



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

RECURRENCIA Y SOBREVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON CÁNCER
COLORRECTAL, EN EL HOSPITAL REGIONAL LICENCIADO ADOLFO LÓPEZ
MATEOS.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:

DR. GUSTAVO GALICIA NEGRETE

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD:

COLOPROCTOLOGÍA

ASESOR DE TESIS:

DR. HÉCTOR NORMAN SOLARES SÁNCHEZ

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:

478.2017



CIUDAD DE MÉXICO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. FLOR MARÍA DE GUADALUPE
ÁVILA FEMATT
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR. HÉCTOR NORMAN SOLARES SÁNCHEZ
PROFESOR TITULAR

DR. HÉCTOR NORMAN SOLARES SÁNCHEZ
ASESOR DE TESIS

Resumen.

El cáncer colorrectal es una patología que causa un gran impacto económico a nivel mundial, ubicándose entre la tercera causa de cáncer y la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial, lo que implica un gran impacto en los sistemas de salud, en México se encuentra entre las primeras 10 causas de cáncer. A pesar de ser una patología frecuente existen muchas lagunas acerca del pronóstico de estos pacientes, debido a que es una patología, que causa pocos síntomas en etapas tempranas, siendo sintomático en etapas localmente avanzadas y a pesar de los métodos de escrutinio, como son la sangre oculta en heces y la colonoscopia no siempre se realiza el diagnóstico de manera oportuna siendo más frecuente en etapa clínica II, teniendo una variación importante en la sobrevida de estos pacientes. Se ha determinado que aproximadamente el 50% de los mismos desarrollaran metástasis y teniendo grandes variaciones en la sobrevida de estos pacientes.

En nuestro estudio tenemos el objetivo principal describir cuales son las tasas de supervivencia global en pacientes con cáncer colorrectal, además de identificar cuales son los factores que influyen en la sobrevida y recidiva de esta enfermedad.

Resultados: La sobrevida de pacientes con cáncer colorrectal en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos a 5 años es de 76%, los factores relacionados a disminución de sobrevida fueron el antecedente de pérdida de peso ($p > 0.023$) y pobre diferenciación en el estudio histopatológico ($p > 0.001$), los factores asociados con recidiva de la enfermedad son antecedente de tabaquismo $p > 0.024$, RR 2.3 (IC 95%, 1.16 - 4.58) y presencia de más de 3 ganglios con metástasis en el estudio histopatológico, $p > 0.001$ RR 4.7 (IC 95%, 1.8-12.3)

Conclusión: En nuestro estudio se encontró una sobrevida a 5 años, mayor a la reportada en estudios internacionales, muy probablemente relacionado a la mayor cantidad de pacientes diagnosticados en etapa clínica temprana, lo que nos indica que en nuestro centro hospitalario se realiza un adecuado cribado y detección de cáncer colorrectal. Identificamos algunos factores que influyen en la sobrevida y recidiva con resultados estadísticamente. Estos hallazgos son considerados como relevantes ya que no se encuentran reportados previamente en la literatura internacional.

Abstract

Colorectal cancer is a pathology that causes a great economic impact worldwide, placing it between the third cause of cancer and the second cause of death by cancer worldwide, which implies a great impact on health systems, in Mexico It is among the top 10 causes of cancer. Despite being a frequent pathology there are many gaps about the prognosis of these patients, because it is a pathology, which causes few symptoms in early stages, being symptomatic in locally advanced stages and despite the scrutiny methods, such as blood In feces and colonoscopy, the diagnosis is not always made in a timely manner, being more frequent in clinical stage II, having an important variation in the survival of these patients. It has been determined that approximately 50% of them developed metastases and had large variations in the survival of these patients.

In our study, we have the main objective of describing the global survival rates in patients with colorectal cancer, as well as identifying the factors that influence the survival and recurrence of this disease.

Results: Survival of patients with colorectal cancer at the Regional Hospital Adolfo López Mateos at 5 years is 76%, the factors related to decreased survival were the history of weight loss ($p > 0.023$) and poor differentiation in the study histopathological ($p > 0.001$), the factors associated with recurrence of the disease are a history of smoking $p > 0.024$, RR 2.3 (95% CI, 1.16 - 4.58) and the presence of more than 3 lymph nodes with metastasis in histopathological studies, $p > 0.001$ RR 4.7 (95% CI, 1.8-12.3)

Conclusion: A 5-year survival was found in our study, higher than that reported in international studies, most probably related to the greater number of patients diagnosed in the early clinical stage, which indicates that adequate screening is being carried out in our hospital. and detection of colorectal cancer. We identified some factors that influence the survival and recurrence with results statistically. These findings are considered relevant since they are not previously reported in the international literature.

Agradecimientos:

A Dios y la vida por permitirme lograr uno de los objetivos que mayor satisfacción me da, ya que siempre he pensado que en la vida si haces algo que te gusta, nunca tendrás que trabajar.

A mis Padres por haberme apoyado en todo momento y una vez más demostrarme el amor incondicional que me tienen, pero sobre todo por siempre guiarme por un sendero adecuado cuando parece no haber un camino.

A mis maestros por todas las enseñanzas que sin duda son la base fundamental de mi formación como coloproctólogo, por ser la piedra angular en la formación de recursos humanos, porque sin ellos simplemente no existiría la residencia en este hospital. Muchas Gracias Maestros.

A mis compañeros, por hacer que esta etapa de la vida sea más agradable y menos difícil de lo que parece, por que sin duda alguna no solo fuimos compañeros sino también amigos que compartieron momentos de diversión, desvelo y alegría.

Índice.

RESUMEN.	IV
ABREVIATURAS.	2
INTRODUCCIÓN.	3
FACTORES DE RIESGO.	3
MÉTODOS DE DETECCIÓN.	5
DIAGNÓSTICO.	5
CLASIFICACIÓN.	6
RECURRENCIA.	7
ANTECEDENTES.	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	10
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.	10
JUSTIFICACIÓN.	10
OBJETIVO GENERAL.	11
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.	11
MATERIAL Y MÉTODOS.	11
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.	11
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.	11
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.	12
METODOLOGÍA.	12
ANÁLISIS Y PROCESAMIENTO DE DATOS.	12
RESULTADOS.	13
DISCUSIÓN.	23
CONCLUSIÓN.	24
BIBLIOGRAFÍA.	25

Abreviaturas.

CCR: Cáncer colorectal

PAF: Poliposis adeomatosa familiar

CCHNP: Cáncer colorectal no polipósico familiar

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ACE: Antígeno carcinoembrionario

UICC: Unión internacional contra el cáncer

ESMO: Sociedad europea de oncología clínica

ASCO: Sociedad americana de oncología clínica

“RECURRENCIA Y SOBREVIDA DE LOS PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL, EN EL HOSPITAL REGIONAL LICENCIADO ADOLFO LÓPEZ MATEOS”

Introducción.

El cáncer colorrectal es el tercer tipo de cáncer más común a nivel mundial, solo superado por el cáncer de pulmón y de mama, si lo dividimos por género es el tercer cáncer más común en los hombres (614.000, el 10% del total) y el segundo más común en mujeres (614.000, el 9.2% del total), además de ser la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial.¹ Estadísticas de Corea y Japón indicaron que el cáncer colorrectal ocupa la primera causa de morbilidad por cáncer en mujeres mayores de 65 años, además de tener tasas más altas de incidencia y morbilidad en mujeres mayores de esta edad en comparación con los hombres.²

Más de 1.2 millones de personas en Estados Unidos viven con diagnóstico de cáncer de colon y se espera que esta cifra aumente a 1.6 millones, este gran número de sobrevivientes refleja su alta tasa de incidencia (134,490 casos nuevos estimados en 2016). Los individuos diagnosticados con cáncer colorrectal localizado (39% de los casos) tienen una supervivencia a 5 años del 90.1%, los que tienen enfermedad regional (aproximadamente 35%) 71.2% y con cáncer metastásico (21%) 13.5% de supervivencia en el mismo periodo de tiempo. A pesar de que los pacientes con cáncer metastásico (20% de los casos) tienen un pronóstico pobre tienen una supervivencia mayor a dos años.³

En México no se cuenta con la cifra exacta de la incidencia de tumores de cáncer de colon y recto, sin embargo en 2002 se registró un total de 108.064 casos nuevos con diagnóstico histopatológico de cáncer, 3,791 (3.5%) correspondieron a cáncer de colon 2.3% y 1.2% a cáncer de recto, ubicando a esta enfermedad dentro de las 10 primeras causas de cáncer en México, en 2008 se registró una mortalidad de 4031 defunciones, ubicándose en la 4º causa de muerte por cáncer en México.⁴

Factores de Riesgo.

Existen diversos factores de riesgo que influyen en el desarrollo de esta enfermedad, algunos de riesgo independiente como son la edad, el género y la carga genética. La incidencia de cáncer colorrectal aumenta con la edad y solo aproximadamente el 7% de los pacientes desarrollan la enfermedad antes de los 50 años, el riesgo es algo mayor en el género masculino. Cerca del 75% de los casos se desarrollan en aquellos pacientes que no cuentan con factores de riesgo conocidos, 15 a 20% de los pacientes tienen historia familiar directa de cáncer colorrectal, sin embargo no cuentan con un síndrome genético identificable, y menos del 5% son constituidos por aquellos pacientes que cuentan con

síndromes genéticos conocidos como son el síndrome de Lynch también conocido como cáncer colorectal (CCR) hereditario no polipósico (CCHNP) y Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF)⁵

En cuanto a los factores de riesgo modificables, la evidencia apoya que juegan un papel importante aquellos relacionados con la dieta, estilo de vida y uso de algunos medicamentos.

El cáncer colorectal se ha asociado fuertemente con un estilo de vida occidental, por ejemplo varios estudios han demostrado que el alto consumo de carnes roja y procesadas, granos refinados, almidones y azúcares, están relacionados con un mayor riesgo. Un estudio de seguimiento reportó que los participantes que consumían más de 5 veces por semana carne de cerdo, res o cordero como plato principal tenían 5 veces más riesgo de desarrollar cáncer de colon en comparación con aquellos que consumían estos productos una vez al mes, sin embargo los mecanismos específicos por los cuales la ingesta de carnes rojas se asocia a cáncer colorectal no son claros.⁶

Aunque el papel de los suplementos, incluyendo la vitamina D, ácido fólico y vitamina B6, sigue siendo incierto, los suplementos de calcio es probable que sean modestamente beneficiosos.⁷ Con respecto al estilo de vida, la evidencia convincente indica que la prevención del tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol, la prevención del aumento de peso y la actividad física se asocian con menor riesgo de cáncer colorrectal. El consumo de alcohol mayor a 30g por día (aproximadamente dos bebidas por día) aumenta el riesgo de cáncer colorectal 1.24 veces más, (IC 95%, 1.07-1.42)⁸ Inicialmente los estudios no asociaban el tabaquismo con riesgo de cáncer colorectal probablemente por el largo tiempo que transcurre entre la exposición y el desarrollo de tumores colorectales que es de aproximadamente 30 a 40 años, un reciente estudio reportó 38% más riesgo para aquellas personas que consumen más de 40 cigarrillos por día y 51% más riesgo en individuos con índice tabáquico mayor de 60.⁹

Los medicamentos como la aspirina y los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES) y hormonas después de la menopausia para las mujeres se asocian con reducciones significativas en el riesgo de cáncer colorrectal, aunque su utilidad se ve afectado por los riesgos y reacciones adversas asociadas al consumo de estos. En su conjunto, las modificaciones en la dieta y estilo de vida deberían reducir sustancialmente el riesgo de cáncer colorrectal y podrían complementar el cribado en la reducción de su incidencia.¹⁰

Probablemente todos los factores de riesgo mencionados anteriormente contribuyen a que los pacientes con cáncer colorrectal tengan una carga de comorbilidades considerables al momento del diagnóstico, en comparación con otros tipos de cáncer, aproximadamente más del 40% de ellos tienen comorbilidades, las comorbilidades más comunes son diabetes mellitus 17%, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) 13%, e insuficiencia cardiaca congestiva 12%.¹¹

Métodos de detección.

La identificación de un pólipo adenomatoso, como una lesión premaligna se ha asociado a diagnóstico temprano de la enfermedad con buena supervivencia, lo que sugiere el cribado o screening en el CCR, el objetivo es detectar el 90% de los casos esporádicos, la mayoría de los cuales se produce en personas mayores de 50 años. Hasta ahora dos métodos han sido empleados con este propósito, la sangre oculta en heces que ha demostrado en tres ensayos aleatorizados reducir la mortalidad por CCR en 25%, la colonoscopia se debe utilizar en aquellos con una prueba de sangre oculta en heces positiva como seguimiento. La recomendación es realizar la prueba de cribado en personas de 50 a 74 años, con un intervalo de 1 a 2 años.¹²

Diagnóstico.

El diagnóstico de CCR puede realizarse cuando un paciente presenta síntomas o como resultado de un programa de cribado, debido a que el cáncer colorrectal en etapas tempranas no produce síntomas y por qué muchos de estos no son específicos, (cambios en los hábitos intestinales, malestar abdominal, pérdida de peso sin causa aparente, cansancio, astenia, anemia, rectorragia) los esfuerzos en la detección a través de los programas de cribado son esenciales.

La colonoscopia es la principal herramienta para el diagnóstico de CCR, esta se puede realizar en diferentes longitudes ya sea con un sigmoidoscopio o colonoscopio. Las investigaciones adicionales podrían mejorar los resultados: la colonoscopia virtual o colonotomografía, a pesar de que todavía no son procedimientos estándar, podría ser valiosa para localizar con precisión el tumor, lo que es particularmente útil para el abordaje quirúrgico, especialmente en pacientes que son candidatos para la resección laparoscópica. También podrían ayudar a detectar otras lesiones de colon o pólipos sincrónicos si la colonoscopia no pudo explorar todo el colon debido a un tumor obstructivo. Aunque la tomografía por emisión de positrones con el análogo de la glucosa 18-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG-PET) puede ser útil para detectar el cáncer colorrectal recurrente, su uso rutinario no se recomienda en el momento del diagnóstico inicial, ya que este método no cambia el enfoque de tratamiento en la mayoría de los casos. La detección temprana de la carcinomatosis peritoneal en las imágenes sigue siendo un reto y el rendimiento de las diferentes herramientas de diagnóstico es pobre. Una gran cantidad de esfuerzo se ha invertido en la búsqueda de marcadores serológicos que permitan la detección precoz y el diagnóstico del cáncer colorrectal. El marcador más ampliamente estudiado es el antígeno carcinoembrionario (CEA), puede ser útil en la estadificación preoperatoria y postoperatoria de seguimiento de los pacientes con CCR, pero tiene un bajo valor predictivo para el diagnóstico en pacientes asintomáticos debido a su relativamente baja sensibilidad y especificidad.¹²

Clasificación.

La clasificación del cáncer por extensión anatómica de la enfermedad, es el principal determinante de tratamiento apropiado y pronóstico de la enfermedad, convirtiéndose en un componente cada vez más importante en la vigilancia y control del cáncer. La Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) ha publicado la clasificación TNM de los tumores malignos. Esta clasificación es la norma internacionalmente aceptada para la estadificación del cáncer. TNM es un sistema dual que incluye una clasificación clínica (prequirúrgica) y una histopatológica (posquirúrgica). La clasificación clínica es designada como cTNM y la histopatológica como pTNM. Generalmente, cTNM es la base para la elección del tratamiento y pTNM para la evaluación del pronóstico.¹³

Se basa en características de invasión del tumor primario, extensión de los ganglios linfáticos regionales y la ausencia o la presencia de metástasis.

Cada aspecto individual de la TNM se denomina como una categoría:

Categoría T: describe el sitio del tumor primario.

Categoría N: describe el compromiso de los ganglios linfáticos regionales

Categoría M: describe la presencia o no de diseminación metastásica distante

Clasificación TNM 2010.

Estadios clínicos	Clasificación TNM
Estadio 0	Tis, N0, M0
Estadio I	T1, N0, M0 T2, N0, M0
Estadio IIa	T3, N0, M0
Estadio IIb	T4, N0, M0
Estadio IIIa	T1-2, N1, M0
Estadio IIIb	T3-4, N1, M0
Estadio IIIc	T1-4, N2, M0
Estadio IV	T1-4, N2, M0

Recurrencia.

El cáncer de colon, cuando se presenta como enfermedad localizada en el intestino, tiene una tasa de curación alta (50%) con el tratamiento quirúrgico radical. La recurrencia de la enfermedad después de la cirugía de resección radical constituye el problema más grave y es la causa de la muerte de la mayoría de los pacientes.¹⁴

Con el avance en el tratamiento oncológico específico y un diagnóstico más temprano debido a los programas de cribado, las tasas de supervivencia a 5 años en el CCR han aumentado de 56,5% para los pacientes diagnosticados en la década de 1980 al 63,2% para los diagnosticados en la década de 1990 y recientemente a 64,9% para los diagnosticados después de 2000.¹⁵

El CCR es una enfermedad muy heterogénea en cuanto a la etapa en el momento del diagnóstico. Aproximadamente el 15% tendrá ganglios negativos, enfermedad localizada en estadio I (T1-T2, N0, M0), el 25% tendrá ganglios negativos, enfermedad localmente avanzada en estadio II (T3-T4, N0, M0), el 35% tendrá ganglios positivos estadio III (cualquier T, N1-2, M0), y el 25% tendrá enfermedad avanzada en estadio IV (cualquier T, cualquier N, M1)¹⁶

Con la cirugía sola, la supervivencia global a los 5 años para pacientes no seleccionados con etapa clínica II es de aproximadamente 80%, la quimioterapia adyuvante ofrece un beneficio adicional mínimo en la supervivencia de menos de 5%. Para los pacientes con estadio III, la supervivencia con cirugía sola, la tasa de supervivencia global es de aproximadamente 50%. La diferencia en la supervivencia con todas las modalidades de tratamiento es muy diferente entre las diferentes etapas clínicas, con un 90,8% para la enfermedad localizada, etapas I y II, 69,5% para el estadio III, y 11,3% para el estadio IV.¹⁷ El tratamiento actual para CCR resecable de etapas I, II, y III es la resección quirúrgica. Para los pacientes de la etapa I, la resección quirúrgica es el único tratamiento recomendado sin quimioterapia adyuvante, para los pacientes en etapa III, se recomienda la quimioterapia adyuvante en todos los pacientes, por el contrario, para los pacientes en etapa II, la quimioterapia adyuvante se recomienda solo para pacientes seleccionados.¹⁸ Existe especial atención y controversia con respecto a pacientes con CCR en estadio I y II, es especial la etapa II, es una enfermedad muy heterogénea, con una supervivencia a 5 años del estadio IIA de aproximadamente 87,5% y el estadio IIC aproximadamente el 58,4%.¹⁹ A pesar de que en los estadios I y II de CRC tienen pronósticos muy favorable, con una pequeña carga de enfermedad, una proporción de estos tumores tienen ciertas características, que los hace clínicamente más malignos y por lo tanto predispone a la recurrencia de la enfermedad o el cáncer de colon metacrónico.²⁰

Antecedentes.

Los posibles factores de riesgo clínicos y patológicos de la recurrencia de la etapa II en CCR se han investigado e incorporado en diferentes guías de práctica clínica, pero aún no se ha llegado a determinar. De acuerdo con las guías europeas y americanas (la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), y The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), los factores de riesgo pronósticos negativos, son tumores T4, perforación intestinal, ganglios linfáticos muestreados de manera inadecuada e histología pobremente diferenciada, los marcadores pronósticos más negativos son la obstrucción intestinal, la invasión linfovascular, invasión perineural, y los márgenes positivos o indeterminados.²¹

Existen algunos otros marcadores histopatológicos que influyen en el pronóstico del CCR, como: la infiltración linfocítica, la afectación del margen circunferencial y la gemación tumoral, que es un marcador independiente de un resultado potencialmente pobre en CRC, pero hay una falta de uniformidad con respecto a tumores incipientes o en ciernes que reflejan una separación de las células tumorales en la parte delantera de los carcinomas invasivos y se presume que es un primer paso en el proceso metastásico, este tipo de tumores ha recibido especial atención en el CCR ya que es propuesto como un factor de mal pronóstico que puede estadificar a los pacientes en categorías de alto riesgo.²²

Los resultados en un metaanálisis sugieren que el tumor incipiente puede ser considerado como un factor pronóstico, en el cáncer colorrectal, las principales características histopatológicas relacionadas con la presencia de metástasis a nódulos linfáticos encontradas fueron, invasión linfática (OR, 8.62), profundidad del tumor (T2 vs T1; OR, 2.62), y pobre diferenciación (OR, 2.38), estos resultados mostraron diferencias al analizar únicamente el subgrupo de cáncer de recto, aumentando el riesgo de invasión ganglionar, para pobre diferenciación (OR, 6.08) y tumor incipiente (OR, 5.82). Sin embargo, la aplicación de la evaluación de un tumor en ciernes en el trabajo de rutina patológica dependerá de un sistema seleccionado internacionalmente aceptado de puntuación y validación frente a otros factores de pronóstico establecidos en pacientes con cáncer colorrectal.²³

Los tumores incipientes o en ciernes se definen, como la presencia de células tumorales individuales y grupos de células tumorales en el frente invasivo del tumor y se ha postulado para representar una transición epitelio-mesénquimal (EMT), un mecanismo crítico para la adquisición de fenotipos malignos.²⁴

El margen circunferencial es especialmente importante en el cáncer rectal y es un fuerte predictor de recidiva local del 16% en comparación con 5.8% ($p > 0.0001$) en pacientes con un margen mayor del tejido circundante libre, también se encontró que los pacientes con un margen menor de 1mm, tienen mayor riesgo de metástasis a distancia (37.6% vs 12.7% $p > 0.0001$), así como una supervivencia

más corta. Por lo que la determinación del margen circunferencial, en cáncer de recto es importante para identificación del riesgo de recurrencia local.²⁵

El marcador pronóstico de supervivencia más importante CCR resecable es todavía la implicación de ganglios linfáticos regionales; sin embargo, esto está muy influenciado por el número de ganglios resecados por el cirujano y por el número de ganglios linfáticos examinados por el patólogo. El sistema de estadificación TNM basado en las características clínico-histopatológicas, con énfasis en la evaluación histológica del tumor primario y los ganglios linfáticos regionales resecados sigue siendo el estándar, pero la imprecisión refleja sus limitaciones.²⁶

De manera típica, histológicamente se revisa menos del 0,1% de biopsia de tejido lo que produce un error de muestreo, ya que no se examina más de 99,9% de tejido disponible. Otra limitación es la distribución no homogénea de células cancerosas en el tejido de biopsia, lo que puede producir una cantidad sustancial de resultados falsos negativos respecto al estado de los ganglios linfáticos regionales que resulta en la migración. Estas deficiencias pueden mejorar por la estadificación molecular, con detección molecular de metástasis oculta en ganglios linfáticos y producir un indicador independiente de riesgo pronóstico en la recurrencia de CRC.²⁷

Hasta el 40% de los pacientes con CCR tendrán resultados histopatológicos con ganglios linfáticos negativos (pN0), sin embargo el 30% de los pacientes con estadio I y hasta el 50% de los pacientes con enfermedad en estadio II se desarrollará enfermedad metastásica en el curso de su seguimiento. Por otra parte, la enfermedad metastásica está presente en el 25% de los pacientes con CCR en el momento del diagnóstico y el otro 20-30% de los pacientes en estadios I, II, y III se van a desarrollar metástasis tras el tratamiento quirúrgico potencialmente curable, lo que significa que en total hasta el 50 % de pacientes con CCR, finalmente, van a desarrollar metástasis.²⁸

El sistema de estadificación TNM basado histopatológicamente con énfasis en la evaluación del tumor primario y los ganglios linfáticos regionales resecados sigue siendo el estándar de oro para la clasificación de la etapa clínica, ya que a pesar de que existen numerosos esfuerzos de determinación molecular, como los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) que podrían ayudar a identificar a las personas con alto riesgo de recurrencia, no son pruebas estandarizadas que se puedan realizar en todos los centros hospitalarios.²⁸

Planteamiento del Problema.

El cáncer colorrectal es una enfermedad que causa un gran impacto en el área de la salud, debido a su alta incidencia a nivel mundial, encontrándose entre las primeras causa de cáncer y la segunda como causa de mortalidad por cáncer, se cree que su incidencia va en aumento, a pesar de los avances tecnológicos y del esfuerzo en los métodos de cribado que ayudan a su detección temprana y tratamiento oportuno, sigue siendo una patología que muchas veces se detecta en etapas localmente avanzadas, debido a ausencia de síntomas en etapas tempranas, lo cual nos expone una amplia variedad de pronósticos en cuanto al tiempo libre de enfermedad, recidiva y sobrevida de los pacientes con esta enfermedad, ya que aún no se han determinado adecuadamente cuales son los factores clínicos, anatómicos y sobre todo histopatológicos que nos podrían ayudar a determinar el pronóstico de estos pacientes, se han postulado como posibles factores de mal pronóstico tumores T4, perforación intestinal, ganglios linfáticos muestreados de manera inadecuada e histología pobremente diferenciada, los marcadores pronósticos más negativos son la obstrucción intestinal, la invasión linfovascular, invasión perineural, márgenes positivos o indeterminados y la distancia del margen circunferencial. La presencia de gemación celular se ha postulado como un factor independiente de mal pronóstico, en México y específicamente en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del ISSSTE, nunca se ha realizado un estudio en el cual se describa cual es la sobrevida de nuestra población con cáncer colorrectal, así como la descripción de las etapas clínicas en el momento del diagnóstico, además de poder evaluar cuáles son los factores de mal pronóstico.

Pregunta de Investigación.

¿Cuál es la sobrevida de los pacientes con cáncer colorectal en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos?

Justificación.

El describir cual es la sobrevida de los pacientes con cáncer colorectal en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, nos ayudará a determinar el correcto manejo de los pacientes con esta patología y compararlos con los reportados en la literatura internacional, además de identificar cuáles son los factores clínicos, anatómicos e histopatológicos que pueden llegar a influir y determinar el riesgo de recidiva de los pacientes con CCR, lo que nos ayudará a identificar y seleccionar cuales son los pacientes que se encuentran en riesgo y pobre sobrevida con el fin de proponer cambios en los criterios quirúrgicos de resección e incluso en los esquemas de tratamiento adyuvante con el objetivo de mejorar la calidad de vida y probablemente la sobrevida de estos pacientes.

Objetivo General.

Determinar la sobrevida de los pacientes con cáncer colorectal en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos.

Objetivos Específicos.

1.- Correlacionar el número de ganglios disecados y positivos a metástasis en estudios histopatológicos con la recidiva de pacientes con cáncer colorectal.

2.- Describir la incidencia de recurrencia y la estadificación de los pacientes con cáncer colorectal de nuestro hospital.

3.- Determinar los factores que influyen en la sobrevida y recidiva de los pacientes con cáncer colorrectal a 5 años.

Material y Métodos.

Diseño de estudio: se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo para determinar la sobrevida de los pacientes con cáncer colorrectal en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, con el objetivo de describir los estadios clínicos al momento de diagnóstico, así como la identificación de factores de riesgo que influyen en la sobrevida y recidiva de la enfermedad.

Criterios de inclusión.

- Derechohabientes del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos
- Pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal
- Paciente con diagnóstico de adenocarcinoma
- Individuos que hayan sido sometidos a algún tratamiento quirúrgico con fines curativos o paliativos.

Criterios de exclusión.

- Pacientes con resultado histopatológico de linfoma.
- Pacientes con resultado histopatológico de tumor neuroendocrino.

- Pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal tipo adenocarcinoma que no hayan sido candidatos a manejo quirúrgico.

Criterios de eliminación.

- Pacientes de los cuales no se cuenta con la información necesaria en sus expedientes clínicos para cumplir con los objetivos del estudio.

Metodología.

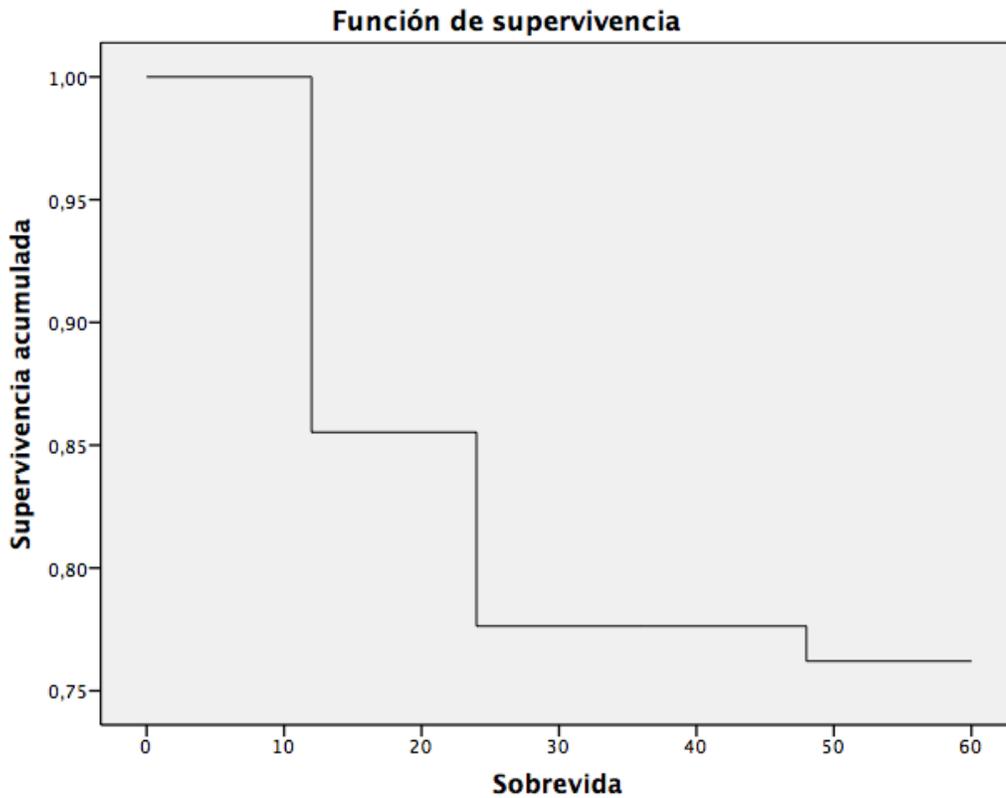
Se realizó la elaboración de un instrumento de investigación con todas las variables necesarias para cumplir con los objetivos del proyecto, posteriormente se llevó a cabo una búsqueda de los pacientes candidatos por medio de los censos hospitalarios, además de los registros de hospitalización y hojas quirúrgicas del programa de registro estadístico institucional SIMEF, una vez que se identificaron a los participantes del proyecto, se recolectó la información necesaria de los expedientes clínicos, así como de los reportes histopatológicos en el departamento de Patología, esta información se complementó realizando llamadas telefónicas a los pacientes o familiares de los mismos, la determinación de la recidiva de la enfermedad se realizó por estudios de colonoscopia y estudios histopatológico. Ya recolectada la información se capturo en una base de datos en el programa Excel.

Análisis y procesamiento de datos.

La captura de datos en el programa Excel, se exportó al programa estadístico SPSS 20.0, donde se realizó la codificación de los datos para el posterior análisis estadístico, en el cual se incluyó el análisis de frecuencias en todas las variables. La sobrevida global de los pacientes con cáncer colorectal se calculó por medio de curvas de Kaplan-Maier, así como la estratificación de sobrevida por etapa clínica de diagnóstico, y factores que incluyeron en la sobrevida utilizando la prueba de chi-cuadrada modificada no paramétrica (LogRank), la identificación de asociación para recidiva y factores de riesgo, se realizó por medio de tablas de contingencia, con prueba de chi cuadrada de Pearson y comparación de medianas con T student, en las cuales las diferencias fueron evaluadas, tomando en cuenta una asociación significativa en resultados con valores de $p < 0.05$, Intervalos de confianza del 95%, además de calcular el Riesgo Relativo.

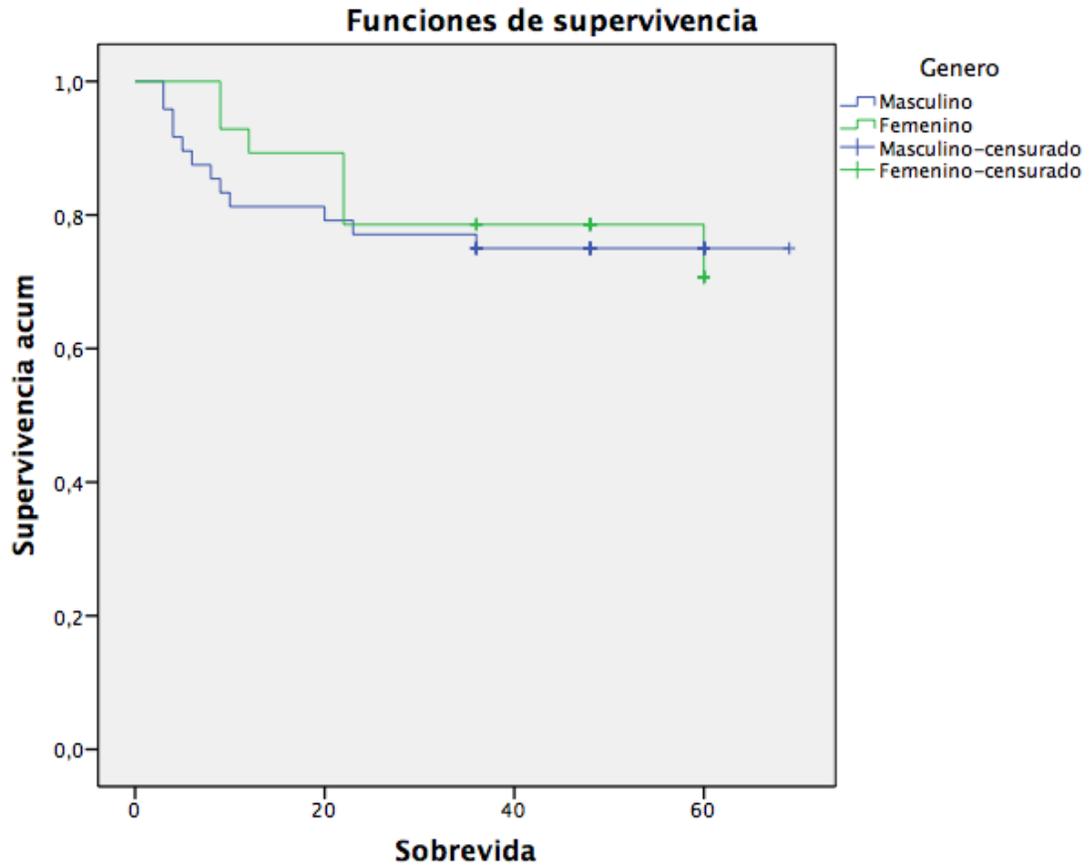
Resultados.

Se recolectaron datos de 79 pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal, de los cuales se eliminaron 3 por no contar con la información necesaria para cumplir con los objetivos del proyecto. De los 76 pacientes que se incluyeron en el estudio, 48 (63.2%) fueron del género masculino y 28 (36.8%) femenino, con una media de edad de diagnóstico de 57.3 años y mediana de 59.5 años. La supervivencia global a 5 años (60 meses) fue de 76%.

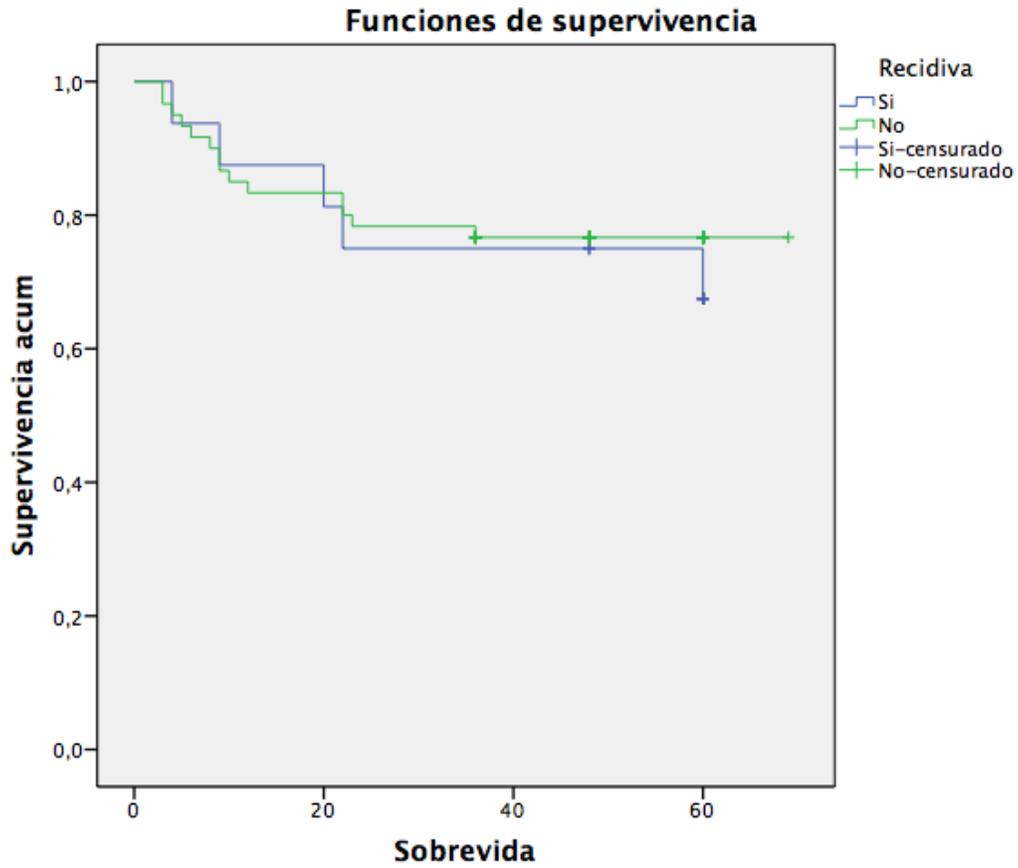


Sobrevivencia global de pacientes con cáncer colorrectal del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos a 5 años.

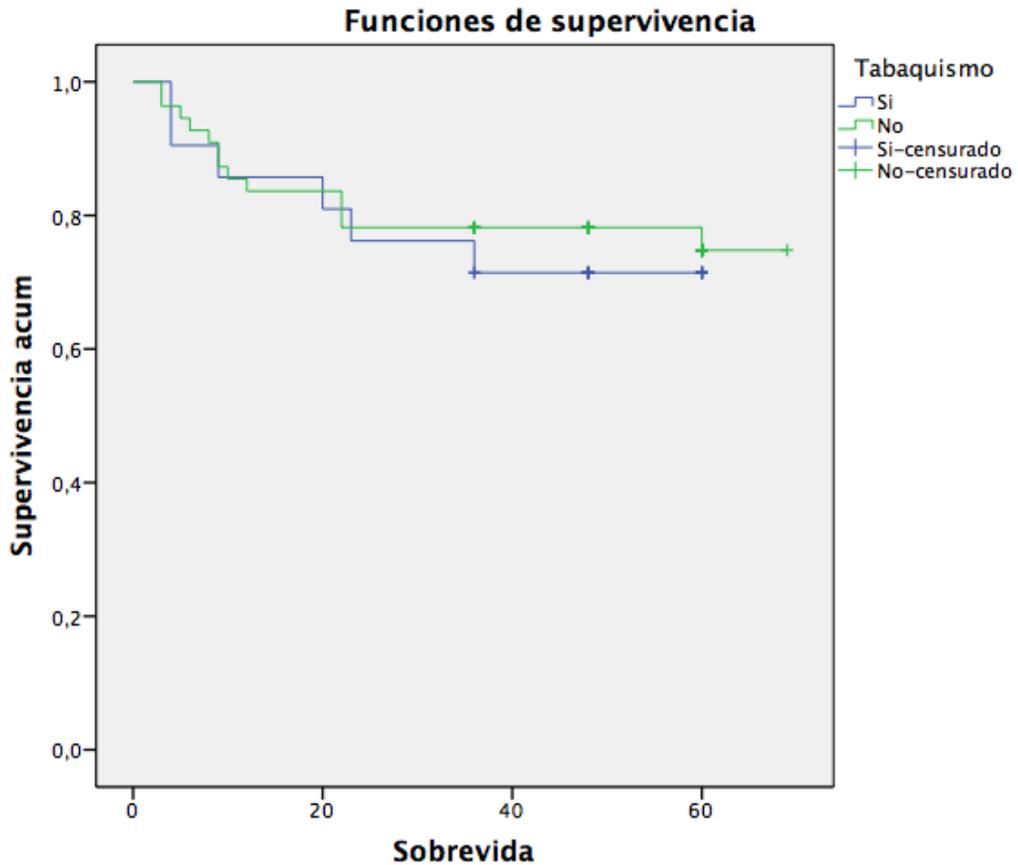
Al estratificar la población de estudio por género, no se encontró diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida aplicando la prueba de chi-cuadrada modificada no paramétrica de Log-Rank, $p= 0.871$, la recidiva $P=0.630$ y el antecedente de tabaquismo $p= 0.670$, tampoco influyeron en la sobrevida a 5 años.



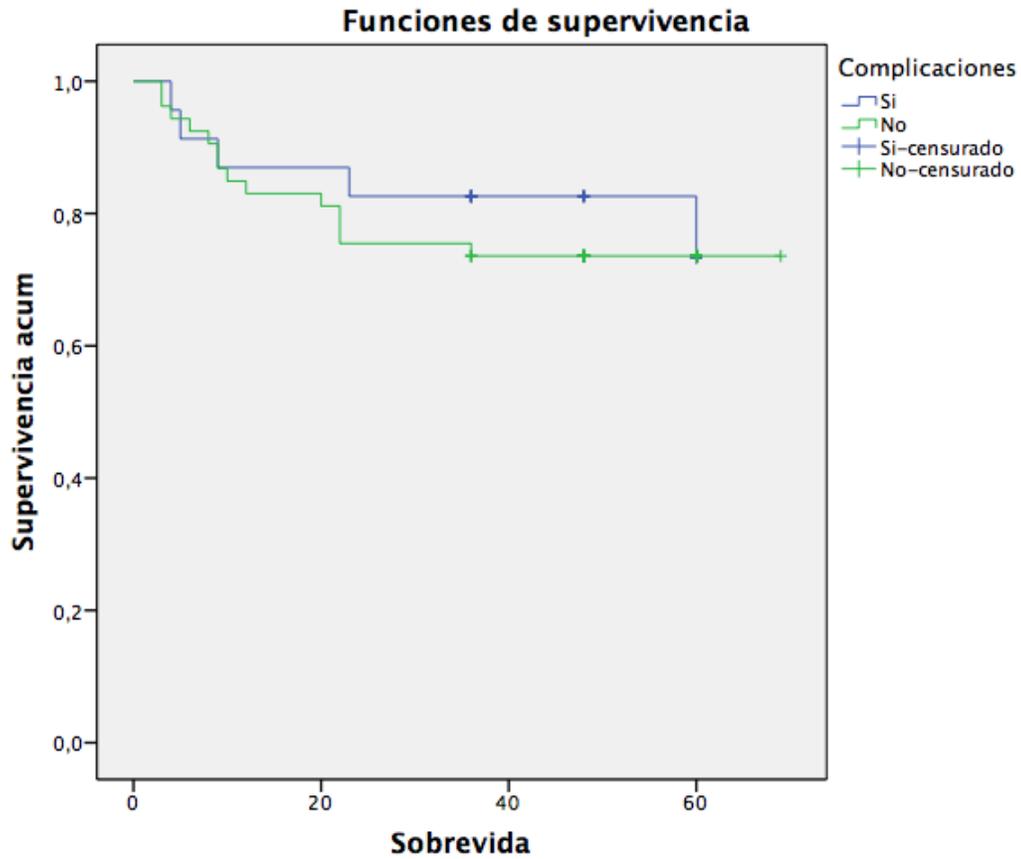
Sobrevida estratificada por genero en pacientes con cáncer colorrectal del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos.



Sobrevida estratificada por recidiva y antecedente de tabaquismo en pacientes con cáncer colorrectal del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos.

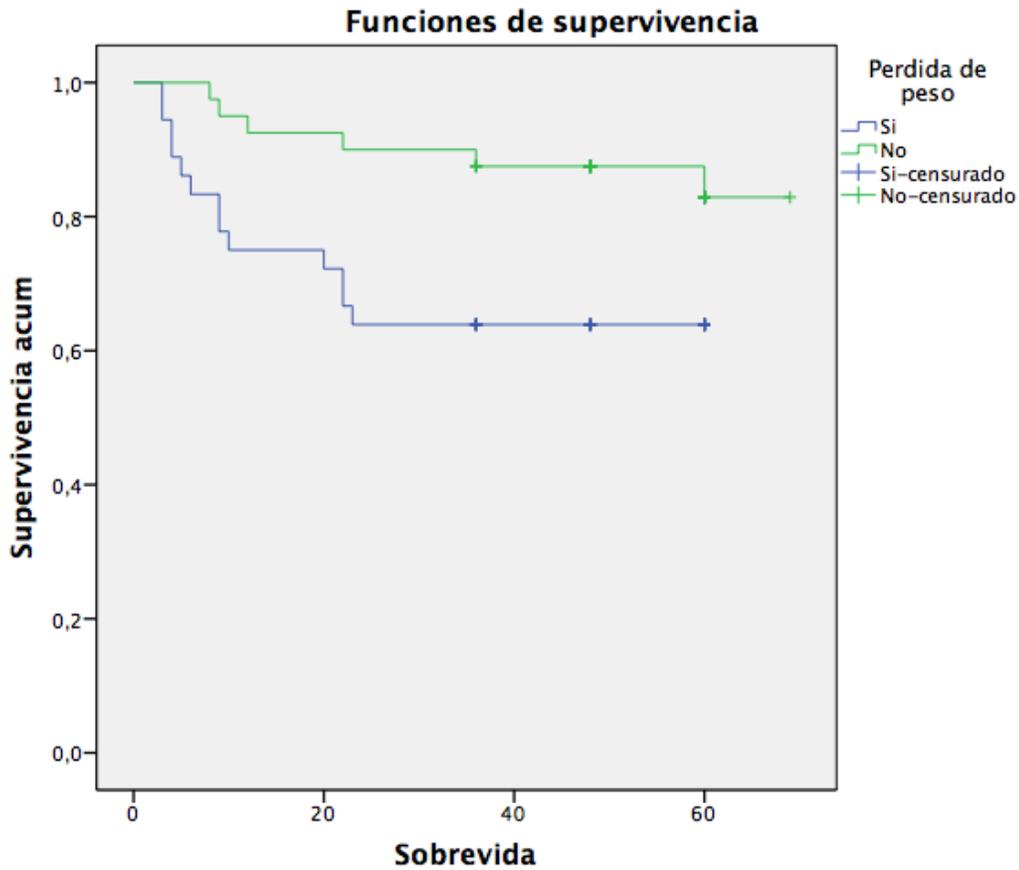


La presencia de complicaciones quirúrgicas no tuvo influencia en la supervida de los pacientes incluidos en el estudio, $p= 0.663$



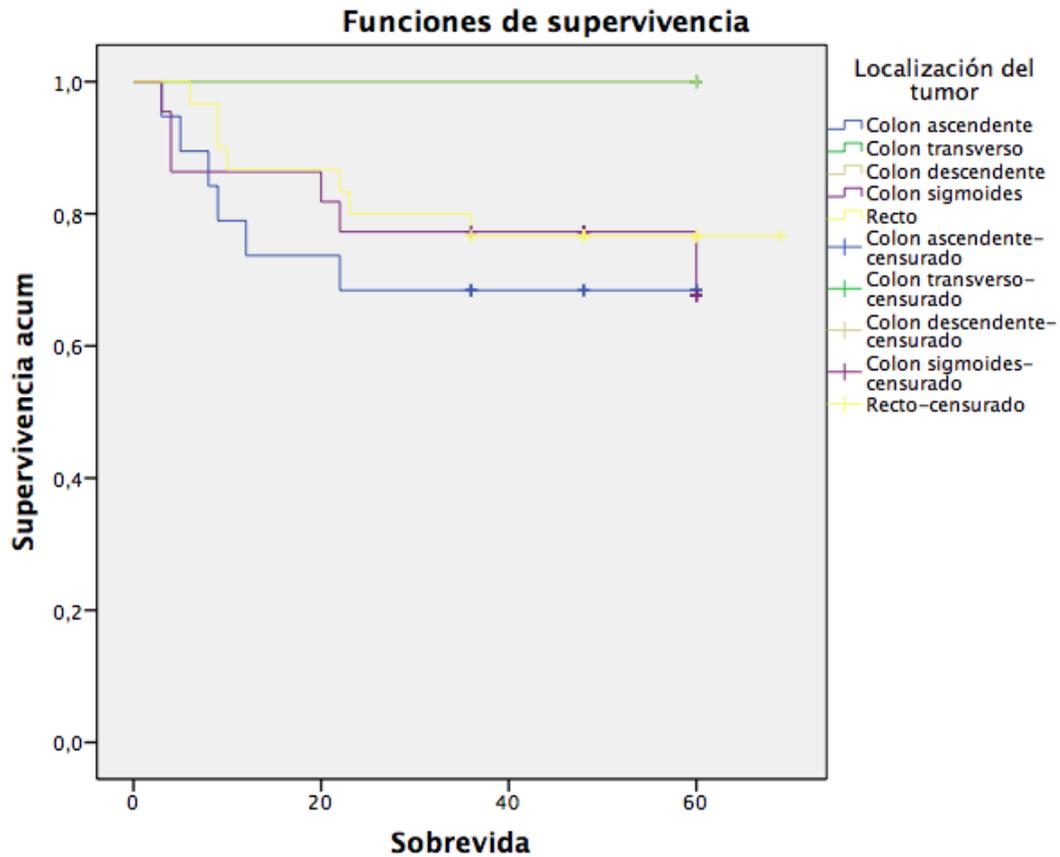
Sobrevivencia estratificada por presencia de complicaciones quirúrgicas, en pacientes con cáncer colorrectal del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos.

Sin embargo al realizar la estratificación por antecedente de pérdida de peso de más del 10% del peso corporal en menos de 6 meses al momento del diagnóstico, encontramos diferencias estadísticamente significativas $p= 0.023$. lo que indica que los pacientes con antecedente de pérdida de peso al momento de diagnóstico, tendrán un mayor riesgo de mortalidad a 5 años en comparación con los que no presentan el antecedente, muy probablemente asociado a que estos pacientes presentan una etapa clínica mayor al momento de ser detectados.



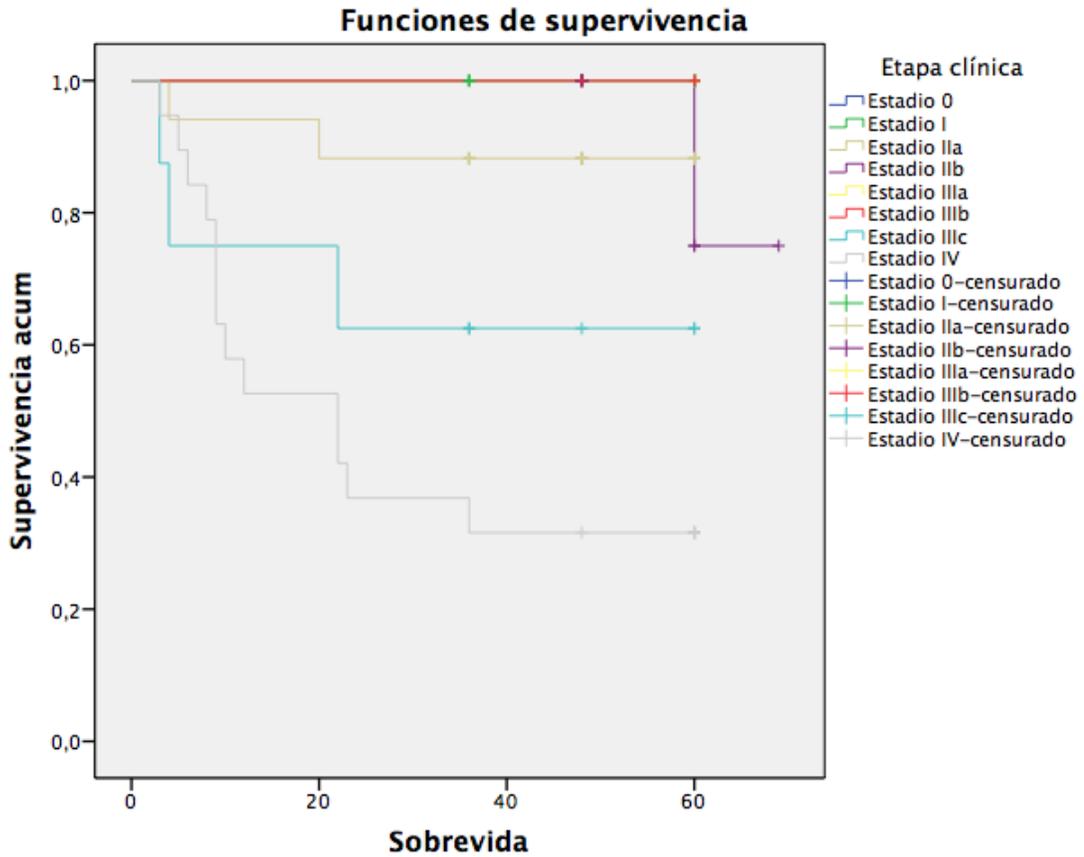
Sobrevida estratificada por pérdida de peso al momento del diagnóstico, en pacientes con cáncer colorrectal del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos. $p= 0.023$

Al realizar la estratificación por localización de tumor no se encontraron resultados significativos en la sobrevida $p= 0.678$, sin embargo se observa que los pacientes con cáncer de colon ascendente tienen una mayor mortalidad, muy probablemente por que esta sitio de localización causa menos síntomas y los pacientes son detectados en etapas más avanzadas.



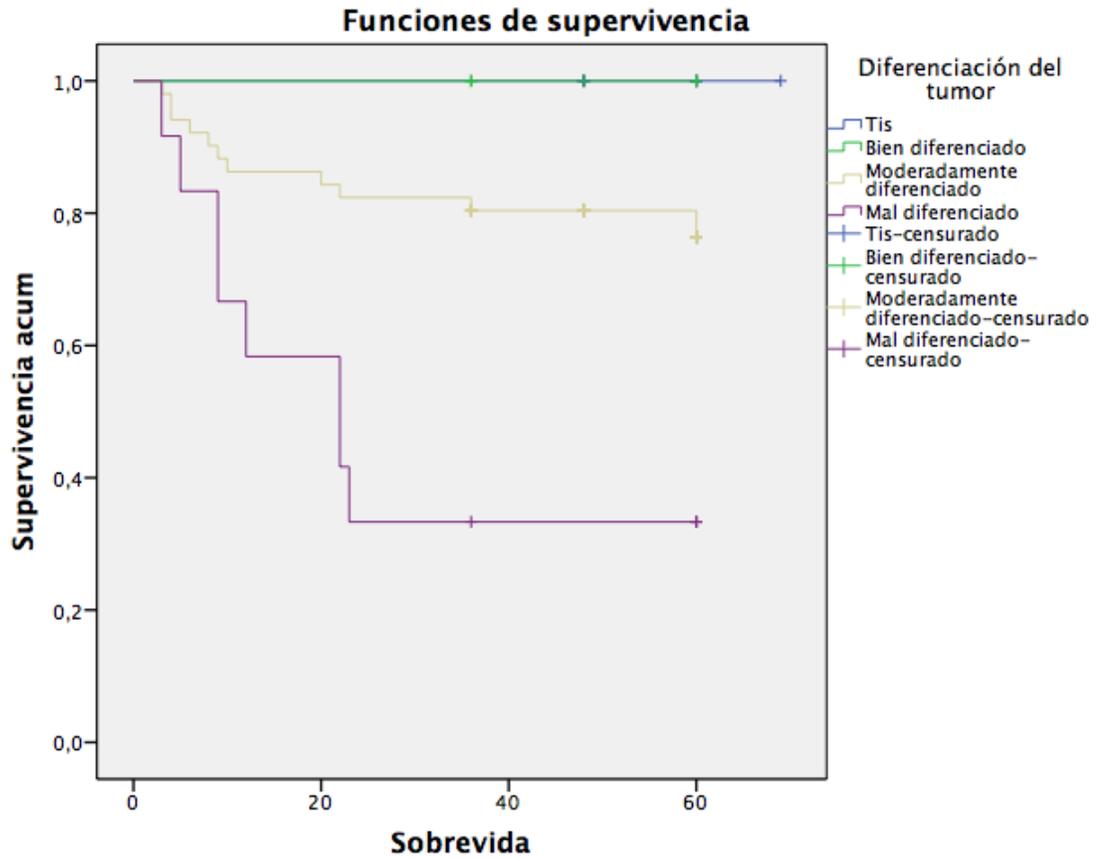
Sobrevida estratificada por localización del tumor, en pacientes con cáncer colorrectal del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos.

Al determinar la sobrevida por etapa clínica de la enfermedad, como es de esperar y al igual que lo reportado en la literatura internacional, hay una relación directamente proporcional entre una mayor etapa clínica y mortalidad. Teniendo una sobrevida de 31.6% a 5 años de los pacientes con etapa clínica IV.



Sobrevida estratificada por etapa clínica de la enfermedad al momento del diagnóstico en pacientes con cáncer colorrectal del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos. $p=0.0001$

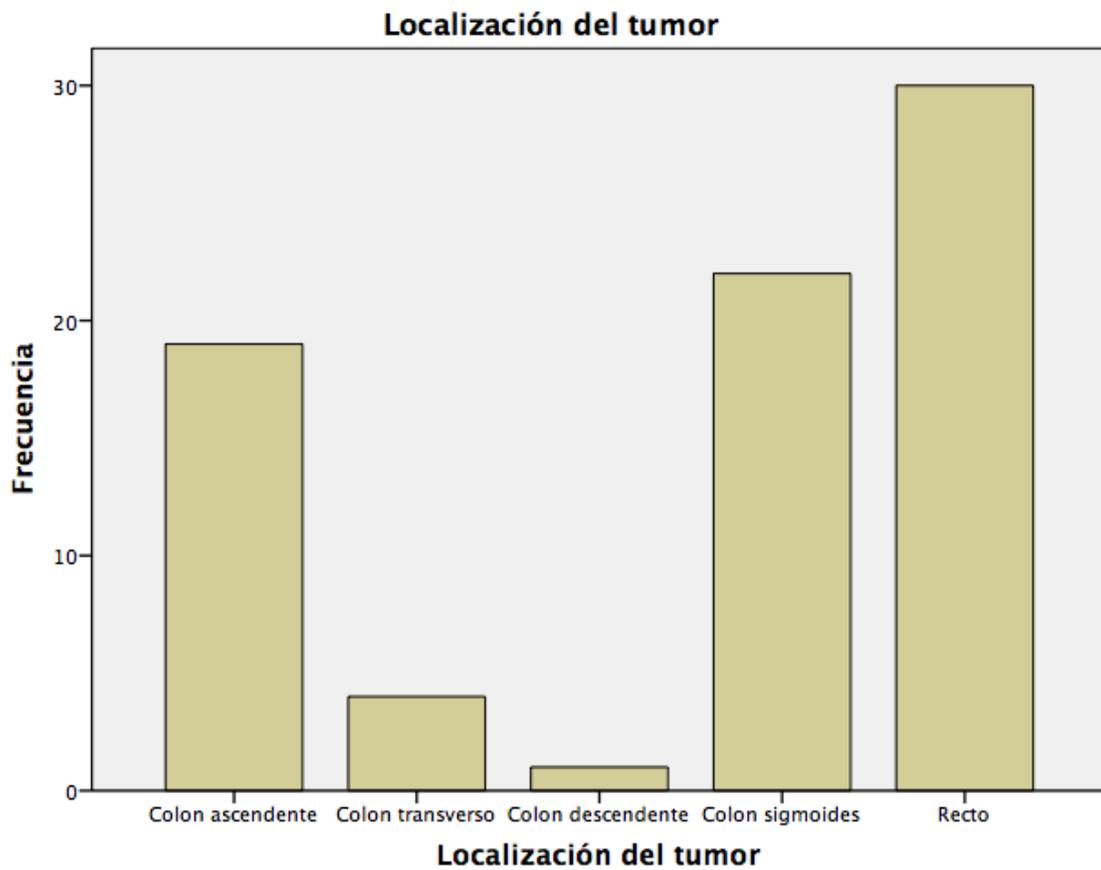
El tipo de diferenciación del adenocarcinoma también influye directamente en la supervida de los pacientes con cáncer colorrectal, teniendo mayor mortalidad en aquellos que se determina una pobre diferenciación histopatológica $p= 0.001$



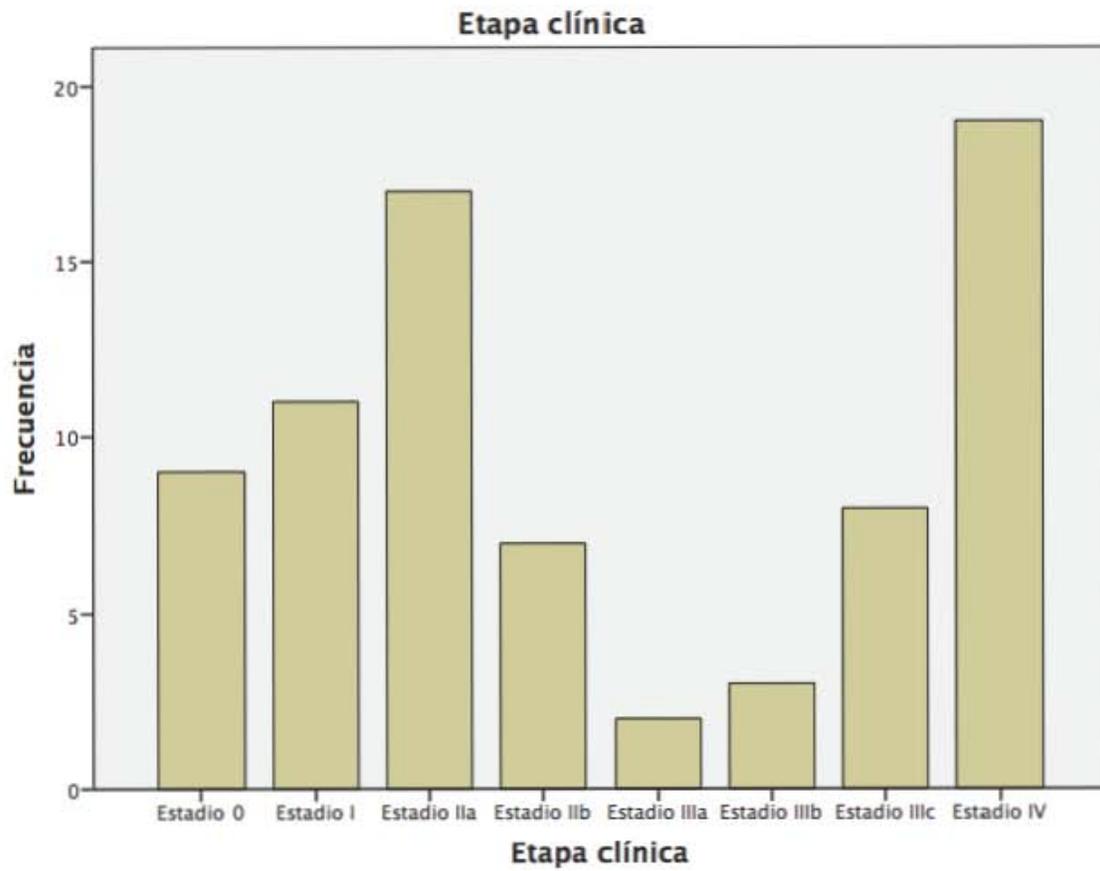
Sobrevida por tipo de diferenciación histopatológica en pacientes con cáncer colorrectal del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos. $p= 0.001$

Los pacientes que presentaron recidiva fueron identificados por colonoscopias de control con toma de biopsia, encontrando datos de actividad tumoral en 16 pacientes (22.1%), descartándose por este mismo método en el resto de los pacientes incluidos en el estudio 60 (78.9%).

La localización del tumor más frecuente se registró en recto (39.5%), seguido por colon sigmoides (28.9%), colon ascendente (25%), colon transverso (5.3%) y colon descendente (1.3%)



La distribución de los diferentes estadios, el más frecuente fue Estadio IV, 25%, Ila 22.4%, I 14.5%, Estadio 0 en 11.8%, IIIc 10.5%, IIb 9.2%.



Para la identificación de factores de riesgo que pudieran influir en la recidiva de la enfermedad se analizaron variables como antecedente heredofamiliar de cáncer colorectal ($p= 0.89$), antecedente personal de algún tipo de cáncer ($p= 1.74$), género ($p= 0.402$), abordaje quirúrgico, laparoscópico o abierto ($p= 0.260$) sin encontrar diferencias significativas para demostrar asociación entre dichas variables y recidiva de la enfermedad; Encontrando una asociación significativa entre la recidiva y el antecedente de tabaquismo, con un valor de $p= 0.024$, RR 2.3 (IC 95%, 1.16 - 4.58), aumentando hasta 2.3 veces más riesgo de recidiva entre los pacientes que habían presentado el antecedente de tabaquismo.

El principal factor de riesgo para recidiva que se identificó en el estudio, fue el reporte histopatológico de la pieza quirúrgica en los cuales se identificaron más de tres ganglios con metástasis, obteniendo resultados estadísticamente significativos $p= 0.001$ RR 4.7 (IC 95%, 1.8-12.3), aumentando hasta 4.7 veces más riesgo de recidiva en los pacientes en los cuales se reportó más de tres ganglios con presencia de metástasis. Estos mismos resultados se obtuvieron al comparar la mediana con la prueba T de student, de número de ganglios con metástasis entre los pacientes que presentan recidiva (3.56) y los que permanecen sin recurrencia (0.70), $p= 0.002$

Otros factores que influyen en la recidiva de la enfermedad podrían ser los valores de ACE prequirúrgico, ya que se encuentran resultados estadísticamente significativos en la comparación de medianas por prueba t de student, 398 vs 53, $p= 0.002$

Discusión.

Nuestros resultados son similares a los reportados en la bibliografía internacional en cuanto a la distribución por género y antecedente de cáncer colorrectal familiar, ya que al igual a lo reportado previamente se observó una ligera predisposición por el género masculino (48 (63.2%) hombres y 28(36.8%) mujeres). Tomando en cuenta el antecedente familiar de cáncer colorrectal que se reporta únicamente en el 15 a 20% de la población con este padecimiento, en nuestro estudio se encontró solo en 9.2% (7) estando ausente en 90.8% (69)⁵

Las comorbilidades más frecuentemente encontradas en nuestra población de estudio fueron: Hipertensión Arterial Sistémica 32.9%, y Diabetes Mellitus 22.4% (7), contrastando con las reportadas en el Informe anual de los principales tipos de cáncer realizado por Edwards et al. Donde reporta una prevalencia de comorbilidades en 40%, las más comunes son Diabetes Mellitus 17%, Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica (EPOC) 13%, e insuficiencia cardiaca congestiva 12%.¹¹

La distribución de los diferentes estadios en el momento del diagnóstico se presentó enfermedad localizada en estadio 0 y I (T1-T2, N0, M0) en 26.3%; 31.6% con enfermedad localmente avanzada estadio II (T3-T4, N0, M0); 14.4% tuvo presencia de ganglios positivos a metástasis, estadio III (cualquier T, N1-2, M0) y 25% tuvieron enfermedad avanzada en estadio IV (cualquier T, N y M1), en la literatura internacional se reporta 15% en estadio I, 25% estadio II, 35% estadio III y 25% estadio IV, lo que contrasta ligeramente con nuestros resultados, ya que se demuestra que en nuestro centro hospitalario se realizan diagnósticos temprano y tratamiento oportuno incluso superando los porcentajes reportados en literatura internacional, sin embargo se presentan la misma cantidad de pacientes en etapa clínica IV al momento del diagnóstico.

La sobrevida global a 5 años en nuestro estudio fue de 76%, mayor a la reportada a nivel mundial en 65.1%²⁹, muy probablemente relacionado a la mayor cantidad de pacientes detectados en etapas clínicas tempranas. En cuanto a los factores de riesgo que se identificaron asociados al riesgo de recidiva de cáncer colorrectal encontramos el antecedente de tabaquismo, si bien este antecedente se ha relacionado con el desarrollo de cáncer colorrectal, no encontramos estudios que reporten la asociación de este factor con el riesgo de recidiva de la enfermedad presentando 2.3 veces más riesgo de recidiva si está presente al antecedente aun sin los pacientes han suspendido el tabaquismo. Otro factor de riesgo asociado a la recidiva de la enfermedad es la presencia de 3 o más ganglios con metástasis teniendo 4.7 veces más riesgo de recidiva los pacientes con este hallazgo histopatológico, esto sin importar el borde libre de lesión ya que esta variable no se identificó como un factor asociado a recidiva.

Conclusión.

En nuestro estudio se encontró una sobrevida a 5 años, mayor a la reportada en estudios internacionales, principalmente americanos, en pacientes con cáncer colorrectal, muy probablemente relacionado a la mayor cantidad de pacientes diagnosticados en etapa clínica temprana, lo que nos indica que en nuestro centro hospitalario se realiza un adecuado cribado y detección de cáncer colorrectal. Además identificamos algunos factores que influyen en la sobrevida de la enfermedad como el antecedente de pérdida de peso al momento del diagnóstico, los factores asociados al desarrollo de recidiva con resultados estadísticamente significativos como el antecedente de tabaquismo y la presencia de 3 o más ganglios con metástasis en el estudio histopatológico. Estos hallazgos son considerados como relevantes ya que no se encuentran reportados previamente en la literatura internacional, además de servir como uno de los parámetros para realizar un seguimiento más estrecho en los pacientes que cuenten con estos factores para el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno de la enfermedad.

Bibliografía.

- 1: Miller, K. D., Siegel, R. L., Lin, C. C., Mariotto, A. B., Kramer, J. L., Rowland, J. H., & Jemal, A. (2016). Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*.
- 2: Kim, S. E., Paik, H. Y., Yoon, H., Lee, J. E., Kim, N., & Sung, M. K. (2015). Sex-and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World J Gastroenterol*, 21(17), 5167-5175.
- 3: National Cancer Institute. SEER: Cancer Stat Fact Sheets <http://seer.cancer.gov/statfacts/>
- 4: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx>
- 5: Winawer, S. J., Fletcher, R. H., Miller, L., Godlee, F., Stolar, M. H., Mulrow, C. D., ... & Rosen, L. (1997). Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology*, 112(2), 594-642.
- 6: Giovannucci, E., & Willett, W. C. (1994). Dietary factors and risk of colon cancer. *Annals of medicine*, 26(6), 443-452.
- 7: Bonithon-Kopp, C., Kronborg, O., Giacosa, A., R ath, U., Faivre, J., & European Cancer Prevention Organisation Study Group. (2000). Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial. *The Lancet*, 356(9238), 1300-1306.
- 8: Cho, E., Smith-Warner, S. A., Ritz, J., van den Brandt, P. A., Colditz, G. A., Folsom, A. R., ... & Holmberg, L. (2004). Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Annals of internal medicine*, 140(8), 603-613.
- 9: Liang, P. S., Chen, T. Y., & Giovannucci, E. (2009). Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer*, 124(10), 2406-2415.
- 10: Chan, A. T., & Giovannucci, E. L. (2010). Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology*, 138(6), 2029-2043.
- 11: Edwards, B. K., Noone, A. M., Mariotto, A. B., Simard, E. P., Boscoe, F. P., Henley, S. J., ... & Ehemann, C. R. (2014). Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer. *Cancer*, 120(9), 1290-1314.
- 12: Labianca, R., Nordlinger, B., Beretta, G. D., Brouquet, A., Cervantes, A., & ESMO Guidelines Working Group. (2010). Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 21(suppl 5), v70-v77.
- 13: Obrocea, F. L., Sajin, M. A. R. I. A., Marinescu, E. C., & Stoica, D. (2011). Colorectal cancer and the 7th revision of the TNM staging system: review of changes and suggestions for uniform pathologic reporting. *Rom J Morphol Embryol*, 52(2), 537-544.
- 14: Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Murray, T., Xu, J., & Thun, M. J. (2007). Cancer statistics, 2007. *CA: a cancer journal for clinicians*, 57(1), 43-66.
- 15: Edge, S. B., & Compton, C. C. (2010). The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology*, 17(6), 1471-1474.

- 16: Kelley, R. K., & Venook, A. P. (2011). Prognostic and predictive markers in stage II colon cancer: is there a role for gene expression profiling?. *Clinical colorectal cancer, 10*(2), 73-80.
- 17: Benson, A. B., Schrag, D., Somerfield, M. R., Cohen, A. M., Figueredo, A. T., Flynn, P. J. & Brouwers, M. (2004). American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *Journal of clinical oncology, 22*(16), 3408-3419.
- 18: Akiyoshi, T., Kobunai, T., & Watanabe, T. (2012). Recent approaches to identifying biomarkers for high-risk stage II colon cancer. *Surgery today, 42*(11), 1037-1045.
- 19: Freeman, H. J. (2013). Early stage colon cancer. *World Journal of Gastroenterology: WJG, 19*(46), 8468.
- 20: Labianca, R., Nordlinger, B., Beretta, G. D., Brouquet, A., Cervantes, A., & ESMO Guidelines Working Group. (2010). Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Annals of Oncology, 21*(suppl 5), v70-v77.
- 21: Nagtegaal, I. D., Marijnen, C. A., Kranenbarg, E. K., van de Velde, C. J., van Krieken, J. H. J., & Pathology Review Committee the Cooperative Clinical Investigators. (2002). Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *The American journal of surgical pathology, 26*(3), 350-357.
- 22: Glasgow, S. C., Bleier, J. I., Burgart, L. J., Finne, C. O., & Lowry, A. C. (2012). Meta-analysis of histopathological features of primary colorectal cancers that predict lymph node metastases. *Journal of Gastrointestinal Surgery, 16*(5), 1019-1028.
- 23: Zlobec, I., & Lugli, A. (2010). Epithelial mesenchymal transition and tumor budding in aggressive colorectal cancer: tumor budding as oncotarget. *Oncotarget, 1*(7), 651-661.
- 24: Nagtegaal, I. D., Marijnen, C. A., Kranenbarg, E. K., van de Velde, C. J., van Krieken, J. H. J., & Pathology Review Committee the Cooperative Clinical Investigators. (2002). Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *The American journal of surgical pathology, 26*(3), 350-357.
- 25: Ratto, C., Sofo, L., Ippoliti, M., Merico, M., Bossola, M., Vecchio, F. M., & Crucitti, F. (1999). Accurate lymph-node detection in colorectal specimens resected for cancer is of prognostic significance. *Diseases of the colon & rectum, 42*(2), 143-154.
- 26: Mejia, A., Schulz, S., Hyslop, T., Weinberg, D. S., & Waldman, S. A. (2012). Molecular staging individualizing cancer management. *Journal of surgical oncology, 105*(5), 468-474.
- 27: Nicastrì, D. G., Doucette, J. T., Godfrey, T. E., & Hughes, S. J. (2007). Is occult lymph node disease in colorectal cancer patients clinically significant?: a review of the relevant literature. *The Journal of Molecular Diagnostics, 9*(5), 563-571.
- 28: Horvat, M., Potočnik, U., Repnik, K., Kavalar, R., & Štabuc, B. (2016). Single Nucleotide Polymorphisms as Prognostic and Predictive Factors of Adjuvant Chemotherapy in Colorectal Cancer of Stages I and II. *Gastroenterology research and practice, 2016*.
- 29: National Cancer Institute. SEER: Cancer Stat Fact Sheets <http://seer.cancer.gov/statfacts/>