabilidad de un acontecimiento clínico, como la recurrencia del cáncer o la muerte, para un individuo determinado.

Los nomogramas se elaboran básicamente de dos formas. Una es gráficamente, donde cada variable se enumera por separado, con un número correspondiente de puntos que se asignan a una magnitud dada de la variable. Luego, la puntuación acumulada de todas las variables se empareja con una escala de resultados (figura 15). De forma alternativa, la fórmula puede contenida en una calculadora, en un ordenador o un teléfono inteligente, donde se introducen variables específicas y se calcula la probabilidad de un suceso.



(Dibuje una línea vertical ascendente hasta la barra "Puntos" para calcular los puntos. A partir de la suma, trace una línea vertical descendente desde la línea "Total de puntos" para calcular presencia de cáncer de próstata)

Figura 15. Ejemplo de nomograma predictivo para la presencia de cáncer de próstata en pacientes sometidos a biopsia transrectal ecodirigida. PSA: antígeno prostático específico; Vol. ZT: volúmenes de la zona transicional (modificado de Ramírez-Backhaus^a P et al. *Actas Urol Esp* 2010)

El estándar aceptado para el pronóstico en oncología sigue siendo el sistema de estadificación TNM (Tumor-Ganglio-Metástasis). Propuesto originalmente en 1953 por el cirujano francés Pierre Denoix como instrumento común para el pronóstico de los tumores sólidos (278), se fundamenta en el principio halstediano del determinismo secuencial, según el cual los tumores sólidos se diseminan secuencialmente desde el tumor primario a los ganglios linfáticos y, a continuación, a los órganos distantes, clasificando a los pacientes según la diseminación anatómica de la enfermedad y la supervivencia. Ahora bien, el sistema TNM presenta varios inconvenientes. Para empezar, está condicionado por la necesidad de una correlación entre la progresión anatómica de la enfermedad y la progresión ascendente del estadio. En consecuencia, los pacientes con una extensión anatómica equivalente, pero resultados variables (recidiva o supervivencia) se ven forzados a clasificarse en el mismo estadio, lo que introduce heterogeneidad. Además, la estadificación TNM es incapaz de integrar el tumor, los ganglios o las metástasis como variables continuas. Esto genera un sistema con un número finito de estadios, lo que hace más compleja la determinación del pronóstico de cada paciente. Por último, el sistema TNM relaciona el pronóstico con variables descriptivas, no determinantes: se limita a afirmar que, si uno se encuentra anatómicamente más avanzado en el curso de la enfermedad, su pronóstico será peor, sin incluir otras variables que influyen en el pronóstico, como la histología, la tasa mitótica del tumor o las diferencias genéticas.

Ante las limitaciones de la estadificación TNM y de su integración con otros factores, los nomogramas han emergido como un instrumento más sencillo y sofisticado, con múltiples ventajas. La principal es su utilidad para estimar el riesgo individualizado en torno a las características del paciente y de la enfermedad. A favor de los nomogramas se cita que también pueden añadir variables continuas y determinantes relevantes de la enfermedad en el pronóstico

(279-282), son más fáciles de usar y mejores que el juicio clínico a la hora de estimar la progresión de la enfermedad (283-285). En Oncología, los nomogramas tienen un gran potencial para impactar en todos los aspectos de la atención oncológica. Los nomogramas preoperatorios que calculan el riesgo de márgenes quirúrgicos positivos (286) y de metástasis en los ganglios linfáticos (287-289) pueden asistir a los clínicos a la hora de reconocer a los pacientes que pueden obtener un mayor beneficio de una cirugía más extensa. Los nomogramas postoperatorios que estiman la recidiva (290-292), la SCE (293-295), la SG (296-298), el beneficio de las terapias adyuvantes (299-301) y el impacto del tratamiento en la calidad de vida (302,303) pueden ser de ayuda tanto para los pacientes como para los médicos en todos los aspectos de la toma de decisiones. A pesar de que los nomogramas suponen un gran avance en el desarrollo de herramientas de pronóstico, su debida aplicación clínica requiere un conocimiento profundo de la pregunta específica del nomograma, la población de estudio, el método de construcción y el resultado, para determinar con claridad su aplicabilidad al escenario clínico de un paciente concreto. También es fundamental saber interpretar el rendimiento de los nomogramas y evaluar sus limitaciones específicas para orientar adecuadamente a los pacientes sobre el significado, la precisión y los supuestos de las estimaciones de riesgo de los nomogramas.

Ante la elevada tasa de recaídas y que siguen existiendo resultados pronósticos heterogéneos en pacientes con el mismo estadio y grado tumoral (74,75), es claro que se necesita urgentemente un modelo mejor para predecir el pronóstico de los pacientes con CCR tras la resección radical. Múltiples puntuaciones y nomogramas han pretendido solventar las limitaciones antes mencionadas del sistema de estadificación TNM de la AJCC para la predicción de resultados (304).

Uno de los más destacados es el nomograma del MSKCC que se publicó en 2008 para la estimación del riesgo de recurrencia de pacientes con CCR en estadios I a III tras una resección completa (R0) del tumor (291). El nomograma se basó en nueve variables que incluían la edad del paciente, la localización del tumor, el antígeno carcinoembrionario preoperatorio, el estadio T, el número de ganglios linfáticos positivos y negativos, la invasión linfovascular, la invasión perineural y el uso de QT postoperatoria. El nomograma predijo con éxito la recaída con un índice de concordancia de 0,77, mejorando la estratificación proporcionada por el esquema de estadificación AJCC y fue validado externamente en múltiples cohortes (305-307). No obstante, el gran número de características y su complejidad pueden disuadir de su uso en la práctica clínica habitual.

En 2019, se actualizó la calculadora clínica del MSKCC (308). El nomograma se había simplificado a seis variables e incorporó factores moleculares e histológicos validados recientemente, que incluyen el fenotipo genómico de microsatélites; la categoría T de la AJCC; el número de tumores afectados; los ganglios linfáticos; la presencia de características patológicas de alto riesgo, como la invasión venosa, linfática o perineural; la presencia de linfocitos infiltrantes del tumor; y el uso de QT adyuvante. El índice de concordancia fue de 0,792 (IC 95%, 0,749 a 0,837) para la calculadora clínica, en comparación con 0,708 (IC 95%, 0,671 a 0,745) y 0,757 (0,715 a 0,799) para los esquemas de estadificación de las ediciones 5ª y 8ª del manual AJCC, respectivamente, y la validación externa confirmó la utilidad para la predicción de la recurrencia con un índice de concordancia de 0,738 (IC del 95%: 0,703 a 0,811). Desafortunadamente, la generalización de este nomograma se vio limitada porque los linfocitos infiltrantes de tumores no se miden de forma habitual en la práctica clínica en muchos centros.

Actualmente se desconoce el panorama de la calidad de las herramientas de pronóstico y su relevancia clínica en el CCR. El *Molecular Modellers Working Group* (MMWG) del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) se formó para comprender cómo se puede usar la información más allá del estadio, para que se individualice el pronóstico de supervivencia y se personalice el manejo del paciente. Para ello, el MMWG decidió revisar la calidad y la utilidad de las herramientas de pronóstico clínico existentes para predecir la supervivencia del CCR y otros cuatro cánceres (309-311). El grupo de trabajo del MMWG creó la plataforma para el AJCC para el Núcleo de Medicina de Precisión (NMP) de la 8ª Edición del Manual de Estadificación del Cáncer de la AJCC, que se pretende que prosiga y se extienda como un servicio a la comunidad oncológica (294,312).

El INL a pesar de sus ventajas no deja de ser un factor pronóstico aislado. Así que dado que INL tenía un carácter pronóstico independiente en el análisis multivariado en nuestro estudio nos planteamos, en caso de confirmar nuestra hipótesis, intentar definir un nomograma pronóstico con factores clínicos clásicos junto con el INL.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

La hipótesis conceptual general es la siguiente:

- El estatus inflamatorio del huésped representa el balance inmunológico entre las señales de activación o represión, que van en contra o a favor de las células cancerígenas, por lo tanto, este estatus puede convertirse en un potencial marcador de respuesta o severidad de la enfermedad
- La inflamación sistémica parece ser el trasfondo para el desarrollo y la progresión tumoral, ya sea en la sangre o en el tejido tumoral.
- Se han evaluado algunos marcadores hematológicos de inflamación sistémica, como linfocitos, neutrófilos, monocitos, plaquetas, e índices (índice neutrófilo/linfocito, plaquetas/linfocito, linfocito/monocito) con implicaciones pronósticas y predictivas en diferentes neoplasias.
- El índice neutrófilo/linfocito y los otros índices pueden ser indicadores de inflamación sistémica en cáncer en ausencia de infección obvia, y por tanto ser parámetros útiles, fiables, rentables y fácilmente disponibles para identificar a los pacientes con mal pronóstico.
- El índice neutrófilo/linfocito podría demostrar un impacto desfavorable en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, lo cual apoyaría su valor pronóstico.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

-Evaluar el valor pronóstico con respecto a la supervivencia global (SG) y a la supervivencia libre de enfermedad (SLE) del índice neutrófilo-linfocito (INL), determinado antes y después de la cirugía y tras finalizar la quimioterapia en pacientes con CCR localizado que reciben tratamiento adyuvante.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

-Evaluar si existe asociación entre el índice neutrófilo-linfocitos y otras características clínicas, patológicas o moleculares consideradas factores pronóstico en el CCR e intentar establecer nomogramas útiles para las decisiones clínicas

-Evaluar el papel pronóstico de otros índices de inflamación sistémico como el índice plaquetas/linfocito (IPL) y el de linfocito/monocito (ILM) en pacientes con CCR localizado que reciben tratamiento adyuvante.

-Intentar construir nomogramas con valor pronóstico, útiles para las decisiones clínicas, que incluyan los índices hematológicos de inflamación.

MATERIAL Y METODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional retrospectivo, donde se revisaron las historias clínicas de los pacientes tratados en el Servicio de Oncología Médica del Complejo Hospitalario de Cartagena entre enero 2008 y diciembre 2016, diagnosticados de cáncer de colon o recto localizado, que fueron considerados candidatos a quimioterapia adyuvante, se recogieron las variables previamente establecidas y se calcularon los índices hematológicos objeto del trabajo. Se confeccionó una base de datos en tabla Excel con las variables seleccionadas para el estudio.

En nuestro servicio los pacientes proceden, de forma mayoritaria, de dos servicios de cirugía: del Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor y del Hospital General Universitario Santa Lucía (áreas de Salud 8 y 2, respectivamente, de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia). En estos centros la técnica quirúrgica habitual es la cirugía oncológica reglada según establecen las guías clínicas para cada localización.

En nuestro servicio y de acuerdo con las guías clínicas el tratamiento de QT adyuvante en el cáncer de colon se considera indicado en las siguientes situaciones:

- Estadio III en todos los casos, salvo contraindicación
- Estadio II con factores de riesgo: T4, obstrucción intestinal al diagnóstico, linfadenectomía insuficiente (<12 ganglios resecaados), invasión linfática, invasión vascular y/o invasión perineural, alto grado histológico, antígeno carcino embrionario (CEA) prequirúrgico aumentado, ausencia de MSI (determinación inmunohistoquímica)

(NOTA: aunque las guías actuales no consideran como factor pronóstico el CEA prequirúrgico, dado que nuestra muestra incluye pacientes desde el año 2008 creímos oportuno incluir este factor)

Los esquemas de tratamiento adyuvante habituales en nuestro servicio durante el período de estudio son (tabla 5):

- monoterapia con capecitabina oral
- poliquimioterapia tipo FOLFOX
- poliquimioterapia tipo CapOx
- poliquimioterapia tipo TOMOX

2. PERIODO DE ESTUDIO

Del 1 enero 2019 al 15 marzo 2023 (período en que se recogieron los datos).

3. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se seleccionaron pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer colorrectal estadio II y III que recibieron tratamiento QT adyuvante entre enero 2008 y diciembre 2016.

3.1 Criterios de inclusión:

- Edad > 18 años

- PS 0-2
- Pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinoma infiltrante de colon
- Resección del tumor primario
- Estadio II-III que han recibido tratamiento de QT adyuvante. Las indicaciones de QT adyuvante se definirían como:
 - Todos los estadios III
 - Estadio II con factores de riesgo: T4, obstrucción intestinal al diagnóstico, linfadenectomía insuficiente (<12 ganglios resecaados), invasión linfática, invasión vascular y/o invasión perineural, alto grado histológico, CEA prequirúrgico aumentado, ausencia de MSI (determinación inmunohistoquímica)
- Adecuada función medular: Neutrófilos ≥ 1500 , plaquetas ≥ 100000 en el hemograma inmediatamente previo al inicio de la QT adyuvante

3.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes diagnosticados de cáncer de recto estadio II-III tratados con quimio-radioterapia previa a la cirugía (neoadyuvancia)
- Pacientes con infecciones activas conocidas u otras condiciones inflamatorias diagnosticadas en el momento del muestreo de sangre para el índice neutrófilo-linfocito.
- Pacientes diagnosticados de otro tumor primario antes del diagnóstico de cáncer colorrectal estadio II o III
- Paciente en tratamiento con corticoides orales en el momento del inicio del tratamiento.

4. VARIABLES DEL ESTUDIO

- ✓ Datos de filiación y antecedentes:
 - Edad al diagnóstico (años)
 - Sexo (hombre, mujer)
 - Toma de medicación inmunosupresora (corticoides...)
 - Infección viral crónica (VIH, VHC....)
 - Patología autoinmune
 - Diagnóstico de síndrome de Lynch.

- ✓ Datos relativos al diagnóstico:
 - Fecha de diagnóstico (fecha de biopsia que obtiene el diagnóstico)
 - Localización del tumor: colon derecho, vs izquierdo vs recto.
 - CEA preoperatorio

- ✓ Datos relativos a la cirugía:
 - Fecha cirugía (dd/mm/aa)

- ✓ Datos relativos a la pieza quirúrgica:
 - Tipo de intervención (hemicolecotomía derecha/sigmoidectomía/hemicolecotomía izquierda/resección anterior/amputación abdómino-perineal/desconocido)
 - Calidad del mesorrecto (completo/parcial/no aplicable/desconocido)
 - Número de tumores observados (números ordinales)
 - Localización (sigma, colon derecho, colon izquierdo, colon transversal)
 - Tamaño del tumor (cm)
 - Tipo histológico (adenocarcinoma convencional/ Adenocarcinoma mucinoso (coloide) (componente mucinoso que representa > 50% del tumor) /carcinoma de células en anillo de sello (> 50% del tumor) /carcinoma escamoso/carcinoma adenoescamoso/carcinoma de célula pequeña/carcinoma medular/carcinoma indiferenciado/ desconocido)

(NOTA: El tumor maligno más frecuente en el colon es el adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado. Por definición, los carcinomas de células en anillo de sello y los adenocarcinomas mucinosos son considerados pobremente diferenciados (alto grado). Los carcinomas medulares no deben ser clasificados como pobremente diferenciados o indiferenciados. Entre los tumores epiteliales colorrectales se encuentran los carcinoideas (neoplasias endocrinas bien diferenciadas) y los tumores mixtos carcinoide-adenocarcinoma. Si se encuentra diferenciación neuroendocrina total o parcial, se hará constar en el diagnóstico)
 - Grado histológico (Bajo grado: 50% de formación de glándulas (incluye bien diferenciado y moderadamente diferenciado) /Alto grado: < 50% de formación de glándulas (incluye pobremente diferenciado e indiferenciado) /desconocido)

NOTA: Los carcinomas en anillo de sello y de célula pequeña se consideran de alto grado. El carcinoma medular no se gradúa)
 - Márgenes quirúrgicos (libres/afectos/desconocido)
 - Invasión vascular (si/no/desconocido)
 - Invasión linfática (si/no/desconocido)
 - Invasión perineural (si/no/desconocido)
 - Fenómeno de *Budding* (si/no/desconocido)
 - Focos: (números ordinales)
 - Patrón de crecimiento tumoral (infiltrativo/desconocido)
 - Infiltrado inflamatorio peritumoral (si/no/desconocido)
 - Grado (leve.../desconocido)
 - Tipo de infiltrado: linfoplasmocelular: casquete peritumoral: (leve/desconocido)
 - Respuesta linfoide Crohn-like: (si/no/desconocido)
 - TILS: (si/no/desconocido)
 - PMN neutrófilos:
 - casquete peritumoral: (si/no/desconocido)
 - reacción abscesificada, fisurizada Crohn-like: si/no/desconocido)

- Macrófagos: (si/no/desconocido)
 - Extensión extramural discontinua (EED) (nódulos irregulares de tumor en tejido adiposo pericórrrectal sin evidencia histológica de ganglio linfático residual): presente/ausente/desconocido
 - Número de ganglios aislados (números ordinales)
 - Número de ganglios metastatizados (números ordinales)
 - TNM: pT /pN /pM
 - Estadificación (II/III)
 - Hallazgos histológicos que sugieran carcinoma MSI-H: si/no/desconocido
- (NOTA: Características histológicas sugestivas de inestabilidad microsatélite MSI-H: Respuesta linfocítica intratumoral. Respuesta linfocítica peritumoral tipo Crohn. Subtipos tumorales mucinoso, medular y tumores de alto grado.)
- ✓ Número total de neutrófilos:
 - Pre cirugía (cifras)
 - Post cirugía (cifras)
 - Al finalizar adyuvancia (cifras)
 - ✓ Número total de linfocitos:
 - Pre cirugía (cifras)
 - Post cirugía (cifras)
 - Al finalizar adyuvancia (cifras)
 - ✓ Número total de monocitos
 - Pre cirugía (cifras)
 - Post cirugía (cifras)
 - Al finalizar adyuvancia (cifras)
 - ✓ Número total de plaquetas
 - Pre cirugía (cifras)
 - Post cirugía (cifras)
 - Al finalizar adyuvancia (cifras)
 - ✓ Índice neutrófilo-linfocito (INL) $\frac{\text{recuento absoluto de neutrófilos/mcl}}{\text{recuento absoluto de linfocitos/mcl}}$
 - Pre cirugía (cifras)
 - Post cirugía (cifras)
 - Al finalizar adyuvancia (cifras)
 - ✓ Índice plaquetas/linfocito (IPL): $\frac{\text{recuento absoluto de plaquetas /mcl}}{\text{recuento absoluto de linfocitos/mcl}}$
 - Pre cirugía (cifras)

- Post cirugía (cifras)
- Al finalizar adyuvancia (cifras)

- ✓ Índice linfocito/monocito (ILM): $\frac{\text{recuento absoluto de linfocitos/mcl}}{\text{recuento absoluto de monocitos/mcl}}$
 - Pre cirugía (cifras)
 - Post cirugía (cifras)
 - Al finalizar adyuvancia (cifras)

- ✓ Datos relativos al tratamiento:
 - Esquema usado (Capecitabina, CapeOx, FOLFOX, TOMOX)
 - Número de ciclos recibidos (12/12 en el caso de FOLFOX, 8/8 en el resto)

- ✓ Datos relativos a la recaída:
 - Recaída (si/no)
 - Fecha de recaída (determinada por el médico tratante)
 - Lugar de recaída (pulmón/hígado/ganglios/óseo/SNC/desconocido)
 - Relación de neutrófilos y linfocitos a la recaída (cifras)

- ✓ Datos relativos al tratamiento a la recaída:
 - Tratamiento de 1ª línea (si/no/desconocido)
 - Esquema de tratamiento
 - Número de líneas recibidas (número ordinal)

- ✓ Exitus (si/no/desconocido)
- ✓ Fecha de éxitus (dd/mm/aa)
- ✓ Causa de exitus (tumor/otros)
- ✓ Fecha de último seguimiento (mm/dd/aa)

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En primer lugar, se ha llevado a cabo un análisis descriptivo de las variables de interés en el estudio, utilizando herramientas gráficas y analíticas. Para las variables cualitativas se han utilizado tablas de frecuencias, gráficos de sectores y gráficos de barras. Para las variables cuantitativas se han utilizado estimadores tanto de localización (medias como estimadores no robustos y medianas como estimadores robustos) como de dispersión (desviaciones típicas como estimadores no robustos y rangos como estimadores robustos), así como histogramas y diagramas de cajas.

Para analizar la evolución de determinados parámetros de interés del hemograma de los pacientes en diferentes referencias temporales de interés (previo a la cirugía, tras la cirugía y

tras la QT adyuvante) se han estimado los valores observados mediante estadísticos de resumen robustos y no robustos, calculando además los intervalos de confianza al 95% asociados a las medias estimadas para cada parámetro y referencia temporal de interés. Se han aplicado pruebas t de Student de comparación de dos muestras emparejadas para analizar la presencia de diferencias significativas en cada referencia temporal respecto a los instantes previos. Aunque se han empleado pruebas paramétricas teniendo en cuenta el considerable tamaño muestral, los resultados se han corroborado también en todos los casos con pruebas de Wilcoxon de comparación de dos muestras emparejadas. Este análisis se ha llevado a cabo también sobre la evolución de los índices que relacionan los diferentes parámetros de interés (INL, IPL e ILM).

En el momento del cierre del estudio (marzo de 2023) se registró la presencia de progresión o fallecimiento.

Se estimó la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) de los pacientes desde la cirugía utilizando el método de Kaplan-Meier. Se analizó el efecto del índice neutrófilo / linfocito (INL) en cada referencia temporal sobre la SG y la SLP, recodificando los valores observados en dos grupos en base al punto de corte óptimo que minimiza el p-valor asociado al modelo de regresión de Cox basado en dicha variable, siendo en ambos análisis los valores post-cirugía los que lograban una mayor discriminación. También se incluyó en el modelo la variación del índice tras la QT adyuvante respecto al valor observado tras la cirugía.

El análisis estadístico se ha llevado a cabo utilizando el programa IBM® SPSS® Statistics 22 para Microsoft® Windows y el programa R 4.0.2 para Microsoft® Windows. En todos los contrastes se han considerado pruebas bilaterales y un nivel de significación del 5%.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

1. APROBACIÓN POR EL COMITÉ ÉTICO

- El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de Hospital General Universitario Santa Lucía, áreas II y VIII de Salud del Servicio Murciano de Salud, con código de protocolo Nº EudraCT (no procede) con fecha 15 de diciembre 2018 (documento en anexos)

2. CONSIDERACIONES SOBRE INFORMACIÓN A LOS SUJETOS Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.

- Se solicitó y fue aprobada por el CEIC la exención de consentimiento informado con base en que este estudio simplemente evalúa un factor pronóstico sin necesidad de análisis de muestras y sin que suponga un cambio a la práctica clínica habitual.

3. SOBRE LA CONFIDENCIALIDAD DE DATOS.

- Los datos de los pacientes fueron manejados única y exclusivamente por investigadores del centro y en ningún caso los pacientes fueron identificados con sus nombres. Los datos llevaron un código que no permitía identificarlos directamente. La relación entre los códigos y la identidad de los sujetos fue custodiada por el investigador.
- El tratamiento comunicación y cesión de los datos de los sujetos se hizo conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y por su reglamento (RD 1720/2007).

RESULTADOS

En este estudio se han incluido 236 pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal localizado estadio II-III entre enero 2008 y diciembre 2016, que recibieron tratamiento quirúrgico en dos centros sanitarios (Hospital Santa Lucía de Cartagena y Hospital Los Arcos del Mar Menor) y posterior quimioterapia adyuvante en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Santa Lucía de Cartagena.

1. DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

1.1 Características de los pacientes

La tabla 1 resume las características de los pacientes y de la neoplasia, así como el tratamiento quirúrgico y los esquemas de quimioterapia recibidos. Son 236 pacientes en total, con una mediana de edad de 66 años, 63% varones, con tumor primario predominantemente colónico (83%), y estadio tumoral III en su mayoría (82%), tratados en más del 905 d ellos casos con combinaciones de oxaliplatino y fluoropirimidina.

Pacientes (n, %)	236 (100%)
Sexo	
- Mujer	88 (37%)
- Varón	148 (63%)
Edad (mediana, rango)	66 (29-84)
- <65 años	100 (42%)
- ≥65 años	136 (58%)
Localización	
- Colon	197 (83%)
- Recto	39 (17%)
Estadio	
- II	41 (18%)
- III	195 (82%)
Tamaño tumoral (T)	
- 1 y 2	25 (11%)
- 3	135 (57%)
- 4	76 (32%)
Afectación ganglionar (N)	
- N0	41 (18%)
- N1	132 (56%)
- N2	63 (26%)
CEA preQx	
- >5	42 (18%)
- ≤5	128 (54%)
- desconocido	66 (28%)
Histología	
- Adenocarcinoma convencional	165 (70%)
- Adenoca. mucinoso	19 (8%)
- Ca anillo de sello	5 (2%)
- Ca. serrado clásico	18 (8%)
- Adenoca. cribiforme/comedo	17 (7%)
- Otros	12 (5%)
Grado histológico	
- Bajo (bien/mod)	206 (87%)
- Alto (poco dif/indif)	30 (13%)
Medicación inmunosupresora	
- No	235 (99.5%)
- Si	1 (0.5%)

Tiempo hasta la cirugía (mediana, rango)	1.03 (0-4,2)
Tipo de cirugía	
- Colectomía total/subtotal	8 (3%)
- Hemicolectomía	135 (58%)
- Sigmoidectomía	40 (17%)
- Resección anterior alta	44 (18%)
- Otras	9 (4%)
Tipo de QT recibida	
- Folfox	9 (4%)
- CapOx	205 (86%)
- Capecitabina monoterapia	18 (7.5%)
- TomOx	6 (2,5%)

Tabla 1. Características de los pacientes

La figura 1 muestra la pirámide de población asociada a los pacientes considerados en este estudio, donde podemos ver que el mayor porcentaje se concentra en los hombres de 70 a 74 años de edad.

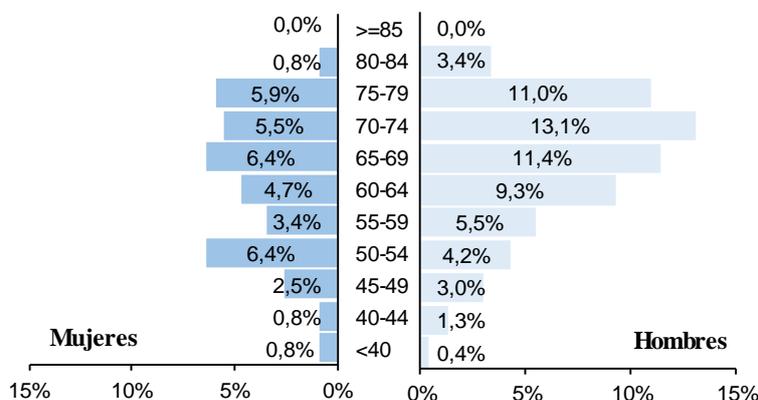


Figura 1. Pirámide poblacional de los pacientes incluidos en el estudio.

La tabla 2 muestra un resumen de la presencia de comorbilidades y otros antecedentes de interés.

	Total		Total
Pacientes	236 (100%)	Medicación inmunodepresora	
Presencia de comorbilidades		No	235 (99,6%)
No	90 (38,1%)	Sí	1 (0,4%)
Sí	146 (61,9%)	Psoriasis	1 (0,4%)
Hipertensión arterial	95 (40,3%)	Infección viral crónica	
Diabetes Mellitus	63 (26,7%)	No	233 (98,7%)
Dislipemia	56 (23,7%)	Sí	3 (1,3%)
EPOC	7 (3,0%)	VHC	3 (1,3%)
Cardiopatía hipertensiva	10 (4,2%)	Patología autoinmune	
AR por fibrilación auricular	12 (5,1%)	No	233 (98,7%)
Otras	72 (30,5%)	Sí	3 (1,3%)
Diagnóstico de síndrome de Lynch		Enfermedad de Crohn	2 (0,8%)
No	236 (100%)	Psoriasis	1 (0,4%)

Tabla 2. Antecedentes de interés de los pacientes incluidos en el estudio.

Un 61,9% de los pacientes presentaba alguna comorbilidad, siendo la hipertensión arterial y la diabetes mellitus las más frecuentes. También podemos ver que solo 1 paciente (0,4%) tomaba medicación inmunodepresora, 3 (1,3%) presentaban patología autoinmune y ninguno presenta síndrome de Lynch diagnosticado, mientras que únicamente 3 pacientes (1,3%) presentaban infección viral crónica por virus de la hepatitis C.

1.2 Intervención quirúrgica y datos histopatológicos

Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía entre enero 2008 y diciembre 2016, con un tiempo medio de 1,08 meses y mediano de 1,03 meses (rango 0,0 - 4,2 meses) desde la fecha de diagnóstico. El tipo de intervención quirúrgica se ha descrito en la tabla 1.

La tabla 3 muestra algunos datos relativos a la pieza quirúrgica. Tenemos 224 pacientes (94,9%) con un único tumor y 12 pacientes (5,1%) con dos tumores (siendo el más pequeño de entre 1,5 y 7,0 cm). Respecto al tamaño del tumor de mayor tamaño, tenemos una media de 5,07 cm y una mediana de 5,0 cm (rango 0,8 cm a 15,0 cm). Podemos ver que tenemos 206 pacientes (87,3%) clasificados como grado histológico de bajo grado y 30 (12,7%) como alto grado (11 adenocarcinomas convencionales, 5 adenocarcinomas mucinosos, 5 carcinomas de células en anillo de sello, 2 carcinomas indiferenciados, 3 carcinomas serrados clásicos y 4 adenocarcinomas infiltrantes tipo carcinoma MSI-H esporádico).

	Total
Pacientes	236 (100%)
Márgenes quirúrgicos	
Afectos	26 (11,0%)
Libres	210 (89,0%)
Distancia del carcinoma al margen (mm)	
Registrado	197 (93,8%)
Media (DT)	64,9 (44,7)
Mediana (Mín.-Máx.)	60 (1-290)
Número de tumores	
Uno	224 (94,9%)
Dos	12 (5,1%)
Tamaño del tumor principal (cm)	
Registrado	234 (99,2%)
Media (DT)	5,07 (2,50)
Mediana (Mín.-Máx.)	5,0 (0,8-15,0)
Tipo Histológico	
Adenocarcinoma convencional	165 (69,9%)
Adenocarcinoma mucinoso (coloide) (comp. mucinoso > 50% tumor)	19 (8,1%)
Carcinoma de células en anillo de sello (> 50% del tumor)	5 (2,1%)
Carcinoma indiferenciado	2 (0,8%)
Carcinoma serrado clásico	18 (7,6%)
ADC cribiforme-comedo	17 (7,2%)
Adenocarcinoma infiltrante tipo carcinoma MSI-H esporádico	7 (3,0%)
Carcinoma serrado mucinoso	3 (1,3%)
Grado histológico	
Bajo grado (bien o moderadamente diferenciado)	206 (87,3%)
Alto grado (poco e indiferenciado)	30 (12,7%)

Tabla 3. Características de la pieza quirúrgica.

La tabla 4 resume las principales características de extensión e invasión del tumor para los 236 pacientes incluidos en el estudio.

	Total
Pacientes	236 (100%)
Extensión tumoral microscópica	
No puede determinarse	2 (0,8%)
Tumor invade submucosa	6 (2,5%)
Tumor invade muscular propia	19 (8,1%)
Tumor invade a través de muscular propia y afecta subserosa	11 (7,4%)
Tejido adiposo subtum. no afecta sup. serosa libre (escasa afect. tejidos blandos)	121 (51,3%)
Tumor afecta superficie serosa libre (extensa afectación de tejidos blandos)	63 (26,7%)
Tumor invade estructuras adyacentes	13 (5,5%)
No consta	1 (0,4%)
Invasión vascular	
Desconocido	21 (8,9%)
No	163 (69,1%)
Sí	52 (22,0%)
Invasión linfática	
Desconocido	8 (3,4%)
No	118 (50,0%)
Sí	110 (46,6%)
Invasión perineural	
Desconocido	6 (2,5%)
No	166 (70,3%)
Sí	64 (27,1%)
Fenómeno <i>budding</i>	
Desconocido	6 (2,5%)
No observado	69 (29,2%)
Presente	161 (68,2%)
<10 focos	107 (45,3%)
10-19 focos	33 (14,0%)
>20 focos	14 (5,9%)
Desconocido	7 (3,0%)
Patrón de crecimiento tumoral	
Desconocido	53 (22,5%)
Expansivo	53 (22,5%)
Infiltrativo	130 (55,1%)
Infiltrado inflamatorio peritumoral	
Desconocido	23 (9,7%)
No observado	66 (28,0%)
Observado	147 (62,3%)
Extensión extramural discontinua	
Desconocido	13 (5,5%)
No observada	151 (64,0%)
Presente	72 (30,5%)

Tabla 4. Características de extensión e invasión del tumor.

En la tabla 4 hemos visto que en 147 pacientes (62,3%) tenían registrado un infiltrado inflamatorio peritumoral. La tabla 5 describe el tipo de infiltración de estos pacientes.

	Total
Pacientes con infiltrado inflamatorio peritumoral	147 (100%)
Grado del infiltrado inflamatorio peritumoral	
Desconocido	2 (1,4%)
Leve	74 (50,3%)
Moderado	48 (32,7%)
Intenso	23 (15,6%)
Infiltrado linfoplasmocelular: casquete peritumoral	
Desconocido	9 (6,1%)
No	10 (6,8%)
Leve	83 (56,5%)
Moderado	39 (26,5%)
Intenso	6 (4,1%)
Infiltrado linfoplasmocelular: respuesta linfoide Crohn-like	
Desconocido	8 (5,4%)
No	59 (40,1%)
Leve	35 (23,8%)
Moderado	32 (21,8%)
Intenso	13 (8,8%)
Infiltrado linfoplasmocelular: linfocitos infiltrantes de tumor	
Desconocido	16 (10,9%)
No	97 (66,0%)
Pocos o moderados: 0-2 / hpf	31 (21,1%)
Marcados: 3 o más / hpf	3 (2,0%)
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: casquete peritumoral	
Desconocido	12 (8,2%)
No	80 (54,4%)
Leve	24 (16,3%)
Leve-moderado	5 (3,4%)
Moderado	14 (9,5%)
Intenso	12 (8,2%)
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: reacción abscesificada fisurizada Crohn-like	
Desconocido	23 (15,6%)
No	93 (63,3%)
Sí	31 (21,1%)
Infiltrado macrófagos	
Desconocido	17 (11,6%)
No	101 (68,7%)
Leve	20 (13,6%)
Moderado	7 (4,8%)
Intenso	2 (1,4%)

Tabla 5. Tipo de infiltración de los pacientes con infiltrado inflamatorio peritumoral.

La tabla 6 muestra un resumen del número de ganglios regionales aislados y positivos en la biopsia. La figura 2 muestra el número de ganglios positivos en función del número de ganglios aislados. Se ha aislado una mediana de 16 ganglios regionales en la biopsia de estos pacientes, de los que fueron positivos una mediana de 1 ganglio regional. A prácticamente la mitad de los pacientes (49,2%) se les han aislado entre 12 y 18 ganglios. La mayoría de pacientes (53,0%) presentan uno o ningún ganglio positivo.

		Total		
Pacientes		236 (100%)	Pacientes	236 (100%)
Ganglios regionales aislados			Ganglios regionales positivos	
Media (DT)		17,1 (7,8)	Media (DT)	2,6 (3,7)
Mediana (Mín.-Máx.)		16 (3-59)	Mediana (Mín.-Máx.)	1 (0-21)

Tabla 6. Ganglios regionales aislados y positivos.

		Positivos																					T				
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	T			
1																								0			
2																									0		
3		2	1	1																					4		
4		1	2	1																					4		
5		1																							1		
6		2																							2		
7		1	3																						4		
8		3	2			1	1																		7		
9		2	1		1	2			1																7		
10											1														1		
11		5	4		2		1																		12		
12		7	2	5	4	2																			20		
13		3	4	5	2			1			1														16		
14		4	3	4	1	2	1	3			1	1													20		
15		3	7	2	1		1	1						1											16		
16		3	4	4	2																				13		
17		3	3	1	2	2		1																	12		
18		6	6	2	2			1			1	1													19		
19		3	1	1		1			1		1														8		
20		2	1	1			1																		5		
21		5	2		1			1	1	1							1					1			13		
22		1			1	1		1				1													5		
23		2	1	1	2					1															7		
24		2	1		1				1					2											7		
25		2	1	2			1																		6		
26		1	2	2		1	1																		7		
27			1				1																		2		
28																						1			1		
29		2			1																			1	4		
30		1	3							1												1			6		
>30		1	2			2		1		1															7		
T		68	57	32	23	14	8	9	5	4	1	4	3	2	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	2	1	236

Figura 2. Ganglios regionales aislados y positivos.

Respecto al estadiaje de la pieza quirúrgica, la tabla 7 muestra la distribución de pacientes según la clasificación TNM de la pieza quirúrgica.

		N0	N1	N2
M0	T1	0 (0%)	5 (2,1%)	2 (0,8%)
	T2	1 (0,4%)	15 (6,4%)	2 (0,8%)
	T3	24 (10,2%)	78 (33,1%)	33 (14,0%)
	T4	16 (6,8%)	34 (14,4%)	26(11,0%)

Tabla 7. Clasificación TNM de la pieza quirúrgica.

1.3. Quimioterapia adyuvante

Todos los pacientes recibieron tratamiento de QT adyuvante siguiendo los esquemas que se han mostrado en la tabla 1. Tenemos 137 pacientes que recibieron un tratamiento con esquema Xelox de 8 ciclos, de los que 97 finalizaron el tratamiento completo y 41 abandonaron el tratamiento sin finalizarlo.

2. VALORES DEL HEMOGRAMA EN LOS DISTINTOS MOMENTOS EVOLUTIVOS

2.1. Hemograma precirugía

En la tabla 8 podemos ver un resumen de algunos parámetros de interés recogidos antes de la cirugía, como la concentración de neutrófilos (células/mcL), la concentración de linfocitos (células/mcL), la concentración de monocitos (células/mcL) y la concentración de plaquetas (células/mcL). En concreto, se muestra el mínimo, el percentil 25 (P25), la mediana (P50), la media aritmética, la desviación típica (DT), el percentil 75 (P75), el máximo, el coeficiente de asimetría y el coeficiente de curtosis de los valores observados para cada uno de los parámetros considerados. También se muestra una descripción de los valores del índice neutrófilo / linfocito (INL) (cociente entre la concentración de neutrófilos y la de linfocitos), el índice plaquetas / linfocito (IPL) (cociente entre la concentración de plaquetas y la de linfocitos) y el índice linfocito / monocito (ILM) (cociente entre la concentración de linfocitos y la de monocitos) observados en estos pacientes antes de la cirugía.

	n	Mín.	P25	P50	Media	DT	P75	Máx.	Asim.	Curt.
Neutrófilos	236	1.740	3.700	4.760	5.624	2.903	6.905	19.500	1,77	4,31
Linfocitos	236	270	1.465	1.925	2.001	800	2.405	5.040	0,76	0,84
Monocitos	236	150	500	640	684	295	810	2.770	2,27	11,01
Plaquetas (x10 ³)	236	91	221	274	296	109	349	911	1,49	4,58
INL	236	0,56	1,71	2,46	3,69	4,31	4,15	43,67	5,34	38,75
IPL	236	37,4	113,6	143,6	173,8	103,7	206,6	760,0	2,35	8,58
ILM	236	0,38	2,14	2,95	3,31	1,76	4,05	13,07	1,70	5,15

Tabla 8. Parámetros asociados al hemograma antes de la cirugía.

En la figura 3 podemos ver los diagramas de cajas asociados a la distribución de estos valores.

Respecto a los niveles de neutrófilos antes de la cirugía, 4 pacientes (1,7%) presentan valores inferiores a 1.800 células/mcL, 190 (80,5%) presentan valores entre 1.800 y 7.500 células/mcL y 42 (17,8%) presentan valores iguales o superiores a 7.500 células/mcL. Respecto a los niveles de linfocitos antes de la cirugía, 18 (7,6%) presentan valores inferiores a 1.000 células/mcL, 213 (90,3%) presentan valores entre 1.000 y 4.000 células/mcL y 5 (2,1%) presentan valores iguales o superiores de 4.000 células/mcL. Respecto a los niveles de monocitos antes de

la cirugía, 173 (73,3%) presentan valores inferiores a 800 células/mcL y 63(26,7%) presentan valores iguales o superiores a 800 células/mcL. Respecto a los niveles de plaquetas antes de la cirugía, 5 pacientes (2,1%) presentan valores inferiores a 150.000 células/mcL, 173 (73,3%) presentan valores entre 150.000 y 350.000 células/mcL y 58 (24,6%) presentan valores iguales o superiores a 350.000 células/mcL.

Se observa la existencia de algunos pacientes con valores mucho más elevados que el resto para algunos de los parámetros estudiados, lo que da lugar a distribuciones muy asimétricas con largas colas a la derecha, de ahí los coeficientes de asimetría significativamente elevados, lo que es muy usual en este tipo de medidas de concentración celular en sangre.

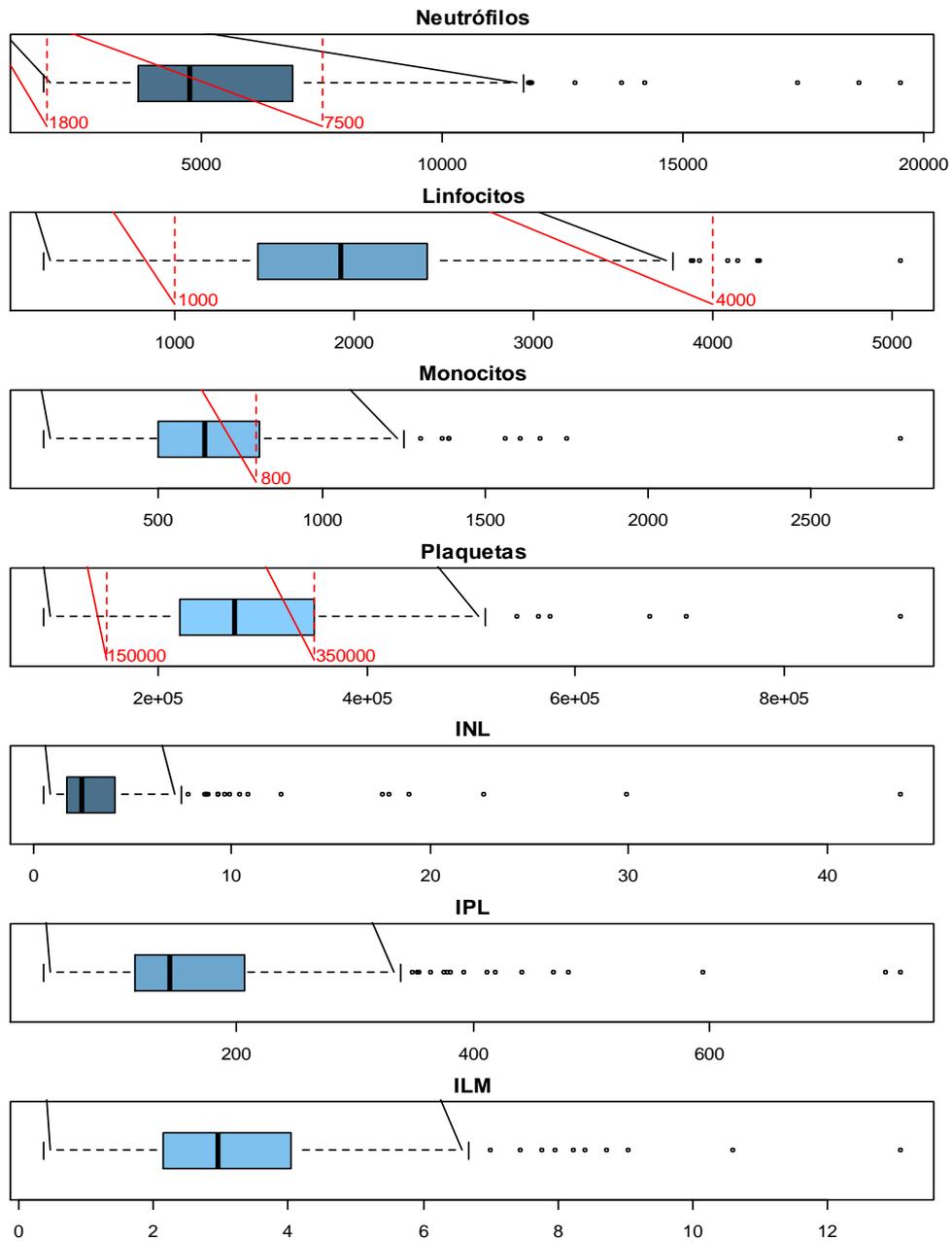


Figura 3. Parámetros asociados al hemograma antes de la cirugía.

2.2. Hemograma post-cirugía

La tabla 9 muestra un resumen de los valores observados para los principales parámetros del hemograma posterior a la cirugía, como son la concentración de neutrófilos, linfocitos, monocitos y plaquetas. También se resumen los valores observados para los tres índices definidos a partir de estos parámetros.

	n	Mín.	P25	P50	Media	DT	P75	Máx.	Asim.	Curt.
Neutrófilos	236	1.430	2.825	3.635	3.945	1.572	4.750	10.060	1,27	2,13
Linfocitos	236	650	1.720	2.165	2.294	847	2.750	5.430	0,99	1,35
Monocitos	236	70	465	560	579	178	685	1.330	0,75	1,45
Plaquetas (x10 ³)	236	94	220	273	286	97	336	735	1,39	3,77
INL	236	0,46	1,22	1,65	1,98	1,21	2,22	7,29	2,01	4,72
IPL	236	41,7	90,6	127,9	140,7	69,6	174,2	490,8	1,66	4,34
ILM	236	1,41	3,05	3,90	4,22	1,77	5,06	14,86	1,51	5,12

Tabla 9. Parámetros asociados al hemograma después de la cirugía.

La figura 4 muestra la distribución de los parámetros obtenidos a partir del hemograma tras la cirugía.

Respecto a los niveles de neutrófilos después de la cirugía, 4 pacientes (1,7%) presentan valores inferiores a 1.800 células/mcL, 223 (94,5%) presentan valores entre 1.800 y 7.500 células/mcL y 9 (3,8%) presentan valores iguales o superiores a 7.500 células/mcL. Respecto a los niveles de linfocitos después de la cirugía, 7 (3,0%) presentan valores inferiores a 1.000 células/mcL, 217 (91,9%) presentan valores entre 1.000 y 4.000 células/mcL y 12 (5,1%) presentan valores iguales o superiores de 4.000 células/mcL. Respecto a los niveles de monocitos después de la cirugía, 211 (89,4%) presentan valores inferiores a 800 células/mcL y 25 (10,6%) presentan valores iguales o superiores a 800 células/mcL. Respecto a los niveles de plaquetas después de la cirugía, 6 pacientes (2,5%) presentan valores inferiores a 150.000 células/mcL, 179 (75,8%) presentan valores entre 150.000 y 350.000 células/mcL y 51 (21,6%) presentan valores iguales o superiores a 350.000 células/mcL.

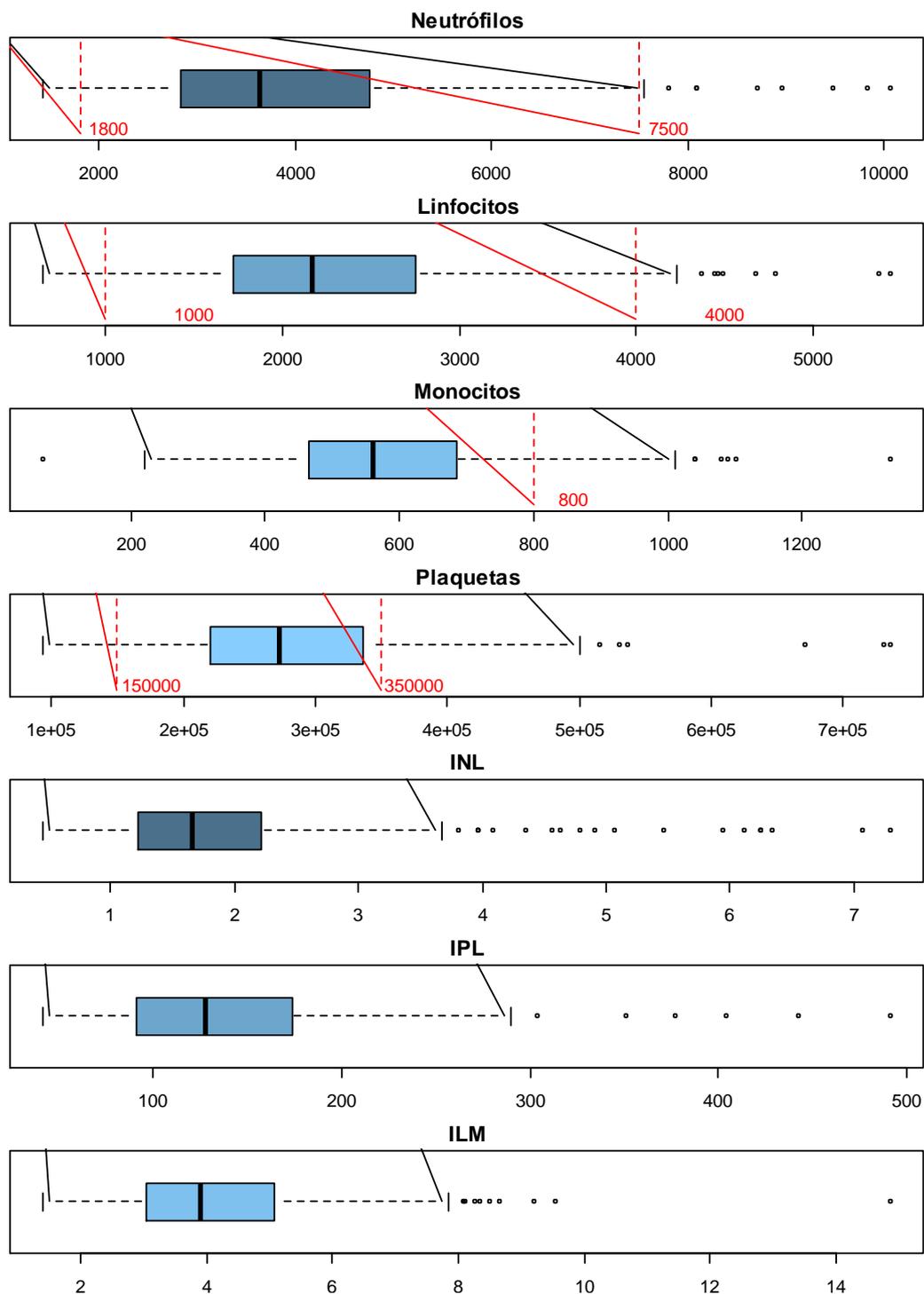


Figura 4. Parámetros asociados al hemograma después de la cirugía.

2.3. Hemograma post-quimioterapia

Se han medido los parámetros principales del hemograma de los pacientes al finalizar el tratamiento de QT adyuvante, cuyo resumen se muestra en la tabla 10. También se resumen los valores de los tres índices calculados a partir de las concentraciones observadas.

RESULTADOS

	n	Mín.	P25	P50	Media	DT	P75	Máx.	Asim.	Curt.
Neutrófilos	236	30	2.410	3.095	3.479	1.943	4.085	22.880	5,18	44,76
Linfocitos	236	240	1.545	1.925	2.116	998	2.455	10.570	3,08	21,44
Monocitos	236	10	450	550	592	242	690	2.040	2,06	8,39
Plaquetas (x10 ³)	236	23	154	196	201	68	243	480	0,66	1,16
INL	236	0,13	1,16	1,50	2,03	2,52	2,13	34,67	9,75	121,03
IPL	236	35,5	74,7	96,1	108,6	54,7	131,8	487,7	2,42	11,08
ILM	236	0,32	2,83	3,67	3,96	2,12	4,68	24,00	4,08	33,69

Tabla 10. Parámetros asociados al hemograma después de la quimioterapia adyuvante.

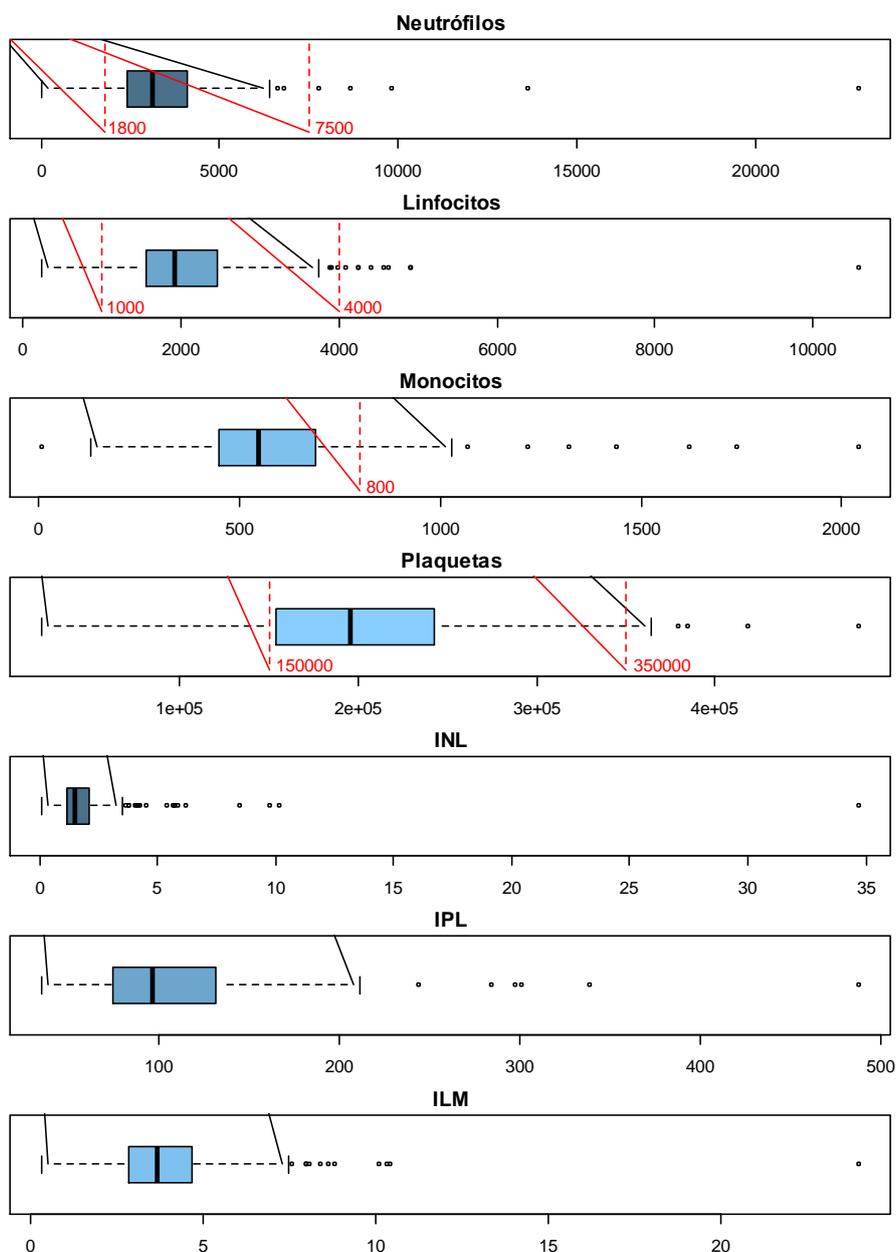


Figura 5. Parámetros asociados al hemograma después de la quimioterapia adyuvante.

La figura 5 muestra gráficamente la distribución observada para estas variables, con la presencia de casos muy atípicos con valores mucho mayores que el resto.

Respecto a los niveles de neutrófilos después de la QT adyuvante, 11 pacientes (4,7%) presentan valores inferiores a 1.800 células/mcL, 220 (93,2%) presentan valores entre 1.800 y 7.500 células/mcL y 5 (2,1%) presentan valores iguales o superiores a 7.500 células/mcL. Respecto a los niveles de linfocitos después de la QT adyuvante, 14 (5,9%) presentan valores inferiores a 1.000 células/mcL, 213 (90,3%) presentan valores entre 1.000 y 4.000 células/mcL y 9 (3,8%) presentan valores iguales o superiores de 4.000 células/mcL. Respecto a los niveles de monocitos después de la QT adyuvante, 205 (86,9%) presentan valores inferiores a 800 células/mcL y 31 (13,1%) presentan valores iguales o superiores a 800 células/mcL. Respecto a los niveles de plaquetas después de la QT adyuvante, 51 pacientes (21,6%) presentan valores inferiores a 150.000 células/mcL, 178 (75,4%) presentan valores entre 150.000 y 350.000 células/mcL y 7 (3,0%) presentan valores iguales o superiores a 350.000 células/mcL.

3. ANÁLISIS DE LOS PARÁMETROS DEL HEMOGRAMA MONITORIZADOS DURANTE EL ESTUDIO

3.1. Concentración de neutrófilos

Las tablas 8, 9 y 10 resumen las concentraciones de neutrófilos (células/mcL) de los pacientes incluidos en el estudio antes de la cirugía, después de la cirugía y después del tratamiento de QT adyuvante, respectivamente. También hemos visto en las figuras 3, 4 y 5 los diagramas de cajas asociados a los valores observados.

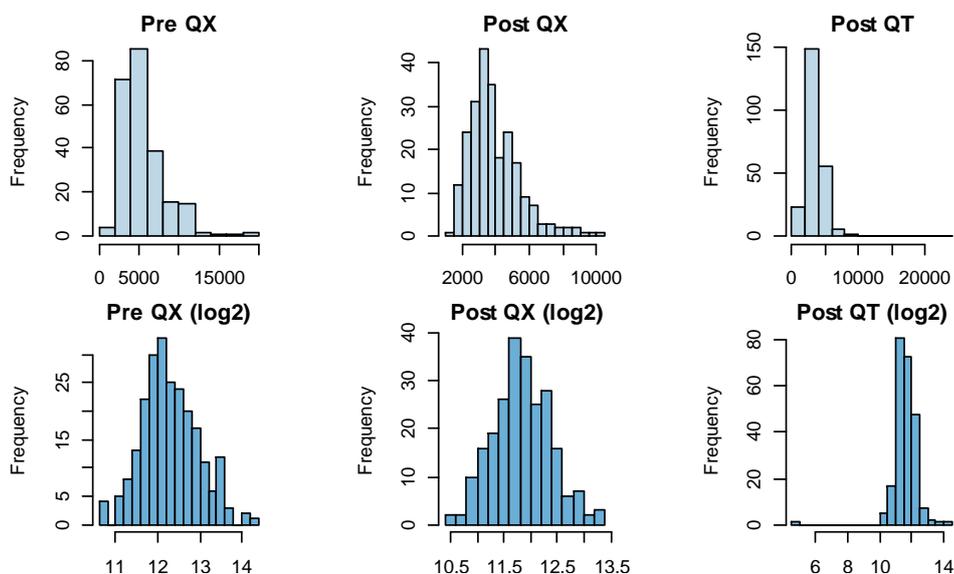


Figura 6. Distribución de la concentración de neutrófilos en las tres referencias temporales.

La fila superior de la figura 6 muestra los histogramas asociados a la distribución de la concentración de neutrófilos para las tres referencias temporales consideradas. Las tres

distribuciones presentan fuertes asimetrías positivas y forma leptocúrtica por la presencia de pacientes con concentraciones mucho mayores que el resto, que tendrán gran influencia en los estimadores no robustos como las medias aritméticas. Si aplicamos pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk, rechazamos la normalidad de la concentración de neutrófilos para las tres referencias temporales (p-valor < 0,001 en todos los casos). Con el fin de aplicar pruebas paramétricas en los análisis y controlar el efecto de los datos extremos en los resultados, hemos decidido trabajar con las variables transformadas aplicando un cambio de escala logarítmico de base 2, obteniendo las distribuciones representadas en la fila inferior de la figura 6. Podemos ver las distribuciones en escala logarítmica son mucho más simétricas y mesocúrticas, no siendo posible rechazar la normalidad en las dos primeras (p-valor = 0,061, 0,733 y <0,001, respectivamente).

3.1.1. Diferencias en la concentración de neutrófilos previa a la cirugía

En primer lugar, vamos a analizar el efecto de diferentes características clínicas, patológicas o moleculares de interés en la concentración de neutrófilos de los pacientes antes de la cirugía. En la tabla 11 podemos ver un resumen de los valores observados en los diferentes grupos de pacientes.

	n	Mínimo	P25	P50	Media	DT	P75	Máximo
Total	236	1.740	3.700	4.760	5.624	2.903	6.905	19.500
Edad								
<65	100	1.760	3.975	5.380	5.959	2.469	7.495	11.860
>=65	136	1.740	3.465	4.570	5.379	3.171	6.025	19.500
Sexo								
Mujer	88	1.750	4.025	5.035	6.481	3.653	8.150	19.500
Hombre	148	1.740	3.540	4.560	5.115	2.207	6.355	14.190
Localización tumor								
Derecho	102	2.260	3.850	5.255	5.789	2.811	6.860	19.500
Izquierdo	130	1.740	3.540	4.625	5.488	3.001	6.800	18.650
Estadio								
T1-T2-T3	160	1.750	3.565	4.540	5.342	2.688	6.440	18.650
T4	76	1.740	4.155	5.305	6.220	3.249	7.365	19.500
Ganglios regionales positivos								
0	68	1.760	3.840	5.110	6.029	3.432	7.170	18.650
>0	168	1.740	3.590	4.700	5.461	2.653	6.650	19.500
CEA								
<=5	128	1.740	3.555	4.560	5.023	2.181	6.025	12.760
>5	42	1.760	3.620	4.835	5.874	3.606	7.000	19.500
Fenómeno <i>budding</i>								
Ausente	69	1.760	3.880	5.470	5.777	3.198	6.490	19.500
Presente	161	1.740	3.670	4.630	5.544	2.783	6.950	17.390
Infiltrado inflamatorio peritumoral (IIP)								
No	66	1.740	3.880	4.735	5.734	2.877	7.170	14.190
Leve	74	2.210	3.470	4.790	5.346	2.394	6.660	11.860
Moderado/Intenso	71	1.750	3.670	4.580	5.744	3.182	6.950	18.650
Infiltrado linfoplasmocelular casquete peritumoral (ILP-CP)								
No	76	1.740	3.880	4.780	5.651	2.765	7.085	14.190
Leve	83	1.750	3.540	4.700	5.412	2.416	6.660	11.860
Moderado/Intenso	45	2.170	3.570	4.720	5.840	3.627	6.860	18.650

Infiltrado linfoplasmocelular respuesta linfoide Crohn-like (ILP-RLCL)								
No	125	1.740	3.620	4.700	5.512	2.645	6.630	14.190
Leve	35	1.750	3.470	4.800	5.300	2.475	6.950	11.860
Moderado/Intenso	45	2.470	3.730	4.770	6.033	3.536	7.090	18.650
Infiltrado linfoplasmocelular linfocitos infiltrantes de tumor (ILP-LIT)								
No	163	1.740	3.610	4.710	5.521	2.778	7.000	18.650
Sí	34	2.170	3.980	5.485	5.745	2.512	6.450	11.860
Pocos o moderados	31	2.170	3.960	5.570	5.689	2.444	6.450	11.860
Marcados	3	4.130	4.130	4.200	6.320	3.733	10.630	10.630
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: casquete peritumoral (IPMN-CP)								
No	146	1.740	3.610	4.765	5.453	2.613	6.660	14.190
Leve	24	2.210	3.990	4.705	5.954	2.889	8.150	11.370
Leve-Mod/Mod./Intenso	31	2.720	3.670	4.720	5.714	2.988	7.050	17.390
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: reacción abscesificada fisurizada Crohn-like (IPMN-RAFCL)								
No	159	1.740	3.610	4.700	5.410	2.568	6.630	14.190
Sí	31	2.450	3.670	5.640	6.705	4.063	8.870	18.650
Infiltrado macrófagos (IM)								
No	167	1.740	3.610	4.620	5.323	2.542	6.450	14.190
Sí	29	2.820	4.300	6.120	6.861	3.431	7.911	18.650
Leve	20	2.820	4.045	5.475	6.333	3.631	7.020	18.650
Moderado/Intenso	9	3.920	6.120	7.911	8.033	2.765	10.600	11.590

Tabla 11. Comparación de la concentración de neutrófilos antes de la cirugía.

Al aplicar logaritmos de base 2 a las concentraciones de neutrófilos, las medias aritméticas de los valores transformados estarán expresadas en escala logarítmica y pueden ser trasladadas a la escala original aplicando la función inversa a la logarítmica (en este caso, la exponencial de base 2), con lo que obtenemos las medias geométricas de los valores originales. La media geométrica es una medida de localización más robusta que la media aritmética (y mucho más similar a la mediana), y por tanto más adecuada para situaciones con distribuciones muy asimétricas como la que se tiene en este caso. Por ejemplo, la media aritmética del logaritmo en base 2 de las concentraciones de neutrófilos de los pacientes menores de 65 años es 12,42 en escala log₂, que tiene asociado un valor igual a $2^{12,42} = 5.480$ que corresponde con la media geométrica de las concentraciones observadas en este grupo de pacientes (y que como hemos dicho, se parece más a la mediana de 5.380 que a la media de 5.959).

A continuación, podemos comparar los valores (en escala log₂) de dos o más grupos de pacientes utilizando pruebas paramétricas (pruebas t o ANOVA) comprobando la normalidad de la distribución de la variable transformada en cada uno de ellos. Por ejemplo, podemos comparar la concentración de neutrófilos (en escala log₂) de los pacientes menores de 65 años con los que tienen 65 o más años de edad. Tenemos unos valores medios de 12,42 para los menores de 65 años y de 12,21 para los de 65 y más años, con una diferencia media estimada en 0,213 (IC95% 0,043-0,383) que es significativamente distinta de cero (p-valor = 0,014). Si trasladamos estos valores a la escala original, $2^{0,213} = 1,159$ representa el cociente entre la media geométrica de la concentración de neutrófilos para los pacientes con menos de 65 años y la de los pacientes con 65 o más años de edad, con un IC al 95% para esta estimación entre $2^{0,043} = 1,030$ y $2^{0,383} = 1,304$. Podemos por tanto decir que la media geométrica de la concentración de neutrófilos de los pacientes con menos de 65 años es significativamente mayor

que la de los pacientes con 65 o menos años de edad (p-valor = 0,014), con un incremento estimado del 15,9% (IC95% 3,0-30,4%).

La figura 7 muestra los cocientes estimados (y sus IC al 95% asociados) de las concentraciones medias (geométricas) de neutrófilos que permiten comparar diferentes grupos de pacientes según las características de interés. Como hemos comentado, hay diferencias significativas en la concentración media de neutrófilos según la edad (p-valor = 0,014), con concentraciones medias de neutrófilos un 15,9% mayores (IC95% 3,0-30,4%) en los menores de 65 años respecto a los que tienen 65 o más años de edad. También se observan diferencias significativas en la concentración media de neutrófilos según el sexo del paciente (p-valor = 0,005), con concentraciones medias de neutrófilos un 20,3% mayores (IC95% 5,9-36,6%) en las mujeres que en los hombres. Tenemos en la concentración media de neutrófilos según el estadio T del paciente (p-valor = 0,026), con concentraciones medias de neutrófilos un 15,2% mayores (IC95% 1,7-30,5%) en los pacientes con estadio T4 respecto a los pacientes con estadio T1-2-3. Por último, tenemos diferencias significativas en la concentración media de neutrófilos según la presencia de infiltrado de macrófagos (p-valor = 0,005), con concentraciones medias de neutrófilos un 28,6% mayores (IC95% 7,8-53,3%) en los pacientes con infiltrado de macrófagos respecto a los que no presentan este tipo de infiltrado.

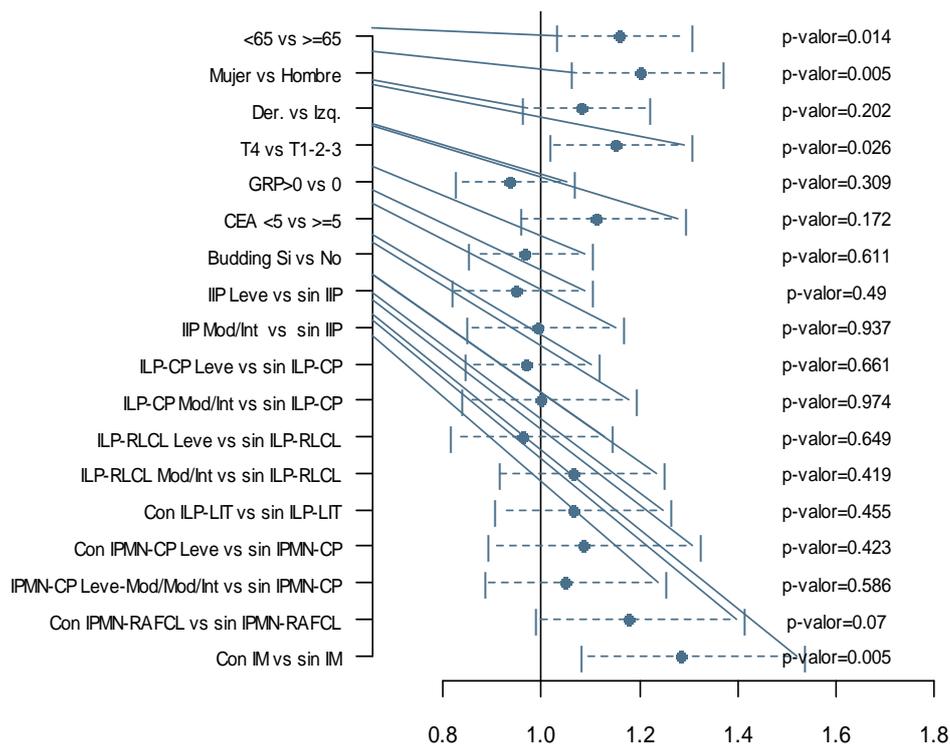


Figura 7. Comparación de la concentración de neutrófilos antes de la cirugía.

3.1.2. Diferencias en la concentración de neutrófilos después de la cirugía

RESULTADOS

Vamos a analizar el efecto de diferentes características clínicas, patológicas o moleculares de interés en la concentración de neutrófilos de los pacientes después de la cirugía. La tabla 12 resume los valores observados en los diferentes grupos de pacientes.

	n	Mínimo	P25	P50	Media	DT	P75	Máximo
Total	236	1.430	2.825	3.635	3.945	1.572	4.750	10.060
Edad								
<65	100	1.430	2.870	3.700	3.848	1.311	4.575	7.800
>=65	136	1.530	2.785	3.510	4.017	1.740	4.775	10.060
Sexo								
Mujer	88	1.430	2.800	3.455	3.754	1.514	4.475	9.840
Hombre	148	1.640	2.935	3.655	4.059	1.599	4.800	10.060
Localización tumor								
Derecho	102	1.670	3.080	3.735	4.093	1.666	4.830	10.060
Izquierdo	130	1.430	2.770	3.480	3.827	1.498	4.590	8.960
Estadio								
T1-T2-T3	160	1.430	2.960	3.710	4.029	1.621	4.795	10.060
T4	76	1.800	2.655	3.460	3.768	1.457	4.655	9.840
Ganglios regionales positivos								
0	68	1.430	2.710	3.755	3.912	1.510	4.905	8.090
>0	168	1.530	2.825	3.570	3.958	1.600	4.675	10.060
CEA								
<=5	128	1.430	2.755	3.505	3.962	1.675	4.820	9.480
>5	42	1.670	2.620	3.370	3.765	1.564	4.650	9.840
Fenómeno <i>budding</i>								
Ausente	69	1.430	3.140	3.780	4.078	1.571	4.740	10.060
Presente	161	1.530	2.770	3.510	3.904	1.588	4.760	9.480
Infiltrado inflamatorio peritumoral (IIP)								
No	66	1.430	2.810	3.635	3.921	1.572	4.820	10.060
Leve	74	1.640	3.280	4.050	4.222	1.428	4.960	8.710
Moderado/Intenso	71	1.530	2.690	3.330	3.800	1.634	4.560	9.480
Infiltrado linfoplasmocelular casquete peritumoral (ILP-CP)								
No	76	1.430	2.815	3.610	3.913	1.550	4.800	10.060
Leve	83	1.530	3.110	3.740	4.036	1.481	4.760	8.710
Moderado/Intenso	45	1.820	2.690	3.630	3.910	1.691	4.560	9.480
Infiltrado linfoplasmocelular respuesta linfoide Crohn-like (ILP-RLCL)								
No	125	1.430	2.820	3.660	3.935	1.561	4.820	10.060
Leve	35	1.530	2.640	3.460	3.937	1.566	4.660	8.710
Moderado/Intenso	45	1.880	3.170	3.780	4.061	1.511	4.670	8.090
Infiltrado linfoplasmocelular linfocitos infiltrantes de tumor (ILP-LIT)								
No	163	1.430	2.830	3.730	4.025	1.584	4.850	10.060
Sí	34	1.820	2.710	3.415	3.694	1.509	3.880	8.710
Pocos o moderados	31	1.820	2.710	3.510	3.795	1.543	4.660	8.710
Marcados	3	2.300	2.300	2.810	2.660	313	2.870	2.870
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: casquete peritumoral (IPMN-CP)								
No	146	1.430	2.810	3.610	3.903	1.570	4.740	10.060
Leve	24	2.090	3.050	4.065	4.356	1.656	4.975	7.800
Leve-Mod/Mod./Intenso	31	1.840	3.110	3.740	3.989	1.380	4.960	8.090
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: reacción abscesificada fisurizada Crohn-like (IPMN-RAFCL)								
No	159	1.430	2.810	3.650	3.899	1.504	4.720	10.060
Sí	31	2.110	3.130	3.500	4.162	1.639	4.960	8.090
Infiltrado macrófagos (IM)								
No	167	1.430	2.810	3.620	3.940	1.596	4.760	10.060
Sí	29	1.860	3.180	4.030	4.143	1.342	4.850	7.400

RESULTADOS

Leve	20	1.860	3.050	3.790	3.972	1.364	4.335	7.400
Moderado/Intenso	9	3.110	3.190	4.560	4.522	1.284	4.960	6.940

Tabla 12. Comparación de la concentración de neutrófilos después de la cirugía.

En la figura 8 se muestran los cocientes estimados (y sus IC al 95% asociados) de las concentraciones medias de neutrófilos que permiten comparar diferentes grupos de pacientes según las características de interés. Podemos ver que en este caso no se detectan diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de neutrófilos después de la cirugía por ninguna de las características consideradas.

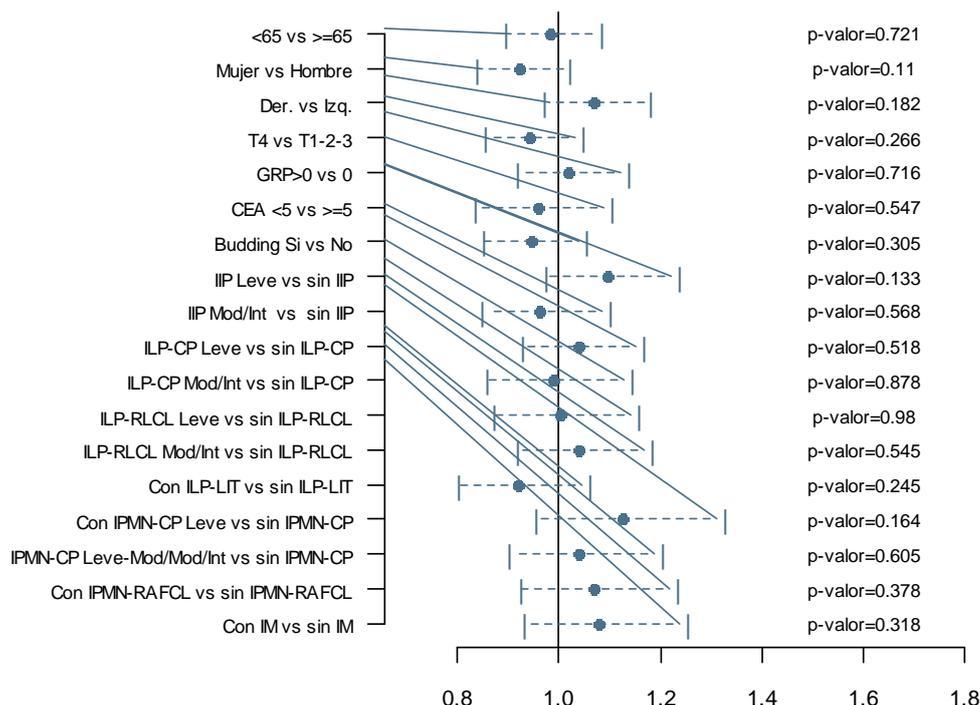


Figura 8. Comparación de la concentración de neutrófilos después de la cirugía.

3.1.3. Diferencias en la concentración de neutrófilos después de la quimioterapia adyuvante

Vamos a analizar el efecto de diferentes características clínicas, patológicas o moleculares de interés en la concentración de neutrófilos de los pacientes después de la QT. La tabla 13 muestra un resumen de los valores observados en los diferentes grupos de pacientes.

	n	Mínimo	P25	P50	Media	DT	P75	Máximo
Total	236	30	2.410	3.095	3.479	1.943	4.085	22.880
Edad								
<65	100	1.140	2.580	3.095	3.428	1.393	4.120	9.800
>=65	136	30	2.365	3.095	3.516	2.269	4.085	22.880
Sexo								
Mujer	88	1.140	2.240	2.885	3.045	1.044	3.575	6.790
Hombre	148	30	2.495	3.315	3.736	2.283	4.400	22.880
Localización tumor								
Derecho	102	1.140	2.420	3.335	3.481	1.363	4.230	8.680

RESULTADOS

Izquierdo	130	30	2.400	2.950	3.479	2.325	4.010	22.880
Estadio								
T1-T2-T3	160	1.140	2.565	3.125	3.603	2.128	4.200	22.880
T4	76	30	2.210	2.865	3.216	1.460	4.000	9.800
Ganglios regionales positivos								
0	68	1.330	2.345	2.905	3.170	1.095	3.985	6.610
>0	168	30	2.475	3.140	3.603	2.186	4.205	22.880
CEA								
<=5	128	1.370	2.415	3.060	3.379	1.297	4.025	8.680
>5	42	30	2.310	3.005	3.705	3.419	4.220	22.880
Fenómeno <i>budding</i>								
Ausente	69	1.370	2.620	3.290	3.661	1.821	4.240	13.620
Presente	161	30	2.370	2.920	3.388	2.012	4.040	22.880
Infiltrado inflamatorio peritumoral (IIP)								
No	66	1.370	2.550	3.060	3.356	1.280	4.230	7.770
Leve	74	30	2.400	3.095	3.765	2.906	4.020	22.880
Moderado/Intenso	71	1.140	2.460	3.250	3.375	1.287	4.040	8.680
Infiltrado linfoplasmocelular casquete peritumoral (ILP-CP)								
No	76	30	2.525	2.995	3.296	1.298	4.175	7.770
Leve	83	1.320	2.380	3.110	3.566	2.429	4.010	22.880
Moderado/Intenso	45	1.140	2.460	3.250	3.323	1.392	4.040	8.680
Infiltrado linfoplasmocelular respuesta linfoide Crohn-like (ILP-RLCL)								
No	125	1.320	2.560	3.150	3.524	2.115	4.220	22.880
Leve	35	30	2.200	2.580	2.887	1.145	3.500	5.960
Moderado/Intenso	45	1.140	2.490	3.380	3.530	1.421	4.180	8.680
Infiltrado linfoplasmocelular linfocitos infiltrantes de tumor (ILP-LIT)								
No	163	30	2.490	3.080	3.450	1.971	4.020	22.880
Sí	34	1.140	2.100	3.080	3.282	1.381	4.400	6.340
Pocos o moderados	31	1.330	2.120	3.110	3.327	1.321	4.400	6.340
Marcados	3	1.140	1.140	1.970	2.817	2.224	5.340	5.340
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: casquete peritumoral (IPMN-CP)								
No	146	30	2.440	3.065	3.428	2.047	4.040	22.880
Leve	24	1.320	2.410	3.130	3.498	1.602	4.760	8.680
Leve-Mod/Mod./Intenso	31	1.500	2.590	3.260	3.336	987	4.010	5.350
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: reacción abscesificada fisurizada Crohn-like (IPMN-RAFCL)								
No	159	1.140	2.450	3.080	3.438	1.960	4.030	22.880
Sí	31	30	2.220	3.260	3.354	1.529	4.180	8.680
Infiltrado macrófagos (IM)								
No	167	30	2.440	3.080	3.472	2.007	4.220	22.880
Sí	29	1.500	2.690	3.250	3.192	810	3.650	4.770
Leve	20	1.980	2.755	3.215	3.179	706	3.635	4.770
Moderado/Intenso	9	1.500	2.630	3.260	3.220	1.055	4.010	4.750

Tabla 13. Comparación de la concentración de neutrófilos después de la quimioterapia.

En la figura 9 se muestran los cocientes estimados (y sus IC al 95% asociados) de las concentraciones medias de neutrófilos que permiten comparar diferentes grupos de pacientes según las características de interés. Podemos ver que la concentración media de neutrófilos tras la QT adyuvante de las mujeres es significativamente inferior a la de los hombres (p -valor = 0,027), con un descenso del 12,3% en la concentración de las mujeres respecto a los hombres (IC95% 1,5-21,9%).

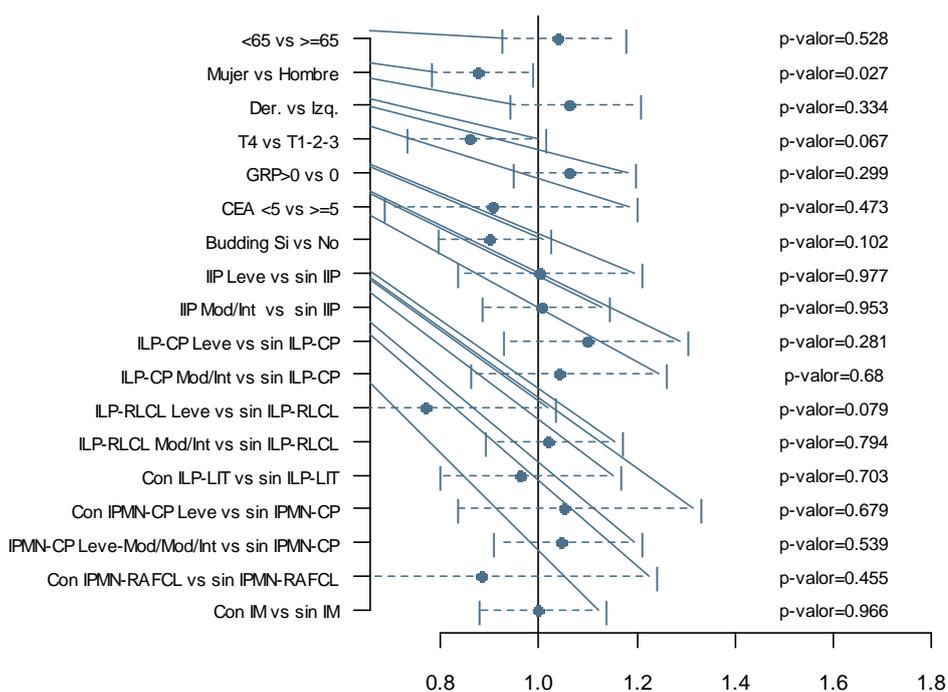


Figura 9. Comparación de la concentración de neutrófilos después de la quimioterapia.

3.1.4. Evolución de la concentración de neutrófilos

En las tablas 8, 9 y 10 hemos visto un descenso en las concentraciones medias (y medianas) a lo largo del tiempo, pasando de 5.624 neutrófilos/mcL de media (4.760 neutrófilos/mcL de mediana) antes de la cirugía, a 3.945 neutrófilos/mcL de media (3.635 neutrófilos/mcL de mediana) después de la cirugía, y 3.479 neutrófilos/mcL de media (3.095 neutrófilos/mcL de mediana) después de la QT adyuvante. En la tabla 14 se muestra una descripción de las variaciones observadas respecto al valor inicial (previo a la cirugía) en los 236 pacientes incluidos en el estudio, con descensos en el 73,3% de los pacientes tras la cirugía y en el 82,6% de los pacientes tras la QT adyuvante.

	Post-Qx	%	Post-Qt	%
Decrece	150	73,3%	195	82,6%
Más del 50%	47	19,9%	70	29,7%
Entre el 50 y el 25%	72	30,5%	78	33,1%
Menos de un 25%	54	22,9%	47	19,9%
No cambia	1	0,4%	0	0,0%
Crece	54	26,3%	33	17,4%
Menos de un 25%	31	13,1%	27	11,4%
Entre el 25% y el 50%	12	5,1%	6	2,5%
Más del 50%	19	8,1%	8	3,4%

Tabla 14. Variación en la concentración de neutrófilos respecto al valor previo a la cirugía.

La figura 10 muestra la distribución de los valores de la concentración de neutrófilos para las tres referencias temporales consideradas (izquierda), y las medias (geométricas) con sus intervalos de confianza asociados (derecha) para los 236 pacientes incluidos en el estudio. Para

evaluar la significación de los descensos observados se han aplicado pruebas t de Student de comparación de muestras emparejadas sobre las concentraciones de los pacientes (en escala log2) para cada par de referencias temporales, cuyos p-valores se muestran también en la Figura 11. La diferencia estimada de los valores medios en escala log2 (y sus IC95%) para dos referencias temporales puede transformarse a la escala original mediante la exponencial de base 2, obteniendo una estimación de la media geométrica de los ratios de los valores observados en ambos instantes (y su intervalo de confianza asociado) que coincide con el ratio de las medias geométricas. En este caso, tenemos un descenso medio en la concentración de neutrófilos en este tipo de pacientes tras la cirugía muy significativo respecto al valor previo a la cirugía (p-valor < 0,001) y que podemos estimar en un 27,1% (IC95% 22,3-31,7%). Tras la QT adyuvante tenemos de nuevo un descenso medio en la concentración de neutrófilos del 37,9% (IC95% 32,8-42,6%) (p-valor < 0,001) respecto al valor previo a la cirugía, y del 14,8% (IC95% 9,1-20,0%) (p-valor < 0,001) respecto al valor posterior a la cirugía.

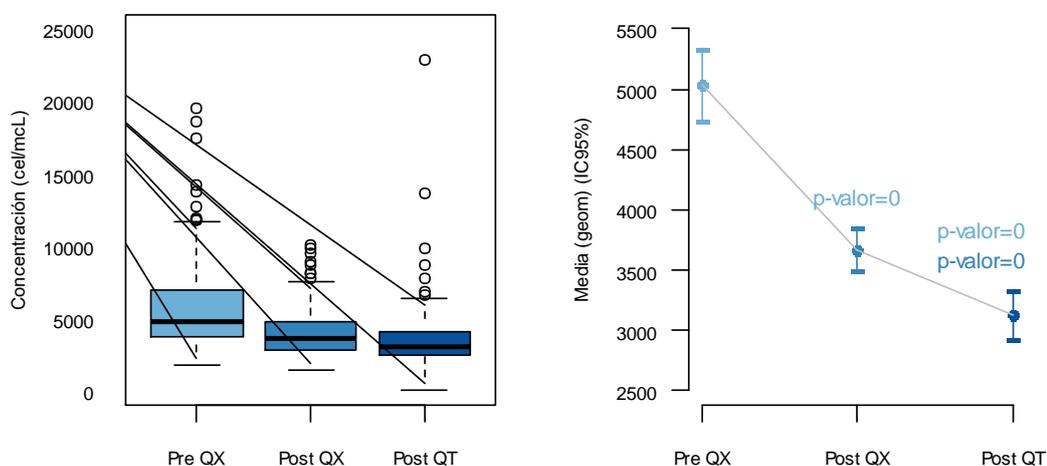


Figura 10. Evolución de la concentración de neutrófilos.

Como hemos visto en la figura 10, se produce un descenso en la concentración de neutrófilos tras la cirugía muy importante estimado en un 27,1% (IC95% 22,3-31,7%). Vamos a analizar el efecto de los diferentes factores de interés respecto a este descenso. En la figura 11 podemos ver que la reducción de la concentración de neutrófilos tras la cirugía es muy significativa para todos los grupos de pacientes definidos por los factores considerados, con los p-valores asociados que se muestran a la izquierda. También podemos ver que, si comparamos los descensos producidos tras la cirugía, existen diferencias significativas según la edad del paciente (p-valor = 0,012), el sexo (p-valor < 0,001) y el estadio T (p-valor = 0,004), mientras que las diferencias observadas por el valor de CEA (p-valor = 0,093), el estado respecto al IIP (p-valor = 0,087) y la presencia de IM (p-valor = 0,084) rozan la significación estadística. Respecto a la edad del paciente, los menores de 65 años presentan un descenso medio tras la cirugía del 33,8% (IC95% 27,0-39,9%) frente al descenso del 21,8% (IC95% 15,0-28,2%) de los de 65 o más años de edad. Respecto al sexo del paciente, las mujeres presentan un descenso medio tras la cirugía del 38,3% (IC95% 31,0-44,9%), mientras que en los hombres este descenso medio es del 19,5% (IC95% 13,4-25,3%). Por último, los pacientes con estadio T4 presentan un descenso

medio tras la cirugía del 36,4% (IC95% 29,1-42,9%) frente al descenso del 22,2% (IC95% 16,0-28,1%) tras la cirugía en los de pacientes con pT1-2-3.

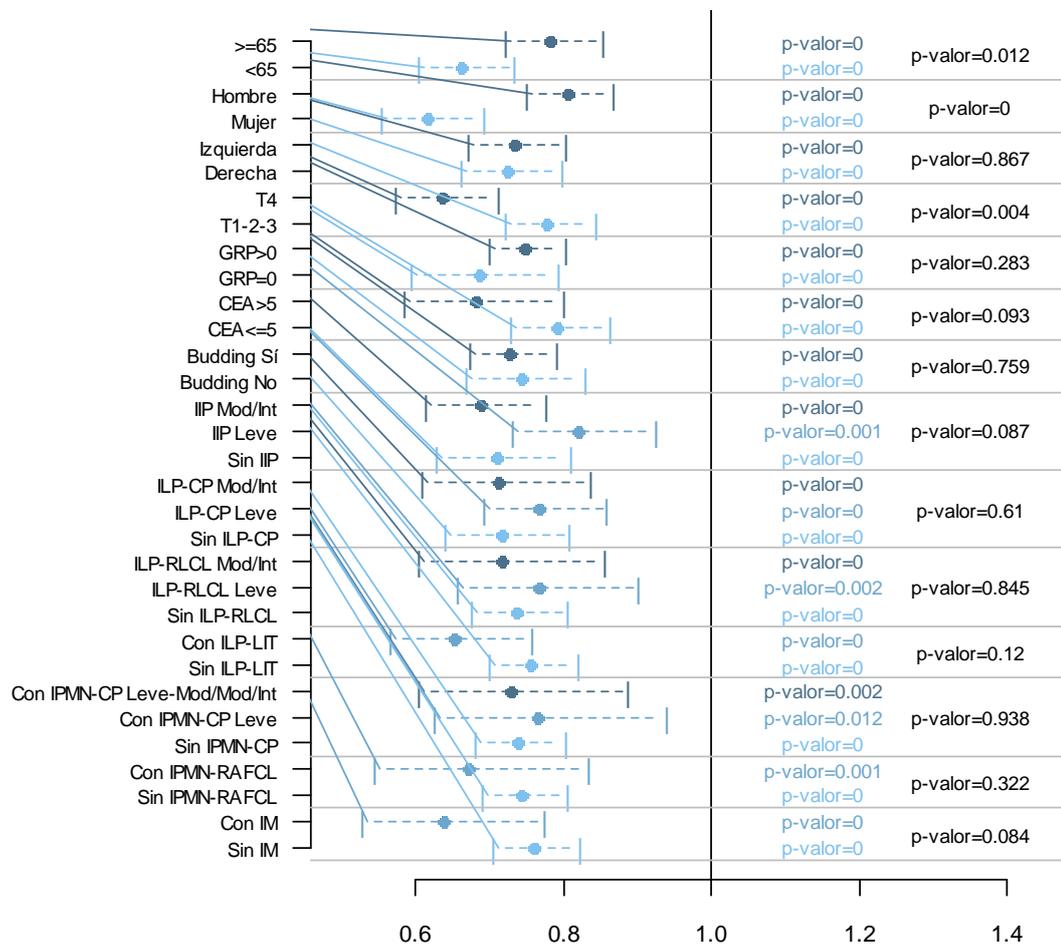


Figura 11. Comparación del descenso en la concentración de neutrófilos tras la cirugía.

También hemos visto en la figura 11 que se produce un descenso estimado en la concentración de neutrófilos tras la QT del 14,8% (IC95% 9,1-20,0%) respecto al valor posterior a la cirugía (p-valor < 0,001). Vamos a analizar el efecto de los diferentes factores de interés respecto a este descenso. En la figura 12 podemos ver que la reducción de la concentración de neutrófilos tras la QT es muy significativa para prácticamente todos los grupos de pacientes definidos por los factores considerados, con los p-valores asociados que se muestran a la izquierda. También podemos ver que, si comparamos los descensos producidos tras la QT respecto a los valores observados tras la cirugía, únicamente detectamos diferencias significativas según el estado respecto al infiltrado linfoplasmocelular casquete peritumoral (ILP-CP) (p-valor = 0,024), con descensos significativamente mayores en los pacientes con estado leve respecto a los que presentan un valor moderado / intenso o no presentan esta característica.

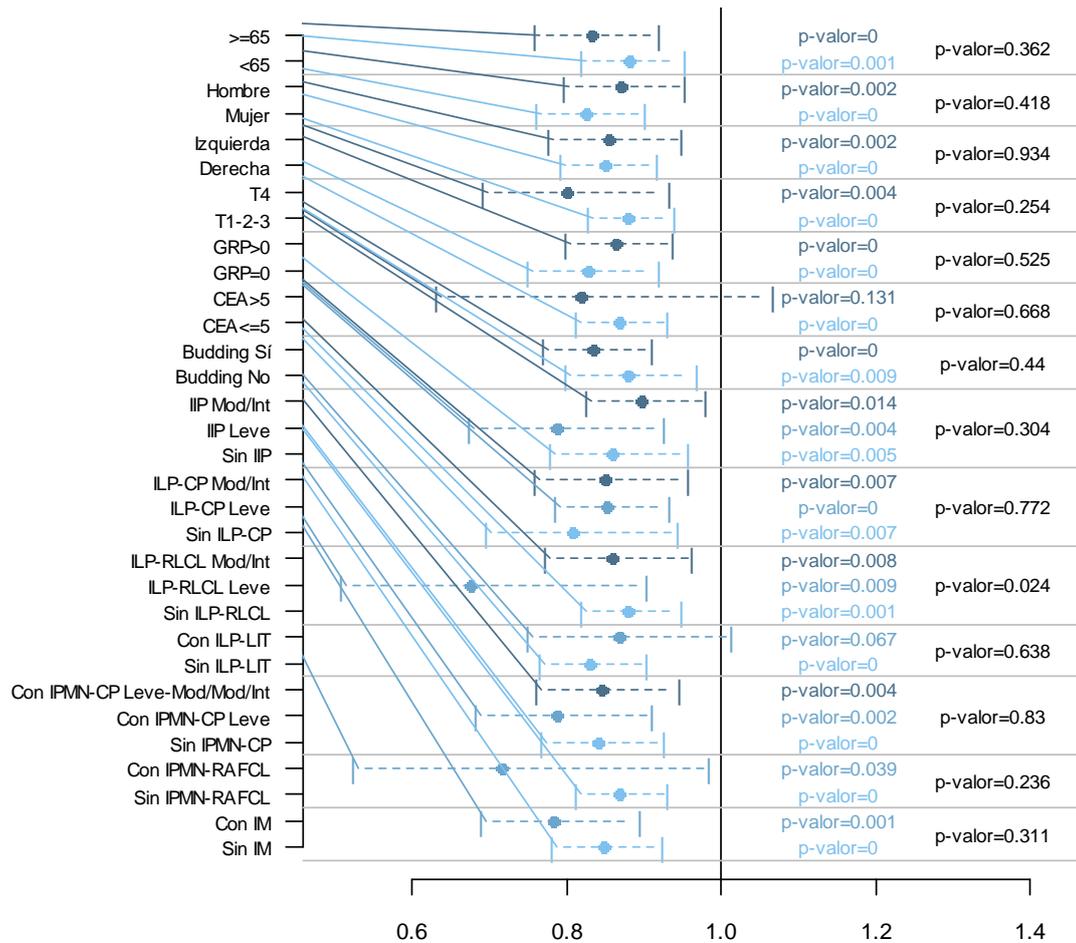


Figura 12. Comparación del descenso en la concentración de neutrófilos tras la quimioterapia.

3.2. Concentración de linfocitos

La fila superior de la figura 13 muestra los histogramas asociados a la distribución de la concentración de linfocitos para las tres referencias temporales consideradas (antes de la cirugía, después de la cirugía y después de la QT adyuvante).

Para las tres distribuciones rechazamos la normalidad (p -valor $< 0,001$ en todos los casos) debido a la presencia de pacientes con concentraciones mucho mayores que el resto. La fila inferior de la figura 13 muestra la distribución de las variables transformadas (aplicando un cambio de escala logarítmico de base 2), para las que mejoramos la normalidad aunque no podemos aceptarla en dos de ellas (p -valor $< 0,001$, p -valor = 0,429 y p -valor $< 0,001$, respectivamente).

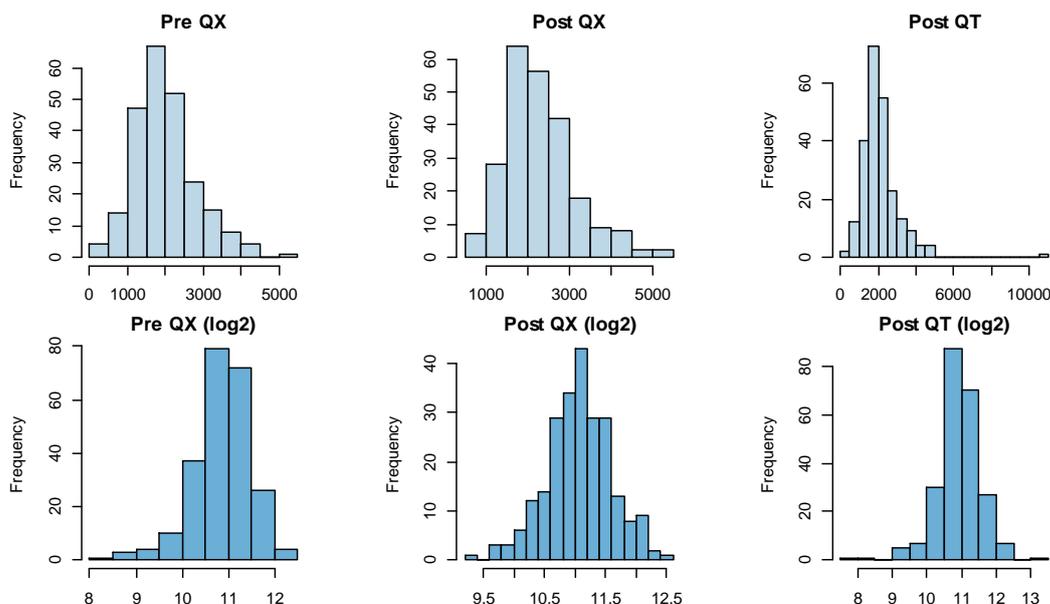


Figura 13. Distribución de la concentración de linfocitos en las tres referencias temporales.

3.2.1. Diferencias en la concentración de linfocitos previa a la cirugía

En primer lugar, vamos a analizar el efecto de diferentes características clínicas, patológicas o moleculares de interés en la concentración de linfocitos de los pacientes antes de la cirugía. La tabla 15 muestra un resumen de los valores observados en los diferentes grupos de pacientes.

	n	Mínimo	P25	P50	Media	DT	P75	Máximo
Total	236	270	1.465	1.925	2.001	800	2.405	5.040
Edad								
<65	100	270	1.530	1.915	1.990	730	2.365	4.080
>=65	136	440	1.420	1.930	2.009	851	2.440	5.040
Sexo								
Mujer	88	270	1.525	1.970	2.022	746	2.420	4.260
Hombre	148	440	1.410	1.910	1.988	833	2.360	5.040
Localización tumor								
Derecho	102	630	1.510	1.950	1.994	726	2.310	4.080
Izquierdo	130	270	1.450	1.905	1.975	825	2.450	5.040
Estadio								
T1-T2-T3	160	270	1.485	1.935	2.017	832	2.425	5.040
T4	76	440	1.450	1.855	1.966	732	2.385	3.920
Ganglios regionales positivos								
0	68	270	1.440	1.955	1.985	840	2.410	4.140
>0	168	440	1.500	1.915	2.007	786	2.400	5.040
CEA								
<=5	128	270	1.500	1.965	2.076	833	2.455	5.040
>5	42	970	1.400	1.680	1.956	756	2.430	3.880
Fenómeno budding								
Ausente	69	500	1.580	2.080	2.122	736	2.450	4.080
Presente	161	270	1.420	1.850	1.960	829	2.390	5.040

Infiltrado inflamatorio peritumoral (IIP)								
No	66	440	1.430	1.975	1.968	762	2.550	3.700
Leve	74	270	1.500	1.910	2.084	912	2.550	5.040
Moderado/Intenso	71	500	1.400	1.910	1.982	792	2.350	4.250
Infiltrado linfoplasmocelular casquete peritumoral (ILP-CP)								
No	76	440	1.465	2.000	2.036	802	2.595	3.920
Leve	83	270	1.390	1.910	2.004	813	2.380	4.260
Moderado/Intenso	45	500	1.390	1.760	2.030	961	2.430	5.040
Infiltrado linfoplasmocelular respuesta linfoide Crohn-like (ILP-RLCL)								
No	125	440	1.400	1.900	1.965	799	2.450	4.260
Leve	35	830	1.510	2.080	2.128	767	2.600	3.920
Moderado/Intenso	45	270	1.370	1.970	2.100	988	2.330	5.040
Infiltrado linfoplasmocelular linfocitos infiltrantes de tumor (ILP-LIT)								
No	163	270	1.430	1.910	2.012	820	2.510	4.260
Sí	34	500	1.350	2.065	2.057	834	2.460	4.250
Pocos o moderados	31	500	1.350	2.060	2.088	844	2.550	4.250
Marcados	3	830	830	2.090	1.733	788	2.280	2.280
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: casquete peritumoral (IPMN-CP)								
No	146	270	1.450	1.970	2.052	834	2.560	4.260
Leve	24	500	1.245	1.775	1.735	628	2.065	3.250
Leve-Mod/Mod./Intenso	31	970	1.450	1.910	2.179	959	2.460	5.040
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: reacción abscesificada fisurizada Crohn-like (IPMN-RAFCL)								
No	159	270	1.500	1.970	2.089	850	2.600	5.040
Sí	31	500	1.250	1.560	1.804	844	2.400	4.080
Infiltrado macrófagos (IM)								
No	167	270	1.500	1.970	2.070	842	2.560	4.260
Sí	29	1.060	1.400	1.560	1.905	837	2.200	5.040
Leve	20	1.060	1.395	1.585	1.978	963	2.290	5.040
Moderado/Intenso	9	1.260	1.450	1.560	1.742	453	2.200	2.400

Tabla 15. Comparación de la concentración de linfocitos antes de la cirugía.

En la figura 14 se muestran los cocientes estimados (y sus IC al 95% asociados) de las concentraciones medias (geométricas) de linfocitos que permiten comparar diferentes grupos de pacientes según las características de interés.

No se observan diferencias significativas en la concentración media de linfocitos antes de la cirugía entre ningún grupo de pacientes definidos por las variables consideradas, ya que en todos los casos los cocientes de las medias (geométricas) están alrededor de la unidad (y por lo tanto no podemos aceptar que son significativamente distintas). Únicamente rozan la significación la presencia de *budding* (p-valor = 0,080) o la presencia de infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: reacción abscesificada fisurizada Crohn-like (IPMN-RAFCL) (p-valor = 0,090).

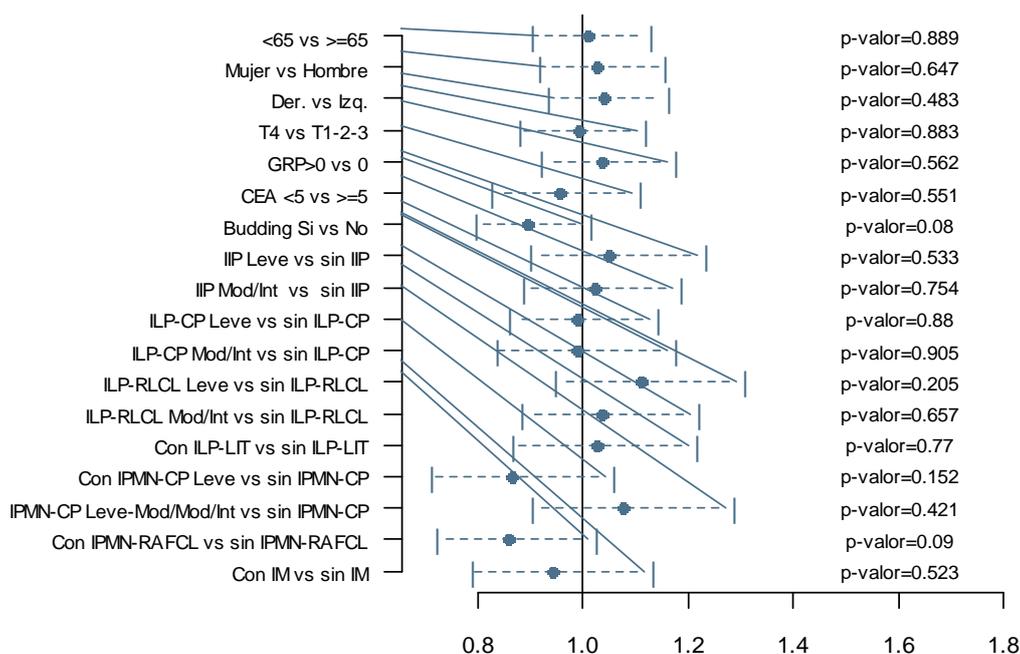


Figura 14. Comparación de la concentración de linfocitos antes de la cirugía.

3.2.2. Diferencias en la concentración de linfocitos después de la cirugía

Vamos a analizar el efecto de diferentes características clínicas, patológicas o moleculares de interés en la concentración de linfocitos de los pacientes después de la cirugía. En la tabla 16 podemos ver un resumen de los valores observados en los diferentes grupos de pacientes.

	n	Mínimo	P25	P50	Media	DT	P75	Máximo
Total	236	650	1.720	2.165	2.294	847	2.750	5.430
Edad								
<65	100	790	1.775	2.185	2.389	856	2.875	4.780
>=65	136	650	1.685	2.085	2.224	837	2.615	5.430
Sexo								
Mujer	88	980	1.810	2.100	2.280	716	2.790	4.460
Hombre	148	650	1.685	2.185	2.302	919	2.740	5.430
Localización tumor								
Derecho	102	810	1.780	2.200	2.273	784	2.660	5.370
Izquierdo	130	650	1.690	2.085	2.290	900	2.750	5.430
Estadio								
T1-T2-T3	160	650	1.725	2.190	2.314	871	2.720	5.430
T4	76	870	1.715	2.115	2.252	799	2.795	4.670
Ganglios regionales positivos								
0	68	1030	1.870	2.200	2.400	794	2.790	4.780
>0	168	650	1.670	2.090	2.251	866	2.720	5.430
CEA								
<=5	128	870	1.720	2.200	2.328	854	2.750	5.430
>5	42	650	1.600	1.930	2.097	859	2.330	4.780

RESULTADOS

Fenómeno <i>budding</i>								
Ausente	69	650	1.900	2.210	2.424	856	2.880	5.370
Presente	161	790	1.690	2.130	2.238	829	2.680	5.430
Infiltrado inflamatorio peritumoral (IIP)								
No	66	810	1.660	2.055	2.256	859	2.780	4.670
Leve	74	790	1.900	2.205	2.350	833	2.750	5.370
Moderado/Intenso	71	650	1.700	2.170	2.285	879	2.740	5.430
Infiltrado linfoplasmocelular casquete peritumoral (ILP-CP)								
No	76	810	1.695	2.275	2.345	892	2.840	4.670
Leve	83	790	1.800	2.170	2.270	791	2.590	5.370
Moderado/Intenso	45	650	1.630	2.150	2.308	993	2.660	5.430
Infiltrado linfoplasmocelular respuesta linfoide Crohn-like (ILP-RLCL)								
No	125	790	1.700	2.170	2.316	867	2.790	5.430
Leve	35	870	1.620	2.110	2.268	924	2.550	5.370
Moderado/Intenso	45	650	1.860	2.210	2.307	858	2.650	4.780
Infiltrado linfoplasmocelular linfocitos infiltrantes de tumor (ILP-LIT)								
No	163	790	1.700	2.170	2.261	815	2.750	4.780
Sí	34	650	1.630	2.255	2.495	1.148	2.910	5.430
Pocos o moderados	31	650	1.630	2.340	2.547	1.179	3.200	5.430
Marcados	3	1350	1.350	1.880	1.960	654	2.650	2.650
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: casquete peritumoral (IPMN-CP)								
No	146	650	1.710	2.190	2.342	919	2.810	5430
Leve	24	790	1.485	2.035	1.945	613	2.250	3590
Leve-Mod/Mod./Intenso	31	1060	1.930	2.250	2.448	800	3.100	4780
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: reacción abscesificada fisurizada Crohn-like (IPMN-RAFCL)								
No	159	790	1.700	2.210	2.320	868	2.790	5.430
Sí	31	650	1.540	2.050	2.202	961	2.550	4.780
Infiltrado macrófagos (IM)								
No	167	650	1.710	2.210	2.319	900	2.780	5.430
Sí	29	1.210	1.700	2.170	2.331	813	2.800	4.460
Leve	20	1.210	1.650	2.170	2.369	882	2.730	4.460
Moderado/Intenso	9	1.240	1.930	2.150	2.247	677	2.800	3.200

Tabla 16. Comparación de la concentración de linfocitos después de la cirugía.

En la figura 15 se muestran los cocientes estimados (y sus IC al 95% asociados) de las concentraciones medias de linfocitos que permiten comparar diferentes grupos de pacientes según las características de interés.

No se detectan diferencias estadísticamente significativas, aunque las diferencias respecto al valor de CEA (p-valor = 0,073) y respecto al valor de infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: casquete peritumoral (IPMN-CP) (p-valor = 0,062) rozan la significación.

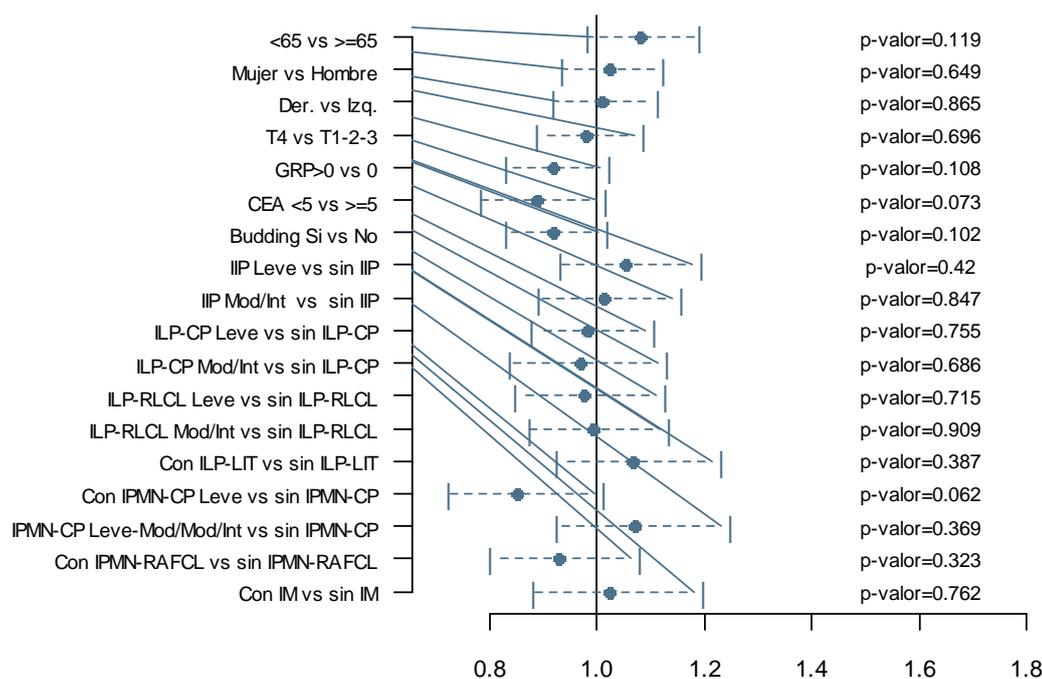


Figura 15. Comparación de la concentración de linfocitos después de la cirugía.

1.3.2.3. Diferencias en la concentración de linfocitos después de la quimioterapia adyuvante

Vamos a analizar el efecto de diferentes características clínicas, patológicas o moleculares de interés en la concentración de linfocitos de los pacientes después de la QT. La tabla 17 muestra un resumen de los valores observados en los diferentes grupos de pacientes.

	n	Mínimo	P25	P50	Media	DT	P75	Máximo
Total	236	240	1.545	1.925	2.116	998	2.455	10.570
Edad								
<65	100	280	1.600	1.940	2.123	778	2.495	4.620
>=65	136	240	1.470	1.925	2.111	1.136	2.435	10.570
Sexo								
Mujer	88	280	1.575	1.900	1.957	638	2.295	4.080
Hombre	148	240	1.535	1.980	2.210	1.152	2.555	10.570
Localización tumor								
Derecho	102	570	1.560	1.965	2.064	744	2.340	4.570
Izquierdo	130	240	1.540	1.925	2.167	1.170	2.520	10.570
Estadio								
T1-T2-T3	160	600	1.580	1.975	2.192	1.084	2.470	10.570
T4	76	240	1.465	1.775	1.955	768	2.420	3.980
Ganglios regionales positivos								
0	68	990	1.600	1.880	2.210	919	2.510	4.910
>0	168	240	1.535	1.945	2.078	1.029	2.435	10.570
CEA								
<=5	128	280	1.575	1.990	2.126	809	2.500	4.900
>5	42	240	1.430	1.745	1.908	874	2.270	4.620

Fenómeno <i>budding</i>								
Ausente	69	570	1.630	1.970	2.183	1.233	2.420	10.570
Presente	161	240	1.540	1.910	2.096	893	2.480	4.910
Infiltrado inflamatorio peritumoral (IIP)								
No	66	280	1.500	1.975	2.099	868	2.470	4.570
Leve	74	240	1.560	1.955	2.173	1.329	2.470	10.570
Moderado/Intenso	71	710	1.550	1.910	2.095	786	2.420	4.910
Infiltrado linfoplasmocelular casquete peritumoral (ILP-CP)								
No	76	240	1.570	2.005	2.105	863	2.520	4.570
Leve	83	570	1.560	1.970	2.090	842	2.410	4.910
Moderado/Intenso	45	710	1.490	1.780	2.102	890	2.450	4.900
Infiltrado linfoplasmocelular respuesta linfoide Crohn-like (ILP-RLCL)								
No	125	280	1.490	1.970	2.095	863	2.470	4.570
Leve	35	240	1.600	2.030	2.033	696	2.420	4.080
Moderado/Intenso	45	710	1.540	1.870	2.165	949	2.550	4.910
Infiltrado linfoplasmocelular linfocitos infiltrantes de tumor (ILP-LIT)								
No	163	240	1.560	1.970	2.096	861	2.470	4.910
Sí	34	710	1.460	1.755	2.000	734	2.290	4.250
Pocos o moderados	31	710	1.460	1.790	2.035	749	2.640	4.250
Marcados	3	1.180	1.180	1.550	1.630	495	2.160	2.160
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: casquete peritumoral (IPMN-CP)								
No	146	240	1.520	1.975	2.105	865	2.550	4.570
Leve	24	570	1.515	1.805	1.844	629	2.150	3.590
Leve-Mod/Mod./Intenso	31	1.200	1.590	2.190	2.278	973	2.480	4.910
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: reacción abscesificada fisurizada Crohn-like (IPMN-RAFCL)								
No	159	280	1.540	2.000	2.094	830	2.470	4.900
Sí	31	240	1.490	1.780	2.034	962	2.420	4.910
Infiltrado macrófagos (IM)								
No	167	240	1.530	1.970	2.082	854	2.480	4.620
Sí	29	1.270	1.620	1.930	2.279	939	2.640	4.910
Leve	20	1.270	1.785	2.030	2.409	1.038	2.670	4.910
Moderado/Intenso	9	1.420	1.590	1.780	1.991	627	2.280	3.100

Tabla 17. Comparación de la concentración de linfocitos después de la quimioterapia.

En la figura 16 se muestran los cocientes estimados (y sus IC al 95% asociados) de las concentraciones medias de linfocitos que permiten comparar diferentes grupos de pacientes según las características de interés.

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos definidos por los factores considerados, aunque las diferencias respecto a los valores de pT (p-valor = 0,050) y CEA (p-valor = 0,067) rozan la significación estadística.

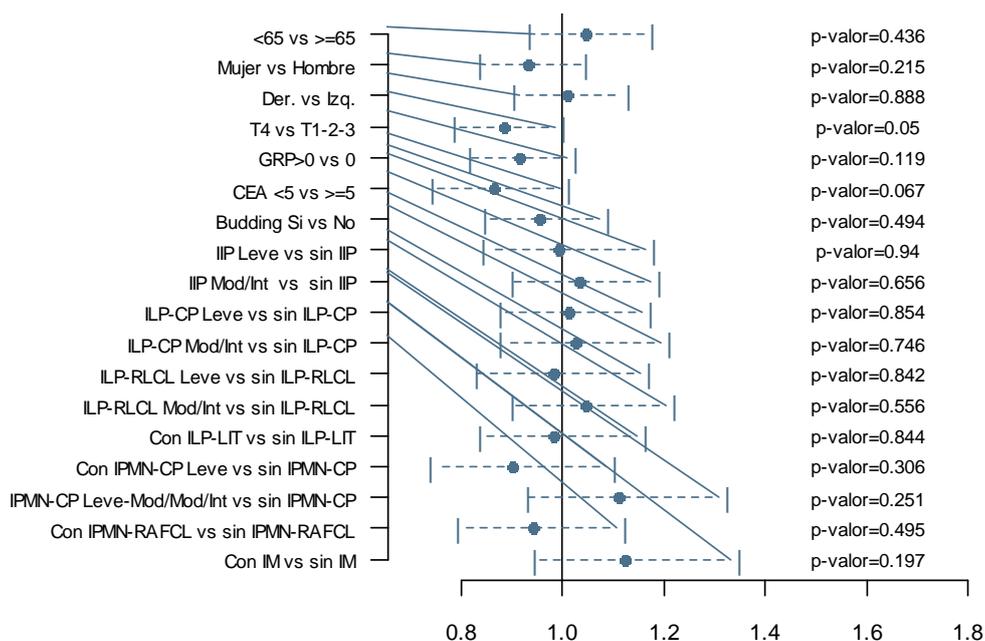


Figura 16. Comparación de la concentración de linfocitos después de la quimioterapia.

1.3.2.4. Evolución de la concentración de linfocitos

En las tablas 8, 9 y 10 hemos visto un incremento en las concentraciones medias (y medianas) tras la cirugía que desaparece tras la QT adyuvante, pasando de 2.001 linfocitos/mcL de media (1.925 de mediana) antes de la cirugía, a 2.294 linfocitos/mcL de media (2.165 de mediana) después de la cirugía, y 2.116 linfocitos/mcL de media (1.925 de mediana) después de la QT adyuvante. En la tabla 18 se muestra una descripción de las variaciones observadas respecto al valor inicial (previo a la cirugía) en los 236 pacientes incluidos en el estudio, con incrementos en el 66,1% de los pacientes tras la cirugía y en el 53,0% de los pacientes tras la QT adyuvante.

	Post-Qx	%	Post-Qt	%
Decrece	78	33,1%	107	45,3%
Más del 50%	2	0,8%	7	3,0%
Entre el 50 y el 25%	23	9,7%	35	14,8%
Menos de un 25%	53	22,5%	65	27,5%
Se queda igual	2	0,8%	4	1,7%
Crece	156	66,1%	125	53,0%
Menos de un 25%	70	29,7%	50	21,2%
Entre el 25% y el 50%	38	16,1%	36	15,3%
Más de un 50%	48	20,3%	39	16,5%

Tabla 18. Variación en la concentración de linfocitos respecto al valor previo a la cirugía.

La figura 17 muestra la distribución de los valores de la concentración de linfocitos para las tres referencias temporales consideradas (izquierda), y las medias (geométricas) con sus intervalos de confianza asociados (derecha) para los 236 pacientes incluidos en el estudio.

Para evaluar la significación de los descensos observados se han aplicado pruebas t de Student de comparación de muestras emparejadas sobre las concentraciones de los pacientes (en escala log2) para cada par de referencias temporales, cuyos p-valores se muestran también en la figura 18. Tenemos un incremento medio tras la cirugía del 16,9% (IC95% 11,0-23,1%) respecto al valor registrado antes de la cirugía, que es estadísticamente muy significativo (p-valor < 0,001). Tras la QT adyuvante se observa un descenso medio del 10,2% (IC95% 5,7-14,5%) (p-valor < 0,001) respecto al valor posterior a la cirugía, mientras que el incremento medio respecto al valor anterior a la cirugía no es significativo (p-valor = 0,107).

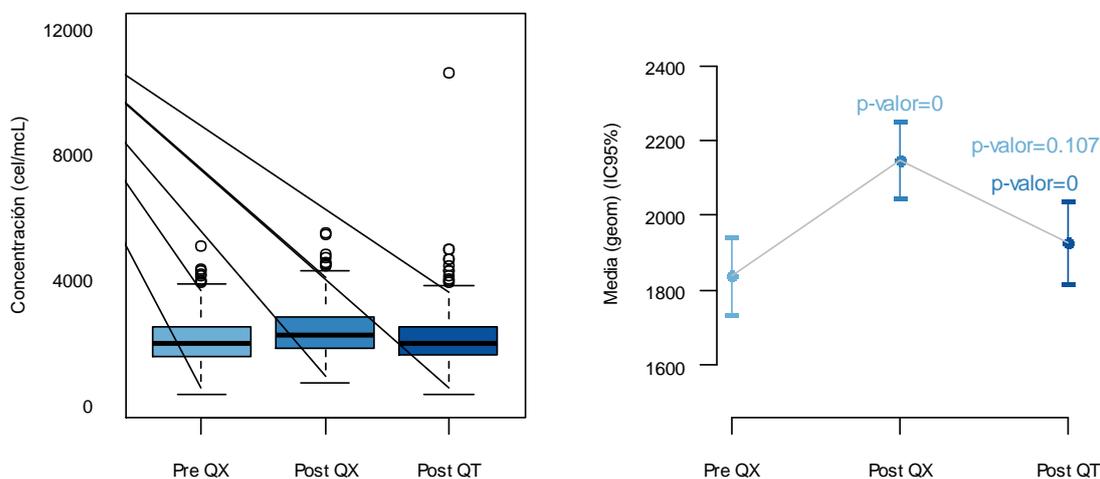


Figura 17. Evolución de la concentración de linfocitos.

Como hemos visto en la figura 17, se produce un incremento muy importante en la concentración de linfocitos tras la cirugía estimado en un 16,9% (IC95% 11,0-23,1%). Vamos a analizar el efecto de los diferentes factores de interés respecto a este descenso.

En la figura 18 podemos ver que el incremento en la concentración de linfocitos tras la cirugía es muy significativo para casi todos los grupos de pacientes definidos por los factores considerados, con los p-valores asociados que se muestran a la izquierda. Únicamente tenemos incrementos no significativos en los pacientes con CEA mayor de 5, con ILP-RLCL o con IPMN-CP leve, aunque el tamaño muestral es muy reducido en estos casos y las estimaciones poco precisas. También podemos ver que únicamente tenemos diferencias en los incrementos que rozan la significación estadística entre los pacientes con algún ganglio regional positivos respecto a los que no tienen ninguno (p-valor = 0,058).

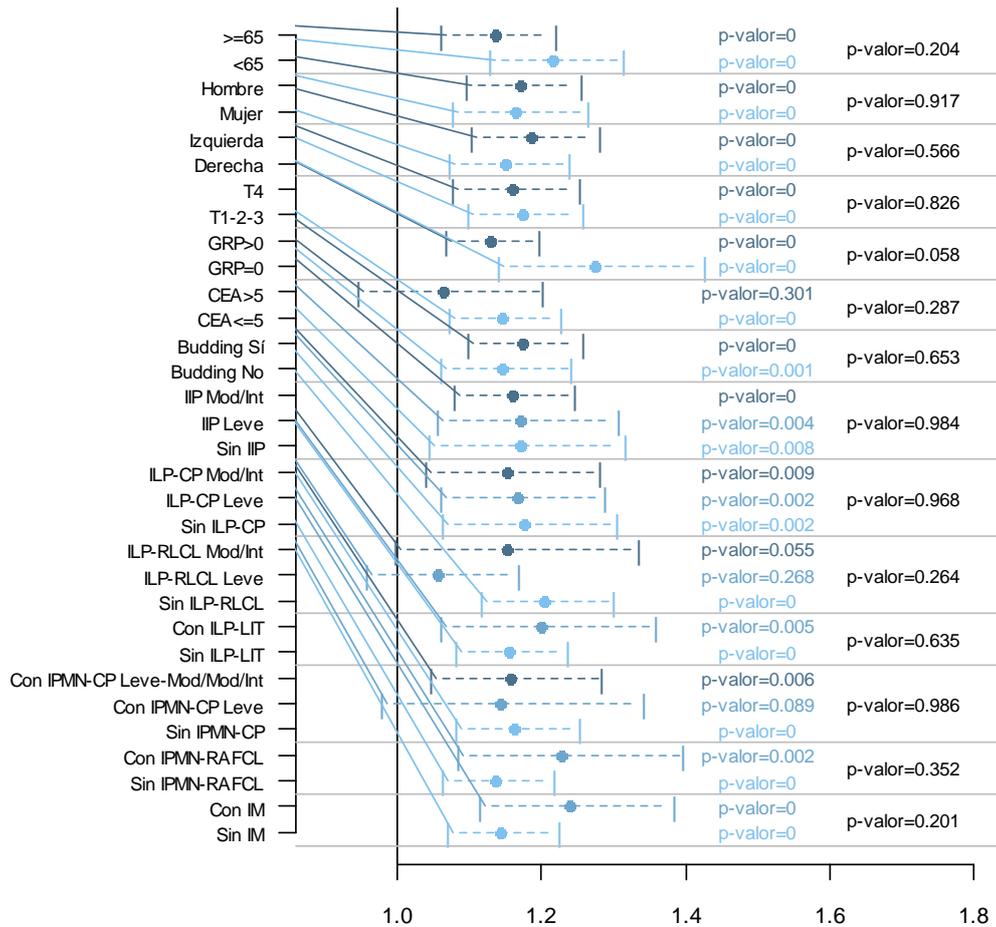


Figura 18. Comparación del incremento en la concentración de linfocitos tras la cirugía.

También hemos visto en la figura 17 que se produce un descenso estimado en la concentración de linfocitos tras la QT del 10,2% (IC95% 5,7-14,5%) respecto al valor posterior a la cirugía (p-valor < 0,001). Vamos a analizar el efecto de los diferentes factores de interés respecto a este descenso.

En la figura 19 podemos ver que la reducción de la concentración de linfocitos tras la QT es muy significativa para la mayoría de grupos de pacientes definidos por los factores considerados. También podemos ver que, si comparamos los descensos producidos tras la QT respecto a los valores observados tras la cirugía, no detectamos diferencias significativas para ninguna de las variables consideradas, aunque las diferencias respecto al sexo (p-valor = 0,056) y estadio T (p-valor = 0,058) rozan la significación estadística.

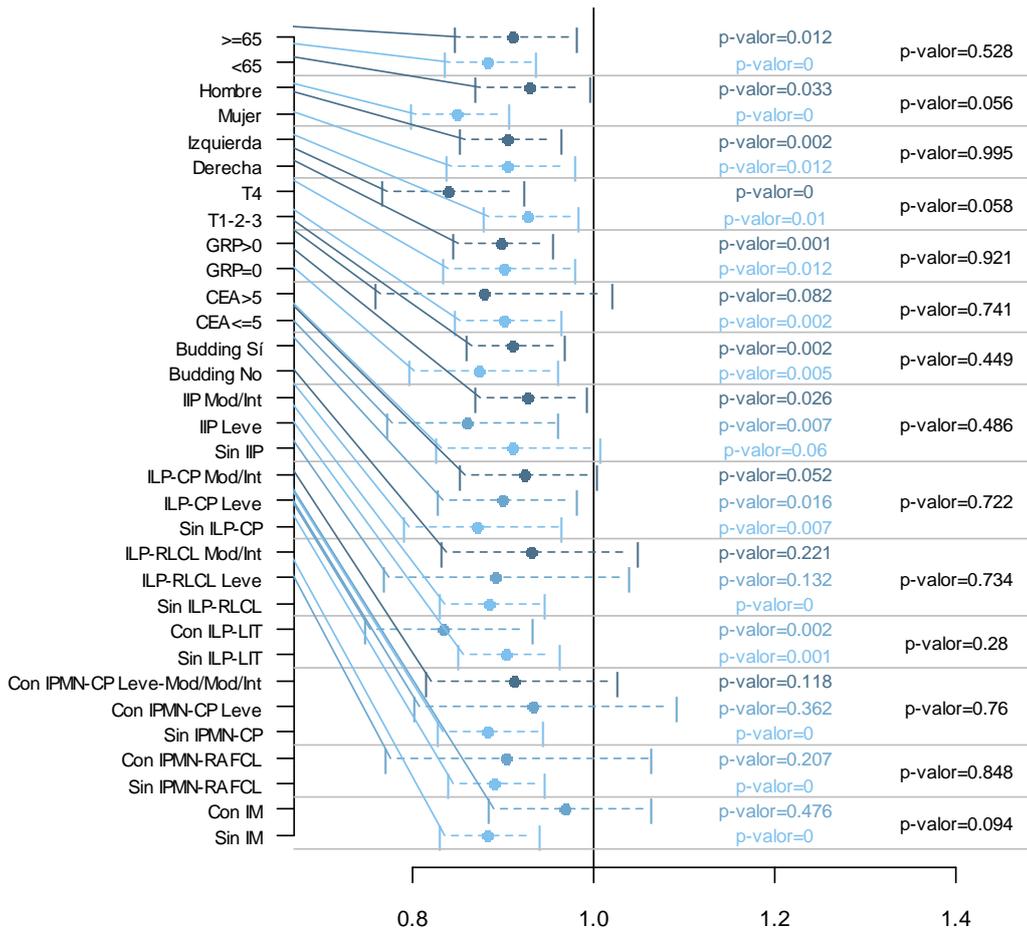


Figura 19. Comparación del descenso en la concentración de linfocitos tras la quimioterapia.

3.3. Concentración de monocitos

La fila superior de la figura 20 muestra los histogramas asociados a la distribución de la concentración de monocitos para las tres referencias temporales consideradas (antes de la cirugía, después de la cirugía y después de la QT adyuvante). Para las tres distribuciones rechazamos la normalidad (p -valor $< 0,001$ en todos los casos) debido a la presencia de pacientes con concentraciones mucho mayores que el resto.

La fila inferior de la figura 21 muestra la distribución de las variables transformadas (aplicando un cambio de escala logarítmico de base 2), logrando distribuciones algo más próximas a la normal en alguna de ellas (p -valor = 0,072, p -valor $< 0,001$ y p -valor $< 0,001$ respectivamente), aunque la presencia de algunos valores anómalos hace que no podamos aceptar la normalidad para los valores transformados tras la cirugía y tras la QT adyuvante.

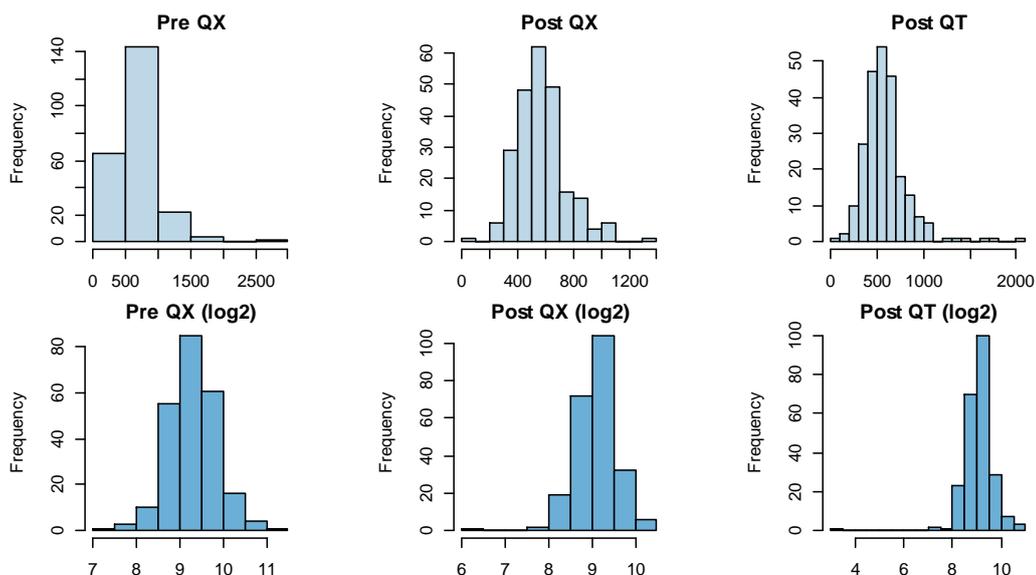


Figura 20. Distribución de la concentración de monocitos en las tres referencias temporales.

3.3.1. Diferencias en la concentración de monocitos previa a la cirugía

En primer lugar, vamos a analizar el efecto de diferentes características clínicas, patológicas o moleculares de interés en la concentración de monocitos de los pacientes antes de la cirugía. En la tabla 19 podemos ver un resumen de los valores observados en los diferentes grupos de pacientes.

	n	Mínimo	P25	P50	Media	DT	P75	Máximo
Total	236	150	500	640	684	295	810	2.770
Edad								
<65	100	150	480	645	677	281	805	1.610
>=65	136	200	500	640	690	306	810	2.770
Sexo								
Mujer	88	150	495	640	695	351	820	2.770
Hombre	148	200	500	645	678	257	810	1.750
Localización tumor								
Derecho	102	330	520	685	721	277	850	1.670
Izquierdo	130	150	470	605	659	309	790	2.770
Estadio								
T1-T2-T3	160	150	470	610	661	295	770	2.770
T4	76	300	515	695	733	292	840	1.750
Ganglios regionales positivos								
0	68	150	545	680	767	386	920	2.770
>0	168	222	470	630	651	243	795	1.750
CEA								
<=5	128	150	470	610	632	213	765	1.250
>5	42	290	510	670	732	317	850	1.670
Fenómeno budding								
Ausente	69	200	550	670	757	357	880	2.770
Presente	161	150	460	630	653	257	790	1.750
Infiltrado inflamatorio peritumoral (IIP)								
No	66	270	500	655	663	218	780	1.390

Leve	74	150	500	630	671	278	800	1.750
Moderado/Intenso	71	200	500	650	723	373	850	2.770
Infiltrado linfoplasmocelular casquete peritumoral (ILP-CP)								
No	76	270	490	650	656	216	785	1.390
Leve	83	150	500	650	686	284	810	1.750
Moderado/Intenso	45	200	520	610	732	415	820	2.770
Infiltrado linfoplasmocelular respuesta linfoide Crohn-like (ILP-RLCL)								
No	125	270	500	650	662	221	770	1.390
Leve	35	222	500	620	682	293	850	1.610
Moderado/Intenso	45	150	500	670	746	443	850	2.770
Infiltrado linfoplasmocelular linfocitos infiltrantes de tumor (ILP-LIT)								
No	163	150	490	650	682	305	790	2.770
Sí	34	200	510	660	701	280	850	1.670
Pocos o moderados	31	200	520	670	686	224	850	1.060
Marcados	3	400	400	510	860	704	1.670	1.670
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: casquete peritumoral (IPMN-CP)								
No	146	150	500	655	678	262	790	1.750
Leve	24	200	415	620	613	226	765	1.060
Leve-Mod./Mod./Intenso	31	340	500	610	710	269	880	1.370
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: reacción abscesificada fisurizada Crohn-like (IPMN-RAFCL)								
No	159	150	500	650	668	245	790	1.670
Sí	31	200	500	670	783	491	990	2.770
Infiltrado macrófagos (IM)								
No	167	150	470	630	659	258	780	1.750
Sí	29	400	600	700	840	456	990	2.770
Leve	20	400	560	690	820	504	930	2.770
Moderado/Intenso	9	500	600	730	884	350	1.150	1.370

Tabla 19. Comparación de la concentración de monocitos antes de la cirugía.

En la figura 21 se muestran los cocientes estimados (y sus IC al 95% asociados) de las concentraciones medias (geométricas) de monocitos que permiten comparar diferentes grupos de pacientes según las características de interés.

Observamos diferencias significativas entre los pacientes según localización del tumor (p -valor = 0,037), ya que los pacientes con localización derecha presentan un valor medio un 11,4% superior (IC95% 0,6-23,3%) a los de localización izquierda. También observamos diferencias significativas entre los pacientes según estadio T (p -valor = 0,034), ya que los pacientes con T4 presentan un valor medio un 12,3% superior (IC95% 0,9-25,0%) a los que presentan T1-2-3. Otra característica para la que observamos diferencias significativas es la presencia de infiltrado de macrófagos (p -valor = 0,006), ya que los pacientes con infiltrado presentan un valor medio un 24,2% superior (IC95% 6,4-45,0%) a los que no lo presentan. También observamos diferencias significativas entre los pacientes según presencia de ganglios regionales positivos (p -valor = 0,039), ya que los pacientes con algún ganglio presentan un valor medio un 12,1% inferior (IC95% 0,7-22,1%) a los que no presentan ningún ganglio. Por último, tenemos diferencias significativas según la presencia del fenómeno *budding* (p -valor = 0,011), con un valor medio un 13,3% inferior (IC95% 3,2-22,3%) de los pacientes que lo presentan respecto a los que no lo presentan. También vemos que las diferencias en relación al valor de CEA rozan la significación estadística (p -valor = 0,062).

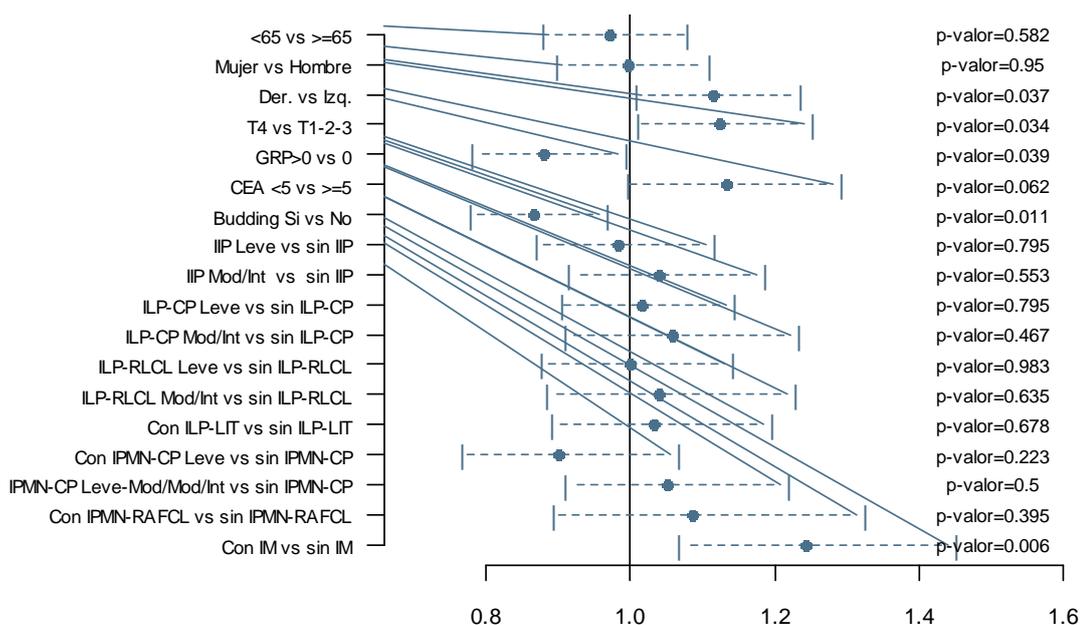


Figura 21. Comparación de la concentración de monocitos antes de la cirugía.

3.3.2. Diferencias en la concentración de monocitos después de la cirugía

Vamos a analizar el efecto de diferentes características clínicas, patológicas o moleculares de interés en la concentración de monocitos de los pacientes después de la cirugía. En la tabla 20 podemos ver un resumen de los valores observados en los diferentes grupos de pacientes.

	n	Mínimo	P25	P50	Media	DT	P75	Máximo
Total	236	70	465	560	579	178	685	1.330
Edad								
<65	100	300	430	530	554	159	670	1.080
>=65	136	70	490	570	598	189	700	1.330
Sexo								
Mujer	88	220	415	525	545	169	655	1.100
Hombre	148	70	495	570	600	180	695	1.330
Localización tumor								
Derecho	102	250	490	550	589	169	690	1.090
Izquierdo	130	70	440	560	572	186	680	1.330
Estadio								
T1-T2-T3	160	70	485	560	583	167	680	1.080
T4	76	260	425	530	572	200	690	1.330
Ganglios regionales positivos								
0	68	70	500	565	590	184	685	1.080
>0	168	220	460	550	575	176	685	1.330
CEA								
<=5	128	70	460	560	569	171	680	1.100
>5	42	280	430	535	584	209	700	1.090

RESULTADOS

Fenómeno <i>budding</i>								
Ausente	69	260	490	560	602	180	700	1.090
Presente	161	70	460	560	572	178	680	1.330
Infiltrado inflamatorio peritumoral (IIP)								
No	66	320	460	545	578	177	680	1.080
Leve	74	70	490	605	613	194	700	1.330
Moderado/Intenso	71	220	470	540	558	162	680	1.040
Infiltrado linfoplasmocelular casquete peritumoral (ILP-CP)								
No	76	320	445	545	571	174	680	1.080
Leve	83	70	490	600	610	190	700	1.330
Moderado/Intenso	45	250	500	540	562	168	680	1.040
Infiltrado linfoplasmocelular respuesta linfoide Crohn-like (ILP-RLCL)								
No	125	300	480	560	586	163	680	1.100
Leve	35	220	410	590	579	196	700	1.040
Moderado/Intenso	45	70	480	540	587	212	690	1.330
Infiltrado linfoplasmocelular linfocitos infiltrantes de tumor (ILP-LIT)								
No	163	70	470	570	593	187	690	1.330
Sí	34	250	500	540	559	140	650	820
Pocos o moderados	31	250	500	550	568	142	700	820
Marcados	3	380	380	470	460	75	530	530
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: casquete peritumoral (IPMN-CP)								
No	146	70	470	560	588	184	690	1.330
Leve	24	250	455	510	541	148	625	870
Leve-Mod/Mod./Intenso	31	280	500	570	609	185	710	1.040
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: reacción abscesificada fisurizada Crohn-like (IPMN-RAFCL)								
No	159	70	480	570	586	171	690	1.100
Sí	31	280	440	540	575	220	690	1.330
Infiltrado macrófagos (IM)								
No	167	70	470	560	586	187	690	1.330
Sí	29	400	500	570	599	136	690	890
Leve	20	400	500	565	586	136	685	890
Moderado/Intenso	9	420	510	690	629	139	710	820

Tabla 20. Comparación de la concentración de monocitos después de la cirugía.

En la figura 22 se muestran los cocientes estimados (y sus IC al 95% asociados) de las concentraciones medias de monocitos que permiten comparar diferentes grupos de pacientes según las características de interés.

En este caso detectamos diferencias estadísticamente significativas según sexo del paciente (p -valor = 0,038), ya que la concentración media de monocitos tras la cirugía de las mujeres es un 8,7% inferior a los hombres (IC95% 0,5-16,3%).

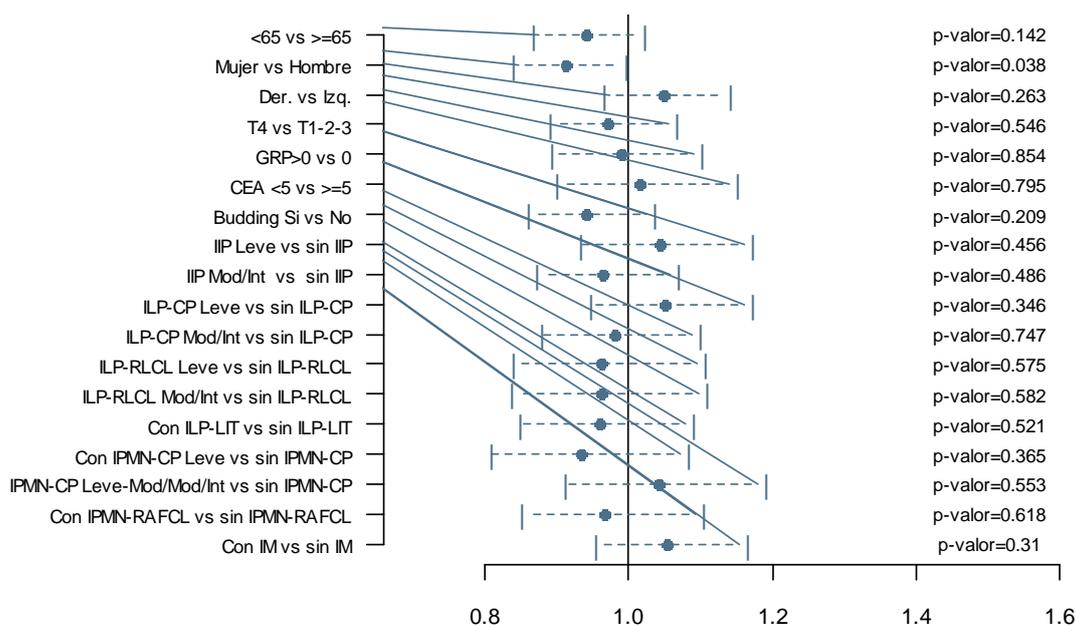


Figura 22. Comparación de la concentración de monocitos después de la cirugía.

3.3.3. Diferencias en la concentración de monocitos después de la quimioterapia adyuvante

Vamos a analizar el efecto de diferentes características clínicas, patológicas o moleculares de interés en la concentración de monocitos de los pacientes después de la QT. La tabla 21 muestra un resumen de los valores observados en los diferentes grupos de pacientes.

	n	Mínimo	P25	P50	Media	DT	P75	Máximo
Total	236	10	450	550	592	242	690	2.040
Edad								
<65	100	260	445	555	578	197	690	1.440
>=65	136	10	450	550	602	271	690	2.040
Sexo								
Mujer	88	240	400	500	527	211	585	1.620
Hombre	148	10	490	610	630	252	710	2.040
Localización tumor								
Derecho	102	160	450	570	601	202	710	1.440
Izquierdo	130	10	440	550	580	268	660	2.040
Estadio								
T1-T2-T3	160	240	465	580	613	248	690	2.040
T4	76	10	420	520	546	225	620	1.620
Ganglios regionales positivos								
0	68	280	465	570	582	165	665	1.070
>0	168	10	450	550	596	268	690	2.040
CEA								
<=5	128	160	450	570	590	225	690	1.620
>5	42	10	440	540	590	303	690	2.040

Fenómeno <i>budding</i>								
Ausente	69	160	480	610	624	228	710	1.740
Presente	161	10	450	540	579	251	670	2.040
Infiltrado inflamatorio peritumoral (IIP)								
No	66	240	430	560	560	175	670	1.030
Leve	74	10	470	560	631	331	710	2.040
Moderado/Intenso	71	280	470	550	593	204	690	1.440
Infiltrado linfoplasmocelular casquete peritumoral (ILP-CP)								
No	76	10	425	550	549	179	655	1.030
Leve	83	130	470	570	623	286	700	2.040
Moderado/Intenso	45	280	470	550	614	223	700	1.440
Infiltrado linfoplasmocelular respuesta linfoide Crohn-like (ILP-RLCL)								
No	125	240	460	570	599	242	690	2.040
Leve	35	10	410	570	591	263	710	1.320
Moderado/Intenso	45	130	460	550	581	209	680	1.440
Infiltrado linfoplasmocelular linfocitos infiltrantes de tumor (ILP-LIT)								
No	163	10	460	570	601	253	690	2.040
Sí	34	280	450	555	573	174	670	1.030
Pocos o moderados	31	280	450	560	580	175	670	1.030
Marcados	3	380	380	410	500	182	710	710
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: casquete peritumoral (IPMN-CP)								
No	146	10	450	570	595	252	690	2.040
Leve	24	280	410	510	565	248	640	1.440
Leve-Mod/Mod./Intenso	31	280	490	600	615	172	700	990
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: reacción abscesificada fisurizada Crohn-like (IPMN-RAFCL)								
No	159	160	460	570	600	236	690	2.040
Sí	31	10	440	540	571	270	660	1.440
Infiltrado macrófagos (IM)								
No	167	10	450	570	598	252	690	2.040
Sí	29	290	480	550	589	172	670	980
Leve	20	330	495	585	601	163	680	980
Moderado/Intenso	9	290	430	540	564	196	640	970

Tabla 21. Comparación de la concentración de monocitos después de la quimioterapia.

En la figura 23 se muestran los cocientes estimados (y sus IC al 95% asociados) de las concentraciones medias de monocitos que permiten comparar diferentes grupos de pacientes según las características de interés.

En este caso detectamos diferencias estadísticamente significativas según el sexo de los pacientes (p -valor = 0,005), ya que la concentración media de monocitos tras la QT adyuvante de las mujeres es un 14,5% inferior a la de los hombres (IC95% 4,7-23,3%). También detectamos diferencias según el estadio T del paciente (p -valor = 0,032), ya que la concentración media de monocitos tras la QT adyuvante de los pacientes con T4 es un 14,8% inferior a la de los pacientes con T1-2-3 (IC95% 1,4-26,4%). Podemos ver que la presencia del fenómeno *budding* (p -valor = 0,060) o la presencia de infiltrado linfoplasmocelular casquete peritumoral (ILP-CP) moderado / intenso respecto a la ausencia (p -valor = 0,085) rozan la significación estadística.

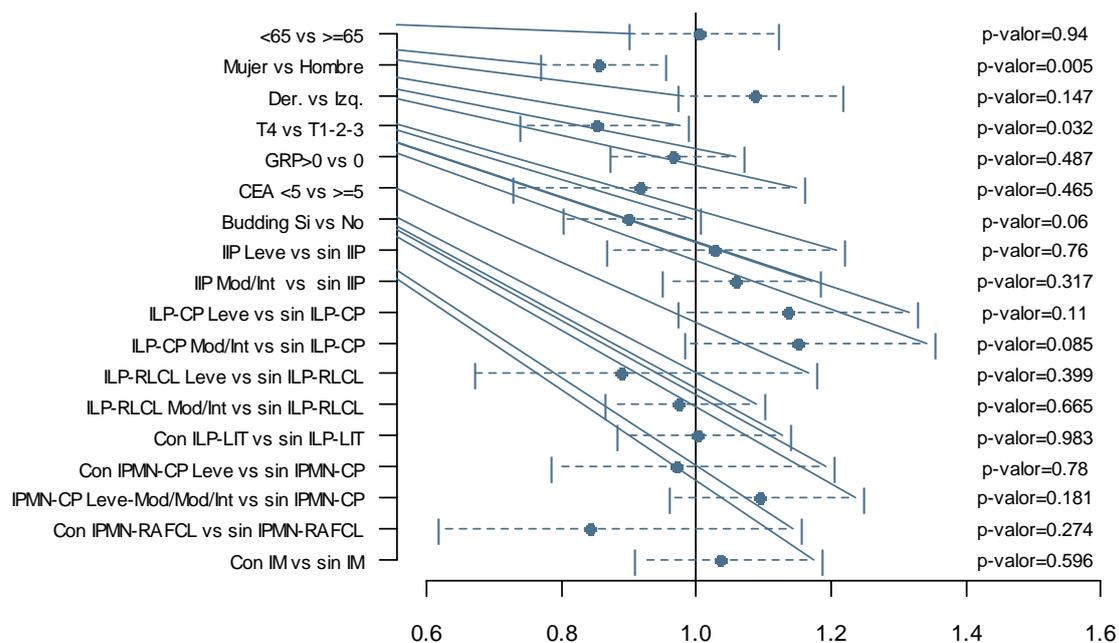


Figura 23. Comparación de la concentración de monocitos después de la quimioterapia.

3.3.4. Evolución de la concentración de monocitos

En las tablas 8, 9 y 10 hemos visto un descenso en las concentraciones medias (y medianas) tras la cirugía, llegando a valores que se mantienen tras la QT adyuvante, pasando de 684 monocitos/mcL de media (640 de mediana) antes de la cirugía, a 579 monocitos/mcL de media (560 de mediana) después de la cirugía, y 592 monocitos/mcL de media (550 de mediana) después de la QT adyuvante. En la tabla 22 se muestra una descripción de las variaciones observadas respecto al valor inicial (previo a la cirugía) en los 236 pacientes incluidos en el estudio, con descensos en el 64,0% de los pacientes tras la cirugía y en el 64,0% de los pacientes tras la QT adyuvante.

	Post QX	%	Post QT	%
Decrece	151	64,0%	151	64,0%
Más del 50%	15	6,4%	19	8,1%
Entre el 50 y el 25%	58	24,6%	61	25,8%
Menos de un 25%	78	33,1%	71	30,1%
Se queda igual	6	2,5%	7	3,0%
Crece	79	33,5%	78	33,1%
Menos de un 25%	43	18,2%	48	20,3%
Entre el 25% y el 50%	19	8,1%	10	4,2%
Más de un 50%	17	7,2%	20	8,5%

Tabla 22. Variación en la concentración de monocitos respecto al valor previo a la cirugía.

La figura 24 muestra la distribución de los valores de la concentración de monocitos para las tres referencias temporales consideradas (izquierda), y las medias (geométricas) con sus intervalos de confianza asociados (derecha) para los 236 pacientes incluidos en el estudio. Para evaluar la significación de los descensos observados se han aplicado pruebas t de Student de comparación de muestras emparejadas sobre las concentraciones de los pacientes (en escala

log2) para cada par de referencias temporales, cuyos p-valores se muestran también en la figura 25.

Tenemos un descenso medio tras la cirugía del 12,9% (IC95% 8,4-17,1%) respecto al valor registrado antes de la cirugía, que es estadísticamente muy significativo (p-valor < 0,001). Tras la QT adyuvante no se observan cambios significativos respecto al valor posterior a la cirugía (p-valor = 0,704), mientras que el descenso medio acumulado respecto al valor anterior a la cirugía es del 13,8% (IC95% 8,2-19,1%) (p-valor < 0,001).

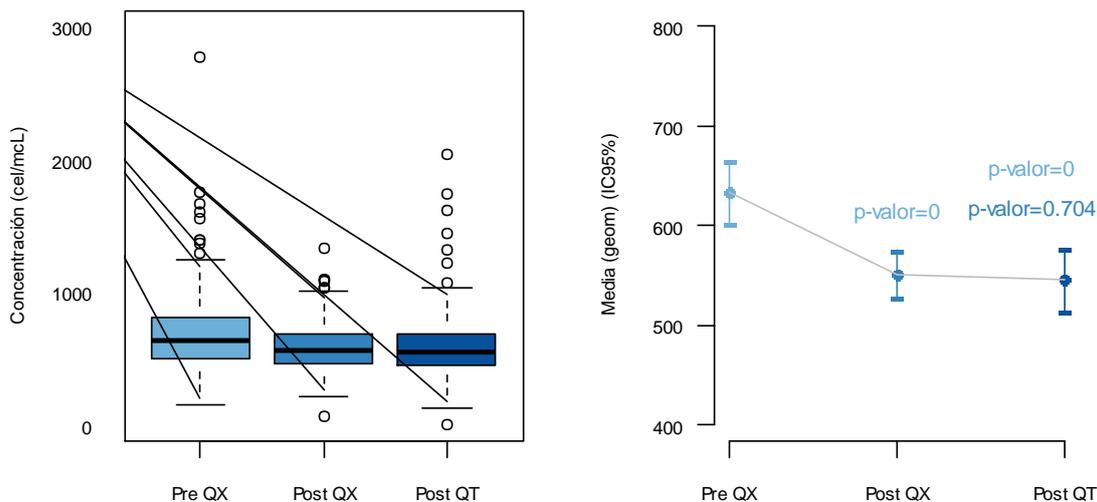


Figura 24. Evolución de la concentración de monocitos.

Como hemos visto en la figura 24, se produce un descenso muy importante en la concentración de monocitos tras la cirugía estimado en un 12,9% (IC95% 8,4-17,1%). Vamos a analizar el efecto de los diferentes factores de interés respecto a este descenso.

En la figura 25 podemos ver que el descenso en la concentración de monocitos tras la cirugía es muy significativo para prácticamente todos los grupos de pacientes definidos por los factores considerados, con los p-valores asociados que se muestran a la izquierda. También podemos ver que, si comparamos los descensos producidos tras la cirugía, existen diferencias significativas según estadio T de los pacientes (p-valor = 0,007), ya que mientras el descenso medio estimado en los pacientes con T4 fue del 21,0% (IC95% 14,2-27,2%), únicamente alcanzó el 8,7% (IC95% 3,0-14,2%) en los pacientes con T1-2-3. También se observan diferencias significativas en los descensos según la presencia de infiltrado macrófagos (p-valor = 0,034), con un descenso medio estimado del 23,3% (IC95% 10,7-34,1%) en los que lo presentan frente a un descenso medio estimado del 9,5% (IC95% 4,0-14,6%) en los que no.

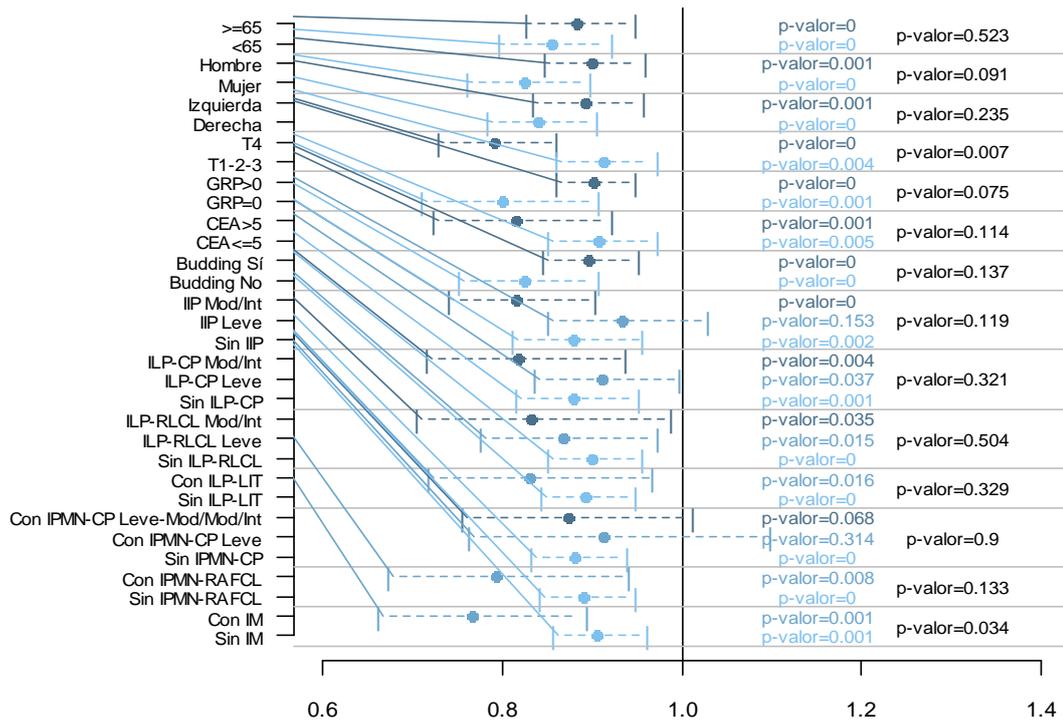


Figura 25. Comparación del incremento en la concentración de monocitos tras la cirugía.

También hemos visto en la figura 24 que el cambio en la concentración de monocitos tras la QT respecto al valor posterior a la cirugía no es significativo (p-valor = 0,704). En la figura 26 podemos ver que los cambios no son significativos para ninguno de los grupos de pacientes definidos por los factores de interés, ni entre los grupos entre sí.

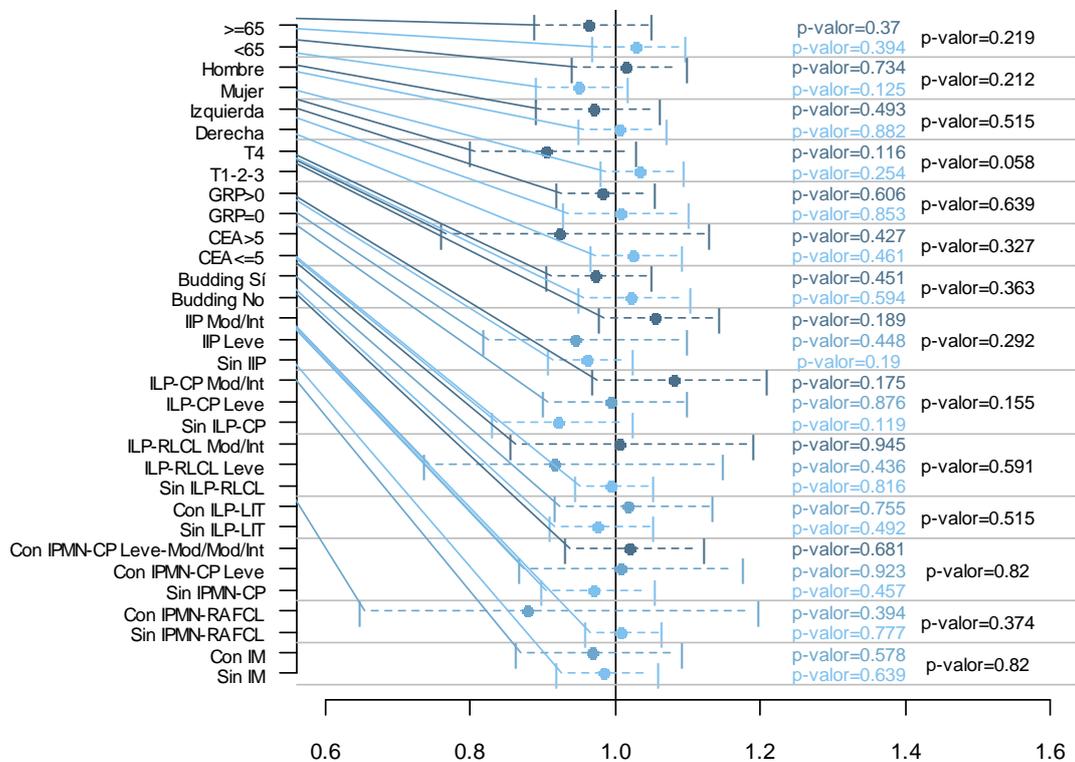


Figura 26. Comparación del descenso en la concentración de monocitos tras la quimioterapia.

3.4. Concentración de plaquetas

La fila superior de la figura 27 muestra los histogramas asociados a la distribución de la concentración de plaquetas para las tres referencias temporales consideradas (antes de la cirugía, después de la cirugía y después de la QT adyuvante). Para las tres distribuciones rechazamos la normalidad (p -valor $< 0,001$ en todos los casos) debido a la presencia de pacientes con concentraciones mucho mayores que el resto. La fila inferior de la figura 28 muestra la distribución de las variables transformadas (aplicando un cambio de escala logarítmico de base 2), logrando distribuciones más próximas a la normal (p -valor = 0,139, p -valor = 0,663 y p -valor $< 0,001$ respectivamente). Aunque la presencia de algunos valores anómalos hace que no podamos aceptar la normalidad para los valores posteriores a la QT adyuvante, su distribución es más próxima a esta.

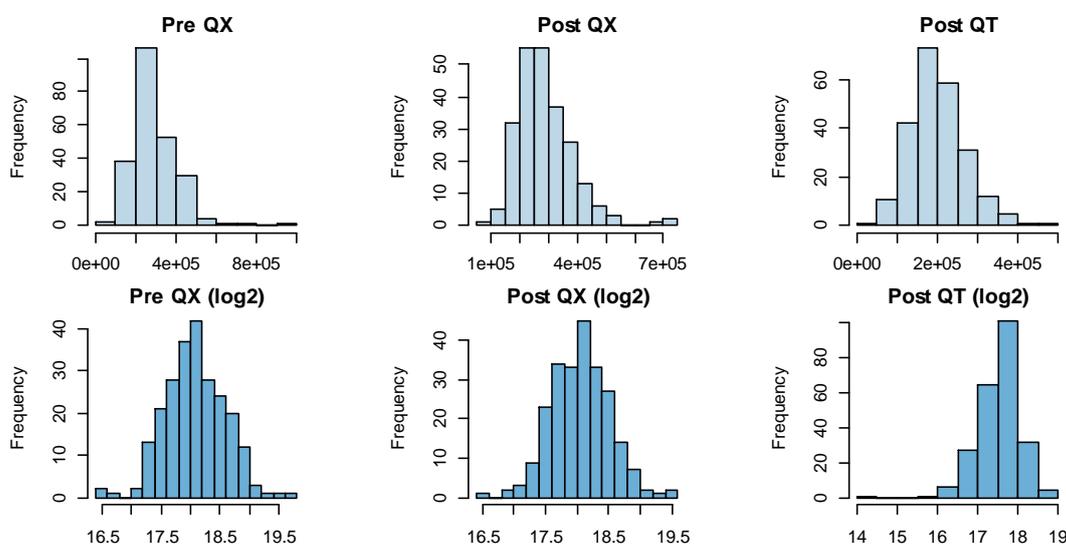


Figura 27. Distribución de la concentración de plaquetas en las tres referencias temporales.

3.4.1. Diferencias en la concentración de plaquetas previa a la cirugía

En primer lugar, vamos a analizar el efecto de diferentes características clínicas, patológicas o moleculares de interés en la concentración de plaquetas de los pacientes antes de la cirugía. La tabla 23 muestra un resumen de los valores observados.

	n	Mínimo	P25	P50	Media	DT	P75	Máximo
Total ($\times 10^3$)	236	91	221	274	295,7	108,6	349	911
Edad								
<65	100	91	224	281	303,7	115,2	374	911
≥ 65	136	141	220	264	289,9	103,6	335	706
Sexo								
Mujer	88	107	235	299	321,3	126,8	387	911
Hombre	148	91	210	263	280,6	93,4	335	565
Localización tumor								
Derecho	102	107	232	287	304,4	104,9	344	706

RESULTADOS

Izquierdo	130	91	210	264	288,1	111,4	355	911
Estadio								
T1-T2-T3	160	91	217	268	279,8	85,7	331	565
T4	76	92	229	290	329,3	140,5	415	911
Ganglios regionales positivos								
0	68	155	222	285	314,0	116,8	388	706
>0	168	91	221	270	288,3	104,6	341	911
CEA								
<=5	128	91	209	259	281,7	95,9	335	672
>5	42	92	256	276	312,6	121,9	389	706
Fenómeno <i>budding</i>								
Ausente	69	145	236	288	320,2	110,5	395	706
Presente	161	91	215	266	285,6	107,7	335	911
Infiltrado inflamatorio peritumoral (IIP)								
No	66	91	213	268	281,3	97,6	322	672
Leve	74	153	220	261	287,9	93,0	348	565
Moderado/Intenso	71	92	215	296	311,1	114,4	382	706
Infiltrado linfoplasmocelular casquete peritumoral (ILP-CP)								
No	76	91	215	268	283,5	97,9	330	672
Leve	83	153	220	261	293,2	98,5	357	565
Moderado/Intenso	45	92	210	288	299,2	116,3	355	706
Infiltrado linfoplasmocelular respuesta linfoide Crohn-like (ILP-RLCL)								
No	125	91	219	274	286,1	97,0	347	672
Leve	35	166	223	260	292,0	95,5	343	565
Moderado/Intenso	45	145	210	269	302,8	119,9	355	706
Infiltrado linfoplasmocelular linfocitos infiltrantes de tumor (ILP-LIT)								
No	163	91	213	267	286,4	96,8	347	672
Sí	34	92	232	298	312,1	120,6	380	706
Pocos o moderados	31	92	235	305	307,4	98,8	380	484
Marcados	3	179	179	197	360,7	299,2	706	706
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: casquete peritumoral (IPMN-CP)								
No	146	91	219	267	283,2	99,7	324	706
Leve	24	153	207	250	281,0	93,3	362	463
Leve-Mod/Mod./Intenso	31	166	237	335	335,4	114,6	439	576
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: reacción abscesificada fisurizada Crohn-like (IPMN-RAFCL)								
No	159	91	217	267	286,5	99,8	341	706
Sí	31	107	215	331	322,1	117,7	402	576
Infiltrado macrófagos (IM)								
No	167	91	210	263	280,7	97,8	335	706
Sí	29	92	270	335	340,3	104,5	423	513
Leve	20	92	232	322	309,1	102,4	386	490
Moderado/Intenso	9	296	368	423	409,6	73,9	445	513

Tabla 23. Comparación de la concentración de plaquetas antes de la cirugía.

En la figura 28 se muestran los cocientes estimados (y sus IC al 95% asociados) de las concentraciones medias (geométricas) de plaquetas que permiten comparar diferentes grupos de pacientes según las características de interés. Observamos diferencias significativas según el sexo de los pacientes (p -valor = 0,008), ya que las mujeres presentan un valor medio un 13,1% (IC95% 3,3-23,9%) mayor que los hombres. También existen diferencias significativas según el estadio T del paciente (p -valor = 0,016), ya que los pacientes con un estadio T4 presentan una concentración media un 13,7% (IC95% 3,5-26,1%) mayor que los pacientes con estadio T1-2-3. Tenemos también diferencias significativas entre los pacientes con IPMN-CP leve-moderado,

moderado o intenso frente a los pacientes que no tienen IPMN-CP (p-valor = 0,016), ya que los primeros presentan un valor medio un 18,2% (IC95% 3,3-35,3%) mayor que los segundos. Por último, tenemos diferencias significativas en función de la presencia de infiltrado de macrófagos (p-valor = 0,006), con un valor medio en los pacientes que lo presentan un 20,9% mayor (IC95% 5,7-38,4%) que los que no lo presentan.

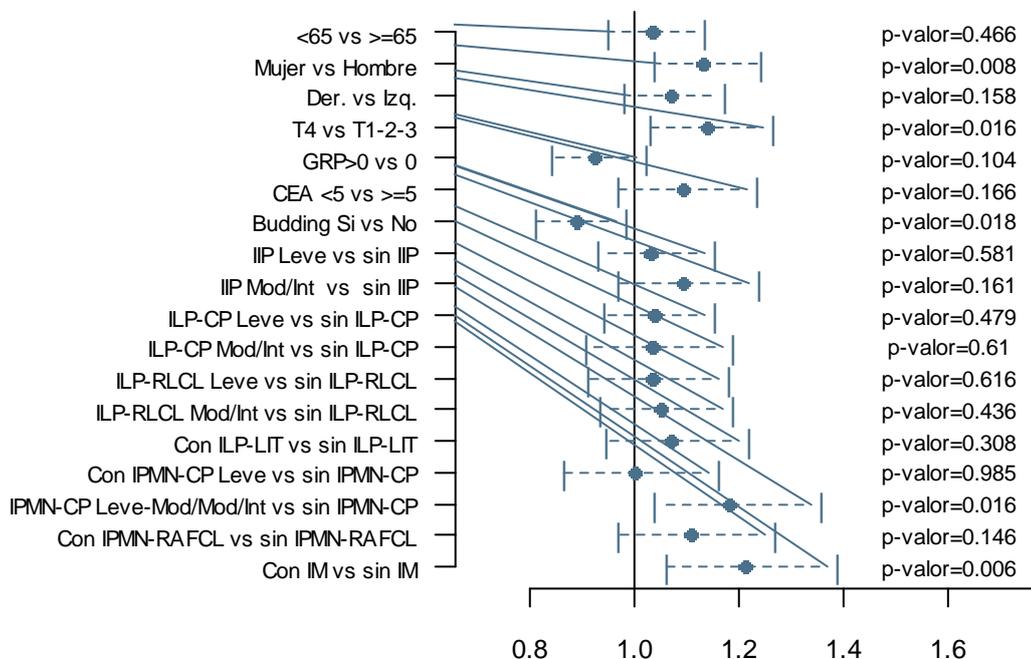


Figura 28. Comparación de la concentración de plaquetas antes de la cirugía.

3.4.2. Diferencias en la concentración de plaquetas después de la cirugía

Vamos a analizar el efecto de diferentes características clínicas, patológicas o moleculares de interés en la concentración de plaquetas de los pacientes después de la cirugía. En la tabla 24 podemos ver un resumen de los valores observados en los diferentes grupos de pacientes.

	n	Mínimo	P25	P50	Media	DT	P75	Máximo
Total (x10 ³)	236	94	220	273	286,5	96,8	336	735
Edad								
<65	100	94	228	273	285,0	90,1	339	731
>=65	136	151	214	273	287,6	101,7	328	735
Sexo								
Mujer	88	94	234	280	296,1	98,8	342	735
Hombre	148	119	211	270	280,7	95,4	327	731
Localización tumor								
Derecho	102	94	218	277	289,0	101,2	337	731
Izquierdo	130	119	220	267	283,3	94,4	335	735
Estadio								
T1-T2-T3	160	128	220	272	285,0	93,2	336	731
T4	76	94	222	283	289,6	104,5	340	735
Ganglios regionales positivos								

RESULTADOS

0	68	172	231	275	286,9	84,0	326	731
>0	168	94	212	272	286,3	101,7	340	735
CEA								
<=5	128	128	212	272	283,9	97,5	328	735
>5	42	94	209	285	275,2	93,6	349	499
Fenómeno <i>budding</i>								
Ausente	69	160	224	277	291,6	85,6	332	537
Presente	161	94	212	271	283,2	102,2	335	735
Infiltrado inflamatorio peritumoral (IIP)								
No	66	94	212	264	274,6	100,5	306	735
Leve	74	142	218	284	303,1	106,1	369	731
Moderado/Intenso	71	119	223	273	283,7	88,2	335	671
Infiltrado linfoplasmocelular casquete peritumoral (ILP-CP)								
No	76	94	215	271	275,9	95,6	319	735
Leve	83	142	213	277	301,9	106,7	374	731
Moderado/Intenso	45	119	221	272	280,8	93,9	337	671
Infiltrado linfoplasmocelular respuesta linfoide Crohn-like (ILP-RLCL)								
No	125	94	218	273	282,3	100,4	335	735
Leve	35	172	223	283	314,4	117,7	369	731
Moderado/Intenso	45	160	213	261	280,4	80,4	337	460
Infiltrado linfoplasmocelular linfocitos infiltrantes de tumor (ILP-LIT)								
No	163	94	218	272	286,2	100,8	337	735
Sí	34	119	228	287	301,1	98,2	355	537
Pocos o moderados	31	119	228	288	301,3	99,8	355	537
Marcados	3	221	221	267	299,3	98,6	410	410
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: casquete peritumoral (IPMN-CP)								
No	146	94	217	267	284,4	107,4	337	735
Leve	24	142	208	281	291,3	92,5	340	447
Leve-Mod/Mod./Intenso	31	179	253	294	295,8	64,9	337	436
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: reacción abscesificada fisurizada Crohn-like (IPMN-RAFCL)								
No	159	94	218	271	282,6	98,8	330	735
Sí	31	128	235	302	296,8	82,2	361	440
Infiltrado macrófagos (IM)								
No	167	94	212	272	284,3	103,3	335	735
Sí	29	119	256	302	294,1	77,1	344	445
Leve	20	119	226	273	281,7	83,4	335	445
Moderado/Intenso	9	235	302	310	321,9	54,9	352	398

Tabla 24. Comparación de la concentración de plaquetas después de la cirugía.

En la figura 29 se muestran los cocientes estimados (y sus IC al 95% asociados) de las concentraciones medias de plaquetas que permiten comparar diferentes grupos de pacientes según las características de interés. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos definidos por los factores considerados.

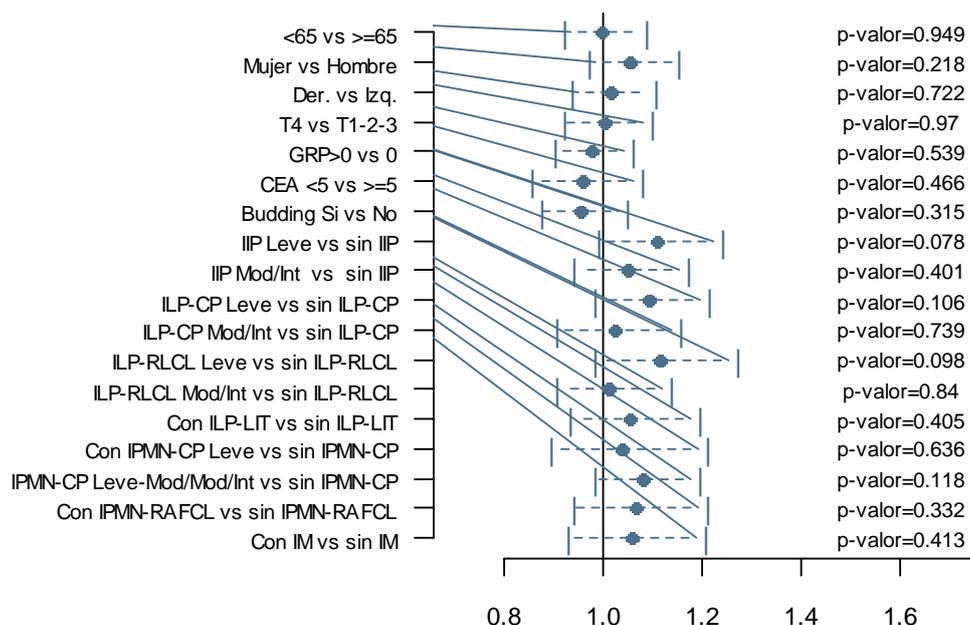


Figura 29. Comparación de la concentración de plaquetas después de la cirugía.

3.4.3. Diferencias en la concentración de plaquetas después de la quimioterapia adyuvante

Vamos a analizar el efecto de diferentes características clínicas, patológicas o moleculares de interés en la concentración de plaquetas de los pacientes después de la QT. La tabla 25 muestra un resumen de los valores observados en los diferentes grupos de pacientes.

	n	Mínimo	P25	P50	Media	DT	P75	Máximo
Total	236	23	154	196	201,4	68,0	243	480
Edad								
<65	100	71	151	201	201,6	69,8	249	418
>=65	136	23	158	194	201,2	66,9	231	480
Sexo								
Mujer	88	95	159	200	205,8	61,8	250	418
Hombre	148	23	151	194	198,7	71,5	242	480
Localización tumor								
Derecho	102	85	153	202	206,1	67,2	248	480
Izquierdo	130	23	156	195	199,3	68,9	228	418
Estadio								
T1-T2-T3	160	71	156	193	204,8	68,9	244	480
T4	76	23	151	197	194,2	65,8	236	364
Ganglios regionales positivos								
0	68	100	160	203	209,2	67,0	248	418
>0	168	23	154	193	198,2	68,3	231	480
CEA								
<=5	128	71	158	197	202,5	63,0	241	480
>5	42	23	131	194	188,9	69,6	228	364
Fenómeno budding								
Ausente	69	71	166	200	209,0	68,9	247	418
Presente	161	23	153	193	198,2	68,4	233	480
Infiltrado inflamatorio peritumoral (IIP)								

RESULTADOS

No	66	84	154	193	199,9	65,0	249	379
Leve	74	23	141	191	192,5	69,8	227	385
Moderado/Intenso	71	85	159	204	209,9	66,9	250	418
Infiltrado linfoplasmocelular casquete peritumoral (ILP-CP)								
No	76	23	150	188	194,1	67,4	241	379
Leve	83	54	154	200	202,7	67,2	228	418
Moderado/Intenso	45	85	156	201	198,4	61,2	245	355
Infiltrado linfoplasmocelular respuesta linfoide Crohn-like (ILP-RLCL)								
No	125	71	152	196	200,0	69,2	245	418
Leve	35	23	150	201	194,9	59,7	228	349
Moderado/Intenso	45	54	159	189	198,0	61,1	242	355
Infiltrado linfoplasmocelular linfocitos infiltrantes de tumor (ILP-LIT)								
No	163	23	153	197	198,2	67,1	233	418
Sí	34	111	148	191	204,1	65,8	251	355
Pocos o moderados	31	111	146	188	200,4	62,6	251	342
Marcados	3	159	159	213	242,3	101,2	355	355
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: casquete peritumoral (IPMN-CP)								
No	146	23	150	191	194,5	67,0	233	379
Leve	24	96	174	199	198,4	49,9	225	314
Leve-Mod/Mod./Intenso	31	126	156	202	214,2	70,4	248	418
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: reacción abscesificada fisurizada Crohn-like (IPMN-RAFCL)								
No	159	71	150	193	198,4	65,4	241	379
Sí	31	23	154	192	193,2	74,6	222	418
Infiltrado macrófagos (IM)								
No	167	23	150	193	198,2	66,6	243	379
Sí	29	85	153	202	199,7	69,4	228	418
Leve	20	85	139	182	188,0	62,8	226	337
Moderado/Intenso	9	146	202	208	225,7	79,9	228	418

Tabla 25. Comparación de la concentración de plaquetas después de la quimioterapia.

La figura 30 muestra los cocientes estimados (y sus IC al 95% asociados) de las concentraciones medias de plaquetas. No se observan diferencias significativas para ninguno de los factores considerados.

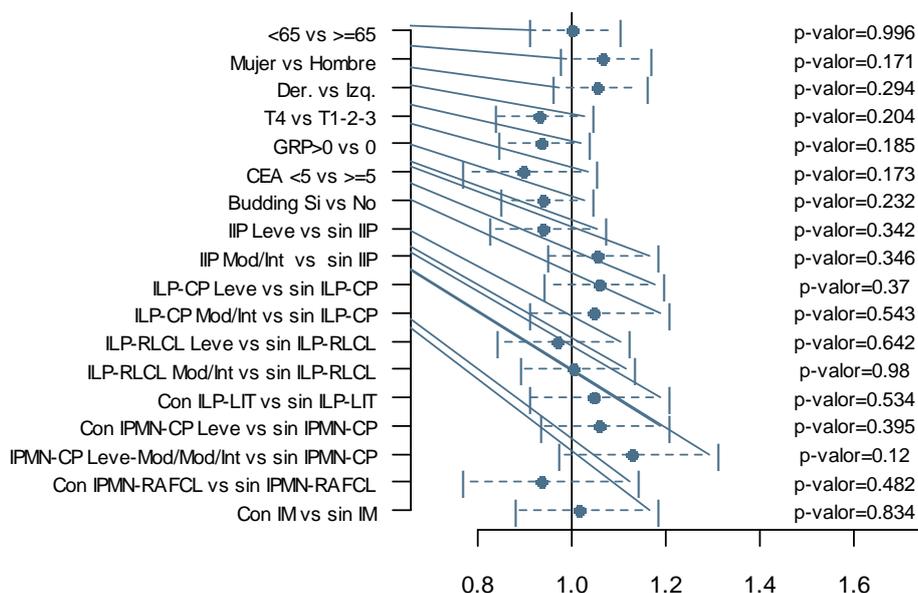


Figura 30. Comparación de la concentración de plaquetas después de la quimioterapia.

3.4.4. Evolución de la concentración de plaquetas

En las tablas 8, 9 y 10 hemos visto un descenso en las concentraciones medias (y medianas) tras la cirugía, llegando a valores que se mantienen tras la QT adyuvante, pasando de $295,7 \times 10^3$ plaquetas/mcL de media (274×10^3 de mediana) antes de la cirugía, a $286,5 \times 10^3$ plaquetas/mcL de media (273×10^3 de mediana) después de la cirugía, y $201,4 \times 10^3$ plaquetas/mcL de media (196×10^3 de mediana) después de la QT adyuvante. En la tabla 26 se muestra una descripción de las variaciones observadas respecto al valor inicial (pre- cirugía) en los 236 pacientes, con descensos en el 57,2% de los pacientes tras la cirugía y en el 86,0% de los pacientes tras la QT adyuvante.

	Post QX	%	Post QT	%
Decrece	116	57,2%	175	86,0%
Más del 50%	3	1,3%	51	21,6%
Entre el 50 y el 25%	37	15,7%	80	33,9%
Menos de un 25%	95	40,3%	72	30,5%
Se queda igual	2	0,8%	0	0,0%
Crece	86	41,9%	26	14,0%
Menos de un 25%	49	20,8%	26	11,0%
Entre el 25% y el 50%	30	12,7%	5	2,1%
Más de un 50%	20	8,5%	2	0,8%

Tabla 26. Variación en la concentración de plaquetas respecto al valor previo a la cirugía.

La figura 31 muestra la distribución de los valores de la concentración de plaquetas para las tres referencias temporales consideradas, y las medias (geométricas) con sus intervalos de confianza asociados para los 236 pacientes. Para evaluar la significación de los descensos observados se han aplicado pruebas t de Student de comparación de muestras emparejadas sobre las concentraciones de los pacientes (en escala log2) para cada par de referencias temporales. Podemos ver que el cambio tras la cirugía no es estadísticamente significativo (p-valor = 0,247), con valores medios similares a los pre- cirugía. En cambio, tras la QT adyuvante se produce un descenso medio muy significativo del 30,4% (IC95% 27,0-33,6%) (p-valor < 0,001) respecto al valor post-cirugía, y del 32,0% (IC95% 28,4-35,3%) (p-valor < 0,001) respecto al valor pre-cirugía.

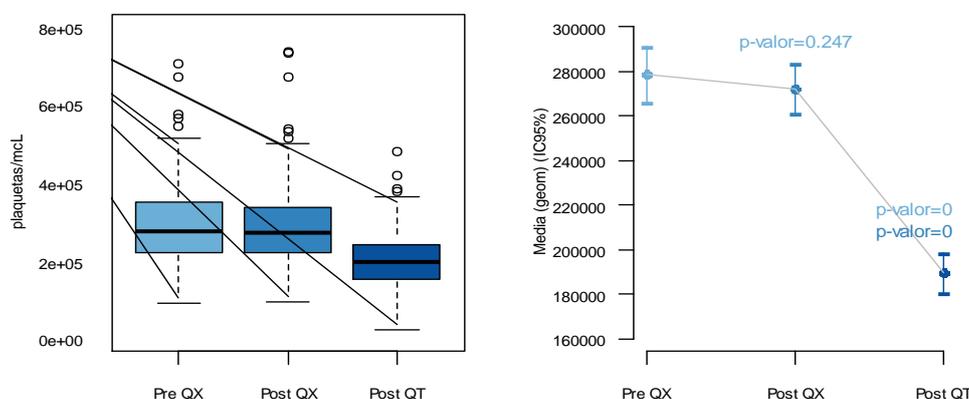


Figura 31. Evolución de la concentración de plaquetas.

Como hemos visto en la figura 31, el cambio en la concentración de plaquetas tras la cirugía respecto al valor previo a la cirugía no es significativo (p-valor = 0,247). En la figura 32 podemos ver que los cambios únicamente son significativos para alguno de los grupos de pacientes definidos por los factores de interés, como en las mujeres (p-valor = 0,050) con un descenso medio del 6,5% (IC95% 0,0%-12,5%), en los pacientes con estadio T4 (p-valor = 0,005) con un descenso medio del 10,3% (IC95% 3,3-16,8%), en los pacientes con CEA mayor de 5 (p-valor = 0,008) con un descenso medio del 11,1% (IC95% 3,2-18,3%), en los pacientes sin fenómeno *budding* (p-valor = 0,035) con un descenso medio del 7,4% (IC95% 0,5-13,7%), en los pacientes con IIP moderada/intensa con un descenso medio del 6,5% (IC95% 0,2-12,5%) (p-valor = 0,044), o en los pacientes con IM con un descenso medio del 11,8% (IC95% 4,1-18,9%) (p-valor= 0,005). Si comparamos los cambios experimentados en los diferentes grupos de pacientes definidos por cada factor de interés considerado, podemos ver diferencias significativas en función de su estadio T (p-valor = 0,003), del valor de CEA (p-valor = 0,015) y de la presencia de IM (p-valor = 0,022).

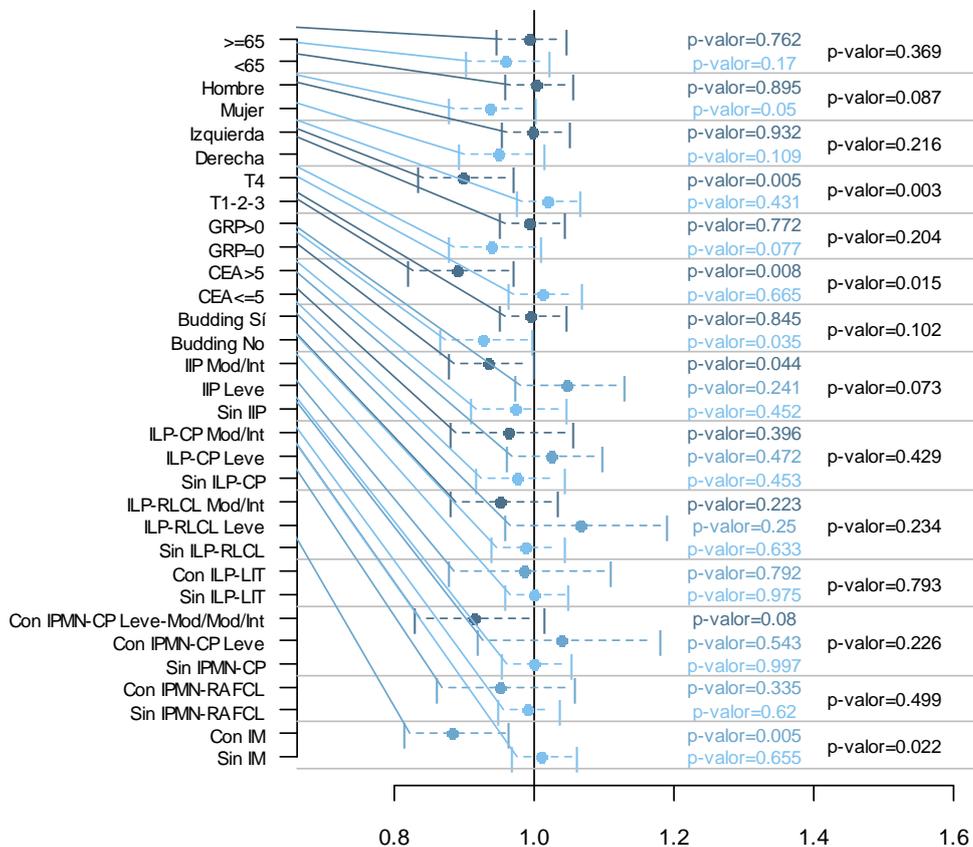


Figura 32. Comparación del incremento en la concentración de plaquetas tras la cirugía.

También hemos visto en la figura 31 que se produce un descenso muy importante en la concentración de plaquetas tras la QT estimado en un 30,4% (IC95% 27,0-33,6%) (p-valor < 0,001) respecto al valor registrado tras la cirugía. En la figura 33 podemos ver que este descenso es muy significativo en todos los grupos de pacientes definidos por los factores considerados, con todos los p-valores asociados menores de 0,001. También podemos ver que, si comparamos los descensos producidos tras la cirugía, únicamente existen diferencias significativas entre los

grupos de pacientes definidos por los distintos niveles de presencia de IIP (p-valor = 0,008), con un descenso mucho mayor en los pacientes con IIP leve que en los pacientes con IIP moderado / intenso o los pacientes sin IIP.

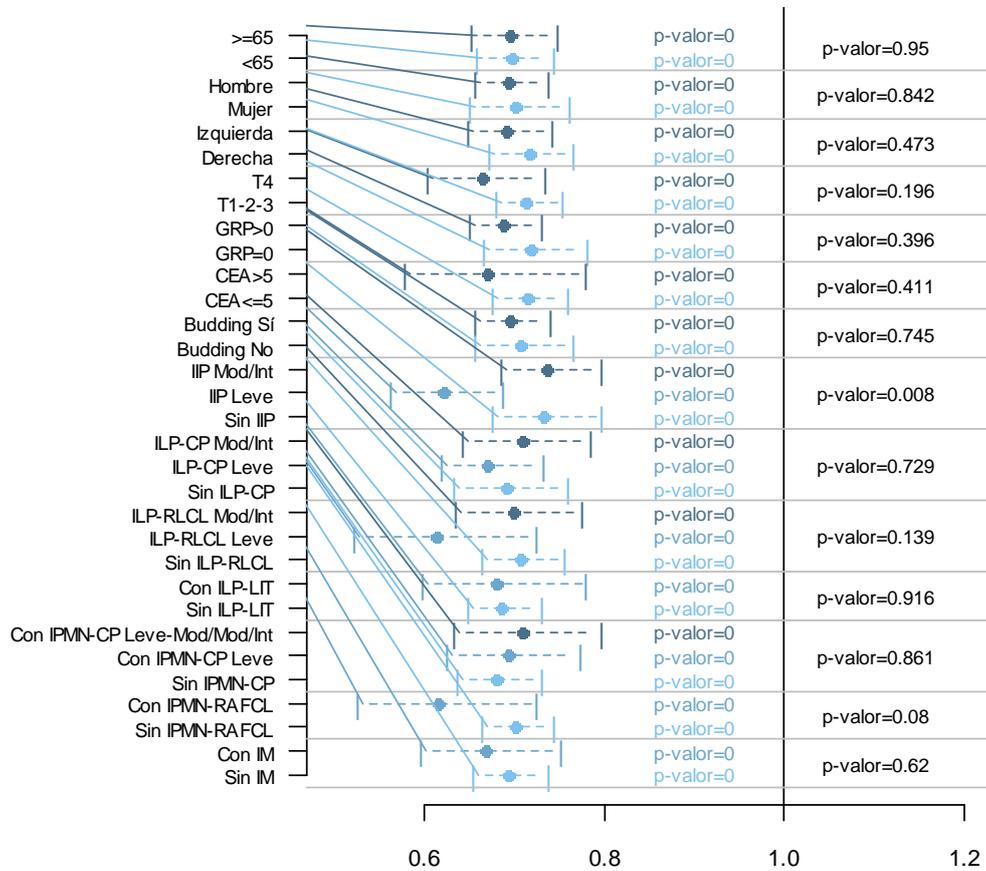


Figura 33. Comparación del descenso en la concentración de plaquetas tras la quimioterapia.

4. INDICES HEMATOLÓGICOS

4.1. Índice neutrófilo / linfocito (INL)

La fila superior de la figura 34 muestra los histogramas asociados a la distribución del índice neutrófilo / linfocito para las tres referencias temporales consideradas (antes de la cirugía, después de la cirugía y después de la QT adyuvante). Para las tres distribuciones rechazamos la normalidad (p-valor < 0,001 en todos los casos) debido a la presencia de pacientes con valores mucho mayores que el resto. La fila inferior de la figura 34 muestra la distribución de las variables transformadas (aplicando un cambio de escala logarítmico de base 2), logrando distribuciones más próximas a la normal (p-valor < 0,001, p-valor = 0,025 y p-valor < 0,001 respectivamente), aunque la presencia de algunos valores atípicos impiden aceptar la hipótesis de normalidad en las concentraciones previas a la cirugía y tras la QT.

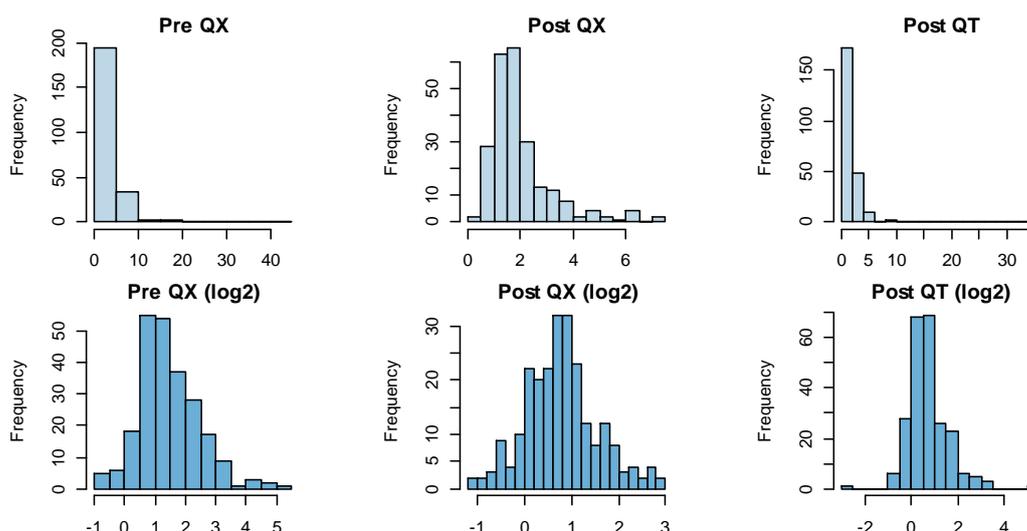


Figura 34. Distribución del índice neutrófilos / linfocitos en las tres referencias temporales.

4.1.1. Diferencias en el índice neutrófilo / linfocito previo a la cirugía

En primer lugar, vamos a analizar el efecto de diferentes características clínicas, patológicas o moleculares de interés en el índice neutrófilo / linfocito de los pacientes antes de la cirugía. En la tabla 27 podemos ver un resumen de los valores observados en los diferentes grupos de pacientes.

	n	Mínimo	P25	P50	Media	DT	P75	Máximo
Total	236	0,56	1,71	2,46	3,69	4,31	4,15	43,67
Edad								
<65	100	0,69	1,87	2,73	3,82	4,52	4,69	43,67
>=65	136	0,56	1,63	2,34	3,60	4,17	3,63	29,87
Sexo								
Mujer	88	0,69	1,76	2,68	4,40	5,90	4,66	43,67
Hombre	148	0,56	1,68	2,42	3,27	2,94	3,71	22,74
Localización tumor								
Derecho	102	0,66	1,92	2,61	3,37	2,48	3,91	18,92
Izquierdo	130	0,56	1,60	2,37	3,99	5,36	4,32	43,67
Estadio								
T1-T2-T3	160	0,56	1,62	2,33	3,65	4,78	3,72	43,67
T4	76	0,63	1,95	3,00	3,78	3,12	4,70	18,92
Ganglios regionales positivos								
0	68	0,60	1,67	2,68	4,56	6,49	3,86	43,67
>0	168	0,56	1,72	2,40	3,34	2,97	4,19	29,87
CEA								
<=5	128	0,56	1,60	2,20	3,19	4,15	3,44	43,67
>5	42	0,63	1,87	2,52	3,48	2,91	4,32	17,93
Fenómeno budding								
Ausente	69	0,69	1,71	2,40	3,24	3,27	3,73	22,74
Presente	161	0,56	1,70	2,47	3,88	4,73	4,53	43,67

	n	Mínimo	P25	P50	Media	DT	P75	Máximo
Infiltrado inflamatorio peritumoral (IIP)								
No	66	0,63	1,64	2,43	4,05	4,59	4,76	29,87
Leve	74	0,56	1,61	2,48	3,56	5,11	3,93	43,67
Moderado/Intenso	71	0,74	1,81	2,40	3,68	3,77	4,22	22,74
Infiltrado linfoplasmocelular casquete peritumoral (ILP-CP)								
No	76	0,63	1,63	2,38	3,83	4,33	4,43	29,87
Leve	83	0,60	1,71	2,53	3,58	4,84	4,14	43,67
Moderado/Intenso	45	0,56	1,63	2,17	4,02	4,60	4,93	22,74
Infiltrado linfoplasmocelular respuesta linfoide Crohn-like (ILP-RLCL)								
No	125	0,63	1,64	2,44	3,67	3,64	4,56	29,87
Leve	35	0,74	1,70	2,05	2,86	1,87	3,99	8,82
Moderado/Intenso	45	0,56	1,70	2,47	4,72	7,44	3,93	43,67
Infiltrado linfoplasmocelular linfocitos infiltrantes de tumor (ILP-LIT)								
No	163	0,60	1,63	2,42	3,75	4,68	4,14	43,67
Sí	34	0,78	1,77	2,25	3,63	3,80	4,38	22,74
Pocos o moderados	31	0,78	1,72	2,19	3,60	3,96	4,22	22,74
Marcados	3	1,81	1,81	5,06	3,99	1,88	5,09	5,09
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: casquete peritumoral (IPMN-CP)								
No	146	0,60	1,64	2,37	3,66	4,76	3,91	43,67
Leve	24	0,99	1,82	3,21	4,48	4,48	5,84	22,74
Leve-Mod./Mod./Intenso	31	0,56	1,76	2,40	3,31	3,13	3,99	17,93
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: reacción abscesificada fisurizada Crohn-like (IPMN-RAFCL)								
No	159	0,56	1,63	2,32	3,55	4,60	3,81	43,67
Sí	31	1,02	1,88	3,73	5,02	5,21	5,76	22,74
Infiltrado macrófagos (IM)								
No	167	0,60	1,61	2,19	3,57	4,73	3,83	43,67
Sí	29	0,56	2,45	3,53	4,37	3,31	5,79	17,59
Leve	20	0,56	2,06	3,27	4,14	3,78	4,57	17,59
Moderado/Intenso	9	2,45	2,73	4,75	4,89	2,03	6,57	7,43

Tabla 27. Comparación del índice neutrófilo / linfocito antes de la cirugía.

En la figura 35 se muestran los cocientes estimados (y sus IC al 95% asociados) de los valores medias (geométricas) del índice neutrófilo / linfocito que permiten comparar diferentes grupos de pacientes según las características de interés.

Observamos diferencias significativas según la presencia de IPMN-RAFCL (p-valor = 0,028), con un valor medio para los pacientes que presentan esta característica un 37,3% (IC95% 3,4-82,3%) mayor que los que no la presentan. También tenemos diferencias significativas según la presencia de IM (p-valor = 0,033), con un valor medio para los pacientes que presentan esta característica un 36,3% (IC95% 2,6-81,0%) mayor que los que no la presentan.

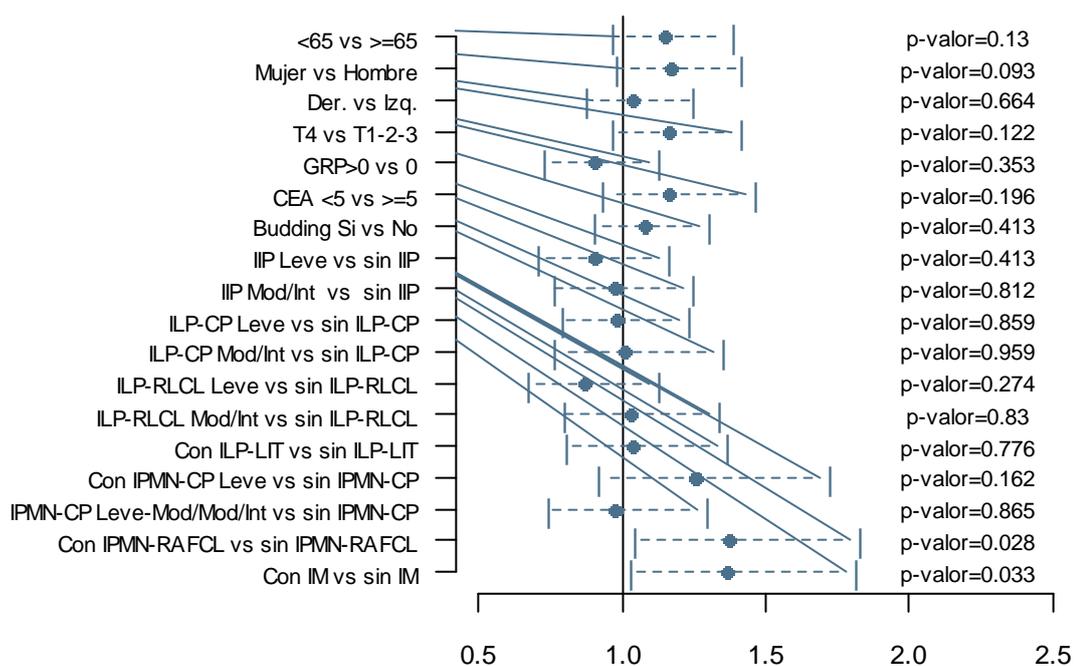


Figura 35. Comparación del índice neutrófilo / linfocito antes de la cirugía.

4.1.2. Diferencias en el índice neutrófilo / linfocito después de la cirugía

Vamos a analizar el efecto de diferentes características clínicas, patológicas o moleculares de interés en el índice neutrófilo / linfocito de los pacientes después de la cirugía. En la tabla 28 podemos ver un resumen de los valores observados en los diferentes grupos de pacientes.

	n	Mínimo	P25	P50	Media	DT	P75	Máximo
Total	236	0,46	1,22	1,65	1,98	1,21	2,22	7,29
Edad								
<65	100	0,46	1,23	1,62	1,84	1,11	2,04	6,34
>=65	136	0,50	1,22	1,77	2,07	1,27	2,53	7,29
Sexo								
Mujer	88	0,46	1,15	1,60	1,77	,85	2,18	5,07
Hombre	148	0,50	1,24	1,74	2,10	1,36	2,42	7,29
Localización tumor								
Derecho	102	0,60	1,24	1,78	2,03	1,18	2,25	6,34
Izquierdo	130	0,46	1,22	1,64	1,96	1,25	2,21	7,29
Estadio								
T1-T2-T3	160	0,46	1,23	1,66	2,03	1,30	2,29	7,29
T4	76	0,53	1,22	1,64	1,87	,98	2,21	5,95
Ganglios regionales positivos								
0	68	0,46	1,10	1,56	1,87	1,22	2,30	7,08
>0	168	0,50	1,30	1,69	2,02	1,20	2,21	7,29
CEA								
<=5	128	0,46	1,12	1,66	1,95	1,21	2,22	7,08
>5	42	0,74	1,29	1,64	2,04	1,23	2,21	7,29
Fenómeno budding								
Ausente	69	0,46	1,22	1,64	1,91	1,15	1,99	7,29
Presente	161	0,50	1,25	1,68	2,01	1,24	2,25	7,08

Infiltrado inflamatorio peritumoral (IIP)								
No	66	0,46	1,25	1,71	2,00	1,18	2,25	6,25
Leve	74	0,60	1,39	1,80	2,02	1,07	2,24	7,08
Moderado/Intenso	71	0,50	1,07	1,58	1,98	1,41	2,18	7,29
Infiltrado linfoplasmocelular casquete peritumoral (ILP-CP)								
No	76	0,46	1,18	1,64	1,93	1,16	2,21	6,25
Leve	83	0,60	1,39	1,79	1,98	1,06	2,20	7,08
Moderado/Intenso	45	0,50	1,07	1,58	2,09	1,52	2,53	7,29
Infiltrado linfoplasmocelular respuesta linfoide Crohn-like (ILP-RLCL)								
No	125	0,46	1,22	1,64	1,96	1,16	2,25	6,25
Leve	35	0,60	1,31	1,83	1,93	,89	2,21	4,35
Moderado/Intenso	45	0,75	1,15	1,68	2,10	1,52	2,10	7,29
Infiltrado linfoplasmocelular linfocitos infiltrantes de tumor (ILP-LIT)								
No	163	0,46	1,25	1,75	2,04	1,22	2,34	7,08
Sí	34	0,50	1,06	1,55	1,78	1,22	1,84	7,29
Pocos o moderados	31	0,50	1,05	1,62	1,81	1,27	1,84	7,29
Marcados	3	1,06	1,06	1,22	1,47	,57	2,13	2,13
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: casquete peritumoral (IPMN-CP)								
No	146	0,46	1,17	1,64	1,94	1,20	2,25	7,29
Leve	24	0,93	1,59	1,98	2,56	1,56	3,13	6,34
Leve-Mod/Mod./Intenso	31	0,72	1,15	1,65	1,76	,79	1,99	4,79
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: reacción abscesificada fisurizada Crohn-like (IPMN-RAFCL)								
No	159	0,46	1,19	1,65	1,93	1,12	2,21	7,08
Sí	31	0,56	1,15	1,77	2,34	1,67	2,76	7,29
Infiltrado macrófagos (IM)								
No	167	0,46	1,17	1,66	1,98	1,24	2,21	7,29
Sí	29	0,83	1,22	1,78	2,02	1,16	2,42	6,12
Leve	20	0,83	1,08	1,71	1,94	1,22	2,38	6,12
Moderado/Intenso	9	1,11	1,55	2,03	2,21	1,06	2,52	4,63

Tabla 28. Comparación del índice neutrófilo / linfocito después de la cirugía.

En la figura 36 se muestran los cocientes estimados (y sus IC al 95% asociados) de los valores medios del índice neutrófilo / linfocito que permiten comparar diferentes grupos de pacientes según las características de interés.

Únicamente observamos diferencias significativas según la presencia de IPMN-CP leve respecto a los pacientes que no presentan IPMN-CP (p -valor = 0,021), ya que los pacientes con IPMN-CP leve presentan un valor medio un 31,9% (IC95% 4,3-66,9%) mayor que los que no presentan IPMN-CP.

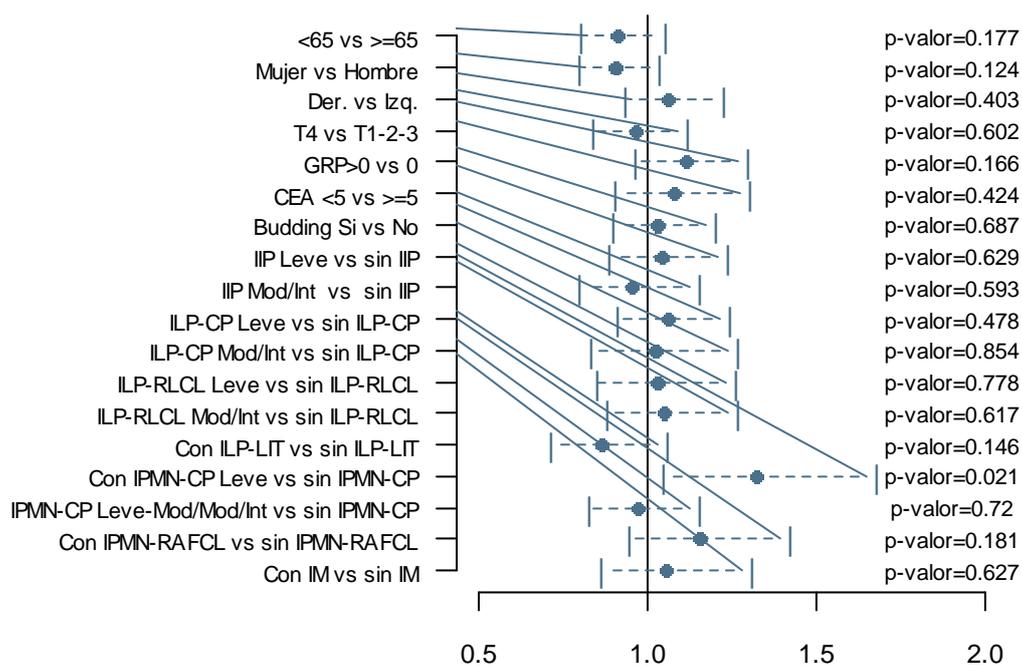


Figura 36. Comparación índice neutrófilo / linfocito después de la cirugía.

4.1.3. Diferencias en el índice neutrófilo / linfocito después de la quimioterapia adyuvante

Vamos a analizar el efecto de diferentes características clínicas, patológicas o moleculares de interés en el índice neutrófilo / linfocito de los pacientes después de la QT. La tabla 29 muestra un resumen de los valores observados en los diferentes grupos de pacientes.

	n	Mínimo	P25	P50	Media	DT	P75	Máximo
Total	236	0,13	1,16	1,50	2,03	2,52	2,13	34,67
Edad								
<65	100	,53	1,21	1,49	1,87	1,40	1,91	10,14
>=65	136	,13	1,09	1,51	2,14	3,10	2,24	34,67
Sexo								
Mujer	88	0,53	1,20	1,50	1,75	1,16	1,87	10,14
Hombre	148	0,13	1,10	1,50	2,19	3,05	2,23	34,67
Localización tumor								
Derecho	102	0,53	1,22	1,51	1,93	1,29	2,23	9,72
Izquierdo	130	0,13	1,11	1,47	2,10	3,20	2,01	34,67
Estadio								
T1-T2-T3	160	0,53	1,19	1,51	2,06	2,85	2,02	34,67
T4	76	0,13	1,09	1,45	1,96	1,64	2,21	10,14
Ganglios regionales positivos								
0	68	0,58	1,16	1,44	1,59	,75	1,76	4,53
>0	168	0,13	1,16	1,55	2,20	2,93	2,23	34,67
CEA								
<=5	128	0,67	1,16	1,48	1,90	1,45	1,97	10,14
>5	42	0,13	1,14	1,52	2,68	5,21	2,18	34,67

Fenómeno <i>budding</i>								
Ausente	69	0,79	1,24	1,55	1,95	1,41	1,85	9,72
Presente	161	0,13	1,11	1,43	2,05	2,91	2,18	34,67
Infiltrado inflamatorio peritumoral (IIP)								
No	66	0,57	1,12	1,46	1,90	1,35	2,23	10,14
Leve	74	0,13	1,19	1,46	2,41	4,13	2,02	34,67
Moderado/Intenso	71	0,53	1,15	1,48	1,82	1,07	2,18	6,20
Infiltrado linfoplasmocelular casquete peritumoral (ILP-CP)								
No	76	0,13	1,12	1,46	1,82	1,29	2,08	10,14
Leve	83	0,58	1,22	1,43	2,31	3,89	2,02	34,67
Moderado/Intenso	45	0,53	1,03	1,45	1,84	1,22	2,18	6,20
Infiltrado linfoplasmocelular respuesta linfoide Crohn-like (ILP-RLCL)								
No	125	0,57	1,19	1,47	2,19	3,27	2,19	34,67
Leve	35	0,13	1,02	1,24	1,54	,94	1,65	5,37
Moderado/Intenso	45	0,53	1,18	1,50	1,93	1,26	2,18	6,20
Infiltrado linfoplasmocelular linfocitos infiltrantes de tumor (ILP-LIT)								
No	163	0,13	1,16	1,47	2,09	2,93	2,18	34,67
Sí	34	0,53	1,18	1,42	1,86	1,20	1,93	6,20
Pocos o moderados	31	0,75	1,18	1,45	1,84	1,13	1,93	6,20
Marcados	3	0,53	,53	1,27	2,11	2,13	4,53	4,53
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: casquete peritumoral (IPMN-CP)								
No	146	0,13	1,12	1,44	2,06	2,99	2,14	34,67
Leve	24	0,80	1,23	1,54	2,42	2,31	2,19	9,72
Leve-Mod/Mod./Intenso	31	0,58	1,16	1,42	1,62	,68	1,90	3,28
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: reacción abscesificada fisurizada Crohn-like (IPMN-RAFCL)								
No	159	0,53	1,16	1,44	2,09	2,95	2,02	34,67
Sí	31	0,13	1,13	1,48	1,90	1,33	2,30	6,20
Infiltrado macrófagos (IM)								
No	167	0,13	1,16	1,45	2,12	2,92	2,15	34,67
Sí	29	0,58	1,06	1,42	1,59	,69	1,89	3,20
Leve	20	0,58	,96	1,47	1,54	,73	1,93	3,20
Moderado/Intenso	9	1,03	1,34	1,42	1,68	,62	1,89	2,99

Tabla 29. Comparación del índice neutrófilo / linfocito después de la quimioterapia.

En la figura 37 se muestran los cocientes estimados (y sus IC al 95% asociados) de los valores medios del índice neutrófilo / linfocito que permiten comparar diferentes grupos de pacientes según las características de interés.

Se observan diferencias significativas según la presencia de ganglios regionales positivos (p-valor = 0,031), ya que los pacientes con algún ganglio regional positivo presentan un valor medio un 16,4% (IC95% 1,4-33,5%) superior al de los pacientes que no presentan ninguno. También se observan diferencias significativas según la presencia de ILP-RLCL leve respecto a los que no presentan ILP-RLCL (p-valor = 0,031), ya que los pacientes con ILP-RLCL leve presentan un valor medio un 21,6% (IC95% 2,2-37,2%) inferior al de los pacientes que no presentan ILP-RLCL.

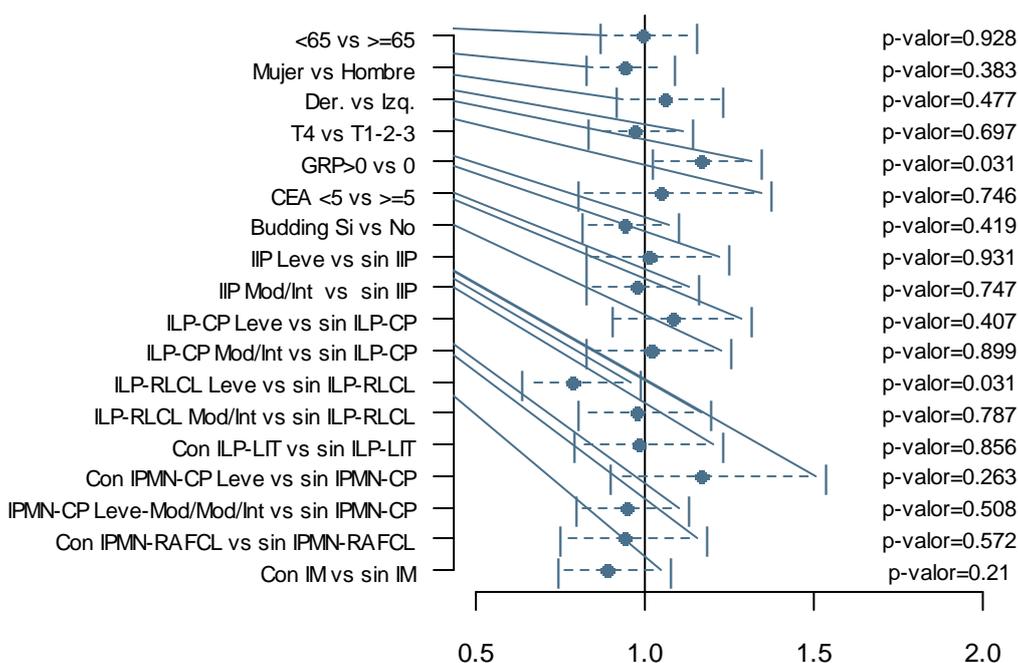


Figura 37. Comparación del índice neutrófilo / linfocito después de la quimioterapia.

4.1.4. Evolución del índice neutrófilo / linfocito

En las tablas 8, 9 y 10 hemos visto un descenso importante en la media (y mediana) del índice INL tras la cirugía, seguido de un descenso algo menor tras la QT adyuvante, pasando de un valor 3,69 de media (2,46 de mediana) antes de la cirugía, a 1,98 de media (1,65 de mediana) después de la cirugía, y 2,03 de media (1,50 de mediana) después de la QT adyuvante. En la tabla 30 se muestra una descripción de las variaciones observadas respecto al valor inicial (previo a la cirugía) en los 236 pacientes incluidos en el estudio, con descensos en el 73,7% de los pacientes tras la cirugía y en el 78,0% de los pacientes tras la QT adyuvante.

	Post QX	%	Post QT	%
Decrece	174	73,7%	184	78,0%
Más del 50%	76	32,2%	81	34,3%
Entre el 50 y el 25%	68	28,8%	60	25,4%
Menos de un 25%	30	12,7%	43	18,2%
Crece	62	23,3%	52	22,0%
Menos de un 25%	25	10,6%	27	11,4%
Entre el 25% y el 50%	17	7,2%	10	4,2%
Más de un 50%	20	8,5%	15	6,4%

Tabla 30. Variación en el índice neutrófilo / linfocito respecto al valor previo a la cirugía.

La figura 38 muestra la distribución de los valores del índice neutrófilo / linfocito para las tres referencias temporales consideradas (izquierda), y las medias (geométricas) con sus intervalos de confianza asociados (derecha) para los 236 pacientes incluidos en el estudio. Para

evaluar la significación de los descensos observados se han aplicado pruebas t de Student de comparación de muestras emparejadas sobre las concentraciones de los pacientes (en escala log2) para cada par de referencias temporales, cuyos p-valores se muestran también en la figura 39. Podemos ver un descenso medio en el valor del INL tras la cirugía muy significativo respecto al valor previo a la cirugía (p-valor < 0,001) que podemos estimar en un 37,7% (IC95% 31,5-43,3%). Tras la QT adyuvante tenemos de nuevo un descenso medio del 40,8% (IC95% 34,7-46,3%) (p-valor < 0,001) en el valor del INL respecto al valor previo a la cirugía, mientras que el descenso respecto al valor posterior a la cirugía no es estadísticamente significativo (p-valor = 0,162).

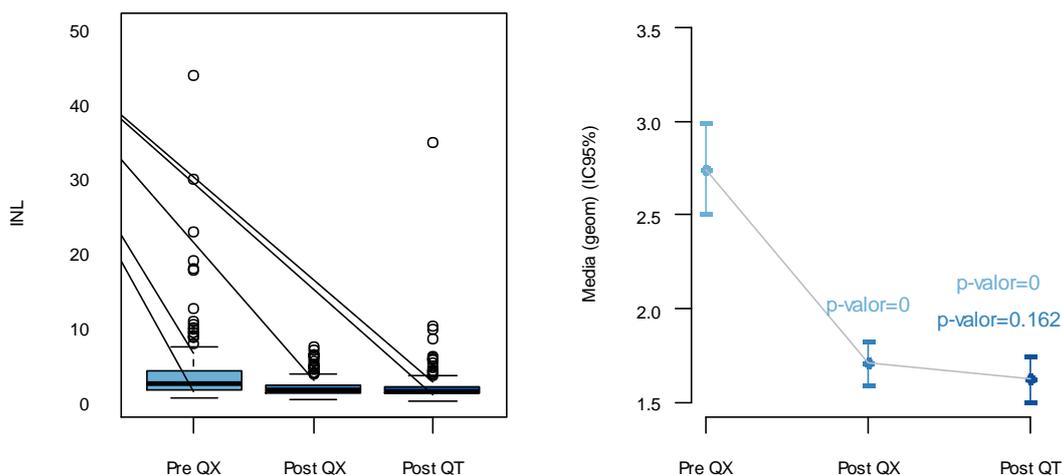


Figura 38. Evolución del índice neutrófilo / linfocito.

Como hemos visto en la figura 38, tenemos un descenso en el índice neutrófilo / linfocito medio tras la cirugía respecto al valor previo a la cirugía muy significativo (p-valor < 0,001) y que puede estimarse en un 37,7% (IC95% 31,5-43,3%). En la figura 39 podemos ver que este descenso es muy significativo en todos los grupos de pacientes definidos por los factores considerados, con todos los p-valores asociados menores de 0,01. También podemos ver que, si comparamos los descensos producidos tras la cirugía, existen diferencias significativas importantes (p-valor = 0,016) entre el descenso en los pacientes con menos de 65 años estimado en un 45,5% (IC95% 37,1-52,8%) y el descenso en los pacientes con 65 o más años de edad estimado en un 31,2% (IC95% 22,2-39,2%). También se observan diferencias significativas en los descensos según el sexo del paciente (p-valor = 0,008), con un descenso medio estimado en un 31,3% (IC95% 22,8-38,9%) para los hombres y en un 47,0% (IC95% 38,1-54,7%) para las mujeres. Por último, se observan diferencias significativas en los descensos según el estadio T del paciente (p-valor = 0,048), con un descenso medio estimado en un 45,1% (IC95% 36,7-52,5%) para los pacientes con T4 y en un 33,8% (IC95% 25,3-41,3%) para los que presentan T1-2-3.

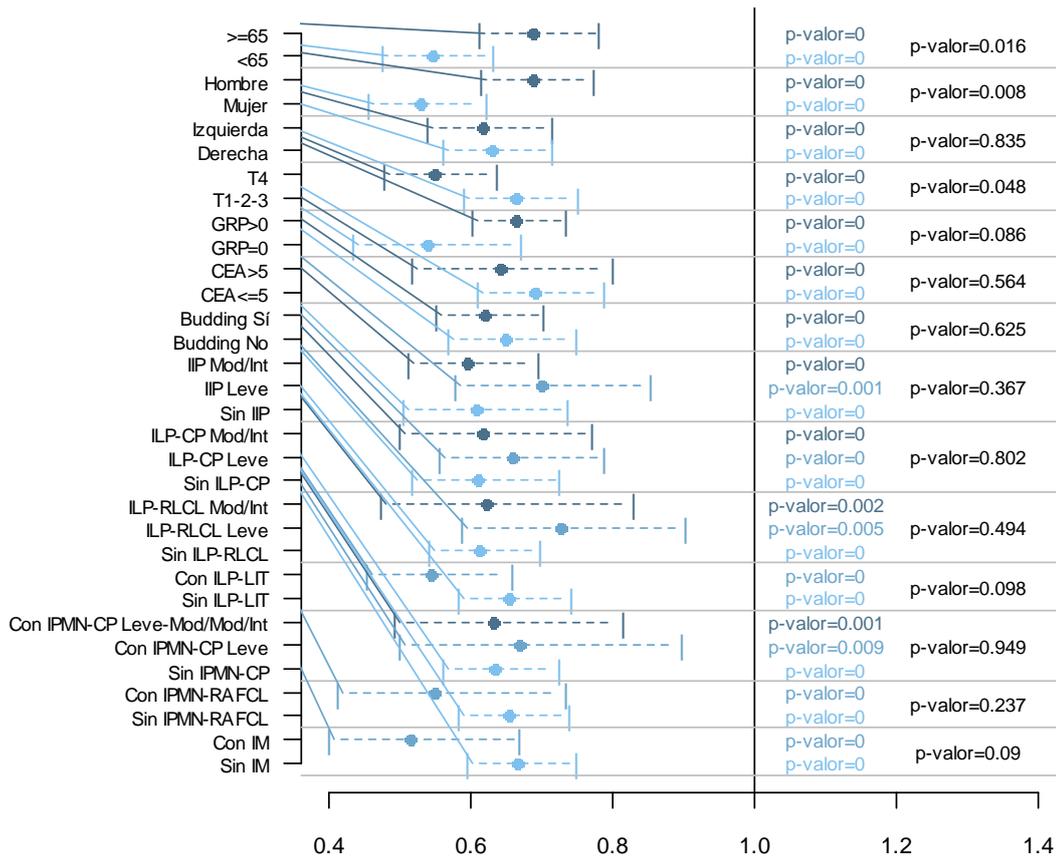


Figura 39. Comparación del incremento en el índice neutrófilo / linfocito tras la cirugía.

También hemos visto en la figura 38 que el descenso en el INL tras la QT respecto al valor registrado tras la cirugía no es significativo (p-valor = 0,162). En la figura 40 podemos ver que este descenso es significativo únicamente para algunos de los grupos de pacientes definidos por los factores considerados, como los pacientes con ILP-RLCL leve (p-valor = 0,020), con IPMN-RAFCL (p-valor = 0,043) o con IM (p-valor = 0,006). También podemos ver que, si comparamos los descensos producidos tras la cirugía, existen diferencias significativas entre los grupos de pacientes definidos por la presencia y grado de ILP-RLCL (p-valor = 0,047).

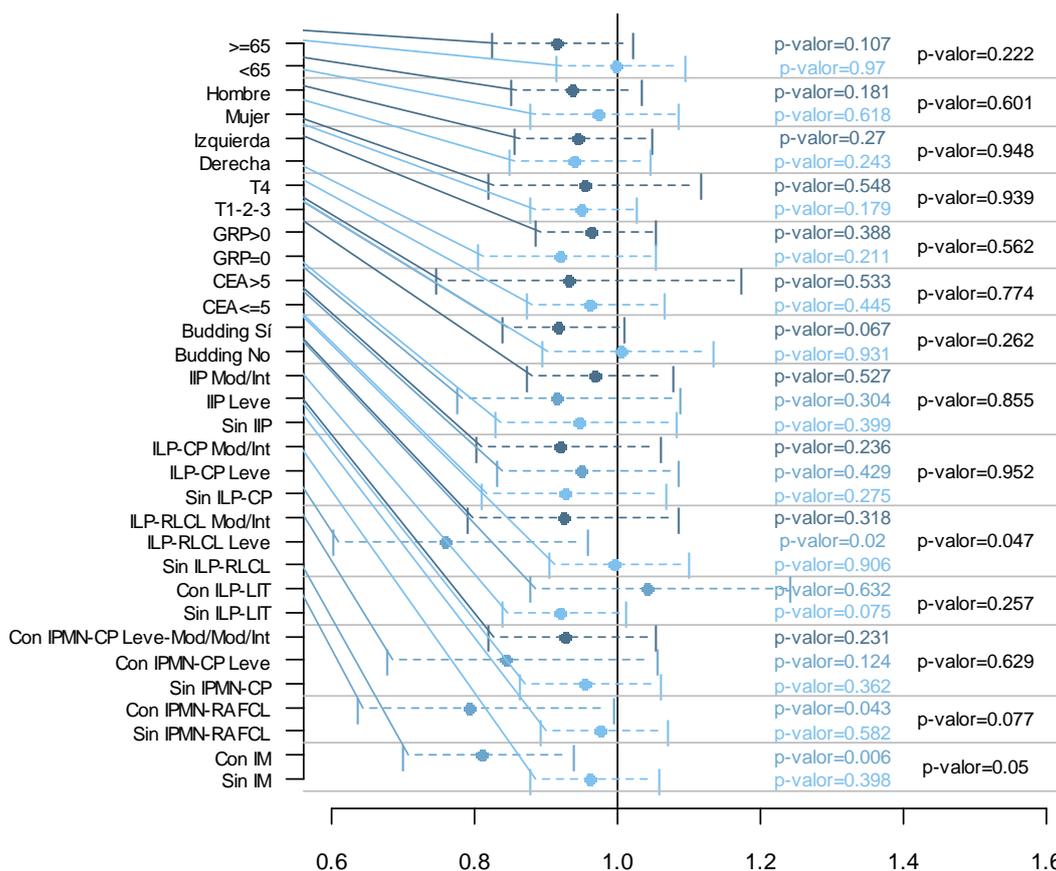


Figura 40. Comparación del descenso en el índice neutrófilo / linfocito tras la quimioterapia.

4.2. Índice plaquetas / linfocito (IPL)

La fila superior de la figura 41 muestra los histogramas asociados a la distribución del índice plaquetas / linfocito para las tres referencias temporales consideradas (antes de la cirugía, después de la cirugía y después de la QT adyuvante).

Para las tres distribuciones rechazamos la normalidad (p-valor < 0,001 en todos los casos) debido a la presencia de pacientes con valores mucho mayores que el resto.

La fila inferior de la figura 42 muestra la distribución de las variables transformadas (aplicando un cambio de escala logarítmico de base 2), para las que no podemos ya rechazar la normalidad (p-valor = 0,187, p-valor = 0,630 y p-valor = 0,256, respectivamente).

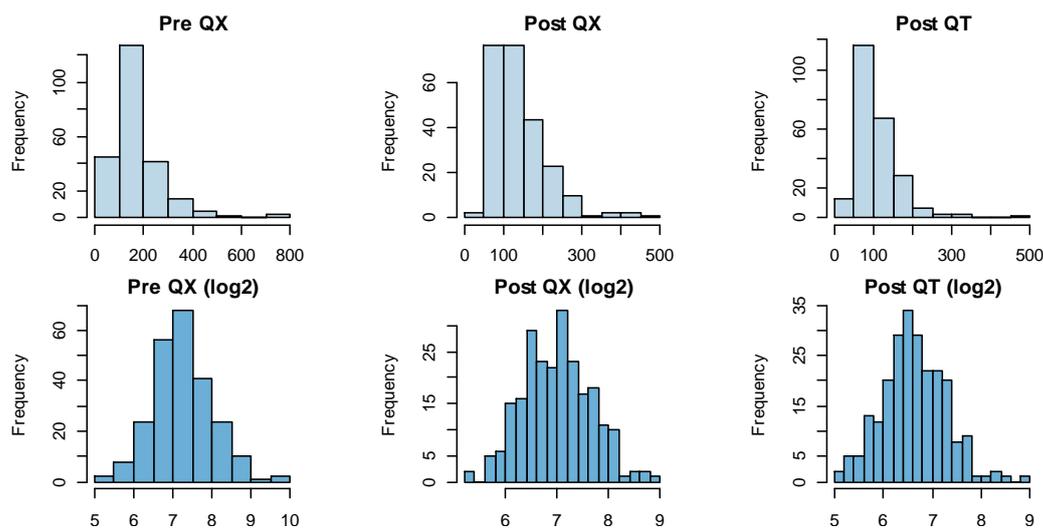


Figura 41. Distribución del índice plaquetas / linfocitos en las tres referencias temporales.

4.2.1. Diferencias en el índice plaquetas / linfocito previo a la cirugía

En primer lugar, vamos a analizar el efecto de diferentes características clínicas, patológicas o moleculares de interés en el índice plaquetas / linfocito de los pacientes antes de la cirugía. En la tabla 31 podemos ver un resumen de los valores observados en los diferentes grupos de pacientes.

	n	Mínimo	P25	P50	Media	DT	P75	Máximo
Total	236	37,4	113,6	143,6	173,8	103,7	206,6	760,0
Edad								
<65	100	37,4	114,8	143,6	174,4	101,3	196,4	748,1
>=65	136	44,4	109,9	144,1	173,4	105,8	207,8	760,0
Sexo								
Mujer	88	37,4	118,2	149,0	187,5	119,0	229,5	748,1
Hombre	148	44,4	109,9	141,5	165,7	93,0	198,4	760,0
Localización tumor								
Derecho	102	37,4	120,2	153,3	170,9	78,7	203,3	417,9
Izquierdo	130	49,4	109,6	137,7	177,5	120,5	211,3	760,0
Estadio								
T1-T2-T3	160	37,4	110,5	135,9	165,9	102,8	190,2	760,0
T4	76	50,5	121,4	161,1	190,5	104,5	238,3	593,8
Ganglios regionales positivos								
0	68	54,2	116,1	152,9	197,4	139,7	249,0	760,0
>0	168	37,4	112,3	141,5	164,3	83,6	195,8	480,4
CEA								
<=5	128	37,4	109,9	139,5	157,2	88,3	188,3	748,1
>5	42	50,5	117,6	153,2	184,0	107,7	219,3	593,8
Fenómeno budding								
Ausente	69	55,9	117,5	136,5	169,2	98,2	192,2	760,0
Presente	161	37,4	109,6	146,3	175,6	107,7	208,7	748,1
Infiltrado inflamatorio peritumoral (IIP)								
No	66	50,5	106,1	138,3	171,0	99,8	197,6	480,4
Leve	74	44,4	118,0	142,6	165,9	100,9	201,6	748,1

Moderado/Intenso	71	37,4	110,7	163,7	184,8	116,9	234,8	760,0
Infiltrado linfoplasmocelular casquete peritumoral (ILP-CP)								
No	76	44,4	101,1	134,0	166,6	96,6	200,4	480,4
Leve	83	54,2	118,0	150,8	170,9	98,3	207,6	748,1
Moderado/Intenso	45	37,4	110,2	148,9	185,7	137,4	211,3	760,0
Infiltrado linfoplasmocelular respuesta linfoide Crohn-like (ILP-RLCL)								
No	125	37,4	109,5	146,6	171,1	90,2	213,2	480,4
Leve	35	51,7	112,6	136,0	151,5	65,6	171,9	364,3
Moderado/Intenso	45	49,4	100,5	135,9	191,7	161,6	190,2	760,0
Infiltrado linfoplasmocelular linfocitos infiltrantes de tumor (ILP-LIT)								
No	163	37,4	107,4	141,8	170,1	99,2	208,7	748,1
Sí	34	56,4	118,9	147,2	179,5	127,2	208,0	760,0
Pocos o moderados	31	56,4	118,9	146,3	175,8	128,4	178,6	760,0
Marcados	3	78,5	78,5	237,3	217,9	130,7	337,8	337,8
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: casquete peritumoral (IPMN-CP)								
No	146	37,4	106,1	138,5	164,0	97,0	195,2	748,1
Leve	24	67,7	111,7	166,4	195,5	144,0	215,9	760,0
Leve-Mod/Mod./Intenso	31	49,4	110,2	165,1	183,7	111,9	239,3	593,8
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: reacción abscesificada fisurizada Crohn-like (IPMN-RAFCL)								
No	159	44,4	106,1	136,0	162,5	95,5	195,2	748,1
Sí	31	37,4	131,3	182,9	221,1	151,5	271,2	760,0
Infiltrado macrófagos (IM)								
No	167	37,4	104,2	135,1	163,2	105,1	192,2	760,0
Sí	29	49,4	150,8	190,3	200,9	85,7	239,3	380,0
Leve	20	49,4	106,6	178,7	180,0	84,2	236,5	364,3
Moderado/Intenso	9	167,3	187,3	211,3	247,2	73,1	306,9	380,0

Tabla 31. Comparación del índice plaquetas / linfocito antes de la cirugía.

En la figura 42 se muestran los cocientes estimados (y sus IC al 95% asociados) de los valores medias (geométricas) del índice plaquetas / linfocito que permiten comparar diferentes grupos de pacientes según las características de interés.

Observamos diferencias significativas según la presencia de IPMN-RAFCL (p -valor = 0,016), con un valor medio para los pacientes que presentan esta característica un 28,7% (IC95% 4,9-58,0%) mayor que los que no la presentan. También tenemos diferencias significativas según la presencia de IM (p -valor = 0,018), con un valor medio para los pacientes que presentan esta característica un 28,2% (IC95% 4,3-57,4%) mayor que los que no la presentan. Podemos ver también que las diferencias asociadas al estadio T rozan la significación estadística (p -valor = 0,055).

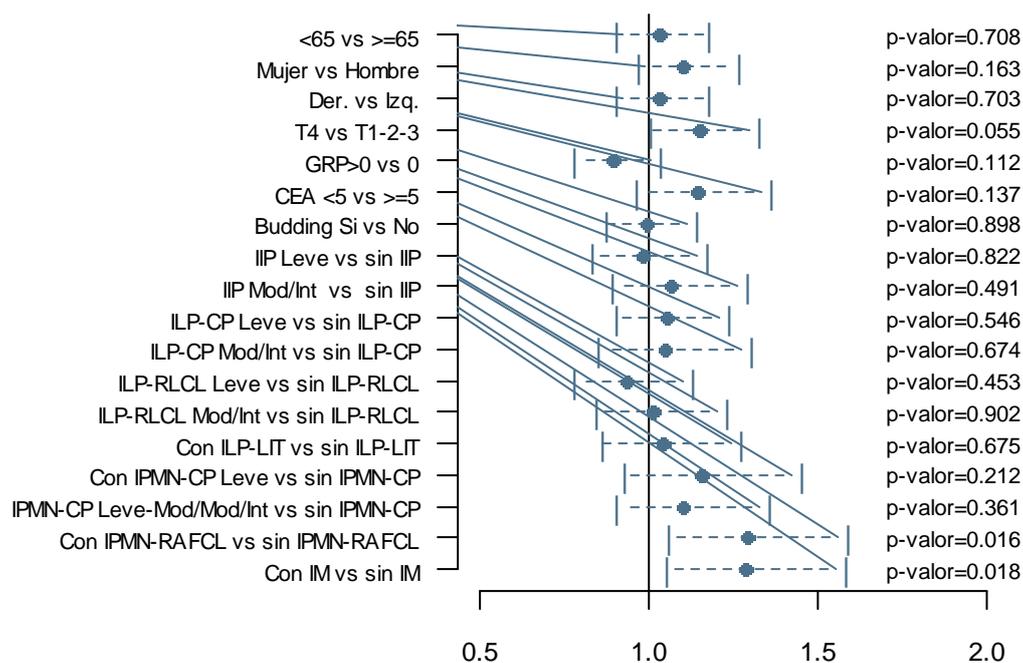


Figura 42. Comparación del índice plaquetas / linfocito antes de la cirugía.

4.2.2. Diferencias en el índice plaquetas / linfocitos después de la cirugía

Vamos a analizar el efecto de diferentes características clínicas, patológicas o moleculares de interés en el índice plaquetas / linfocito de los pacientes después de la cirugía. En la tabla 32 podemos ver un resumen de los valores observados en los diferentes grupos de pacientes.

	n	Mínimo	P25	P50	Media	DT	P75	Máximo
Total	236	41,7	90,6	127,9	140,7	69,6	174,2	490,8
Edad								
<65	100	41,7	89,3	115,3	134,1	66,6	155,2	404,1
>=65	136	42,0	93,4	135,1	145,6	71,6	186,8	490,8
Sexo								
Mujer	88	41,7	96,4	133,9	142,6	71,7	162,4	490,8
Hombre	148	42,0	89,8	123,2	139,7	68,6	182,1	404,1
Localización tumor								
Derecho	102	41,7	87,9	126,1	142,7	70,7	186,8	404,1
Izquierdo	130	42,0	90,9	132,0	140,1	69,8	168,3	490,8
Estadio								
T1-T2-T3	160	41,7	90,5	131,6	138,7	65,0	169,1	490,8
T4	76	51,6	90,7	121,4	145,1	78,7	188,1	442,8
Ganglios regionales positivos								
0	68	51,5	99,2	124,1	129,8	47,7	152,8	261,5
>0	168	41,7	90,0	131,1	145,2	76,4	184,7	490,8
CEA								
<=5	128	41,7	89,4	127,7	137,6	69,7	175,7	490,8
>5	42	51,6	94,3	128,3	149,7	78,3	183,3	377,0
Fenómeno budding								

RESULTADOS

Ausente	69	51,5	93,2	117,7	131,5	50,9	150,5	257,2
Presente	161	41,7	90,0	132,4	143,9	76,1	176,7	490,8
Infiltrado inflamatorio peritumoral (IIP)								
No	66	50,5	84,1	121,4	140,4	80,5	164,3	442,8
Leve	74	52,5	93,4	128,9	143,2	71,2	179,7	490,8
Moderado/Intenso	71	41,7	90,4	135,5	140,7	62,2	183,3	377,0
Infiltrado linfoplasmocelular casquete peritumoral (ILP-CP)								
No	76	50,5	84,5	114,1	135,8	77,1	160,4	442,8
Leve	83	51,5	93,5	134,2	146,4	69,2	186,8	490,8
Moderado/Intenso	45	41,7	86,7	138,0	142,1	69,7	174,7	377,0
Infiltrado linfoplasmocelular respuesta linfoide Crohn-like (ILP-RLCL)								
No	125	41,7	89,5	125,4	137,7	70,6	164,3	442,8
Leve	35	57,4	100,0	135,7	155,9	80,2	195,9	490,8
Moderado/Intenso	45	51,5	87,9	119,2	140,2	69,2	186,8	377,0
Infiltrado linfoplasmocelular linfocitos infiltrantes de tumor (ILP-LIT)								
No	163	41,7	90,9	130,8	143,0	74,4	172,3	490,8
Sí	34	42,0	86,3	134,7	140,5	63,1	195,9	278,1
Pocos o moderados	31	42,0	86,3	131,3	138,0	62,9	189,5	278,1
Marcados	3	83,4	83,4	197,8	166,4	72,6	218,1	218,1
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: casquete peritumoral (IPMN-CP)								
No	146	41,7	86,3	121,4	138,9	75,6	169,9	490,8
Leve	24	51,5	99,5	156,3	166,7	77,1	212,4	377,0
Leve-Mod/Mod./Intenso	31	52,9	96,8	124,7	131,2	42,7	159,7	211,1
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: reacción abscesificada fisurizada Crohn-like (IPMN-RAFCL)								
No	159	42,0	90,0	120,6	137,6	71,7	161,9	490,8
Sí	31	41,7	100,0	150,7	158,6	73,3	211,0	377,0
Infiltrado macrófagos (IM)								
No	167	41,7	89,5	125,4	140,5	75,3	169,9	490,8
Sí	29	51,5	98,1	130,8	138,3	53,1	174,7	278,1
Leve	20	51,5	88,0	117,1	132,4	59,2	174,2	278,1
Moderado/Intenso	9	99,4	123,4	155,8	151,5	35,7	174,7	206,2

Tabla 32. Comparación del índice plaquetas / linfocito después de la cirugía.

En la figura 43 se muestran los cocientes estimados (y sus IC al 95% asociados) de los valores medios del índice plaquetas / linfocito que permiten comparar diferentes grupos de pacientes según las características de interés. No se observan diferencias significativas para los factores considerados, aunque las diferencias según la presencia de IPMN-CP leve respecto a los que no presentan IPMN-CP rozan la significación estadística.

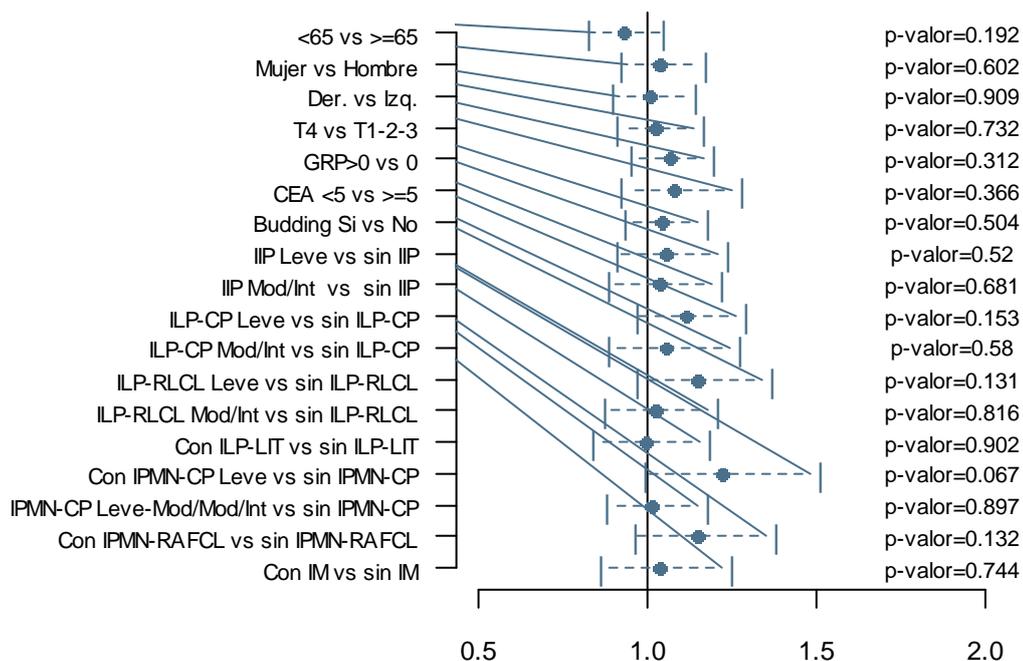


Figura 43. Comparación índice plaquetas / linfocito después de la cirugía.

4.2.3. Diferencias en el índice plaquetas / linfocito después de la quimioterapia adyuvante

Vamos a analizar el efecto de diferentes características clínicas, patológicas o moleculares de interés en el índice plaquetas / linfocito de los pacientes después de la QT. La tabla 33 muestra un resumen de los valores observados en los diferentes grupos de pacientes.

	n	Mínimo	P25	P50	Media	DT	P75	Máximo
Total	236	35,5	74,7	96,1	108,7	54,7	131,8	487,7
Edad								
<65	100	35,5	73,5	95,5	104,6	47,9	127,8	339,3
>=65	136	36,4	77,0	97,5	111,6	59,3	134,0	487,7
Sexo								
Mujer	88	42,0	81,4	105,3	115,7	51,1	139,1	339,3
Hombre	148	35,5	68,7	92,3	104,4	56,5	128,1	487,7
Localización tumor								
Derecho	102	38,7	77,1	97,6	112,6	62,9	129,6	487,7
Izquierdo	130	35,5	72,3	95,7	106,2	48,0	133,6	339,3
Estadio								
T1-T2-T3	160	35,5	77,0	96,1	104,8	42,5	129,6	284,4
T4	76	38,7	68,8	96,7	116,8	73,9	140,4	487,7
Ganglios regionales positivos								
0	68	43,8	73,3	95,9	103,9	41,6	129,3	300,8
>0	168	35,5	75,1	96,7	110,6	59,2	135,9	487,7
CEA								
<=5	128	35,5	79,1	95,3	107,7	56,6	125,0	487,7
>5	42	38,7	65,1	97,5	115,2	62,1	145,1	300,8
Fenómeno budding								
Ausente	69	35,5	79,3	96,0	111,8	67,7	122,9	487,7
Presente	161	37,6	73,6	95,8	106,9	48,4	131,8	339,3

Infiltrado inflamatorio peritumoral (IIP)								
No	66	38,7	73,4	92,3	111,3	59,2	133,6	339,3
Leve	74	35,5	72,2	92,3	105,5	63,6	122,4	487,7
Moderado/Intenso	71	43,5	78,0	100,0	108,8	43,7	137,4	300,8
Infiltrado linfoplasmocelular casquete peritumoral (ILP-CP)								
No	76	38,7	70,7	89,3	106,7	56,9	129,0	339,3
Leve	83	35,5	77,1	95,1	109,4	59,3	132,3	487,7
Moderado/Intenso	45	37,6	74,5	100,0	105,5	47,0	122,6	300,8
Infiltrado linfoplasmocelular respuesta linfoide Crohn-like (ILP-RLCL)								
No	125	35,5	72,2	95,5	110,8	62,6	132,3	487,7
Leve	35	50,8	82,3	95,8	100,6	30,1	113,8	204,5
Moderado/Intenso	45	37,6	75,3	92,2	103,8	49,7	129,6	300,8
Infiltrado linfoplasmocelular linfocitos infiltrantes de tumor (ILP-LIT)								
No	163	35,5	74,9	93,6	107,9	57,2	131,8	487,7
Sí	34	47,0	75,4	100,7	112,2	51,4	129,7	300,8
Pocos o moderados	31	47,0	75,4	100,7	106,6	40,3	129,6	211,2
Marcados	3	73,6	73,6	137,4	170,6	117,2	300,8	300,8
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: casquete peritumoral (IPMN-CP)								
No	146	35,5	71,8	91,5	105,3	53,4	127,6	339,3
Leve	24	53,2	84,3	110,4	125,5	84,2	139,1	487,7
Leve-Mod/Mod./Intenso	31	37,6	78,0	95,1	102,6	35,9	139,5	183,8
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: reacción abscesificada fisurizada Crohn-like (IPMN-RAFCL)								
No	159	35,5	74,5	92,5	108,8	60,1	129,0	487,7
Sí	31	41,2	72,3	97,5	103,3	37,1	139,5	177,4
Infiltrado macrófagos (IM)								
No	167	35,5	75,3	92,5	109,3	59,5	129,7	487,7
Sí	29	37,6	68,6	95,1	94,1	32,0	115,0	153,0
Leve	20	37,6	62,0	77,0	84,7	31,2	105,9	153,0
Moderado/Intenso	9	83,5	95,1	116,3	114,9	23,8	142,3	144,1

Tabla 33. Comparación del índice plaquetas / linfocito después de la quimioterapia.

En la figura 44 se muestran los cocientes estimados (y sus IC al 95% asociados) de los valores medios del índice plaquetas / linfocito que permiten comparar diferentes grupos de pacientes según las características de interés.

Únicamente se observan diferencias significativas entre los grupos de pacientes definidos por el sexo (p -valor = 0,025), con un valor medio del índice plaquetas / linfocito después de la QT un 14,2% (IC95% 1,7-28,2%) mayor en las mujeres que en los hombres.

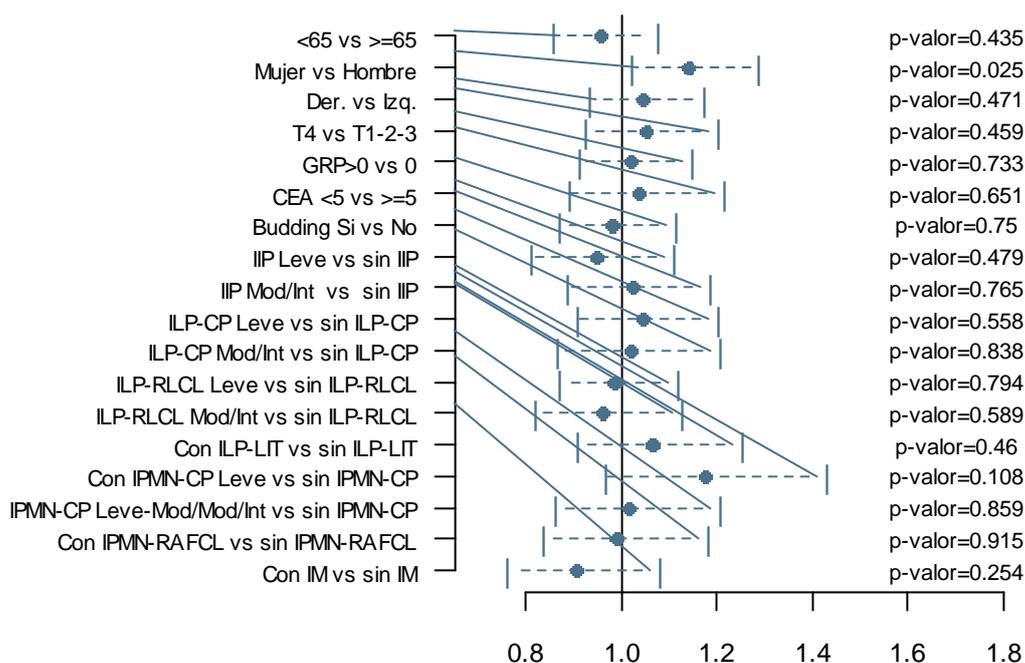


Figura 44. Comparación del índice plaquetas / linfocito después de la quimioterapia.

4.2.4. Evolución del índice plaquetas / linfocito

En las tablas 8, 9 y 10 hemos visto un descenso importante en la media (y mediana) del índice IPL tras la cirugía, seguido de un descenso también importante tras la QT adyuvante, pasando de un valor 173,8 de media (143,6 de mediana) antes de la cirugía, a 140,7 de media (127,9 de mediana) después de la cirugía, y 108,7 de media (96,1 de mediana) después de la QT adyuvante. En la tabla 34 se muestra una descripción de las variaciones observadas respecto al valor inicial (previo a la cirugía) en los 236 pacientes incluidos en el estudio, con descensos en el 62,7% de los pacientes tras la cirugía y en el 8,26% de los pacientes tras la QT adyuvante.

	Post QX	%	Post QT	%
Decrece	148	62,7%	170	82,6%
Más del 50%	28	11,9%	71	30,1%
Entre el 50 y el 25%	71	30,1%	66	28,0%
Menos de un 25%	49	20,8%	58	24,6%
Crece	88	37,3%	34	17,4%
Menos de un 25%	46	19,5%	23	9,7%
Entre el 25% y el 50%	19	8,1%	8	3,4%
Más de un 50%	23	9,7%	10	4,2%

Tabla 34. Variación en el índice plaquetas / linfocitos respecto al valor previo a la cirugía.

La figura 45 muestra la distribución de los valores del índice plaquetas / linfocito para las tres referencias temporales consideradas (izquierda), y las medias (geométricas) con sus intervalos de confianza asociados (derecha) para los 236 pacientes incluidos en el estudio. Para

evaluar la significación de los descensos observados se han aplicado pruebas t de Student de comparación de muestras emparejadas sobre las concentraciones de los pacientes (en escala log2) para cada par de referencias temporales, cuyos p-valores se muestran también en la figura 46.

Podemos ver un descenso medio en el valor del IPL tras la cirugía muy significativo respecto al valor previo a la cirugía (p-valor < 0,001) que podemos estimar en un 16,4% (IC95% 11,2-21,3%). Tras la QT adyuvante tenemos de nuevo un descenso medio del 35,2% (IC95% 30,9-39,1%) (p-valor < 0,001) en el valor del IPL respecto al valor previo a la cirugía, y del 22,4% (IC95% 18,1-26,6%) (p-valor < 0,001) respecto al valor posterior a la cirugía.

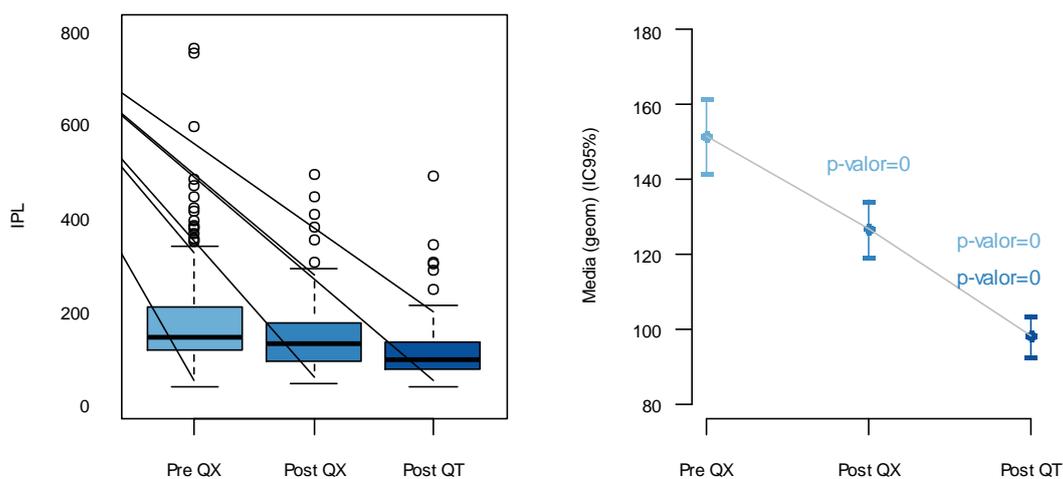


Figura 45. Evolución del índice plaquetas / linfocito.

Hemos visto en la figura 45 que tenemos un descenso medio en el índice IPL tras la cirugía respecto al valor previo a la cirugía muy significativo (p-valor < 0,001) y que puede estimarse en un 16,4% (IC95% 11,2-21,3%). En la figura 46 podemos ver que este descenso es estadísticamente significativo en casi todos los grupos de pacientes definidos por los factores considerados, a excepción de los pacientes con IIP leve, los pacientes con ILP-RLCL leve o los pacientes con IPMN-CP leve.

Existen diferencias significativas importantes en los descensos producidos tras la cirugía según la presencia de ganglios regionales positivos (p-valor = 0,009), con un descenso medio estimado de un 12,0% (IC95% 5,6-18,0%) en los pacientes con algún ganglio positivo y un descenso medio estimado de un 26,3% (IC95% 17,1-34,5%) en los pacientes sin ganglios positivos. También se observan diferencias significativas (p-valor = 0,025) al comparar el descenso medio estimado del 28,8% (IC95% 18,0-38,2%) en los pacientes con IM y del 11,5% (IC95% 4,6-18,0%) en los pacientes sin IM.

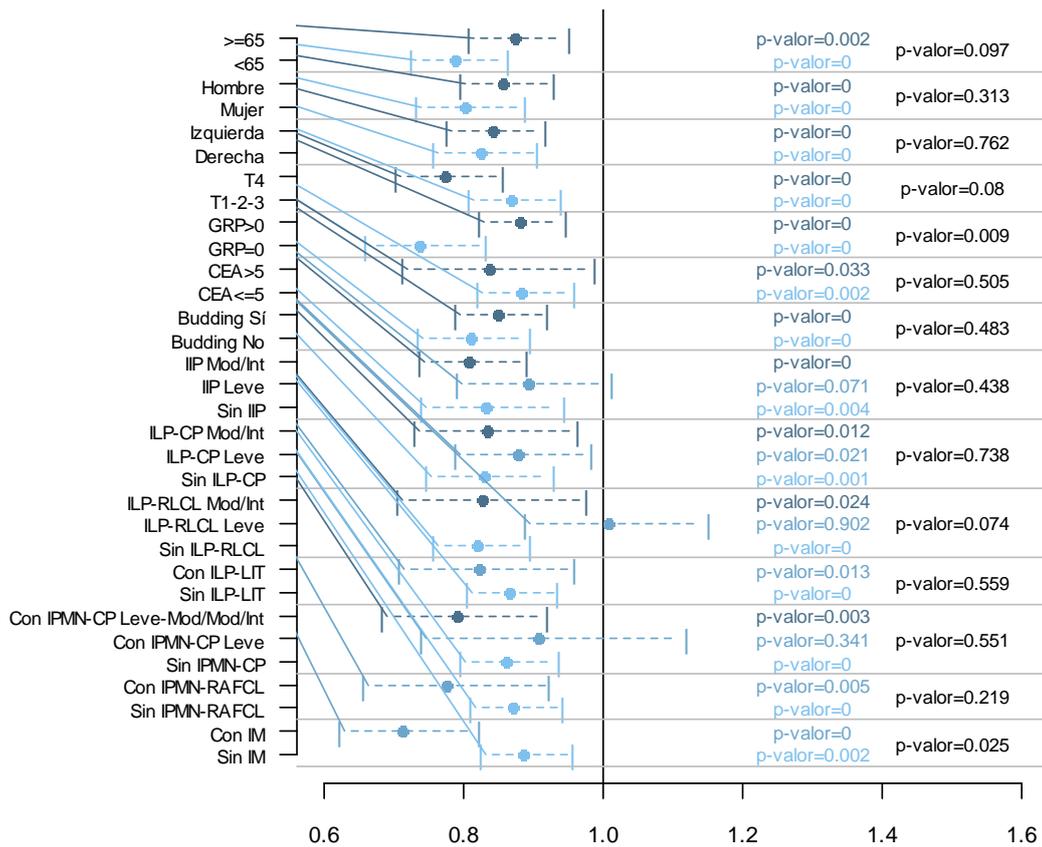


Figura 46. Comparación del incremento en el índice plaquetas / linfocito tras la cirugía.

También hemos visto en la figura 45 que se produce un descenso significativo en el IPL tras la QT estimado en un 22,4% (IC95% 18,1-26,6%) (p-valor < 0,001) respecto al valor registrado tras la cirugía. En la figura 47 podemos ver que este descenso es significativo para todos los grupos de pacientes definidos por los factores considerados, con p-valores menores en todos los casos a 0,01. También podemos ver que, si comparamos los descensos producidos tras la cirugía, únicamente existen diferencias significativas entre los grupos de pacientes definidos por los distintos niveles de los factores de interés considerados para la presencia o ausencia de IM (p-valor = 0,050), con un descenso medio estimado del 31,1% (IC95% 22,9-38,5%) para los pacientes con IM y del 21,4% (IC95% 15,6-26,8%) para los pacientes sin IM.

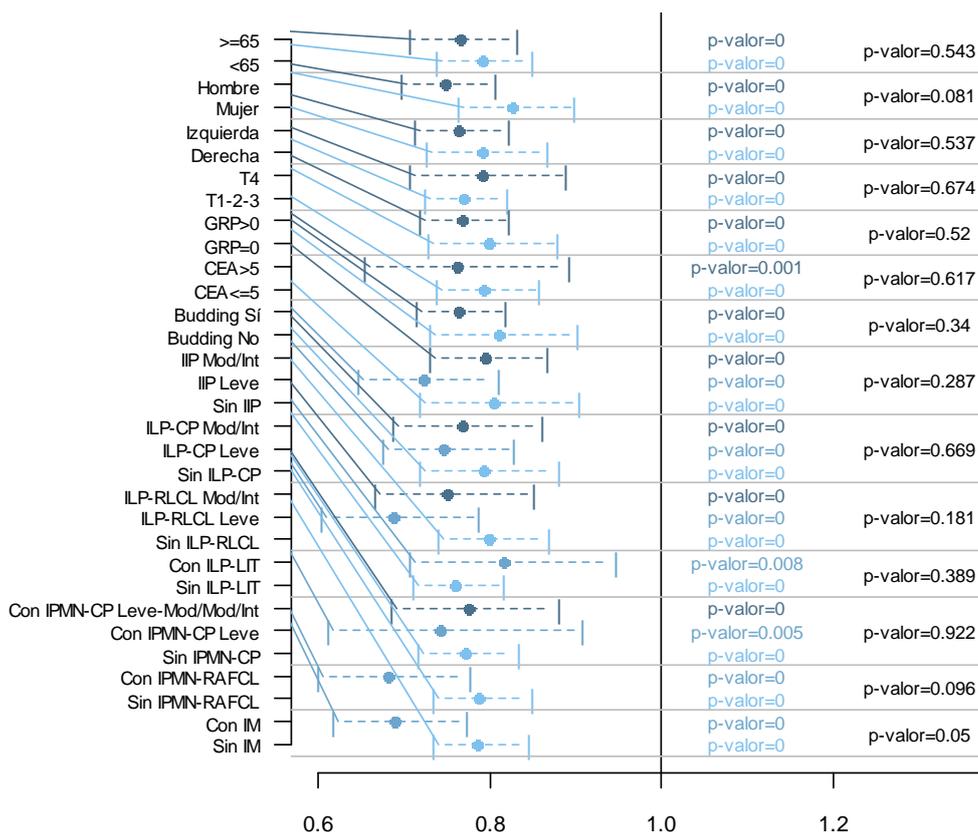


Figura 47. Comparación del descenso en el índice plaquetas / linfocitos tras la quimioterapia.

4.3. Índice linfocito / monocito (ILM)

La fila superior de la figura 48 muestra los histogramas asociados a la distribución del índice linfocito / monocito para las tres referencias temporales consideradas (antes de la cirugía, después de la cirugía y después de la QT adyuvante). Para las tres distribuciones rechazamos la normalidad (p -valor $< 0,001$ en todos los casos) debido a la presencia de pacientes con valores mucho mayores que el resto. La fila inferior de la figura 48 muestra la distribución de las variables transformadas (aplicando un cambio de escala logarítmico de base 2), para las que no podemos ya rechazar la normalidad en dos de ellas (p -valor = 0,050, p -valor = 0,524 y p -valor $< 0,001$, respectivamente), mientras que la concentración tras QT se ve afectada por la presencia de valores atípicos.

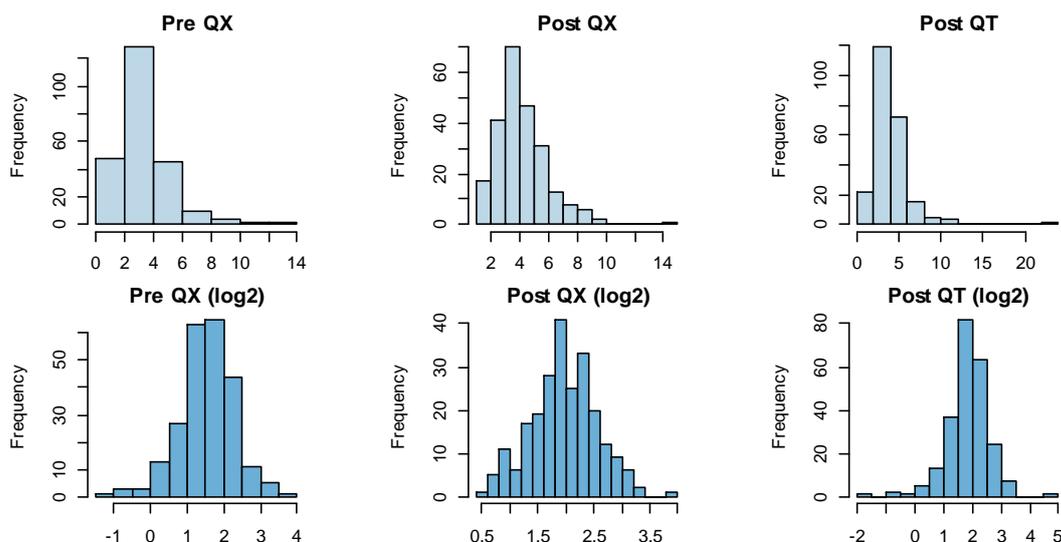


Figura 48. Distribución del índice linfocitos / monocitos en las tres referencias temporales.

4.3.1. Diferencias en el índice linfocito / monocito previo a la cirugía

En primer lugar, vamos a analizar el efecto de diferentes características clínicas, patológicas o moleculares de interés en el índice linfocito / monocito de los pacientes antes de la cirugía. La tabla 35 muestra un resumen de los valores observados.

	n	Mínimo	P25	P50	Media	DT	P75	Máximo
Total	236	0,38	2,14	2,95	3,31	1,76	4,05	13,07
Edad								
<65	100	0,67	2,15	2,95	3,38	1,81	4,42	13,07
>=65	136	0,38	2,14	2,96	3,26	1,73	3,83	10,59
Sexo								
Mujer	88	0,38	2,06	2,89	3,48	2,10	4,43	13,07
Hombre	148	0,62	2,16	2,98	3,21	1,53	3,91	8,73
Localización tumor								
Derecho	102	0,62	2,07	2,85	3,07	1,46	3,76	9,05
Izquierdo	130	0,38	2,21	3,12	3,40	1,76	4,40	10,59
Estadio								
T1-T2-T3	160	0,38	2,17	3,23	3,44	1,75	4,21	10,59
T4	76	0,92	1,90	2,71	3,04	1,78	3,65	13,07
Ganglios regionales positivos								
0	68	0,38	1,86	2,80	2,96	1,51	3,78	9,05
>0	168	0,70	2,17	3,02	3,45	1,84	4,17	13,07
CEA								
<=5	128	0,67	2,39	3,31	3,59	1,76	4,36	10,59
>5	42	0,92	1,97	2,84	3,03	1,43	3,84	6,67
Fenómeno <i>budding</i>								
Ausente	69	0,38	2,21	2,91	3,05	1,07	3,76	5,57
Presente	161	0,62	2,07	2,98	3,44	2,00	4,40	13,07
Infiltrado inflamatorio peritumoral (IIP)								
No	66	0,62	2,12	2,93	3,24	1,55	4,22	7,44

RESULTADOS

Leve	74	0,67	2,16	3,03	3,53	2,09	4,44	13,07
Moderado/Intenso	71	0,38	2,05	2,84	3,22	1,80	4,00	10,59
Infiltrado linfoplasmocelular casquete peritumoral (ILP-CP)								
No	76	0,62	2,15	2,98	3,44	1,93	4,26	13,07
Leve	83	0,67	2,05	2,99	3,32	1,87	4,00	10,59
Moderado/Intenso	45	0,38	2,07	2,84	3,21	1,60	4,31	8,40
Infiltrado linfoplasmocelular respuesta linfoide Crohn-like (ILP-RLCL)								
No	125	,62	2,11	2,84	3,25	1,63	4,20	8,73
Leve	35	,92	2,34	3,27	3,72	2,42	4,49	13,07
Moderado/Intenso	45	,38	2,14	3,24	3,32	1,84	4,03	9,05
Infiltrado linfoplasmocelular linfocitos infiltrantes de tumor (ILP-LIT)								
No	163	,38	2,11	2,93	3,38	1,92	4,22	13,07
Sí	34	1,19	2,17	2,95	3,13	1,22	3,91	5,70
Pocos o moderados	31	1,19	2,21	2,99	3,16	1,10	3,91	5,38
Marcados	3	1,25	1,25	1,63	2,86	2,47	5,70	5,70
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: casquete peritumoral (IPMN-CP)								
No	146	,62	2,16	2,92	3,38	1,87	4,20	13,07
Leve	24	1,19	1,90	2,68	3,19	1,58	4,46	6,53
Leve-Mod/Mod./Intenso	31	,92	2,05	3,26	3,45	1,84	4,10	8,73
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: reacción abscesificada fisurizada Crohn-like (IPMN-RAFCL)								
No	159	,62	2,17	3,06	3,49	1,92	4,31	13,07
Sí	31	,38	1,66	2,64	2,75	1,33	3,84	5,50
Infiltrado macrófagos (IM)								
No	167	,62	2,17	3,07	3,50	1,87	4,42	13,07
Sí	29	,38	1,66	2,50	2,72	1,55	3,33	8,40
Leve	20	,38	1,85	2,61	2,91	1,70	3,49	8,40
Moderado/Intenso	9	,92	1,37	2,38	2,30	1,11	2,82	4,40

Tabla 35. Comparación del índice linfocito / monocito antes de la cirugía.

En la figura 49 se muestran los cocientes estimados (y sus IC al 95% asociados) de los valores medias (geométricas) del índice linfocito / monocito que permiten comparar diferentes grupos de pacientes según las características de interés.

Observamos diferencias significativas según la presencia de ganglios regionales positivos (p-valor = 0,029), con un valor medio un 17,9% (IC95% 1,7-36,6%) mayor en los pacientes con algún ganglio positivo respecto a los que no presentan ninguno. También se observan diferencias significativas según la presencia o ausencia de IPMN-RAFCL (p-valor = 0,027), con un valor medio para los pacientes que presentan esta característica un 21,0% (IC95% 2,6-35,9%) menor que los que no la presentan. También tenemos diferencias significativas según la presencia de IM (p-valor = 0,011), con un valor medio para los pacientes que presentan esta característica un 24,0% (IC95% 6,1-38,5%) menor que los que no la presentan.

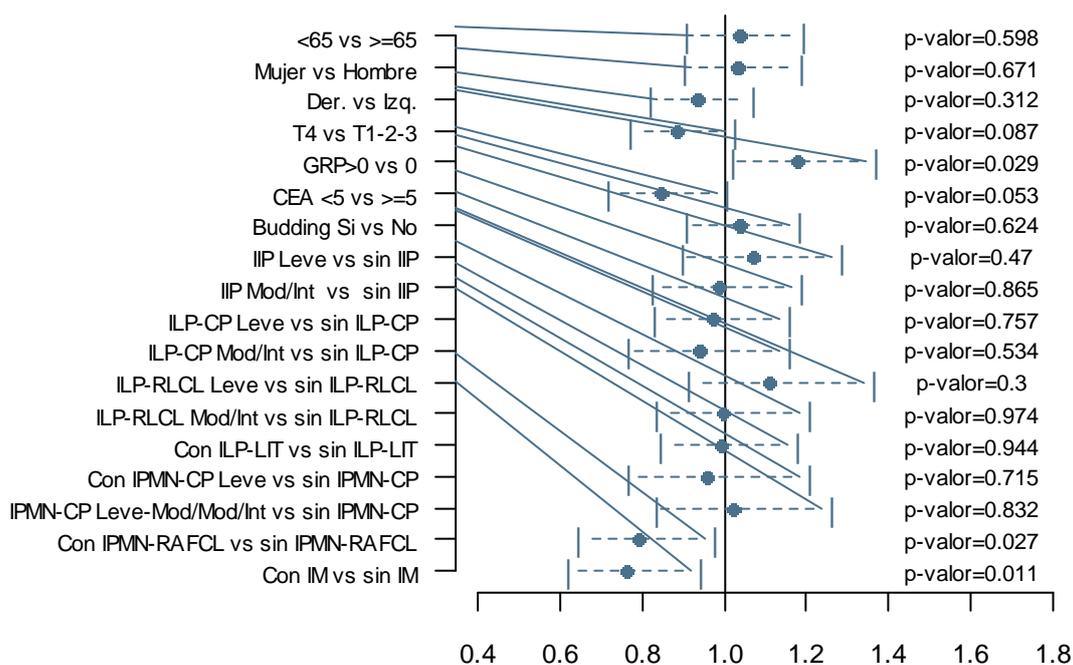


Figura 49. Comparación del índice linfocitos / monocitos antes de la cirugía.

4.3.2. Diferencias en el índice linfocitos / monocitos después de la cirugía

Vamos a analizar el efecto de diferentes características clínicas, patológicas o moleculares de interés en el índice linfocito / monocito de los pacientes después de la cirugía. La tabla 36 muestra un resumen de los valores observados en los diferentes grupos de pacientes.

	n	Mínimo	P25	P50	Media	DT	P75	Máximo
Total	236	1,41	3,05	3,90	4,22	1,77	5,06	14,86
Edad								
<65	100	1,41	3,36	4,37	4,50	1,59	5,29	9,53
>=65	136	1,56	2,72	3,71	4,02	1,87	4,77	14,86
Sexo								
Mujer	88	1,78	3,31	4,16	4,45	1,55	5,25	8,11
Hombre	148	1,41	2,82	3,80	4,09	1,88	4,79	14,86
Localización tumor								
Derecho	102	1,41	3,00	3,82	4,07	1,53	4,88	8,33
Izquierdo	130	1,62	3,11	3,93	4,31	1,94	5,15	14,86
Estadio								
T1-T2-T3	160	1,56	3,10	3,88	4,21	1,79	5,05	14,86
T4	76	1,41	2,91	3,92	4,24	1,75	5,13	9,53
Ganglios regionales positivos								
0	68	1,56	3,25	3,98	4,45	2,02	5,26	14,86
>0	168	1,41	2,84	3,87	4,13	1,66	5,00	9,20
CEA								
<=5	128	1,56	3,08	3,88	4,43	2,02	5,29	14,86
>5	42	1,74	2,76	3,68	3,79	1,39	4,95	7,36

Fenómeno <i>budding</i>								
Ausente	69	1,56	3,30	3,93	4,24	1,64	4,95	9,53
Presente	161	1,41	2,84	3,87	4,20	1,84	5,07	14,86
Infiltrado inflamatorio peritumoral (IIP)								
No	66	1,41	2,84	3,88	4,14	1,78	5,06	9,53
Leve	74	1,56	3,09	3,97	4,16	1,93	4,81	14,86
Moderado/Intenso	71	1,74	2,87	3,88	4,31	1,71	5,59	9,20
Infiltrado linfoplasmocelular casquete peritumoral (ILP-CP)								
No	76	1,41	3,10	4,04	4,35	1,81	5,20	9,53
Leve	83	1,56	2,84	3,81	4,05	1,89	4,78	14,86
Moderado/Intenso	45	1,90	2,76	3,80	4,29	1,82	5,62	9,20
Infiltrado linfoplasmocelular respuesta linfoide Crohn-like (ILP-RLCL)								
No	125	1,41	2,95	3,87	4,16	1,74	5,02	9,53
Leve	35	1,56	3,18	3,65	4,20	1,69	5,18	8,26
Moderado/Intenso	45	1,74	2,84	3,95	4,35	2,22	4,95	14,86
Infiltrado linfoplasmocelular linfocitos infiltrantes de tumor (ILP-LIT)								
No	163	1,41	2,76	3,82	4,12	1,86	4,88	14,86
Sí	34	1,90	3,20	3,97	4,52	1,83	5,69	9,20
Pocos o moderados	31	1,90	3,20	3,95	4,54	1,89	5,88	9,20
Marcados	3	2,87	2,87	4,95	4,27	1,21	5,00	5,00
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: casquete peritumoral (IPMN-CP)								
No	146	1,41	2,84	3,92	4,28	1,97	5,07	14,86
Leve	24	1,65	2,49	3,71	3,80	1,41	4,87	7,10
Leve-Mod/Mod./Intenso	31	1,74	3,27	3,87	4,25	1,55	5,29	8,50
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: reacción abscesificada fisurizada Crohn-like (IPMN-RAFCL)								
No	159	1,41	3,08	3,89	4,23	1,89	4,95	14,86
Sí	31	1,74	2,49	3,80	4,06	1,72	5,70	7,36
Infiltrado macrófagos (IM)								
No	167	1,41	3,00	3,89	4,25	1,92	5,02	14,86
Sí	29	1,92	2,95	3,80	4,01	1,45	5,07	8,11
Leve	20	1,92	2,98	3,84	4,18	1,59	5,37	8,11
Moderado/Intenso	9	1,95	2,95	3,80	3,65	1,08	4,43	5,49

Tabla 36. Comparación del índice linfocito / monocito después de la cirugía.

En la figura 50 se muestran los cocientes estimados (y sus IC al 95% asociados) de los valores medios del índice linfocito / monocito que permiten comparar diferentes grupos de pacientes según las características de interés. Para esta referencia temporal tenemos diferencias significativas según la edad del paciente (p-valor = 0,010), con un valor medio un 14,7% mayor (IC95% 3,4-27,1%) en los pacientes menores de 65 años respecto a los pacientes con 65 o más años de edad. También se observan diferencias estadísticamente significativas (p-valor = 0,038) según el sexo del paciente, con un valor medio un 11,9% (IC95% 0,7-24,4%) mayor en las mujeres que en los hombres.

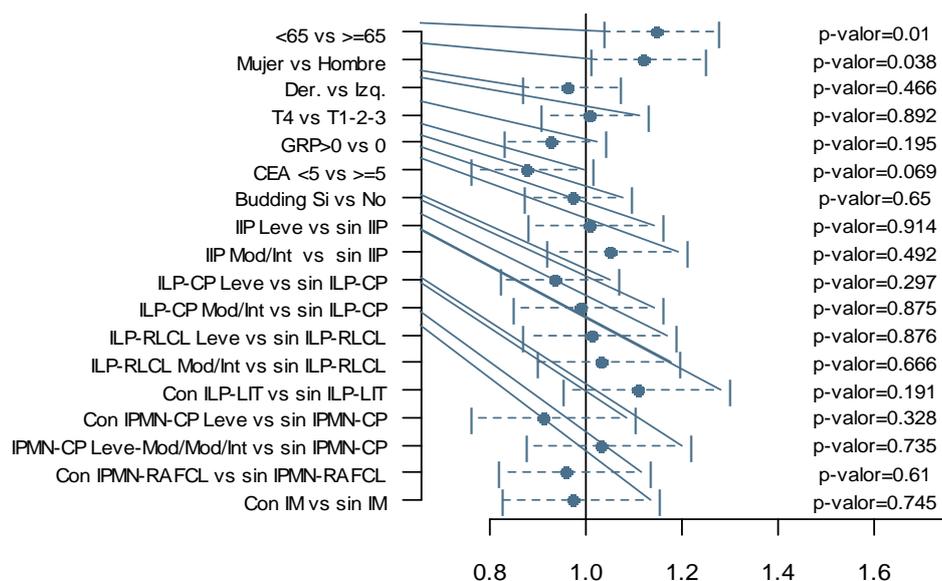


Figura 50. Comparación índice linfocitos / monocitos después de la cirugía.

4.3.3. Diferencias en el índice linfocito / monocito después de la quimioterapia adyuvante

Vamos a analizar el efecto de diferentes características clínicas, patológicas o moleculares de interés en el índice linfocito / monocito de los pacientes después de la QT. La tabla 37 muestra un resumen de los valores observados en los diferentes grupos de pacientes.

	n	Mínimo	P25	P50	Media	DT	P75	Máximo
Total	236	0,32	2,83	3,67	3,96	2,12	4,68	24,00
Edad								
<65	100	,57	3,04	3,77	3,90	1,46	4,70	10,41
>=65	136	,32	2,73	3,52	3,99	2,51	4,68	24,00
Sexo								
Mujer	88	,57	3,09	4,04	4,03	1,46	4,81	8,83
Hombre	148	,32	2,70	3,53	3,91	2,44	4,45	24,00
Localización tumor								
Derecho	102	,62	2,70	3,45	3,74	1,63	4,48	10,41
Izquierdo	130	,32	2,86	3,81	4,17	2,44	4,83	24,00
Estadio								
T1-T2-T3	160	,32	2,84	3,62	3,82	1,54	4,68	10,31
T4	76	,57	2,81	3,79	4,25	3,00	4,58	24,00
Ganglios regionales positivos								
0	68	1,57	3,07	3,67	3,88	1,34	4,27	8,83
>0	168	,32	2,68	3,67	3,99	2,37	4,78	24,00
CEA								
<=5	128	,57	2,81	3,79	3,93	1,66	4,70	10,41
>5	42	,32	2,55	3,33	4,17	3,68	4,67	24,00
Fenómeno budding								
Ausente	69	,62	2,79	3,51	3,62	1,25	4,22	8,38
Presente	161	,32	2,92	3,80	4,11	2,39	4,79	24,00
Infiltrado inflamatorio peritumoral (IIP)								
No	66	,57	2,83	3,74	3,95	1,78	4,60	10,41

Leve	74	,32	2,68	3,92	4,13	2,94	4,73	24,00
Moderado/Intenso	71	1,06	2,90	3,62	3,74	1,30	4,68	8,06
Infiltrado linfoplasmocelular casquete peritumoral (ILP-CP)								
No	76	,57	3,00	3,85	4,29	2,87	4,70	24,00
Leve	83	,32	2,65	3,62	3,80	1,70	4,55	10,08
Moderado/Intenso	45	1,06	2,83	3,47	3,63	1,32	4,67	6,45
Infiltrado linfoplasmocelular respuesta linfoide Crohn-like (ILP-RLCL)								
No	125	,32	2,75	3,76	3,78	1,62	4,60	10,41
Leve	35	,84	3,01	3,54	4,48	3,77	4,71	24,00
Moderado/Intenso	45	1,06	2,97	3,62	3,98	1,69	4,68	10,08
Infiltrado linfoplasmocelular linfocitos infiltrantes de tumor (ILP-LIT)								
No	163	,32	2,83	3,72	3,96	2,33	4,67	24,00
Sí	34	1,61	2,59	3,40	3,63	1,24	4,68	6,00
Pocos o moderados	31	1,61	2,59	3,21	3,63	1,19	4,68	6,00
Marcados	3	1,66	1,66	3,78	3,71	2,01	5,68	5,68
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: casquete peritumoral (IPMN-CP)								
No	146	,32	2,75	3,74	4,03	2,42	4,68	24,00
Leve	24	,62	2,77	3,96	3,70	1,49	4,82	5,88
Leve-Mod/Mod./Intenso	31	1,64	3,00	3,54	3,76	1,15	4,53	6,45
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: reacción abscesificada fisurizada Crohn-like (IPMN-RAFCL)								
No	159	,32	2,75	3,72	3,79	1,64	4,47	10,41
Sí	31	1,06	2,97	3,47	4,59	4,00	5,18	24,00
Infiltrado macrófagos (IM)								
No	167	,32	2,75	3,62	3,94	2,31	4,68	24,00
Sí	29	1,64	3,00	4,06	4,02	1,36	4,83	6,45
Leve	20	1,89	3,05	4,22	4,10	1,37	5,00	6,45
Moderado/Intenso	9	1,64	3,00	3,46	3,82	1,40	4,53	6,14

Tabla 37. Comparación del índice linfocito / monocito después de la quimioterapia.

En la figura 51 se muestran los cocientes estimados (y sus IC al 95% asociados) de los valores medios del índice linfocito / monocito que permiten comparar diferentes grupos de pacientes según las características de interés. No se observan diferencias significativas para ninguno de los factores considerados.

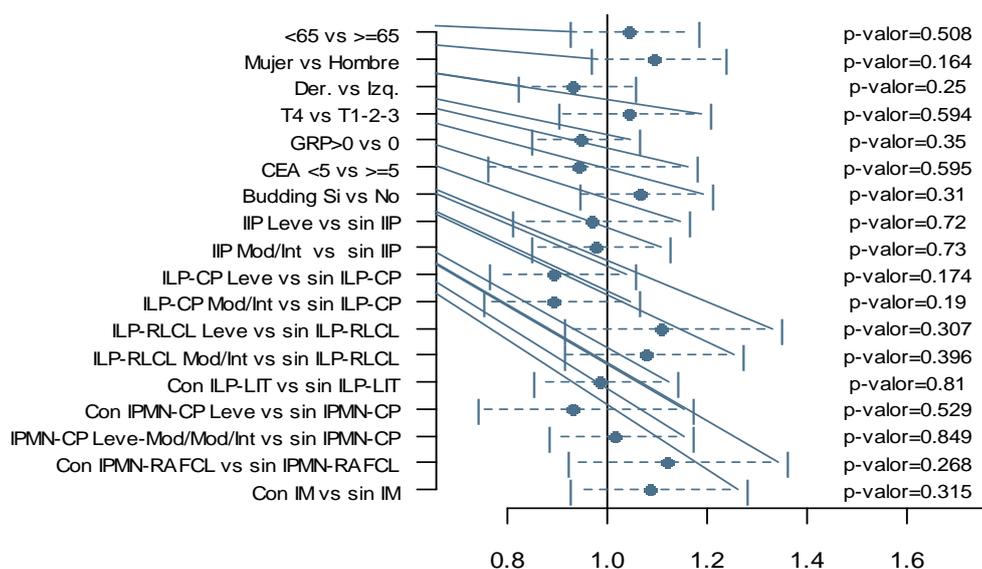


Figura 51. Comparación del índice linfocito / monocito después de la quimioterapia.

4.3.4. Evolución del índice linfocito / monocito

En las tablas 8, 9 y 10 hemos visto un incremento importante en la media (y mediana) del índice ILM tras la cirugía, seguido de un descenso tras la QT adyuvante, pasando de un valor 3,31 de media (2,95 de mediana) antes de la cirugía, a 4,22 de media (3,90 de mediana) después de la cirugía, y 3,96 de media (3,67 de mediana) tras la QT adyuvante. En la tabla 38 se muestra una descripción de las variaciones observadas respecto al valor inicial (previo a la cirugía) en los 236 pacientes incluidos en el estudio, con incrementos en el 70,8% de los pacientes tras la cirugía y en el 66,5% de los pacientes tras la QT adyuvante.

	Post QX	%	Post QT	%
Decrece	63	29,2%	79	33,5%
Más del 50%	5	2,1%	12	5,1%
Entre el 50 y el 25%	19	8,1%	24	10,2%
Menos de un 25%	45	19,1%	43	18,2%
Crece	141	70,8%	157	66,5%
Menos de un 25%	41	17,4%	51	21,6%
Entre el 25% y el 50%	34	14,4%	32	13,6%
Más de un 50%	92	39,0%	74	31,4%

Tabla 38. Variación en el índice linfocito / monocito respecto al valor previo a la cirugía.

La figura 52 muestra la distribución de los valores del índice linfocito / monocito para las tres referencias temporales consideradas (izquierda), y las medias (geométricas) con sus intervalos de confianza asociados (derecha) para los 236 pacientes incluidos en el estudio. Para evaluar la significación de los descensos observados se han aplicado pruebas t de Student de comparación de muestras emparejadas sobre las concentraciones de los pacientes (en escala log2) para cada par de referencias temporales, cuyos p-valores se muestran también en la figura 53.

Podemos ver un incremento medio en el valor del ILM tras la cirugía muy significativo respecto al valor previo a la cirugía (p-valor < 0,001) que podemos estimar en un 34,2% (IC95% 25,4-43,6%). Tras la QT adyuvante tenemos un incremento medio del 21,7% (IC95% 12,7-31,4%) (p-valor < 0,001) en el valor del ILM respecto al valor previo a la cirugía, y un descenso medio del 9,3% (IC95% 3,6-14,6%) (p-valor = 0,002) respecto al valor posterior a la cirugía.

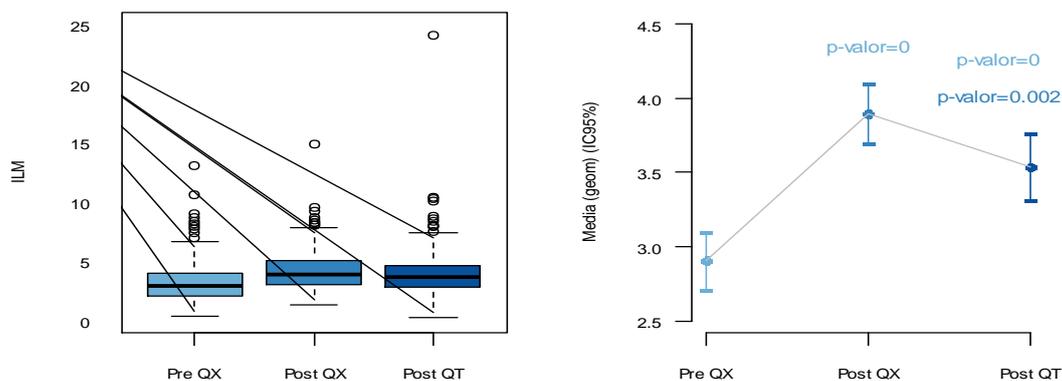


Figura 52. Evolución del índice linfocito / monocito.

Hemos visto en la figura 52 que tenemos un incremento medio en el índice ILM tras la cirugía respecto al valor previo a la cirugía muy significativo (p-valor < 0,001) y que puede estimarse en un 34,2% (IC95% 25,4-43,6%). En la figura 53 podemos ver que este incremento es estadísticamente significativo en prácticamente todos los grupos de pacientes definidos por los factores considerados.

Existen diferencias significativas importantes en los incrementos producidos tras la cirugía según la presencia de ganglios regionales positivos (p-valor = 0,004), con un incremento medio estimado del 25,2% (IC95% 16,4-34,7%) respecto al valor previo a la cirugía para los pacientes con algún ganglio positivo frente a un incremento medio estimado del 59,2% (IC95% 37,5-84,2%) para los pacientes sin ganglios positivos.

Se observan también diferencias significativas (p-valor = 0,020) al comparar el incremento medio de los pacientes con IM estimado en un 61,6% (IC95% 29,8-101,1%) frente a los pacientes sin IM estimado en un 26,2% (IC95% 16,6-36,5%).

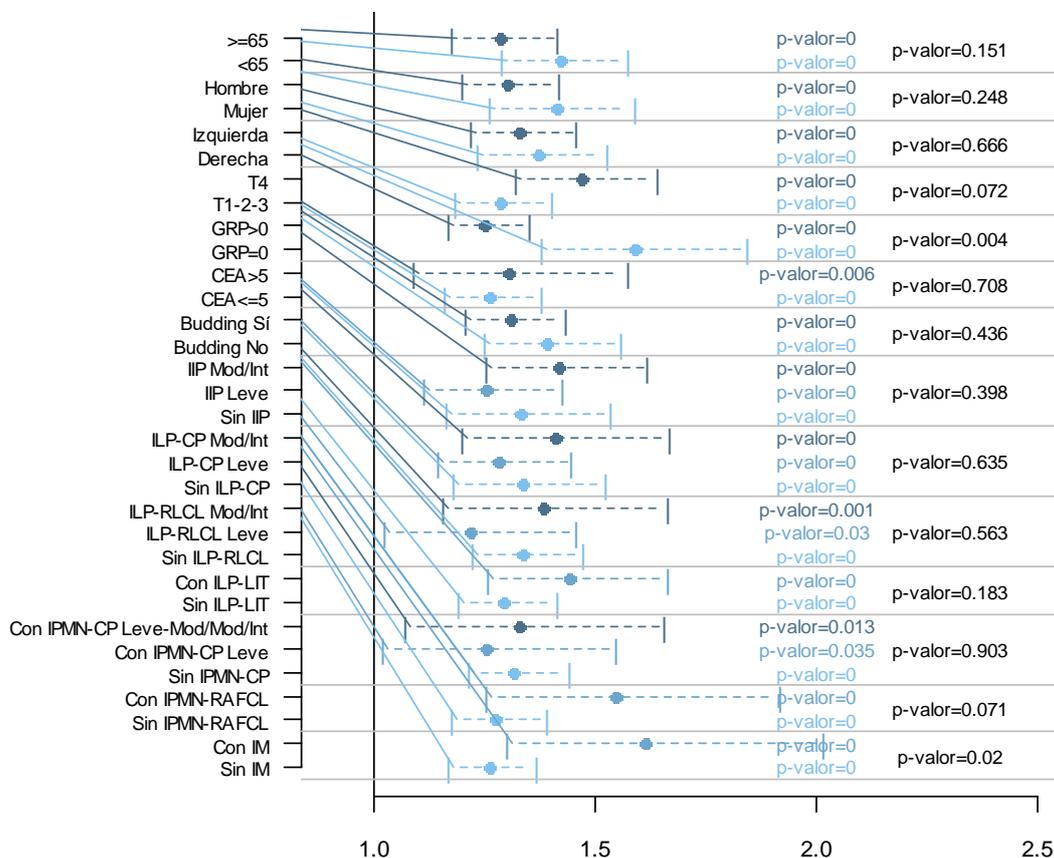


Figura 53. Comparación del incremento en el índice linfocito / monocito tras la cirugía.

También hemos visto en la figura 52 que se produce un descenso significativo en el ILM tras la QT estimado en un 9,3% (IC95% 3,6-14,6%) (p-valor = 0,002) respecto al valor registrado tras la cirugía. En la figura 54 podemos ver que este descenso es significativo para muchos de los grupos de pacientes definidos por los factores considerados, como los menores de 65 años, los que presentan localización derecha o los que presentan T1-2-3, entre otros. También podemos ver que, si comparamos los descensos producidos tras la cirugía, no existen diferencias

significativas entre los grupos de pacientes definidos por los distintos niveles de los factores de interés considerados, que se comportan de una forma similar.

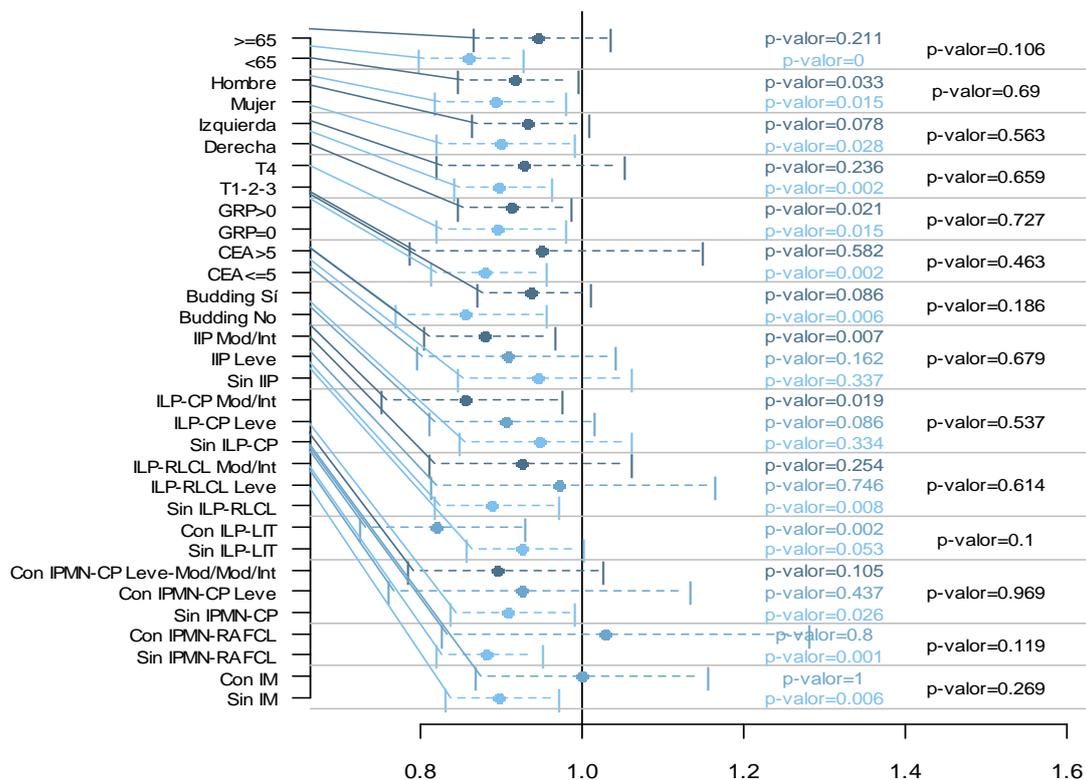


Figura 54. Comparación del descenso en el índice linfocito / monocito tras la quimioterapia.

La tabla 39 resume los valores de los tres índices hematológicos calculados, en los tres momentos evolutivos estudiados: antes de la cirugía, después de la cirugía y después de la quimioterapia, así como sus variaciones.

ÍNDICES HEMATOLÓGICOS DE INFLAMACIÓN POBLACIÓN TOTAL N= 236 (media, máx-mín)			
	PRE-CIRUGÍA	POST-CIRUGÍA	POST-QUIMIOT
ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO (INL)	3,69 (0,56-43,67)	1,98 (0,46-7,29)	2,03 (0,13-34,67)
	DESCENSO 37,7% (IC95% 31,5-43,3, p<0,001) postQx respecto preQx		
	DESCENSO 40,8% (34,7-46,3, p<0,001) postQT respecto preQx		
ÍNDICE PLAQUETA-LINFOCITO (IPL)	173,8 (37,6-760)	140,7 (41,7-490,8)	108,7 (35,5-487,7)
	DESCENSO 40,8% (34,7-46,3%, p<0,001) postQx respecto preQx		
	DESCENSO 35,2% (30,9-39,1%, p<0,001) postQT respecto preQx		
	DESCENSO 22,4% (18,1-26,6%, p<0,001) postQT respecto al postQx.		
ÍNDICE LINFOCITO-MONOCITO (ILM)	3,31 (0,38-13,07)	4,22 (1,41-14,86)	3,96 (0,32-24)
	AUMENTO 34,2% (25,4-43,6%, p<0,001) postQx respecto a preQx		
	AUMENTO 21,7% (12,7-31,4%, p<0,001) postQT respecto a preQx		
	DESCENSO 9,3% (3,6-14,6%, p= 0,002) postQT respecto a postQx		
VARIACIÓN INL			
-Decrece	---	174 (74%)	184 (78%)
-Crece	---	62 (23%)	52 (22%)
VARIACIÓN IPL			
-Decrece	---	148 (62,7%)	170 (82,6%)
-Crece	---	88 (37%)	34 (17,4%)
VARIACIÓN ILM			
-Decrece	---	63 (22%)	79 (33,5%)
-Crece	---	141 (71%)	157 (66,5%)

Tabla 39. Valores evolutivos de los índices hematológicos.

5. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL

Los 236 pacientes incluidos en el estudio fueron seguidos desde la fecha en que se realizó la cirugía hasta que fallecieron o se realizó el último seguimiento (noviembre de 2021 a marzo de 2023). Tenemos una mediana de seguimiento de 59,1 meses para todos los pacientes, y de 65,0 meses para los pacientes vivos en la fecha del fin del estudio.

De los 236 pacientes seguidos, 51 (21,6%) fallecieron durante el seguimiento, 35 a causa del tumor y 16 por otras causas (tres por infección de vías respiratorias bajas, uno por COVID-19, uno por cirrosis hepática, uno por peritonitis, uno por infarto, uno por fractura petrocantérea izquierda, uno por shock séptico, uno por melanoma, uno por demencia, uno por acúmulo de crisis epilépticas y demencia vascular, uno por bronco aspiración, uno por un segundo tumor primario ginecológico, uno por un segundo tumor primario pulmonar y uno por un segundo tumor primario pancreático).

La figura 55 muestra la supervivencia global estimada de los pacientes. Tenemos una supervivencia estimada del 98,3% a los 12 meses (IC95% 95,5-99,4%), del 93,6% (IC95% 89,7-96,1%) a los 24 meses y del 80,9% (IC95% 74,9-85,6%) a los 60 meses. Como podemos ver en la figura, no se alcanza la mediana de supervivencia global durante el seguimiento realizado.

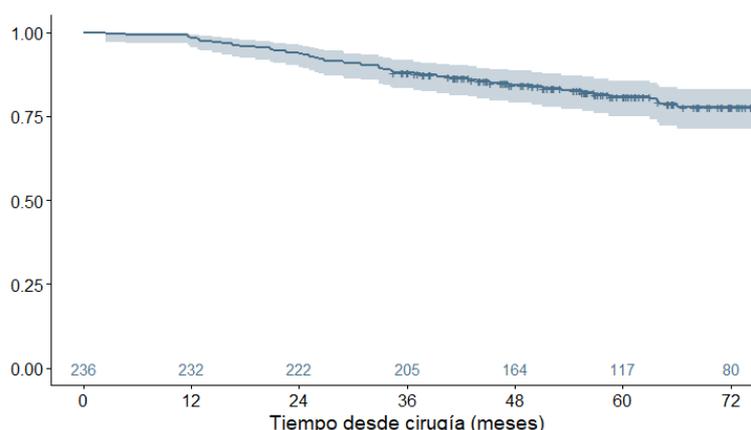


Figura 55. Supervivencia global estimada para los pacientes analizados.

5.1. Factores relacionados con la supervivencia global

En la tabla 40 se analiza el efecto de diferentes factores de interés en la supervivencia global de estos pacientes. Como es de esperar, el estadio tumoral T del paciente está relacionado con la supervivencia global de los pacientes, con un riesgo 2,87 veces mayor (IC95% 1,65-4,99) en los pacientes que presentan T4 respecto a los que presentan T1-2-3 (p-valor < 0,001).

También se observa una mortalidad diferencial en los pacientes según infiltrado linfoplasmocelular casquete peritumoral (p-valor = 0,044), con una mayor mortalidad en los pacientes que no presentan este factor respecto a los que presentan un infiltrado leve. Tenemos otros factores con diferencias en la mortalidad que rozan la significación estadística, como la presencia de ganglios regionales positivos (HR = 1,89) (p-valor = 0,083) o la presencia de CEA mayor de 5 (HR = 1,87) (p-valor = 0,089). Hay que tener en cuenta que teníamos 23 pacientes en los que no constaba si teníamos un infiltrado inflamatorio peritumoral, y además para cada

RESULTADOS

tipo de infiltración teníamos otros pacientes en los que no constaba el tipo. Esto reduce el número de pacientes analizados para todas estas variables.

	Censura	Exitus	HR	IC95%	p-valor
Pacientes	185 (78,4%)	51 (21,6%)			
Edad					0,606
<65	80 (80,0%)	20 (20,0%)	(línea base)		
>=65	105 (77,2%)	31 (22,8%)	1,160	0,661 2,035	
Sexo					0,196
Mujer	73 (83,0%)	15 (17,0%)	(línea base)		
Hombre	112 (75,7%)	36 (24,3%)	1,489	0,815 2,720	
Localización tumor					0,635
Derecho	76 (74,5%)	26 (25,5%)	(línea base)		
Izquierdo	108 (83,1%)	22 (16,9%)	0,635	0,360 1,120	
Estadio					<0,001
T1-2-3	136 (85,0%)	24 (15,0%)	(línea base)		
T4	49 (64,5%)	27 (35,5%)	2,871	1,653 4,986	
Ganglios regionales positivos					0,083
0	59 (86,8%)	9 (13,2%)	(línea base)		
>0	126 (75,0%)	42 (25,0%)	1,892	0,920 3,890	
CEA					0,089
<=5	105 (82,0%)	23 (18,0%)	(línea base)		
>5	31 (73,8%)	11 (26,2%)	1,874	0,908 3,868	
Fenómeno <i>budding</i>					0,585
Ausente	57 (82,6%)	12 (17,4%)	(línea base)		
Presente	125 (77,6%)	36 (22,4%)	1,200	0,624 2,309	
Infiltrado inflamatorio peritumoral (IIP)					0,320
No	48 (72,7%)	18 (27,3%)	(línea base)		
Leve	59 (79,7%)	15 (20,3%)	0,655	0,329 1,306	0,230
Moderado/Intenso	58 (81,7%)	13 (18,3%)	0,611	0,299 1,250	0,177
Infiltrado linfoplasmocelular casquete peritumoral (ILP-CP)					0,044
No	53 (69,7%)	23 (30,3%)	(línea base)		
Leve	71 (85,5%)	12 (14,5%)	0,415	0,206 0,835	0,014
Moderado/Intenso	35 (77,8%)	10 (22,2%)	0,632	0,300 1,331	0,227
Infiltrado linfoplasmocelular respuesta linfoide Crohn-like (ILP-RLCL)					0,456
No	94 (75,2%)	31 (24,8%)	(línea base)		
Leve	27 (77,1%)	8 (22,9%)	0,921	0,423 2,003	0,835
Moderado/Intenso	39 (86,7%)	6 (13,3%)	0,571	0,238 1,371	0,210
Infiltrado linfoplasmocelular linfocitos infiltrantes de tumor (ILP-LIT)					0,714
No	125 (76,7%)	38 (23,3%)	(línea base)		
Sí	27 (79,4%)	7 (20,6%)	0,860	0,384 1,927	
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: casquete peritumoral (IPMN-CP)					0,204
No	111 (76,0%)	35 (24,0%)	(línea base)		
Leve	22 (91,7%)	2 (8,3%)	0,282	0,068 1,175	0,082
Leve-Mod/Mod./Intenso	23 (74,2%)	8 (25,4%)	1,093	0,507 2,358	0,820
Inf. PMN neutrófilos/eosinófilos: reacción abscesificada fisurizada Crohn-like (IPMN-RAFCL)					0,567
No	123 (77,4%)	36 (22,6%)	(línea base)		

RESULTADOS

Sí	23 (74,2%)	8 (25,8%)	1,251	0,581	2,694
Infiltrado macrófagos (IM)					0,486
No	131 (78,4%)	36 (21,6%)	(línea base)		
Sí	20 (69,0%)	9 (31,0%)	1,298	0,624	2,699

Tabla 40. Supervivencia global según características de interés de los pacientes.

En la figura 56 podemos ver las curvas de supervivencia global estimadas (junto con una banda de confianza al 95%) según el estadio T de los pacientes y según la presencia de infiltrado linfoplasmocelular casquete peritumoral.

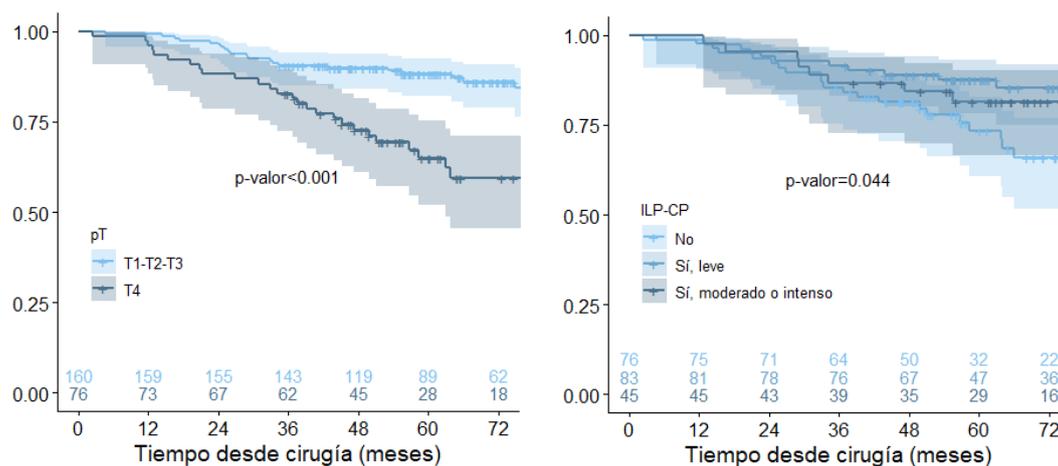


Figura 56. Supervivencia global estimada según estadio T de los pacientes.

5.2. Relación entre parámetros hematológicos y supervivencia global

En la tabla 41 podemos ver un resumen de los niveles de neutrófilos, linfocitos, monocitos y plaquetas antes de la cirugía, después de la cirugía y después de la QT para los pacientes que fallecen y para aquellos que continúan vivos al final del seguimiento, reproduciéndose los comportamientos evolutivos que hemos descrito en las secciones anteriores.

	Previo a la cirugía		Posterior a la cirugía		Posterior a la quimioterapia	
	Censura	Exitus	Censura	Exitus	Censura	Exitus
Neutrófilos						
Media	5.688	5.465	3.947	3.937	3.420	3.690
(DT)	(3.052)	(2.302)	(1.544)	(1.684)	(1.466)	(3.127)
Mediana	4.760	4.800	3.640	3.640	3.110	2.940
(Mín.-Máx.)	(1.750-19.500)	(1.740-11.590)	(1.430-9.840)	(1.430-10.060)	(1.320-13.620)	(30-22.880)
<1.800	3 (75,0%)	1 (25,0%)	3 (75,0%)	1 (25,0%)	5 (45,5%)	6 (54,5%)
1.800-7.500	149 (78,8%)	40 (21,2%)	175 (78,5%)	48 (21,5%)	177 (80,5%)	43 (19,5%)
>=7.500	33 (76,7%)	10 (23,3%)	7 (77,8%)	2 (22,2%)	3 (60,0%)	2 (40,0%)
Linfocitos						
Media	2.041	1.853	2.277	2.354	2.172	1.912
(DT)	(820)	(710)	(808)	(984)	(1.025)	(872)
Mediana	1.950	1.650	2.170	1.590	1.970	1.750
(Mín.-Máx.)	(270-5.040)	(440-3.920)	(650-5.430)	(870-5.370)	(280-10.570)	(240-4.910)
<1.000	14 (77,8%)	4 (22,2%)	4 (57,1%)	3 (42,9%)	8 (57,1%)	6 (42,9%)
1.000-4.000	166 (77,9%)	47 (22,1%)	172 (79,3%)	45 (20,7%)	169 (79,3%)	44 (20,7%)

RESULTADOS

>=4.000	8 (100,0%)	0 (0,0%)	9 (75,0%)	3 (25,0%)	8 (88,9%)	1 (11,1%)
Monocitos						
Media	682	692	575	595	597	572
(DT)	(292)	(311)	(172)	(200)	(217)	(320)
Mediana	650	610	550	560	550	550
(Mín.-Máx.)	(150-2.770)	(300-1.750)	(70-1.090)	(260-1.330)	(240-1.740)	(10-2.040)
<=800	136 (78,6%)	37 (21,4%)	165 (78,2%)	46 (21,8%)	159 (77,6%)	46 (22,4%)
>800	49 (77,8%)	14 (22,2%)	20 (80,0%)	5 (20,0%)	26 (83,9%)	5 (16,1%)
Plaquetas (x10 ³)						
Media	295,5	296,6	288,3	279,7	204,7	189,2
(DT)	(107,4)	(114,2)	(99,3)	(87,5)	(67,1)	(70,5)
Mediana	277	263	272	283	197	192
(Mín.-Máx.)	(91-911)	(92-706)	(128-735)	(94-500)	(71-480)	(23-355)
<150	4 (80,0%)	1 (20,0%)	4 (66,7%)	2 (33,3%)	37 (72,5%)	14 (27,5%)
150-350	137 (79,7%)	35 (20,3%)	139 (77,7%)	40 (22,3%)	143 (84,6%)	26 (15,4%)
>=350	44 (74,6%)	15 (25,4%)	42 (82,4%)	9 (17,6%)	5 (71,4%)	2 (28,6%)

Tabla 41. Parámetros del hemograma según SG para las tres referencias temporales consideradas.

La figura 57 muestra la distribución respecto a la supervivencia al final del seguimiento de los pacientes considerados en función de su clasificación según la concentración de neutrófilos para cada una de las tres referencias temporales consideradas.

El número de pacientes con alteraciones en la concentración de neutrófilos es muy pequeño. Por ejemplo, podemos ver que antes de la cirugía hay 4 pacientes con neutropenia (concentración de neutrófilos menor de 1.800 células/mcL) de los que 1 (25,0%) fallece, 189 pacientes con niveles normales (mayor o igual a 1.800 y menor de 7.500 células/mcL) de los que fallecen 40 (21,2%), y 43 pacientes con neutrofilia (mayor o igual de 7.500 células/mcL) de los que fallecen 10 (23,3%).

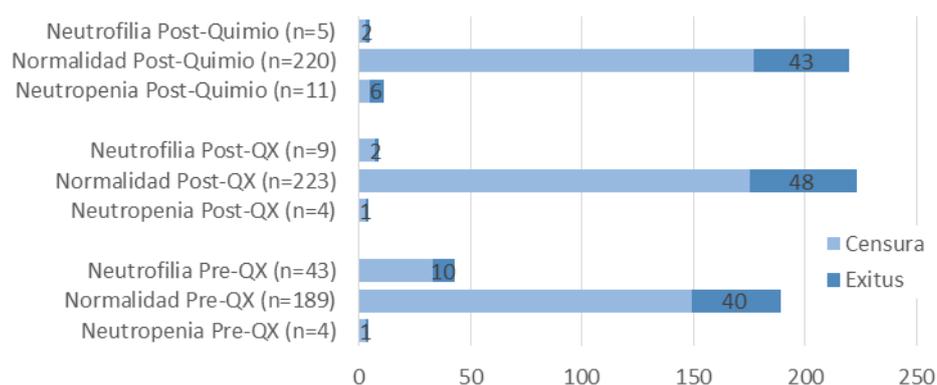


Figura 57. Clasificación según concentración de neutrófilos y supervivencia al final del seguimiento.

La figura 58 muestra la distribución respecto a la supervivencia al final del seguimiento de los pacientes considerados en función de su clasificación según la concentración de linfocitos para cada una de las tres referencias temporales consideradas.

De nuevo, el número de pacientes con alteraciones en la concentración de linfocitos es muy pequeño. Por ejemplo, podemos ver que antes de la cirugía hay 18 pacientes con linfopenia (concentración de linfocitos menor de 1.000 células/mcL) de los que fallecen 4 (22,2%), 213

pacientes con niveles normales (mayor o igual a 1.000 y menor de 4.000 células/mcL) de los que fallecen 47 (22,1%), y 5 pacientes con linfocitosis (mayor o igual de 4.000 células/mcL) de los que no fallece ninguno.

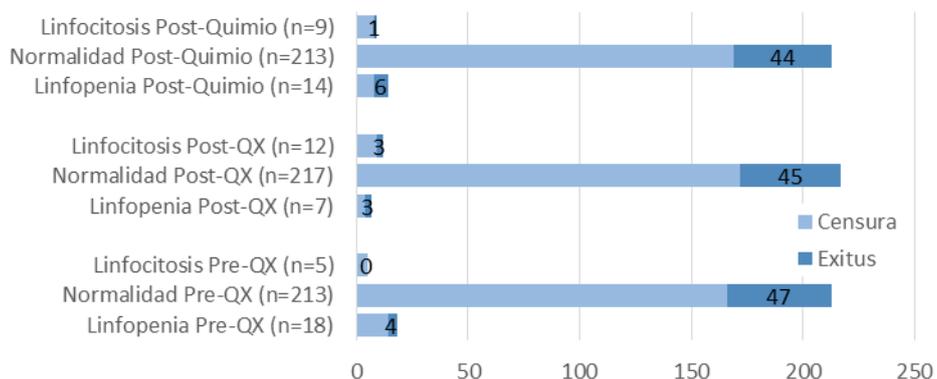


Figura 58. Clasificación según concentración de linfocitos y supervivencia al final del seguimiento.

La figura 59 muestra la distribución respecto a la supervivencia al final del seguimiento de los pacientes considerados en función de su clasificación según la concentración de monocitos para cada una de las tres referencias temporales consideradas. Por ejemplo, podemos ver que antes de la cirugía hay 173 pacientes con niveles normales (menor o igual a 800 células/mcL) de los que fallecen 37 (21,4%), y 63 pacientes con monocitosis (mayor de 800 células/mcL) de los que fallecen 14 (22,2%).

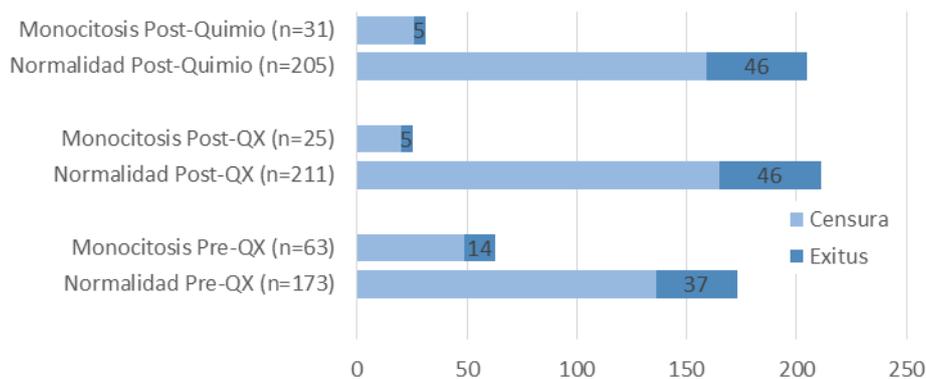


Figura 59. Clasificación según concentración de monocitos y supervivencia al final del seguimiento.

La figura 60 muestra la distribución respecto a la supervivencia al final del seguimiento de los pacientes considerados en función de su clasificación según la concentración de plaquetas para cada una de las tres referencias temporales consideradas. Por ejemplo, podemos ver que antes de la cirugía hay 5 pacientes con trombocitopenia (concentración de plaquetas menor de 150×10^3 células/mcL) de los que fallece 1 (20,0%), 172 pacientes con niveles normales (mayor o igual a 150×10^3 y menor de 350×10^3 células/mcL) de los que fallecen 35 (20,3%), y 59 pacientes con trombocitosis (mayor o igual de 350×10^3 células/mcL) de los que fallecen 15 (25,4%).

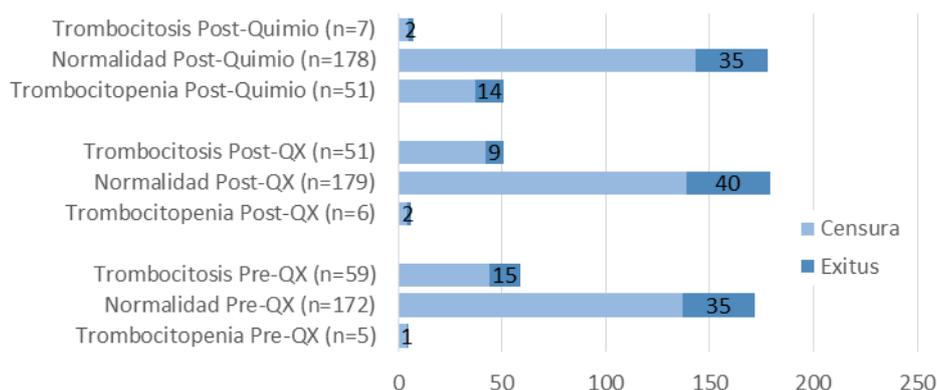


Figura 60. Clasificación según concentración de plaquetas y supervivencia al final del seguimiento.

5.3. Relación entre índices hematológicos calculados y supervivencia global

A continuación, se analiza el poder predictivo de los índices definidos a partir de los cuatro parámetros del hemograma anteriores. Con el fin de reducir el impacto de los valores extremos observados, se han recodificado cada uno de los índices en dos grupos buscando el punto de corte óptimo que minimice el p-valor asociado al modelo de regresión de Cox ajustado, con la única restricción de que el número de pacientes en cada uno de los dos grupos definidos sea mayor o igual a 20 y que el número de eventos en cada grupo sea mayor o igual a 5 con el fin de tener un tamaño muestral suficiente para tener estimaciones con aceptable precisión.

En la figura 61 podemos ver los p-valores asociados a los diferentes puntos de corte para estos tres índices, con un punto rojo que marca el punto de corte óptimo bajo las condiciones definidas.

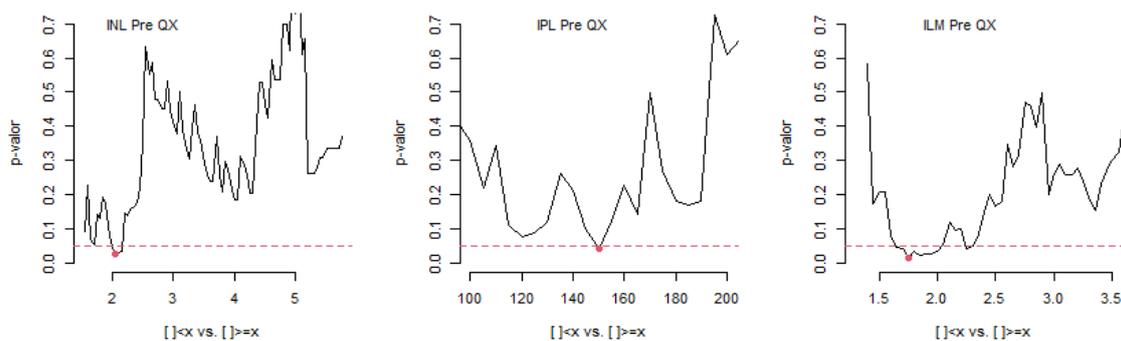


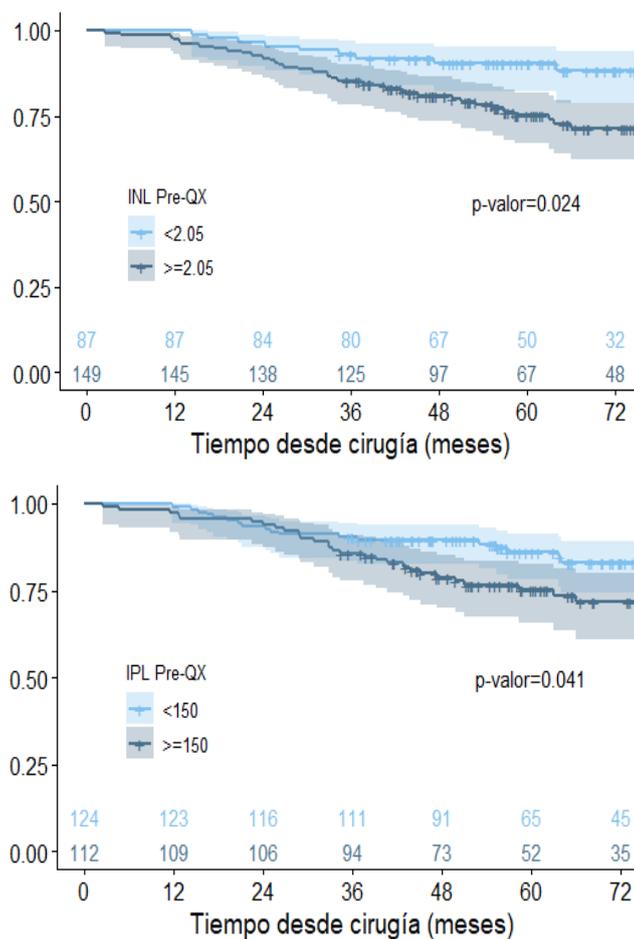
Figura 61. Evolución del p-valor según punto de corte para los índices antes de la cirugía.

La tabla 42 muestra los resultados de supervivencia global según los puntos de corte obtenidos con los valores observados antes de la cirugía. Se observa que los tres índices, definidos antes de la cirugía, están relacionados significativamente con la supervivencia global de los pacientes, con un incremento en el riesgo de muerte de más de dos veces para los pacientes con INL alto (HR=2,110, p-valor=0,024), de casi dos veces para los pacientes con un IPL alto (HR=1,798, p-valor=0,041) o más de dos veces para los pacientes con un ILM bajo (HR=2,165, p-valor=0,014).

	Censura	Exitus	HR	IC95%	p-valor
INL					0,024
Riesgo bajo (<2,05)	75 (86,2%)	12 (13,8%)	(línea base)		
Riesgo alto (>=2,05)	110 (73,8%)	39 (26,2%)	2,110	1,104 4,031	
IPL					0,041
Riesgo bajo (<150)	104 (83,9%)	20 (16,1%)	(línea base)		
Riesgo alto (>=150)	81 (72,3%)	31 (27,7%)	1,798	1,024 3,156	
ILM					0,014
Riesgo bajo (>=1,75)	160 (81,2%)	37 (18,8%)	(línea base)		
Riesgo alto (<1,75)	25 (64,1%)	14 (35,9%)	2,166	1,170 4,009	

Tabla 42. Supervivencia global según los índices asociados al hemograma antes de la cirugía.

La figura 62 muestra las curvas de supervivencia global estimadas para los grupos de pacientes definidos por los factores construidos mediante este proceso.



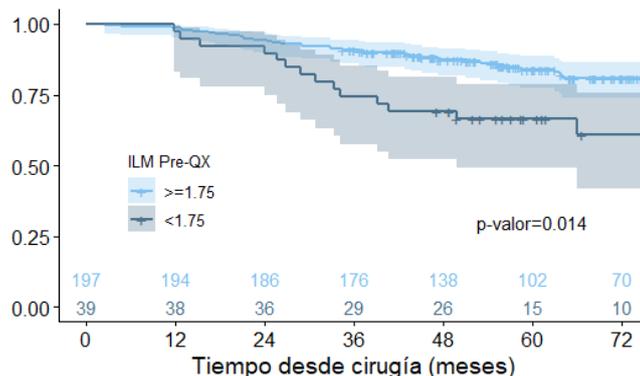


Figura 62. Supervivencia global estimada según valor del INL, IPL e ILM antes de la cirugía.

La tabla 43 muestra los modelos univariantes ajustados para los índices calculados a partir de los parámetros asociados al hemograma observados después de la cirugía con los puntos de corte óptimos para evaluar su impacto. En este caso ninguno de los índices obtenidos después de la cirugía muestra un poder predictor significativo para la supervivencia global de este tipo de pacientes. También se muestran los ajustes considerando los puntos de corte obtenidos antes de la cirugía (2,05 para el INL, 150 para el IPL y 1.75 para el ILM), aunque en ningún caso se obtienen resultados que se acerquen a la significación estadística.

	Censura	Exitus	HR	IC95%	p-valor
INL					0,091
Riesgo bajo (>=1,10)	155 (80,7%)	37 (19,3%)	(línea base)		
Riesgo alto (<1,10)	30 (68,2%)	14 (31,8%)	1,699	0,918 3,145	
IPL					0,062
Riesgo bajo (>=105)	123 (82,0%)	27 (18,0%)	(línea base)		
Riesgo alto (<105)	62 (72,1%)	24 (27,9%)	1,691	0,974 2,937	
ILM					0,136
Riesgo bajo (>=2,4)	168 (80,0%)	42 (20,0%)	(línea base)		
Riesgo alto (<2,4)	17 (65,4%)	9 (34,6%)	1,734	0,842 3,573	
INL					0,803
Riesgo bajo (<2,05)	127 (79,4%)	25 (20,6%)	(línea base)		
Riesgo alto (>=2,05)	58 (76,3%)	18 (23,7%)	1,076	0,604 1,916	
IPL					0,362
Riesgo bajo (<150)	118 (76,6%)	36 (23,4%)	(línea base)		
Riesgo alto (>=150)	67 (81,7%)	15 (18,3%)	0,755	0,413 1,381	
ILM					0,556
Riesgo bajo (>=1,75)	179 (78,2%)	50 (21,8%)	(línea base)		
Riesgo alto (<1,75)	6 (85,7%)	1 (14,3%)	0,551	0,076 4,000	

Tabla 43. Supervivencia global según los índices asociados al hemograma después de la cirugía.

La tabla 44 muestra los modelos univariantes ajustados para los índices observados después de la QT utilizando los puntos de corte óptimos para evaluar su impacto sobre la supervivencia global. Podemos ver que tanto el INL mayor o igual a 3,1 como el IPL mayor o igual a 165 están significativamente relacionados con una mayor mortalidad de este tipo de pacientes. También se muestran los valores obtenidos al utilizar los puntos de corte de antes de la cirugía (2,05 para INL, 150 para IPL y 1,75 para ILM).

	Censura	Exitus	HR	IC95%	p-valor
INL					0,024
Riesgo bajo (<3,1)	165 (80,9%)	39 (19,1%)	(línea base)		
Riesgo alto (>=3,1)	20 (62,5%)	12 (37,5%)	2,111	1,103 4,041	
IPL					0,004
Riesgo alto (<165)	170 (80,6%)	41 (19,4%)	(línea base)		
Riesgo bajo (>=165)	15 (60,0%)	10 (40,0%)	2,741	1,369 5,488	
ILM					0,066
Riesgo bajo (<5,55)	164 (80,4%)	40 (19,6%)	(línea base)		
Riesgo alto (>=5,55)	21 (65,6%)	11 (34,4%)	1,870	0,959 3,648	
INL					0,143
Riesgo bajo (<2,05)	142 (80,7%)	34 (19,3%)	(línea base)		
Riesgo alto (>=2,05)	43 (71,7%)	17 (28,3%)	1,547	0,863 2,772	
IPL					0,007
Riesgo bajo (<150)	159 (81,1%)	37 (18,9%)	(línea base)		
Riesgo alto (>=150)	26 (65,0%)	14 (35,0%)	2,327	1,253 4,321	
ILM					0,769
Riesgo bajo (>=1,75)	172 (78,5%)	47 (21,5%)	(línea base)		
Riesgo alto (<1,75)	13 (76,5%)	4 (23,5%)	1,166	0,419 3,239	

Tabla 44. Supervivencia global según los índices asociados al hemograma después de la quimioterapia.

La figura 63 muestra las curvas de supervivencia para los niveles de riesgo asociados a los INL e IPL tras la QT.

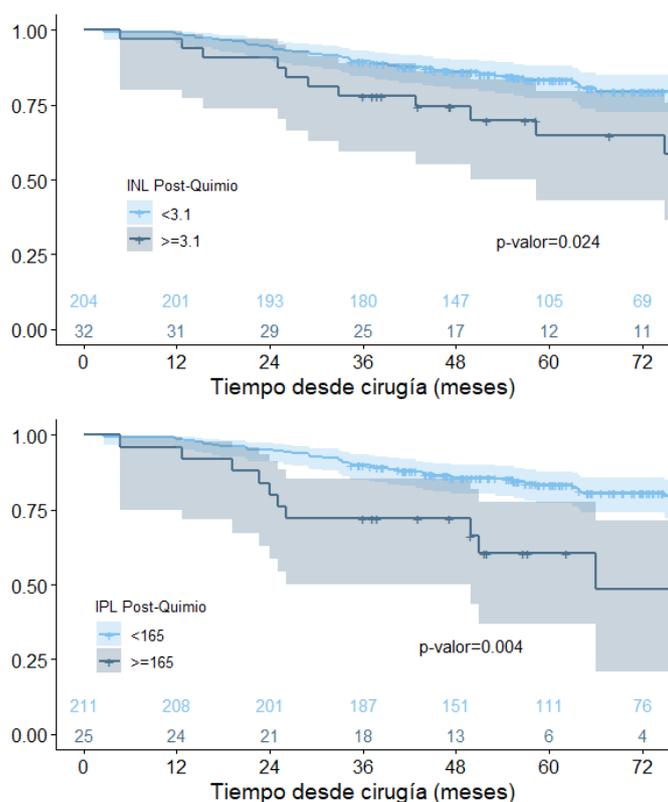


Figura 63. Supervivencia global estimada según valor del INL e IPL después de la quimioterapia.

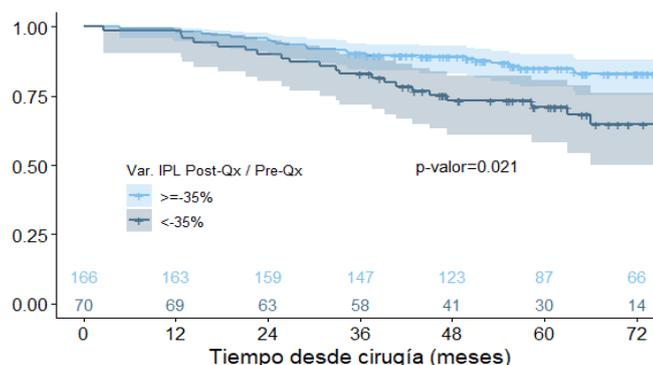
Por último, vamos a considerar como posibles factores pronóstico los cambios en los índices entre las sucesivas referencias temporales. En la tabla 45 podemos ver los modelos ajustados

para la variación observada tras la cirugía (obtenida como la diferencia del índice después de la cirugía y antes de la cirugía entre el valor observado antes de la cirugía y expresado en porcentaje) y para la variación observada tras la QT (obtenida como la diferencia del índice después de la QT y después de la cirugía entre el valor observado después de la cirugía y expresado en porcentaje), considerando el punto de corte óptimo para los modelos resultantes. Hay que tener en cuenta que variaciones negativas expresarán descensos en los índices, mientras que variaciones positivas expresarán incrementos. Por ejemplo, si comparamos la supervivencia de los pacientes con un descenso mayor o igual al 35% con los que presentan un descenso inferior al 35% en la variación del índice IPL tras la cirugía, se detectan diferencias estadísticamente significativas (p-valor = 0,021), con un riesgo de muerte 1,9 veces mayor en los pacientes en los que se producen descensos mayores al 35%. Tenemos diferencias significativas para los cambios en el índice IPL tras la cirugía, en el índice INL tras la QT y en el índice IPL tras la QT, mientras que los otros cambios tras la cirugía rozan la significación estadística.

	Censura	Exitus	HR	IC95%	p-valor
Var. INL (%) Post-Qx / Pre-Qx					0,082
Riesgo bajo (>=-55%)	133 (80,6%)	32 (19,4%)	(línea base)		
Riesgo alto (<-55%)	52 (73,2%)	19 (26,8%)	1,658	0,937 2,934	
Var. IPL (%) Post-Qx / Pre-Qx					0,021
Riesgo bajo (>=-35%)	136 (81,9%)	30 (18,1%)	(línea base)		
Riesgo alto (<-35%)	49 (70,0%)	21 (30,0%)	1,928	1,102 3,374	
Var. ILM (%) Post-Qx / Pre-Qx					0,032
Riesgo bajo (<145%)	167 (80,3%)	41 (19,7%)	(línea base)		
Riesgo alto (>=145%)	18 (64,3%)	10 (35,7%)	2,133	1,067 4,264	
Var. INL (%) Post-Quimio / Post-Qx					0,001
Riesgo bajo (<50%)	163 (82,3%)	35 (17,7%)	(línea base)		
Riesgo alto (>=50%)	22 (57,9%)	16 (42,1%)	2,729	1,508 4,937	
Var. IPL (%) Post-Quimio / Post-Qx					0,008
Riesgo alto (<28%)	172 (80,8%)	41 (19,2%)	(línea base)		
Riesgo bajo (>=28%)	13 (56,5%)	10 (43,5%)	2,553	1,277 5,104	
Var. ILM (%) Post-Quimio / Post-Qx					0,123
Riesgo bajo (>=-50%)	171 (79,5%)	44 (20,5%)	(línea base)		
Riesgo alto (<-50%)	14 (66,7%)	7 (33,3%)	1,875	0,843 4,171	

Tabla 45. Supervivencia global según las variaciones de los índices asociados al hemograma.

En las figuras 64 y 65 podemos ver las curvas de supervivencia global estimadas para las variaciones de los índices considerados tras la cirugía y tras la QT.



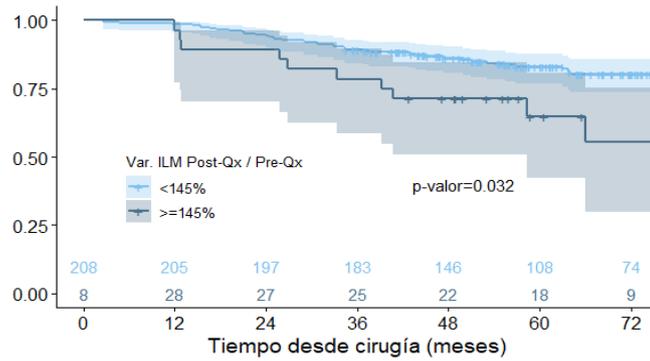


Figura 64. Supervivencia global estimada según variación del IPL e ILM tras la cirugía.

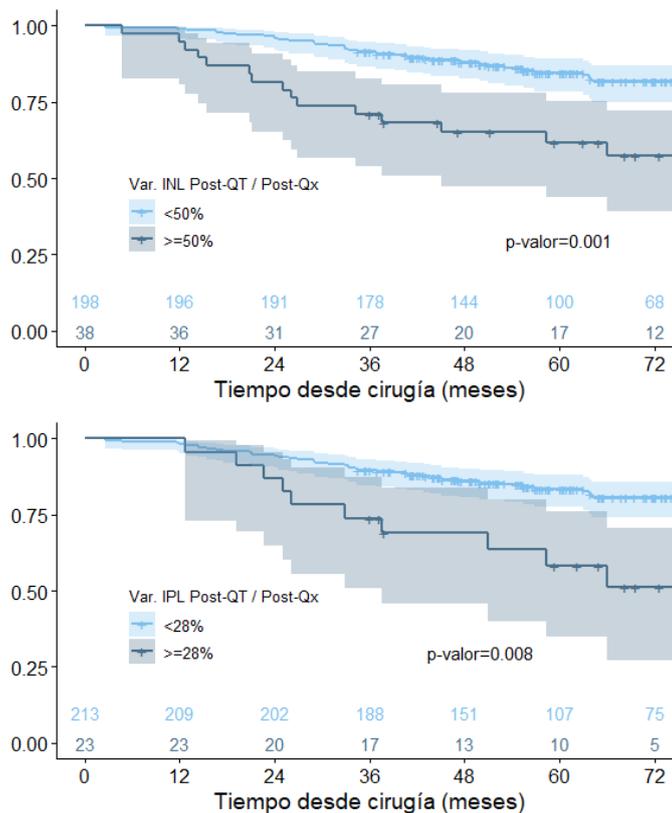


Figura 65. Supervivencia global estimada según variación del INL y del IPL tras la quimioterapia.

1.5.4. Análisis multivariante para la supervivencia global y nomograma asociado

Finalmente vamos a construir un modelo multivariante con todas aquellas variables significativas desde el punto de vista univariante para un nivel de significación del 10%. Aunque inicialmente se había considerado el infiltrado linfoplasmocelular del casquete peritumoral, el hecho de que no permanecía en el modelo multivariante final y que su inclusión reducía el número de pacientes considerados en el modelo nos ha llevado a eliminarlo del análisis. Por el mismo motivo no se ha considerado tampoco el valor del CEA.

En la tabla 46 se muestra el modelo final resultante, en el que se mantienen como factores pronósticos el estadio T patológico (p-valor = 0,001), el INL previo a la cirugía (p-valor =

RESULTADOS

0,013), el índice ILM tras la QT (p-valor = 0,013) y la variación del índice INL tras la QT respecto al valor medido tras la cirugía (p-valor = 0,001).

Por tanto, tenemos un incremento gradual en la mortalidad de este tipo de pacientes en función de la presencia de un estadio pT4, un valor del índice neutrófilo–linfocito antes de la cirugía igual o mayor a 2,05, un valor del índice linfocito–monocito tras la QT mayor de 5,55 o un crecimiento en el índice neutrófilo–linfocito tras la QT de más del 50% respecto al valor registrado antes de la QT.

	Modelo univariante			Modelo multivariante		
	HR	IC95%	p-valor	HR	IC95%	p-valor
Estadio			<0,001			0,001
T1-2-3	(línea base)			(línea base)		
T4	2,871	1,653	4,986	2,579	1,472	4,520
Ganglios regionales positivos			0,083			0,181
0	(línea base)					
>0	1,892	0,920	3,890			
INL Antes de la cirugía			0,024			0,013
< 2,05	(línea base)			(línea base)		
>= 2,05	2,110	1,104	4,031	2,369	1,199	4,682
IPL Antes de la cirugía			0,041			0,586
< 150	(línea base)					
>= 150	1,798	1,024	3,156			
ILM Antes de la cirugía			0,014			0,089
>= 1,75	(línea base)					
< 1,75	2,166	1,170	4,009			
INL Después de la cirugía			0,091			0,610
< 1,10	(línea base)					
>= 1,10	1,699	0,918	3,145			
IPL Después de la cirugía			0,062			0,245
< 105	(línea base)					
>= 105	1,691	0,974	2,937			
INL Tras la quimioterapia			0,024			0,280
< 3,1	(línea base)					
>= 3,1	2,111	1,103	4,041			
IPL Tras la quimioterapia			0,004			0,139
< 165	(línea base)					
>= 165	2,741	1,369	5,488			
ILM Tras la quimioterapia			0,066			0,013
< 5,55	(línea base)			(línea base)		
>= 5,55	1,870	0,959	3,648	2,450	1,210	4,960
Var. INL Post-QX/Pre-QX			0,082			0,823
>= -55%	(línea base)					
< -55%	1,658	0,937	2,934			
Var. IPL Post-QX/Pre-QX			0,021			0,448
>= -35%	(línea base)					
< -35%	1,928	1,102	3,374			
Var. ILM Post-QX/Pre-QX			0,032			0,181
< 145%	(línea base)					
>= 145%	2,133	1,067	4,264			
Var. INL Post-QT/Post-QX			0,001			0,001
< 50%	(línea base)			(línea base)		
>= 50%	2,729	1,508	4,937	2,842	1,569	5,146
Var. IPL Post-QT/Post-QX			0,008			0,529
< 28%	(línea base)					
>= 28%	2,553	1,277	5,104			

Tabla 46. Modelización de la supervivencia global según los factores significativos.

En la figura 66 se muestra el nomograma asociado al modelo que hemos construido. En él podemos ver la puntuación que ha recibido cada uno de los factores significativos, así como la predicción de la supervivencia global a 1, 3 y 5 años según el modelo propuesto. Respecto a las puntuaciones de cada uno de los factores, en el nomograma se asignan 91 puntos para los pacientes con pT4, 83 puntos para los pacientes con INL pre-cirugía mayor o igual a 2,05, 86 puntos para los pacientes con ILM post-QT mayor o igual a 5,55, y 100 puntos para los pacientes con una variación del INL tras QT superior al 50%. A partir de estas puntuaciones, se realiza una predicción de la supervivencia global a los 12, 36 y 60 meses.

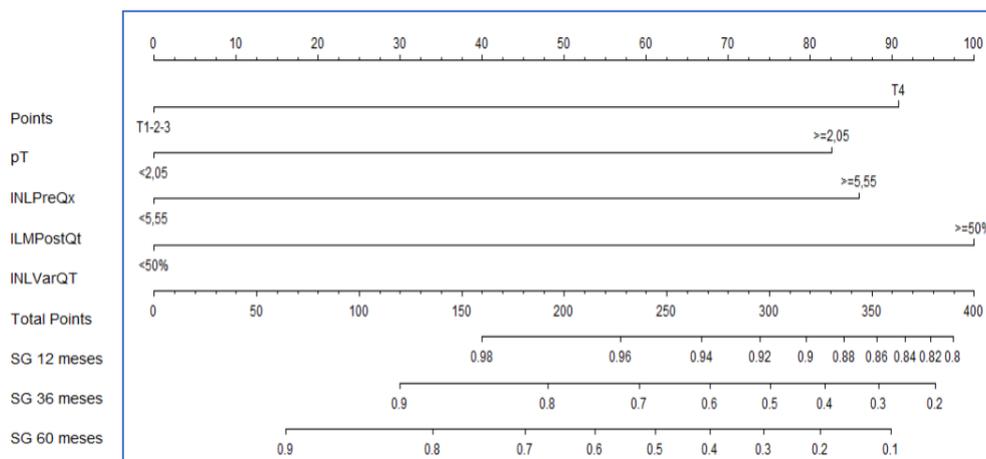


Figura 66. Nomograma de la SG según el modelo ajustado.

Dado que las tres variables introducidas son categóricas y tienen riesgos relativos estimados similares, vamos a analizar el efecto sobre la mortalidad del número de factores de riesgo de cada paciente.

En la figura 67 podemos ver las curvas de supervivencia global estimadas por el método de Kaplan-Meier según el número de factores presentes. Se observa una buena discriminación de la mortalidad con el índice obtenido mediante la combinación de estas variables: estadio T patológico, INL previo a la cirugía, ILM posterior a la QT y variación en el INL tras la QT. Por ejemplo, podemos ver que la mejor supervivencia se produce en los 46 pacientes con ningún factor de riesgo (un estadio T1-2-3, un INL previo a la cirugía menor de 2,05, un ILM posterior a la QT menor de 5,55 y un incremento en el INL tras la QT inferior al 50%), ya que en este grupo únicamente se observan 4 eventos (8,7%). Por el contrario, para los 17 pacientes con tres o cuatro factores de riesgo la mortalidad es mucho mayor (fallecen 14 pacientes, que representan un 82,4%).

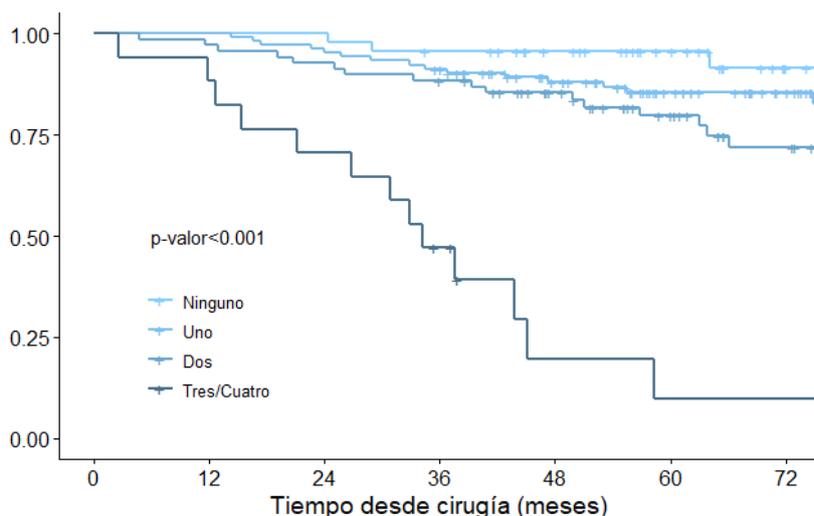


Figura 67. Supervivencia global estimada según número de factores presentes.

6. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

De los 236 pacientes seguidos, 60 (25,4%) experimentaron una recaída durante el seguimiento, de los que 38 fallecieron durante el seguimiento y 22 continúan vivos al final del seguimiento.

En la tabla 47 podemos ver algunas de las características recogidas a la recaída de estos pacientes. En concreto podemos ver la frecuencia y número de lugares donde se ha detectado la recaída. También se muestra un resumen de los valores de neutrófilos, linfocitos, monocitos y plaquetas recogidas en el momento de la progresión, así como los índices INL, IPL e ILM registrados en estos pacientes. De los 60 pacientes para los que se ha registrado una recaída durante el seguimiento, 9 (15,0%) no recibieron tratamiento, 35 (58,3%) recibieron únicamente tratamiento de primera línea, 14 (23,3%) recibieron dos líneas de tratamiento y 2 (3,3%) recibieron tres líneas de tratamiento.

Pacientes	Total	Pacientes	Total
Recaída	60 (25,4%)	Recaída	60 (25,4%)
Neutrófilos		Lugar de la recaída	
Media (DT)	4.640 (2.926)	Pulmón	24 (10,2%)
Mediana (Mín.-Máx.)	3.760 (1.760-16.230)	Hígado	26 (11,0%)
Linfocitos		Ganglios	9 (3,8%)
Media (DT)	2.126 (1.256)	Óseo	3 (1,3%)
Mediana (Mín.-Máx.)	1.895 (320-8.930)	Sistema Nervioso Central	2 (0,8%)
Monocitos		Peritoneal	17 (7,2%)
Media (DT)	698 (408)	Otros	3 (1,3%)
Mediana (Mín.-Máx.)	585 (290-2.770)	Número de lugares	
Plaquetas (x10 ³)		Uno	42 (17,8%)
Media (DT)	233,0 (115,0)	Dos	26 (5,5%)
Mediana (Mín.-Máx.)	206,5 (1,94-852,0)	Tres o más	5 (2,1%)
INL			
Media (DT)	3,19 (4,50)		

Mediana (Mín.-Máx.)	1,86 (0,45-27,56)		
IPL			
Media (DT)	135,0 (104,5)		
Mediana (Mín.-Máx.)	111,6 (1,49-756,3)		
ILM			
Media (DT)	3,47 (1,67)		
Mediana (Mín.-Máx.)	3,38 (0,31-11,16)		

Tabla 47. Datos de la recaída de los pacientes incluidos en el estudio.

A continuación, vamos a analizar la supervivencia libre de progresión de estos pacientes, considerando como tiempo libre de progresión el tiempo desde la cirugía hasta la progresión (60 pacientes) o el fallecimiento para aquellos pacientes que fallecen antes de la progresión (13 pacientes). En la figura 68 podemos ver la curva de supervivencia libre de progresión estimada para los pacientes incluidos en el estudio, con una supervivencia libre de progresión del 92,8% (IC95% 88,7-95,5%) a los 12 meses, del 83,9% (IC95% 78,6-88,0%) a los 24 meses y del 70,9% (IC95% 64,5-76,4%) a los 60 meses. No se alcanza la mediana de supervivencia libre de progresión durante el seguimiento realizado.

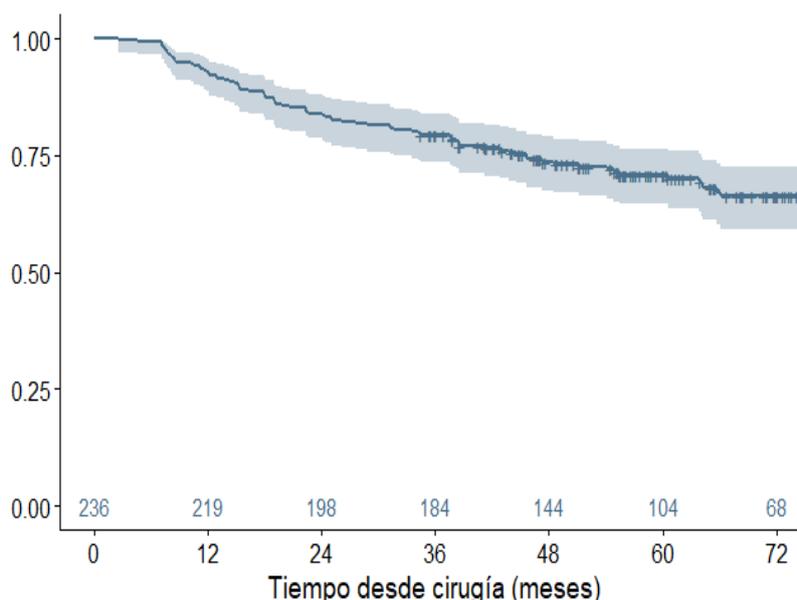


Figura 68. Supervivencia libre de progresión estimada para los pacientes analizados.

6.1. Factores relacionados con la supervivencia libre de progresión

La tabla 48 analiza el efecto de diferentes factores de interés en la supervivencia libre de progresión de estos pacientes.

El estadio tumoral T del paciente está relacionado significativamente con la supervivencia libre de progresión de los pacientes, con un riesgo 3,35 veces mayor (IC95% 2,00-5,61) en los pacientes que presentan T4 respecto a los que presentan T1-2-3 (p-valor < 0,001). También está relacionado significativamente con la supervivencia libre de progresión de los pacientes la presencia de ganglios regionales positivos (p-valor = 0,037).

RESULTADOS

	Progresión o		HR	IC95%	p-valor
	Censura	Exitus			
Pacientes	163 (69,1%)	73 (30,9%)			
Edad					0,476
<65	72 (72,0%)	28 (28,0%)	(línea base)		
>=65	91 (66,9%)	45 (33,1%)	1,187	0,741	1,903
Sexo					0,063
Mujer	68 (77,3%)	20 (22,7%)	(línea base)		
Hombre	95 (64,2%)	53 (35,8%)	1,6303	0,975	2,727
Localización tumor					0,857
Derecho	71 (69,6%)	31 (30,4%)	(línea base)		
Izquierdo	92 (70,8%)	38 (29,2%)	0,957	0,596	1,539
Estadio					<0,001
T1-2-3	125 (78,1%)	35 (21,9%)	(línea base)		
T4	38 (50,0%)	38 (50,0%)	2,919	1,841	4,627
Ganglios regionales positivos					0,037
0	54 (79,4%)	14 (20,6%)	(línea base)		
>0	109 (64,9%)	59 (35,1%)	1,858	1,037	3,328
CEA					0,698
<=5	91 (71,1%)	37 (28,9%)	(línea base)		
>5	30 (71,4%)	12 (28,6%)	1,138	0,593	2,184
Fenómeno <i>budding</i>					0,542
Ausente	51 (73,9%)	18 (26,1%)	(línea base)		
Presente	110 (68,3%)	51 (31,7%)	1,182	0,690	2,025
Infiltrado inflamatorio peritumoral (IIP)					0,336
No	43 (65,2%)	23 (34,8%)	(línea base)		
Leve	49 (66,2%)	25 (33,8%)	0,938	0,532	1,655
Moderado/Intenso	54 (76,1%)	17 (23,9%)	0,641	0,342	1,200
Infiltrado linfoplasmocelular casquete peritumoral (ILP-CP)					0,147
No	47 (61,8%)	29 (38,2%)	(línea base)		
Leve	62 (74,7%)	21 (25,3%)	0,604	0,344	1,060
Moderado/Intenso	33 (73,3%)	12 (26,7%)	0,613	0,312	1,201
Infiltrado linfoplasmocelular respuesta linfoide Crohn-like (ILP-RLCL)					0,185
No	82 (65,6%)	43 (34,4%)	(línea base)		
Leve	24 (68,6%)	11 (31,4%)	0,947	0,488	1,836
Moderado/Intenso	37 (82,2%)	8 (17,8%)	0,494	0,232	1,052
Infiltrado linfoplasmocelular linfocitos infiltrantes de tumor (ILP-LIT)					0,496
No	111 (68,1%)	52 (31,9%)	(línea base)		
Sí	25 (73,5%)	9 (26,5%)	0,782	0,385	1,587
Infiltrado PMN neutrófilos/eosinófilos: casquete peritumoral (IPMN-CP)					0,301
No	98 (67,1%)	48 (32,9%)	(línea base)		
Leve	20 (83,3%)	4 (16,7%)	0,448	0,161	1,243
Leve-Mod/Mod./Intenso	21 (67,7%)	10 (32,3%)	0,987	0,499	1,952
Inf. PMN neutrófilos/eosinófilos: reacción abscesificada fisurizada Crohn-like (IPMN-RAFCL)					0,883
No	108 (67,9%)	51 (32,1%)	(línea base)		
Sí	22 (71,0%)	9 (29,0%)	0,948	0,467	1,926
Infiltrado macrófagos (IM)					0,362
No	117 (70,1%)	50 (29,9%)	(línea base)		
Sí	17 (58,6%)	12 (41,4%)	1,341	0,714	2,518

Tabla 48. Supervivencia libre de progresión según características de interés de los pacientes.

La figura 69 muestra las curvas de supervivencia libre de progresión estimadas (junto con una banda de confianza al 95%) según el estadio T de los pacientes y según la presencia de ganglios regionales positivos, junto con las bandas de confianza asociadas y el número de pacientes en riesgo para diferentes referencias temporales en cada grupo.

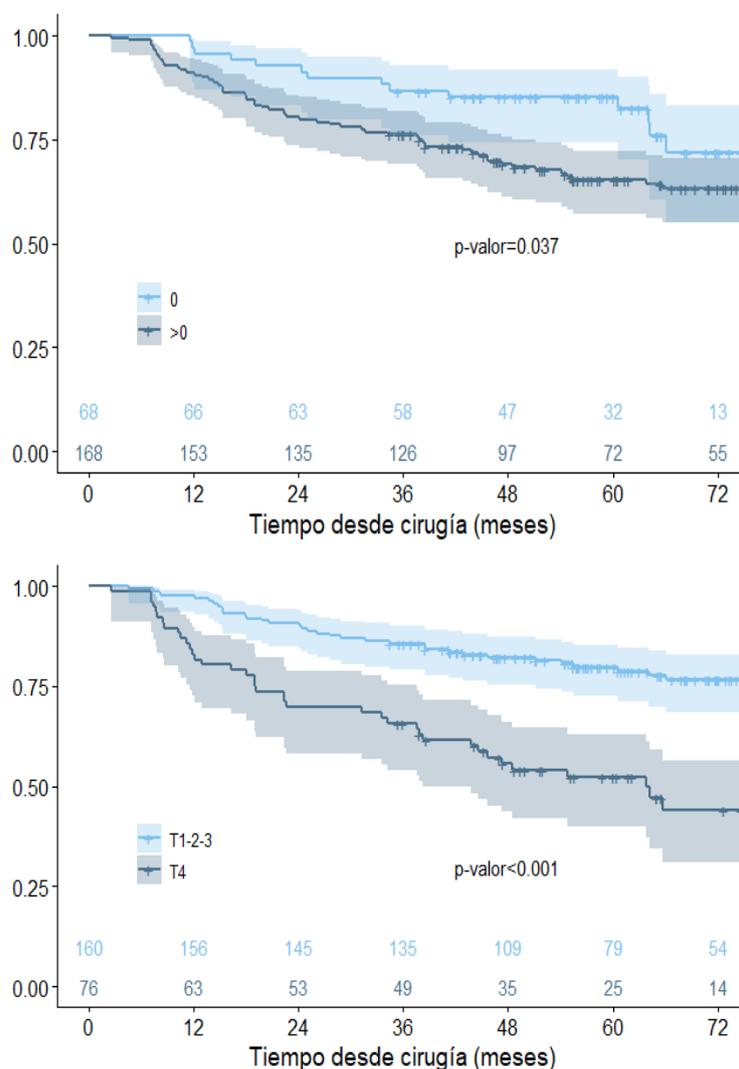


Figura 69. SLP estimada según estadio T y presencia de ganglios regionales (+) de los pacientes.

6.2. Relación entre parámetros hematológicos y supervivencia libre de progresión

En la tabla 49 podemos ver un resumen de los niveles de neutrófilos, linfocitos, monocitos y plaquetas antes de la cirugía, después de la cirugía y después de la QT para los pacientes que progresan o fallecen y para aquellos que continúan vivos libres de progresión al final del seguimiento.

	Previo a la cirugía		Posterior a la cirugía		Posterior a la quimioterapia	
	Censura	Prog./Exitus	Censura	Prog./Exitus	Censura	Prog./Exitus
Neutrófilos						
Media	5.658	5.550	3.940	3.955	3.314	3.846
(DT)	(3.105)	(2.408)	(1.577)	(1.570)	(1.255)	(2.930)
Mediana	4.760	4.800	3.620	3.650	3.050	3.270
(Mín.-Máx.)	(1.750-19.500)	(1.740-11.860)	(1.430-9.840)	(1.670-10.060)	(1.320-9.800)	(30-22.880)
<1.800	3 (75,0%)	1 (25,0%)	3 (75,0%)	1 (25,0%)	5 (45,5%)	6 (54,5%)
1.800-7.500	132 (69,8%)	57 (30,2%)	153 (68,6%)	70 (31,4%)	156 (70,9%)	64 (29,1%)
>=7.500	28 (65,1%)	15 (34,9%)	7 (77,8%)	2 (22,2%)	2 (40,0%)	3 (60,0%)
Linfocitos						
Media	2.020	1.957	2.266	2.356	2.135	2.072
(DT)	(808)	(786)	(810)	(928)	(811)	(1.329)
Mediana	1.940	1.760	2.160	2.170	1.980	1.780
(Mín.-Máx.)	(270-5.040)	(440-4.260)	(650-4.780)	(870-5.430)	(280-4.900)	(240-10.570)
<1.000	13 (72,2%)	5 (27,8%)	4 (57,1%)	3 (42,9%)	7 (50,0%)	7 (50,0%)
1.000-4.000	147 (69,0%)	66 (31,0%)	151 (69,6%)	66 (30,4%)	150 (70,4%)	63 (29,6%)
>=4.000	3 (60,0%)	2 (40,0%)	8 (66,7%)	4 (33,3%)	6 (66,7%)	3 (33,3%)
Monocitos						
Media	677	703	577	584	581	615
(DT)	(300)	(286)	(176)	(184)	(185)	(337)
Mediana	630	680	550	560	550	550
(Mín.-Máx.)	(150-2.770)	(300-1.750)	(70-1.090)	(260-1.330)	(240-1.440)	(10-2.040)
<=800	123 (71,1%)	50 (28,9%)	144 (68,2%)	67 (31,8%)	144 (70,2%)	61 (29,8%)
>800	40 (63,5%)	23 (36,5%)	19 (76,0%)	6 (24,0%)	19 (61,3%)	12 (38,7%)
Plaquetas (x10³)						
Media	289,3	310,2	288,2	282,7	202,0	200,0
(DT)	(96,7)	(131,2)	(99,8)	(90,2)	(63,4)	(77,7)
Mediana	274	274	272	283	197	193
(Mín.-Máx.)	(91-672)	(92-911)	(128-735)	(94-537)	(71-418)	(23-480)
<150	4 (80,0%)	1 (20,0%)	4 (66,7%)	2 (33,3%)	34 (66,7%)	17 (33,3%)
150-350	122 (70,9%)	50 (29,1%)	124 (69,3%)	55 (30,7%)	126 (70,8%)	52 (29,2%)
>=350	37 (62,7%)	22 (37,3%)	35 (68,6%)	16 (31,4%)	3 (42,9%)	4 (57,1%)

Tabla 49. Parámetros del hemograma según SLP para las tres referencias temporales consideradas.

Las figuras 70, 71, 72 y 73 muestran la distribución respecto a la supervivencia libre de progresión al final del seguimiento de los pacientes considerados en función de su clasificación según la concentración de neutrófilos, linfocitos, monocitos y plaquetas, respectivamente, para cada una de las tres referencias temporales.

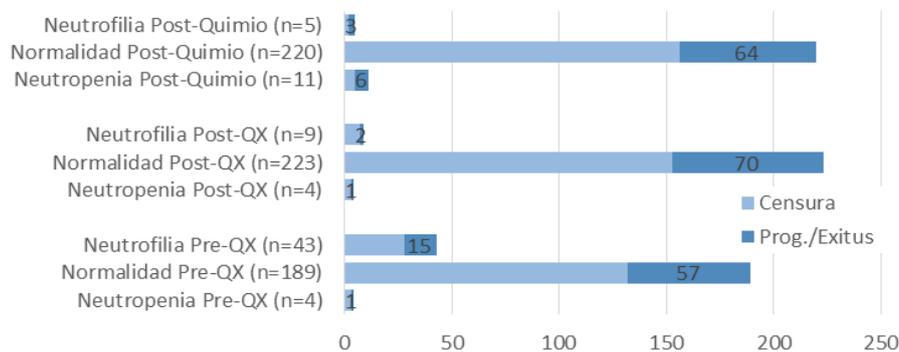


Figura 70. Clasificación según concentración de neutrófilos y SLP al final del seguimiento.

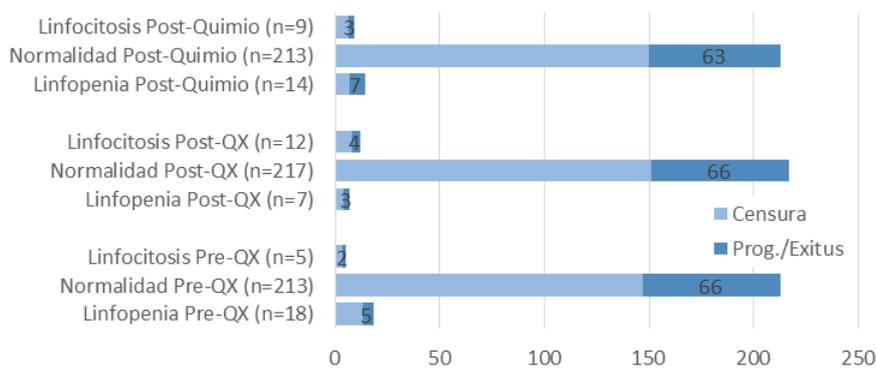


Figura 71. Clasificación según concentración de linfocitos y SLP al final del seguimiento.

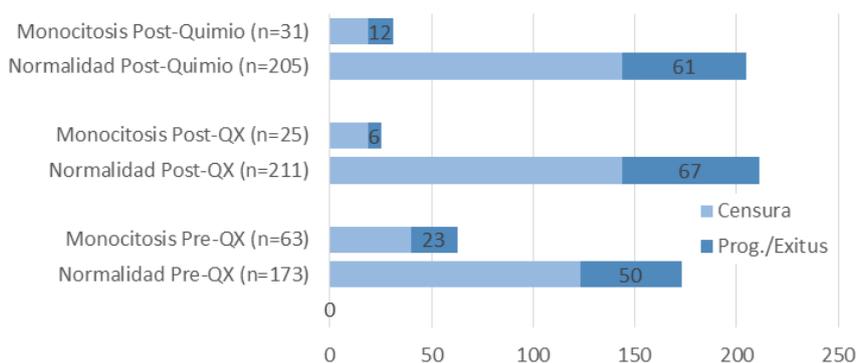


Figura 72. Clasificación según concentración de monocitos y SLP al final del seguimiento.

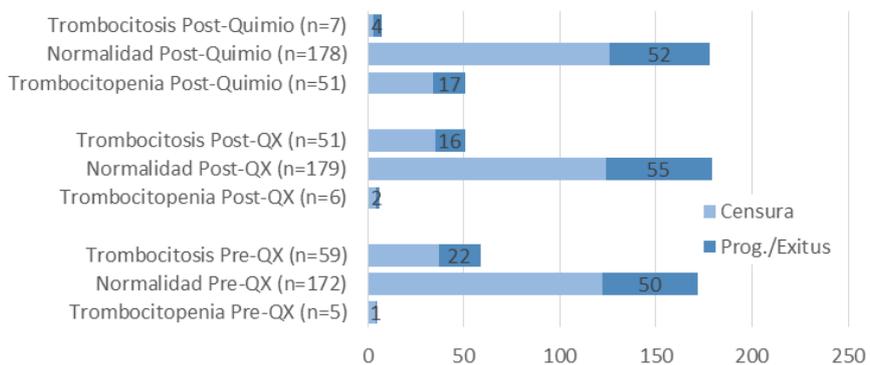


Figura 73. Clasificación según concentración de plaquetas y SLP al final del seguimiento.

6.3. Relación entre índices hematológicos y calculados y supervivencia libre de progresión

A continuación, se analiza el poder predictivo de los índices definidos a partir de los cuatro parámetros del hemograma anteriores. Como con la supervivencia global, con el fin de reducir el impacto de los valores extremos observados se han recodificado cada uno de los índices en dos grupos buscando el punto de corte óptimo que minimice el p-valor asociado al modelo de regresión de Cox ajustado, con la única restricción de que el número de pacientes en cada uno de los dos grupos definidos sea mayor o igual a 20 y que el número de eventos en cada grupo sea mayor o igual a 5 con el fin de tener un tamaño muestral suficiente para tener estimaciones con aceptable precisión. Se muestran también los resultados obtenidos con la recodificación empleada en el análisis de la supervivencia global que se ha analizado en la sección anterior para evaluar el cambio en el punto de corte en caso de que se haya producido un cambio en el punto de corte óptimo.

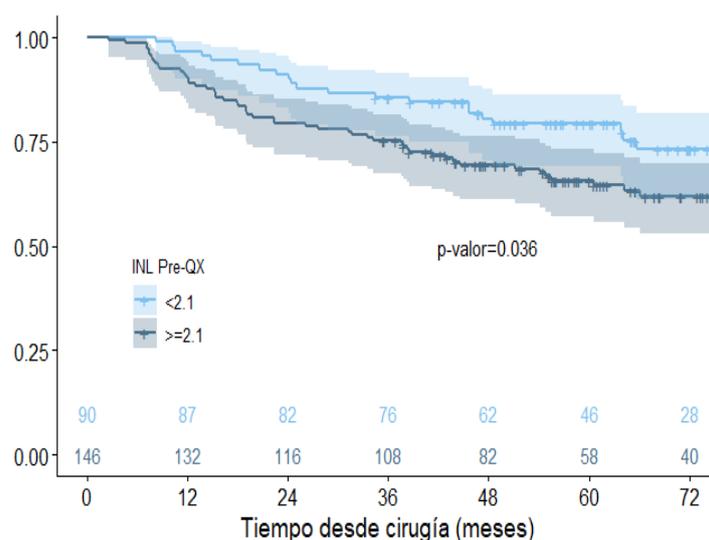
RESULTADOS

En la tabla 50 podemos ver los resultados de los ajustes asociados a los puntos de corte obtenidos con los valores observados antes de la cirugía.

Podemos observar que el índice INL y el índice IPL están relacionados significativamente con la supervivencia libre de progresión de los pacientes, no existiendo muchas diferencias entre los puntos de corte establecidos en el análisis de la supervivencia global respecto a los óptimos para la supervivencia libre de progresión. La figura 74 muestra las curvas de SLP asociadas a estos puntos de corte.

	Censura	Prog./Exitus	HR	IC95%	p-valor
INL					0,036
Riesgo bajo (<2,1)	69 (76,7%)	21 (23,3%)	(línea base)		
Riesgo alto (>=2,1)	94 (64,4%)	52 (35,6%)	1,718 1,035 2,852		
IPL					0,018
Riesgo bajo (<150)	94 (75,8%)	30 (24,2%)	(línea base)		
Riesgo alto (>=150)	69 (61,6%)	43 (38,4%)	1,757 1,101 2,802		
ILM					0,071
Riesgo bajo (>=5.1)	24 (82,8%)	5 (17,2%)	(línea base)		
Riesgo alto (<5.1)	139 (67,1%)	68 (32,9%)	2,308 0,930 5,729		
INL					0,038
Riesgo bajo (<2,05)	67 (77,0%)	20 (23,0%)	(línea base)		
Riesgo alto (>=2,05)	96 (64,4%)	53 (35,6%)	1,725 1,031 2,886		
ILM					0,103
Riesgo bajo (>=1.75)	140 (71,1%)	57 (28,9%)	(línea base)		
Riesgo alto (<1.75)	23 (59,0%)	16 (41,0%)	1,587 0,911 2,765		

Tabla 50. Supervivencia libre de progresión según índices asociados al hemograma antes de la cirugía.



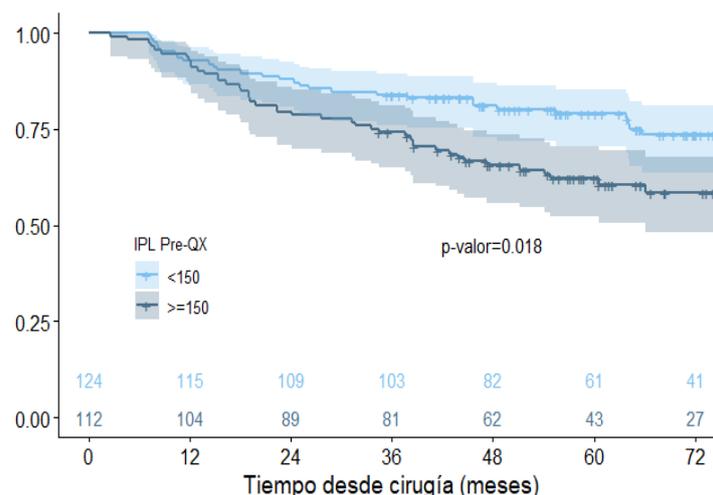


Figura 74. Supervivencia libre de progresión estimada según valor del INL e IPL antes de la cirugía.

La tabla 51 muestra los modelos univariantes ajustados para los índices calculados a partir de los parámetros asociados al hemograma post- cirugía. Se muestran los resultados obtenidos utilizando los puntos de corte que mejor separan la supervivencia libre de progresión de los pacientes (0,95 para el INL, 95 para el IPL y 2,4 para el ILM) y también los resultados asociados a los puntos de corte que obtuvimos al analizar la supervivencia global (1,1 para el INL, 105 para el IPL y 2,4 para el ILM) sin obtener en ningún caso predictores significativos para la supervivencia libre de progresión de este tipo de pacientes.

	Censura	Prog./Exitus	HR	IC95%	p-valor
INL					0,299
Riesgo bajo ($\geq 0,95$)	148 (70,5%)	62 (29,5%)	(línea base)		
Riesgo alto ($< 0,95$)	15 (57,7%)	11 (42,3%)	1,405	0,740 2,669	
IPL					0,199
Riesgo bajo (≥ 95)	120 (71,9%)	47 (28,1%)	(línea base)		
Riesgo alto (< 95)	43 (62,3%)	26 (37,7%)	1,368	0,847 2,210	
ILM					0,291
Riesgo bajo (≥ 2.4)	147 (70,0%)	63 (30,0%)	(línea base)		
Riesgo alto (< 2.4)	16 (61,5%)	10 (38,5%)	1,433	0,735 2,793	
INL					0,509
Riesgo bajo ($\geq 1,10$)	135 (70,3%)	57 (29,7%)	(línea base)		
Riesgo alto ($< 1,10$)	28 (63,6%)	16 (36,4%)	1,205	0,692 2,099	
IPL					0,402
Riesgo bajo (≥ 105)	107 (71,3%)	43 (28,7%)	(línea base)		
Riesgo alto (< 105)	56 (65,1%)	30 (34,9%)	1,221	0,766 1,946	

Tabla 51. Supervivencia libre de progresión según índices asociados al hemograma después de la cirugía.

La tabla 52 muestra los modelos univariantes ajustados para los índices tras la QT. Podemos ver que la categorización en dos grupos según los valores de estos índices produce resultados estadísticamente significativos para todos ellos respecto a la supervivencia libre de progresión de los pacientes. También se muestran los valores asociados a los puntos de corte establecidos en el análisis de la supervivencia global.

	Censura	Prog./Exitus	HR	IC95%	p-valor
INL					0,005
Riesgo bajo (<3,1)	147 (72,1%)	57 (27,9%)	(línea base)		
Riesgo alto (>=3,1)	16 (50,0%)	16 (50,0%)	2,219	1,273 3,867	
IPL					0,006
Riesgo bajo (<150)	141 (71,9%)	55 (28,1%)	(línea base)		
Riesgo alto (>=150)	22 (55,0%)	18 (45,0%)	2,105	1,233 3,594	
ILM					0,080
Riesgo bajo (>=2,8)	128 (71,9%)	50 (28,1%)	(línea base)		
Riesgo alto (<2,8)	35 (60,3%)	23 (39,7%)	1,555	0,949 2,548	
IPL					0,010
Riesgo bajo (<165)	150 (71,1%)	61 (28,9%)	(línea base)		
Riesgo alto (>=165)	13 (52,0%)	12 (48,0%)	2,259	1,214 4,201	
ILM					0,169
Riesgo bajo (<5,55)	144 (70,6%)	60 (29,4%)	(línea base)		
Riesgo alto (>=5,55)	19 (59,4%)	13 (40,6%)	1,524	0,836 2,776	

Tabla 52. Supervivencia libre de progresión según índices asociados al hemograma tras quimioterapia.

La figura 75 muestra las curvas de supervivencia libre de progresión estimadas para los niveles de riesgo asociados a estos índices.

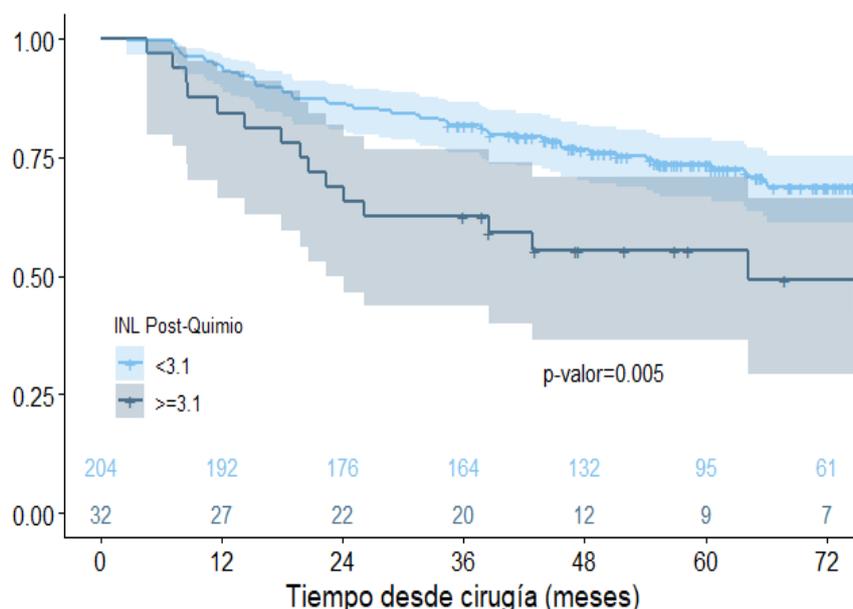


Figura 75. Supervivencia libre de progresión estimada según valor del INL e IPL tras quimioterapia.

La tabla 53 muestra los modelos ajustados para la variación observada tras la cirugía respecto a la observada antes de la cirugía. En primer lugar, se muestran los ajustes con los valores óptimos para discriminar la supervivencia libre de progresión de estos pacientes, mientras que a continuación se muestran los valores asociados a los puntos de corte óptimos analizados para la supervivencia global. Podemos ver los pacientes con un descenso del IPL superior al 35% presentan una menor supervivencia libre de progresión.

	Censura	Prog./Exitus	HR	IC95%	p-valor
Var. INL (%) Post-Qx / Pre-Qx					0,080
Riesgo bajo (>=14%)	41 (78,8%)	11 (21,2%)	(línea base)		
Riesgo alto (<14%)	122 (66,3%)	62 (33,7%)	1,775	0,934 3,373	
Var. IPL (%) Post-Qx / Pre-Qx					0,006
Riesgo bajo (>=-35%)	123 (74,1%)	43 (25,9%)	(línea base)		
Riesgo alto (<-35%)	40 (57,1%)	30 (42,9%)	1,928	1,209 3,076	
Var. ILM (%) Post-Qx / Pre-Qx					0,099
Riesgo bajo (<121%)	142 (71,0%)	58 (29,0%)	(línea base)		
Riesgo alto (>=121%)	21 (58,3%)	15 (41,7%)	1,614	0,914 2,849	
Var. INL (%) Post-Qx / Pre-Qx					0,103
Riesgo bajo (>=-55%)	118 (71,5%)	47 (28,5%)	(línea base)		
Riesgo alto (<-55%)	45 (63,4%)	26 (36,6%)	1,491	0,923 2,408	
Var. ILM (%) Post-Qx / Pre-Qx					0,102
Riesgo bajo (<145%)	147 (70,7%)	61 (29,3%)	(línea base)		
Riesgo alto (>=145%)	16 (57,1%)	12 (42,9%)	1,676	0,902 3,116	

Tabla 53. Supervivencia libre de progresión según variaciones de los índices tras la cirugía.

La figura 76 muestra las curvas de supervivencia libre de progresión estimadas para esta variación.

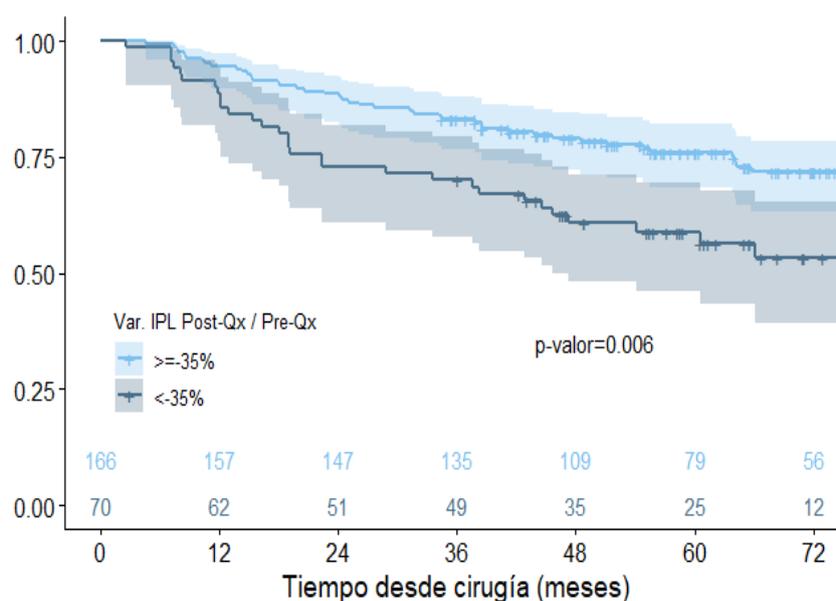


Figura 76. SLP estimada según variación del IPL tras la cirugía.

La tabla 54 analiza la variación tras finalizar la QT respecto a los valores de los índices que se midieron tras la cirugía. En este caso los puntos de corte óptimos para estas variaciones son los mismos que obtuvimos en el análisis de la supervivencia global. Tenemos supervivencias libres de progresión mayores en los pacientes con un crecimiento en el INL inferior al 50% tras la QT (p-valor = 0,003) y en los pacientes con un crecimiento en el IPL inferior al 26% (p-valor = 0,024).

	Censura	Prog./Exitus	HR	IC95%	p-valor
Var. INL (%) Post-Quimio / Post-Qx					<0,001
Riesgo bajo (<50%)	147 (74,2%)	51 (25,8%)	(línea base)		
Riesgo alto (>=50%)	16 (42,1%)	22 (57,9%)	2,867	1,737 - 4,732	
Var. IPL (%) Post-Quimio / Post-Qx					0,001
Riesgo bajo (<28%)	154 (72,3%)	59 (27,7%)	(línea base)		
Riesgo alto (>=28%)	9 (39,1%)	14 (60,9%)	2,764	1,542 - 4,954	
Var. ILM (%) Post-Quimio / Post-Qx					0,054
Riesgo bajo (>=-50%)	152 (70,7%)	63 (29,3%)	(línea base)		
Riesgo alto (<-50%)	11 (52,4%)	10 (47,6%)	1,926	0,988 - 3,754	

Tabla 54. Supervivencia libre de progresión según variaciones de los índices tras la quimioterapia.

En la figura 77 podemos ver las curvas de supervivencia libre de progresión estimadas para las variaciones de los índices considerados tras la QT.

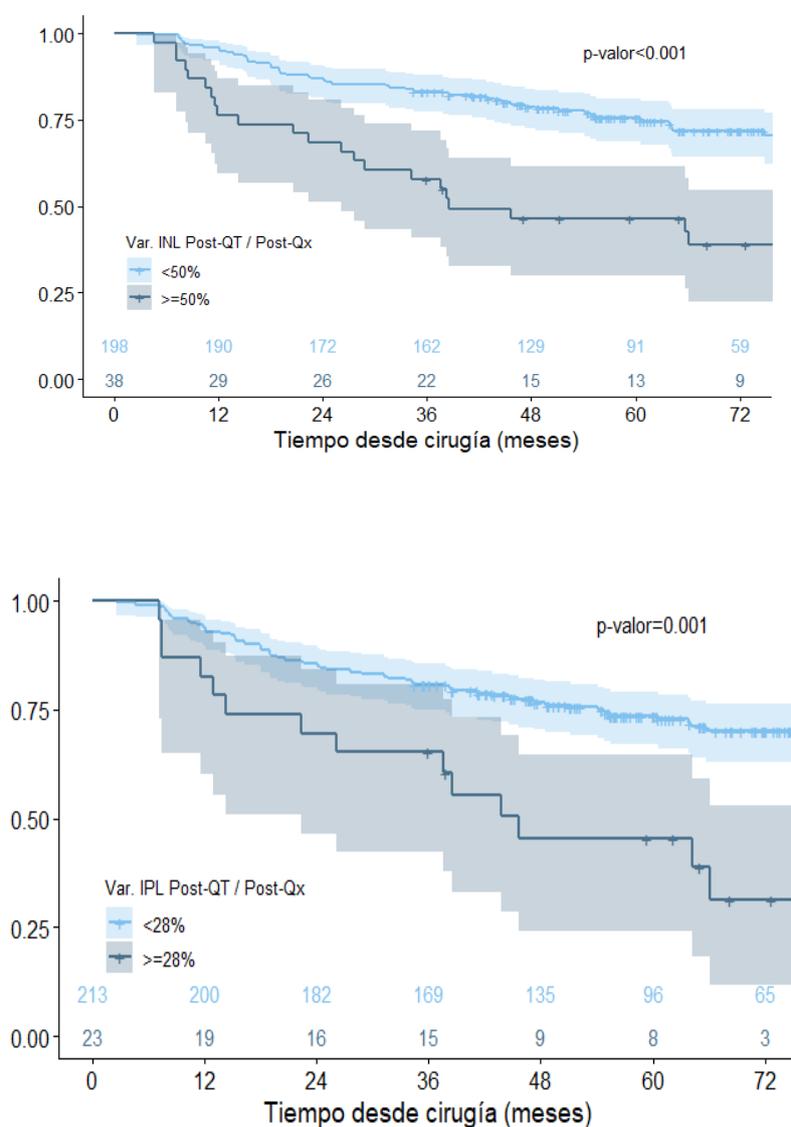


Figura 77. SLP estimada según variación del INL e IPL tras la quimioterapia.

6.4. Análisis multivariante para la supervivencia libre de enfermedad y nomograma asociado

Finalmente vamos a construir un modelo multivariante con todas aquellas variables significativas desde el punto de vista univariante para un nivel de significación del 10%. En la tabla 55 se muestra el modelo final resultante, en el que se mantienen como factores pronósticos el estadio T patológico (p-valor < 0,001), el INL posterior a la QT (p-valor = 0,030), la variación del índice IPL tras la cirugía respecto al valor medido antes de la cirugía (p-valor = 0,011) y la variación del índice INL tras la QT respecto al valor medido tras la cirugía (p-valor = 0,003).

	Modelo univariante			Modelo multivariante		
	HR	IC95%	p-valor	HR	IC95%	p-valor
pT			<0,001			<0,001
T1-2-3	(línea base)			(línea base)		
T4	2,919	1,841 4,627		2,888	1,818 4,588	
Ganglios Reg. Positivos			0,037			0,075
0	(línea base)					
>0	1,858	1,037 3,328				
INL Pre-QX			0,036			0,648
< 2,1	(línea base)					
>= 2,1	1,718	1,035 2,852				
IPL Pre-QX			0,018			0,591
< 150	(línea base)					
>= 150	1,757	1,101 2,802				
ILM Pre-QX			0,071			0,310
>= 5,1	(línea base)					
< 5,1	2,308	0,930 5,729				
INL Post-Quimio			0,005			0,030
< 3,1	(línea base)			(línea base)		
>= 3,1	2,219	1,273 3,867		1,938	1,068 3,519	
IPL Post-Quimio			0,006			0,182
< 150	(línea base)					
>= 150	2,105	1,233 3,594				
ILM Post-Quimio			0,080			0,443
>= 2,8	(línea base)					
< 2,8	1,555	0,949 2,548				
Var. INL Post-QX/Pre-QX			0,080			0,885
>= 14%	(línea base)					
< 14%	1,775	0,934 3,373				
Var. IPL Post-QX/Pre-QX			0,006			0,011
>= -35%	(línea base)			(línea base)		
< -35%	1,928	1,209 3,076		1,861	1,154 3,000	
Var. ILM Post-QX/Pre-QX			0,099			0,993
< 121%	(línea base)					
>= 121%	1,614	0,914 2,849				
Var. INL Post-QT/Post-QX			<0,001			0,003
< 50%	(línea base)			(línea base)		
>= 50%	2,867	1,737 4,732		2,238	1,313 3,814	

RESULTADOS

Var. IPL Post-QT/Post-QX		0,001		0,961
< 28%	(línea base)			
>= 28%	2,764	1,542	4,954	
Var. ILM Post-QT/Post-QX		0,054		0,788
>= -50%	(línea base)			
< -50%	1,926	0,988	3,754	

Tabla 55. Modelización de la supervivencia libre de progresión según los factores significativos.

En la figura 78 se muestra el nomograma asociado al modelo que hemos construido. En él podemos ver la puntuación que ha recibido cada uno de los factores significativos, así como la predicción de la supervivencia libre de progresión a 1, 3 y 5 años según el modelo propuesto. Respecto a las puntuaciones de cada uno de los factores, en el nomograma se asignan 100 puntos para los pacientes con pT4, 62 puntos para los pacientes con INL post-quimio mayor o igual a 3,1, 59 puntos para los pacientes con una variación del IPL tras cirugía inferior a -35% y 76 puntos para los pacientes con una variación del INL tras QT mayor o igual al 50%. A partir de estas puntuaciones, se realiza una predicción de la SLP a los 12, 36 y 60 meses.

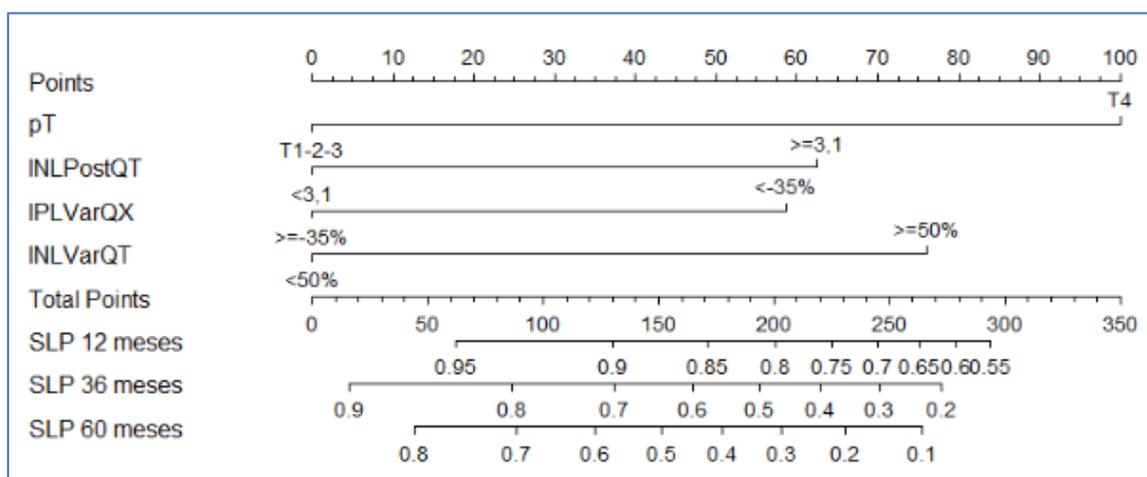


Figura 78. Nomograma de la SLP según el modelo ajustado.

Como antes, vamos a definir un modelo simplificado que tenga en cuenta efecto sobre la supervivencia libre de progresión del número de factores de riesgo de cada paciente.

En la figura 79 podemos ver las curvas de supervivencia libres de progresión estimadas por el método de Kaplan-Meier según el número de factores presentes.

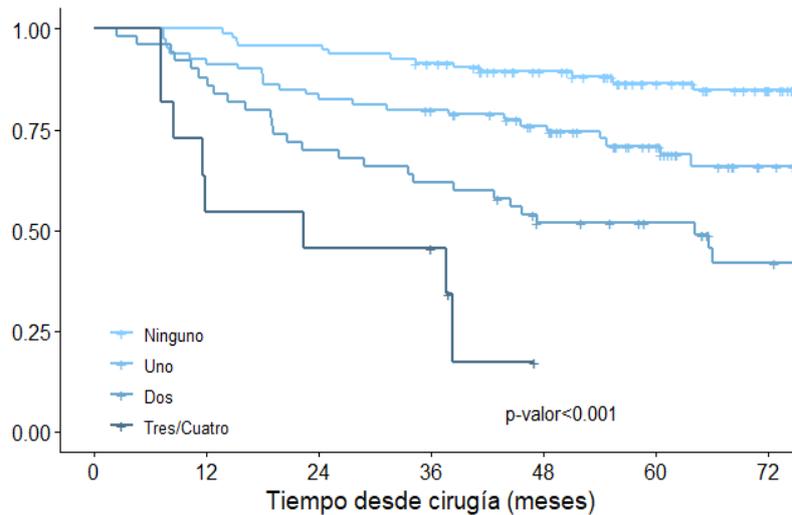


Figura 79. Supervivencia libre de progresión estimada según número de factores presentes.

Tenemos una buena discriminación con el índice obtenido con la combinación de estas variables, basado en el estadio T patológico, el INL tras la QT, la variación en el IPL tras la cirugía y la variación en el INL tras la QT. Por ejemplo, podemos ver que la mejor supervivencia libre de progresión se produce en los 95 pacientes con un estadio T1-2-3, un INL tras la QT menor de 3,1, un descenso en el IPL tras la cirugía menor del 35% y un incremento en el INL tras la QT inferior al 50%, ya que en este grupo únicamente se observaron 13 eventos (13,7%).

Por el contrario, para los 11 pacientes con los cuatro factores de riesgo (no tenemos ningún paciente con 3 factores) (estadio T4, INL tras la QT mayor o igual a 3,1, descenso en el IPL tras la cirugía mayor del 35% e incremento en el INL tras la QT mayor o igual al 50%) se observaron 8 eventos (72,7%).

DISCUSIÓN

El cáncer de colon es una enfermedad muy prevalente que se diagnostica mayoritariamente en estadios iniciales. No obstante, y pese a las eficaces técnicas quirúrgicas y la cada vez más individualizada QT adyuvante, alrededor del 5% de los pacientes con CCR en estadio I de la AJCC, el 15% de los pacientes en estadio II y el 40% de los pacientes en estadio III desarrollarán metástasis en los años siguientes (74). La mayoría de estas recidivas se producen durante los 2 o 3 primeros años tras el tratamiento. Alrededor del 95% de las recidivas se producen en los 4 años siguientes a la intervención quirúrgica (75).

Como se ha dicho previamente, además de la afectación ganglionar, algunas características clínicas y patológicas, como la perforación/obstrucción intestinal, la afectación de órganos adyacentes (T4), el alto grado tumoral, la invasión linfática/vascular y el muestreo insuficiente de ganglios linfáticos, permiten descubrir pacientes con mayor riesgo de recurrencia que serán candidatos a tratamiento adyuvante o a seguimiento más estrecho.

Sin embargo, hay pacientes que recaen sin presentar ninguno de estos factores. Y pacientes con estas características que sin embargo no recaen. Por ello ha cobrado un especial interés la identificación de biomarcadores que puedan definir mejor el pronóstico, con el inconveniente de que el examen de los factores moleculares predictivos es costoso y requiere sofisticados equipos de laboratorio. Existe una búsqueda continua de parámetros específicos, en lo posible de bajo coste, reproducibles y fáciles de obtener, que puedan detectar la recurrencia temprana del cáncer y monitorizar la eficacia del tratamiento. Durante décadas el foco se ha puesto en aquellos factores pronósticos relacionados con el tumor, sin embargo, recientemente los factores relacionados con el huésped han comenzado a captar la atención. Entre estos factores están los relacionados con la respuesta inflamatoria.

Además de la presencia o ausencia de poblaciones linfocitarias en la muestra tumoral, existe otra forma de evaluar la respuesta inmunitaria sistémica, mediante marcadores de inflamación en sangre, cocientes que relacionan la distinta proporción de células implicadas en el estado inflamatorio. Ante el desarrollo de un tumor colónico, el sistema inmune intentará controlarlo mediante la infiltración local por linfocitos, pero previo ese proceso se producirá un “efecto llamada” de linfocitos a nivel sistémico para que se movilicen hacia el colon, que tendrá su expresión en el hemograma. De esta forma, un tanto indirecta, se podría evaluar con un simple hemograma si existe una inflamación sistémica de respuesta ante un tumor, y cuantificar en cierto modo esa respuesta. Como se ha explicado en la introducción, el índice más conocido es el índice neutrófilo linfocito, pero también los índices plaqueta neutrófilo y monocito-neutrófilo pueden tener utilidad. Hay abundantes estudios sobre el valor pronóstico de estos índices en diferentes tumores sólidos, aunque su papel en el cáncer colorrectal es menos conocido.

Nuestra hipótesis, con base en los estudios previos, es que, a mayor respuesta inflamatoria inducida, mayor volumen o agresividad tumoral y, por lo tanto, peor pronóstico. Y, por otra parte, nos preguntamos si la variación de la respuesta inflamatoria en diferentes momentos evolutivos, antes de la cirugía, después, y después de la quimioterapia, puede reflejar la agresividad de la enfermedad neoplásica, o el control de la misma.

En el presente estudio, hemos analizado el valor pronóstico independiente de los índices de respuesta inflamatoria sistémica (INL, IPL, ILM) antes y después de la cirugía del tumor y después

de la quimioterapia adyuvante, así como su relación con factores clínicos, patológicos y moleculares, a partir de muestras de sangre total de pacientes con CCR localizado.

Nuestra serie incluyó 236 pacientes, con adecuada representación de los diferentes subgrupos y características analizadas. Seleccionamos sólo pacientes que habían recibido tratamiento adyuvante porque eran los que tenían hemograma post quirúrgico y post-tratamiento, y habían sido seguidos en la consulta de Oncología Médica durante años y, por tanto, disponíamos de los datos necesarios para un seguimiento evolutivo en casi todos los casos.

La supervivencia global en nuestra serie, con una mediana de seguimiento adecuada (59,1 meses), fue del 80,9% a los 5 años, sin que por el momento se haya alcanzado la mediana de SG. La supervivencia libre de enfermedad para todo el grupo fue del 70,9% a los 5 años, sin que tampoco se haya alcanzado la mediana. Son unos resultados algo superiores a los de las series históricas de cáncer de colon, sobre todo en estadio III, pero sin embargo son superponibles a los de las series recientes de pacientes que han recibido quimioterapia adyuvante, como la que combinó más de 12.000 pacientes de 6 ensayos clínicos en el estudio IDEA, sobre la duración óptima del tratamiento adyuvante (98; 313). Todos ellos comunican, en pacientes con cáncer colorrectal estadio III tratados en adyuvancia con Oxaliplatino, y Fluoropirimidinas, una SG a 5 años de un 80% y una SLE a 5 años de un 70-73%.

INDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO: VALOR PRONÓSTICO

Respecto al índice neutrófilo-linfocito detectado en los distintos momentos evolutivos, nuestros resultados muestran relación significativa con la supervivencia global y libre de enfermedad

Relación con la supervivencia global

- 1) **Valor del INL elevado preoperatorio: Un INL preQx elevado** en pacientes con cáncer colorrectal se asocia con la progresión del tumor y con una peor supervivencia global. Tras controlar parámetros clínicos, patológicos y moleculares en un análisis multivariante, el INL preQx siguió siendo un factor pronóstico independiente.
- 2) **Valor del INL elevado post-quimioterapia:** También un **INL alto post QT** (en nuestro caso establecido como $\geq 3,1$) está significativamente relacionado con una peor supervivencia global.
- 3) **Determinación de un punto de corte discriminatorio para el pronóstico:** en los diferentes estudios uno de los aspectos más dispares es la determinación del punto de corte a partir del cual se considera que el INL es alto o bajo. Los valores de corte seleccionados son diferentes: oscilan entre 2 y 5. La determinación de este punto de corte se realizó de manera muy distinta según los estudios: en algunos se estimó a partir la curva de características operativas del receptor (ROC), haciendo referencia a estudios anteriores, y en otros casos se utilizó el valor medio/mediano entre la población del estudio. Nosotros para evaluar el valor pronóstico del INL (y del resto de marcadores) respecto a la SG y la SLP estimamos el punto de corte óptimo para los valores del indicador en cada momento evolutivo, por lo que al comparar hay que tener en cuenta este hecho.

Respecto al INL para la SG, tenemos que el valor antes de la cirugía es un factor pronóstico significativo (un $\text{INL} \geq 2,05$ incrementa 2,11 veces el riesgo de muerte, con p-valor = 0,024)

(tabla 44), el valor después de la cirugía no es un factor pronóstico significativo (p-valor = 0,091) (tabla 45) y el valor tras la quimioterapia también es un factor pronóstico significativo (un INL $\geq 3,1$ incrementa 2,11 veces el riesgo de muerte, con p-valor = 0,024) (tabla 46).

4) **También se ha detectado importancia pronóstica de las variaciones en el INL (crecimiento o descenso) entre momentos evolutivos:**

a) **Descenso significativo en el INL tras la cirugía respecto al valor previo a la cirugía:** en nuestro estudio apreciamos una reducción muy significativa ($p < 0,01$) entre ambos valores, tanto en general como en distintos grupos de pacientes definidos por factores clínico-patológicos y moleculares. Hay diferencias según la **edad** ($p=0,016$), con un descenso medio estimado del INL en un 45,5% (IC95% 37,1-52,8%) en menores de 65 años respecto a un 31,2% (IC95% 22,2-39,2%) en pacientes con 65 años o más. También se observan diferencias significativas en los descensos según el **sexo** del paciente ($p=0,008$), con un descenso medio de un 31,3% (IC95% 22,8-38,9%) para los hombres y un 47,0% (IC95% 38,1-54,7%) para las mujeres. Por último, se observan diferencias significativas en los descensos según el **estadio T** del paciente ($p = 0,048$), con un descenso medio estimado en un 45,1% (IC95% 36,7-52,5%) para los pacientes con T4 y en un 33,8% (IC95% 25,3-41,3%) para los que presentan T1-2-3.

b) **Descenso significativo, aunque algo menor, del INL, tras la QT adyuvante** con respecto al valor previo a la cirugía, lo que confirma que el INL es un índice dinámico, que se modifica con las maniobras terapéuticas.

c) **Valor pronóstico de la variación del INL entre el final de la quimioterapia y el final de la cirugía** para la supervivencia global: un incremento del INL mayor del 50% incrementa 2,73 veces el riesgo de muerte, con un p-valor = 0,001) (tabla 47). En el modelo final permanecen como factores independientes el INL previo a la cirugía (p-valor = 0,013) y la variación del INL entre el final de la QT y el final de la cirugía (p-valor = 0,001). Son valores considerados “bajos”, característicos del cáncer en diferentes tumores sólidos (241-242).

5) **Valor pronóstico de la magnitud del descenso del INL tras la cirugía y tras la QT:** Los pacientes con descenso $<40\%$ tras la cirugía tienen un mayor riesgo de muerte, estadísticamente significativo. Lo mismo sucede tras la QT: si la profundidad del descenso es $<50\%$, el riesgo de mortalidad es significativamente mayor. Por tanto, la profundidad de este descenso está asociada de forma significativa con la supervivencia global, mejor cuanto más alta, reflejando posiblemente la importancia de la reducción de la respuesta inflamatoria en esos momentos.

Es decir, no solo es importante el hecho de la disminución postQx del INL en sí, sino también la magnitud de ese descenso: la mayor profundidad del descenso del INL tras la cirugía y tras la quimioterapia adyuvantes en pacientes con CCR estadio II y III es factor pronóstico de mejor supervivencia.

Relación con la supervivencia libre de enfermedad

- **El INL preQx y el INL postQT elevados están significativamente relacionados con un mayor riesgo de recaída.** Para el valor preQx el punto de corte es el mismo que para la supervivencia global (INL: 2,1).; para el INL postQT el punto de corte se establece en $\geq 3,1$).

Un aumento del INL postQx >55% en los pacientes tras la cirugía se traduce en mayor supervivencia libre de recaída significativa. Asimismo, un incremento >50% del INL tras la QT se relaciona con una menor supervivencia libre de progresión.

Un INL elevado puede deberse a neutrofilia o linfopenia, ambas asociadas a un mal pronóstico en muchas neoplasias. Existen numerosos estudios sobre el INL enfocados en el CCR (tabla 12), (251;263-268).

Varios de ellos demuestran que el INL es factor predictivo para la supervivencia en pacientes con CCR. Entre ellos hay gran heterogeneidad, e incluso los pacientes incluidos son también bastante heterogéneos, como también lo son los puntos de corte para predecir el riesgo, calculados de manera diferente.

Ding PR *et al.* encontraron que un INL preoperatorio > 4 predice el riesgo de recurrencia tras la resección curativa del cáncer de colon en estadio II.

Para Hung HY *et al.* los pacientes con CCR estadio II y INL preoperatorio >5 tuvieron una SG significativamente peor y una SLR peor.

Chiang SF *et al* y Malietzis G *et al.* evaluaron el efecto del INL prequirúrgico sobre la SLR en pacientes con CCR en estadios I a III. Un INL preQx elevado (>3, en esta serie) se asoció a un peor resultado.

Li *et al.* estudiaron retrospectivamente el INL, IPL y IML en una larga serie de pacientes con CCR en Shanghai (n = 5336) tras una resección curativa (estadios I-III) e informaron de que un INL pretratamiento > 2,72 era un factor predictivo independiente de la SG y la SLR (223).

En nuestro estudio un INL pre Qx ≥ 2.1 se asocia a una menor SG y una menor SLR.

No existe en nuestro conocimiento, tras revisar la bibliografía disponible, ningún estudio que haya analizado, como el nuestro, el valor pronóstico del INL u otros índices hematológicos de inflamación en diferentes momentos evolutivos (antes y después de la cirugía y después de la QT adyuvante) en pacientes con CCR en estadio II-III, ni que haya estudiado el impacto de las variaciones de estos índices. Tampoco nos consta que se haya hecho en otros tumores. En este sentido, nuestro estudio, con sus limitaciones, aporta resultados originales e interesantes, y abre nuevas hipótesis de investigación.

Nuestros resultados confirman que la medida de respuesta inflamatoria sistémica por el índice INL, además de sencilla y económica, tiene utilidad pronóstica independiente del resto de factores clásicos.

Es interesante el hecho de que INL muestre valor pronóstico en diferentes puntos evolutivos de análisis: puede reflejar los cambios en la respuesta inflamatoria relacionados con las distintas intervenciones (cirugía, quimioterapia) e indica que la medida dinámica en distintos momentos evolutivos y el cálculo de la variación entre ellos influye de por sí en el pronóstico.

El carácter dinámico de este factor puede ofrecer información importante en mayor medida que otros, como el estadio, que es un factor pronóstico muy relevante pero estático: solo se determina una vez y no se modifica con las maniobras terapéuticas. El INL puede determinarse en varios puntos a lo largo de la historia del tumor (en nuestro caso 3, preoperatorio, pre Qt y

post QT) y su papel pronóstico negativo se puede establecer si está alto en cualquiera de estos tres puntos o si no disminuye con las estrategias terapéuticas.

Así, aunque el *gold standard* para predecir la supervivencia y las recomendaciones de vigilancia del CCR sigue siendo la clasificación anatómica TNM de la UICC/AJCC, sin embargo existen diferencias en las tasas de supervivencia y las estrategias óptimas de manejo clínico dentro de los diferentes estadios. El poder predictivo del estadio para predecir la supervivencia general de un paciente individual puede mejorar aún más según las características clínicas, de la enfermedad y del paciente (305-307).

Integración de los resultados en nomogramas

En Oncología los nomogramas, como representaciones gráficas de modelos estadísticos predictivos, pueden facilitar la integración de la información pronóstica establecida y novedosa en una evaluación única y personal del pronóstico. Permiten estimar la probabilidad individual de un evento clínico, mediante la combinación de diversas variables predictoras. Adecuadamente diseñadas y validadas, estas herramientas pueden unificar la información pronóstica disponible para cada paciente y proporcionar estimaciones de riesgo precisas para su uso en situaciones de manejo de la incertidumbre clínica.

Los nomogramas para predecir el resultado del seguimiento del CCR son escasos y con muchas limitaciones, como se ha explicado en la Introducción. Mahar *et al.* (2013) resumen la información disponible sobre 53 herramientas de pronóstico del CCR: la mayoría diseñadas para ayudar a respaldar las decisiones de tratamiento clínico en pacientes en estadio IV con metástasis hepáticas, y solo diez dirigidas a poblaciones con CCR en estadio I-III. Se aprecian considerables diferencias en los factores pronósticos incluidos en las diferentes herramientas, concebidas para pronosticar en subpoblaciones clínicas similares (por ejemplo, dentro de las herramientas para pacientes con metástasis hepáticas). Asimismo, no se informa de la metodología de desarrollo de las mismas, o ésta fue inadecuada en algunos casos. La mayoría no se ciñen a las directrices recomendadas para una metodología estadística adecuada publicadas en el Informe TRIPOD (*Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis*) cuyos 22 ítems intentan mejorar la comunicación de los estudios que desarrollan o validan modelos predictivos. Más del 50% de las herramientas de esta revisión clasifican a los pacientes en grupos de riesgo antes que ofrecer estimaciones individuales de probabilidad de supervivencia, lo que se traduce en una disminución de la precisión para el paciente individual. Hay además fallos en los métodos recomendados para evaluar la validez interna y externa (309-311)

Este estudio también permitió analizar en profundidad las poblaciones y situaciones clínicas que abarcan las herramientas existentes, así como el conjunto de los factores pronósticos utilizados para realizar las predicciones de supervivencia: continúa habiendo vacíos en la cobertura de las poblaciones clínicas a las que actualmente se dirigen las herramientas de pronóstico fiables. La mayor parte (67%) se centra en pacientes con enfermedad metastásica, pero se observa la necesidad de afinar el pronóstico para respaldar las decisiones sobre el uso de QT adyuvante y radioterapia en pacientes en estadios II y III. Para estas últimas poblaciones hay herramientas como *ACCENT*, *Numeracy* y *Adjuvant Online!* que en general utilizan factores pronóstico clínicos y anatomopatológicos clásicos como edad, sexo, grado histológico, tamaño, número de ganglios afectados, número de ganglios aislados.

En nuestro estudio recogemos y analizamos información clínica y anatomopatológica clásica y validada, junto con los parámetros hematológicos prequirúrgicos, postquirúrgicos y postquimioterapia, así como los índices hematológicos calculados. Generamos un modelo multivariante a partir de los factores pronósticos independientes significativos que fueron:

- 1) pT (T4 vs T1-2-3)
- 2) INL antes de la cirugía ($\geq 2,1$ vs $< 2,1$)
- 3) variación del INL postQT/post cirugía ($\geq 50\%$ vs $< 50\%$)

Con estos factores construimos un primer nomograma, que permitió estimar la supervivencia global de los pacientes a los 12, 36 y 60 meses, con claras diferencias según el número de factores presentes y la puntuación obtenida (figura 67).

Un segundo nomograma construido con los siguientes factores pronósticos:

- a) pT (T4 vs T1-2-3)
- b) INL postQT ($\geq 3,1$ vs $< 3,1$)
- c) ILM postQT ($\geq 5,6$ vs $< 5,6$)
- d) variación de IPL tras cirugía ($\geq 35\%$ vs $< 35\%$)

Permite realizar una estimación de la SLP a los 12, 36 y 60 meses con una clara categorización por grupo pronóstico (figura 78).

La aportación de nuestros nomogramas es la de poner a disposición de los profesionales, oncólogos o cirujanos, de cualquier centro sanitario, el acceso sencillo a la estimación del pronóstico de su paciente en el momento de finalizar el tratamiento, más allá de los factores ya conocidos, (con las limitaciones también conocidas.), lo cual permite dar un paso más en la definición del pronóstico.

Por otra parte, la evaluación del riesgo de muerte o de recurrencia como información pronóstica podría llegar a tener implicaciones en el tratamiento o seguimiento posteriores, tras finalizar el tratamiento considerado actualmente como estándar. Esta sería una línea de investigación que se abre con los resultados de nuestro trabajo: ver qué se puede hacer con un paciente cuyo nomograma muestra mal pronóstico para intentar mejorarlo. Dado que existen estudios que sugieren que el seguimiento intensivo aumenta la supervivencia en los pacientes con cáncer de colon (314,315), sería muy interesante corroborar la hipótesis de que un seguimiento súper-intensivo podría modificar la supervivencia en aquellos pacientes que tras terminar el tratamiento adyuvante tienen un mal pronóstico acorde a nuestro nomograma pronóstico. También se abre la posibilidad de estudiar si en estos pacientes la prolongación del tratamiento adyuvante podría mejorar su riesgo.

En general, las herramientas de pronóstico se podrían usar ampliamente en el CCR y pueden ser particularmente útiles en el manejo clínico cuando los resultados son dudosos. Ahora bien, abordar únicamente las cuestiones estadísticas y metodológicas no supondrá una mejora en este ámbito de investigación, hasta que no contemplemos los puntos fuertes y las limitaciones prácticas de la bibliografía. Para esto es necesario determinar la dirección del desarrollo y validar las herramientas de pronóstico en el CCR en el futuro. Para avanzar, es necesario atender a muchas consideraciones clínicas y metodológicas claves en el desarrollo, la validación y la

empleabilidad clínica, y utilizar los datos recopilados de manera prospectiva, para mejorar la calidad de las herramientas de pronóstico disponibles para su uso en el CCR.

ÍNDICE LINFOCITO-MACRÓFAGO E ÍNDICE PLAQUETA-LINFOCITO: VALOR PRONÓSTICO

Los cocientes de otros componentes del hemograma (por ejemplo el cociente entre linfocitos y monocitos [ILM]) y el cociente entre plaquetas y linfocitos [IPL] se han unido recientemente a las filas de los posibles factores pronósticos.

Respecto al índice linfocito-macrófago, en nuestro estudio apreciamos un incremento medio en el índice ILM tras la cirugía respecto al valor previo a la cirugía muy significativo y que puede estimarse en un 34,2%. Este incremento es estadísticamente significativo en prácticamente todos los grupos de pacientes definidos por factores clínicos, patológicos y moleculares. Se encontró relación significativa entre el valor medio del ILM preQx y la SG, con un incremento del riesgo de muerte > 2 veces para los pacientes con ILM “bajo” (HR = 2,165, p=0,014). Las variaciones evolutivas en el IML no mostraron relación significativa con la supervivencia global ni con la SLE.

Estos resultados coinciden con los descritos en la literatura la literatura (peor pronóstico del ILM “bajo”), que refleja o un menor número de linfocitos o un mayor número de monocitos, lo que puede indicar una inflamación activa, que en este caso favorece el desarrollo tumoral. Así lo describen Zhang *et al.*, en una cohorte de 270 pacientes con cáncer de recto estadio T3N0M0 sometidos a resección curativa: un número elevado de monocitos (>595/mm³) se asociaba significativamente con peor SG y SLE (219). Sasaki *et al.* obtuvieron resultados similares en pacientes con metástasis hepáticas sometidos a metastasectomía (220). Haruki *et al.* también analizaron a 64 pacientes con MHCR e identificaron que un aumento del recuento sérico de monocitos inferior a dos veces antes y después de la cirugía se asociaba de forma independiente con la supervivencia cáncer específica (221).

La explicación podría ser la siguiente: en el microentorno tumoral, los monocitos pueden tener distintas funciones en las diferentes fases de crecimiento y progresión del tumor (215,216). La diferenciación de los monocitos a TAM en el desarrollo de la neoplasia puede favorecer la muerte de las células tumorales (213). Al mismo tiempo, exhiben propiedades procancerosas como la supresión de la inmunidad adquirida, la facilitación de la angiogénesis, la invasión y la migración (191-214). La actividad de los monocitos en el cáncer se relaciona a dos fenotipos: M1 y M2. Los macrófagos M1 mediante, producción de IL-1, -6, -12, TNF- α , ROS y RNI potencian la respuesta anticancerosa. Mientras que células con el fenotipo M2 producen IL-12, -23 e IL-10, que concurren a debilitar la respuesta inmunitaria anticancerosa del organismo (217-218).

Por lo tanto, los macrófagos generan un microentorno inmunitario favorable para el desarrollo del cáncer y podrían ser una diana farmacológica importante en la terapia anticancerosa. De lo expuesto se deduce que la disminución del ILM puede estar asociada a un mal pronóstico en pacientes con CCR (191,196).

Además del valor pronóstico del recuento de monocitos, el potencial pronóstico del ILM se ha evaluado en varios estudios (tabla 9); Chan *et al.* evaluaron a 1.623 pacientes con CCR sometidos a cirugía curativa (en todos los estadios) y comprobaron que un ILM elevado (>2,38) se asociaba de forma independiente con una mejor SG, aunque no así el INL y el IPL (222). También señalaron

que la tasa de tumores histológicamente de alto grado era mayor en los pacientes con ILM bajo que en los que tenían ILM alto, como también que era más probable que los tumores con ILM bajo se encontraran en el colon izquierdo. Li *et al.* investigaron a 5.336 pacientes con CCR sometidos a resección curativa (estadios I-III) e informaron de que un ILM bajo ($\leq 2,83$) se asociaba de forma independiente con una peor SG y supervivencia cáncer específica (223).

Con relación al índice plaqueta-linfocito, que evalúa el impacto pronóstico de la trombocitosis, en nuestra serie, observamos un descenso significativo del valor medio del IPL postQx, respecto al valor preQx. Encontramos relación significativa entre el valor medio del índice IPL preQx y la SG, con un incremento del riesgo de muerte de casi dos veces para aquellos con IPL "alto" (HR = 1,798, $p=0,041$). Igualmente se observó relación estadísticamente significativa entre el IPL post-quimioterapia >165 y una mayor mortalidad. También se apreció relación estadística significativa entre el IPL pre-cirugía y post-quimioterapia ≥ 150 y una peor SLP. Asimismo, el descenso en el IPL $\geq 35\%$ tras la cirugía respecto al valor precirugía se relacionó significativamente con un riesgo de muerte y de recaída 1.9 veces mayor.

El descenso en la media (y mediana) del índice IPL tras la cirugía y tras la QT adyuvante es importante. De hecho, se puede apreciar un descenso medio de cerca de 35 puntos (173 previo vs 140 tras QT) en el valor del IPL tras la cirugía, muy significativo respecto al valor previo a la cirugía ($p < 0,001$), que podemos estimar en un 16,4%, lo que sugiere la importante correlación de este índice con la carga tumoral. Este descenso es estadísticamente significativo en casi todos los grupos de pacientes definidos por los factores considerados.

Encontramos en nuestro trabajo diferencias significativas importantes en los descensos producidos tras la cirugía según la presencia de ganglios regionales positivos, con un descenso medio estimado de un 12,0% en los pacientes con algún ganglio positivo y un descenso medio estimado de un 26,3% en los pacientes sin ganglios positivos. También se observan diferencias significativas al comparar el descenso medio del 28,8% en los pacientes con IM y del 11,5% en los pacientes sin IM.

Se produce un descenso significativo en el IPL tras la QT estimado en un 22,4% respecto al valor registrado tras la cirugía. Este descenso es significativo para todos los grupos de pacientes definidos por los factores considerados, con p-valores menores en todos los casos a 0,01. De nuevo estos datos confirman la solidez del índice IPL como factor pronóstico en cáncer de colon estadios iniciales y su estrecha correlación con la carga tumoral.

Varios autores han señalado que el recuento de plaquetas séricas era un factor pronóstico en el CCR. Ishizuka *et al.* analizaron 453 pacientes con CCR (en todos los estadios) sometidos a cirugía e informaron de que un recuento elevado de plaquetas ($>300 \times 10^9/L$) se asociaba de forma independiente con una peor supervivencia global (SG) (208). Del mismo modo, Pedrazzani *et al.* indicaron que un recuento elevado de plaquetas ($>350 \times 10^9/L$) podría ser un factor predictivo significativo de mala SG y de supervivencia cáncer específica (SCE) en pacientes con CCR en estadio IV (212). El IPL se ha señalado como un reconocido marcador pronóstico en el CCR (tabla 8).

Un IPL elevado es el resultado tanto de un aumento del número de plaquetas como una disminución del número de linfocitos. Las plaquetas sanguíneas son de las primeras células que se concentran en el lugar del daño y activan lo que se conoce como cascada inflamatoria. Junto con otras células inmunocompetentes conforman el llamado "microambiente tumoral" (TME).

La trombocitosis, un recuento de plaquetas (PLT) $> 450.000/\mu\text{L}$, se manifiesta con frecuencia en pacientes con tumores sólidos e inflamación crónica, y en asociación con una mayor activación, puede dar lugar a un mayor riesgo de fenómenos trombóticos (206 -208). Un recuento elevado de plaquetas es un factor predictivo negativo de la supervivencia en varios tipos de cáncer, incluido el CCR (208-212). La trombocitosis no es sólo un fenómeno de la neoplasia, sino que constituye una alteración paraneoplásica, denominada trombocitosis paraneoplásica (205).

La manera en que las plaquetas se relacionan con las células tumorales es compleja. En el TME, las plaquetas promueven la angiogénesis y, por consiguiente, la conformación de focos metastásicos, por ejemplo, mediante la liberación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) (202). Por su parte, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) cumple un papel importante en la promoción del crecimiento y la invasión tumorales. Además, las citocinas (IL-1 β) y las quimiocinas CXCL1 (β -tromboglobulina), CXCL4 (PF4, factor plaquetario 4), CCL5 (RANTES, regulado tras la activación y ex- presión y secreción de células T normales), CXCL12 (SDF-1, factor-1 derivado de células estromales) producidas por las plaquetas pueden promover el desarrollo de la inflamación relacionada con el cáncer (202 -203). Asimismo, las propias células tumorales tienen la capacidad de alterar la actividad plaquetaria para dirigir mejor el crecimiento, la proliferación, la metástasis y la supervivencia del tumor (204).

La trombocitosis paraneoplásica podría conllevar un "bucle de retroalimentación positiva". Los tumores malignos pueden aumentar la producción de PLT, incrementando la producción de TPO e IL-6, lo que conduce a una trombocitosis secundaria (reactiva) (205). Simultáneamente, las propias células cancerosas activan directa o indirectamente las plaquetas. Al mismo tiempo, un mayor número de plaquetas activadas propicia un mayor crecimiento tumoral y metástasis, lo que conduce a una estimulación aún mayor del número y nivel de actividad plaquetaria.

Por tanto, y al igual que el INL y el ILM, el IPL también se convierte en un marcador predictivo útil, aunque el menos investigado.

Estos índices cuentan con varias ventajas entre las que se encuentran su sencillez de determinación y su bajo coste, lo que las convierte en una herramienta útil para poder ser utilizada en cualquier centro que maneje pacientes con cáncer colorrectal, en cualquier país, aunque este en vías de desarrollo. Los datos obtenidos en este trabajo pueden tener importantes consecuencias en la medicina comunitaria y en hospitales de volumen intermedio, pero también un gran impacto en países de Latinoamérica o África donde el acceso a otras técnicas pronósticas más costosas es prácticamente imposible.

Como se comentaba con anterioridad, nuestro estudio genera nuevas hipótesis. En primer lugar, se abre la pregunta de si aplicando nuestro nomograma hasta justo antes de la decisión del uso o no de QT adyuvante, la obtención de una puntuación desfavorable podría inducir a una mayor tendencia a recomendar QT en pacientes frágiles o incluso al uso de una QT más intensiva en pacientes jóvenes y con buen estado general.

Por otro lado y como anteriormente se comentó la implementación de una estrategia de seguimiento más intensiva con realización de TAC más frecuentes en aquellos pacientes con este nomograma pronóstico más adverso podría tener consecuencias en términos de supervivencia para estos pacientes, ya que la detección precoz de las metástasis de cáncer colorrectal que son

mayoritariamente localizadas en el hígado, permite una cirugía precoz que tiene consecuencias claras en la supervivencia y control de la enfermedad metastática.

Sea como fuere ambas estrategias tendrían que plantearse dentro de un estudio prospectivo en pacientes con cáncer de colon estadio II-III.

LIMITACIONES DE NUESTRO ESTUDIO

En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio está en primer lugar su carácter retrospectivo y unicéntrico. Al no haberse recogido los datos en un formulario prediseñado según los requisitos específicos del estudio, inevitablemente no hemos dispuesto de todos los datos en el 100% de los casos. De algunas variables concretas, como el CEA preoperatorio, faltan datos en un porcentaje importante, y algunas otras no están recogidas en los historiales más antiguos.

La validación es el proceso de probar el modelo en diferentes poblaciones para obtener estimaciones no sesgadas del rendimiento del modelo y juzgar su aplicabilidad a estas poblaciones. El patrón de oro es la validación externa, de preferencia, en conjuntos de datos múltiples y dispares, y debe realizarse siempre que sea posible. En nuestro caso, por el momento, la validación es solo interna, será interesante aplicar este nomograma a una serie distinta de pacientes, de nuestro centro o de varios, de forma prospectiva.

Otra limitación de nuestro estudio es la que todos los nomogramas tienen, y es que estas herramientas asumen que los datos son estáticos en el tiempo. Por consiguiente, un nomograma puede perder precisión con el tiempo por diferentes motivos, como las mejoras en el tratamiento, la detección precoz y los cambios en la historia natural.

Otra limitación es que, a pesar de que una supuesta ventaja es la capacidad de facilitar un pronóstico en tiempo real, la mayoría de los nomogramas no pueden satisfacer esta expectativa, ya que no incorporan la supervivencia condicional. De ahí que los nomogramas proporcionen un pronóstico en el momento del diagnóstico y no en el de la evaluación, lo que limita su utilidad.

El rendimiento de los nomogramas carece de normas de información aceptadas y puede ser muy variable. Aunque tanto la discriminación como la calibración son componentes igualmente esenciales en la evaluación del rendimiento de los nomogramas, en los resúmenes sólo se suele informar de la discriminación y no de la calibración, ya que ésta requiere una representación gráfica de los datos. No realizamos una validación externa, por lo que no fue posible determinar con precisión el AUC ni calibrar el modelo.

No obstante, un nomograma aporta simplicidad y facilidad para una estimación pronóstica de gran utilidad clínica.

Otro de los argumentos a favor del uso de nomogramas es la estratificación del riesgo para determinar la necesidad de un tratamiento adicional. Nuestra propuesta es que este nomograma pudiese tener utilidad para en futuros ensayos establecer una estratificación pronóstica que permitiera intensificar la QT adyuvante en aquellos grupos de más riesgo y desescalar el tratamiento en los de menor riesgo pronostico.

En conclusión, los nomogramas son un pilar importante en la toma de decisiones médicas actualmente. Un nomograma cuidadosamente elaborado y diseñado para responder a una

pregunta concreta, bien interpretado y aplicado, puede ser muy valioso para médicos y pacientes. Por ello se podría considerar que el nomograma construido a partir de nuestros datos sería de gran utilidad en la estimación pronóstica con gran simpleza y alta coste-efectividad, sin necesidad de técnicas caras o complejas. Por ello las acciones futuras serían validar prospectivamente este nomograma y valorar un ensayo clínico en adyuvancia que categorice pacientes en virtud de su grupo pronóstico.

CONCLUSIONES

- 1) Los índices neutrófilo-linfocito prequirúrgicos y post-quimioterapia y sus variaciones entre distintos momentos evolutivos son factores independientes de mal pronóstico para la SLE y SG en el CCR localizado tratado con QT adyuvante. Un valor elevado de INL y un descenso profundo tras la cirugía y tras la quimioterapia se asocian con peor supervivencia global y mayor riesgo de recaída. Sería necesario analizarlo también en pacientes no tratados con QT adyuvante, y validar los resultados en series prospectivas.
- 2) No se ha detectado ningún factor clínico o molecular relacionado de forma constante con el valor medio o las variaciones del INL en los diferentes momentos evolutivos, excepto los factores histopatológicos de infiltración inflamatoria de la pieza quirúrgica
- 3) Los otros índices hematológicos de inflamación estudiados son también factores pronóstico independientes para SG: el IPL alto y el ILM bajo prequirúrgicos y el IPL alto postquimioterapia se relacionan significativamente con menor supervivencia global de los pacientes.
- 4) Los nomogramas que incluyen los índices hematológicos de inflamación INL, IPL e ILM resultan útiles para discriminar el riesgo de mortalidad y recaída en pacientes con CCR localizado candidatos a QT adyuvante. Es necesaria una validación externa.
- 5) Dado que el recuento de células sanguíneas periféricas es una prueba rápida, barata y fácil de realizar, la medición del INL es un marcador clínico-biológico útil para identificar a los pacientes con un alto riesgo de mal pronóstico. Sería interesante estudiar prospectivamente si la planificación de una vigilancia o tratamiento más intensivos a partir de estos resultados mejoraría el pronóstico de los pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. SEOM 2023. Las cifras del cáncer en España 2023. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). ISBN: 978-84-09-48173-6
2. Araghi M, Soerjomataram I, Bardot A, Ferlay J, Cabasag CJ, Morrison DS, et al. Changes in colorectal cancer incidence in seven high-income countries: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jul;4(7):511-518. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30147-5. Epub 2019 May 16. Erratum in: *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019 Aug;4(8):e8. PMID: 31105047.
3. Meester RGS, Mannalithara A, Lansdorp-Vogelaar I, Ladabaum U. Trends in Incidence and Stage at Diagnosis of Colorectal Cancer in Adults Aged 40 Through 49 Years, 1975-2015. *JAMA.* 2019 May 21;321(19):1933-1934. doi: 10.1001/jama.2019.3076. PMID: 31112249; PMCID: PMC6537839.
4. Siegel RL, Torre LA, Soerjomataram I, Hayes RB, Bray F, Weber TK, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence in young adults. *Gut.* 2019 Dec;68(12):2179-2185. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319511. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31488504.
5. Sung JY, Chiu HM, Jung KW, Jun JK, Sekiguchi M, Matsuda T, et al. Increasing Trend in Young-Onset Colorectal Cancer in Asia: More Cancers in Men and More Rectal Cancers. *Am J Gastroenterol.* 2019 Feb;114(2):322-329. doi: 10.14309/ajg.000000000000133. PMID: 30694865.
6. Pearlman R, Frankel WL, Swanson B, Zhao W, Yilmaz A, Miller K, et al. Prevalence and Spectrum of Germline Cancer Susceptibility Gene Mutations Among Patients With Early-Onset Colorectal Cancer. *JAMA Oncol.* 2017 Apr 1;3(4):464-471. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5194. PMID: 27978560; PMCID: PMC5564179.
7. Stoffel EM, Murphy CC. Epidemiology and Mechanisms of the Increasing Incidence of Colon and Rectal Cancers in Young Adults. *Gastroenterology.* 2020 Jan;158(2):341-353. doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.055. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31394082; PMCID: PMC6957715.
8. Nimptsch K, Wu K. Is Timing Important? The Role of Diet and Lifestyle during Early Life on Colorectal Neoplasia. *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2018 Feb;14(1):1-11. DOI:10.1007/s11888-018-0396-7
9. Rosato V, Bosetti C, Levi F, Polesel J, Zucchetto A, Negri E, et al. Risk factors for young-onset colorectal cancer. *Cancer Causes Control.* 2013 Feb;24(2):335-41. doi: 10.1007/s10552-012-0119-3. Epub 2012 Dec 8. PMID: 23224326.
10. Kim JY, Jung YS, Park JH, Kim HJ, Cho YK, Sohn CI, et al. Different risk factors for advanced colorectal neoplasm in young adults. *World J Gastroenterol.* 2016 Apr 7;22(13):3611-20. doi: 10.3748/wjg.v22.i13.3611. PMID: 27053853; PMCID: PMC4814647.
11. Liu PH, Wu K, Ng K, Zauber AG, Nguyen LH, Song M, et al. Association of Obesity With Risk of Early-Onset Colorectal Cancer Among Women. *JAMA Oncol.* 2019 Jan 1;5(1):37-44. doi:

- 10.1001/jamaoncol.2018.4280. Erratum in: JAMA Oncol. 2019 Apr 1;5(4):579. PMID: 30326010; PMCID: PMC6382547.
12. Hofseth LJ, Hebert JR, Chanda A, Chen H, Love BL, Pena MM, et al. Early-onset colorectal cancer: initial clues and current views. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun;17(6):352-364. doi: 10.1038/s41575-019-0253-4. Epub 2020 Feb 21. Erratum in: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Aug;17(8):517. PMID: 32086499.
13. Siegel RL, Jakubowski CD, Fedewa SA, Davis A, Azad NS. Colorectal Cancer in the Young: Epidemiology, Prevention, Management. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020 Mar;40:1-14. doi: 10.1200/EDBK_279901. PMID: 32315236.
14. Burnett-Hartman AN, Lee JK, Demb J, Gupta S. An Update on the Epidemiology, Molecular Characterization, Diagnosis, and Screening Strategies for Early-Onset Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2021 Mar;160(4):1041-1049. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.068. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33417940; PMCID: PMC8273929.
15. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990 Jun 1;61(5):759-67. doi: 10.1016/0092-8674(90)90186-i. PMID: 2188735.
16. Sparks AB, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Mutational analysis of the APC/beta-catenin/Tcf pathway in colorectal cancer. *Cancer Res*. 1998 Mar 15;58(6):1130-4. PMID: 9515795.
17. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002 Jun 27;417(6892):949-54. doi: 10.1038/nature00766. Epub 2002 Jun 9. PMID: 12068308.
18. Rad R, Cadiñanos J, Rad L, Varela I, Strong A, Kriegl L, et al. A genetic progression model of Braf(V600E)-induced intestinal tumorigenesis reveals targets for therapeutic intervention. *Cancer Cell*. 2013 Jul 8;24(1):15-29. doi: 10.1016/j.ccr.2013.05.014. PMID: 23845441; PMCID: PMC3706745.
19. Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2020 Jan;158(2):291-302. doi: 10.1053/j.gastro.2019.08.059. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31622622; PMCID: PMC6981255.
20. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA Jr, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *Science*. 2013 Mar 29;339(6127):1546-58. doi: 10.1126/science.1235122. PMID: 23539594; PMCID: PMC3749880.

21. Grady WM, Carethers JM. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*. 2008 Oct;135(4):1079-99. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.076. Epub 2008 Sep 4. PMID: 18773902; PMCID: PMC2866182.

22. Powell SM, Zilz N, Beazer-Barclay Y, Bryan TM, Hamilton SR, Thibodeau SN, et al. APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis. *Nature*. 1992 Sep 17;359(6392):235-7. doi: 10.1038/359235a0. PMID: 1528264.

23. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 2012 Jul 18;487(7407):330-7. doi: 10.1038/nature11252. PMID: 22810696; PMCID: PMC3401966.

24. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015 Nov;21(11):1350-6. doi: 10.1038/nm.3967. Epub 2015 Oct 12. PMID: 26457759; PMCID: PMC4636487.

25. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res*. 1998 Nov 15;58(22):5248-57. PMID: 9823339.

26. Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, Herman JG, Baylin SB, Issa JP. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Jul 20;96(15):8681-6. doi: 10.1073/pnas.96.15.8681. PMID: 10411935; PMCID: PMC17576.

27. Crockett SD, Nagtegaal ID. Terminology, Molecular Features, Epidemiology, and Management of Serrated Colorectal Neoplasia. *Gastroenterology*. 2019 Oct;157(4):949-966.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2019.06.041. Epub 2019 Jul 16. PMID: 31323292.

28. Ogino S, Goel A. Molecular classification and correlates in colorectal cancer. *J Mol Diagn*. 2008 Jan;10(1):13-27. doi: 10.2353/jmoldx.2008.070082. Epub 2007 Dec 28. PMID: 18165277; PMCID: PMC2175539.

29. Nishihara R, Wu K, Lochhead P, Morikawa T, Liao X, Qian ZR, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med*. 2013 Sep 19;369(12):1095-105. doi: 10.1056/NEJMoa1301969. PMID: 24047059; PMCID: PMC3840160.

30. Burgess NG, Tuticci NJ, Pellise M, Bourke MJ. Sessile serrated adenomas/polyps with cytologic dysplasia: a triple threat for interval cancer. *Gastrointest Endosc*. 2014 Aug;80(2):307-10. doi: 10.1016/j.gie.2014.03.050. Epub 2014 Jun 2. PMID: 24890425.

31. Arain MA, Sawhney M, Sheikh S, Anway R, Thyagarajan B, Bond JH, et al. CIMP status of interval colon cancers: another piece to the puzzle. *Am J Gastroenterol*. 2010 May;105(5):1189-95. doi: 10.1038/ajg.2009.699. Epub 2009 Dec 15. PMID: 20010923.
32. Marisa L, de Reyniès A, Duval A, Selves J, Gaub MP, Vescovo L, et al. Gene expression classification of colon cancer into molecular subtypes: characterization, validation, and prognostic value. *PLoS Med*. 2013;10(5):e1001453. doi: 10.1371/journal.pmed.1001453. Epub 2013 May 21. PMID: 23700391; PMCID: PMC3660251.
33. Sadanandam A, Lyssiotis CA, Homicsko K, Collisson EA, Gibb WJ, Wullschleger S, et al. A colorectal cancer classification system that associates cellular phenotype and responses to therapy. *Nat Med*. 2013 May;19(5):619-25. doi: 10.1038/nm.3175. Epub 2013 Apr 14. PMID: 23584089; PMCID: PMC3774607.
34. Budinska E, Popovici V, Tejpar S, D'Ario G, Lapique N, Sikora KO, et al. Gene expression patterns unveil a new level of molecular heterogeneity in colorectal cancer. *J Pathol*. 2013 Sep;231(1):63-76. doi: 10.1002/path.4212. Epub 2013 Jul 8. PMID: 23836465; PMCID: PMC3840702.
35. Schlicker A, Beran G, Chresta CM, McWalter G, Pritchard A, Weston S, et al. Subtypes of primary colorectal tumors correlate with response to targeted treatment in colorectal cell lines. *BMC Med Genomics*. 2012 Dec 31;5:66. doi: 10.1186/1755-8794-5-66. PMID: 23272949; PMCID: PMC3543849.
36. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010 Jun;138(6):2073-2087.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2009.12.064. PMID: 20420947; PMCID: PMC3037515.
37. Bettington M, Walker N, Rosty C, Brown I, Clouston A, McKeone D, et al. Serrated tubulovillous adenoma of the large intestine. *Histopathology*. 2016 Mar;68(4):578-87. doi: 10.1111/his.12788. Epub 2015 Sep 17. PMID: 26212352.
38. Testa U, Pelosi E, Castelli G. Colorectal cancer: genetic abnormalities, tumor progression, tumor heterogeneity, clonal evolution and tumor-initiating cells. *Med Sci (Basel)*. 2018 Apr 13;6(2):31. doi: 10.3390/medsci6020031. PMID: 29652830; PMCID: PMC6024750.
39. Fidler MM, Soerjomataram I, Bray F. A global view on cancer incidence and national levels of the human development index. *Int J Cancer*. 2016 Dec 1;139(11):2436-46. doi: 10.1002/ijc.30382. Epub 2016 Aug 30. PMID: 27522007.

40. Chetty R, Stepner M, Abraham S, Lin S, Scuderi B, Turner N, et al. The Association Between Income and Life Expectancy in the United States, 2001-2014. *JAMA*. 2016 Apr 26;315(16):1750-66. doi: 10.1001/jama.2016.4226. Erratum in: *JAMA*. 2017 Jan 3;317(1):90. PMID: 27063997; PMCID: PMC4866586.
41. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017 Apr;66(4):683-691. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310912. Epub 2016 Jan 27. PMID: 26818619.
42. Bray F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Zanetti R, et al. *Cancer Incidence in Five Continents Volume XI*. IARC Scientific Publication No. 166. 2021. ISBN-13 978-92-832-2218-7
43. Wong MCS, Huang J, Lok V, Wang J, Fung F, Ding H, et al. Differences in Incidence and Mortality Trends of Colorectal Cancer Worldwide Based on Sex, Age, and Anatomic Location. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 May;19(5):955-966.e61. doi: 10.1016/j.cgh.2020.02.026. Epub 2020 Feb 21. PMID: 32088300.
44. WHO. *World Health Statistics 2020: Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals*. ISBN 978-92-4-000510-5 (electronic version) ISBN 978-92-4-000511-2 (print version)
45. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021 Apr 5. doi: 10.1002/ijc.33588. Epub ahead of print. PMID: 33818764.
46. Patel SG, Ahnen DJ. Familial colon cancer syndromes: an update of a rapidly evolving field. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012 Oct;14(5):428-38. doi: 10.1007/s11894-012-0280-6. PMID: 22864806; PMCID: PMC3448005.
47. Lowery JT, Ahnen DJ, Schroy PC 3rd, Hampel H, Baxter N, Boland CR, et al. Understanding the contribution of family history to colorectal cancer risk and its clinical implications: A state-of-the-science review. *Cancer*. 2016 Sep 1;122(17):2633-45. doi: 10.1002/cncr.30080. Epub 2016 Jun 3. Erratum in: *Cancer*. 2017 Oct 1;123(19):3857. PMID: 27258162; PMCID: PMC5575812.
48. Jones, W. F.; Ahnen, D. J.; Schroy, P. C. Improving on-time colorectal cancer screening through lead time messaging. *Cancer*. 2020 Jan 15;126(2):247-252. DOI:10.1002/cncr.32535.

50. Peters U, Hutter CM, Hsu L, Schumacher FR, Conti DV, Carlson CS, et al. Meta-analysis of new genome-wide association studies of colorectal cancer risk. *Hum Genet.* 2012 Feb;131(2):217-34. doi: 10.1007/s00439-011-1055-0. Epub 2011 Jul 15. PMID: 21761138; PMCID: PMC3257356.
51. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, Balaguer F, Cervantes A, Balmaña J, et al. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019 Oct 1;30(10):1558-1571. doi: 10.1093/annonc/mdz233. PMID: 31378807.
52. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med.* 1990 Nov 1;323(18):1228-33. doi: 10.1056/NEJM199011013231802. PMID: 2215606.
53. Olén O, Erichsen R, Sachs MC, Pedersen L, Halfvarson J, Askling J, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study. *Lancet.* 2020 Jan 11;395(10218):123-131. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32545-0. PMID: 31929014.
54. Rutter MD. Surveillance programmes for neoplasia in colitis. *J Gastroenterol.* 2011 Jan;46 Suppl 1:1-5. doi: 10.1007/s00535-010-0309-2. Epub 2010 Aug 27. PMID: 20798970.
55. Mahmoud R, Shah SC, Ten Hove JR, Torres J, Mooiweer E, Castaneda D, et al. No Association Between Pseudopolyps and Colorectal Neoplasia in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2019 Apr;156(5):1333-1344.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2018.11.067. Epub 2018 Dec 7. PMID: 30529584; PMCID: PMC7354096.
56. Torres J, Pineton de Chambrun G, Itzkowitz S, Sachar DB, Colombel JF. Review article: colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Sep;34(5):497-508. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04753.x. Epub 2011 Jun 22. PMID: 21692821.
57. Burke KE, Naylor J, Campbell EJ, Ananthakrishnan AN, Khalili H, Richter JM. Interval Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: The Role of Guideline Adherence. *Dig Dis Sci.* 2020 Jan;65(1):111-118. doi: 10.1007/s10620-019-05754-9. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31367882; PMCID: PMC6946853.
58. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet.* 2019 Oct 19;394(10207):1467-1480. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0. PMID: 31631858.

59. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006 Jun 2;312(5778):1355-9. doi: 10.1126/science.1124234. PMID: 16741115; PMCID: PMC3027896.
60. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res*. 2013 Sep;54(9):2325-40. doi: 10.1194/jlr.R036012. Epub 2013 Jul 2. PMID: 23821742; PMCID: PMC3735932.
61. Corrêa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, Sato FT, Vinolo MA. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunology*. 2016 Apr 22;5(4):e73. doi: 10.1038/cti.2016.17. PMID: 27195116; PMCID: PMC4855267.
62. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 2016 May 3;7(3):189-200. doi: 10.1080/19490976.2015.1134082. Epub 2016 Mar 10. PMID: 26963409; PMCID: PMC4939913.
63. Natividad JM, Verdu EF. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: pathological and therapeutic implications. *Pharmacol Res*. 2013 Mar;69(1):42-51. doi: 10.1016/j.phrs.2012.10.007. Epub 2012 Oct 23. PMID: 23089410.
64. Bäumlér AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature*. 2016 Jul 7;535(7610):85-93. doi: 10.1038/nature18849. PMID: 27383983; PMCID: PMC5114849.
65. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016 Apr 29;352(6285):539-44. doi: 10.1126/science.aad9378. PMID: 27126036; PMCID: PMC5050524.
66. Kang M, Martin A. Microbiome and colorectal cancer: Unraveling host-microbiota interactions in colitis-associated colorectal cancer development. *Semin Immunol*. 2017 Aug;32:3-13. doi: 10.1016/j.smim.2017.04.003. Epub 2017 May 2. PMID: 28465070.
67. Dahmus JD, Kotler DL, Kastenbergh DM, Kistler CA. The gut microbiome and colorectal cancer: a review of bacterial pathogenesis. *J Gastrointest Oncol*. 2018 Aug;9(4):769-777. doi: 10.21037/jgo.2018.04.07. PMID: 30151274; PMCID: PMC6087872.
68. Cheng Y, Ling Z, Li L. The Intestinal Microbiota and Colorectal Cancer. *Front Immunol*. 2020 Nov 30;11:615056. doi: 10.3389/fimmu.2020.615056. PMID: 33329610; PMCID: PMC7734048.

69. Wong SH, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Nov;16(11):690-704. doi: 10.1038/s41575-019-0209-8. Epub 2019 Sep 25. PMID: 31554963.
70. Saus E, Iraola-Guzmán S, Willis JR, Brunet-Vega A, Gabaldón T. Microbiome and colorectal cancer: Roles in carcinogenesis and clinical potential. *Mol Aspects Med*. 2019 Oct;69:93-106. doi: 10.1016/j.mam.2019.05.001. Epub 2019 May 24. PMID: 31082399; PMCID: PMC6856719.
71. Sánchez-Alcoholado L, Ramos-Molina B, Otero A, Laborda-Illanes A, Ordóñez R, Medina JA, et al. The Role of the Gut Microbiome in Colorectal Cancer Development and Therapy Response. *Cancers (Basel)*. 2020 May 29;12(6):1406. doi: 10.3390/cancers12061406. PMID: 32486066; PMCID: PMC7352899.
72. Wieczorska K, Stolarek M, Stec R. The Role of the Gut Microbiome in Colorectal Cancer: Where Are We? Where Are We Going? *Clin Colorectal Cancer*. 2020 Mar;19(1):5-12. doi: 10.1016/j.clcc.2019.07.006. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31678050.
73. Sawicki T, Ruszkowska M, Danielewicz A, Niedźwiedzka E, Arłukowicz T, Przybyłowicz KE. A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 22;13(9):2025. doi: 10.3390/cancers13092025. PMID: 33922197; PMCID: PMC8122718.
74. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, O'Connell MJ, Buyse M, Andre T, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 20;27(6):872-7. doi: 10.1200/JCO.2008.19.5362. Epub 2009 Jan 5. PMID: 19124803; PMCID: PMC2738431.
75. Longo WE, Johnson FE. The preoperative assessment and postoperative surveillance of patients with colon and rectal cancer. *Surg Clin North Am*. 2002 Oct;82(5):1091-108. doi: 10.1016/s0039-6109(02)00050-6. PMID: 12507211.
76. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Oct;31(10):1291-1305. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.022. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32702383.
77. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, Dawson H, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod Pathol*. 2017 Sep;30(9):1299-1311. doi: 10.1038/modpathol.2017.46. Epub 2017 May 26. PMID: 28548122.

78. Aarons CB, Shanmugan S, Bleier JI. Management of malignant colon polyps: current status and controversies. *World J Gastroenterol*. 2014 Nov 21;20(43):16178-83. doi: 10.3748/wjg.v20.i43.16178. PMID: 25473171; PMCID: PMC4239505.
79. Backes Y, Elias SG, Groen JN, Schwartz MP, Wolfhagen FHJ, Geesing JMJ, et al. Histologic Factors Associated With Need for Surgery in Patients With Pedunculated T1 Colorectal Carcinomas. *Gastroenterology*. 2018 May;154(6):1647-1659. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.023. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29366842.
80. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii1-9. doi: 10.1093/annonc/mdu260. Epub 2014 Sep 4. Erratum in: *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v174-7. PMID: 25190710.
81. Loughrey MB, Quirke P., Shepherd NA. Dataset for histopathological reporting of colorectal cancer. G049, versión 4. The Royal College of Pathologists, Sep 2018.
82. Loughrey MB, Webster F, Arends MJ, Brown I, Burgart LJ, Cunningham C, et al. Dataset for Pathology Reporting of Colorectal Cancer: Recommendations From the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Ann Surg*. 2022 Mar 1;275(3):e549-e561. doi: 10.1097/SLA.0000000000005051. PMID: 34238814; PMCID: PMC8820778.
83. Brierley JD, Gospodarowicz, M., Wittekind, C. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th edition. Oxford: John Wiley & Sons, Inc.; 2016. ISBN: 978-1-119-26356-2
84. Roth AD, Delorenzi M, Tejpar S, Yan P, Klingbiel D, Fiocca R, et al. Integrated analysis of molecular and clinical prognostic factors in stage II/III colon cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Nov 7;104(21):1635-46. doi: 10.1093/jnci/djs427. Epub 2012 Oct 25. Erratum in: *J Natl Cancer Inst*. 2013 Jan 16;105(2):151-2. PMID: 23104212.
85. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 1;27(19):3109-16. doi: 10.1200/JCO.2008.20.6771. Epub 2009 May 18. PMID: 19451431.
86. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 10;29(11):1465-71. doi: 10.1200/JCO.2010.33.6297. Epub 2011 Mar 7. PMID: 21383294.

87. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP, Colangelo LH, Petrelli NJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 1;29(28):3768-74. doi: 10.1200/JCO.2011.36.4539. Epub 2011 Aug 22. PMID: 21859995; PMCID: PMC3188282.
88. Costas-Chavarri A, Nandakumar G, Temin S, Lopes G, Cervantes A, Cruz Correa M, et al. Treatment of Patients With Early-Stage Colorectal Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *J Glob Oncol*. 2019 Feb;5:1-19. doi: 10.1200/JGO.18.00214. PMID: 30802158; PMCID: PMC6426503.
89. NICE. National Institute for Health and Care Excellence: Colorectal cancer: The diagnosis and management of colorectal cancer: Evidence review, 2011. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg131/evidence/evidence-review-pdf-183509679>
90. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jul 17;349(3):247-57. doi: 10.1056/NEJMoa022289. PMID: 12867608; PMCID: PMC3584639.
91. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3219-26. doi: 10.1200/JCO.2009.27.1825. Epub 2010 May 24. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2010 Oct 20;28(30):4664. PMID: 20498393; PMCID: PMC2903323.
92. Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN, Marsoni S, Monges G, Labianca R, et al. DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Jun 8;103(11):863-75. doi: 10.1093/jnci/djr153. Epub 2011 May 19. Erratum in: *J Natl Cancer Inst*. 2011 Nov 2;103(21):1639. Kim, George P [added]. PMID: 21597022; PMCID: PMC3110173.
93. Tejpar S, Saridaki Z, Delorenzi M, Bosman F, Roth AD. Microsatellite instability, prognosis and drug sensitivity of stage II and III colorectal cancer: more complexity to the puzzle. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Jun 8;103(11):841-4. doi: 10.1093/jnci/djr170. Epub 2011 May 19. PMID: 21597023.
94. Kim JE, Hong YS, Kim HJ, Kim KP, Lee JL, Park SJ, et al. Defective Mismatch Repair Status was not Associated with DFS and OS in Stage II Colon Cancer Treated with Adjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2015 Dec;22 Suppl 3:S630-7. doi: 10.1245/s10434-015-4807-6. Epub 2015 Aug 14. PMID: 26271397.

95. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, Yan P, Fiocca R, Klingbiel D, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 20;28(3):466-74. doi: 10.1200/JCO.2009.23.3452. Epub 2009 Dec 14. PMID: 20008640.
96. Meyers BM, Cosby R, Queresby F, Jonker D. Adjuvant Chemotherapy for Stage II and III Colon Cancer Following Complete Resection: A Cancer Care Ontario Systematic Review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017 Jul;29(7):459-465. doi: 10.1016/j.clon.2017.03.001. Epub 2017 Mar 22. PMID: 28341242.
97. Iveson TJ, Sobrero AF, Yoshino T, Souglakos I, Ou FS, Meyers JP, et al. Duration of Adjuvant Doublet Chemotherapy (3 or 6 months) in Patients With High-Risk Stage II Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2021 Feb 20;39(6):631-641. doi: 10.1200/JCO.20.01330. Epub 2021 Jan 13. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2021 May 20;39(15):1691. PMID: 33439695; PMCID: PMC8078416.
98. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Mar 29;378(13):1177-1188. doi: 10.1056/NEJMoa1713709. PMID: 29590544; PMCID: PMC6426127.
99. American Cancer Society. *Colorectal Cancer Facts & Figures 2020-2022*. Atlanta: American Cancer Society; 2020
100. Germolec DR, Shipkowski KA, Frawley RP, Evans E. Markers of Inflammation. *Methods Mol Biol*. 2018;1803:57-79. doi: 10.1007/978-1-4939-8549-4_5. PMID: 29882133.
101. Serhan CN. The resolution of inflammation: the devil in the flask and in the details. *FASEB J*. 2011 May;25(5):1441-8. doi: 10.1096/fj.11-0502ufm. PMID: 21532053; PMCID: PMC3228345.
102. Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. *Immunity*. 2019 Jul 16;51(1):27-41. doi: 10.1016/j.immuni.2019.06.025. PMID: 31315034; PMCID: PMC6831096.
103. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001 Feb 17;357(9255):539-45. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04046-0. PMID: 11229684.
104. Multhoff G, Molls M, Radons J. Chronic inflammation in cancer development. *Front Immunol*. 2012 Jan 12;2:98. doi: 10.3389/fimmu.2011.00098. PMID: 22566887; PMCID: PMC3342348.

105. Grivennikov SI. Inflammation and colorectal cancer: colitis-associated neoplasia. *Semin Immunopathol.* 2013 Mar;35(2):229-44. doi: 10.1007/s00281-012-0352-6. Epub 2012 Nov 16. PMID: 23161445; PMCID: PMC3568220.

106. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002 Dec 19-26;420(6917):860-7. doi: 10.1038/nature01322. PMID: 12490959; PMCID: PMC2803035.

107. Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis.* 2009 Jul;30(7):1073-81. doi: 10.1093/carcin/bgp127. Epub 2009 May 25. PMID: 19468060.

108. Papanikolaou A, Wang QS, Papanikolaou D, Whiteley HE, Rosenberg DW. Sequential and morphological analyses of aberrant crypt foci formation in mice of differing susceptibility to azoxymethane-induced colon carcinogenesis. *Carcinogenesis.* 2000 Aug;21(8):1567-72. PMID: 10910960.

109. Neufert C, Becker C, Neurath MF. An inducible mouse model of colon carcinogenesis for the analysis of sporadic and inflammation-driven tumor progression. *Nat Protoc.* 2007;2(8):1998-2004. doi: 10.1038/nprot.2007.279. PMID: 17703211.

110. Moser AR, Shoemaker AR, Connelly CS, Clipson L, Gould KA, Luongo C, et al. Homozygosity for the Min allele of Apc results in disruption of mouse development prior to gastrulation. *Dev Dyn.* 1995 Aug;203(4):422-33. doi: 10.1002/aja.1002030405. PMID: 7496034.

111. Halberg RB, Katzung DS, Hoff PD, Moser AR, Cole CE, Lubet RA, et al. Tumorigenesis in the multiple intestinal neoplasia mouse: redundancy of negative regulators and specificity of modifiers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Mar 28;97(7):3461-6. doi: 10.1073/pnas.97.7.3461. PMID: 10716720; PMCID: PMC16262.

112. Hinoi T, Akyol A, Theisen BK, Ferguson DO, Greenson JK, Williams BO, et al. Mouse model of colonic adenoma-carcinoma progression based on somatic Apc inactivation. *Cancer Res.* 2007 Oct 15;67(20):9721-30. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2735. PMID: 17942902.

113. Boutin AT, Liao WT, Wang M, Hwang SS, Karpinets TV, Cheung H, et al. Oncogenic Kras drives invasion and maintains metastases in colorectal cancer. *Genes Dev.* 2017 Feb 15;31(4):370-382. doi: 10.1101/gad.293449.116. Epub 2017 Mar 13. PMID: 28289141; PMCID: PMC5358757.

114. Drost J, van Jaarsveld RH, Ponsioen B, Zimmerlin C, van Boxtel R, Buijs A, et al. Sequential cancer mutations in cultured human intestinal stem cells. *Nature*. 2015 May 7;521(7550):43-7. doi: 10.1038/nature14415. Epub 2015 Apr 29. PMID: 25924068.
115. Roper J, Tammela T, Cetinbas NM, Akkad A, Roghanian A, Rickelt S, et al. Corrigendum: In vivo genome editing and organoid transplantation models of colorectal cancer and metastasis. *Nat Biotechnol*. 2017 Dec 8;35(12):1211. doi: 10.1038/nbt1217-1211a. Erratum for: *Nat Biotechnol*. 2017 Jun;35(6):569-576. PMID: 29220013.
116. O'Rourke KP, Loizou E, Livshits G, Schatoff EM, Baslan T, Machado E, et. Transplantation of engineered organoids enables rapid generation of metastatic mouse models of colorectal cancer. *Nat Biotechnol*. 2017 Jun;35(6):577-582. doi: 10.1038/nbt.3837. Epub 2017 May 1. PMID: 28459450; PMCID: PMC5462850.
117. Varga J, Nicolas A, Petrocelli V, Pesic M, Mahmoud A, Michels BE, et al. AKT-dependent NOTCH3 activation drives tumor progression in a model of mesenchymal colorectal cancer. *J Exp Med*. 2020 Oct 5;217(10):e20191515. doi: 10.1084/jem.20191515. PMID: 32749453; PMCID: PMC7537393.
118. Schwitalla S, Ziegler PK, Horst D, Becker V, Kerle I, Begus-Nahrman Y, et al. Loss of p53 in enterocytes generates an inflammatory microenvironment enabling invasion and lymph node metastasis of carcinogen-induced colorectal tumors. *Cancer Cell*. 2013 Jan 14;23(1):93-106. doi: 10.1016/j.ccr.2012.11.014. Epub 2012 Dec 27. PMID: 23273920.
119. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008 Jul 24;454(7203):436-44. doi: 10.1038/nature07205. PMID: 18650914.
120. Borrello MG, Alberti L, Fischer A, Degl'innocenti D, Ferrario C, Gariboldi M, et al. Induction of a proinflammatory program in normal human thyrocytes by the RET/PTC1 oncogene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Oct 11;102(41):14825-30. doi: 10.1073/pnas.0503039102. Epub 2005 Oct 3. PMID: 16203990; PMCID: PMC1253545.
121. Baghban R, Roshangar L, Jahanban-Esfahlan R, Seidi K, Ebrahimi-Kalan A, Jaymand M, et al. Tumor microenvironment complexity and therapeutic implications at a glance. *Cell Commun Signal*. 2020 Apr 7;18(1):59. doi: 10.1186/s12964-020-0530-4. PMID: 32264958; PMCID: PMC7140346.
122. Schmitt M, Greten FR. The inflammatory pathogenesis of colorectal cancer. *Nat Rev Immunol*. 2021 Oct;21(10):653-667. doi: 10.1038/s41577-021-00534-x. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33911231.

123. Xiao YC, Yang ZB, Cheng XS, Fang XB, Shen T, Xia CF, et al. CXCL8, overexpressed in colorectal cancer, enhances the resistance of colorectal cancer cells to anoikis. *Cancer Lett.* 2015 May 28;361(1):22-32. doi: 10.1016/j.canlet.2015.02.021. Epub 2015 Feb 14. PMID: 25687885.

124. Väyrynen JP, Tuomisto A, Klintrup K, Mäkelä J, Karttunen TJ, Mäkinen MJ. Detailed analysis of inflammatory cell infiltration in colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2013 Oct 1;109(7):1839-47. doi: 10.1038/bjc.2013.508. Epub 2013 Sep 5. PMID: 24008661; PMCID: PMC3790164.

125. Bindea G, Mlecnik B, Tosolini M, Kirilovsky A, Waldner M, Obenauf AC, et al. Spatiotemporal dynamics of intratumoral immune cells reveal the immune landscape in human cancer. *Immunity.* 2013 Oct 17;39(4):782-95. doi: 10.1016/j.immuni.2013.10.003. PMID: 24138885.

126. Dolan RD, Lim J, McSorley ST, Horgan PG, McMillan DC. The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with operable cancer: Systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017 Dec 1;7(1):16717. doi: 10.1038/s41598-017-16955-5. PMID: 29196718; PMCID: PMC5711862.

127. Klintrup K, Mäkinen JM, Kauppila S, Väre PO, Melkko J, Tuominen H, et al. Inflammation and prognosis in colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2005 Nov;41(17):2645-54. doi: 10.1016/j.ejca.2005.07.017. Epub 2005 Oct 18. PMID: 16239109.

128. Jass JR, Love SB, Northover JM. A new prognostic classification of rectal cancer. *Lancet.* 1987 Jun 6;1(8545):1303-6. doi: 10.1016/s0140-6736(87)90552-6. PMID: 2884421.

129. Ogino S, Nosho K, Irahara N, Meyerhardt JA, Baba Y, Shima K, et al. Lymphocytic reaction to colorectal cancer is associated with longer survival, independent of lymph node count, microsatellite instability, and CpG island methylator phenotype. *Clin Cancer Res.* 2009 Oct 15;15(20):6412-20. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1438. Epub 2009 Oct 13. PMID: 19825961; PMCID: PMC2771425.

130. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 2011 Mar 25;331(6024):1565-70. doi: 10.1126/science.1203486. PMID: 21436444.

131. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:329-60. doi: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104803. PMID: 15032581.

132. Tosolini M, Kirilovsky A, Mlecnik B, Fredriksen T, Mauer S, Bindea G, et al. Clinical impact of different classes of infiltrating T cytotoxic and helper cells (Th1, th2, treg, th17) in patients

with colorectal cancer. *Cancer Res.* 2011 Feb 15;71(4):1263-71. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2907. Epub 2011 Feb 8. Erratum in: *Cancer Res.* 2011 Jul 1;71(13):4732. PMID: 21303976.

133. Turner N, Wong H, Templeton A, Tripathy S, Rogers T, Croxford M, et al. Analysis of local chronic inflammatory cell infiltrate combined with systemic inflammation improves prognostication in stage II colon cancer independent of standard clinicopathologic criterion. *Int J Cancer.* 2016 Feb 1;138(3):671-8. DOI: 10.1002/ijc.29805

134. Guerriero JL. Macrophages: The Road Less Traveled, Changing Anticancer Therapy. *Trends Mol Med.* 2018 May;24(5):472-489. doi: 10.1016/j.molmed.2018.03.006. Epub 2018 Apr 11. PMID: 29655673; PMCID: PMC5927840.

135. Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, Fisher EA, Gilroy DW, Goerdt S et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity.* 2014 Jul 17;41(1):14-20. doi: 10.1016/j.immuni.2014.06.008. PMID: 25035950; PMCID: PMC4123412.

136. Zhu J, Paul WE. Heterogeneity and plasticity of T helper cells. *Cell Res.* 2010 Jan;20(1):4-12. doi: 10.1038/cr.2009.138. Epub 2009 Dec 15. PMID: 20010916; PMCID: PMC3494736.

137. Lund FE. Cytokine-producing B lymphocytes-key regulators of immunity. *Curr Opin Immunol.* 2008 Jun;20(3):332-8. doi: 10.1016/j.coi.2008.03.003. Epub 2008 Apr 15. PMID: 18417336; PMCID: PMC2474694.

138. Bird L. Neutrophil plasticity. *Nature Reviews Immunology* 2009;673(9): 1474-1741. doi: 10.1038/nri2649.

139. Tecchio C, Micheletti A, Cassatella MA. Neutrophil-derived cytokines: facts beyond expression. *Front Immunol.* 2014 Oct 21;5:508. doi: 10.3389/fimmu.2014.00508. PMID: 25374568; PMCID: PMC4204637.

140. Fridlender ZG, Sun J, Kim S, Kapoor V, Cheng G, Ling L, et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-beta: "N1" versus "N2" TAN. *Cancer Cell.* 2009 Sep 8;16(3):183-94. doi: 10.1016/j.ccr.2009.06.017. PMID: 19732719; PMCID: PMC2754404.

141. Eruslanov EB, Singhal S, Albelda SM. Mouse versus Human Neutrophils in Cancer: A Major Knowledge Gap. *Trends Cancer.* 2017 Feb;3(2):149-160. doi: 10.1016/j.trecan.2016.12.006. Epub 2017 Jan 19. PMID: 28718445; PMCID: PMC5518602.

142. Mukherjee M, Sahasrabudde MB. Effect of operation on peripheral lymphocyte counts and production of adenosine triphosphate (ATP) in cancer patients. *J Surg Oncol*. 1982 May;20(1):1-8. doi: 10.1002/jso.2930200102. PMID: 7078179.

143. Barker HE, Paget JT, Khan AA, Harrington KJ. The tumour microenvironment after radiotherapy: mechanisms of resistance and recurrence. *Nat Rev Cancer*. 2015 Jul;15(7):409-25. doi: 10.1038/nrc3958. Erratum in: *Nat Rev Cancer*. 2015 Aug;15(8):509. PMID: 26105538; PMCID: PMC4896389.

144. Kroemer G, Galluzzi L, Kepp O, Zitvogel L. Immunogenic cell death in cancer therapy. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:51-72. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-100008. Epub 2012 Nov 12. PMID: 23157435.

145. Ghiringhelli F, Fumet JD. Is There a Place for Immunotherapy for Metastatic Microsatellite Stable Colorectal Cancer? *Front Immunol*. 2019 Aug 6;10:1816. doi: 10.3389/fimmu.2019.01816. PMID: 31447840; PMCID: PMC6691024.

146. Kroemer G, Galluzzi L, Kepp O, Zitvogel L. Immunogenic cell death in cancer therapy. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:51-72. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-100008. Epub 2012 Nov 12. PMID: 23157435.

147. Hirata E, Sahai E. Tumor Microenvironment and Differential Responses to Therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017 Jul 5;7(7):a026781. doi: 10.1101/cshperspect.a026781. PMID: 28213438; PMCID: PMC5495051.

148. Li H, Zhou L, Zhou J, Li Q, Ji Q. Underlying mechanisms and drug intervention strategies for the tumour microenvironment. *J Exp Clin Cancer Res* 40, 97 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13046-021-01893-y>

149. Yao, X., Panichpisal, K., Kurtzman, N., Nugent, K., Cisplatin nephrotoxicity: a review. *Am J Med Sci*. 2007 Aug;334(2):115-24. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31812dfe1e

150. Grabosch S, Bulatovic M, Zeng F, Ma T, Zhang L, Ross M, et al. Cisplatin-induced immune modulation in ovarian cancer mouse models with distinct inflammation profiles. *Oncogene*. 2019 Mar;38(13):2380-2393. doi: 10.1038/s41388-018-0581-9. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30518877; PMCID: PMC6440870.

151. Kashiwagi E, Inoue S, Mizushima T, Chen J, Ide H, Kawahara T, et al. Prostaglandin receptors induce urothelial tumorigenesis as well as bladder cancer progression and cisplatin resistance

presumably via modulating PTEN expression. *Br J Cancer*. 2018 Jan;118(2):213-223. doi: 10.1038/bjc.2017.393. Epub 2017 Nov 9. PMID: 29123257; PMCID: PMC5785746.

152. Xu HB, Shen FM, Lv QZ. Celecoxib enhanced the cytotoxic effect of cisplatin in chemo-resistant gastric cancer xenograft mouse models through a cyclooxygenase-2-dependent manner. *Eur J Pharmacol*. 2016 Apr 5;776:1-8. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.02.035. Epub 2016 Feb 12. PMID: 26879869.

153. Robledo-Cadena DX, Gallardo-Pérez JC, Dávila-Borja V, Pacheco-Velázquez SC, Belmont-Díaz JA, Ralph SJ, et al. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Increase Cisplatin, Paclitaxel, and Doxorubicin Efficacy against Human Cervix Cancer Cells. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020 Dec 15;13(12):463. doi: 10.3390/ph13120463. PMID: 33333716; PMCID: PMC7765098.

154. Rowinsky EK. The development and clinical utility of the taxane class of antimicrotubule chemotherapy agents. *Annu Rev Med*. 1997;48:353-74. doi: 10.1146/annurev.med.48.1.353. PMID: 9046968.

155. Volk LD, Flister MJ, Bivens CM, Stutzman A, Desai N, Trieu V, et al. Nab-paclitaxel efficacy in the orthotopic model of human breast cancer is significantly enhanced by concurrent anti-vascular endothelial growth factor A therapy. *Neoplasia*. 2008 Jun;10(6):613-23. doi: 10.1593/neo.08302. PMID: 18516298; PMCID: PMC2386546.

156. Puztai L, Mendoza TR, Reuben JM, Martinez MM, Willey JS, Lara J, Set al. Changes in plasma levels of inflammatory cytokines in response to paclitaxel chemotherapy. *Cytokine*. 2004 Feb 7;25(3):94-102. doi: 10.1016/j.cyto.2003.10.004. PMID: 14698135.

157. Lee LF, Haskill JS, Mukaida N, Matsushima K, Ting JP. Identification of tumor-specific paclitaxel (Taxol)-responsive regulatory elements in the interleukin-8 promoter. *Mol Cell Biol*. 1997 Sep;17(9):5097-105. doi: 10.1128/MCB.17.9.5097. PMID: 9271387; PMCID: PMC232360.

158. White CM, Martin BK, Lee LF, Haskill JS, Ting JP. Effects of paclitaxel on cytokine synthesis by unprimed human monocytes, T lymphocytes, and breast cancer cells. *Cancer Immunol Immunother*. 1998 Apr;46(2):104-12. doi: 10.1007/s002620050468. PMID: 9558006.

159. Ma Y, Kepp O, Ghiringhelli F, Apetoh L, Aymeric L, Locher C, et al. Chemotherapy and radiotherapy: cryptic anticancer vaccines. *Semin Immunol*. 2010 Jun;22(3):113-24. doi: 10.1016/j.smim.2010.03.001. Epub 2010 Apr 18. PMID: 20403709.

160. Ma Y, Aymeric L, Locher C, Mattarollo SR, Delahaye NF, Pereira P, et al. Contribution of IL-17-producing gamma delta T cells to the efficacy of anticancer chemotherapy. *J Exp Med*. 2011

Mar 14;208(3):491-503. doi: 10.1084/jem.20100269. Epub 2011 Mar 7. Erratum in: J Exp Med. 2011 Apr 11;208(4):869. PMID: 21383056; PMCID: PMC3058575.

161. Schaeue D, Micewicz ED, Ratikan JA, Xie MW, Cheng G, McBride WH. Radiation and inflammation. *Semin Radiat Oncol*. 2015 Jan;25(1):4-10. doi: 10.1016/j.semradonc.2014.07.007. PMID: 25481260; PMCID: PMC4378687.

162. Siebenhaar F, Redegeld FA, Bischoff SC, Gibbs BF, Maurer M. Mast Cells as Drivers of Disease and Therapeutic Targets. *Trends Immunol*. 2018 Feb;39(2):151-162. doi: 10.1016/j.it.2017.10.005. Epub 2017 Nov 28. PMID: 29196147.

163. Deng L, Liang H, Xu M, Yang X, Burnette B, Arina A, et al. STING-Dependent Cytosolic DNA Sensing Promotes Radiation-Induced Type I Interferon-Dependent Antitumor Immunity in Immunogenic Tumors. *Immunity*. 2014 Nov 20;41(5):843-52. doi: 10.1016/j.immuni.2014.10.019. Epub 2014 Nov 6. PMID: 25517616; PMCID: PMC5155593.

164. Gajewski TF, Schreiber H, Fu YX. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nat Immunol*. 2013 Oct;14(10):1014-22. doi: 10.1038/ni.2703. PMID: 24048123; PMCID: PMC4118725.

165. McLaughlin M, Patin EC, Pedersen M, Wilkins A, Dillon MT, Melcher AA, et al. Inflammatory microenvironment remodelling by tumour cells after radiotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2020 Apr;20(4):203-217. doi: 10.1038/s41568-020-0246-1. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32161398.

166. Wu CT, Chen MF, Chen WC, Hsieh CC. The role of IL-6 in the radiation response of prostate cancer. *Radiat Oncol*. 2013 Jun 27;8:159. doi: 10.1186/1748-717X-8-159. PMID: 23806095; PMCID: PMC3717100.

167. Chen M, Linstra R, van Vugt MATM. Genomic instability, inflammatory signaling and response to cancer immunotherapy. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2022 Jan;1877(1):188661. doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188661. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34800547.

168. Sharma P, Allison JP*. The future of immune checkpoint therapy. *Science*. 2015 Apr 3;348(6230):56-61. doi: 10.1126/science.aaa8172. PMID: 25838373.

169. Sharma P, Allison JP. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell*. 2015 Apr 9;161(2):205-14. doi: 10.1016/j.cell.2015.03.030. PMID: 25860605; PMCID: PMC5905674.
170. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2509-20. doi: 10.1056/NEJMoa1500596. Epub 2015 May 30. PMID: 26028255; PMCID: PMC4481136.
171. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jäger D, Hara H, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 1;38(1):11-19. doi: 10.1200/JCO.19.02107. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31725351; PMCID: PMC7031958.
172. Ozcan M, Janikovits J, von Knebel Doeberitz M, Kloor M. Complex pattern of immune evasion in MSI colorectal cancer. *Oncoimmunology*. 2018 Mar 26;7(7):e1445453. doi: 10.1080/2162402X.2018.1445453. PMID: 29900056; PMCID: PMC5993484.
173. Picard E, Verschoor CP, Ma GW, Pawelec G. Relationships Between Immune Landscapes, Genetic Subtypes and Responses to Immunotherapy in Colorectal Cancer. *Front Immunol*. 2020 Mar 6;11:369. doi: 10.3389/fimmu.2020.00369. PMID: 32210966; PMCID: PMC7068608.
174. Kuraishy, A., Karin, M., Grivennikov, S. Tumor promotion via injury- and death-induced inflammation. *Immunity*. 2011 Oct 28;35(4):467-77. DOI:10.1016/j.immuni.2011.09.006
175. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006 Jun 2;312(5778):1355-9. doi: 10.1126/science.1124234. PMID: 16741115; PMCID: PMC3027896.
176. Tsai YL, Lin TL, Chang CJ, Wu TR, Lai WF, Lu CC, et al. Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *J Biomed Sci*. 2019 Jan 4;26(1):3. doi: 10.1186/s12929-018-0493-6. PMID: 30609922; PMCID: PMC6320572.
177. Zhang Y, Liu X, Xu M, Chen K, Li S, Guan G. Prognostic value of pretreatment systemic inflammatory markers in patients with locally advanced rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy. *Sci Rep*. 2020 May 15;10(1):8017. doi: 10.1038/s41598-020-64684-z. PMID: 32415197; PMCID: PMC7228917.
178. Dai Z, Zhang J, Wu Q, Chen J, Liu J, Wang L, et al. The role of microbiota in the development of colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2019 Oct 15;145(8):2032-2041. doi: 10.1002/ijc.32017. Epub 2019 Jan 15. PMID: 30474116; PMCID: PMC6899977.

179. McMillan, DC., Canna, K., McArdle, CS. Systemic inflammatory response predicts survival following curative resection of colorectal cancer. *Br J Surg* 2003; 90: 215–219. DOI: 10.1002/bjs.4038
180. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med.* 1980 Oct;69(4):491-7. doi: 10.1016/s0149-2918(05)80001-3. PMID: 7424938.
181. Graf W, Bergström R, Pählman L, Glimelius B. Appraisal of a model for prediction of prognosis in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 1994;30A(4):453-7. doi: 10.1016/0959-8049(94)90417-0. PMID: 8018402.
182. Maltoni M, Caraceni A, Brunelli C, Broeckaert B, Christakis N, Eychmueller S, et al. Prognostic factors in advanced cancer patients: evidence-based clinical recommendations--a study by the Steering Committee of the European Association for Palliative Care. *J Clin Oncol.* 2005 Sep 1;23(25):6240-8. doi: 10.1200/JCO.2005.06.866. PMID: 16135490.
183. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev.* 2013 Aug;39(5):534-40. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.08.003. Epub 2012 Sep 17. PMID: 22995477.
184. Roxburgh CS, Salmond JM, Horgan PG, Oien KA, McMillan DC. Comparison of the prognostic value of inflammation-based pathologic and biochemical criteria in patients undergoing potentially curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg.* 2009 May;249(5):788-93. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181a3e738. PMID: 19387324.
185. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, O'Reilly DS, Foulis AK et al. An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: a Glasgow Inflammation Outcome Study. *Br J Cancer.* 2011 Feb 15;104(4):726-34. doi: 10.1038/sj.bjc.6606087. Epub 2011 Jan 25. PMID: 21266974; PMCID: PMC3049591.
186. Pagès F, Mlecnik B, Marliot F, Bindea G, Ou FS, Bifulco C, et al. International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *Lancet.* 2018 May 26;391(10135):2128-2139. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30789-X. Epub 2018 May 10. PMID: 29754777.
187. Nozoe T, Matsumata T, Sugimachi K. Preoperative elevation of serum C-reactive protein is related to impaired immunity in patients with colorectal cancer. *Am J Clin Oncol.* 2000 Jun;23(3):263-6. doi: 10.1097/00000421-200006000-00011. PMID: 10857890.

188. Du Clos TW, Mold C. C-reactive protein: an activator of innate immunity and a modulator of adaptive immunity. *Immunol Res.* 2004;30(3):261-77. doi: 10.1385/IR:30:3:261. PMID: 15531769.

189. Canna K, McArdle PA, McMillan DC, McNicol AM, Smith GW, McKee RF, et al. The relationship between tumour T-lymphocyte infiltration, the systemic inflammatory response and survival in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2005 Feb 28;92(4):651-4. doi: 10.1038/sj.bjc.6602419. PMID: 15700032; PMCID: PMC2361875.

190. Roxburgh CS, Salmond JM, Horgan PG, Oien KA, McMillan DC. Comparison of the prognostic value of inflammation-based pathologic and biochemical criteria in patients undergoing potentially curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg.* 2009 May;249(5):788-93. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181a3e738. PMID: 19387324.

191. Condeelis J, Pollard JW. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis. *Cell.* 2006 Jan 27;124(2):263-6. doi: 10.1016/j.cell.2006.01.007. PMID: 16439202.

192. Abramovitch R, Marikovsky M, Meir G, Neeman M. Stimulation of tumour growth by wound-derived growth factors. *Br J Cancer.* 1999 Mar;79(9-10):1392-8. doi: 10.1038/sj.bjc.6690223. PMID: 10188881; PMCID: PMC2362730.

193. Portale G, Cavallin F, Valdegamberi A, Frigo F, Fiscion V. Platelet-to-Lymphocyte Ratio and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Are Not Prognostic Biomarkers in Rectal Cancer Patients with Curative Resection. *J Gastrointest Surg.* 2018 Sep;22(9):1611-1618. doi: 10.1007/s11605-018-3781-2. Epub 2018 Apr 23. PMID: 29687424.

194. Li, Z., Zhao, R., Cui, Y., Zhou, Y. Wu, X. The dynamic change of neutrophil to lymphocyte ratio can predict clinical outcome in stage I-III colon cancer. *Sci Rep* 8, 9453 (2018). DOI: 10.1038/s41598-018-27896-y

195. Kim JH, Lee JY, Kim HK, Lee JW, Jung SG, Jung K, et al. Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with stage III and IV colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2017 Jan 21;23(3):505-515. doi: 10.3748/wjg.v23.i3.505. PMID: 28210087; PMCID: PMC5291856.

196. Wu QB, Wang M, Hu T, He WB, Wang ZQ. Prognostic role of the lymphocyte-to-monocyte ratio in patients undergoing resection for nonmetastatic rectal cancer. *Medicine (Baltimore).* 2016 Nov;95(44):e4945. doi: 10.1097/MD.0000000000004945. PMID: 27858839; PMCID: PMC5591087.

197. Ozawa T, Ishihara S, Nishikawa T, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, et al. The preoperative platelet to lymphocyte ratio is a prognostic marker in patients with stage II colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2015 Sep;30(9):1165-71. doi: 10.1007/s00384-015-2276-9. Epub 2015 Jun 7. PMID: 26049902.
198. Szkandera J, Pichler M, Absenger G, Stotz M, Armingier F, Weissmueller M, et al. The elevated preoperative platelet to lymphocyte ratio predicts decreased time to recurrence in colon cancer patients. *Am J Surg.* 2014 Aug;208(2):210-4. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.10.030. Epub 2014 Jan 24. PMID: 24581872.
199. Malietzis G, Giacometti M, Askari A, Nachiappan S, Kennedy RH, Faiz OD, et al. A preoperative neutrophil to lymphocyte ratio of 3 predicts disease-free survival after curative elective colorectal cancer surgery. *Ann Surg.* 2014 Aug;260(2):287-92. doi: 10.1097/SLA.0000000000000216. PMID: 24096764.
200. Wei Y, Zhang X, Wang G, Zhou Y, Luo M, Wang S, et al. The impacts of pretreatment circulating eosinophils and basophils on prognosis of stage I -III colorectal cancer. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2018 Oct;14(5):e243-e251. doi: 10.1111/ajco.12871. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29532611.
201. Sertoglu E, Uyanik M, Kayadibi H. Value of neutrophil to lymphocyte ratio as a biomarker in colorectal adenocarcinoma. *Eur J Cancer Prev.* 2016 Jan;25(1):1-2. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000134. PMID: 26605496; PMCID: PMC4885535.
202. Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Hempel D, Tucker SC, Honn KV. Platelets and cancer angiogenesis nexus. *Cancer Metastasis Rev.* 2017 Jun;36(2):249-262. doi: 10.1007/s10555-017-9673-1. PMID: 28681240; PMCID: PMC5557865.
203. Flad HD, Brandt E. Platelet-derived chemokines: pathophysiology and therapeutic aspects. *Cell Mol Life Sci.* 2010 Jul;67(14):2363-86. doi: 10.1007/s00018-010-0306-x. Epub 2010 Mar 7. PMID: 20213276.
204. Sharma D, Brummel-Ziedins KE, Bouchard BA, Holmes CE. Platelets in tumor progression: a host factor that offers multiple potential targets in the treatment of cancer. *J Cell Physiol.* 2014 Aug;229(8):1005-15. doi: 10.1002/jcp.24539. PMID: 24374897.
205. Lin RJ, Afshar-Kharghan V, Schafer AI. Paraneoplastic thrombocytosis: the secrets of tumor self-promotion. *Blood.* 2014 Jul 10;124(2):184-7. doi: 10.1182/blood-2014-03-562538. Epub 2014 May 27. PMID: 24868077; PMCID: PMC4093679.

206. Wagner DD. New Links Between Inflammation and Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:1321-1324. DOI: 10.1161/01.ATV.0000166521.90532.44
207. Stone RL, Nick AM, McNeish IA, Balkwill F, Han HD, Bottsford-Miller J, et al. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012 Feb 16;366(7):610-8. doi: 10.1056/NEJMoa1110352. Erratum in: *N Engl J Med.* 2012 Nov;367(18):1768. Lamkin, Donald [added]. PMID: 22335738; PMCID: PMC3296780.
208. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Kubota K. Preoperative thrombocytosis is associated with survival after surgery for colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2012 Dec;106(7):887-91. doi: 10.1002/jso.23163. Epub 2012 May 23. PMID: 22623286.
209. Zhao Z, Zhao X, Lu J, Xue J, Liu P, Mao H. Prognostic roles of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in ovarian cancer: a meta-analysis of retrospective studies. *Arch Gynecol Obstet.* 2018 Apr;297(4):849-857. doi: 10.1007/s00404-018-4678-8. Epub 2018 Jan 24. PMID: 29368160.
210. Krenn-Pilko S, Langsenlehner U, Thurner EM, Stojakovic T, Pichler M, Gerger A, et al. The elevated preoperative platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis in breast cancer patients. *Br J Cancer.* 2014 May 13;110(10):2524-30. doi: 10.1038/bjc.2014.163. Epub 2014 Mar 27. PMID: 24675383; PMCID: PMC4021515.
211. Ding N, Pang Z, Shen H, Ni Y, Du J, Liu Q. The Prognostic Value of PLR in Lung Cancer, a Meta-analysis Based on Results from a Large Consecutive Cohort. *Sci Rep* 6, 34823 (2016). <https://doi.org/10.1038/srep34823>
212. Pedrazzani C, Mantovani G, Fernandes E, Bagante F, Luca Salvagno G, Surci N, et al. Assessment of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and platelet count as predictors of long-term outcome after R0 resection for colorectal cancer. *Sci Rep.* 2017 May 4;7(1):1494. doi: 10.1038/s41598-017-01652-0. PMID: 28473700; PMCID: PMC5431463.
213. Sica A, Allavena P, Mantovani A. Cancer related inflammation: the macrophage connection. *Cancer Lett.* 2008 Aug 28;267(2):204-15. doi: 10.1016/j.canlet.2008.03.028. Epub 2008 Apr 29. PMID: 18448242.
214. Rumba R, Cipkina S, Cukure F, Vanags A. Systemic and local inflammation in colorectal cancer. *Acta Med Litu.* 2018;25(4):185-196. doi: 10.6001/actamedica.v25i4.3929. PMID: 31308824; PMCID: PMC6591690.

215. Yamamoto T, Kawada K, Obama K. Inflammation-Related Biomarkers for the Prediction of Prognosis in Colorectal Cancer Patients. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 27;22(15):8002. doi: 10.3390/ijms22158002. PMID: 34360768; PMCID: PMC8348168.

216. Olingy CE, Dinh HQ, Hedrick CC. Monocyte heterogeneity and functions in cancer. *J Leukoc Biol.* 2019 Aug;106(2):309-322. doi: 10.1002/JLB.4RI0818-311R. Epub 2019 Feb 18. PMID: 30776148; PMCID: PMC6658332.

217. Singh N, Baby D, Rajguru JP, Patil PB, Thakkannavar SS, Pujari VB. Inflammation and cancer. *Ann Afr Med.* 2019 Jul-Sep;18(3):121-126. doi: 10.4103/aam.aam_56_18. PMID: 31417011; PMCID: PMC6704802.

218. Dwyer AR, Greenland EL, Pixley FJ. Promotion of Tumor Invasion by Tumor-Associated Macrophages: The Role of CSF-1-Activated Phosphatidylinositol 3 Kinase and Src Family Kinase Motility Signaling. *Cancers (Basel).* 2017 Jun 18;9(6):68. doi: 10.3390/cancers9060068. PMID: 28629162; PMCID: PMC5483887.

219. Zhang LN, Xiao W, OuYang PY, You K, Zeng ZF, Ding PR, et al. The prognostic impact of preoperative blood monocyte count in pathological T3N0M0 rectal cancer without neoadjuvant chemoradiotherapy. *Tumour Biol.* 2015 Sep;36(10):8213-9. doi: 10.1007/s13277-015-3560-6. Epub 2015 May 21. PMID: 25994571; PMCID: PMC4605960.

220. Sasaki A, Kai S, Endo Y, Iwaki K, Uchida H, Tominaga M, et al. Prognostic value of preoperative peripheral blood monocyte count in patients with colorectal liver metastasis after liver resection. *J Gastrointest Surg.* 2007 May;11(5):596-602. doi: 10.1007/s11605-007-0140-0. PMID: 17468918.

221. Haruki K, Shiba H, Fujiwara Y, Furukawa K, Wakiyama S, Ogawa M, et al. Perioperative change in peripheral blood monocyte count may predict prognosis in patients with colorectal liver metastasis after hepatic resection. *J Surg Oncol.* 2012 Jul 1;106(1):31-5. doi: 10.1002/jso.23033. Epub 2012 Jan 9. PMID: 22231029.

222. Chan JC, Chan DL, Diakos CI, Engel A, Pavlakis N, Gill A, et al. The Lymphocyte-to-Monocyte Ratio is a Superior Predictor of Overall Survival in Comparison to Established Biomarkers of Resectable Colorectal Cancer. *Ann Surg.* 2017 Mar;265(3):539-546. doi: 10.1097/SLA.0000000000001743. PMID: 27070934; PMCID: PMC5300029.

223. Li Y, Jia H, Yu W, Xu Y, Li X, Li Q, et al. Nomograms for predicting prognostic value of inflammatory biomarkers in colorectal cancer patients after radical resection. *Int J Cancer.* 2016 Jul 1;139(1):220-31. doi: 10.1002/ijc.30071. Epub 2016 Mar 18. PMID: 26933932.

224. Zahorec R, Misianik J, Setvak D (2000) Early changes of neutrophil and lymphocyte counts and serum procalcitonin following surgery, SIRS and sepsis. *Intensive Care Med* 26 (Suppl 3):S227, 43
225. Zahorec R. Definition for septic syndrome should be re-evaluated. *Intensive Care Med.* 2000 Dec;26(12):1870. doi: 10.1007/s001340000738. PMID: 11271100.
226. Zahorec R (2001). Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001;102(1):5-14. English, Slovak. PMID: 11723675.
227. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, Stohlawetz P, Eichler HG, Vondrovec B, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Mar;159(3):857-63. doi: 10.1164/ajrccm.159.3.9805087. PMID: 10051263.
228. Dionigi R, Dominioni L, Benevento A, Giudice G, Cuffari S, Bordone N, et al. Effects of surgical trauma of laparoscopic vs. open cholecystectomy. *Hepatogastroenterology.* 1994 Oct;41(5):471-6. PMID: 7851857.
229. Toft P, Svendsen P, Tønnesen E, Rasmussen JW, Christensen NJ. Redistribution of lymphocytes after major surgical stress. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1993 Apr;37(3):245-9. doi: 10.1111/j.1399-6576.1993.tb03708.x. PMID: 8517098.
230. Reiske L, Schmucker S, Pfaffinger B, Weiler U, Steuber J, Stefanski V. Intravenous Infusion of Cortisol, Adrenaline, or Noradrenaline Alters Porcine Immune Cell Numbers and Promotes Innate over Adaptive Immune Functionality. *J Immunol.* 2020 Jun 15;204(12):3205-3216. doi: 10.4049/jimmunol.2000269. Epub 2020 May 11. PMID: 32393511.
231. Hedayat K. The theory of endobiogeny: biological modeling using downstream physiologic output as inference of upstream global system regulation. *Journal of Complexity in Health Sciences*, Vol. 3, Issue 1, 2020, p. 1-8. DOI:10.21595/chs.2020.21072
232. Fisher A, Srikusalanukul W, Fisher L, Smith P. The Neutrophil to Lymphocyte Ratio on Admission and Short-Term Outcomes in Orthogeriatric Patients. *Int J Med Sci.* 2016 Jul 5;13(8):588-602. doi: 10.7150/ijms.15445. PMID: 27499691; PMCID: PMC4974907.
233. Yanti A, Bahrin U, Arif M. Neutrophil/lymphocyte banding rate in young adult population. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 2018 22(2), 105–108. <https://doi.org/10.24293/ijcpml.v22i2.1110>

234. Mohamed Z, Pinato DJ, Mauri FA, Chen KW, Chang PM, Sharma R. Inflammation as a validated prognostic determinant in carcinoma of unknown primary site. *Br J Cancer*. 2014 Jan 7;110(1):208-13. doi: 10.1038/bjc.2013.683. Epub 2013 Oct 29. PMID: 24169348; PMCID: PMC3887290.
235. Lee LF, Haskill JS, Mukaida N, Matsushima K, Ting JP. Identification of tumor-specific paclitaxel (Taxol)-responsive regulatory elements in the interleukin-8 promoter. *Mol Cell Biol*. 1997 Sep;17(9):5097-105. doi: 10.1128/MCB.17.9.5097. PMID: 9271387; PMCID: PMC232360.
236. 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. doi: 10.1002/jso.20329. PMID: 16118772.
237. Ohno Y (2010), Nakashima J, Ohori M, Hatano T, Tachibana M. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor of recurrence in patients with nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol*. 2010 Sep;184(3):873-8. doi: 10.1016/j.juro.2010.05.028. PMID: 20643463.
238. Ohno Y (2012), Nakashima J, Ohori M, Gondo T, Hatano T, Tachibana M. Followup of neutrophil-to-lymphocyte ratio and recurrence of clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*. 2012 Feb;187(2):411-7. doi: 10.1016/j.juro.2011.10.026. Epub 2011 Dec 15. PMID: 22177153.
239. Pichler M, Hutterer GC, Stoeckigt C, Chromecki TF, Stojakovic T, Golbeck S, et al. Validation of the pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a large European cohort of renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer*. 2013 Mar 5;108(4):901-7. doi: 10.1038/bjc.2013.28. Epub 2013 Feb 5. PMID: 23385728; PMCID: PMC3590665.
240. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Oct;88(1):218-30. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.03.010. Epub 2013 Apr 17. PMID: 23602134.
241. Bowen RC, Little NAB, Harmer JR, Ma J, Mirabelli LG, Roller KD, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as prognostic indicator in gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 May 9;8(19):32171-32189. doi: 10.18632/oncotarget.16291. PMID: 28418870; PMCID: PMC5458276.
242. Howard R, Kanetsky P, Egan K. Exploring the prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in cancer. *Sci Rep* 2019; 9: 19673. DOI: 10.1038/s41598-019-56218-z

243. Hotchkiss RS, Moldawer LL. Parallels between cancer and infectious disease. *N Engl J Med*. 2014 Jul 24;371(4):380-3. doi: 10.1056/NEJMcibr1404664. PMID: 25054723.
244. Boshier PR, Sayers R, Hadjiminias DJ, Mackworth-Young C, Cleatorr S, Leff DR. Systemic inflammatory response syndrome in a patient diagnosed with high grade inflammatory triple negative breast cancer: a case report of a potentially rare paraneoplastic syndrome. *Exp Hematol Oncol* 5, 16 (2015). <https://doi.org/10.1186/s40164-016-0045-2>
245. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013. PMID: 21376230.
246. Arigami T, Uenosono Y, Matsushita D, Yanagita S, Uchikado Y, Kita Y, et al. Combined fibrinogen concentration and neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic marker of gastric cancer. *Oncol Lett*. 2016 Feb;11(2):1537-1544. doi: 10.3892/ol.2015.4049. Epub 2015 Dec 22. PMID: 26893776; PMCID: PMC4734283.
247. Ishizuka M, Oyama Y, Abe A, Kubota K. Combination of platelet count and neutrophil to lymphocyte ratio is a useful predictor of postoperative survival in patients undergoing surgery for gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2014 Dec;110(8):935-41. doi: 10.1002/jso.23753. Epub 2014 Aug 21. PMID: 25146385.
248. Sun X, Wang J, Liu J, Chen S, Liu X. Albumin concentrations plus neutrophil lymphocyte ratios for predicting overall survival after curative resection for gastric cancer. *Onco Targets Ther*. 2016 Jul 27;9:4661-9. doi: 10.2147/OTT.S108631. PMID: 27536130; PMCID: PMC4973773. thrombocytosis in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012 Feb 16;366(7):610-8. doi: 10.1056/NEJMoa1110352. Erratum in: *N Engl J Med*. 2012 Nov;367(18):1768. Lamkin, Donald [added]. PMID: 22335738; PMCID: PMC3296780.
249. Cupp MA, Cariolou M, Tzoulaki I, Aune D, Evangelou E, Berlanga-Taylor AJ. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *BMC Med*. 2020 Nov 20;18(1):360. doi: 10.1186/s12916-020-01817-1. PMID: 33213430; PMCID: PMC7678319.
250. Paramanathan A, Saxena A, Morris DL. A systematic review and meta-analysis on the impact of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio on long term outcomes after curative intent resection of solid tumours. *Surg Oncol*. 2014 Mar;23(1):31-9. doi: 10.1016/j.suronc.2013.12.001. Epub 2013 Dec 20. PMID: 24378193.
251. Li MC, He SH. IL-10 and its related cytokines for treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2004 Mar 1;10(5):620-5. doi: 10.3748/wjg.v10.i5.620. PMID: 14991925; PMCID: PMC4716896.
252. Palaj J, Kečkėš Š, Marek V, Dyttert D, Waczulíková I, Durdík Š. Fibrinogen Levels Are Associated with Lymph Node Involvement and Overall Survival in Gastric Cancer Patients. *Anticancer Res*. 2018 Feb;38(2):1097-1104. doi: 10.21873/anticancer.12328. PMID: 29374746.

253. Ferrucci PF, Gandini S, Battaglia A, Alfieri S, Di Giacomo AM, Giannarelli D, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with outcome of ipilimumab-treated metastatic melanoma patients. *Br J Cancer*. 2015 Jun 9;112(12):1904-10. doi: 10.1038/bjc.2015.180. Epub 2015 May 26. PMID: 26010413; PMCID: PMC4580390.

254. Capone M, Giannarelli D, Mallardo D, Madonna G, Festino L, Grimaldi AM, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and derived NLR could predict overall survival in patients with advanced melanoma treated with nivolumab. *J Immunother Cancer*. 2018 Jul 16;6(1):74. doi: 10.1186/s40425-018-0383-1. PMID: 30012216; PMCID: PMC6048712.

255. Shindo Y, Hazama S, Tsunedomi R, Suzuki N, Nagano H. Novel Biomarkers for Personalized Cancer Immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2019 Aug 22;11(9):1223. doi: 10.3390/cancers11091223. PMID: 31443339; PMCID: PMC6770350.

256. Ishihara M, Ochiai R, Haruyama T, Sakamoto T, Tanzawa S, Honda T, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts treatment efficacy and prognosis of cytotoxic anticancer drugs, molecular targeted drugs, and immune checkpoint inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2021 Jan;10(1):221-232. doi: 10.21037/tlcr-20-777. PMID: 33569306; PMCID: PMC7867774.

257. Pinato DJ, Stavraka C, Flynn MJ, Forster MD, O'Cathail SM, Seckl MJ, et al. An inflammation based score can optimize the selection of patients with advanced cancer considered for early phase clinical trials. *PLoS One*. 2014 Jan 7;9(1):e83279. doi: 10.1371/journal.pone.0083279. PMID: 24409281; PMCID: PMC3883636.

258. Chen L, Yan Y, Zhu L, Cong X, Li S, Song S, et al. Systemic immune-inflammation index as a useful prognostic indicator predicts survival in patients with advanced gastric cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Manag Res*. 2017 Dec 14;9:849-867. doi: 10.2147/CMAR.S151026. PMID: 29276407; PMCID: PMC5733921.

259. Yang J, Guo X, Wang M, Ma X, Ye X, Lin P. Pre-treatment inflammatory indexes as predictors of survival and cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer patients with wild-type RAS. *Sci Rep*. 2017 Dec 7;7(1):17166. doi: 10.1038/s41598-017-17130-6. PMID: 29215037; PMCID: PMC5719445.

260. Dou X, Wang RB, Yan HJ, Jiang SM, Meng XJ, Zhu KL, et al. Circulating lymphocytes as predictors of sensitivity to preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer cases. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(6):3881-5. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.6.3881. PMID: 23886201.

261. Kitayama J, Yasuda K, Kawai K, Sunami E, Nagawa H. Circulating lymphocyte number has a positive association with tumor response in neoadjuvant chemoradiotherapy for advanced rectal cancer. *Radiat Oncol*. 2010 Jun 3;5:47. doi: 10.1186/1748-717X-5-47. PMID: 20525293; PMCID: PMC2894847.

262. Noh OK, Oh SY, Kim YB, Suh KW. Prognostic Significance of Lymphocyte Counts in Colon Cancer Patients Treated with FOLFOX Chemotherapy. *World J Surg.* 2017 Nov;41(11):2898-2905. doi: 10.1007/s00268-017-4104-6. PMID: 28707088.

263. Park Y, Lee K, Lee J, Oh S. Prediction of oncologic outcome using systemic neutrophil-to-lymphocyte ratio in stage II and III colon cancer. *Ann Oncol.* volume 30, supplement 4, iv5, july 01, 2019. DOI:<https://doi.org/10.1093/annonc/mdz155.017>.

264. Tsai PL, Su WJ, Leung WH, Lai CT, Liu CK. Neutrophil-lymphocyte ratio and CEA level as prognostic and predictive factors in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Ther.* 2016 Apr-Jun;12(2):582-9. doi: 10.4103/0973-1482.144356. PMID: 27461614.

265. Chiang SF, Hung HY, Tang R, Changchien CR, Chen JS, You YT, et al. Can neutrophil-to-lymphocyte ratio predict the survival of colorectal cancer patients who have received curative surgery electively? *Int J Colorectal Dis.* 2012 Oct;27(10):1347-57. doi: 10.1007/s00384-012-1459-x. Epub 2012 Mar 31. PMID: 22460305.

266. Rashtak S, Ruan X, Druliner BR, Liu H, Therneau T, Mouchli M, et al. Peripheral Neutrophil to Lymphocyte Ratio Improves Prognostication in Colon Cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2017 Jun;16(2):115-123.e3. doi: 10.1016/j.clcc.2017.01.008. Epub 2017 Jan 25. PMID: 28365393; PMCID: PMC5503192.

267. Zhang J, Zhang HY, Li J, Shao XY, Zhang CX. The elevated NLR, PLR and PLT may predict the prognosis of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017 Jun 19;8(40):68837-68846. doi: 10.18632/oncotarget.18575. PMID: 28978160; PMCID: PMC5620300.

268. Dimitriou N, Felekouras E, Karavokyros I, Alexandrou A, Pikoulis E, Griniatsos J. Neutrophils to lymphocytes ratio as a useful prognosticator for stage II colorectal cancer patients. *BMC Cancer.* 2018 Dec 3;18(1):1202. doi: 10.1186/s12885-018-5042-x. PMID: 30509242; PMCID: PMC62781.

269. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol.* 2015 Oct;16(13):1306-15. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00122-9. Epub 2015 Aug 31. PMID: 26338525.

270. Dell'Aquila E, Cremolini C, Zeppola T, Lonardi S, Bergamo F, Masi G, et al. Prognostic and predictive role of neutrophil/lymphocytes ratio in metastatic colorectal cancer: a retrospective

analysis of the TRIBE study by GONO. *Ann Oncol*. 2018 Apr 1;29(4):924-930. doi: 10.1093/annonc/mdy004. PMID: 29324972.

271. Feliciano EMC, Kroenke CH, Meyerhardt JA, Prado CM, Bradshaw PT, Kwan ML, et al. Association of Systemic Inflammation and Sarcopenia With Survival in Nonmetastatic Colorectal Cancer: Results From the C SCANS Study. *JAMA Oncol*. 2017 Dec 1;3(12):e172319. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.2319. PMID: 28796857; PMCID: PMC5824285.

272. Yasui K, Shida D, Nakamura Y, Ahiko Y, Tsukamoto S, Kanemitsu Y. Postoperative, but not preoperative, inflammation-based prognostic markers are prognostic factors in stage III colorectal cancer patients. *Br J Cancer*. 2021 Mar;124(5):933-941. doi: 10.1038/s41416-020-01189-6. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33257844; PMCID: PMC7921100.

273. Chan JCY, Diakos CI, Chan DLH, Engel A, Pavlakis N, Gill A, et al. A Longitudinal Investigation of Inflammatory Markers in Colorectal Cancer Patients Perioperatively Demonstrates Benefit in Serial Remeasurement. *Ann Surg*. 2018 Jun;267(6):1119-1125. doi: 10.1097/SLA.0000000000002251. PMID: 28394869.

274. Thiagarajan S, Tan JW, Zhou S, Tan QX, Hendrikson J, Ng WH, et al. Postoperative Inflammatory Marker Surveillance in Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2021 Oct;28(11):6625-6635. doi: 10.1245/s10434-020-09544-w. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33655363; PMCID: PMC8460570.

275. Giakoustidis A, Neofytou K, Khan AZ, Mudan S. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts pattern of recurrence in patients undergoing liver resection for colorectal liver metastasis and thus the overall survival. *J Surg Oncol*. 2015 Mar 15;111(4):445-50. doi: 10.1002/jso.23845. Epub 2014 Dec 29. PMID: 25557840.

276. Verter E, Berger Y, Perl G, Peretz I, Tovar A, Morgenstern S, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Recurrence Pattern in Patients with Resectable Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2021 Aug;28(8):4320-4329. doi: 10.1245/s10434-021-10000-6. Epub 2021 Apr 22. PMID: 33886020.

277. Grimes DA. The nomogram epidemic: resurgence of a medical relic. *Ann Intern Med*. 2008 Aug 19;149(4):273-5. doi: 10.7326/0003-4819-149-4-200808190-00010. PMID: 18711159.

278. Gospodarowicz M, Benedet L, Hutter RV, Fleming I, Henson DE, Sobin LH. History and international developments in cancer staging. *Cancer Prev Control*. 1998 Dec;2(6):262-8. PMID: 10470455.

279. Cho CS, Gonen M, Shia J, Kattan MW, Klimstra DS, Jarnagin WR, et al. A novel prognostic nomogram is more accurate than conventional staging systems for predicting survival after resection of hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2008 Feb;206(2):281-91. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.07.031. Epub 2007 Oct 29. PMID: 18222381.
280. Kattan MW. Nomograms are superior to staging and risk grouping systems for identifying high-risk patients: preoperative application in prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2003 Mar;13(2):111-6. doi: 10.1097/00042307-200303000-00005. PMID: 12584470.
281. Wong SL, Kattan MW, McMasters KM, Coit DG. A nomogram that predicts the presence of sentinel node metastasis in melanoma with better discrimination than the American Joint Committee on Cancer staging system. *Ann Surg Oncol*. 2005 Apr;12(4):282-8. doi: 10.1245/ASO.2005.05.016. Epub 2005 Mar 14. PMID: 15827679.
282. Weiser MR, Gönen M, Chou JF, Kattan MW, Schrag D. Predicting survival after curative colectomy for cancer: individualizing colon cancer staging. *J Clin Oncol*. 2011 Dec 20;29(36):4796-802. doi: 10.1200/JCO.2011.36.5080. Epub 2011 Nov 14. PMID: 22084366; PMCID: PMC3664036.
283. Ross PL, Gerigk C, Gonen M, Yossepowitch O, Cagiannos I, Sogani PC, et al. Comparisons of nomograms and urologists' predictions in prostate cancer. *Semin Urol Oncol*. 2002 May;20(2):82-8. doi: 10.1053/suro.2002.32490. PMID: 12012293.
284. Specht MC, Kattan MW, Gonen M, Fey J, Van Zee KJ. Predicting nonsentinel node status after positive sentinel lymph biopsy for breast cancer: clinicians versus nomogram. *Ann Surg Oncol*. 2005 Aug;12(8):654-9. doi: 10.1245/ASO.2005.06.037. Epub 2005 Jun 16. PMID: 16021535.
285. Kattan MW, Yu C, Stephenson AJ, Sartor O, Tombal B. Clinicians versus nomogram: predicting future technetium-99m bone scan positivity in patients with rising prostate-specific antigen after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology*. 2013 May;81(5):956-61. doi: 10.1016/j.urology.2012.12.010. Epub 2013 Jan 30. PMID: 23375915.
286. Pleijhuis RG, Kwast AB, Jansen L, de Vries J, Lanting R, Bart J, et al. A validated web-based nomogram for predicting positive surgical margins following breast-conserving surgery as a preoperative tool for clinical decision-making. *Breast*. 2013 Oct;22(5):773-9. doi: 10.1016/j.breast.2013.01.010. Epub 2013 Feb 23. PMID: 23462681.
287. Hayashi Y, Xiao L, Suzuki A, Blum MA, Sabloff B, Taketa T, et al. A nomogram associated with high probability of malignant nodes in the surgical specimen after trimodality therapy of

patients with oesophageal cancer. *Eur J Cancer*. 2012 Dec;48(18):3396-404. doi: 10.1016/j.ejca.2012.06.020. Epub 2012 Jul 31. PMID: 22853875; PMCID: PMC3869451.

288. Kim DY, Shim SH, Kim SO, Lee SW, Park JY, Suh DS, et al. Preoperative nomogram for the identification of lymph node metastasis in early cervical cancer. *Br J Cancer*. 2014 Jan 7;110(1):34-41. doi: 10.1038/bjc.2013.718. Epub 2013 Nov 14. PMID: 24231954; PMCID: PMC3887306.

289. Thompson AM, Turner RM, Hayen A, Aniss A, Jalaty S, Learoyd DL, et al. A preoperative nomogram for the prediction of ipsilateral central compartment lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *Thyroid*. 2014 Apr;24(4):675-82. doi: 10.1089/thy.2013.0224. Epub 2014 Jan 24. PMID: 24083952; PMCID: PMC3993080.

290. Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A, Broto JM, García-del-Muro X, Smyrk TC, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2009 Nov;10(11):1045-52. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70242-6. Epub 2009 Sep 28. PMID: 19793678; PMCID: PMC3175638.

291. Weiser MR, Landmann RG, Kattan MW, Gonen M, Shia J, Chou J, et al. Individualized prediction of colon cancer recurrence using a nomogram. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 20;26(3):380-5. doi: 10.1200/JCO.2007.14.1291. PMID: 18202413.

292. Zhang JX, Song W, Chen ZH, Wei JH, Liao YJ, Lei J, et al. Prognostic and predictive value of a microRNA signature in stage II colon cancer: a microRNA expression analysis. *Lancet Oncol*. 2013 Dec;14(13):1295-306. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70491-1. Epub 2013 Nov 13. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2014 Jan;15(1):e4. PMID: 24239208.

293. Kattan MW, Leung DH, Brennan MF. Postoperative nomogram for 12-year sarcoma-specific death. *J Clin Oncol*. 2002 Feb 1;20(3):791-6. doi: 10.1200/JCO.2002.20.3.791. PMID: 11821462.

294. Kattan MW, Karpeh MS, Mazumdar M, Brennan MF. Postoperative nomogram for disease-specific survival after an R0 resection for gastric carcinoma. *J Clin Oncol*. 2003 Oct 1;21(19):3647-50. doi: 10.1200/JCO.2003.01.240. PMID: 14512396.

295. Kattan MW, Gönen M, Jarnagin WR, DeMatteo R, D'Angelica M, Weiser M, et al. A nomogram for predicting disease-specific survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg*. 2008 Feb;247(2):282-7. doi: 10.1097/SLA.0b013e31815ed67b. PMID: 18216534.

296. Zivanovic O, Jacks LM, Iasonos A, Leitao MM Jr, Soslow RA, Veras E, et al. A nomogram to predict postresection 5-year overall survival for patients with uterine leiomyosarcoma. *Cancer*. 2012 Feb 1;118(3):660-9. doi: 10.1002/cncr.26333. Epub 2011 Jul 12. PMID: 21751199; PMCID: PMC4841453.
297. Yang L, Takimoto T, Fujimoto J. Prognostic model for predicting overall survival in children and adolescents with rhabdomyosarcoma. *BMC Cancer*. 2014 Sep 5;14:654. doi: 10.1186/1471-2407-14-654. PMID: 25189734; PMCID: PMC4162958.
298. Gorlia T, van den Bent MJ, Hegi ME, Mirimanoff RO, Weller M, Cairncross JG, et al. Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3. *Lancet Oncol*. 2008 Jan;9(1):29-38. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70384-4. Epub 2007 Dec 21. PMID: 18082451.
299. Wang, S. J., Fuller, C. D., Kim, J. S., Sittig, D. F., Thomas, C. R., Jr, & Ravdin, P. M. (2008). Prediction model for estimating the survival benefit of adjuvant radiotherapy for gallbladder cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26(13), 2112–2117. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.7934>.
300. Wang SJ, Lemieux A, Kalpathy-Cramer J, Ord CB, Walker GV, Fuller CD, et al. Nomogram for predicting the benefit of adjuvant chemoradiotherapy for resected gallbladder cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Dec 10;29(35):4627-32. doi: 10.1200/JCO.2010.33.8020. Epub 2011 Nov 7. PMID: 22067404; PMCID: PMC3236647.
301. Wang SJ, Patel SG, Shah JP, Goldstein DP, Irish JC, Carvalho AL, et al. An oral cavity carcinoma nomogram to predict benefit of adjuvant radiotherapy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Jun;139(6):554-9. doi: 10.1001/jamaoto.2013.3001. PMID: 23680917.
302. Abdollah F, Sun M, Suardi N, Gallina A, Bianchi M, Tutolo M, et al. Prediction of functional outcomes after nerve-sparing radical prostatectomy: results of conditional survival analyses. *Eur Urol*. 2012 Jul;62(1):42-52. doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.057. Epub 2012 Mar 8. PMID: 22421080.
303. Chipman JJ, Sanda MG, Dunn RL, Wei JT, Litwin MS, Crociani CM, et al. Measuring and predicting prostate cancer related quality of life changes using EPIC for clinical practice. *J Urol*. 2014 Mar;191(3):638-45. doi: 10.1016/j.juro.2013.09.040. Epub 2013 Sep 25. PMID: 24076307; PMCID: PMC5006995.
304. Balachandran VP, Gonen M, Smith JJ, DeMatteo RP. Nomograms in oncology: more than meets the eye. *Lancet Oncol*. 2015 Apr;16(4):e173-80. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71116-7. PMID: 25846097; PMCID: PMC4465353.

305. Kazem MA, Khan AU, Selvasekar CR. Validation of nomogram for disease free survival for colon cancer in UK population: A prospective cohort study. *Int J Surg*. 2016 Mar;27:58-65. doi: 10.1016/j.ijssu.2015.12.069. Epub 2016 Jan 18. PMID: 26796369.
306. Liu M, Qu H, Bu Z, Chen D, Jiang B, Cui M, et al. Validation of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Nomogram to Predict Overall Survival After Curative Colectomy in a Chinese Colon Cancer Population. *Ann Surg Oncol*. 2015 Nov;22(12):3881-7. doi: 10.1245/s10434-015-4495-2. Epub 2015 May 12. PMID: 25963477.
307. Collins IM, Kelleher F, Stuart C, Collins M, Kennedy J. Clinical decision aids in colon cancer: a comparison of two predictive nomograms. *Clin Colorectal Cancer*. 2012 Jun;11(2):138-42. doi: 10.1016/j.clcc.2011.07.001. Epub 2011 Oct 22. PMID: 22018885.
308. Weiser MR, Hsu M, Bauer PS, Chapman WC Jr, González IA, Chatterjee D, et al. Clinical Calculator Based on Molecular and Clinicopathologic Characteristics Predicts Recurrence Following Resection of Stage I-III Colon Cancer. *J Clin Oncol*. 2021 Mar 10;39(8):911-919. doi: 10.1200/JCO.20.02553. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33439688; PMCID: PMC8189618.
309. Mahar AL, Halabi S, McShane LM, Groome PA, Compton CC. A survey of clinical prediction tools in colorectal and lung cancers and melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 31, no. 15_suppl (May 20, 2013) 1592-1592. DOI: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.1592
310. Mahar AL, Compton C, McShane LM, Halabi S, Asamura H, Rami-Porta R, et al. Refining Prognosis in Lung Cancer: A Report on the Quality and Relevance of Clinical Prognostic Tools. *J Thorac Oncol*. 2015 Nov;10(11):1576-89. doi: 10.1097/JTO.0000000000000652. PMID: 26313682; PMCID: PMC4636439.
311. Mahar AL, Compton C, Halabi S, Hess KR, Gershenwald JE, Scolyer RA, et al. Critical Assessment of Clinical Prognostic Tools in Melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2016 Sep;23(9):2753-61. doi: 10.1245/s10434-016-5212-5. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27052645.
312. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar;67(2):93-99. doi: 10.3322/caac.21388. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28094848.
313. André T, Meyerhardt J, Iveson T, Sobrero A, Yoshino T, Souglakos I, et al. Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer (IDEA collaboration): final results from a prospective, pooled analysis of six randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2020 Dec;21(12):1620-1629. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30527-1. PMID: 33271092; PMCID: PMC7786835.

314. Pita-Fernández S, Alhayek-Aí M, González-Martín C, López-Calviño B, Seoane-Pillado T, Pértega-Díaz S. Intensive follow-up strategies improve outcomes in nonmetastatic colorectal cancer patients after curative surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2015 Apr;26(4):644-656. doi: 10.1093/annonc/mdu543. Epub 2014 Nov 19. PMID: 25411419.

315. Zhao Y, Yi C, Zhang Y, Fang F, Faramand A (2019) Intensive follow-up strategies after radical surgery for nonmetastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 14(7): e0220533. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220533>

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN

D^a Laly Gómez Sannicolás, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Sta. M^a del Rosell, Áreas II y VIII de Salud del Servicio Murciano de Salud

CERTIFICA QUE,

1º Que ha evaluado la propuesta del Promotor/Investigador referida al estudio:

Tipo de estudio:

Cod. Protocolo	Nº EudraCT
No consta	No procede
Estudio del impacto del índice neutrófilo-linfocito en pacientes con cáncer de colon estadio II-III sometidos a quimioterapia adyuvante.	

Evaluando los aspectos del estudio requeridos por la legislación vigente:

- La realización del estudio en el Área II de salud es pertinente.
- El estudio cumple con los requisitos reglamentarios correspondientes al tipo de estudio.
- El diseño del estudio es adecuado para obtener las conclusiones objetivo del mismo.
- Los criterios de selección y retirada de los sujetos están indicados y son adecuados.
- Requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación a los objetivos del estudio y justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad de los investigadores y los medios disponibles apropiados para llevar a cabo el estudio.
- El grupo control ha sido adecuadamente elegido y es correcto.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiera con el respeto a los postulados éticos.
- Cumplimiento de los preceptos éticos formulados en la orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones.

En base a lo expuesto este comité emite el siguiente dictamen:

INFORME FAVORABLE CONDICIONADO

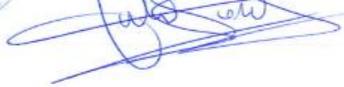
Investigador y Centros:

D^a Paola Pimentel Cáceres, del Servicio de Oncología del Hospital Universitario Santa Lucía



Lo que firmo en Cartagena, 15 de diciembre de 2018.

Fdo.: D^a Laly Gómez Sannicolás



E.O. 2018- Índice neutrófilo-lifocito en quimio adyuvante.doc

I de 2



C/ Mezquita s/n, Paraje los Arcos
 Barrio de Santa Lucía, 30202 - Cartagena - Murcia

La composición actual del CEI que ha evaluado la propuesta fue la siguiente:

Presidente:	D. A. Javier Trujillo Santos	Médico Adjunto Medicina Interna/Infecciosa.
Vicepresidente:	D. José Valverde Molina.	Jefe Sección, S ^a Pediatría HULAMM Área VIII)
Secretaria:	D ^a Laly Gómez Sannicolás,	Secretaria Unidad Investigación.
Vocales:	D. José M. Bueno Ortiz,	Médico Adjunto Centro de Salud de Fuente Álamo.
	D. Francisco Sánchez Rodríguez	Responsable Farmacia, adscrito a la GAP Área II.
	D. Blas García Rojo	Médico Adjunto Servicio Anestesiología y Reanimación.
	D. Federico Soria Arcos	Médico Adjunto Servicio Cardiología.
	D ^a M ^a Teresa Roldán Chicano	Enfermera Diplomada.
	D ^a Ruth L. Manrique Medina	Médico Adjunto Gerencia A. Primaria. Técnico de Salud
	D. Javier Aranda Lorca	Licenciado en Derecho
	D. Luis Escondrillas Gómez	Responsable Farmacia del HGUSL

En el caso de que se evaluara algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.