



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y  
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**FACTORES CLÍNICO-PATOLÓGICOS PRONÓSTICOS  
EN ADENOCARCINOMA DE COLON**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL:

**TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA**

EN:

**ANATOMÍA PATOLÓGICA**

PRESENTA:

**DR. JUAN JOSÉ ANDRADE ROJAS**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DR. ARMANDO GAMBOA DOMÍNGUEZ**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.**

**ENERO DE 2023**



**PAT-4407-22-23-1**



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y  
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**



PAT-4407-22-23-1

**FACTORES CLÍNICO-PATOLÓGICOS PRONÓSTICOS EN ADENOCARCINOMA  
DE COLON**

Tesista

**Dr. Juan José Andrade Rojas**

**Médico residente de tercer año de Anatomía Patológica  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán**

Director de tesis

**Dr. Armando Gamboa Domínguez  
Profesor adjunto de la Especialidad  
Departamento de Patología**

Profesor titular

**Dr. Arturo Ángeles Ángeles  
Profesor titular de la Especialidad  
Departamento de Patología**

Director de Enseñanza

**Dr. José Alberto Ávila Funes  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán**

**CIUDAD DE MÉXICO, MARZO 2023**



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

CIUDAD DE MÉXICO, A 01 DE MARZO DE 2023  
NO. OFICIO MCONTROL-282/2023  
REG. CONBIOÉTICA-09-CEI-011-20160627

**DR. ARMANDO GAMBOA DOMINGUEZ**  
INVESTIGADOR PRINCIPAL  
DEPTO. DE PATOLOGÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN, SALVADOR ZUBIRÁN  
VASCO DE QUIROGA No. 15, COL. SECCIÓN XVI,  
CP 14080, ALCALDIA TLALPAN, CDMX  
**P R E S E N T E**

Por este medio, nos permitimos informarle que el *Comité de Investigación*, así como el *Comité de Ética en Investigación* del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, han revisado y aprobado el Protocolo de Investigación Clínica, titulado:

**"Factores clínico-patológicos pronósticos en adenocarcinoma de colon"**

Versión marzo 2023

REF. 4407

La vigencia de la aprobación termina el día 01 de marzo de 2024. Si la duración del estudio es mayor tendrá que solicitar la re-aprobación anual del mismo, informando sobre los avances y resultados parciales de su investigación e incluyendo todos los datos sobresalientes y conclusiones.

POR FAVOR CUANDO TERMINE EL PROTOCOLO DEBERÁ ENVIAR CARTA DE AVISO DE CONCLUSIÓN.

Sin más por el momento, quedamos de Usted.

**DR. CARLOS A. HINOJOSA BECERRIL**  
PRESIDENTE  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

ATENTAMENTE,

**DR. SERGIO C. HERNÁNDEZ JIMÉNEZ**  
PRESIDENTE  
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

c.c.p. Dr. Carlos A. Hinojosa Becerril, Encargado de la Atención y Despacho de los asuntos de la Dirección de Investigación.

CAHB/SHJ/MRG

Avenida Vasco de Quiroga No. 15 Colonia Belisario Domínguez Sección XVI Alcaldía Tlalpan  
C.P. 14080 Ciudad de México Tel. 55 54 87 09 00 www.incmnsz.mx



## TABLA DE CONTENIDOS

<b>1. Resumen</b>	8
<b>2. Introducción</b>	10
<b>3. Marco teórico</b>	11
<b>3.1 Adenocarcinoma de colon</b>	11
<b>3.2 Epidemiología</b>	11
<b>3.3 Etiología</b>	11
<b>3.4 Patogénesis</b>	12
<b>3.5 Características clínicas</b>	13
<b>3.6 Hallazgos macroscópicos</b>	13
<b>3.7 Histopatología</b>	14
<b>3.8 Clasificación</b>	15
<b>3.9 Factores pronósticos</b>	15
<b>3.10 Clasificación y diagnóstico molecular</b>	17
<b>3.11 Etapificación</b>	17
<b>3.12 Tratamiento</b>	17
<b>3.13 Pronóstico y biomarcadores predictivos</b>	18
<b>4. Justificación</b>	19
<b>5. Planteamiento del problema</b>	20
<b>6. Preguntas de investigación</b>	21
<b>7. Objetivos</b>	22
<b>8. Metodología</b>	23
<b>8.1 Diseño del estudio y lugar de trabajo</b>	23
<b>8.2 Selección y tamaño de la muestra</b>	23
<b>8.3 Criterios de selección</b>	24
<b>8.4 Variables</b>	25
<b>8.5 Operacionalización de variables</b>	25
<b>8.6 Procedimientos</b>	28
<b>8.7 Análisis estadístico</b>	29
<b>8.8 Aspectos éticos</b>	29
<b>8.9 Recursos, financiamiento y factibilidad</b>	30
<b>9. Resultados</b>	32
<b>10. Discusión</b>	58

<b>11. Conclusiones y recomendaciones .....</b>	<b>61</b>
<b>12. Referencias bibliográficas .....</b>	<b>62</b>
<b>13. Bibliografía: .....</b>	<b>69</b>
<b>14. Anexos.....</b>	<b>70</b>
<b>Anexo 1: Instrumento de recolección de datos .....</b>	<b>70</b>
<b>Anexo 2: Cronograma de actividades .....</b>	<b>73</b>

## **DATOS DE IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES**

### **Dr. Armando Gamboa Domínguez**

Médico especialista en Anatomía Patológica, Jefe del Departamento de Patología

Adscripción: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Número de empleado: 7094

Dirección: Vasco de Quiroga 15, Belisario Domínguez Secc 16, Tlalpan, 14080

Ciudad de México, CDMX

Teléfono: 55 54 87 09 00 ext. 7128

Teléfono celular: 55 39 66 69 85

Correo electrónico: [armando.gamboad@incmnsz.mx](mailto:armando.gamboad@incmnsz.mx)

## **TESISTA**

### **Dr. Juan José Andrade Rojas**

Médico residente del curso de Especialización en Anatomía Patológica

Adscripción: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Número de empleado: 723316

Dirección: Vasco de Quiroga 15, Belisario Domínguez Secc 16, Tlalpan, 14080

Ciudad de México, CDMX

Teléfono: 55 54 87 09 00 ext. 7128

Teléfono celular: 55 27 20 36 57

Correo electrónico: [jjandraderojas@gmail.com](mailto:jjandraderojas@gmail.com)

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

ACC: adenocarcinoma de colon

AJCC: American Joint Committee on Cancer

UICC: Union Internationale Contre le Cancer

T: extensión del tumor primario

N: número de ganglios linfáticos regionales involucrados por la neoplasia

M: presencia de metástasis a distancia

TNM: sistema tumor/nódulo/metástasis

EC: etapa clínica

PAF: poliposis adenomatosa familiar

MSI: inestabilidad microsatelital

INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



## “FACTORES CLÍNICO-PATOLÓGICOS PRONÓSTICO EN ADENOCARCINOMA DE COLON”

### 1. Resumen

#### **Introducción:**

El adenocarcinoma de colon es una neoplasia epitelial maligna que se origina en el intestino grueso, representan el 98% de las neoplasias malignas del colon. Determinar los factores clínico-patológicos relacionados con sobrevida y recurrencia es de utilidad tanto para la panificación terapéutica como para el seguimiento del paciente.

#### **Pregunta de investigación:**

¿Cuáles son los hallazgos clínico-patológicos que influyen en la sobrevida y recurrencia a 5 años en pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de colon?

#### **Objetivo:**

Identificar las variables clínico-patológicas que influyen en la sobrevida y recurrencia a 5 años de pacientes diagnosticados con adenocarcinoma de colon.

#### **Metodología:**

Se diseñó un estudio retrospectivo para analizar los casos de adenocarcinoma de colon resecaos y confirmados histológicamente en el INCMNSZ entre los años 2000 a 2017 y que posean información clínica de seguimiento de al menos 5 años relacionada con sobrevida y recurrencia desde el diagnóstico. La asociación entre las variables clínico-patológicas (edad, sexo, nivel de invasión, invasión linfovascular, número de ganglios con metástasis, entre otras) y las variables de tiempo hasta el evento (sobrevida y recurrencia a 5 años) fueron evaluadas mediante la prueba de Long-rank, estableciendo curvas de supervivencia según el método de Kaplan-Meir.

#### **Resultados:**

Se evaluaron 298 casos con diagnóstico de adenocarcinoma de colon en muestras de resección quirúrgica entre los años 2000 a 2017, de los cuales 178 contaron con material evaluable y cumplieron con los criterios de inclusión, 108 hombres (60.7%), 70 mujeres (39.3%) con una media de edad al diagnóstico de 59 años. Tras el análisis multivariado se encontró relación con supervivencia y recurrencia para el tipo histológico ( $p=0.004$ ;  $p=0.0001$ ), grado histológico ( $p=0.012$ ;  $p=0.0001$ ), número de ganglios involucrados por el tumor ( $p=0.047$ ;  $p=0.0001$ ) y la etapa clínica ( $p=0.001$ ;  $p=0.0001$ ). Las que se relacionaron

solo con la supervivencia fueron perforación del tumor ( $p=0.023$ ), lesión precursora ( $p=0.031$ ), estado de las proteínas de reparación del ADN ( $p=0.019$ ) y presencia de metástasis ( $p=0.002$ ). Las variables asociadas únicamente a recurrencia fueron invasión vascular ( $p=0.029$ ), invasión perineural ( $p=0.0001$ ), depósitos tumorales ( $p=0.002$ ) y la quimioterapia adyuvante ( $p=0.0001$ ). No se encontró relación con supervivencia ni recurrencia en el caso de la invasión linfática ( $p=0.222$ ;  $p=0.075$ ), márgenes de resección ( $p=0.709$ ;  $p=0.644$ ) y la extensión del tumor ( $p=0.760$ ;  $p=0.122$ ).

### **Conclusiones:**

Las características histológicas del adenocarcinoma de colon se asocian con la supervivencia y/o recurrencia. Su determinación puede ser una herramienta auxiliar al sistema TNM en la toma de decisiones del tratamiento y vigilancia de los pacientes.

## **2. Introducción**

El adenocarcinoma de colon (ACC) es una neoplasia epitelial maligna que se origina en el intestino grueso y representa el 98% de las neoplasias malignas del colon. Con fines de pronóstico y tratamiento el American Joint Committee on Cancer / Union Internationale Contre le Cancer (AJCC/UICC) desarrolló una clasificación basada en las características del tumor. Las tres principales variables son el tamaño/extensión del tumor primario (T), el número de ganglios linfáticos regionales involucrados por la neoplasia (N) y la presencia de metástasis a distancia (M), por lo que se lo ha denominado sistema TNM.

Una vez determinados estos valores se asigna una etapa clínica (EC) desde la cual se planifica el tratamiento y se asigna una probabilidad de recurrencia y supervivencia a cada paciente. Sin embargo, la capacidad pronóstica de este sistema es limitada y los resultados varían entre pacientes incluso si tienen la misma EC o TNM (1,2), resaltando las limitaciones de este sistema y la necesidad de generar datos propios que respondan a las necesidades locales de cada institución.

Con el propósito de tener más datos predictores, se han evaluado varias características histológicas del ACC como lesiones precursoras, grado histológico, invasión linfovascular, invasión perineural, número de depósitos tumorales entre otras. La literatura actual ha resaltado la importancia de estas variables como herramienta complementaria al sistema TNM en la toma de decisiones, por lo que la generación de información propia sobre la prevalencia y asociación de estas con la supervivencia y recurrencia en pacientes con ACC pueden ser de gran utilidad.

### **3. Marco teórico**

#### **3.1 Adenocarcinoma de colon**

El ACC es una neoplasia epitelial maligna que se origina en el intestino grueso, representan el 98% de las neoplasias malignas del colon y pueden presentar una diferenciación glandular o mucinosa (3). Sus vías principales de presentación son la inestabilidad cromosómica (70-80%) y la vía de inestabilidad microsatelital (10-15%) (4).

Según su subtipo histológico se clasifican en adenocarcinoma serrado, adenocarcinoma tipo adenoma, adenocarcinoma micropapilar, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma poco cohesivo, carcinoma en anillo de sello, adenocarcinoma medular, carcinoma adenoescamoso, carcinoma indiferenciado y carcinoma con componente sarcomatoso. Por su localización se dividen en 3 grupos: carcinomas del colon derecho o proximal (ciego, colon ascendente y transversal), carcinomas del colon izquierdo (localizados entre el ángulo esplénico y el sigmoides) y los carcinoma rectales (3).

#### **3.2 Epidemiología**

A nivel mundial el ACC es el tercero más común en población general, el segundo en mujeres y el tercero en hombres. En el 2020 su incidencia fue cercana a 1.94 millones, constituyendo la segunda causa de muerte por cáncer con un estimado de 935 mil defunciones al año (5).

La tasa de supervivencia a 5 años es del 90% en casos diagnosticados en etapa temprana, la cual se reduce al 13% en etapa tardía. Con su incidencia en aumento, se espera que durante los próximos 15 años el número de casos crezca en un 60%, llegando a los 2.2 millones (6).

En México representa el segundo más común en hombres y el cuarto en mujeres, con 14901 casos nuevos en el 2020. En el periodo comprendido entre el 2000-2020 el número de defunciones pasó de 2622 a 7755 (7). Su distribución por sexo es similar tanto en incidencia como mortalidad, con un 53% en hombres y un 43% en mujeres para ambas variables y su frecuencia se acelera a partir de los 50-55 años, por lo que algunos autores recomiendan realizar pruebas regulares de detección de ACC a partir de los 45 años (6).

#### **3.3 Etiología**

Los factores más estudiados en el desarrollo de ACC son los cambios en el estilo de vida, la predisposición genética y la inflamación crónica a nivel intestinal.

El aumento en su incidencia ha sido consistentemente relacionado con hábitos alimenticios típicos de países desarrollados, como son el alto consumo de carne roja y procesada, el consumo de alcohol y grasas. Los factores relacionados con la disminución del riesgo son el consumo de fibra dietética, productos lácteos, el aumento de la actividad física, el uso prolongado de antiinflamatorios no esteroideos y la terapia de reemplazo hormonal en mujeres (8,9).

Dependiendo del tipo de mutación, las alteraciones genéticas pueden ser un factor de riesgo importante en el desarrollo de ACC. En el caso de pacientes con poliposis adenomatosa familiar (PAF) el riesgo puede aumentar hasta un 100%. El riesgo aumenta hasta el 70% en el caso de poliposis asociada a mutaciones en los genes MUTYH, POLD1, POLE, SMAD4 o BMPR1A. Las alteraciones en proteínas de reparación de ADN presentan un riesgo de hasta el 50% de desarrollar cáncer de colon (3).

Finalmente, la inflamación crónica intestinal es otro de los factores de riesgo bien establecidos en el desarrollo de cáncer colorectal. Entidades como Enfermedad de Chron y la Colitis Ulcerativa Crónica Idiopática se asocian a la progresión a displasia, con un aumento en el riesgo de cáncer del 2% tras 10 años de diagnóstico, 8.5% a los 20 años y del 17.8% a los 30 años (10). Otros factores de riesgo poco comunes son la exposición a radiación pélvica, ureterosigmoidostomía, acromegalia y fibrosis quística (3).

### 3.4 Patogénesis

La mayor parte de los ACC se desarrolla por medio de la secuencia clásica de patogénesis de adenoma-carcinoma, mientras que una minoría de casos evoluciona a través de la vía hipermutante. Esto implica la acumulación gradual de anomalías genéticas y epigenéticas de células madre epiteliales normales hacia células tumorales. Los mecanismos moleculares subyacentes son principalmente tres (3,11):

- **Inestabilidad cromosómica:** altos niveles de alteraciones en el número de copias somáticas (SCNA) del ADN, con amplificaciones y deleciones en el ADN.
- **Inestabilidad de microsatélites:** alta tasa de mutación debido a reparación defectuosa del ADN.
- **Defectos en la polimerasa:** alta tasa de corrección anómala del ADN que afecta a un gran número de genes.

Los cambios más frecuentes en la vía de progresión adenoma-carcinoma colorrectal son APC, KRAS, TP53, SMAD4. Las alteraciones en APC se encuentran en aproximadamente el 80% de los casos y suelen ocurrir de manera temprana en la secuencia, probablemente iniciando la formación de adenomas y reduciendo la capacidad de degradar a B-catenina, lo cual resulta en su acumulación y posterior señalización anómala a través de la vía WNT. Las

mutaciones en KRAS, presentes en el 40% de adenomas, activan la oncoproteína KRAS al reducir su actividad enzimática GTPasa, bloqueando el estado activo del ligando de la proteína GTP y activando la vía de supresión de la apoptosis de PI3K. En el caso de SMAD4, su inactivación se produce por delección de una gran parte del cromosoma 18q o, con menor frecuencia, por mutación. Esto conlleva a la reducción de la señalización de la vía inhibidora de TGF-B. El gen TP53 se encuentra mutado en el 60% de los cánceres, evento que se relaciona con la etapa tardía de la transición adenoma-carcinoma en los casos esporádicos, mientras que ocurre de manera temprana en la carcinogénesis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal (3,12).

### 3.5 Características clínicas

Algunos síntomas comunes incluyen cambios en hábitos intestinales, dolor abdominal, anemia y hematoquecia. De manera tradicional se ha descrito que los tumores del lado derecho causan debilidad, fatiga y anemia, mientras que los ubicados en el izquierdo se asocian sobre todo con cambios en los hábitos intestinales, incluyendo diarrea o estreñimiento (13).

Debido a la introducción del cribado poblacional, un número cada vez mayor de pacientes se presenta asintomático al diagnóstico. Mediante la evaluación endoscópica es posible la visualización del tumor y de las lesiones precursoras, pudiendo obtenerse fragmentos de tejido para el diagnóstico microscópico e incluso realizar biopsias excisionales completas de las lesiones tempranas mediante polipectomía o mucosectomía (13,14).

El principal uso de los estudios de imagen es el de la etapificación. En el caso de la profundidad del tumor se puede evaluar mediante la ecografía endorrectal (15). La resonancia magnética es de utilidad en lesiones avanzadas con el fin de determinar la relación del tumor con la fascia mesorrectal (16). La tomografía por emisión de positrones es particularmente útil para identificar metástasis a distancia antes de realizar una cirugía extensa (17). En el caso de los ganglios linfáticos no existe un estudio de imagen que pueda evaluarlos con la precisión suficiente (18).

### 3.6 Hallazgos macroscópicos

El ACC, según sus características macroscópicas, puede ser clasificado en cuatro categorías generales:

- **Tumor polipoide exofítico:** son más comunes en el ciego y no suelen dar síntomas obstructivos, por lo que con frecuencia suelen ser voluminosos antes de dar síntomas.

- **Tumor ulcerado infiltrante:** presentan bordes irregulares con área central excavada ulcerada, que con frecuencia se extiende hacia las capas profundas de la pared intestinal.
- **Tumor constrictivo y anular:** se caracterizan por estrechar la luz intestinal, produciendo síntomas obstructivos con frecuencia. En los estudios de imagen contrastado es característico el signo de la “mordida de manzana”.
- **Tumor difuso:** son análogos a la linitis plástica del estómago y muestran lesiones difusas aplanadas con engrosamiento de la pared colónica, implicando inicialmente a la mucosa y luego a toda la pared intestinal.

### 3.7 Histopatología

La característica definitoria del adenocarcinoma colorectal es la invasión a través de la muscular de mucosa hacia la submucosa. La OMS ha desarrollado una clasificación histológica con características clínicas y moleculares específicas.

- **Adenocarcinoma mucinoso:** se designa de esta manera si >50% de la lesión está compuesta por mucina extracelular y que contiene epitelio maligno evidente ya sea en grupos, capas o células tumorales individuales dispersas, incluyendo células en anillo de sello. La prevalencia de este subtipo varía entre el 5 al 20% de casos, siendo el más común. Su pronóstico es similar al adenocarcinoma no especificado, aunque se ha reportado que en caso de metástasis su comportamiento podría ser más agresivo (20). No se ha demostrado un valor pronóstico en el caso de inestabilidad microsatelital (MSI), por lo que su clasificación se basa en la formación glandular y la maduración epitelial (21). En el caso de que las áreas con mucina sean <50% se lo clasifica como componente mucinoso.
- **Carcinoma de células en anillo de sello:** se designa con este término si el carcinoma presenta >50% de células tumorales con mucina intracitoplasmática prominente, desplazando y moldeando al núcleo. Su prevalencia es cercana al 1%, con predilección por el colon derecho (22). Este subtipo se asocia a mal pronóstico y suele diagnosticarse en etapas avanzadas, con desarrollo temprano de metástasis (23). Presenta una alta incidencia de MSI y fuerte asociación con síndrome de Lynch (24). Se designa como componente de células en anillo de sello en el caso de que esta característica sea <50%.
- **Carcinoma medular:** se caracteriza por láminas de células neoplásicas con núcleos vesiculares, nucleolos prominentes y abundante citoplasma eosinofílico, presentando una infiltración prominente de linfocitos y neutrófilos. Su prevalencia se estima en 4%. Se asocia con buen pronóstico, presencia de MSI frecuente y mutaciones BRAF (25). Por inmunohistoquímica muestra una marcación aberrante con pérdida de expresión para CDX2 y CK20 (26).

- **Adenocarcinoma serrado:** recibe esta definición por su similitud con los pólipos serrados, pudiendo acompañarse de áreas mucinosas. Se caracteriza por tener una relación N:C baja y representa entre el 10-15% de todos los adenocarcinomas de colon (27).
- **Adenocarcinoma micropapilar:** se caracteriza por  $\geq 5\%$  de áreas con pequeños grupos de células neoplásicas dentro de espacios de estroma que imitan canales vasculares. Su incidencia es de aproximadamente el 5%. Presenta un alto riesgo de metástasis hacia ganglios linfáticos y con frecuencia se asocia a factores de mal pronóstico como invasión linfática, invasión vascular extramural e invasión perineural (28,29).
- **Adenocarcinoma tipo adenoma:** es definido como un adenocarcinoma con  $\geq 50\%$  de áreas invasivas con morfología similar a vellosidades, manteniendo un aspecto de bajo grado. Su prevalencia es del 3-9%. Se caracteriza por lo heterogéneo del componente invasivo en biopsias pequeñas dificultando el diagnóstico, junto con una alta tasa de mutación en KRAS (30).
- **Carcinoma con componente sarcomatoide:** estos casos son definidos por la presencia de un componente indiferenciado de células fusiformes o con rasgos rabdoides. La pérdida de inmunotinción nuclear para SMARCB1 (INI1) es característica. Se asocian a mal pronóstico (31).
- **Carcinoma indiferenciado:** se trata de neoplasias sin evidencia morfológica, inmunohistoquímica y molecular de algún tipo de diferenciación más allá de tratarse de un tumor epitelial. La presencia de MSI es baja.

### 3.8 Clasificación

La formación glandular es la característica clave para la clasificación del ACC, categorizándolo como tumores de bajo grado aquellos con  $> 50\%$  de formación glandular (anteriormente bien y moderadamente diferenciados) y tumores de alto grado si esta variable es  $< 50\%$  (poco diferenciados). El componente invasivo donde se observa la formación de grupos poco diferenciados y brotes tumorales con transición epitelio mesénquima no debe tenerse en cuenta para clasificar al tumor, pero debe informarse por separado (32).

La gradificación mencionada aplica únicamente para los adenocarcinomas de tipo usual. Por definición el subtipo anillo de sello se considera de alto grado. Finalmente, el carcinoma medular se recomienda no clasificarlo como de bajo o alto grado, debido a que característicamente se asocian a buen pronóstico (33).

### 3.9 Factores pronósticos



A continuación, se mencionan las características histológicas que han demostrado tener valor pronóstico en diferentes meta-análisis:

- **Invasión linfática:** la presencia de células individuales o grupos de células tumorales en vasos linfáticos es un factor de riesgo para metástasis en ganglios linfáticos. La tinción de inmunohistoquímica para D2-40 puede ser útil para evidenciarla (34).
- **Invasión vascular:** se subdivide en intramural y extramural. La primera ocurre dentro de la pared intestinal, con una incidencia de entre el 4 al 40% y se asocia a mal pronóstico (35). La invasión extramural se da fuera de la pared intestinal y se asocia a un peor pronóstico que la intramural. La tinción de elastina es útil para su detección (36,37).
- **Invasión perineural:** es definida como la presencia de células neoplásicas rodeando al menos un tercio de la circunferencia de un nervio. Su incidencia es cercana al 20% y su frecuencia es mayor en etapas tumorales más altas, tumores rectales y ante la presencia de invasión vascular y linfática concomitante. Su valor pronóstico radica en la asociación con recurrencia local, recurrencia a distancia y disminución de la supervivencia (35).
- **Gemación tumoral:** se la define como células neoplásicas individuales o en grupos de hasta 4 células presentes en el margen invasivo del tumor. Según la cantidad de gemaciones se la gradifica en baja (0-4), intermedia (5-9), alta (10 o más) o no determinada. Una puntuación intermedia o alta se asocia a mal pronóstico y se considera como una manifestación de la transición epitelio-mesénquima (38-40).
- **Linfocitos infiltrantes del tumor:** la presencia de linfocitos entre las células neoplásicas y en la periferia del margen invasor se ha asociado con un mejor pronóstico (41). Aunque se ha establecido su asociación con MSI algunos estudios apuntan a que su resultado es independiente a esta (42). En el 2018 fue validado un sistema de puntuación de análisis digital que cuantifica el número de linfocitos CD3 y CD8, mostrando que una mayor cantidad de linfocitos CD8 positivos se asocia significativamente a un mejor pronóstico (43).
- **Márgenes de resección:** se define como margen al sitio de escisión de la pieza quirúrgica. En el caso de tumores ubicados en el colon se identifican márgenes de resección proximal y distal. El riesgo de recidiva aumenta cuando el tumor se encuentra cerca de los márgenes de resección, aunque este hallazgo es muy poco frecuente. Cuando el tumor se ubica en el recto se debe identificar, además, el margen de resección circunferencial, cuya positividad (distancia  $\leq 1$  mm entre el tumor y el borde de resección) se asocia con recidiva local y disminución en la supervivencia global (44).
- **Respuesta a la terapia:** la terapia neoadyuvante, ya sea radio o radioquimioterapia interfiere con los hallazgos histopatológicos. La respuesta tumoral puede variar entre completa hasta no detectable. Su clasificación se realiza evaluando el grado

de reducción del tumor, sin embargo, los sistemas propuestos al día de hoy carecen de reproducibilidad (45).

### 3.10 Clasificación y diagnóstico molecular

Desde una perspectiva molecular se han usado dos criterios para clasificar al ACC, uno genómico y otro transcriptómico. El primero lo clasifica en hipermutado y no-hipermutado, siendo consistente con las vías de MSI y de inestabilidad cromosómica, respectivamente. La segunda se basa en el perfil de expresión de ARN y propone cuatro subtipos moleculares: CMS1 (MSI, 14%), CMS2 (canónicos, 37%), CMS3 (metabólicos, 13%) y CMS4 (mesenquimal, 24%). Se añade, además, un grupo no clasificado con características mixtas (12%) que podría representar un fenotipo en transición o la heterogeneidad intratumoral (46).

### 3.11 Etapificación

Con fines de pronóstico y tratamiento el AJCC/UICC ha desarrollado una clasificación basada en las características del tumor. Las tres principales variables son el tamaño/extensión del tumor primario, el número de ganglios linfáticos regionales involucrados por la neoplasia y la presencia de metástasis a distancia, por lo que se lo ha denominado sistema TNM. Una vez determinados estos valores se asigna una etapa clínica desde la cual se planifica el tratamiento y se asigna una probabilidad de recurrencia y supervivencia a cada paciente. Adicionalmente, y con el propósito de tener más datos predictores, se han evaluado varias características histológicas del ACC como lesiones precursoras, grado histológico, invasión linfovascular, gemación tumoral, entre otras (1,2).

### 3.12 Tratamiento

- **Etapa clínica I:** la resección quirúrgica es la única maniobra terapéutica realizada. La quimioterapia adyuvante se indica en situaciones puntuales. En el caso de lesiones malignas polipoides la escisión (polipectomía) se considera curativa, ya que asocian un riesgo de metástasis ínfimo (47).
- **Etapa clínica II:** en esta categoría los pacientes pueden ser subdivididos en bajo y alto riesgo. La quimioterapia no suele estar incluida en el manejo de los casos con bajo riesgo. Se ofrece adyuvancia en los casos de alto riesgo, los cuales se definen por histología poco diferenciada, invasión perineural, linfática o vascular, obstrucción intestinal, perforación localizada, márgenes positivos o cualquier T4 (47).

- **Etapa clínica III:** la adyuvancia está recomendada en esta etapa y suele consistir en el uso de 5-fluorouracilo o capecitabina de manera individual o en combinación con anti-VEGF o anti EGFR (47).
- **Etapa clínica IV:** en esta etapa el beneficio de la adyuvancia está demostrado, usando combinaciones de 5-fluorouracilo o capecitabina con bevacizumab o cetuximab según el estado mutacional de KRAS (47).
- **Cáncer de recto etapa clínica II/III:** en estos casos el uso de terapia neoadyuvante está recomendada y se basa en radioquimioterapia preoperatoria. Además, se recomienda la escisión mesorrectal total y la quimioterapia adyuvante a base de fluoropirimidinas (47).

### 3.13 Pronóstico y biomarcadores predictivos

A continuación, se presentan los biomarcadores que son utilizados de manera rutinaria:

- **Genes RAS:** se trata de una familia de proteínas involucradas en la transducción de señales celulares. En esta familia los genes KRAS y NRAS tienen importancia terapéutica, por lo que se recomienda el análisis de los codones 12, 13, 59, 61, 117 y 146, ya que estos se relacionan con la resistencia a anticuerpos monoclonales dirigidos contra EGFR (48).
- **Oncogén BRAF:** las mutaciones en BRAF-V600E conllevan un pronóstico adverso y es útil para la exclusión del síndrome de Lynch. Además, las mutaciones RAS y BRAF son mutuamente excluyentes y la presencia de esta última no se beneficia de terapia anti-EGFR (49).
- **Inestabilidad de microsatélites:** esta alteración resulta de un mecanismo defectuoso en la reparación de desajustes del ADN que a su vez conduce a la predisposición de mutaciones. La presencia de MSI en los casos de BRAF no mutado confiere buen pronóstico, e independientemente del estado de BRAF la MSI reduce el beneficio de la quimioterapia basada en 5-fluorouracilo, mientras que en los casos con estabilidad de microsatélites y BRAF mutado el pronóstico es favorable (50). Por otro lado, se ha reportado que los ACC con MSI presentaron respuesta significativa a los inhibidores de PDL-1 en pacientes con fracaso a la terapia usual (51).

#### **4. Justificación**

El ACC es uno de los principales problemas de salud pública en México y el mundo, con miles de pacientes tratados con diversos procedimientos según la etapa clínica en la que son clasificados. La quimioterapia, por ejemplo, está indicada en la etapa clínica III, sin embargo, del total de pacientes que la reciben solo el 20% se beneficia de ella, con el 80% sometidos a un tratamiento tóxico innecesario.

Debido a esto, múltiples estudios han abordado la necesidad de evaluar diferentes características histológicas y estudiar su asociación con la supervivencia y recurrencia. En el caso de México, los estudios que abordan esta temática son limitados y no existen datos al respecto de muchas de estas variables. Este estudio pretende caracterizar a una serie de pacientes mexicanos tratados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) y responder a estas interrogantes. Además, se pretende construir una base para estudios posteriores que busquen resolver las hipótesis que de este estudio se generen.

## **5. Planteamiento del problema**

El ACC es el tercero más frecuente a nivel mundial. Su incidencia anual es de 1.94 millones, constituyendo la segunda causa de muerte por cáncer (5). En México se diagnostican cerca de 15 mil casos nuevos al año y en el periodo comprendido entre el 2000 al 2020 las defunciones pasaron de 2622 a 7755, siendo el subtipo de cáncer con la tasa más rápida de crecimiento (7).

Con el fin estimar el pronóstico y decidir el tratamiento la AJCC desarrolló el sistema tumor/nódulo/metástasis (TNM) que clasifica a los pacientes en base a las características de la neoplasia. Sin embargo, la evidencia muestra que muchos pacientes clasificados en la misma categoría tienen resultados marcadamente diferentes, lo que pone en duda la capacidad predictiva y de planificación del tratamiento de este sistema (52,53). Ante esto, es imperativo explorar otras variables que influyen en el pronóstico y tratamiento de los pacientes con ACC con el fin de generar información que permita predecir el pronóstico y elegir el tratamiento más adecuado.

## **6. Preguntas de investigación**

### **Pregunta de investigación:**

¿Cuáles son los hallazgos clínico-patológicos que influyen en la sobrevida y recurrencia a 5 años en pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de colon?

### **Hipótesis alternativa:**

Existe asociación entre los hallazgos clínico-patológicas y la sobrevida y recurrencia a 5 años.

## **7. Objetivos**

### **Objetivo Principal Único:**

Identificar las variables clínico-patológicas que influyen en la sobrevida y recurrencia a 5 años de pacientes diagnosticados con adenocarcinoma de colon.

### **Objetivo exploratorio:**

Conocer la frecuencia y curvas de sobrevida de pacientes con adenocarcinoma de colon según la etapa clínica en la que fueron diagnosticados.

## 8. Metodología

### 8.1 Diseño del estudio y lugar de trabajo

**Diseño del estudio:** estudio retrospectivo longitudinal descriptivo.

**Universo del estudio:** pacientes con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de colon en el periodo 2000 a 2017

**Lugar en donde se realizará el protocolo:** Departamento de Patología del INCMNSZ

**Duración del estudio:** un año

### 8.2 Selección y tamaño de la muestra

La selección de la muestra se realizó del total disponible. Se revisó la base de datos del Departamento de Patología del INCMNSZ en búsqueda de casos con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de colon entre los años 2000 a 2017. Se recopilaron los casos que contaban con bloque de parafina y laminillas. Posteriormente se examinaron sus características histológicas y se registraron los hallazgos morfológicos según el sistema de reporte para ACC del College of American Pathologists (CAP) (Ver Anexo 1), así como los datos clínicos pertinentes a cada caso.

Para el cálculo de la muestra se siguieron las recomendaciones metodológicas para análisis de supervivencia o tiempo hasta el evento (54). Se consideró una incidencia del 30% basándose en hallazgos de estudios anteriores (52), con una potencia del 95%. La fórmula utilizada fue:

$$n = 2 \left\{ \frac{\left[ Z_{1-\alpha/2} * \sqrt{\bar{p} * \bar{q} * \left(1 + \frac{1}{k}\right)} + Z_{1-\beta} * \sqrt{p_1 * q_1 + \left(\frac{p_2 * q_2}{k}\right)} \right]^2}{\Delta^2} \right\}$$

En donde:

$Z$  (valor crítico dado  $\alpha$  o  $\beta$ ) = 1.96

$\alpha$  (probabilidad de error tipo 1) = 0.05

$\beta$  (probabilidad de error tipo 2) = 0.2

$\bar{p}$  (proporción de individuos con la característica en estudio) = 0.5

$\bar{q}$  (proporción de individuos sin la característica en estudio) = 0.5



$p_1$  (proporción de incidencia en el grupo 1) = 0.3

$p_2$  (proporción de incidencia en el grupo 2) = 0.7

$\Delta (p_2 - p_1) = 0.4$

$k$  (razón del tamaño muestral para  $p_2 - p_1$ ) = 1

Remplazando estos valores obtenemos:

$$n = 2 \left\{ \frac{\left[ 1.96 * \sqrt{0.5 * 0.5 * \left(1 + \frac{1}{1}\right)} + 1.94 * \sqrt{0.3 * 0.7 + \left(\frac{0.7 * 0.3}{1}\right)} \right]^2}{0.4^2} \right\}$$

$$n = 2 \frac{6.08}{0.16}$$

$$n = 76$$

**Tamaño de la muestra:** 178 casos

**Tipo de muestra:** no probabilístico

### 8.3 Criterios de selección

#### Criterios de inclusión:

- Casos que cuenten con tejido colónico (resección) con diagnóstico de ACC.
- Casos que cuenten con información clínica completa de la evolución, tratamiento, situación actual, desenlace y/o muerte.

#### Criterios de exclusión:

- Casos que no cuenten con adecuado seguimiento clínico o registro de información relacionada con sobrevida y recurrencia.
- Casos que hayan desarrollado una segunda neoplasia primaria dentro de los 5 años siguientes al diagnóstico de adenocarcinoma de colon.
- Casos con tejido insuficiente en laminillas que no permita evaluación adecuada.
- Casos que durante el proceso se dañe o pierda el tejido para su evaluación satisfactoria
- Casos que presenten artefactos por fijación o quemadura impidiendo su evaluación satisfactoria.

**Criterios de eliminación:**

- Casos con ausencia total de información clínica.

**8.4 Variables****Variables dependientes:**

- Grado histológico
- Perforación del tumor
- Invasión linfovascular
- Invasión perineural
- Número de brotes tumorales
- Lesión precursora
- Márgenes de resección
- Estabilidad de proteínas de reparación del ADN
- Extensión del tumor (T)
- Número de ganglios linfáticos con neoplasia (N)
- Metástasis a distancia (M)
- Etapa clínica
- Supervivencia
- Recurrencia

**Variables independientes:**

- Edad al diagnóstico
- Sexo
- Adenocarcinoma de colon

**Variables intervinientes:**

- Tratamiento

**8.5 Operacionalización de variables**

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>
<b>Edad al diagnóstico</b> Independiente	Tiempo entre el nacimiento a la presentación del evento.	Cuantitativa discreta.	Edad en años.

<b>Sexo</b> Independiente	Características biológicas que definen al ser humano como hombre o mujer	Cuantitativa dicotómica	1. Hombre 2. Mujer
<b>Grado histológico</b> Dependiente	Porcentaje de formación glandular	Cualitativa ordinal	1. Bien diferenciado (>95% de formación glandular) 2. Moderadamente diferenciado (50-95% de formación glandular) 3. Poco diferenciado (<50% de formación glandular) 4. Indiferenciado (sin formación glandular o mucinoso)
<b>Perforación del tumor</b> Dependiente	Solución de continuidad entre la luz intestinal y peritoneo visceral a través de la masa tumoral.	Cuantitativa dicotómica	1. Sí 2. No
<b>Invasión linfovascular</b> Dependiente	Presencia de células tumorales en estructuras vasculares pequeñas revestidas por endotelio sin presencia de capa de músculo liso o lámina elástica	Cuantitativa dicotómica	1. Sí 2. No
<b>Invasión perineural</b> Dependiente	Células tumorales rodeando estructuras nerviosas	Cuantitativa dicotómica	1. Sí 2. No

<b>Número de brotes tumorales</b> Dependiente	Células individuales o en grupos menores a 5 células en el frente tumoral	Cualitativa ordinal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bajo (0.4)</li> <li>2. Intermedio (5-9)</li> <li>3. Alto (10 o más)</li> <li>4. No determinado</li> </ol>
<b>Lesión precursora</b>	Tipo de pólipo en el cual se originó el adenocarcinoma	Cualitativa ordinal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. No identificado</li> <li>2. Adenoma tubular</li> <li>3. Adenoma vellosa</li> <li>4. Adenoma tubulovelloso</li> <li>5. Adenoma serrado tradicional</li> <li>6. Adenoma serrado sésil</li> <li>7. Pólipo hamartomatoso</li> <li>8. Otro</li> </ol>
<b>Márgenes de resección</b> Dependiente	Márgenes quirúrgicos involucrados por células neoplásicas	Cuantitativa dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sí</li> <li>2. No</li> </ol>
<b>Estabilidad de proteínas de reparación del ADN</b> Dependiente	Positividad nuclear para marcadores de inmunohistoquímica MSH1, PMS2, MSH2, MSH6	Cuantitativa dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sí</li> <li>2. No</li> </ol>
<b>Extensión del tumor</b> Dependiente	Profundidad de invasión del tumor evaluada microscópicamente	Cualitativa ordinal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. No invasión</li> <li>2. Lamina propia</li> <li>3. Submucosa</li> <li>4. Muscular propia</li> <li>5. Tejido pericolónico</li> <li>6. Peritoneo visceral</li> <li>7. Estructuras adyacentes</li> <li>8. No determinado</li> </ol>
<b>Número de ganglios linfáticos con neoplasia</b> Dependiente	Cantidad de ganglios linfáticos involucrados por células neoplásicas	Cuantitativa discreta.	Número de ganglios involucrados por el tumor

<b>Metástasis distancia</b> Dependiente	Evidencia de neoplasia en sitios diferentes al primario	Cuantitativa dicotómica	1. Sí 2. No
<b>Etapa clínica</b>	Estimación de la extensión del cáncer según su nivel de invasión a la pared, número de ganglios linfáticos involucrados y presencia de metástasis.	Cualitativa ordinal	1. I 2. IIA 3. IIB 4. IIIA 5. IIIB 6. IIIC 7. IVA 8. IVB
<b>Supervivencia</b> Dependiente	Periodo entre el diagnóstico histológico hasta la muerte del paciente	Cuantitativa dicotómica	1. Sí 2. No
<b>Recurrencia</b> Dependiente	Reaparición del cáncer después del tratamiento	Cuantitativa dicotómica	1. Sí 2. No

## 8.6 Procedimientos

Al tratarse de un estudio retrospectivo no se realizaron intervenciones ni maniobras en los pacientes. Tras analizar las bases de datos del Departamento de Patología se seleccionaron las laminillas y bloques de parafina de los casos con diagnóstico de ACC pertenecientes a pacientes del INCMNSZ en el periodo 2000 a 2017.

Con previa autorización del comité de ética correspondiente se revisaron las laminillas teñidas con hematoxilina y eosina (H&E) de cada caso bajo microscopía óptica, reevaluándose las siguientes características histológicas: grado histológico, invasión linfovascular, invasión perineural, número de brotes tumorales, lesión precursora, márgenes de resección, estabilidad de proteínas de reparación del ADN, extensión del tumor, número de ganglios linfáticos con neoplasia, entre otras.

Para la obtención de datos clínicos se revisó los expedientes electrónicos de cada paciente y se extrajo información relacionada con el momento del diagnóstico, evolución, sintomatología, comorbilidades, etapa clínica, tratamientos recibidos, recurrencia a 5 años y sobrevida a 5 años.

## 8.7 Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el Software Statistical Package for the Social Sciences para Windows, versión 25. Los resultados se analizaron a través de medidas de tendencia central y dispersión para describir a la población. Para la estadística descriptiva se usó la media aritmética como medida de tendencia central y la desviación estándar como medida de dispersión. En el caso de la estadística inferencial se utilizó un análisis univariado y multivariado para determinar la supervivencia a 5 años y recurrencia a 5 años en relación a factores histopatológicos, clínicos y de tratamiento relevantes utilizando la prueba de Log-rank para evaluarlos y el método de Kaplan-Meier para presentarlos. Para cada caso, los resultados fueron resumidos en tablas, diagramas y curvas de supervivencia.

## 8.8 Aspectos éticos

Los aspectos éticos de esta investigación se han establecido según los lineamientos y principios generales del **Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud** en su última reforma publicada en el 2014, dando cumplimiento al **artículo 13**, sustentando que prevalecerá el criterio de respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Apegándose al **artículo 14**, fracción I, justificando la investigación y posible contribución a la resolución de problemas de salud; fracción II, se fundamentará en hechos científicos; en el caso de la fracción IV, se solicitará al comité de ética la dispensa de consentimiento informado mediante una carta, al tratarse de un estudio retrospectivo sin riesgo; fracción VII, se someterá a la aprobación del Comité de Ética en Investigación de conformidad con lo dispuesto en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; y en la fracción VIII, el protocolo se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud.

De la misma forma, según el **artículo 16**, se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice, mediante un número de folio para cada participante, localizando en la hoja de recolección de datos, la cual será almacenada en una base de datos electrónica, dentro de una carpeta confidencial, en una computadora a la cual se logra ingresar mediante contraseña de seguridad del investigador responsable. Toda información será resguardada durante un tiempo de 5 años, posterior a lo cual será eliminada, con la finalidad de salvaguardar la confidencialidad de los participantes en el estudio.

Así mismo, en lo referente al **artículo 17** en la fracción I, se considera una investigación sin riesgo, aquellos que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectiva.

Este estudio estará alineado a las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos, elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas en colaboración con la Organización Mundial de la Salud en su última revisión del 2016, en base a las siguientes pautas: **pauta 1**, valor social y científico y respeto de los derechos, la justificación ética para realizar investigaciones relacionadas con la salud radica en la perspectiva de generar el conocimiento y los medios necesarios para proteger y promover la salud y los derechos de las personas, considerando que la presente investigación cuenta con valor social y científico necesario para generar información confiable y validada que permita alcanzar los objetivos; **pauta 4**, beneficios individuales y riesgos de una investigación, la cual sustenta que los beneficios individuales son mayores a los posibles riesgos, que se considera nulo en esta investigación por tratarse de un estudio retrospectivo; **pauta 10**, sobre modificaciones y dispensas del consentimiento informado, no se iniciará la investigación hasta no tener aprobación por parte del Comité de Ética en investigación, al cual se solicitará exención de consentimiento informado, al ser la población del estudio laminillas, bloques y expediente clínico de pacientes considerado sin riesgo para ellos; **pauta 12**, de la recolección, uso y almacenamiento de datos en una investigación en salud, se respetará la confidencialidad de datos, identificándose con números de folio y tratándose de expedientes clínicos, no se publicarán datos personales, estando solo a disposición del investigador responsable e investigador asociado. Toda información de esta investigación solamente estará a disposición del director de tesis y tesista.

**Aspectos de bioseguridad:** el presente estudio no presenta riesgo de bioseguridad.

## **8.9 Recursos, financiamiento y factibilidad**

### **Recursos humanos:**

#### **Tesista**

Dr. Juan José Andrade Rojas

Médico Residente del Curso de Especialización en Anatomía Patológica.

Tareas: protocolo de investigación, recolección y análisis de datos.

#### **Investigador responsable**

Dr. Armando Gamboa Domínguez

Tareas: coordinación en la elaboración del protocolo de investigación, otorgar acceso a la información requerida para dicho protocolo, análisis de datos.

**Recursos materiales:**

- Infraestructura del Departamento de Patología del INCMNSZ para realizar la base de datos, evaluación del material histopatológico, así como técnicas de histoquímica e inmunohistoquímica necesarias.
- Archivo de patología que resguarda bloques y laminillas.
- Sistema de resultados de patología SIPAM.
- Expediente clínico electrónico (So-Teci) y archivo general de expedientes.

**Recursos financieros:**

- Patrocinador: fondo departamental de apoyo a la investigación / apoyo a tesis de residente del Departamento de Patología del INCMNSZ.

**Factibilidad:**

El protocolo de investigación se considera factible, se cuenta con la población necesaria y el personal médico calificado para la evaluación histológica y de inmunohistoquímica de casos de adenocarcinoma de colon.



## 9. Resultados

Se evaluaron 298 casos con diagnóstico de adenocarcinoma de colon en muestras de resección quirúrgica entre los años 2000 a 2017, de los cuales se encontró material de 198 casos. Posteriormente se seleccionaron los casos que contaban con material suficiente para evaluación histológica, seguimiento clínico regular de al menos 5 años desde el diagnóstico y que cumplieran con los criterios de inclusión, teniendo un total de 178 casos. De los 20 casos eliminados 12 se debieron a falta de información clínica relacionada con sobrevida y/o recurrencia, 5 por ausencia total de información clínica y 3 debido al desarrollo de una segunda neoplasia primaria dentro de los 5 años siguiente al diagnóstico de CCR (Figura 1)

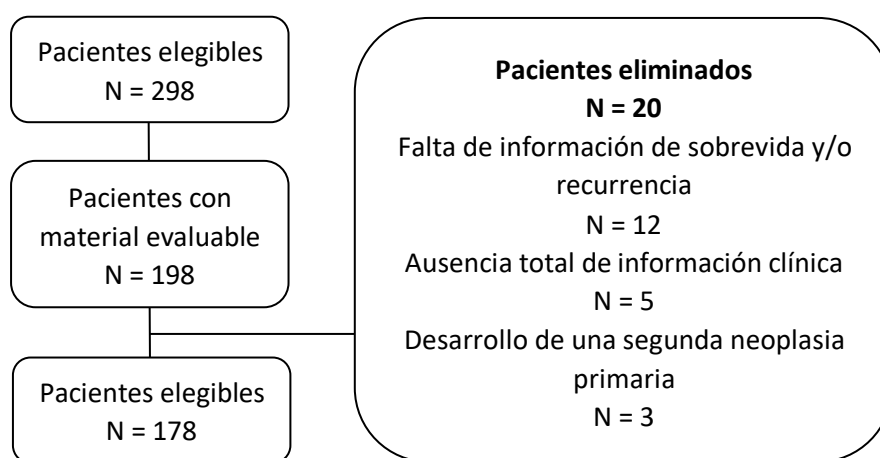


Figura 1: Diagrama CONSORT

De los 178 pacientes incluidos, 108 fueron hombres (60.7%) y 70 mujeres (39.3%), con una mediana de edad al diagnóstico de 59 años (rango de 25 – 95 años) con desviación estándar de 15.798. La mediana de edad para hombres fue de 58.5 años y de 60.5 años para mujeres. El sitio de tumor más frecuente fue el colon ascendente con 74 casos (41.6%), seguido de ciego (41 casos: 23%), colon sigmoides (41 casos: 23%), colon descendente (12 casos: 6.7%), colon transversal (8 casos: 4.5%), válvula ileocecal (1 caso: 0.6%) y ángulo esplénico (1 caso: 0.6%). En cuanto al tipo histológico 142 casos fueron clasificados como adenocarcinoma no especificado (79.8%), 27 como adenocarcinoma mucinoso (15.2%), 5 como carcinoma con células en anillo de sello (2.8%), 3 como carcinoma medular (1.7%) y 1 caso como carcinoma indiferenciado (0.6%). Con respecto al grado histológico 138 fueron moderadamente diferenciados o G2 (77.5%), 22 poco diferenciados o G3 (12.4%) y 18 bien diferenciados o G1 (10.1%) (Tabla 1).

### Distribución según sitio del tumor, tipo y grado histológico

		Frecuencia	Porcentaje
Sitio del tumor	Colon ascendente	74	41.6
	Ciego	41	23.0
	Colon sigmoides	41	23.0
	Colon descendente	12	6.7
	Colon transverso	8	4.5
	Válvula ileocecal	1	0.6
	Ángulo esplénico	1	0.6
	Total	178	100.0
Tipo histológico	Adenocarcinoma	142	79.8
	Adenocarcinoma mucinoso	27	15.2
	Carcinoma con células en anillo de sello	5	2.8
	Carcinoma medular	3	1.7
	Carcinoma desdiferenciado	1	0.6
	Total	178	100.0
Grado histológico	G2, moderadamente diferenciado	138	77.5
	G3, poco diferenciado	22	12.4
	G1, bien diferenciado	18	10.1
	Total	178	100.0

Tabla 1. Distribución según sitio del tumor, tipo y grado histológico.

La evaluación de la extensión del tumor determinó que 28 casos invadían la muscular propia (15.7%), 2 la submucosa (1.1%), 139 el tejido pericolónico (78.1%) y 9 estructuras adyacentes (5.1%). En el caso de la perforación del sitio del tumor se encontró 13 perforados (7.3%) y 165 no perforados (92.7%). Los casos con invasión vascular fueron 48 (27%) frente a 130 sin invasión (73%). La invasión linfática fue positiva en 57 casos (32%) y negativa en 121 (68%). Con respecto a la invasión perineural los casos positivos fueron 19 (10.7%) mientras que 159 (89.3%) fueron negativos (Tabla 2).

**Distribución según perforación, invasión vascular, linfática y perineural.**

		Frecuencia	Porcentaje
Perforación	Sí	13	7.3
	No	165	92.7
	Total	178	100.0
Invasión vascular	Sí	48	27.0
	No	130	73.0
	Total	178	100.0
Invasión linfática	Sí	57	32.0
	No	121	68.0
	Total	178	100.0
Invasión perineural	Sí	19	10.7
	No	159	89.3
	Total	178	100.0

Tabla 2. Distribución según perforación, invasión vascular, linfática y perineural

En el caso de la lesión precursora 21 (11.8%) fueron adenoma tubular, 9 (5.1%) adenoma tubulovelloso, 2 (1.1%) adenomas vellosos, 2 (1.1%) adenoma serrado sésil y en 144 casos (80.9%) no se demostró lesión precursora. El estado de los márgenes fue positivo sólo en 1 caso (0.6%) y negativo en los 177 (99.4%) restantes. Se encontraron depósitos tumorales en 21 (11.8%) de los casos, frente a 157 (88.2) negativos para esta variable (Tabla 3)

**Distribución según lesión precursora, estado de los márgenes y presencia de depósitos tumorales**

		Frecuencia	Porcentaje
Lesión precursora	Sin evidencia de lesión precursora	144	80.9
	Adenoma tubular	21	11.8
	Adenoma tubulovelloso	9	5.1
	Adenoma velloso	2	1.1
	Adenoma serrado sésil	2	1.1
	Total	178	100.0
Márgenes	Positivos	1	0.6
	Negativos	177	99.4
	Total	178	100.0
Depósitos tumorales	Sí	21	11.8
	No	157	88.2
	Total	178	100.0

Tabla 3. Distribución según lesión precursora, estado de los márgenes y presencia de depósitos tumorales

De los 178 casos se evaluó la estabilidad de proteínas de reparación en 32 de ellos, obteniendo 20 casos (11.2%) estables frente a 12 (6.7%) inestables. A su vez, de los 32 casos evaluados los estables representaron el 62.5% y los inestables el 37.5%. Los resultados para cada marcador fueron: 20 (11.2%) estables y 12 (6.7%) inestables para MLH1, 21 (11.8%) estables y 11 (6.2%) inestables para PMS2, 29 (16.3%) estables y 3 (1.7%) inestables tanto para MSH2 como para MSH6 (Tabla 4).

**Distribución según estabilidad de proteínas de reparación de ADN, MLH1, PMS2, MSH2 y MSH6**

		Frecuencia	Porcentaje
Estabilidad de proteínas de reparación de ADN	No valorado	146	82.0
	Estable	20	11.2
	Inestable	12	6.7
	Total	178	100.0
MLH1	No valorado	146	82.0
	Estable	20	11.2
	Inestable	12	6.7
	Total	178	100.0
PMS2	No valorado	146	82.0
	Estable	21	11.8
	Inestable	11	6.2
	Total	178	100.0
MSH2	No valorado	146	82.0
	Estable	29	16.3
	Inestable	3	1.7
	Total	178	100.0
MSH6	No valorado	146	82.0
	Estable	29	16.3
	Inestable	3	1.7
	Total	178	100.0

Tabla 4. Distribución según estabilidad de proteínas de reparación de ADN, MLH1, PMS2, MSH2 y MSH6.

En cuanto a la evaluación de las variables del sistema TNM, para T se encontró 2 casos (1.1%) en etapa pT1, 27 (15.2%) en pT2, 140 (78.7%) en pT3 y 9 (5.1%) en pT4. Los resultados para N fueron 116 casos (65.2) para pN0, 21 (11.8%) para pN1a, 13 (7.3%) para pN1b, 3 (1.7%) para pN1c, 14 (7.9%) para pN2a y 11 (6.2%) para pN2b. En el caso de M 175 (98.3%) fueron M0 y 3 (1.7%) M1. Con respecto al resultado final se contabilizó 15 casos (8.4) en EC-I, 81 (45.5%) en EC-IIA, 10 (5.6%) en etapa clínica EC-IIB, 7 (3.9%) en EC-IIC, 8 (4.5%) en EC-IIIA, 44 (24.7%) en EC-IIIB, 9 (5.1%) en EC-IIIC y 4 en EC-IVA (Tabla 5).

**Distribución según extensión del tumor (T), ganglios linfáticos involucrados por el tumor (N), presencia de metástasis (M) y etapa clínica (EC).**

		Frecuencia	Porcentaje
Extensión del tumor (T)	pT1	2	1.1
	pT2	27	15.2
	pT3	140	78.7
	pT4	9	5.1
	Total	178	100.0
Ganglios linfáticos involucrados por el tumor (N)	pN0	116	65.2
	pN1a	21	11.8
	pN1b	13	7.3
	pN1c	3	1.7
	pN2a	14	7.9
	pN2b	11	6.2
	Total	178	100.0
Metástasis (M)	M0	175	98.3
	M1	3	1.7
	Total	178	100.0
Etapa clínica (EC)	I	15	8.4
	IIA	81	45.5
	IIB	10	5.6
	IIC	7	3.9
	IIIA	8	4.5
	IIIB	44	24.7
	IIIC	9	5.1
	IVA	4	2.2
Total	178	100.0	

Tabla 5. Distribución según extensión del tumor (T), ganglios linfáticos involucrados por el tumor (N), presencia de metástasis (M) y etapa clínica.

Al cruzar la variable EC con la supervivencia, se observó que ésta fue menor en etapas avanzadas, con un 80% de supervivencia para EC-I y un 50% para EC-IVA (Tabla 6).

### Distribución de casos por etapa clínica según supervivencia

		¿SUPERVIVENCIA?				Total
		SI		NO		
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
<b>Etapa clínica</b>	I	12	80	3	20	15
	IIA	76	94	5	6	81
	IIB	7	70	3	30	10
	IIC	7	100	0	0	7
	IIIA	6	75	2	25	8
	IIIB	40	91	4	9	44
	IIIC	5	56	4	44	9
	IIVA	2	50	2	50	4
<b>Total</b>		155	87	23	13	178

Tabla 6. Distribución de casos por etapa clínica según supervivencia.

Al cruzar la variable EC con la recurrencia, se observó que ésta fue mayor en etapas avanzadas, con un 12% de recurrencia para EC-IIA y un 67% para EC-IIIC (Tabla 7).

### Distribución de casos por etapa clínica según supervivencia

		¿RECURRENCIA?				Total
		SI		NO		
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
<b>Etapa clínica</b>	I	0	0	15	100	15
	IIA	10	12	71	88	81
	IIB	4	40	6	60	10
	IIC	0	0	7	100	7
	IIIA	2	25	6	75	8
	IIIB	12	27	32	73	44
	IIIC	6	67	3	33	9
	IIVA	0	0	4	100	4
<b>Total</b>		34	19	144	81	178

Tabla 7. Distribución de casos por etapa clínica según recurrencia.

Del total de 178 casos, se registraron 29 (16.3%) defunciones. En la supervivencia se registraron 23 decesos (12.9%). Con respecto a la recurrencia se observaron 34 casos

(19.1%). Finalmente 65 casos (36.5%) mostraron haber recibido algún esquema de quimioterapia (Tabla 8).

**Distribución según defunción, supervivencia a 5 años, recurrencia a 5 años y quimioterapia.**

		Frecuencia	Porcentaje
Defunción	Sí	29	16.3
	No	149	83.7
	Total	178	100.0
Supervivencia a 5 años	Sí	155	87.1
	No	23	12.9
	Total	178	100.0
Recurrencia a 5 años	Sí	34	19.1
	No	144	80.9
	Total	178	100.0
Quimioterapia	Sí	65	36.5
	No	113	63.5
	Total	178	100.0

Tabla 8. Distribución según defunción, supervivencia a 5 años, recurrencia a 5 años y quimioterapia.

La media de supervivencia fue de 55 semanas (52 – 57 semanas), con un error estándar de 1.215 (Fig. 2). La media de supervivencia hasta la recurrencia fue de 52 semanas (50 – 55 semanas), con un error estándar de 1.358 (Fig. 3).



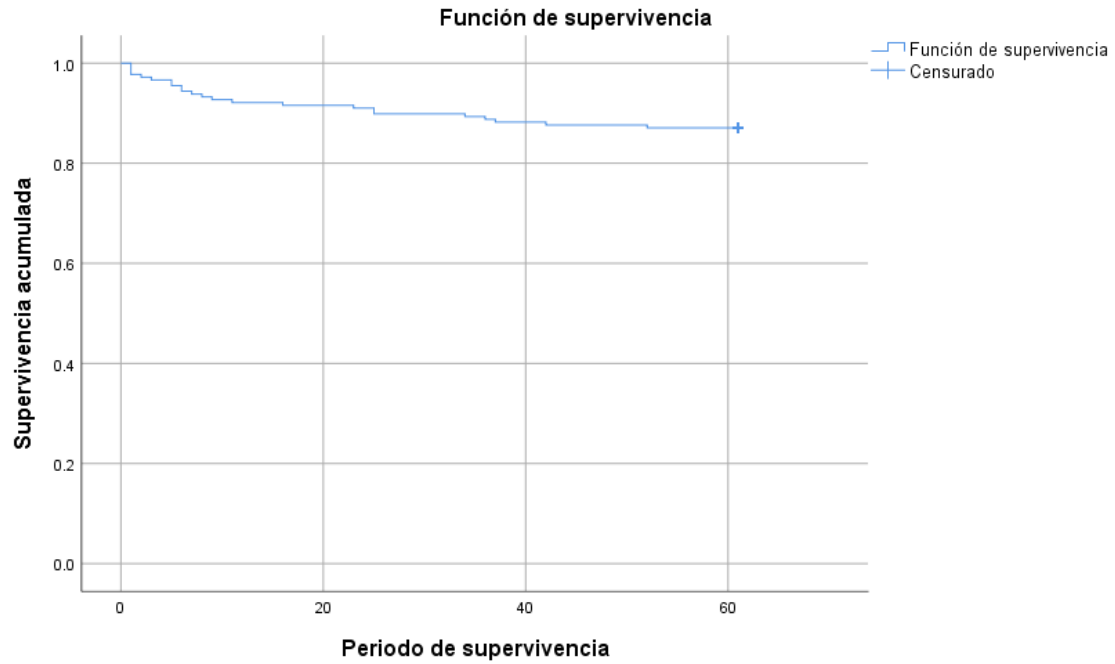


Figura 2. Supervivencia a 5 años.

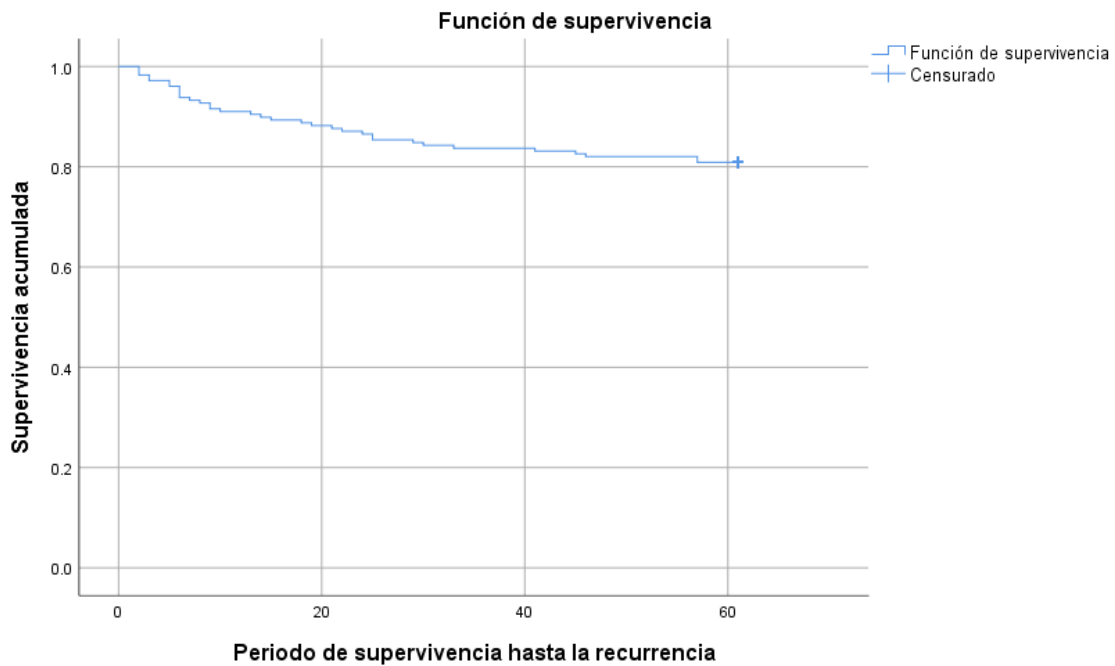


Figura 3. Recurrencia a 5 años.

En el análisis de supervivencia según el tipo histológico se obtuvo un Log-Rank de 15.206, con una  $p = 0.004$  (Figura 4). Con respecto a la recurrencia según el tipo histológico se evidenció un Log-Rank de 24.206, con una  $p = 0.0001$  (Figura 5).

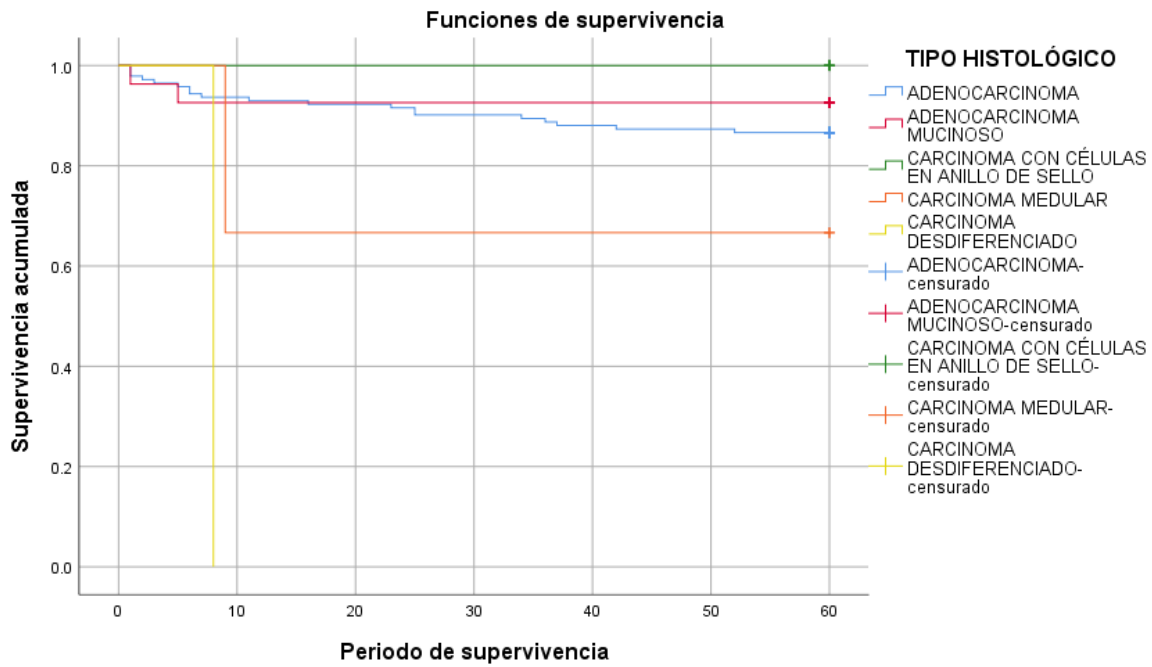


Figura 4. Supervivencia a 5 años según tipo histológico.

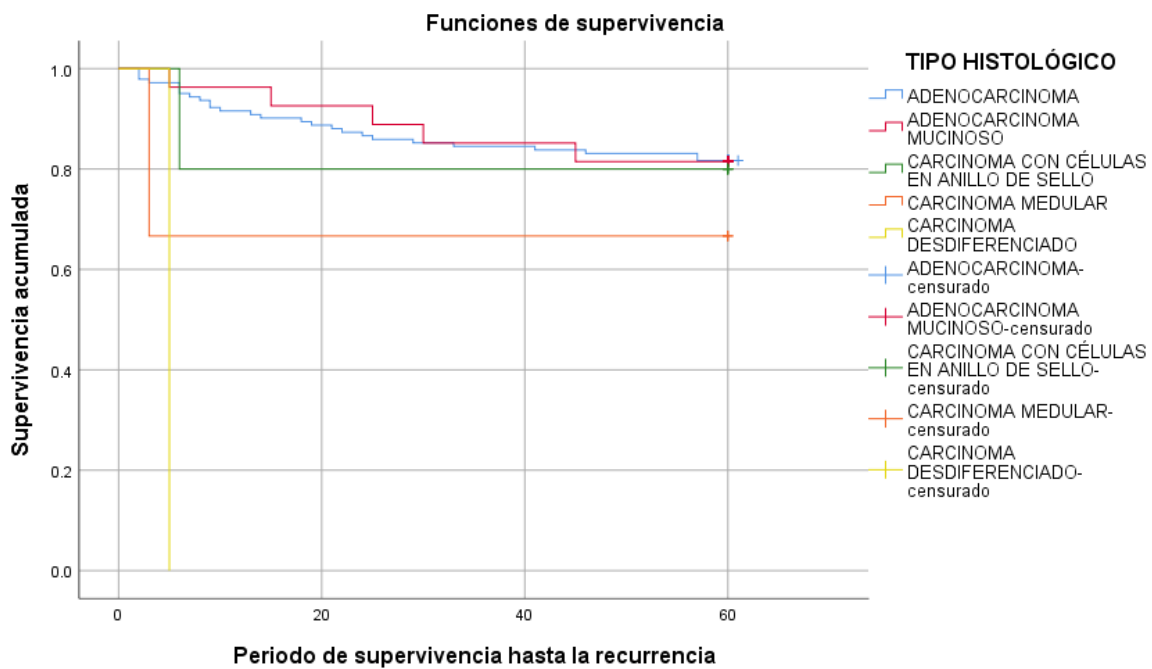


Figura 5. Supervivencia hasta la recurrencia según tipo histológico.

La supervivencia según el grado histológico mostró una media de 55.2 semanas (IC: 48.6 – 61.9) para G1, 55.7 semanas (IC: 53.4 – 58.05) para G2 y 43 semanas (IC: 34-04 – 56.58) para G3. En el análisis de supervivencia se obtuvo un Log-Rank de 8.883, con una  $p = 0.012$ . (Figura 6). Al estratificar la variable en bajo grado (G1 – G2) y alto grado (G3 – G4) se obtuvo un Log-Rank de 8.869, con una  $p = 0.003$  (Figura 7). Con respecto a la recurrencia, el Log-Rank fue de 16.103, con una  $p = 0.0001$  (Figura 8).

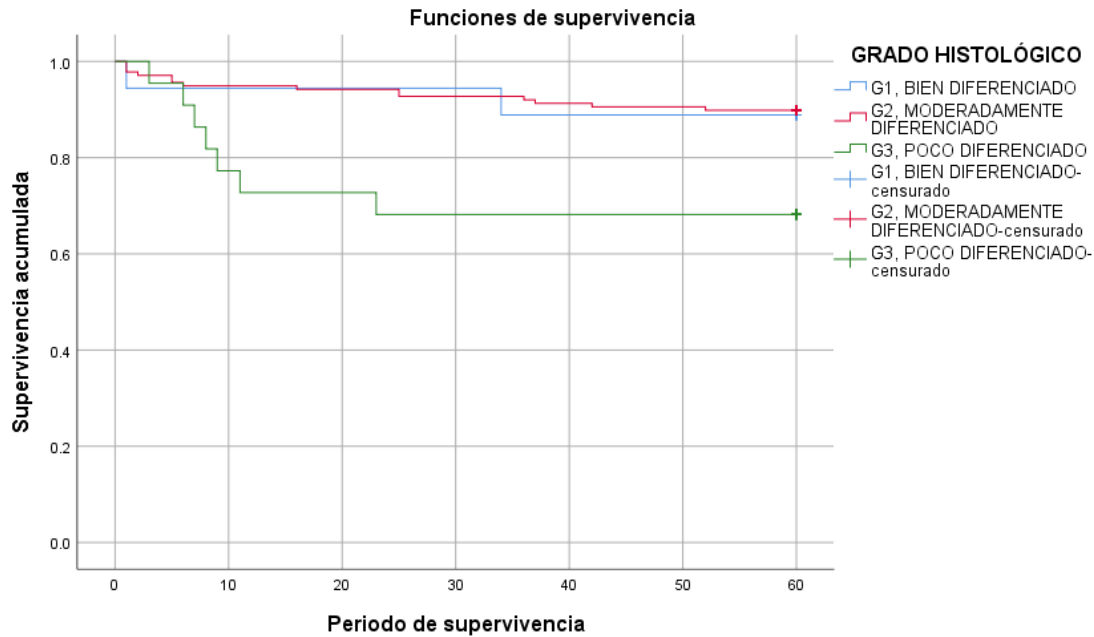


Figura 6. Supervivencia a 5 años según grado histológico.

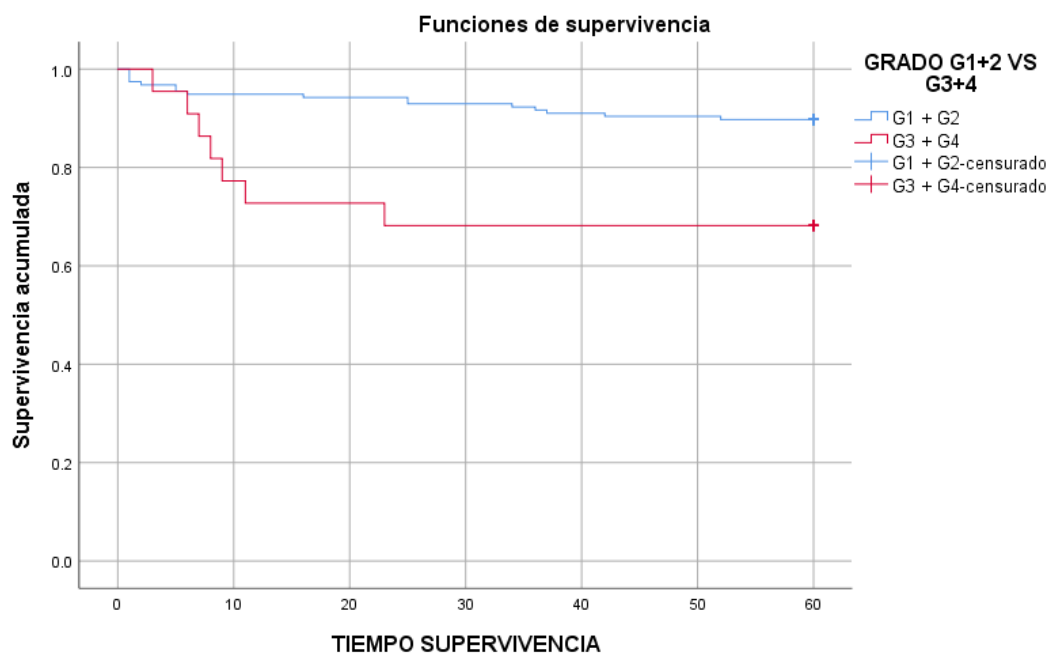


Figura 7. Supervivencia según grado histológico (G1-G2 y G3-G4).

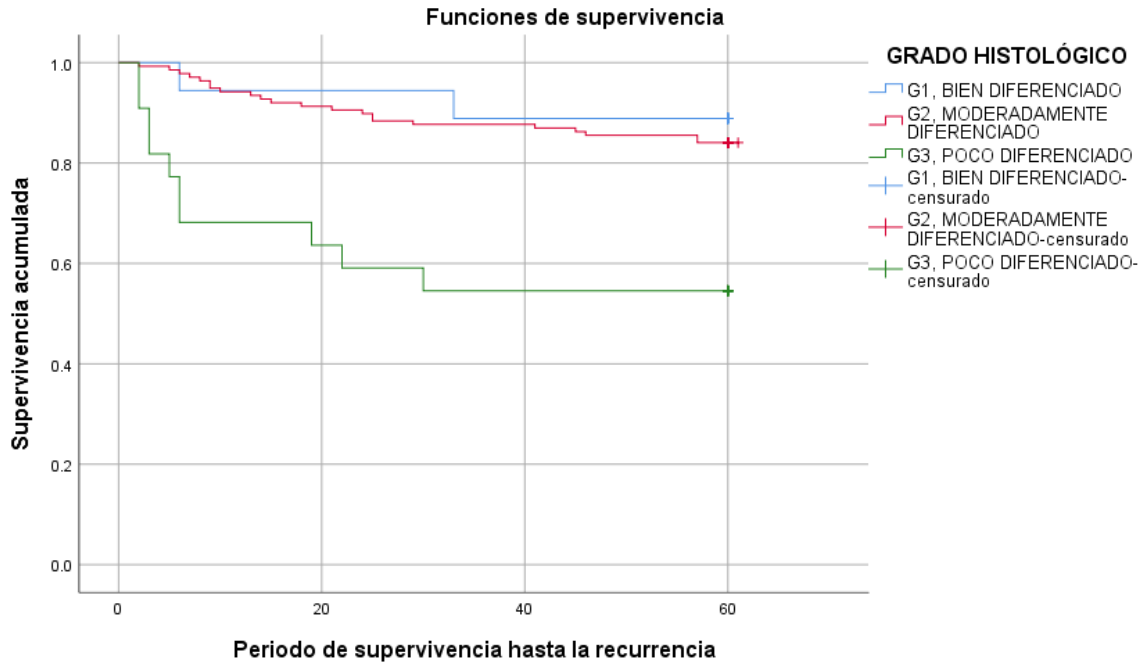


Figura 8. Supervivencia hasta la recurrencia según grado histológico.

En el análisis de la supervivencia según la perforación del tumor se obtuvo un Log-Rank de 5.174, con una  $p = 0.023$  (Figura 9). Con respecto a la recurrencia, el Log-Rank fue de 1.330, con una  $p = 0.249$  (Figura 10)

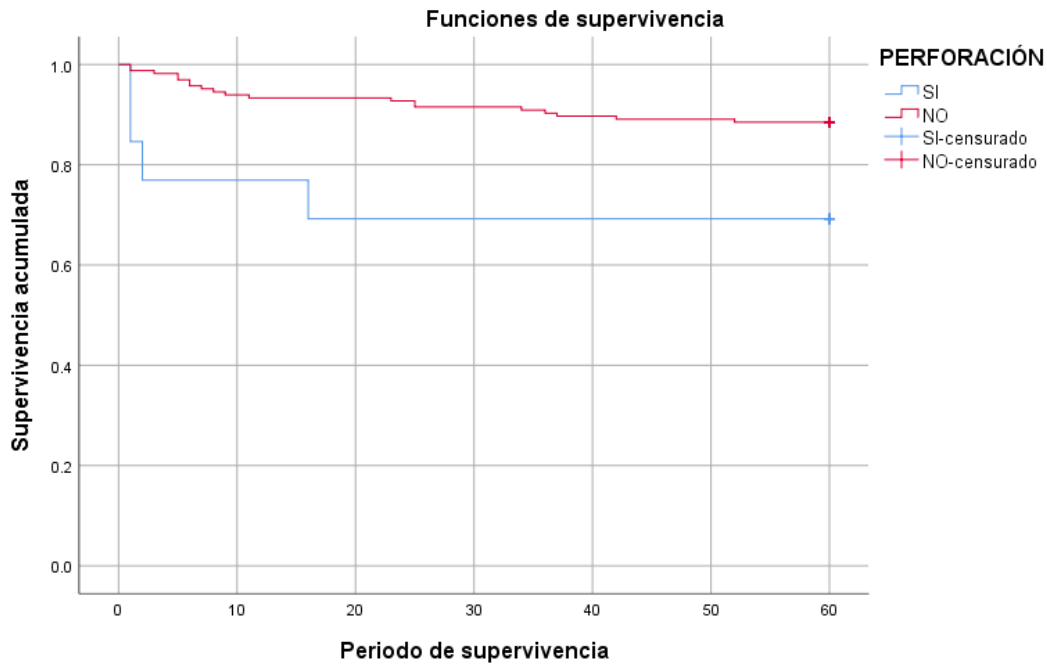


Figura 9. Supervivencia a 5 años según perforación.

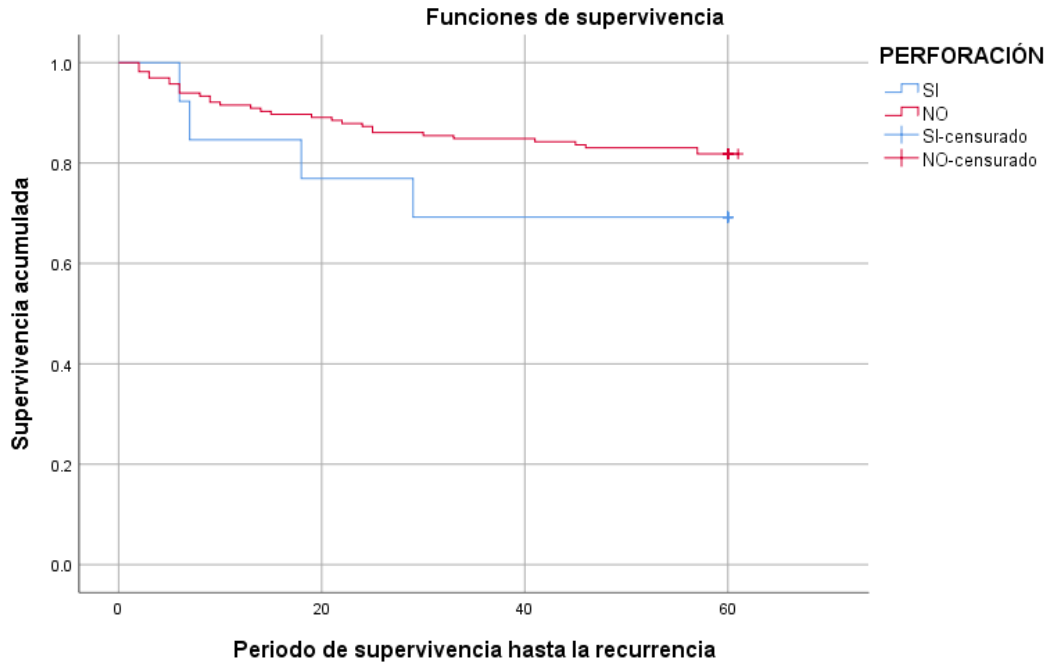


Figura 10. Supervivencia hasta la recurrencia según perforación.

En el análisis de supervivencia según la invasión vascular se obtuvo un Log-Rank de 1.884, con una  $p = 0.17$  (Figura 11). Con respecto a la recurrencia, el Log-Rank fue de 4.759, con una  $p = 0.029$  (Figura 12)

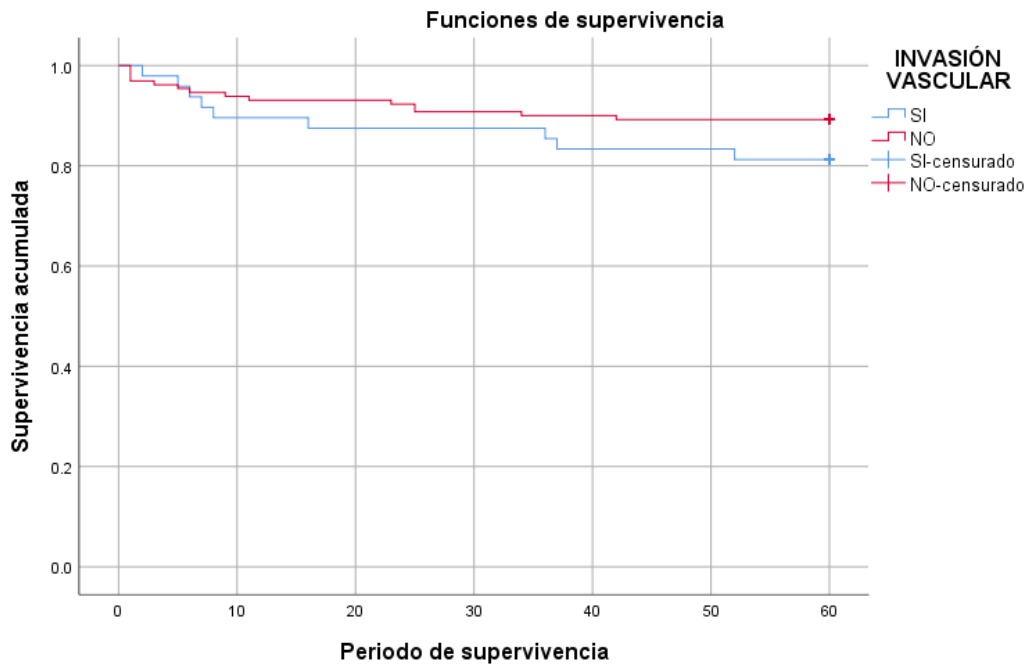


Figura 11. Supervivencia a 5 años según invasión vascular.

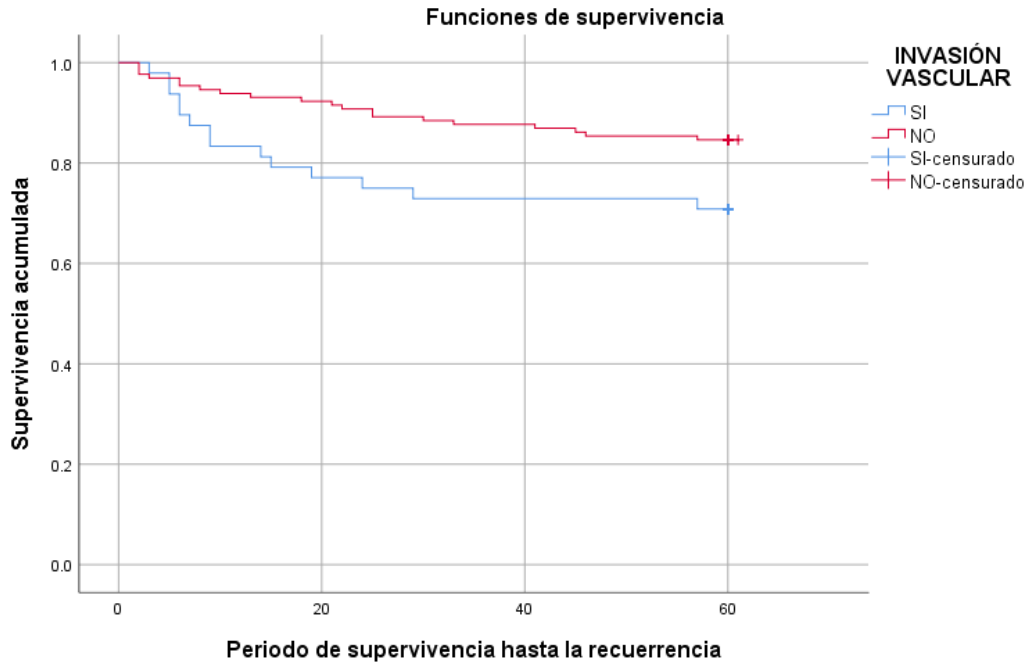


Figura 12. Supervivencia hasta la recurrencia según invasión vascular.

En el análisis de la supervivencia según la invasión linfática se obtuvo un Log-Rank de 1.49, con una  $p = 0.222$  (Figura 13). Con respecto a la recurrencia, el Log-Rank fue de 3.160, con una  $p = 0.075$  (Figura 14).

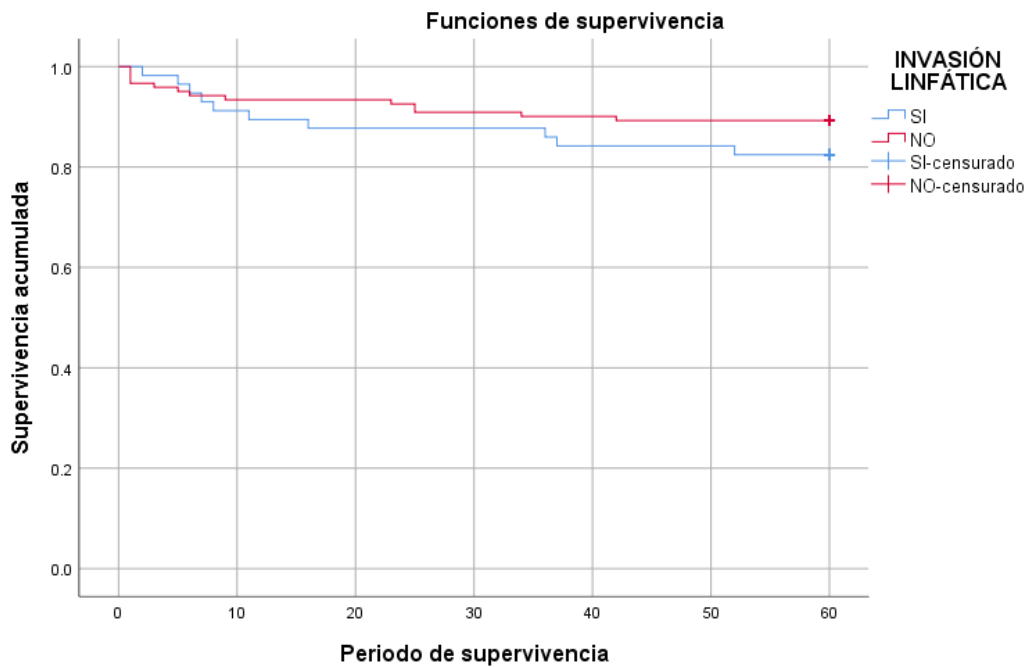


Figura 13. Supervivencia a 5 años según invasión linfática.

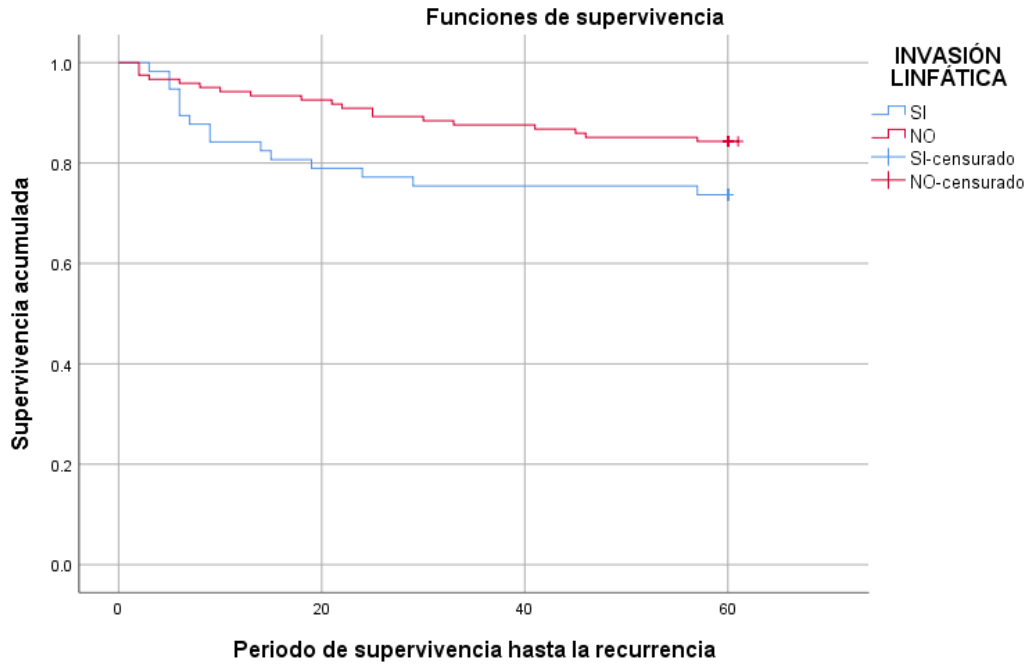


Figura 14. Supervivencia hasta la recurrencia según invasión linfática.

En el análisis de la supervivencia según la invasión perineural se obtuvo un Log-Rank de 0.149, con una  $p = 0.699$  (Figura 15). Con respecto a la recurrencia, el Log-Rank fue de 14.146, con una  $p = 0.0001$  (Figura 16).

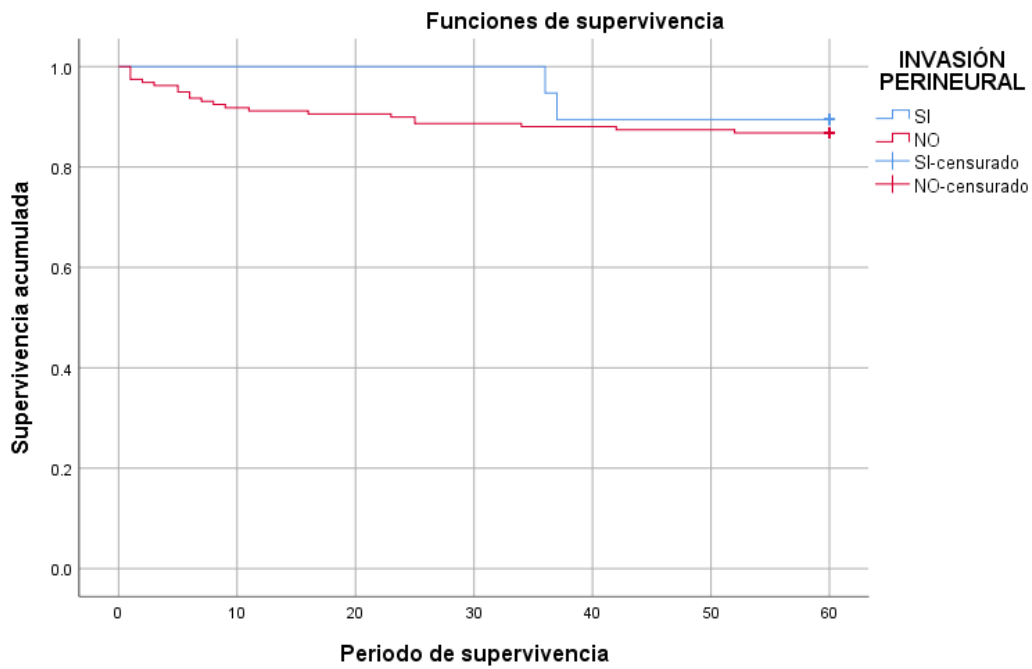


Figura 15. Supervivencia a 5 años según invasión perineural.

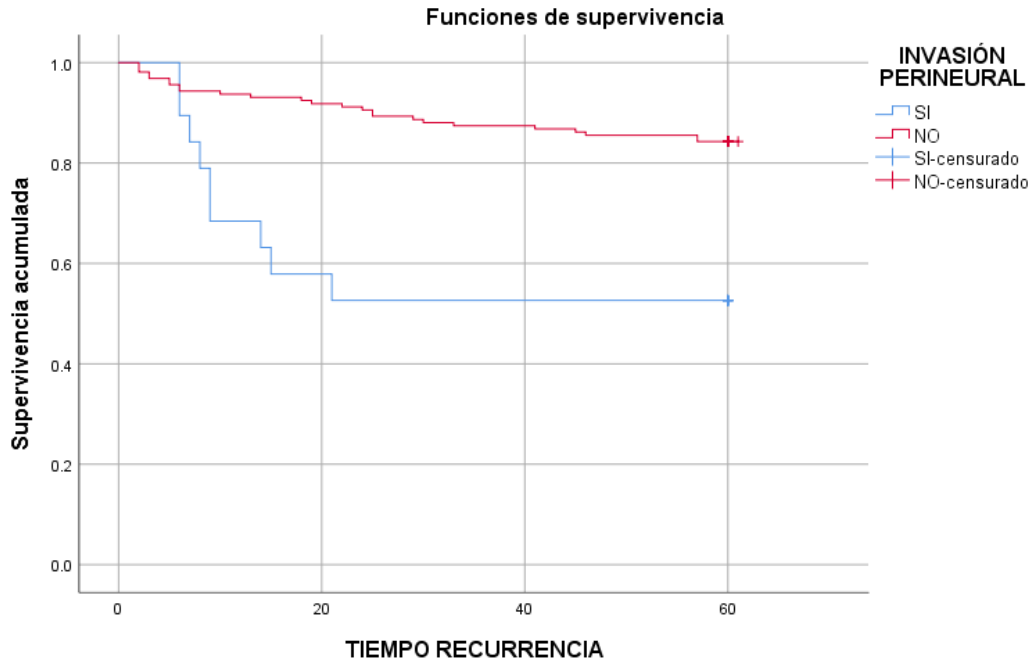


Figura 16. Supervivencia hasta la recurrencia según invasión perineural.

En el análisis de la supervivencia según la lesión precursora, se observó un Log-Rank de 10.603, con una  $p = 0.031$  (Figura 17). Con respecto a la recurrencia, el Log-Rank fue de 4.631, con una  $p = 0.327$  (Figura 18).

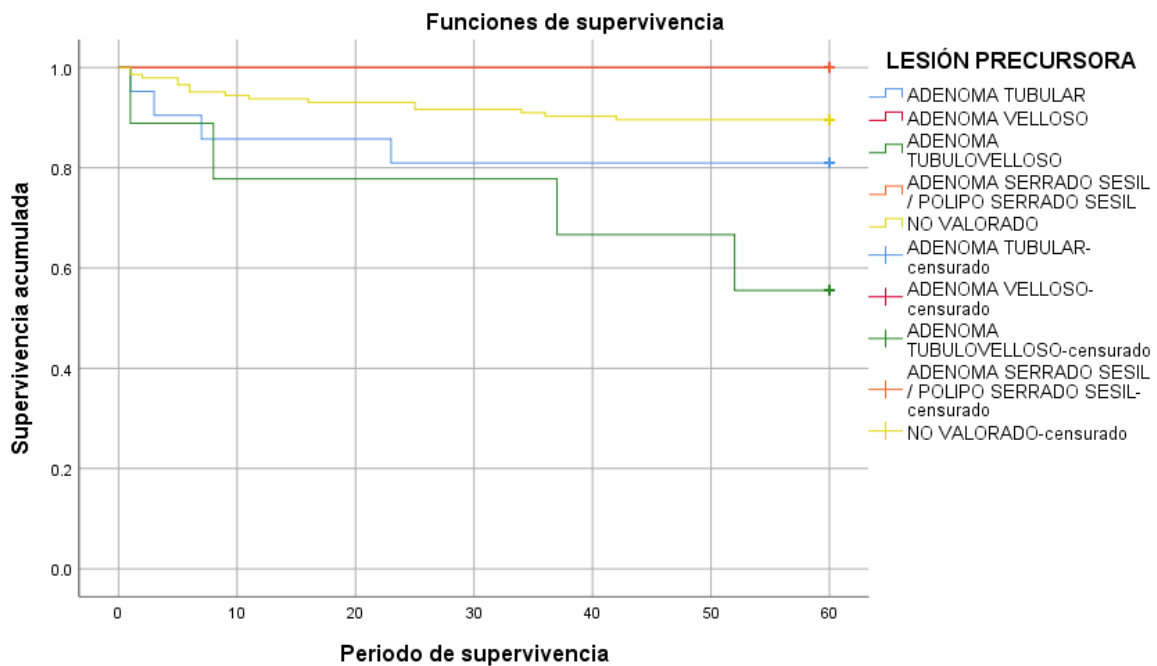


Figura 17. Supervivencia a 5 años según lesión precursora.



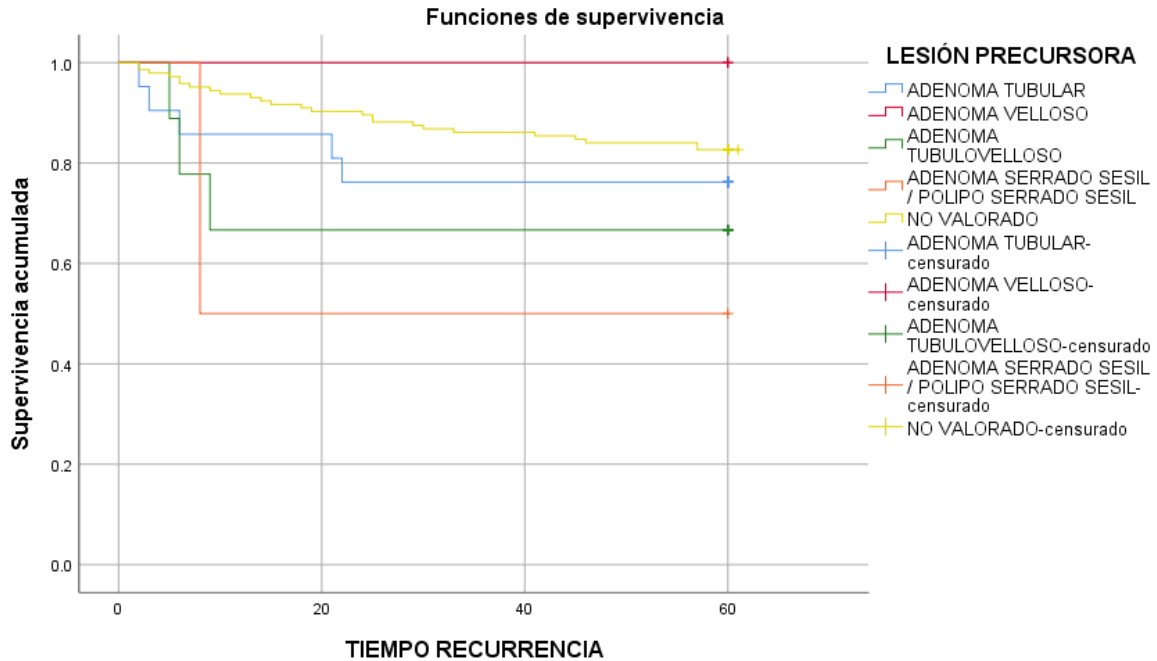


Figura 18. Supervivencia hasta la recurrencia según lesión precursora.

En el análisis de la supervivencia según el estado de los márgenes de resección se obtuvo un Log-Rank de 0.139, con una  $p = 0.709$  (Figura 19). Con respecto a la recurrencia, el Log-Rank fue de 0.213, con una  $p = 0.644$  (Figura 20).

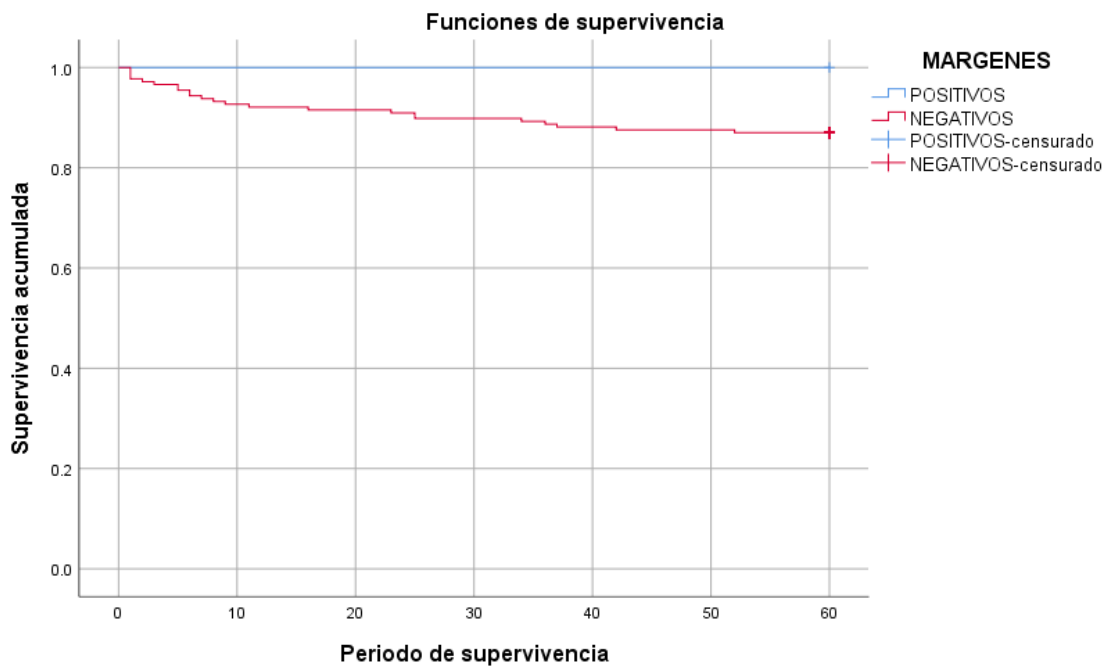


Figura 19. Supervivencia a 5 años según márgenes de resección.

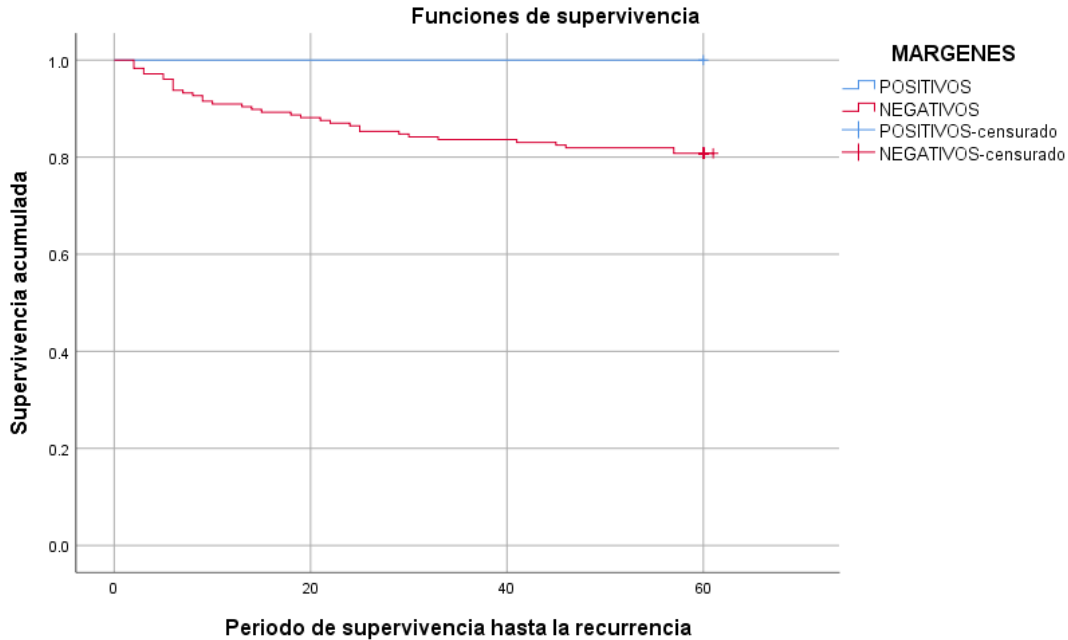


Figura 20. Supervivencia hasta la recurrencia según márgenes de resección.

En el análisis de supervivencia según depósitos tumorales se obtuvo un Log-Rank de 0.767 con  $p = 0.381$  (Figura 21). Al estratificar la variable en 0 depósitos, 1 a 2 depósitos y 3 o más depósitos, se obtuvo un Log-Rank de 1.615, con  $p = 0.446$  (Figura 22). Al estratificarla en 0 a 2 depósitos y más de 3 depósitos el Log-Rank fue de 1.562, con  $p = 0.211$  (Figura 23). Con respecto a la recurrencia, el Log-Rank fue de 9.577, con una  $p = 0.002$  (Figura 24).

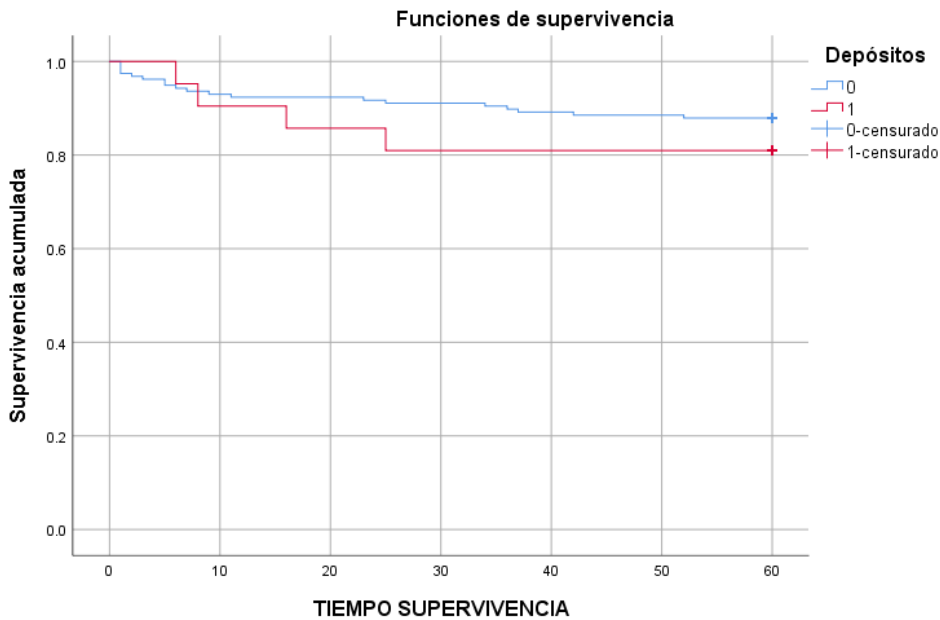


Figura 21. Supervivencia a 5 años según presencia de depósitos tumorales.

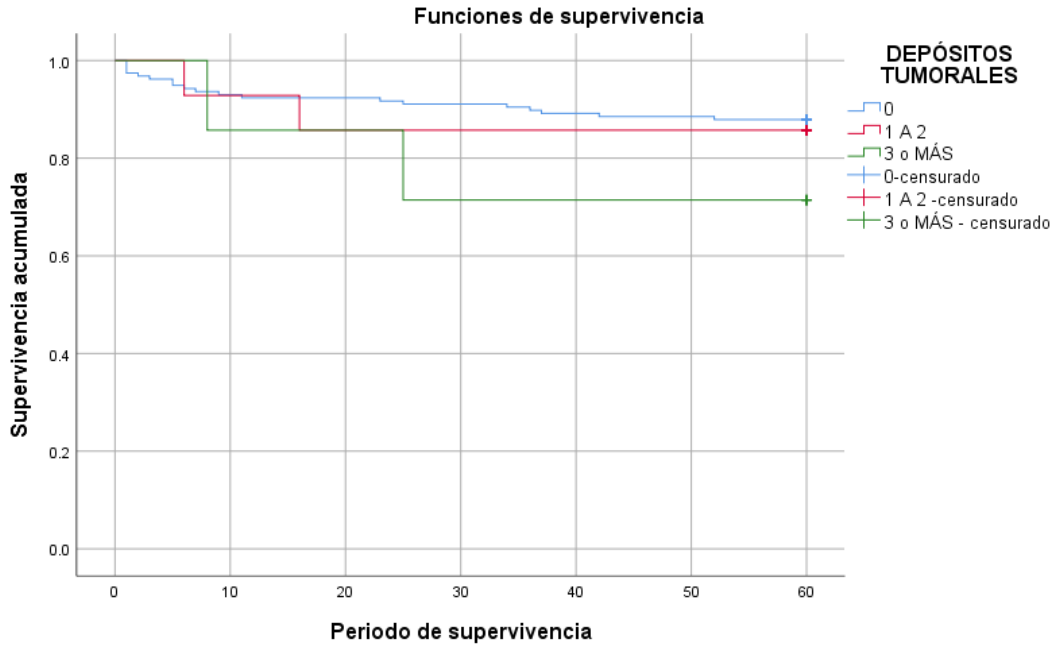


Figura 22. Supervivencia según depósitos tumorales (0 depósitos, 1 a 2 depósitos, más de 3 depósitos).

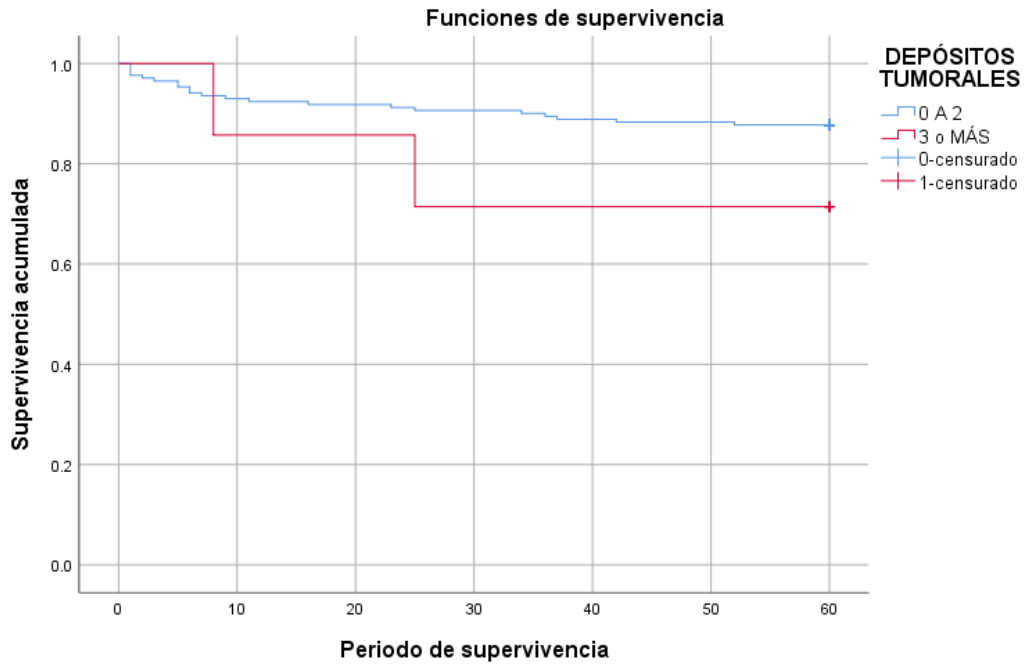


Figura 23. Supervivencia a 5 años según depósitos tumorales (0 a 2 depósitos, más de 3 depósitos).

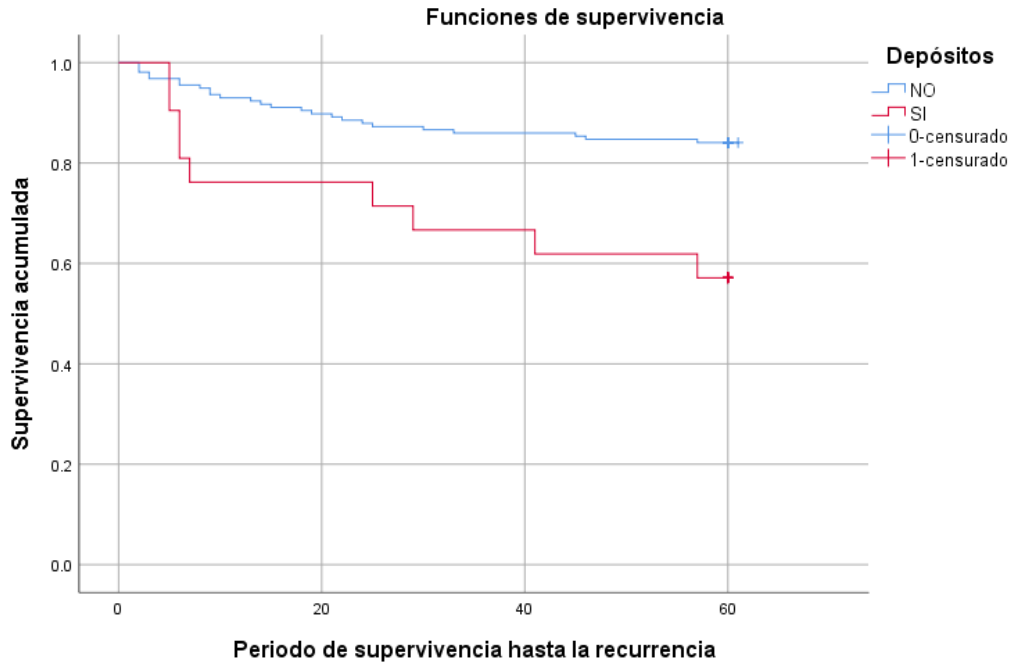


Figura 24. Supervivencia hasta la recurrencia según depósitos tumorales.

En el análisis de la supervivencia según el estado de las proteínas de reparación del ADN se obtuvo un Log-Rank de 5.472, con una  $p = 0.019$  (Figura 25). Con respecto a la recurrencia, el Log-Rank fue de 0.014, con una  $p = 0.907$  (Figura 26).

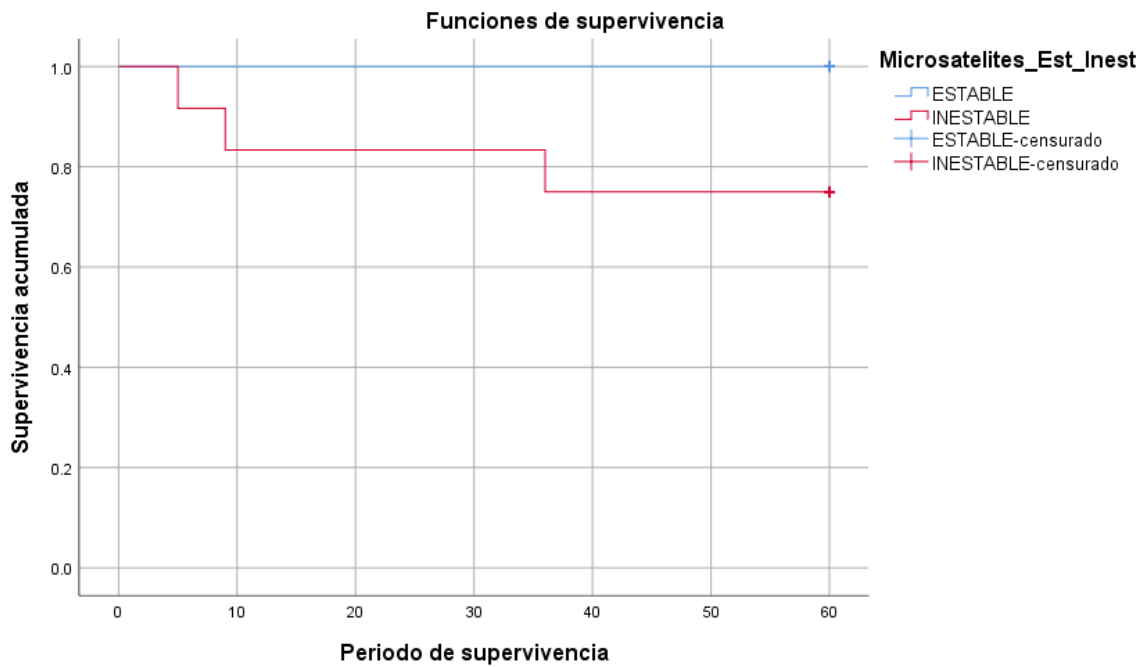


Figura 25. Supervivencia a 5 años según estabilidad de proteínas reparadoras de ADN.

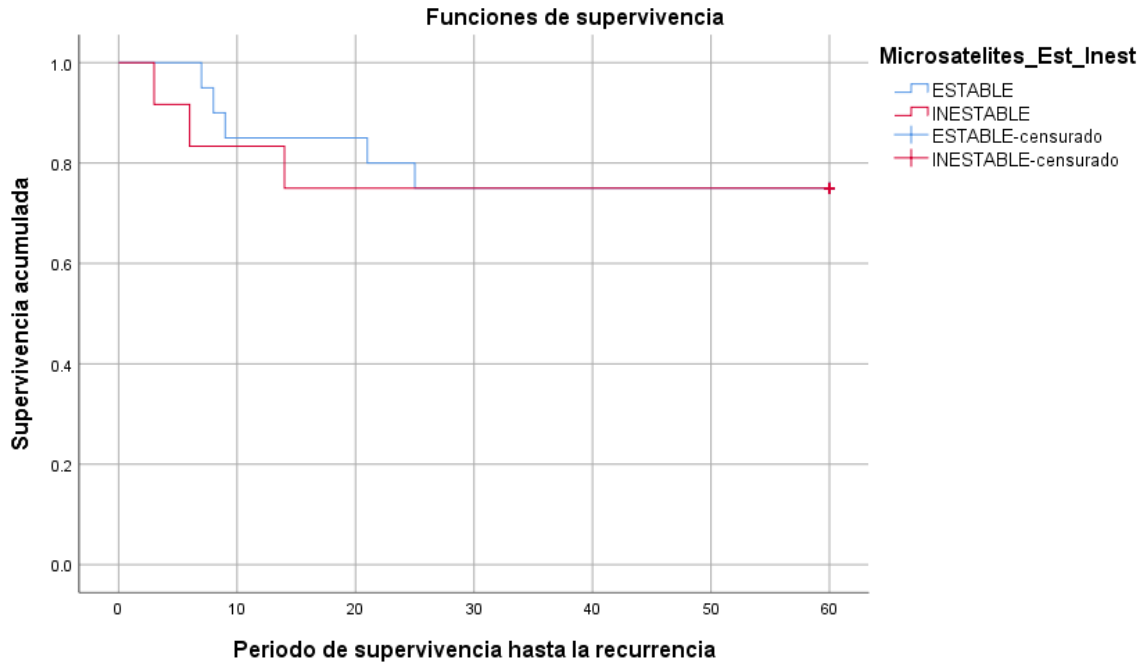


Figura 26. Supervivencia hasta la recurrencia según estabilidad de proteínas reparadoras de ADN.

En el análisis de la supervivencia según T se obtuvo un Log-Rank de 1.170, con una  $p = 0.760$  (Figura 27). Con respecto a la recurrencia, el Log-Rank fue de 5.793, con una  $p = 0.122$  (Figura 28).

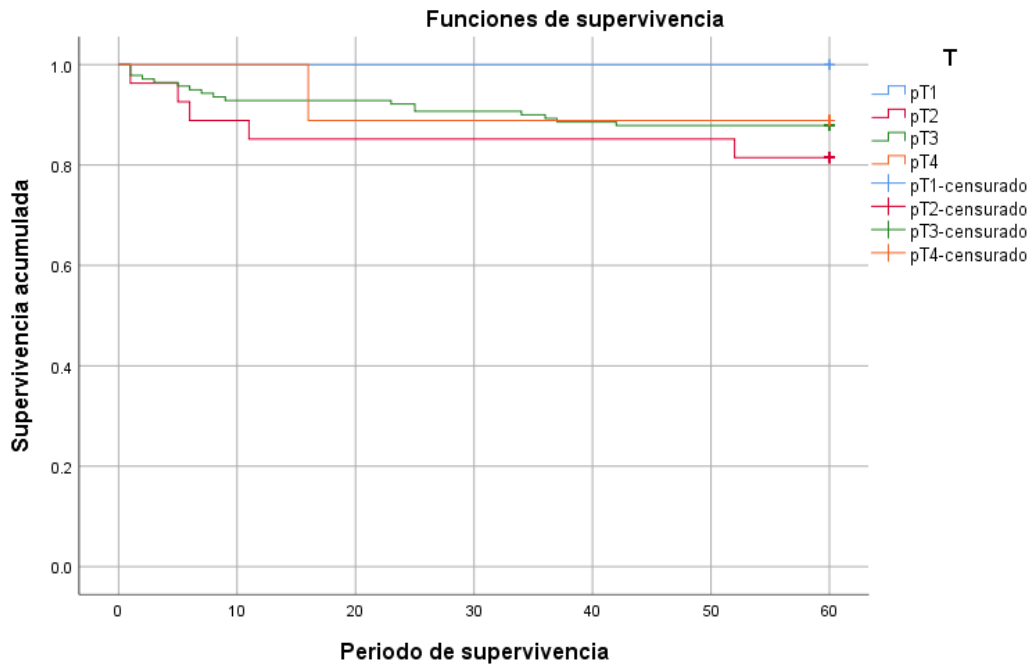


Figura 27. Supervivencia a 5 años según extensión del tumor (T).

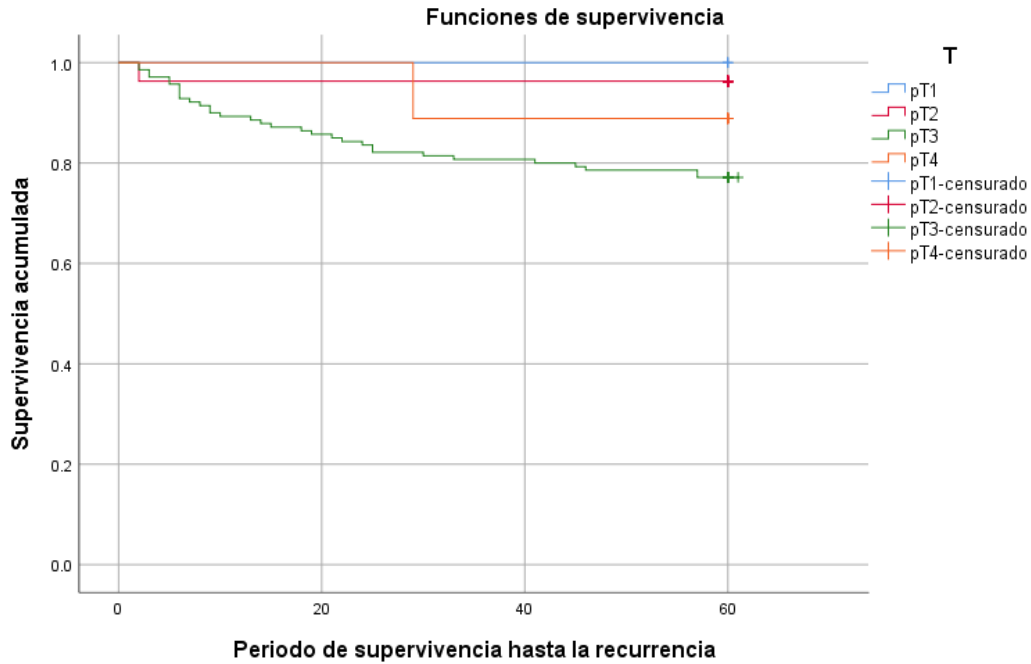


Figura 28. Supervivencia hasta la recurrencia según extensión del tumor (T).

En el análisis de la supervivencia según N se obtuvo un Log-Rank de 10.728, con una  $p = 0.047$  (Figura 29). Con respecto a la recurrencia, el Log-Rank fue de 38.755, con una  $p = 0.0001$  (Figura 30).

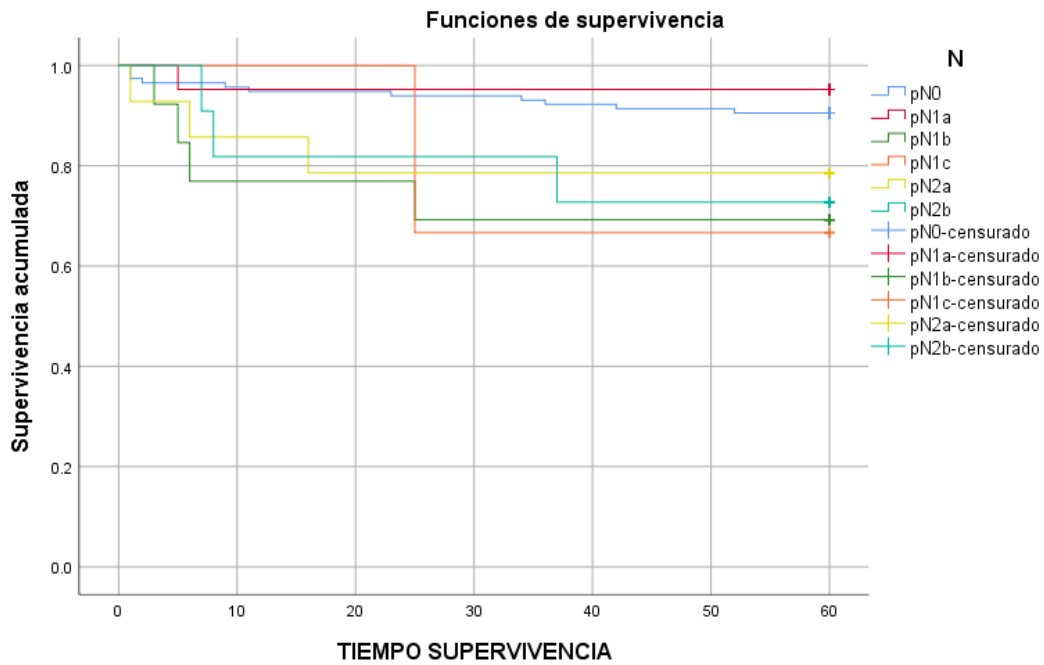


Figura 29. Supervivencia a 5 años según ganglios linfáticos involucrados por el tumor (N).

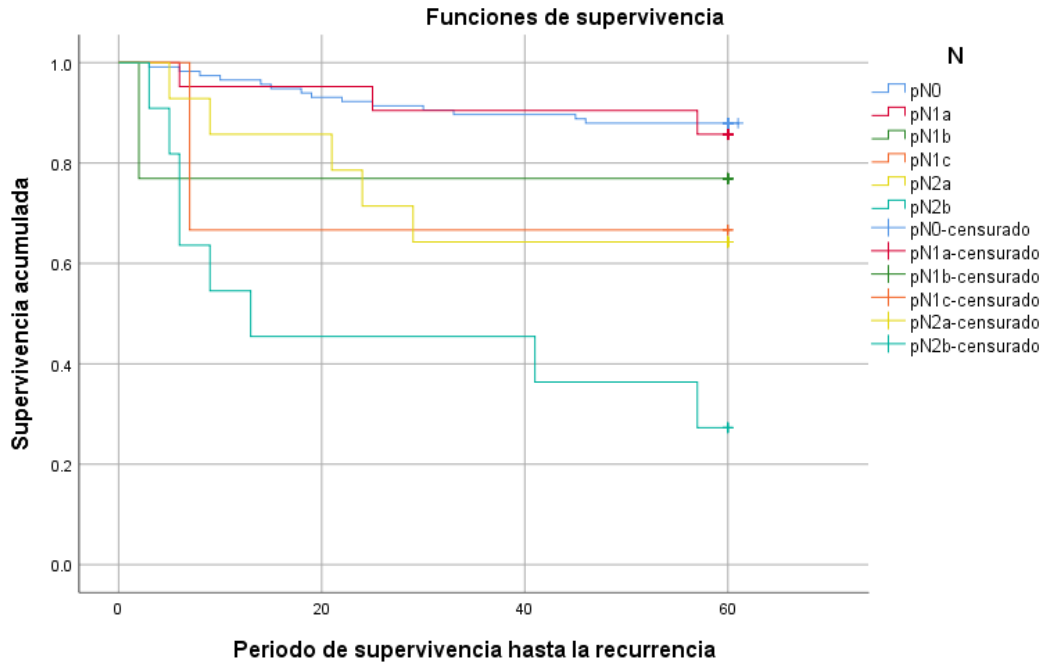


Figura 30. Supervivencia hasta la recurrencia según ganglios linfáticos involucrados por el tumor (N).

En el análisis de la supervivencia según M se obtuvo un Log-Rank de 9.785, con una  $p = 0.002$  (Figura 31). Con respecto a la recurrencia, el Log-Rank fue de 0.648, con una  $p = 0.421$  (Figura 32).

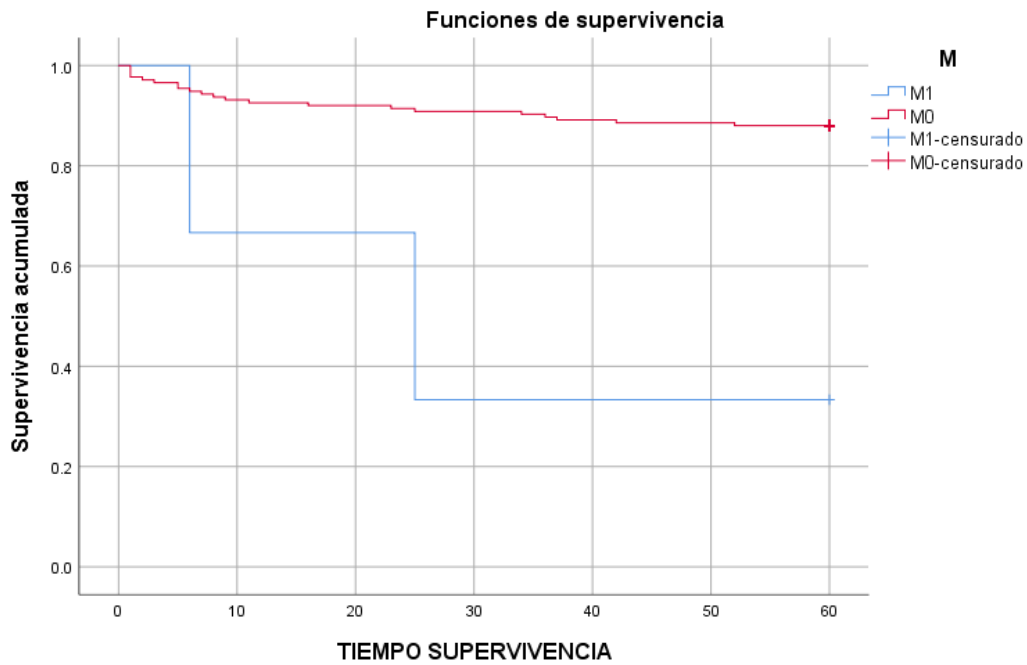


Figura 31. Supervivencia a 5 años según metástasis (M).

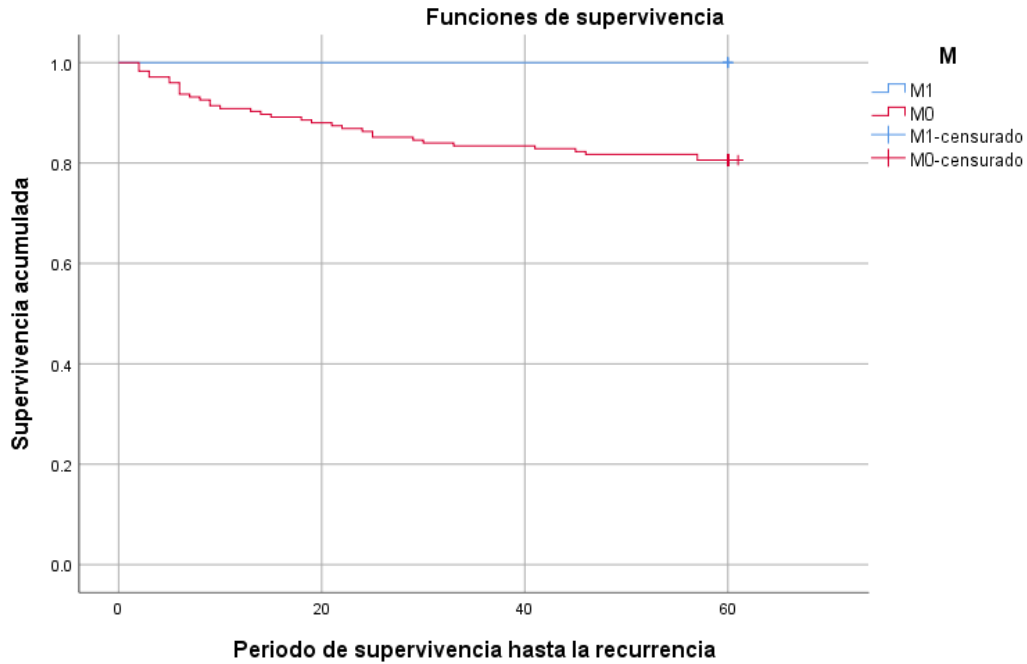


Figura 32. Supervivencia hasta la recurrencia según metástasis (M).

En el análisis de la supervivencia según EC se obtuvo un Log-Rank de 23.406, con una  $p = 0.001$  (Figura 33). Con respecto a la recurrencia, el Log-Rank fue de 33.075, con una  $p = 0.0001$  (Figura 34).

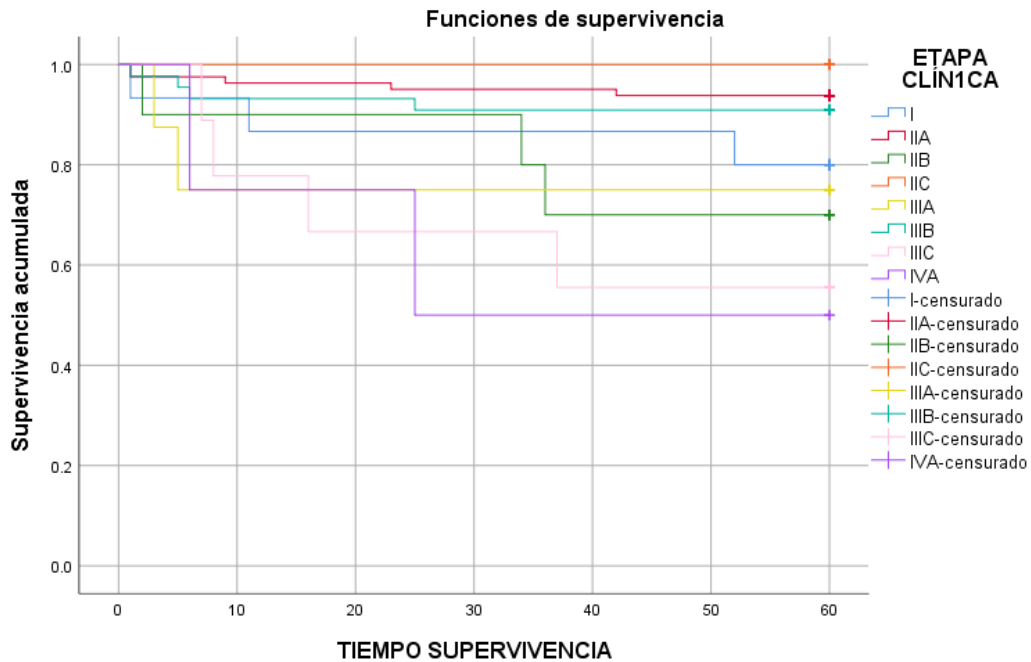


Figura 33. Supervivencia a 5 años según etapa clínica (EC).



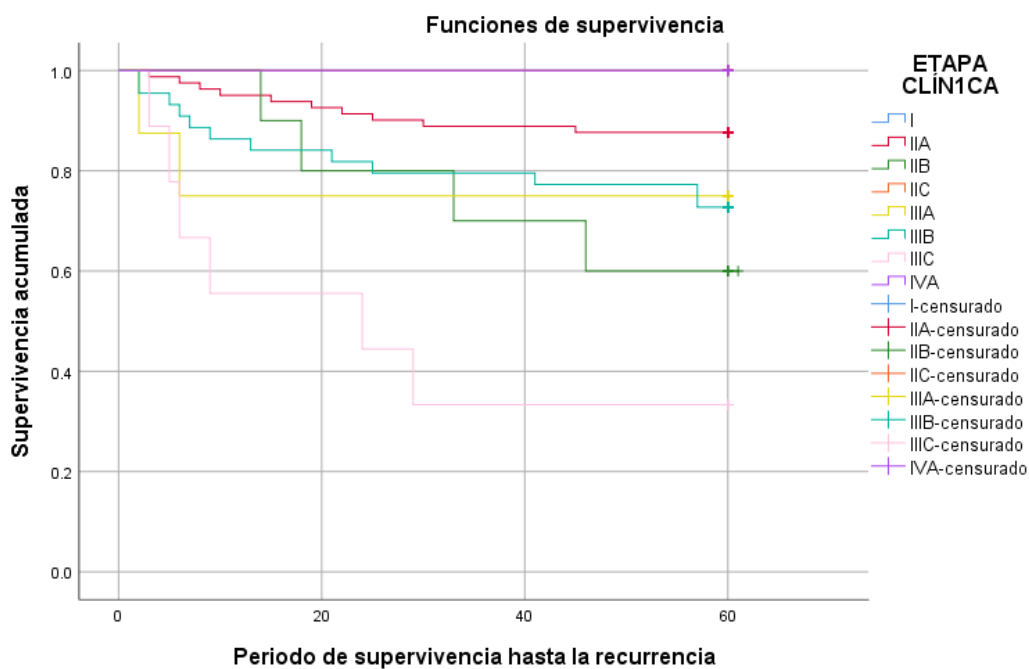


Figura 34. Supervivencia hasta la recurrencia según etapa clínica (EC).

En el análisis de la supervivencia según quimioterapia se obtuvo un Log-Rank de 1.295, con una  $p = 0.255$  (Figura 35). Con respecto a la recurrencia, el Log-Rank fue de 13.909, con una  $p = 0.0001$  (Figura 36).

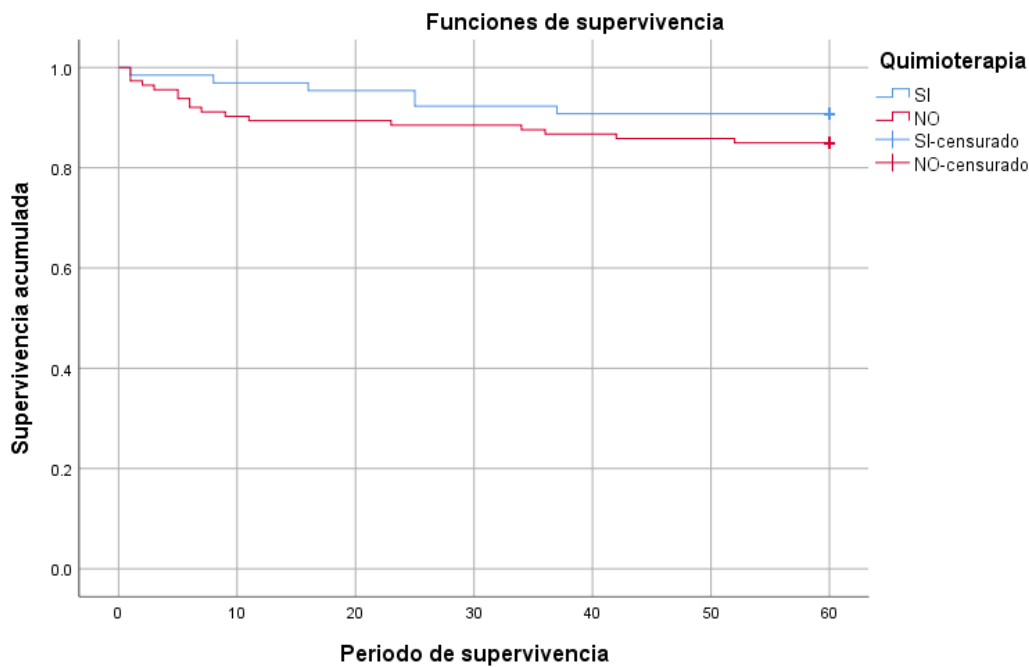


Figura 35. Supervivencia a 5 años según quimioterapia.

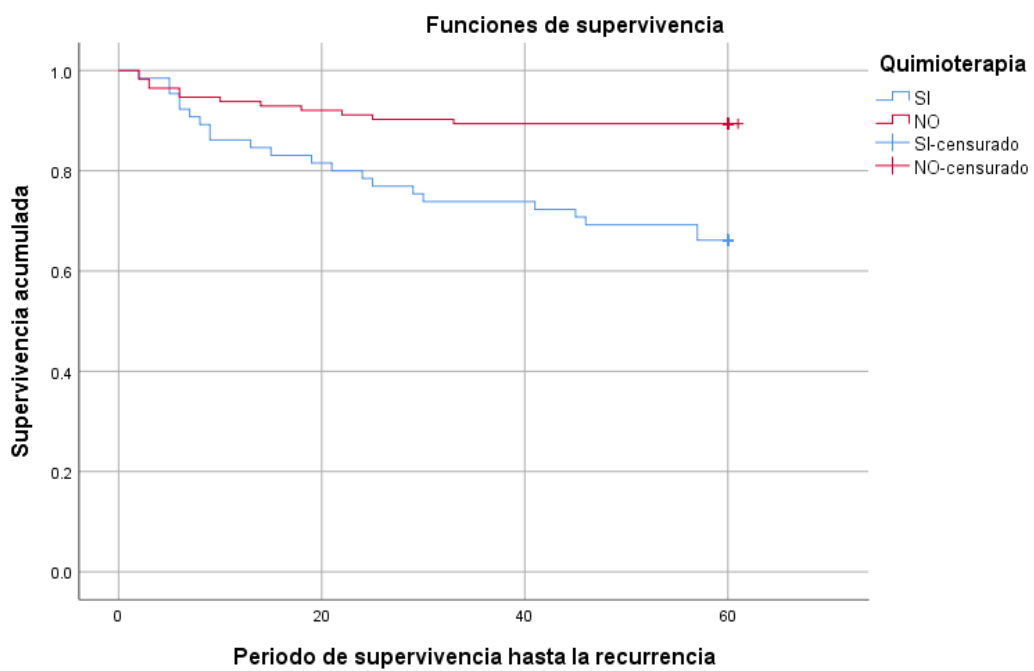


Figura 36. Supervivencia hasta la recurrencia según quimioterapia.

## 10. Discusión

Con respecto a los datos demográficos la edad de presentación entre hombres y mujeres fue similar, mientras que la distribución por género fue mayor en hombres con una relación cercana a 1.5:1 lo cual coincide con los resultados de otros estudios (4,55–57). En cuanto al sitio del tumor la frecuencia de presentación varía según el estudio, siendo más frecuente al colon derecho en unos y el izquierdo en otros (4,58,59). En nuestro estudio el mayor número de casos fue en el colon derecho, seguido de colon izquierdo y recto.

Los datos reportados en la literatura con respecto a la prevalencia del tipo histológico son similares a los nuestros, encontrando una variación menor en el carcinoma medular donde reportamos 1.7% de casos frente a un 4% de otras series (25,60). Además, el tipo histológico mostró diferencias significativas tanto en el análisis de la sobrevida como de recurrencia, por lo que podría ser de utilidad en el pronóstico. De manera específica, se observó mejores resultados en el caso del carcinoma medular y peores en el de células en anillo de sello. Sin embargo, en el caso del adenocarcinoma serrado y micropapilar no se observó diferencias significativas, lo que contrasta con lo reportado en algunas series (27,29). Este hecho probablemente se relacione con el reducido número de casos con esta morfología en nuestro estudio.

El grado histológico predominante fue el G2, coincidiendo con lo reportado por otros autores. Sin embargo, existen varias series que muestran una prevalencia similar entre los grados G1 y G2 (56,61,62). Este hecho puede deberse a la variación en los criterios de evaluación del grado histológico y a la variabilidad interobservador (63). Además, esta variable mostró diferencias significativas tanto para supervivencia y recurrencia, tanto al ser categorizada de G1-G4 como en bajo y alto grado. En algunas series se ha resaltado el valor pronóstico en EC-III con relación al riesgo de metástasis a ganglio linfático, siendo mayor según aumenta el grado histológico, aunque otros no han corroborado esta dato (61,63,64).

En la mayoría de casos no se encontró una lesión precursora y en aquellos en donde sí, el adenoma tubular fue el más frecuente, lo cual coincide con los hallazgos de otros estudios (60,65). En el análisis de supervivencia se observó diferencia significativa en la sobrevida para el adenoma tubulovelloso, coincidiendo con lo reportado en la literatura en donde se menciona, además, a las lesiones serradas como de mal pronóstico, dato que no fue corroborado en nuestro estudio (65). No se encontró significancia estadística con la recurrencia.

Se observó un solo caso donde el margen quirúrgico estuvo positivo para células neoplásicas, siendo similar a lo reportado en otras series, donde este hecho suele ser

inferior al 1% de los casos (66,67). El análisis estadístico no mostró significancia con supervivencia ni recurrencia, probablemente debido a la infrarrepresentación de este dato en nuestra serie. En la literatura se reporta el margen quirúrgico como un factor pronóstico en donde su positividad se relaciona sobre todo con la recurrencia, teniendo que optar por un segundo acto quirúrgico. En el caso de recto se resalta la importancia del margen circunferencial, el cual no ha demostrado su valor pronóstico en tumores ubicados en colon (66,67).

El análisis de las variables de invasión vascular, linfática y perineural no mostró relacionarse con la supervivencia. Con respecto a la recurrencia, tanto la invasión vascular como perineural mostraron valores significativos. Estos datos coinciden con lo reportado en la literatura, donde se postula su utilidad como marcadores pronósticos independientes de la etapa T o N (37,55,56,58). Sin embargo, otros estudios han reportado que su utilidad es limitada en casos en EC-II, puesto que no se ha visto diferencia ni en la supervivencia ni en la recurrencia entre los pacientes tratados con adyuvancia que presentaba positividad para invasión vascular, linfática o perineural (68).

En un 11.8% de casos se demostró depósitos tumorales. En la revisión de literatura no hemos encontrado una serie que informe la prevalencia de esta variable en series que incluyan resecciones de CCR en todo el espectro de etapas clínicas, como es el caso de nuestro estudio. Sin embargo, existen datos de una cohorte de ACC en etapas avanzadas que informa entre un 28 – 40% de prevalencia (69). Con respecto a la supervivencia no se encontró significancia estadística, incluso al estratificar el número de depósitos en diferentes rangos, sin embargo, está claro su importancia relación a la recurrencia. El estudio antes citado relaciona esta variable con la supervivencia y recurrencia, proponiendo que debe ser considerada en la etapificación de la categoría M (69).

La evaluación de MSI encontró una prevalencia marcadamente inferior a la reportada en la literatura (4,60,70). Esto puede deberse a que en nuestro centro no se realiza IHQ para microsatélites de manera rutinaria, sino únicamente en casos seleccionados. El análisis estadístico mostró asociación entre inestabilidad y supervivencia, aunque no sucedió lo mismo para la recurrencia, dato que ha sido previamente reportado en otros estudios (4,60,70,71). La relación con la respuesta a la inmunoterapia no pudo establecerse debido a la falta de información en los expedientes clínicos y al reducido número de casos que contaban con valoración por inmunohistoquímica de microsatélites.

La quimioterapia no mostró diferencias significativas con la supervivencia, aunque sí con la recurrencia. Si bien el beneficio de la adyuvancia está claramente establecido en etapas avanzadas (EC-IV) su relación con la supervivencia en etapas intermedias es

cuestionable, con estudios que reportan apenas un 5% de sobrevida añadida en EC-III y prácticamente ningún beneficio en la mayoría de casos en EC-II (70,72).

Los datos de supervivencia y recurrencia fueron similares a los observados en la literatura, tanto para etapas locales, regionales y a distancia como para la combinación de todas las etapas (73). En relación con las variables del sistema TNM, la mayoría de casos fueron diagnosticados en pT2, pN0 y M0, respectivamente. En el resultado global la EC-IIA fue la de mayor prevalencia, seguida de la EC-IIIB.

El análisis estadístico no demostró significancia entre la etapa T y supervivencia o recurrencia. En este punto existe discrepancia entre estudios. En el 2010 la American Society of Clinical Oncology reportó en una serie de 109.953 casos en la que las subcategorías de T se relacionaban con la supervivencia y era capaz de asignar un mayor riesgo según se avanzaba en dicha escala (74). Sin embargo, desde el 2018 existen reportes que cuestionan este hecho, argumentando que se encontraría diferencia significativa únicamente entre las categorías T1 vs T4 (43,52).

Con relación a la categoría N se observó diferencias significativas tanto para supervivencia como para recurrencia. Este dato ha sido ampliamente corroborado y su capacidad para asignar un riesgo según subcategorías ha sido demostrado en diversos estudios (52,74–76). Debido a su importancia pronóstica se ha discutido el número mínimo de ganglios a explorar en una resección quirúrgica, en donde algunos argumentan que serían necesarios un mínimo de 19, mientras otros postulan que se deben examinar todos los que sean posibles (75,75,77).

En el caso de la categoría M se observó significancia estadística con la supervivencia, evidenciando un peor resultado cuando estaba presente, en consonancia con lo reportado en la literatura. Finalmente, la evaluación de la EC en su conjunto mostró resultados significativos tanto para supervivencia como para recurrencia, como ha sido demostrado en la literatura (74,78).

## 11. Conclusiones y recomendaciones

Hemos presentado una serie de 178 casos de adenocarcinoma de colon según sus características clínico-patológicas y su relación con la supervivencia y recurrencia a 5 años. Tras el análisis de supervivencia se concluye que la EC es un constructo adecuado para la toma de decisiones en cuanto a la terapéutica a seguir, por su capacidad de subclasificar a los pacientes según su pronóstico. Sin embargo, hemos observado que existen puntos ciegos en este proceso y que algunas variables típicamente asociadas a mal pronóstico no serían de utilidad en algunas subcategorías del sistema TNM.

La evaluación histológica detallada es fundamental si consideramos la importancia del tipo histológico, grado histológico, lesión precursora, invasión vascular, invasión perineural y depósitos tumorales. Hemos observado como estas variables pueden alterar la sobrevida libre de enfermedad a 5 años, por lo que pueden ser de utilidad para planificar la terapéutica y vigilancia.

Las variables invasión vascular e invasión perineural en nuestro estudio mostraron diferencias significativas en relación a la recurrencia. Existen dudas de su utilidad pronóstica en EC-II, por lo que son necesario más estudios para determinar el impacto que tendrían en la toma de decisiones. La reevaluación de esta variable mediante tinciones de histoquímica o inmunohistoquímica podría aumentar su prevalencia, contribuyendo con nuevos datos que puedan ser relacionados con supervivencia y recurrencia.

Si bien hemos encontrado diferencias significativas entre el estado de las proteínas de reparación de ADN y la supervivencia, la falta de información clínica clara limitó nuestro estudio en cuanto a su relación con el tratamiento. Por otro lado, la prevalencia que hemos encontrado es muy inferior a la reportada en la literatura. Para corregir esto se sugiere realizar esta evaluación de manera rutinaria, puesto que su impacto en la terapéutica ha sido fuertemente establecido.

Finalmente, nuestro estudio no encontró diferencias significativas entre T y sus subcategorías en relación a sobrevida y recurrencia, situación que ha sido reportada en literatura reciente y que replantea el peso que debe tener en la etapificación de los pacientes. Por otro lado, hemos encontrado inconsistencias en la manera de reportarla en el sistema institucional, probablemente debido a la falta de protocolización de algunos procesos dentro del Departamento de Patología.

## 12. Referencias bibliográficas

1. Doyle VJ, Bateman AC. Colorectal cancer staging using TNM 7: is it time to use this new staging system?: Table 1. *J Clin Pathol*. abril de 2012;65(4):372-4.
2. Nagtegaal ID, Quirke P, Schmoll HJ. Has the new TNM classification for colorectal cancer improved care? *Nat Rev Clin Oncol*. febrero de 2012;9(2):119-23.
3. Organisation mondiale de la santé, Centre international de recherche sur le cancer, editores. *Digestive system tumours*. 5th ed. Lyon: International agency for research on cancer; 2019. (World health organization classification of tumours).
4. Kang S, Na Y, Joung SY, Lee SI, Oh SC, Min BW. The significance of microsatellite instability in colorectal cancer after controlling for clinicopathological factors. *Medicine*. marzo de 2018;97(9):e0019.
5. Cancer today [Internet]. [citado 28 de enero de 2022]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
6. Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer. 2017;111.
7. Aldaco-Sarvide F, Pérez-Pérez P, Cervantes-Sánchez G, Torrecillas-Torres L, Erazo-Valle-Solís AA, Cabrera-Galeana P, et al. Mortalidad por Cáncer en México: actualización 2015. *GAMO*. 9 de abril de 2019;17(1):579.
8. Vieira AR, Abar L, Chan DSM, Vingeliene S, Polemiti E, Stevens C, et al. Foods and beverages and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR Continuous Update Project. *Annals of Oncology*. agosto de 2017;28(8):1788-802.
9. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B, et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control*. junio de 2013;24(6):1207-22.
10. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis.
11. Müller MF, Ibrahim AEK, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Arch*. agosto de 2016;469(2):125-34.
12. Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology*. enero de 2020;158(2):291-302.
13. Lauby-Secretan B, Vilahur N, Bianchini F, Guha N, Straif K. The IARC Perspective on Colorectal Cancer Screening. *The new england journal of medicine*. 2018;
14. Fujiya M, Tanaka K, Dokoshi T, Tominaga M, Ueno N, Inaba Y, et al. Efficacy and adverse events of EMR and endoscopic submucosal dissection for the treatment of colon neoplasms: a meta-analysis of studies comparing EMR and endoscopic submucosal dissection. *Gastrointestinal Endoscopy*. marzo de 2015;81(3):583-95.

15. Zhou Y, Lu W, Shao W. Diagnostic value of endorectal ultrasonography for rectal carcinoma: A meta-analysis. *J Can Res Ther.* 2014;10(8):319.
16. Zhang G, Cai Y zhe, Xu G hui. Diagnostic Accuracy of MRI for Assessment of T Category and Circumferential Resection Margin Involvement in Patients With Rectal Cancer: A Meta-Analysis. *Diseases of the Colon & Rectum.* agosto de 2016;59(8):789-99.
17. Maffione AM, Marzola MC, Capirci C, Colletti PM, Rubello D. Value of <sup>18</sup>F-FDG PET for Predicting Response to Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Roentgenology.* junio de 2015;204(6):1261-8.
18. Lahaye MJ, Engelen SME, Nelemans PJ, Beets GL, van de Velde CJH, van Engelshoven JMA, et al. Imaging for Predicting the Risk Factors—the Circumferential Resection Margin and Nodal Disease—of Local Recurrence in Rectal Cancer: A Meta-Analysis. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI.* agosto de 2005;26(4):259-68.
19. Odze RD, Goldblum JR, editores. *Surgical pathology of the gi tract, liver, biliary tract, and pancreas.* 4.<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2021.
20. Hugen N, Brown G, Glynn-Jones R, de Wilt JHW, Nagtegaal ID. Advances in the care of patients with mucinous colorectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* junio de 2016;13(6):361-9.
21. Andrici J, Farzin M, Sioson L, Clarkson A, Watson N, Toon CW, et al. Mismatch repair deficiency as a prognostic factor in mucinous colorectal cancer. *Modern Pathology.* marzo de 2016;29(3):266-74.
22. Hynstrom JR, Hu CY, Xing Y, You YN, Feig BW, Skibber JM, et al. Clinicopathology and Outcomes for Mucinous and Signet Ring Colorectal Adenocarcinoma: Analysis from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol.* septiembre de 2012;19(9):2814-21.
23. Hugen N, van de Velde CJH, de Wilt JHW, Nagtegaal ID. Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Annals of Oncology.* marzo de 2014;25(3):651-7.
24. Kakar S, Deng G, Smyrk TC, Cun L, Sahai V, Kim YS. Loss of heterozygosity, aberrant methylation, BRAF mutation and KRAS mutation in colorectal signet ring cell carcinoma. *Modern Pathology.* julio de 2012;25(7):1040-7.
25. Knox RD, Luey N, Sioson L, Kedziora A, Clarkson A, Watson N, et al. Medullary Colorectal Carcinoma Revisited: A Clinical and Pathological Study of 102 Cases. *Ann Surg Oncol.* septiembre de 2015;22(9):2988-96.
26. Hinoi T, Tani M, Lucas PC, Caca K, Dunn RL, Macri E, et al. Loss of CDX2 Expression and Microsatellite Instability Are Prominent Features of Large Cell Minimally Differentiated Carcinomas of the Colon. *The American Journal of Pathology.* diciembre de 2001;159(6):2239-48.
27. García-Solano J, Pérez-Guillermo M, Conesa-Zamora P, Acosta-Ortega J, Trujillo-Santos J, Cerezuela-Fuentes P, et al. Clinicopathologic study of 85 colorectal serrated adenocarcinomas:



further insights into the full recognition of a new subset of colorectal carcinoma. *Human Pathology*. octubre de 2010;41(10):1359-68.

28. Lee HJ, Eom DW, Kang GH, Han SH, Cheon GJ, Oh HS, et al. Colorectal micropapillary carcinomas are associated with poor prognosis and enriched in markers of stem cells. *Modern Pathology*. agosto de 2013;26(8):1123-31.
29. Haupt B, Ro JY, Schwartz MR, Shen SS. Colorectal adenocarcinoma with micropapillary pattern and its association with lymph node metastasis. *Modern Pathology*. julio de 2007;20(7):729-33.
30. Gonzalez RS, Cates JMM, Washington MK, Beauchamp RD, Coffey RJ, Shi C. Adenoma-like adenocarcinoma: a subtype of colorectal carcinoma with good prognosis, deceptive appearance on biopsy and frequent *KRAS* mutation. *Histopathology*. enero de 2016;68(2):183-90.
31. Agaimy A, Daum O, Märkl B, Lichtmanegger I, Michal M, Hartmann A. SWI/SNF Complex-deficient Undifferentiated/Rhabdoid Carcinomas of the Gastrointestinal Tract: A Series of 13 Cases Highlighting Mutually Exclusive Loss of SMARCA4 and SMARCA2 and Frequent Co-inactivation of SMARCB1 and SMARCA2. *American Journal of Surgical Pathology*. abril de 2016;40(4):544-53.
32. Dunne PD, McArt DG, Bradley CA, O'Reilly PG, Barrett HL, Cummins R, et al. Challenging the Cancer Molecular Stratification Dogma: Intratumoral Heterogeneity Undermines Consensus Molecular Subtypes and Potential Diagnostic Value in Colorectal Cancer. *Clinical Cancer Research*. 15 de agosto de 2016;22(16):4095-104.
33. Jass JR, O'Brien MJ, Riddell RH, Snover DC. Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of colorectal carcinoma. *Human Pathology*. abril de 2007;38(4):537-545.e3.
34. Ishii M, Ota M, Saito S, Kinugasa Y, Akamoto S, Ito I. Lymphatic vessel invasion detected by monoclonal antibody D2-40 as a predictor of lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. septiembre de 2009;24(9):1069-74.
35. Knijn N, van Exsel UEM, de Noo ME, Nagtegaal ID. The value of intramural vascular invasion in colorectal cancer - a systematic review and meta-analysis. *Histopathology*. abril de 2018;72(5):721-8.
36. Chand M. Systematic review of prognostic importance of extramural venous invasion in rectal cancer. *WJG*. 2016;22(4):1721.
37. Kirsch R, Messenger DE, Riddell RH, Pollett A, Cook M, Al-Haddad S, et al. Venous Invasion in Colorectal Cancer: Impact of an Elastin Stain on Detection and Interobserver Agreement Among Gastrointestinal and Nongastrointestinal Pathologists. *American Journal of Surgical Pathology*. febrero de 2013;37(2):200-10.
38. 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. *Modern Pathology*. septiembre de 2017;30(9):1299-311.

39. Zlobec I, Lugli A. Epithelial mesenchymal transition and tumor budding in aggressive colorectal cancer: Tumor budding as oncotarget. *Oncotarget*. 30 de noviembre de 2010;1(7):651-61.
40. Barresi V, Reggiani Bonetti L, Ieni A, Caruso RA, Tuccari G. Poorly Differentiated Clusters: Clinical Impact in Colorectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*. marzo de 2017;16(1):9-15.
41. Rozek LS, Schmit SL, Greenson JK, Tomsho LP, Rennert HS, Rennert G, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes, Crohn's-Like Lymphoid Reaction, and Survival From Colorectal Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. agosto de 2016 [citado 11 de enero de 2023];108(8). Disponible en: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djw027>
42. Jenkins MA, Hayashi S, O'Shea AM, Burgart LJ, Smyrk TC, Shimizu D, et al. Pathology Features in Bethesda Guidelines Predict Colorectal Cancer Microsatellite Instability: A Population-Based Study. *Gastroenterology*. julio de 2007;133(1):48-56.
43. 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. *The Lancet*. mayo de 2018;391(10135):2128-39.
44. Nagtegaal ID, Quirke P. What Is the Role for the Circumferential Margin in the Modern Treatment of Rectal Cancer? *JCO*. 10 de enero de 2008;26(2):303-12.
45. Trakarnsanga A, Gönen M, Shia J, Nash GM, Temple LK, Guillem JG, et al. Comparison of Tumor Regression Grade Systems for Locally Advanced Rectal Cancer After Multimodality Treatment. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. octubre de 2014 [citado 11 de enero de 2023];106(10). Disponible en: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/dju248>
46. Steven H, Elias C, Nancy LH, Elaine J, Stefano P. WHO classification of tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: WHO Classification of Tumours Editorial Board; 2017. (Who Classification of Tumours).
47. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. marzo de 2021;19(3):329-59.
48. Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, Grody W, Cushman-Vokoun AM, Funkhouser WK, et al. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *JCO*. 1 de mayo de 2017;35(13):1453-86.
49. Hsu HC, Thiam TK, Lu YJ, Yeh CY, Tsai WS, You JF, et al. Mutations of *KRAS/NRAS/BRAF* predict cetuximab resistance in metastatic colorectal cancer patients. *Oncotarget*. 19 de abril de 2016;7(16):22257-70.

50. Dudley JC, Lin MT, Le DT, Eshleman JR. Microsatellite Instability as a Biomarker for PD-1 Blockade. *Clinical Cancer Research*. 15 de febrero de 2016;22(4):813-20.
51. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 28 de julio de 2017;357(6349):409-13.
52. Mlecnik B, Bifulco C, Bindea G, Marliot F, Lugli A, Lee JJ, et al. Multicenter International Society for Immunotherapy of Cancer Study of the Consensus Immunoscore for the Prediction of Survival and Response to Chemotherapy in Stage III Colon Cancer. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 8 de septiembre de 2020 [citado 12 de diciembre de 2021]; Disponible en: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.03205?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.03205?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
53. Ascierto PA, Marincola FM, Fox BA, Galon J. No time to die: the consensus immunoscore for predicting survival and response to chemotherapy of locally advanced colon cancer patients in a multicenter international study. *Oncolmmunology* [Internet]. 13 de octubre de 2020 [citado 12 de diciembre de 2021]; Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/2162402X.2020.1826132>
54. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Pilar Baptista Lucio M. Metodología de la investigación. México: McGraw-Hill; 2014.
55. Lim SB, Yu CS, Jang SJ, Kim TW, Kim JH, Kim JC. Prognostic Significance of Lymphovascular Invasion in Sporadic Colorectal Cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*. abril de 2010;53(4):377-84.
56. Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Prognostic Value of Perineural Invasion in Patients with Stage II Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. agosto de 2010;17(8):2066-72.
57. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hase K, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology*. agosto de 2004;127(2):385-94.
58. Ueno H, Shirouzu K, Eishi Y, Yamada K, Kusumi T, Kushima R, et al. Characterization of Perineural Invasion As a Component of Colorectal Cancer Staging. *American Journal of Surgical Pathology*. octubre de 2013;37(10):1542-9.
59. Shepherd N, Baxter K, Love S. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: A prospective evaluation. *Gastroenterology*. abril de 1997;112(4):1096-102.
60. Bosman, F., Carneiro, F., Hruban, R., Theise, N. WHO Classification of Tumours of the Digestive System.
61. Derwinger K, Kodeda K, Bexe-Lindskog E, Taflin H. Tumour differentiation grade is associated with TNM staging and the risk of node metastasis in colorectal cancer. *Acta Oncologica*. enero de 2010;49(1):57-62.

62. Christensen AF, Nyhuus B, Nielsen MB. Interobserver and Intraobserver Variation of Two-Dimensional and Three-Dimensional Anal Endosonography in the Evaluation of Recurrent Anal Cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*. marzo de 2009;52(3):484-8.
63. Chandler I, Houlston RS. Interobserver agreement in grading of colorectal cancers—findings from a nationwide web-based survey of histopathologists. *Histopathology*. marzo de 2008;52(4):494-9.
64. Barresi V, Reggiani Bonetti L, Ieni A, Domati F, Tuccari G. Prognostic significance of grading based on the counting of poorly differentiated clusters in colorectal mucinous adenocarcinoma. *Human Pathology*. noviembre de 2015;46(11):1722-9.
65. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, Batts KP, Burke CA, Burt RW, et al. Serrated Lesions of the Colorectum: Review and Recommendations From an Expert Panel. *American Journal of Gastroenterology*. septiembre de 2012;107(9):1315-29.
66. Nagtegaal ID, Marijnen CAM, Kranenbarg EK, van de Velde CJH, van Krieken JHJM. 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*. marzo de 2002;26(3):350-7.
67. Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons W, Dixon MF, Mapstone NP, et al. Rates of Circumferential Resection Margin Involvement Vary Between Surgeons and Predict Outcomes in Rectal Cancer Surgery: *Annals of Surgery*. abril de 2002;235(4):449-57.
68. Peng SL, Thomas M, Ruszkiewicz A, Hunter A, Lawrence M, Moore J. Conventional adverse features do not predict response to adjuvant chemotherapy in stage II colon cancer: Role of adjuvant chemotherapy. *ANZ J Surg*. noviembre de 2014;84(11):837-41.
69. Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, Masullo M, Capelli P, Chilosi M, et al. Pathological assessment of pericolonic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. *Modern Pathology*. 2007;13.
70. 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. *JCO*. 10 de julio de 2010;28(20):3219-26.
71. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. *Genetics in Medicine*. enero de 2009;11(1):35-41.
72. Glimelius B, Cavalli-Björkman N. Metastatic colorectal cancer: Current treatment and future options for improved survival *Medical approach – present status*. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. marzo de 2012;47(3):296-314.
73. ¿Cuáles son las tasas de supervivencia para el cáncer colorrectal según la etapa? [Internet]. [citado 18 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/tasas-de-supervivencia.html>

74. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart AK. Revised TN Categorization for Colon Cancer Based on National Survival Outcomes Data. *JCO*. 10 de enero de 2010;28(2):264-71.
75. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph Node Evaluation and Survival After Curative Resection of Colon Cancer: Systematic Review. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 21 de marzo de 2007;99(6):433-41.
76. Goldstein NS. Lymph Node Recoveries From 2427 pT3 Colorectal Resection Specimens Spanning 45 Years: Recommendations for a Minimum Number of Recovered Lymph Nodes Based on Predictive Probabilities. *The American Journal of Surgical Pathology*. febrero de 2002;26(2):179-89.
77. Cserni G, Vinh-Hung V, Burzykowski T. Is there a minimum number of lymph nodes that should be histologically assessed for a reliable nodal staging of T3N0M0 colorectal carcinomas? *J Surg Oncol*. octubre de 2002;81(2):63-9.
78. Panarelli NC, Schreiner AM, Brandt SM, Shepherd NA, Yantiss RK. Histologic Features and Cytologic Techniques That Aid Pathologic Stage Assessment of Colonic Adenocarcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*. agosto de 2013;37(8):1252-8.

### **13. Bibliografía:**

1. Kumar V, Aster JC, Abbas AK. Robbins. Patología humana + StudentConsult. 10th ed. Elsevier; 2018.
2. Greenson JK, Lauwers GY, Montgomery E, Owens SR, Polydorides AD. Diagnostic pathology Gastrointestinal. Third edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019.

## 14. Anexos

### Anexo 1: Instrumento de recolección de datos

#### INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FOLIO: \_\_\_\_\_ EDAD: \_\_\_\_\_ GÉNERO: \_\_\_\_\_ EXPEDIENTE: \_\_\_\_\_ N° SIPAM: \_\_\_\_\_

##### SITIO

CIEGO

VALVULA ILEOCECAL

COLON ASCENDENTE

ANGULO HEPÁTICO

COLON TRANSVERSO

ANGULO ESPLÉNICO

COLON DESCENDENTE

COLON SIGMOIDES


##### TIPO HISTOLÓGICO

ADENOCARCINOMA

ADENOCARCINOMA MUCINOSO

CELULAS EN ANILLO DE SELLO

CARCINOMA MEDULAR

ADENOCARCINOMA SERRADO

CARCINOMA MICROPAPILAR

CARCINOMA ADENOESCAMOSO

CARCINOMA DESDIFERENCIADO

CARCINOMA SARCOMATOIDE


##### GRADO HISTOLÓGICO

G1, BIEN DIFERENCIADO

G2, MODERADAMENTE DIFERENCIADO

G3, POCO DIFERENCIADO

G4, DESDIFERENCIADO

GX, NO ASIGNADO


TAMAÑO DEL TUMOR: \_\_\_\_\_

##### EXTENSIÓN DEL TUMOR

NO INVASOR

L.P. / M.M.

SUBMUCOSA

MUSCULAR PROPIA

TEJIDO PERICOLÓNICO

PERITONEO VISCERAL

ESTRUCTURAS ADYACENTES

NO VALORABLE


##### PERFORACIÓN

SI

NO


##### INVASIÓN VASCULAR

SI

NO


##### INVASIÓN LINFÁTICA

SI

NO


##### INVASIÓN PERINEURAL

SI

NO


<b>NÚMERO DE BROTES</b>	
BAJO (0-4)	<input type="checkbox"/>
INTERMEDIO (5-9)	<input type="checkbox"/>
ALTO (10 O MÁS)	<input type="checkbox"/>
NO VALORADO	<input type="checkbox"/>
<b>LESIÓN PRECURSORA</b>	
NO IDENTIFICADO	<input type="checkbox"/>
ADENOMA TUBULAR	<input type="checkbox"/>
ADENOMA VELLOSO	<input type="checkbox"/>
ADENOMA TUBULOVELLOSO	<input type="checkbox"/>
ADENOMA SERRADO TRADICIONAL	<input type="checkbox"/>
ADENOMA SERRADO SESIL	<input type="checkbox"/>
POLIPO HAMARTOMATOSO	<input type="checkbox"/>
<b>MARGENES</b>	
POSITIVOS	<input type="checkbox"/>
NEGATIVOS	<input type="checkbox"/>
<b>Nº DE GÁNGLIOS POSITIVOS:</b> _____	
<b>Nº DE DEPÓSITOS TUMORALES:</b> _____	
<b>MLH1</b>	
ESTABLE	<input type="checkbox"/>
INESTABLE	<input type="checkbox"/>
NO VALORADO	<input type="checkbox"/>
<b>PMS2</b>	
ESTABLE	<input type="checkbox"/>
INESTABLE	<input type="checkbox"/>
NO VALORADO	<input type="checkbox"/>
<b>MSH2</b>	
ESTABLE	<input type="checkbox"/>
INESTABLE	<input type="checkbox"/>
NO VALORADO	<input type="checkbox"/>

<b>MSH6</b>	
ESTABLE	<input type="checkbox"/>
INESTABLE	<input type="checkbox"/>
NO VALORADO	<input type="checkbox"/>
<b>CD3-IT</b>	
RANGO 1	<input type="checkbox"/>
RANGO 2	<input type="checkbox"/>
RANGO 3	<input type="checkbox"/>
<b>CD8-IT</b>	
RANGO 1	<input type="checkbox"/>
RANGO 2	<input type="checkbox"/>
RANGO 3	<input type="checkbox"/>
<b>CD3-MI</b>	
RANGO 1	<input type="checkbox"/>
RANGO 2	<input type="checkbox"/>
RANGO 3	<input type="checkbox"/>
<b>CD8-IT</b>	
RANGO 1	<input type="checkbox"/>
RANGO 2	<input type="checkbox"/>
RANGO 3	<input type="checkbox"/>
<b>PT</b>	
PT0	<input type="checkbox"/>
PTIS	<input type="checkbox"/>
PT1	<input type="checkbox"/>
PT2	<input type="checkbox"/>
PT3	<input type="checkbox"/>
PT4A	<input type="checkbox"/>
PT4B	<input type="checkbox"/>



M	
M0	<input type="checkbox"/>
M1	<input type="checkbox"/>
M1A	<input type="checkbox"/>
M1B	<input type="checkbox"/>
M1C	<input type="checkbox"/>
<b>ETAPA CLÍNICA</b>	
I	<input type="checkbox"/>
IIA	<input type="checkbox"/>
IIB	<input type="checkbox"/>
IIC	<input type="checkbox"/>
IIIA	<input type="checkbox"/>
IIIB	<input type="checkbox"/>
IIIC	<input type="checkbox"/>
IVA	<input type="checkbox"/>
IVB	<input type="checkbox"/>
IVC	<input type="checkbox"/>
<b>ADYUVANCIA</b>	
SI	<input type="checkbox"/>
NO	<input type="checkbox"/>

<b>FECHA DE DIAGNÓSTICO:</b> _____
<b>FECHA DE DEFUNCIÓN:</b> _____
<b>FECHA DE RECURRENCIA:</b> _____

## Anexo 2: Cronograma de actividades

Proyecto de investigación: factores clínico-patológicos pronósticos en adenocarcinoma de colon.												
	2022											
Actividades	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Agosto	Sept	Oct	Nov	Dic
Obtención de base de datos	x	x										
Elaboración del protocolo de investigación		x	x									
Revisión por el comité de ética del INCMNSZ				x	x							
Recolección de datos					x	x	x	x				
Depuración de casos que no cumplan criterios de inclusión y exclusión									x	x		
Análisis estadístico											x	x
Redacción de resultados y conclusiones												