

**Marcadores hematológicos predictores de pronóstico
en estadios I–III de adenocarcinoma de colon**

Jéssica Patricia Gonzales Stuva

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



TESIS DOCTORAL

**Marcadores hematológicos predictores de pronóstico
en estadios I-III de adenocarcinoma de colon**

Doctoranda:

Jéssica Patricia Gonzales Stuva

Tutora y directora:

Dra. Sandra López Gordo

Programa de Doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas

Departamento de Ciencias Morfológicas

Universidad Autónoma de Barcelona

Barcelona, 2026

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mi directora y tutora de tesis, la Dra. Sandra López, por su apoyo inquebrantable desde que tuve la idea de hacer esta tesis.

Además, quiero agradecer a mis colegas de investigación, cuya colaboración ha contribuido de manera significativa al desarrollo de este trabajo. Sobre todo, agradecer a la Dra. Rosa Mirapeix, por su guía experta y valioso tiempo.

Por último, no puedo pasar por alto el apoyo de mi familia y amigos, en especial por parte de mi marido, cuyo constante respaldo es fundamental en cada paso.

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AJCC	Comité americano sobre cáncer (<i>American Joint Committee on Cancer</i>)
AMI	Arteria mesentérica inferior
AMS	Arteria mesentérica superior
ASCO	Sociedad Americana de Oncología Clínica (<i>American Society of Clinical Oncology</i>)
CAP	Colegio Americano de Patólogos (<i>College of American Pathologists</i>)
CIN	Inestabilidad cromosómica (<i>Chromosomal instability</i>)
CC	Cáncer de colon
CD	Colon derecho
CEA	Antígeno carcinoembrionario (<i>Carcinoembryonic antigen</i>)
CI	Colon izquierdo
CIMP	Fenotipo metilador de islas CpG (<i>CpG island methylator phenotype</i>)
CCR	Cáncer colorrectal
CR	Cáncer de recto
CRCSC	Consortio de subtipificación de cáncer colorrectal (<i>CRC Subtyping Consortium</i>)
CMS	Clasificación molecular de consenso (<i>Consensus molecular subtype</i>)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMT	Transición epitelio-mesénquima (<i>Epithelial Mesenchymal transition</i>)
ESMO	Sociedad Europea de Oncología Médica (<i>European Society of Medical Oncology</i>)
ICI	Inhibidores de puntos de control inmunitarios (<i>Immune Checkpoint Inhibitors</i>)
IMC	Índice de Masa Corporal
MSI	Inestabilidad de microsátélites (<i>Microsatellite instability</i>)

MMR	Mismatch repair
MSS	Estabilidad de microsatélite
MS	Microsatélite
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NET	Trampas extracelulares de neutrófilos (<i>Neutrophil Extracellular Traps</i>)
NK	Natural killers
PCR	Proteína C reactiva
PDGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
RLM	Ratio linfocito-monocito
RNL	Ratio neutrófilo-linfocito
ROC	Receiver operating characteristic curve
RPL	Ratio plaqueta-linfocito
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
TCGA	Atlas del Genoma del Cáncer (<i>The Cancer Genome Atlas</i>)
TGF- β	Factor de crecimiento transformador-beta
TMB	Carga mutacional tumoral (<i>Tumor Mutational Burden</i>)
TNF	Factor de necrosis tumoral (<i>Tumor necrosis factor</i>)
TNM	Tumor, ganglio, metástasis (<i>Tumor, Node, Metastasis</i>)
VEGF	Factor de crecimiento vascular endotelial

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	7
ABSTRACT	8
1. INTRODUCCIÓN	9
1.1. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA	9
1.1.1. <i>Embriología y Anatomía</i>	10
1.1.2. <i>Genética</i>	13
1.1.3. <i>Pronóstico</i>	14
1.1.4. <i>Microbioma</i>	14
1.2. GÉNESIS DEL CCR	16
1.3. CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE COLON	19
1.3.1. <i>Clasificación por estadios</i>	20
1.3.2. <i>Clasificación molecular de consenso del CCR</i>	22
1.4. DIAGNÓSTICO	24
1.5. TRATAMIENTO	25
1.5.1. <i>Tratamiento quirúrgico</i>	26
1.5.2. <i>Tratamiento adyuvante</i>	29
1.6. RELACIÓN ENTRE INFLAMACIÓN Y CÁNCER	30
1.7. MARCADORES PRONÓSTICOS	32
1.7.1. <i>Marcadores Clínicos</i>	32
1.7.2. <i>Marcadores Biológicos</i>	35
1.7.2.1. Marcadores histológicos	35
1.7.2.2. Marcadores genéticos	37
1.7.2.3. Marcadores hematológicos	42
1.7.2.4. Marcadores inflamatorios	42
2. HIPÓTESIS	54
3. OBJETIVOS	55
4. MATERIALES Y MÉTODOS	56
4.1. METODOLOGÍA DE ESTUDIO	56
4.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO	56
4.2.1. <i>Criterios de inclusión</i>	56
4.2.2. <i>Criterios de exclusión</i>	57
4.2.3. <i>Variables demográficas y clínicas</i>	57
4.2.4. <i>Variables hematológicas</i>	58
4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	58
4.4. ASPECTOS ÉTICOS Y PROTECCIÓN DE DATOS	59
5. RESULTADOS	61
5.1. RESULTADOS GENERALES	61
5.2. RELACIÓN DE LAS VARIABLES DESCRIPTIVAS CON LOS MARCADORES HEMATOLÓGICOS	66
a) Relación de las variables descriptivas con RNL	66
b) Relación de las variables descriptivas con RLM	70
c) Relación de las variables descriptivas con RPL	73
5.3. ANÁLISIS DE COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS	79
5.3.1. <i>Análisis general</i>	79
a) Relación de la RNL con las complicaciones postoperatorias	79
b) Relación de la RLM con las complicaciones postoperatorias	80
c) Relación de la RPL con las complicaciones postoperatorias	81
5.3.2. <i>Punto de corte óptimo para RNL</i>	84
5.3.3. <i>Modelo de regresión logística univariable</i>	84
5.3.4. <i>Modelo de regresión logística multivariable</i>	85
5.3.5. <i>Análisis de complicaciones según localización: Colon derecho</i>	86
5.3.6. <i>Análisis de complicaciones según localización: Colon izquierdo</i>	88

5.4. ANÁLISIS DE LA RECURRENCIA	90
5.4.1. <i>Análisis general</i>	90
5.4.2. <i>Puntos de corte óptimos para los marcadores hematológicos</i>	95
5.4.3. <i>Modelos de regresión logística univariable</i>	96
5.4.4. <i>Modelos de regresión logística multivariable</i>	97
5.4.4.1. Modelo general	98
A) Modelo con las variables seleccionadas y RNL	99
B) Modelo con las variables seleccionadas y RLM	101
C) Modelo con las variables seleccionadas y RPL	103
5.4.5. <i>Análisis de recurrencia en función de la localización: colon derecho</i>	106
a) Relación de la RNL con la recurrencia en el colon derecho	107
b) Relación de la RLM con la recurrencia en el colon derecho	107
c) Relación de la RPL con la recurrencia en el colon derecho	108
5.4.6. <i>Análisis de recurrencia según localización: colon izquierdo</i>	109
A) Relación de la RLM con la recurrencia en colon izquierdo	110
5.5. ANÁLISIS DE MORTALIDAD	112
5.5.1. <i>Análisis general</i>	112
5.5.2. <i>Puntos de corte óptimos para los marcadores hematológicos</i>	115
5.5.3. <i>Modelos de regresión logística univariable</i>	116
5.5.4. <i>Modelos de regresión logística multivariable</i>	118
5.5.4.1. Modelo general	118
a) Relación de la mortalidad con RNL	119
b) Relación de la mortalidad con RLM	122
c) Relación de la mortalidad con RPL	124
5.5.5. <i>Análisis de mortalidad en función de la localización: Colon derecho</i>	126
a) Relación de la RNL con la mortalidad en el colon derecho	127
b) Relación de la RLM con la mortalidad en el colon derecho	128
c) Relación de la RPL con la mortalidad en el colon derecho	129
5.5.6. <i>Análisis de mortalidad en función de la localización: Colon izquierdo</i>	130
A) Relación de la RLM con la mortalidad en el colon izquierdo	131
6. DISCUSIÓN	133
6.1. CAMBIOS EN EL TRATAMIENTO DEL CCR Y COMPARABILIDAD CON ESTUDIOS PREVIOS	134
6.2. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA DEL ESTUDIO	134
6.3. ELECCIÓN DEL TIPO DE CÁNCER Y DIFERENCIAS CLÍNICAS ENTRE COLON DERECHO E IZQUIERDO	136
6.4. RNL COMO FACTOR PREDICTIVO DE PRONÓSTICO	138
6.4.1. <i>Relación de la RNL con las variables descriptivas de la muestra</i>	139
6.4.2. <i>RNL como predictor de complicaciones postoperatorias</i>	141
6.4.3. <i>RNL como predictor de mortalidad y recurrencia</i>	143
6.4.4. <i>Subanálisis de la rnl por localización (colon derecho vs colon izquierdo)</i>	146
6.4.5. <i>Conclusiones sobre RNL</i>	149
6.5. RLM COMO FACTOR PREDICTIVO DE PRONÓSTICO	150
6.5.1. <i>Relación de la RLM con las variables descriptivas de la muestra</i>	151
6.5.2. <i>RLM como predictor de complicaciones postoperatorias</i>	153
6.5.3. <i>RLM como predictor de mortalidad y recurrencia</i>	155
6.5.4. <i>Subanálisis de la RLM por localización (colon derecho vs colon izquierdo)</i>	157
6.5.5. <i>Conclusiones sobre RLM</i>	158
6.6. RPL COMO FACTOR PREDICTIVO DE PRONÓSTICO	158
6.6.1. <i>Relación de la RPL con las variables descriptivas de la muestra</i>	159
6.6.2. <i>RPL como predictor de complicaciones postoperatorias</i>	162
6.6.3. <i>RPL como predictor de mortalidad y recurrencia</i>	164
6.6.4. <i>Subanálisis de RPL por localización (colon derecho vs colon izquierdo)</i>	167
6.6.5. <i>Conclusiones sobre RPL</i>	168
6.7. RELEVANCIA CLÍNICA DE NUESTRO ESTUDIO	168
7. CONCLUSIONES	170
8. LÍNEAS DE FUTURO	171
9. BIBLIOGRAFÍA	172

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El pronóstico del cáncer depende, en parte, de la respuesta inflamatoria del huésped, que influye en el crecimiento tumoral y la progresión metastásica. Se necesitan marcadores pronósticos que sean económicos y de fácil acceso, para ayudar a decidir sobre tratamientos adyuvantes, disminuyendo la recidiva tumoral y mejorando la supervivencia. Se ha propuesto que las ratios neutrófilo-linfocito (RNL), linfocito-monocito (RLM) y plaqueta-linfocito (RPL), obtenidas del hemograma preoperatorio, podrían ser indicadores pronósticos en varios tipos de cáncer, incluido el colorrectal.

OBJETIVO: Determinar si la RNL, RLM o RPL predicen complicaciones postoperatorias (CP), recurrencia y mortalidad en los estadios I-III del adenocarcinoma de colon. De manera secundaria, se analizan estos resultados según localización, en colon derecho (CD) e izquierdo (CI).

MATERIAL Y MÉTODO: Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico con pacientes intervenidos de adenocarcinoma de colon con intención curativa, entre enero de 2007 y diciembre de 2017, en estadios I a III, con al menos 5 años de seguimiento. Se excluyeron cirugías urgentes, infecciones activas, inmunosupresión, neoplasia de recto, estadio IV o tumores irresecables. Se analizaron las variables RNL, RLM, RPL, CP, recurrencia y mortalidad, ajustándose por variables demográficas y clínicas. Se determinó el punto de corte óptimo para RNL, RLM y RPL mediante la construcción de curvas ROC (receiver operating characteristic). Se realizaron análisis descriptivos y modelos logísticos univariados y multivariados, de manera general y luego por localización.

RESULTADOS: La muestra incluyó 805 pacientes. La supervivencia global fue del 75.28% y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de 76.27%. En el análisis multivariable, se encontró mayor mortalidad y recurrencia con valores de RNL >3.09 (p 0.0237), RLM <2.40 (p 0.0002), y RPL >145.16 (p 0.0354), y mayor incidencia de fuga anastomótica (FA) en RNL >2.79 (p 0.0332). Al realizar el análisis separando los casos por localización, se encontró en CD mayor mortalidad en RNL >3.09 (p 0.0164) y RLM <2.40 (p 0.0015). En cuanto al CI, se encontró que un RLM <2.40 se asocia con menor mortalidad (p 0.0052) y recurrencia (p 0.0045), y un RNL >2.79 (p 0.0251) se asocia a FA.

CONCLUSIONES: Las RNL, RLM y RPL son predictores de mortalidad y recurrencia, y RNL para FA. La localización (CD y CI) puede ser una variable a tener en cuenta al decidir el tratamiento del cáncer de colon.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cancer prognosis depends partly on the host's inflammatory response, which influences tumor growth and metastasis. Economical and accessible prognostic markers are needed to guide adjuvant treatment decisions and improve survival rates. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), derived from preoperative blood tests, have been proposed as prognostic indicators in various cancers, including colorectal cancer.

OBJECTIVE: To determine if NLR, LMR, or PLR can predict postoperative complications (PC), mortality, and 5-year recurrence in stages I to III colon adenocarcinoma.

MATERIAL AND METHOD: We conducted a retrospective multicenter cohort study on patients undergoing surgery for colon adenocarcinoma with curative intent between January 2007 and December 2017. Patients were in stages I to III and had at least 5 years of follow-up. Exclusions included urgent surgeries, active infections, immunosuppression, rectal neoplasia, stage IV, or unresectable tumors. We analyzed NLR, LMR, PLR, PC, mortality, and recurrence, adjusting for demographic and clinical variables. The optimal cutoff points for NLR, LMR, and PLR were determined using ROC curves. We performed descriptive analyses and univariable and multivariable logistic models, both generally and by location: right colon (RC) and left colon (LC).

RESULTS: The study included 805 patients, with an overall survival rate of 75.28% and disease-free survival (DFS) of 76.27%. Multivariable analysis showed lower survival and DFS for NLR >3.09, LMR <2.40, and PLR >145.16, and more incidence in anastomotic leak (AL) for > 2.79 (p 0.0332). When analyzing by location, NLR and LMR were associated with survival in the RC. In the LC, LMR <2.40 was linked to lower survival and DFS, while NLR >2.79 was associated with postoperative AL.

CONCLUSIONS: NLR, LMR, and PLR are effective predictors survival and DFS and NLR for AL in colon cancer stages I to III. The tumor location (RC vs. LC) should be considered when deciding on treatment for colon cancer.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer es una enfermedad en la que prolifera de forma descontrolada una célula mutada. Ocurre en tres fases: Iniciación, promoción y progresión.¹ En la iniciación, tanto factores genéticos como ambientales (elementos carcinógenos como la radiación, productos químicos y virus) inducen mutaciones genéticas y alteraciones epigenéticas, conduciendo a la activación de oncogenes y/o la desactivación de genes supresores de tumores o reparadores del ADN. Las mutaciones epigenéticas implican modificaciones químicas en el ADN que activan o silencian genes sin alterar su secuencia, como es el caso de la metilación.

Tras acumular suficientes mutaciones, la célula entra en la fase de promoción, donde los oncogenes activados codifican proteínas que inhiben la apoptosis y promueven la proliferación celular. En este punto, la célula afectada experimenta un crecimiento descontrolado que resulta en la formación de un tumor.¹⁻³

Posteriormente ocurre una fase final, la progresión, que implica la invasión local y la metástasis.¹⁻³ Este proceso se puede dividir en tres subfases: diseminación, latencia y colonización. En la diseminación, las células tumorales invaden tejidos vecinos y alcanzan los sistemas circulatorio y linfático, lo que les permite viajar a otros órganos. Una vez ahí, si sobreviven a la respuesta inmunológica o a condiciones adversas como el estrés oxidativo, entran en un estado de latencia, durante el cual pueden salir del ciclo celular o alcanzar un equilibrio con el microambiente tumoral, experimentando ciclos de proliferación y muerte celular. Hasta este momento se considera una micrometástasis. Finalmente, si las células metastásicas logran adaptarse al microambiente tumoral, se produce un crecimiento clínicamente evidente, lo que lleva a la colonización del órgano y al desarrollo de macrometástasis.⁴

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más común diagnosticado en el mundo⁵ y el segundo en cuanto a mortalidad; en España, es responsable de 13000 muertes cada año.⁶ Afecta frecuentemente a las personas mayores de 50 años, aunque en los últimos años la incidencia en menores de 50 años está en aumento,^{7,8} y se relaciona con varios factores como el tipo de ingesta, una dieta alta en carnes rojas y procesadas, el consumo excesivo de alcohol, el tabaquismo, el sedentarismo, la obesidad y antecedentes familiares de cáncer colorectal.

También influyen factores genéticos, como mutaciones en los genes APC, KRAS, y TP53, así como condiciones predisponentes como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.⁵

El CCR incluye el cáncer de colon (CC) y cáncer de recto (CR).¹ El colon se inicia proximalmente en la válvula ileocecal, y termina en la unión rectosigmoidea. Desde ahí, se inicia el recto, a nivel del promontorio sacro y se extiende distalmente unos 12 a 18 cm,⁹ y termina en la unión anorectal (o línea pectínea).¹⁰ Aunque el CCR incluye el CC y el CR,¹ existen en las vías moleculares de la carcinogénesis, en la patología tumoral, en la presentación clínica, así como en los tratamientos multimodales, incluyendo los procedimientos quirúrgicos, lo que justifica que los consideremos entidades distintas.¹⁰

A continuación, definiremos los aspectos que caracterizan al CC, y que plantean diferencias con el CR.

1.1.1. EMBRIOLOGÍA Y ANATOMÍA

Durante el desarrollo embrionario, entre los días 14 al 21 después de la fertilización, se produce el fenómeno de gastrulación. Este proceso se caracteriza porque el embrión de 2 capas (epiblasto e hipoblasto) pasa a tener 3 capas (endodermo, mesodermo y ectodermo).¹¹ Durante la gastrulación además de la determinación del linaje celular, se establecen los ejes del cuerpo (dorsal-ventral-lateral-medial) que se vuelven fundamentales para orquestar la migración, el posicionamiento y el patrón de las células en diferenciación.¹² Hay centros de señalización dinámica, como la notocorda, que regulan el establecimiento de los ejes corporales y guían a las células hacia sus destinos para que se desarrollen.¹³ En la cuarta semana de gestación, las capas embrionarias van diferenciándose, de manera que el endodermo dará lugar al intestino primitivo (primordio del tubo digestivo).¹⁴ Sin embargo, el mesodermo también participará en la formación del tubo digestivo, puesto que del endodermo se originará la capa mucosa, y de la hoja esplácnica del mesodermo se originarán la capa muscular, el peritoneo visceral y el tejido conectivo.^{11,15}

Al mismo tiempo que se van diferenciando las capas embrionarias, se produce un fenómeno muy importante, la flexión embrionaria tanto en sentido longitudinal como transversal. El intestino primitivo se convertirá en un tubo que irá desde la membrana bucofaríngea hasta la membrana cloacal. En él diferenciaremos tres partes: el intestino anterior, el intestino medio y el intestino posterior. Del intestino anterior se diferenciará desde la faringe hasta el esbozo hepático. Del intestino medio se originan la parte distal del duodeno hasta los 2/3 proximales del colon transversal.^{15,17} Del intestino posterior se originan el tercio distal del colon transversal, colon descendente, sigma y recto y parte superior del conducto anal.^{15,18} El

intestino posterior termina de manera caudal en la cloaca, cerrada por la membrana cloacal, que se forma por la fusión del endodermo del intestino posterior y el ectodermo superficial. Posteriormente, la membrana cloacal se dividirá en una parte anterior y una posterior que formará la membrana anal. A la 7ª semana la membrana cloacal se rompe y genera la abertura anal, comunicando la cloaca con el exterior.^{15,18,19} Así pues, el segmento superior (2/3) del conducto anal derivará del endodermo del intestino posterior (estará recubierto de mucosa); el segmento inferior (1/3) deriva del ectodermo que recubre la membrana cloacal (por lo tanto, estará recubierto de piel).

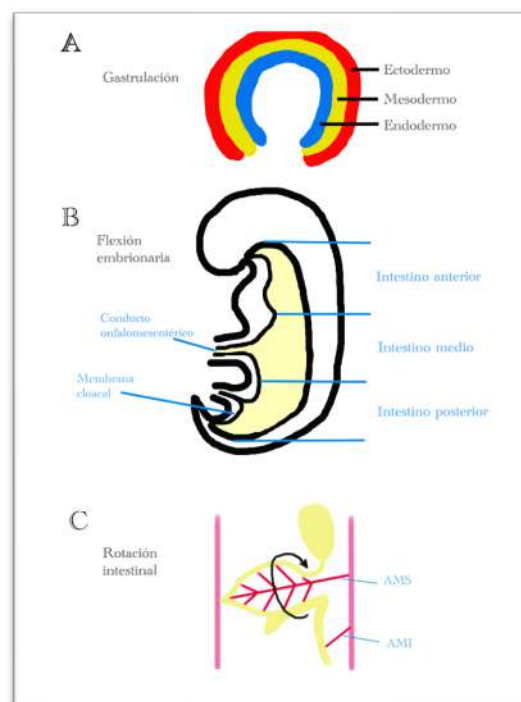


Figura 1. Desarrollo embriológico del intestino. En esta imagen se esquematizan tres eventos importantes. A) Gastrulación, con migración de las células desde la línea primitiva, se forman tres capas germinativas: ectodermo, mesodermo y endodermo. Las células de todo el epitelio intestinal madurarán a partir de estas tres capas. B) Flexión embrionaria: el intestino primitivo se convertirá en un tubo que irá desde la membrana bucofaríngea hasta la membrana cloacal. En él diferenciaremos tres partes: el intestino anterior, el intestino medio y el intestino posterior. C) Rotación intestinal: el intestino gira en torno a la arteria mesentérica superior (AMS), la cual se dirige al íleon y termina siendo responsable de la vascularización del íleon terminal y colon derecho hasta los dos tercios proximales del colon transversal. Se observa también la arteria mesentérica inferior (AMI) que es responsable de la vascularización del tercio distal del colon transversal hasta el recto superior. Imagen creada por la autora con el programa Paint S.

Los segmentos del colon originados del intestino medio (desde el ciego hasta los dos tercios proximales del colon transversal) son irrigados por ramas de la arteria mesentérica superior (AMS), y los segmentos originados del intestino posterior hasta el recto (desde el ángulo

esplénico o tercio distal del colon transverso hasta la unión rectosigmoidea) son irrigados por ramas de la arteria mesentérica inferior (AMI).^{7,17,20} Estos territorios marcados por la vascularización de las arterias mesentéricas dividen el colon de manera quirúrgica en colon derecho (CD) y colon izquierdo (CI).¹⁷

El recto se divide en superior, medio e inferior. La porción superior (porción cefálica del conducto anal) se origina del endodermo, está recubierta por peritoneo en todas sus caras¹¹ y está irrigada por la arteria rectal superior, rama de la arteria mesentérica inferior.⁹ El recto medio está recubierto por peritoneo solo en la cara anterior⁹ y está irrigado por la arteria rectal media, rama de la arteria iliaca interna.⁹ El recto inferior (segmento caudal del conducto anal) se origina del ectodermo, es extraperitoneal y por ello está irrigado por las arterias rectales inferiores, ramas de la arteria pudenda interna, que es a su vez una rama de la arteria iliaca interna.^{9,11} En cuanto al drenaje venoso, la vena rectal superior drena al sistema portal por medio de la vena mesentérica inferior, y la vena rectal media e inferior drenan a la circulación sistémica, hacia los pulmones, por medio de la vena pudenda interna.^{9,10} La vascularización arterial y venosa del colon se esquematiza en la figura 2.

Esta diferencia en la vascularización de las distintas partes del colon y del recto explica la desigual diseminación metastásica. Los tumores de CD tienden a tener una mayor diseminación peritoneal,^{10,21,22} mientras que los tumores del CI presentan metástasis más frecuentemente en hígado y pulmones.^{10,18} Sin embargo, mientras que las metástasis hepáticas en el CC y en el CR son igual de habituales, las metástasis pulmonares son dos veces más frecuentes en el CR.¹⁰

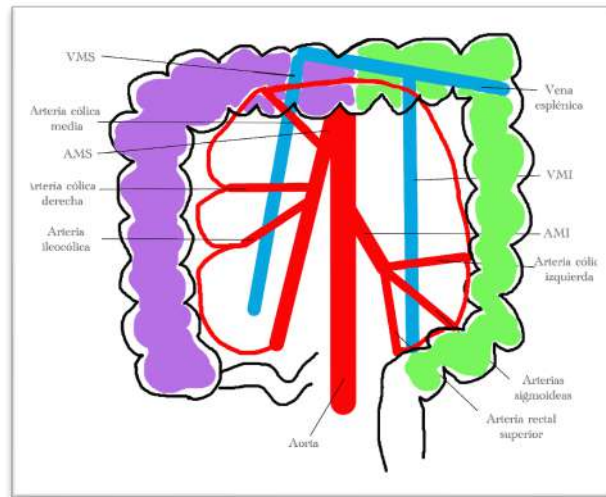


Figura 2. Vascularización del colon. Se esquematizan las principales arterias y venas que lo irrigan. De la arteria mesentérica superior (AMS) salen la arteria ileocólica, cólica derecha y cólica media, que irrigan a todo el colon derecho, el cual se considera desde el ciego hasta los 2/3 proximales del colon transverso (pintado en morado en la imagen). De la arteria mesentérica inferior (AMI) salen la arteria cólica izquierda y las arterias sigmoideas, que irrigan a todo el colon izquierdo (pintado en verde en la imagen). De la AMI también sale la arteria rectal superior, que irriga el tercio superior del recto. El drenaje venoso del colon derecho va hacia la vena mesentérica superior (VMS) y del colon izquierdo va hacia la vena mesentérica inferior (VMI), la cual confluye en la vena esplénica. Imagen creada por la autora con el programa Paint S.

1.1.2. GENÉTICA

El cáncer es una enfermedad causada por mutación de los genes que controlan el normal crecimiento y división de las células, así como los que reparan el ADN.²⁴ El aumento de la tasa de mutación de un tumor puede deberse a la aparición de inestabilidad cromosómica (CIN), que afecta grandes porciones de los cromosomas, o a la inestabilidad de secuencias de ADN de tipo microsatélites (MSI). Además, éstas no son excluyentes entre sí.²⁵ Cuanto mayor sea la tasa de mutación del tumor, peor será el pronóstico.^{24,25}

Muchos son los genes que se relacionan con el CCR, pero los estudios demuestran que su implicación varía según la localización del tumor.^{18,26,27} En el CD se encuentran con frecuencia pólipos planos pobremente diferenciados,¹⁸ con mutaciones en los genes de reparación del ADN (conocidos como genes mismatch repair, MMR),¹⁸ y una MSI alta (hasta en el 44% de los casos de cáncer de CD versus el 25% del CI).¹⁰ Además, en el CD es común la presencia de mutaciones en el gen BRAF (que causa un aumento en la proliferación celular descontrolada debido a la activación de vías de señalización que fomentan este crecimiento tumoral)^{18,22,26} y también se ha descrito la metilación de islas CpG (que es otro mecanismo epigenético que contribuye a la inactivación de genes supresores tumorales).^{10,26} Mientras, las lesiones relacionadas con el cáncer de CI (pólipos) y recto (lesiones submucosas y mucosas

con componente veloso)¹⁰ están principalmente asociadas con la aparición de inestabilidad cromosómica, debido a mutaciones en genes clave como APC y p53, los cuales juegan un papel central en el control del ciclo celular y la respuesta a los daños en el ADN.^{18,26} Sin embargo, se ha reportado una mayor tasa de mutaciones en el gen p53 y una mayor expresión de b-catenina en el núcleo tumoral del CR que en el CC.²⁸

En cuanto a síndromes hereditarios, el CRC hereditario no asociado a poliposis es más común en el colon que en el recto, especialmente en CD. El cáncer asociado a poliposis adenomatosa familiar es más común en CI y recto.¹⁰

Alrededor del 5% de pacientes con CCR tienen la forma hereditaria,^{1,29} que incluye el Síndrome de Lynch (cáncer colorrectal hereditario no polipósico) y la poliposis adenomatosa familiar. La primera es más común en el CD y se caracteriza por mutaciones en los genes de reparación de ADN.^{10,30} La poliposis adenomatosa familiar, sin embargo, suele ser más frecuente en el CI y recto¹⁰ y está causada por la aparición de inestabilidad cromosómica debido a mutaciones en el gen APC.³¹

1.1.3. PRONÓSTICO

Según el informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) del 2024, de todos los casos de CCR, un 70% son CC y un 30% son CR.³² Esto sugiere que el riesgo carcinogénico sea mayor en el colon que en el recto.¹⁰

Si nos centramos en supervivencia, ésta varía según el estadio en el que se encuentra al momento del diagnóstico y la respuesta al tratamiento, la cual viene condicionada por características tanto del paciente como del tumor.³³ Dicho esto, los tumores de CD tienen peor pronóstico que los de CI, y a su vez, el CR tiene peor pronóstico que el CC.²²

Los tumores del CI tienen mejor pronóstico^{20,26} y responden mejor a terapias con 5-fluoracilo y otras terapias específicas como Cetuximab.¹⁸ Los tumores del CD, al ser habitualmente MSI-high, no responden bien a terapias convencionales y es mejor usar inmunoterapia.¹⁸

El CR presenta más recidivas locales que el CC.^{10,22,28} Por eso, en el CR la extracción quirúrgica intacta de toda la grasa peri rectal y la radioterapia neoadyuvante son factores que mejoran la supervivencia. La habilidad del cirujano y los márgenes laterales del tumor resecado tienen importante valor pronóstico en el CR.²⁸

1.1.4. MICROBIOMA

Es importante distinguir entre microbiota y microbioma. Mientras el microbiota hace referencia al conjunto de microorganismos que habitan en un nicho ecológico determinado (en este caso, el colon), el microbioma no incluye solo a estos microorganismos, sino también sus genes y sus metabolitos asociados.³⁴ Se estima que en el intestino humano hay más de mil especies microbianas, que albergan 100 veces más genes que el genoma humano.³⁵

Entre las funciones del microbiota podemos resaltar: la ayuda a mantener sano el epitelio intestinal, el sintetizar algunos nutrientes y el formar parte de la respuesta inmunitaria.^{34,36} Hablamos de eubiosis cuando existe un equilibrio en el microbiota intestinal. En cambio, la disbiosis es la disrupción de este equilibrio, lo que conlleva a una alteración del microbiota, y puede contribuir a la aparición de enfermedades.⁷ En condiciones normales de eubiosis, el microbiota intestinal está compuesta principalmente de los filos Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria y Actinobacteria, entre otros.⁷ Cuando ocurre una disbiosis, el microbiota cambia, siendo capaz de predisponer a distintas enfermedades como la obesidad, enfermedad inflamatoria intestinal y el cáncer.^{37,38} Los mecanismos moleculares a través de los cuales el microbioma puede influir en la carcinogénesis son:

- **Inflamación:** Los microorganismos proinflamatorios pueden desencadenar la liberación de citocinas como la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), que promueven la inflamación crónica, la cual, a su vez, puede llevar a daño tisular repetido, reparaciones defectuosas y, eventualmente, la formación de tumores.^{36,38}
- **Genotoxicidad:** Donde las toxinas bacterianas (por ejemplo, colibactina producida por cepas de *Escherichia coli*) causan daño directo al ADN de las células huésped.^{36,38}
- **Inmunosupresión:** Con bacterias como *Fusobacterium nucleatum* que interfieren con las respuestas inmunitarias mediadas por linfocitos, facilitando la progresión tumoral.^{36,38}
- **Alteraciones metabólicas:** Donde se generan metabolitos citotóxicos y genotóxicos como los ácidos grasos de cadena corta.^{36,38}
- **Modificación del microambiente tumoral:** Donde se favorece la supervivencia y proliferación de células cancerosas mediante la promoción de la angiogénesis y la remodelación de la matriz extracelular, que facilita la invasión tumoral y las metástasis.³⁶

Si bien la mayoría de los estudios de microbioma intestinal suelen centrarse en muestras fecales, lo que hace difícil relacionar el microbiota encontrado con la localización exacta del cáncer (colon-recto), algunos estudios reportan que se han identificado algunas especies con localizaciones específicas del tubo digestivo. Así pues, se ha identificado *Bifidobacterium* asociado a tumores de CI, sin encontrarlo en tumores de CD. De la misma forma, se han reportado diferencias entre tumores de CD y CI, en muestras de íleo terminal, en los filos *Streptococcus* (37% CI vs 10% CD) y *Enterobacter* (19% CI vs 2% CD).⁷

Por último, se ha observado que el microbioma cambia según el grado de MSI que tenga el tumor. Se ha encontrado una mayor prevalencia de *Akkermansia* (20% en los tumores con MSI versus 1% en tumores con estabilidad de microsatélites, o MSS) y *Streptococcus* (25% MSI vs 8% MSS).⁷ Recordemos que, los tumores de CD con mayor frecuencia presentan mutaciones en los genes de reparación del ADN con MSI-high y tienen peor pronóstico que los de CI.^{10,22}

1.2. GÉNESIS DEL CCR

El CCR puede surgir de manera esporádica (alrededor de 70% de los casos), familiar (alrededor de 5% de los casos) o hereditaria (alrededor de 20-30% de los casos).^{1,39,40} ³⁹En la mayoría de los casos, el epitelio normal, por diversas razones (ambientales y hereditarias como ya se mencionó)¹ sufre mutaciones genéticas, y evoluciona a displasia, adenoma temprano, adenoma tardío y finalmente a un carcinoma.^{1,41} Esto es conocido como la secuencia adenoma-carcinoma y constituye la vía de formación de la mayoría de los casos de CCR^{37,42}, alrededor de un 75%.^{1,41}

El 70% de los pólipos adenomatosos tienen una mutación en el gen APC (*Adenomatous Polyposis Coli*),⁵ pero solo el 10% evolucionarán a un carcinoma.⁵ Esta transformación maligna no ocurre con una sola mutación.⁴³ En 1990, Fearon y Vogelstein⁴⁴ propusieron que el CCR se desarrolla a partir de mutaciones acumulativas (al menos 4-5 mutaciones) en genes específicos que regulan el crecimiento celular de los oncogenes (genes de la familia RAS) y de los genes supresores de tumor (deleción alélica en el cromosoma 5q, que contiene el gen APC, en el cromosoma 17p, que contiene el gen supresor tumoral p53, y en el cromosoma 18q, que contiene el gen supresor tumoral DCC).^{1,44,45} Sin embargo, propusieron que el orden en que ocurren estas mutaciones no importa tanto como la suma de ellas,⁴⁴ siendo esto último incorrecto.^{1,45}

Desde principios de los años 2000³⁵, se empezaron a utilizar métodos de ¹secuenciación de nueva generación (*Next generation sequencing*, NGS)⁴⁶ logrando secuenciar el genoma humano

de forma completa o por partes específicas, identificando mutaciones genéticas de una manera rápida y costo efectiva.^{37,46,47} Los estudios realizados sobre CCR utilizando NGS revelan que cada tumor tienen unas 75 mutaciones, y de estas, son unas 15 las que determinan el curso de la enfermedad.⁴¹ Esto indica la heterogeneidad del CCR y las múltiples vías histopatológicas involucradas en su desarrollo^{1,41,44}.

Así se ha evidenciado que las distintas mutaciones en el CCR no ocurren de manera aleatoria, sino que se presentan en un orden determinado.^{35,45,48} Esto se ha establecido observando que hay mutaciones que ocurren en estadios iniciales de la enfermedad, y otras en estadios más avanzados.⁴¹ Las mutaciones del gen APC se observan en adenomas en estadios iniciales.^{5,41,45} Esta mutación es la que origina la formación de un adenoma, pero no es suficiente para que evolucione en un carcinoma.^{5,45} Para la transformación maligna, a esta mutación le tiene que seguir una mutación en el gen KRAS, ya que las mutaciones en el gen KRAS promueven la proliferación celular. Es necesario pues, ambas mutaciones, puesto que una mutación en el gen KRAS sin una en el gen APC no da origen a una transformación maligna en modelos in vivo.^{45,48 39,42}

En general, las mutaciones del CCR ocurren en genes reparadores de ADN, oncogenes y genes supresores de tumor.^{1,44,45} Se diferencian tres vías moleculares que originan estas mutaciones y desarrollan el CCR.^{1,45}

Para entender mejor estas vías, es importante mencionar la vía RAS-RAF-MEK-ERK. Es una cadena de proteínas intracelulares que transmite señales extracelulares, a través de un receptor en la superficie de la membrana celular, hacia el ADN intranuclear. Una señal como el EGF (*Epidermal Growth Factor*) se une al EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*), activando una serie de quinasas: RAS, RAF, MEK y MAPK (esta última también conocida como ERK, *extracellular signal-regulated kinases*).⁴⁹ Finalmente, se envía una señal al núcleo que activa la transcripción de proteínas que regulan la transcripción, diferenciación y metabolismo celular. Una activación aberrante de esta vía contribuye a la carcinogénesis.⁵⁰

1. Vía de inestabilidad cromosómica (*Chromosomal instability, CIN*): Es la vía más común, responsable del 80-85% de CCR esporádicos^{1,18,43}. Se caracteriza por una alteración a un ritmo acelerado en el número de cromosomas y en su estructura, incluyendo deleciones, traslocaciones y otros rearrreglos cromosómicos.⁴⁵ Esto resulta en una alta variabilidad en el cariotipo entre una célula y otra. Tienen una alta frecuencia en la variación del número de copias del ADN, que es característico de los CCR originados por la secuencia adenoma-carcinoma.⁴⁵

Se propone que el evento inicial del CIN es la mutación del gen APC^{1,45,51}. Tras dicha mutación, ocurre una hiperactivación de la vía de señalización Wnt (nombrados por los primeros genes identificados que codifican estas proteínas, *Wingless* e *Int*).⁴³ Esta vía es activada por las proteínas Wnt extracelulares que se unen a complejos de receptores transmembrana de la familia Frizzled, y evitan la fosforilación de la B-catenina.⁵² Cuando esta vía está inactiva, la proteína APC forma un complejo con las proteínas axina, y las serina/treonina cinasas GSK3 y CK1a, que fosforila la B-catenina para su degradación por el proteasoma.⁵² Al activarse la vía Wnt, el complejo es inactivado mediante la fosforilación de la axina y la proteína Dvl (Dishevelled), con la consiguiente traslocación de la B-catenina al núcleo, donde interactúa con proteínas de transcripción celular (TCFs). El predominante en las células epiteliales de colon es el TCF4, que activa genes de proliferación como el protooncogen c-myc y ciclina D1^{43,51,52}. Aunque se sabe que la proteína APC es parte importante de esta vía, ejerce otras funciones intracelulares que no se conocen del todo⁵².

Los estudios recientes en células madre proponen que estas pueden transformarse en células madre cancerosas, aunque estas últimas también podrían generarse de células somáticas maduras. Las criptas del tracto gastrointestinal contienen normalmente un pequeño número de células madre. El CIN ha sido descrito en la transformación de células madre normales a cancerosas⁴⁵. Se ha propuesto que el evento inicial es la mutación del gen APC en una célula madre del tracto gastrointestinal, reemplazando progresivamente las células de la cripta con células mutadas y formando un adenoma.⁴⁵ Las siguientes mutaciones en estas células serían de los genes KRAS y TP53, que hacen que el adenoma evolucione a un carcinoma invasivo.⁵¹ El gen TP53 codifica la proteína p53, una proteína supresora de tumores. No obstante, hay poca evidencia experimental que determine cuál es definitivamente el evento inicial^{45,51,52}.

2. Vía MSI (*Microsatellite instability*): Es la segunda vía más común, responsable de alrededor del 15% de CCR esporádicos^{28,51}. Se produce por defectos en los genes reparadores de desajustes del ADN (DNA mismatch repair, MMR)^{45,51}. Los microsatélites (MS) son fragmentos cortos de ADN que se repiten consecutivamente. Al tener alguna mutación en el DNA MMR, se acumulan mutaciones en los MS, que conlleva la aparición de tumores.¹ Estos tumores están causados por una mutación en uno de los genes MMR o por hipermetilación del promotor del gen MHL1.⁴¹ Los genes MMR mutados incluyen el MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 y PMS2, genes causantes del síndrome de Lynch¹.

Cuando un tumor no presenta MSI, se denomina MSS (*Microsatellite stability*). Estos tumores tienen peor pronóstico que los tumores MSI en fases tempranas.^{33,41} La tasa de recurrencia en los tumores MSI estadio II es baja, por lo que no se recomienda quimioterapia

adyuvante.^{28,33} El estatus MSI/MMR es el único marcador molecular validado para decidir administrar tratamientos adyuvantes en el CCR estadio II. En el estadio III, el estatus MMR debe ser determinado para identificar un síndrome de Lynch.³³

Un CC MSI puede correlacionarse con la vía serrada, de la que hablaremos a continuación, y adquirir mutaciones en el gen BRAF.⁵³ Este gen pertenece a la familia RAF, que participa en la vía MAPK/ERK.^{54 55}

3. Vía CIMP (*CpG island methylator phenotype*): Conocida también como vía serrada o fenotipo metilador. Es una vía de inestabilidad epigenética.⁵¹ Las islas CpG son secuencias cortas de ADN donde hay una gran concentración de enlaces de citosina y guanina unidas por fosfato (CpG, *Cytosine-phosphate-guanine*).¹ Son regiones promotoras de genes. En condiciones normales, la citosina de estas islas está desmetilada y los genes se están expresando. Al hipermetilarse las islas CpG, se inhibe la expresión de genes como los genes supresores de tumor, incluyendo el gen MLH1.^{1,51} Los tumores que se originan por esta vía lo hacen en forma de pólipos serrados, en vez de adenomas. Suelen asociarse a mutaciones en los genes KRAS y BRAF.⁵⁶

Es importante entender los subtipos moleculares porque tiene un impacto en el pronóstico. No obstante, la definición de estas tres vías no es excluyente entre ellas⁴⁵. Un tumor puede mostrar características de las tres. Hasta 25% de los CCR con MSI y hasta 33% de los CCR positivos para CIMP pueden mostrar anomalías cromosómicas⁴⁵.

1.3. CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE COLON

El CC se puede clasificar según el tipo histológico, localización, vía molecular de carcinogénesis y por estadios.

Según el tipo histológico, más del 90% de CC son adenocarcinomas.^{1,56,57} Se trata de una formación maligna originada de las células epiteliales de las glándulas de la mucosa. Este tipo de CC presenta varios subtipos histológicos: mucinoso, con células en anillo de sello, medular y micropapilar.⁵⁷ Otros tipos de CC incluyen el carcinoma neuroendocrino, escamocelular, adenoescamoso, de célula fusiforme, carcinoma indiferenciado, tumores del estroma gastrointestinal y linfomas.^{56,57}

Según la localización, como ya se ha mencionado, se clasifican mayormente en colon derecho e izquierdo.¹

A continuación, trataremos la clasificación según el estadio y según la vía molecular de carcinogénesis.

1.3.1. CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS

La clasificación Tumor, Ganglio, Metástasis (TNM) es la principal herramienta que disponemos para decidir el tratamiento en CCR.⁵⁷ Nos da información detallada sobre la extensión del tumor primario, la invasión ganglionar y presencia de metástasis a distancia.⁵⁸ Esta clasificación fue desarrollada por la American Joint Committee on Cancer (AJCC), fundada en 1959. Cada 5 a 7 años revisan la clasificación y modifican el sistema en base a nuevos datos (clínicos, histológicos, moleculares, genéticos, etc) que afecten el pronóstico.⁵⁹

El último manual se trata de la 8ª edición publicada en 2017. La clasificación TNM se puede ver en la Tabla 1.⁶⁰ Incluye modificaciones como la evaluación de depósitos tumorales aislados, que afectan claramente al pronóstico y no eran considerados en ediciones posteriores.⁵⁸ Cada edición se acerca más a predecir mejor el pronóstico y decidir el tratamiento indicado para cada paciente, pero aún existen factores que no se encuentran en el TNM y se deben tener en cuenta a la hora de tomar decisiones.^{58,59}

Tabla 1. Clasificación TNM del CCR. Fuente: *American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. Chapter 20 - Colon and Rectum. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.*

Estadio	Grupos incluidos	Descripción
0	Tis	Carcinoma in situ o intramucoso. Las células tumorales no sobrepasan la mucosa.
	N0	No hay ganglios afectados.
	M0	No hay metástasis a distancia.
I	T1	Alcanza la submucosa
	T2	Alcanza la muscular propia.
	N0	No hay ganglios afectados.
	M0	No hay metástasis a distancia.
IIA	T3	Invade todas las capas del colon, pero no las sobrepasa.
	N0	No hay ganglios afectados.
	M0	No hay metástasis a distancia.
IIB	T4a	Sobrepasa el peritoneo visceral, pero no invade tejidos vecinos.
	N0	No hay ganglios afectados.
	M0	No hay metástasis a distancia.
IIC	T4b	Invade o está adherido a tejidos u órganos vecinos.
	N0	No hay ganglios afectados.
	M0	No hay metástasis a distancia.

IIIA	T1	Alcanza la submucosa.
	T2	Alcanza la muscular propia.
	N1	Invade 1 a 3 ganglios cercanos
	N1c	o grasa perilinfática de ganglios cercanos, pero no invade los ganglios en sí.
	M0	No hay metástasis a distancia.
	T1	Alcanza la submucosa
	N2a	Invade 4 a 6 ganglios cercanos.
	M0	No hay metástasis a distancia.
IIIB	T3	Invade todas las capas del colon.
	T4a	Sobrepasa el peritoneo visceral pero no invade tejidos vecinos.
	N1	Invade 1 a 3 ganglios cercanos
	N1c	o grasa perilinfática de ganglios cercanos, pero no invade los ganglios en sí.
	M0	No hay metástasis a distancia.
	T2	Alcanza la muscular propia.
	T3	Invade todas las capas del colon, pero no las sobrepasa.
	N2a	Invade 4 a 6 ganglios cercanos.
	M0	No hay metástasis a distancia.
	T1	Alcanza la submucosa.
	T2	Alcanza la muscular propia.
	N2b	Invade 7 o más ganglios cercanos.
	M0	No hay metástasis a distancia.
IIIC	T4a	Sobrepasa el peritoneo visceral, pero no invade tejidos vecinos.
	N2a	Invade 4 a 6 ganglios cercanos.
	M0	No hay metástasis a distancia.
	T3	Invade todas las capas del colon, pero no las sobrepasa.
	T4a	Sobrepasa el peritoneo visceral, pero no invade tejidos vecinos.
	N2b	Invade 7 o más ganglios cercanos.
	M0	No hay metástasis a distancia.
	T4b	Invade o está adherido a tejidos u órganos vecinos.
	N1/N2	Invade al menos un ganglio cercano o grasa perilinfática
	M0	No hay metástasis a distancia.
IVA	Cualquier T	Puede o puede no haber atravesado la pared del colon.
	Cualquier N	Puede o no haber invasión de ganglios linfáticos.
	M1a	Invade 1 órgano a distancia (como hígado o pulmón) o ganglios linfáticos distantes.
IVB	Cualquier T	Puede o puede no haber atravesado la pared del colon.
	Cualquier N	Puede o no haber invasión de ganglios linfáticos.
	M1b	Invade más de 1 órgano o ganglios linfáticos distantes, pero no peritoneo distal al tumor.
IVC	Cualquier T	Puede o puede no haber atravesado la pared del colon.
	Cualquier N	Puede o no haber invasión de ganglios linfáticos.
	M1c	Invade peritoneo distal al tumor, y puede o no invadir órganos o ganglios a distancia.

Esta clasificación es la piedra angular para la toma de decisiones, aunque actualmente se utiliza un abordaje multidisciplinar, y se incluyen otros factores para decidir el tratamiento: histológicos (grado, invasión vascular o perineural), moleculares (niveles preoperatorios del antígeno carcinoembrionario, CEA), genéticos (Inestabilidad de microsatélite o MSI, mutación del gen KRAS) o características del propio paciente (comorbilidades, antecedentes familiares).⁵⁸

A pesar de tener esta información sobre el tumor, un porcentaje de pacientes en cada estadio desarrollarán recurrencia o metástasis a pesar de un tratamiento con cirugía con intención curativa⁶¹. Así pues, en pacientes con estadio I se reportan tasas de recurrencia de 2.4 - 4.6%,⁶² mientras que en pacientes en estadio II con factores de alto riesgo (los cuales serán tratados en el apartado de marcadores pronósticos) y así como en pacientes en estadio III, la recurrencia alcanza el 40-50%.⁶³ En pacientes con estadio III, la quimioterapia adyuvante mejora la supervivencia en 22-30% en 5 años y reduce el riesgo de recurrencia a un 30%^{59,64}. Sin embargo, en caso de un estadio II, aún hay controversia sobre el tratamiento más indicado^{63,65} y la quimioterapia adyuvante solo se ofrece a un 20% de estos pacientes.⁶³

Por este motivo, la comunidad científica siempre está en busca de nuevas herramientas pronósticas que permitan tomar mejores decisiones en cuanto a tratamientos adyuvantes en estadios en los que no se administra quimioterapia de manera sistemática.

1.3.2. CLASIFICACIÓN MOLECULAR DE CONSENSO DEL CCR

Se han reportado varios subtipos de CCR según distintas mutaciones genéticas. Para estandarizarlos, se formó un consorcio de seis equipos de expertos internacionales (el CRC Subtyping Consortium o CRCSC), que trabajan con 18 bases de datos públicas, incluyendo el Atlas del Genoma del Cáncer (*The Cancer Genome Atlas*, TCGA) y otras fuentes privadas.^{51,66} El CRCSC encontró similitudes entre 6 sistemas de clasificación, y consensuaron 4 subtipos moleculares (*consensus molecular subtypes*, CMSs). Cada subtipo se asocia a características moleculares y pronósticas distintas, pero la heterogeneidad observada en algunas muestras indica que los tumores pueden tener características de múltiples CMS.^{51,66,67}

1. **CMS1 (MSI-Inmune, 14%):** Se caracteriza por un aumento en la expresión de los genes asociados a un infiltrado inmune difuso, compuesto predominantemente por células T citotóxicas y TH1, así como defectos de genes MMR con MSI.^{56,66} Más

frecuente en mujeres con lesiones en el lado derecho.⁶⁶ Presentan una pobre supervivencia después de la recidiva.⁶⁶

2. **CMS2 (Canónico, 37%):** Se caracteriza por un alto CIN,⁵⁶ una gran diferenciación epitelial e hiperactivación de la vía Wnt y expresión de genes myc.⁶⁶ Más frecuente en lesiones de colon izquierdo.⁶⁶
3. **CMS3 (Metabólico, 13%):** Se caracteriza por mutaciones en los genes que regulan el metabolismo celular y una alta frecuencia de mutaciones del gen KRAS.^{56,66} Se relaciona pues con alteraciones metabólicas y una mayor producción de metabolitos, lo que puede influir en su comportamiento y respuesta a tratamientos.
4. **CMS4 (Mesenquimal, 23%):** Presentan un aumento de la expresión de genes implicados en la transición mesenquimal epitelial y activación del factor de crecimiento transformante B (TFG-B), que aumenta la angiogénesis, remodelado de matriz extracelular y activación del complemento.^{56,66} La expresión genética es compatible con infiltrado estromal, sobreexpresión de proteínas de matriz extracelular y mayor mezcla con células no cancerosas.¹ Es el tipo con peor pronóstico, siendo más frecuente en tumores de estadios avanzados (III y IV).⁶⁶

1.4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico inicia con la historia clínica y exploración física. Los tumores en el CD presentan clásicamente anemia, mientras que los del CI presentan alteraciones en el hábito defecatorio. Un tumor avanzado puede debutar con obstrucción o perforación intestinal.⁵⁶ El examen físico debe incluir la exploración abdominal, inguinal y tacto rectal.⁵⁶

Otra exploración para realizar en caso de anemia o en pacientes asintomáticos como parte de un programa de screening de CCR es la sangre oculta en heces, en la que se busca sangre microscópica en 3 muestras fecales.⁶⁸

Al sospechar un CC, se deben solicitar las siguientes pruebas:

- **Análisis de sangre:** Se solicita un hemograma completo, que incluye hemoglobina, linfocitos, plaquetas. Estos indicarán el nivel de anemia.⁶⁸ Además es necesario como prueba previa a la colonoscopia.⁶⁹ También se solicitan pruebas de función hepática, ya que el CC metastatiza al hígado, y marcadores tumorales, siendo el más común el antígeno carcinoembrionario (CEA).⁶⁸
- **Colonoscopia:** Es el gold standard para el diagnóstico de CC. Se realiza una preparación previa con una solución laxante, y bajo sedación, se introduce un tubo flexible con una luz y cámara en la punta (colonoscopio), observando todo el recto, colon y hasta los últimos centímetros del íleon terminal. En caso de encontrar un tumor, se toman biopsias para el diagnóstico definitivo. En caso de tumores pequeños, se pueden resear de manera total (polipectomía).^{68,69}
- **Tomografía Computarizada:** Utiliza rayos x para formar imágenes detalladas del cuerpo. Es útil para el estadiaje prequirúrgico, dando información sobre metástasis a distancia.⁶⁸ El estadiaje se reporta según los estadios de la clasificación TNM.

1.5. TRATAMIENTO

En este apartado nos centraremos en el tratamiento del CC no metastásico (estadios I a III). No incluimos los tumores in situ ni aquellos con metástasis, que requieren técnicas adicionales.

El tratamiento del CC no metastásico se basa en la resección quirúrgica con intención curativa, seguido de quimioterapia adyuvante en caso de cumplir ciertos criterios.³³ Dichos criterios están descritos en las guías de recomendación de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO). Cada paciente debe ser valorado por un equipo multidisciplinar. Los criterios valorados son los siguientes:

- **Estadio:** Se utiliza la clasificación TNM. Se consideran candidatos a quimioterapia los pacientes en estadios IIB, IIC, III y IV. En el estadio IIA, la quimioterapia adyuvante no se ofrece de manera rutinaria. Se consideran candidatos a recibirla aquellos con factores de alto riesgo: <12 ganglios resecados, invasión perineural o linfovascular, bajo grado de diferenciación, presentación con obstrucción o perforación intestinal, y tumor budding de alto grado (≥ 10 células tumorales aisladas o en grupos separadas del margen invasivo del tumor).^{63,70} Estos factores de alto riesgo serán estudiados en el apartado de marcadores pronósticos.
- **Riesgo de recurrencia:** Se consideran la deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento (MMR) e inestabilidad de microsatélites (MSI), y el número de ganglios
- también se consideran otros factores histopatológicos como la invasión linfovascular o perineural, el grado de diferenciación, el margen de resección afecto, y los niveles de CEA en sangre periférica.³³
- **Comorbilidades:** Se valora la habilidad de cada paciente a tolerar los efectos secundarios de la quimioterapia según las comorbilidades que presente. Pacientes frágiles, con un estado funcional >2 en la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), o con disfunción hepática, renal o cardíaca severa, puede que presenten efectos adversos severos al tratamiento sistémico y por consecuencia deben de ser tratamientos adaptados.^{33,71}
- **Preferencias del paciente:** Se valora junto con el paciente y se da un alto valor a la calidad de vida al momento de decidir el esquema de quimioterapia. Se discuten los potenciales riesgos y beneficios teniendo en cuenta la decisión del paciente. Las preferencias que tenga cada paciente a recibir o rechazar tratamientos adyuvantes refleja la percepción que tiene el paciente sobre los riesgos, la vida que llevará y la carga que

impondrá a las personas en su medio. El apoyo social y la situación económica son factores individuales que condicionan la pauta terapéutica.^{33,72}

1.5.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El segmento de colon a remover quirúrgicamente dependerá de la localización del tumor. En general, se recomienda un margen de mínimo 5 cm con el borde de resección.⁷³ Además, se deben ligar los vasos mesentéricos en la raíz del tronco arterial correspondiente a la zona, para permitir la resección de los ganglios linfáticos de dicho territorio. Esto mejora el pronóstico del paciente. Al ligar los vasos mesentéricos en su raíz, la resección del colon no puede limitarse a la zona del tumor, sino a todo el colon al que le corresponde la irrigación. Así, para tumores en el ciego o colon ascendente, se realiza una hemicolectomía derecha, con ligadura de los vasos ileocólicos, cólica derecha y a veces la rama derecha de los vasos cólicos medios. Para tumores en el ángulo hepático o en el tercio proximal del colon transversal, se realiza una hemicolectomía derecha ampliada, que incluye la ligadura de los vasos ileocólicos, cólicos derechos y cólicos medios. Para tumores en el tercio medio del colon transversal, se puede realizar una hemicolectomía derecha ampliada o una transectomía. Para tumores en el tercio distal del colon transversal, ángulo esplénico, o tercio proximal del colon descendente, se realiza una hemicolectomía derecha ampliada o una hemicolectomía izquierda. Esta última implica la ligadura de los vasos cólicos izquierdos (la vena en el punto donde se une a la vena mesentérica inferior) y las ramas izquierdas de los vasos cólicos medios. Por último, para tumores en el colon sigmoideal, se realiza una sigmoidectomía, que incluye la ligadura de los vasos sigmoideos y la arteria rectal superior (Figura 3).⁷⁴

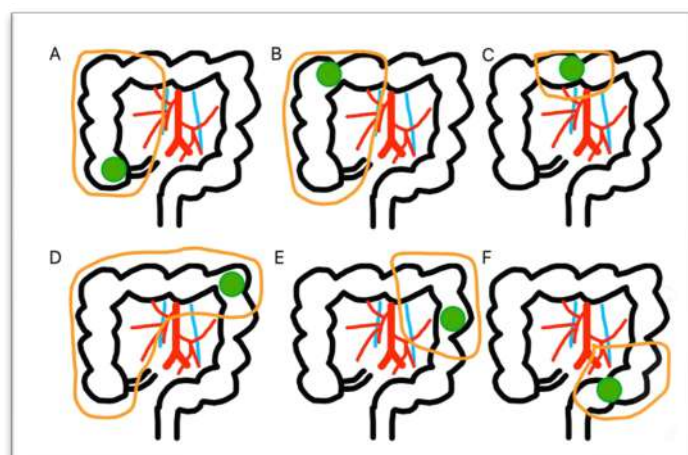


Figura 3. Tipos de colectomía segmentaria. A) Hemicolectomía derecha. B) Hemicolectomía derecha ampliada a colon transverso. C) Transversectomía. D) Hemicolectomía derecha ampliada a ángulo esplénico. E) Hemicolectomía izquierda. F) Sigmoidectomía. Imagen creada por la autora con el programa Paint S, basada en Weiser MR, Garcia-Aguilar J. *Basic Principles of the Operative Treatment of Colorectal Cancer*. In: *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract: 2 Volume Set*. Elsevier; 2019:1981-1991. doi:10.1016/B978-0-323-40232-3.00166-7.

En cuanto a la técnica, la vía tradicional es cirugía abierta (laparotomía). La vía laparoscópica es una técnica mínimamente invasiva en la que se utilizan alrededor de 5 puertos y una incisión para la extracción de la pieza quirúrgica. Esta vía ha demostrado su superioridad a la vía tradicional, con menor dolor postoperatorio, menores tasas de complicaciones, menores tasas de transfusión sanguínea y menor estancia hospitalaria.⁷⁵ Sin embargo, presenta mayor dificultad técnica que la vía abierta, por lo que no se realiza en todos los casos. La vía robótica ha aparecido como una opción viable similar a la laparoscopia para la resección colónica, pero con mayores costes.⁷⁴

Complicaciones postoperatorias

Tras cualquier cirugía, pueden ocurrir eventos no deseados. Las complicaciones posoperatorias se definen como aquellas que ocurren en los primeros 30 días después de la cirugía. En distintos pacientes se pueden dar complicaciones comunes a cualquier ingreso hospitalario, ya sea quirúrgico o por enfermedades que requieren un tratamiento médico. Dichas complicaciones incluyen eventos trombóticos, empeoramiento de enfermedades previas como cardíacas o respiratorias, e infecciones intrahospitalarias como neumonía o

infección urinaria. Además, en cáncer de colon hay una gran parte de pacientes con edad avanzada, donde las complicaciones respiratorias y cardiovasculares son frecuentes.⁷⁶

A continuación, se mencionan las principales complicaciones tras una colectomía.

- **Fuga anastomótica:** Se define como un defecto en la pared intestinal en la zona de la anastomosis (incluyendo la línea de sutura y grapado) que lleva a una comunicación entre el compartimento intraluminal y extraluminal.⁷⁷ La prevalencia puede variar del 1.8 al 19.2%⁷⁶ y depende de varios factores de riesgo como pérdida de sangre durante la cirugía, técnica quirúrgica y factores del paciente. También dependen de la localización; las anastomosis ileocólicas tienen la incidencia más baja, del 1 al 3%,⁷⁷ mientras que una anastomosis colorectal baja tiene una incidencia de hasta el 34%.⁷⁴ Cabe mencionar que las fugas intraperitoneales, como las que tienen lugar en una anastomosis ileocólica, tendrán mayor probabilidad de presentar peritonitis y sepsis.⁷⁷ Biomarcadores como la PCR y recuento de leucocitos pueden ayudar a predecirlas.⁷⁸ Se pueden diferenciar tres grados:

A: Subclínica o asintomática. Se detecta mediante fuga de contraste en pruebas de imagen (TAC) o salida de material fecaloideo por el drenaje.⁷⁷

B: Fuga que requiere una intervención terapéutica como drenaje guiado por vía radiológica.⁷⁷

C: Fuga que requiere una reintervención quirúrgica.⁷⁷

Existe una falta de consenso sobre la definición y los grados. Hay quienes no consideran las fugas grado A, que se tratan con tratamiento antibiótico, como una fuga verdadera.⁷⁷

- **Íleo paralítico:** Es la disfunción de la peristalsis intestinal como resultado del estrés quirúrgico y la anestesia.⁷⁶ Tiene una incidencia del 3 al 32%.⁷⁹ Conlleva náuseas, vómitos, dolor abdominal e intolerancia oral. La edad avanzada, obesidad y uso de opioides son algunos de los factores de riesgo.⁷⁶ Una respuesta inflamatoria elevada también aumenta el riesgo de íleo postoperatorio.
- **Sepsis:** Definida como la disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped ante una infección.⁸⁰ Antiguamente se definía con los criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica sumado a una infección. Posteriormente se evidenció que había pacientes con fallo orgánico que no cumplían con dichos criterios. En esta nueva definición, se requiere la disfunción de un órgano

causada por un proceso infeccioso.⁸⁰ En cirugía colorectal, la sepsis postoperatoria está asociada a una disminución en la tasa de supervivencia.⁷⁶

- **Infección de sitio quirúrgico:** Se define como una infección de la incisión (herida quirúrgica) o el órgano y espacio quirúrgico hasta 30 días después de la cirugía, o un año si se dejó un implante.^{76,81} Ocurre en 1 a 3% de todas las cirugías.⁷⁷ Puede ser de incisión superficial (en piel o tejido subcutáneo,) de incisión profunda (en músculos y fascia), y órgano/espacial (en cualquier parte donde se manipuló en la cirugía como en la cavidad peritoneal).⁸² La enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, transfusión sanguínea pre o intraoperatoria y un tiempo quirúrgico largo son factores de riesgo independientes para infección postoperatoria.⁸³

1.5.2. TRATAMIENTO ADYUVANTE

Los esquemas de quimioterapia han cambiado en las últimas décadas.⁵⁶ Al inicio se administraban bolus de 5-FU solos o con leucovorin (ácido folínico), con alta toxicidad y una supervivencia limitada. Posteriormente, se introdujeron esquemas basados en oxaliplatino, con aumento en las tasas de respuesta al tratamiento y supervivencia. Desde 2004, tras la publicación del estudio clínico MOSAIC (*Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer*), el esquema de tratamiento de primera línea de adyuvancia es el FOLFOX.⁸⁴ Dicho estudio demostró una mejoría en la recurrencia y supervivencia global en pacientes con CC estadio III.^{84,85} A pesar de que el FOLFOX tiene una mayor tasa de efectos adversos como neutropenia, diarrea y neurotoxicidad, presenta hasta un 30% mayor tasa de respuesta que la monoterapia con 5-FU o leucovorin.⁸⁶

En resumen, los actuales esquemas de tratamiento son:

- **FOLFOX:** Combina oxaliplatino, fluoracilo (5-Fluoracilo o 5-FU) y leucovorin. El más usado como primera línea para CCR estadio III y metastásico.³³
- **CAPOX:** Combina capecitabina oral (Xeloda, profármaco del 5-FU) y oxaliplatino. Usado como terapia alternativa al FOLFOX, en pacientes que prefieren la quimioterapia oral.³³
- **FOLFIRI:** Combina 5-FU, leucovorin e irinotecan. Usado en CCR metastásico, como primera o segunda línea de tratamiento.^{86,87}
- **FOLFOXIRI:** Combina 5-FU, leucovorin, oxaliplatino e irinotecan. Usado también en CCR metastásico, tiene mayor tasa de respuesta y supervivencia que el FOLFIRI,

pero sus efectos adversos limitan su uso a pacientes sin comorbilidades importantes, ECOG <2 y menores de 75 años.⁸⁷

- **Monoterapia con 5-FU o capecitabina:** Usado en pacientes con comorbilidades o edad avanzada.⁸⁷
- **Terapias biológicas:** Anticuerpos anti-EGFR (cetuximab, panitumumab) o anti-VEGF (bevacizumab, aflibercept). Son usados como terapia de segunda línea en CCR metastásico. Pueden usarse en combinación con quimioterapia en ciertos tipos de CCR con mutaciones en los genes KRAS o BRAF, que codifican proteínas que regulan el ciclo celular.⁸⁷

1.6. RELACIÓN ENTRE INFLAMACIÓN Y CÁNCER

El cáncer es una enfermedad sistémica. Causa un estado paradójico en el que produce citoquinas e infiltrado inflamatorio en el sitio del tumor, pero la capacidad para producir una reacción inflamatoria en otro sitio es deficiente.⁸⁸ La relación entre inflamación y crecimiento tumoral ha sido reconocida desde que Rudolf Virchow notó la presencia de leucocitos en tejido tumoral en 1863.⁸⁸

La inflamación crónica puede producir mutaciones que conllevan a la aparición de células tumorales. Sin embargo, se ha demostrado que la inflamación tiene un efecto directo en el crecimiento tumoral.⁸⁸ Así, el pronóstico de un tumor no depende solo del tumor en sí, pero también de la respuesta inflamatoria del huésped. Son las células de este último las que liberan citoquinas que promueven el crecimiento tumoral y metástasis.^{89,90}

Diversos estudios han analizado el infiltrado inflamatorio tumoral y el estroma peritumoral para encontrar marcadores pronósticos que ayuden a decidir sobre tratamientos adyuvantes y mejorar la supervivencia.⁹¹ Se han encontrado diversos parámetros moleculares que están asociados con tumores más agresivos y la consiguiente peor supervivencia.⁹² Estas moléculas son citoquinas y factores de crecimiento, como la interleucina IL-6 o el factor de necrosis tumoral (TNF), vistas en distintos tipos de tumores, y que son liberados por células de la inmunidad innata o adaptativa. Regulan el crecimiento y progresión tumoral.⁹³

Como se ha mencionado, en los últimos años se ha analizado la posibilidad de encontrar un marcador en la sangre del paciente, sin necesidad de hacer biopsias extensas, tinciones y técnicas de inmunohistoquímica, para detectar aquellos con más riesgo de recidiva o mortalidad. Se ha estudiado la Proteína C reactiva (PCR) como marcador de inflamación. La

PCR está elevada en un tercio de los pacientes con diagnóstico de CCR, pero no ha demostrado ser predictor de supervivencia.^{94,95} Otro marcador para tener en cuenta es el TNF, que se ha detectado en CCR, asociado con IL-6, promoviendo el crecimiento tumoral e inhibiendo la apoptosis⁹³. Pero el análisis de dichas moléculas tiene un alto coste y no se realiza de manera rutinaria.⁹²

Finalmente, la respuesta inmune a los tumores está mediada por inmunidad celular,^{92,96,97} por lo que se busca la respuesta en los linfocitos, así como otros tipos de leucocitos. Estos son fáciles de medir y no requieren de exámenes adicionales, que se traduce en cero costes extras, por lo que han generado un alto interés. Los marcadores de esta inmunidad celular, que nombramos marcadores relacionados a la inflamación, se detallan en el siguiente apartado. Dichos marcadores se están estudiando para predecir la respuesta de los tumores en CCR.

1.7. MARCADORES PRONÓSTICOS

Existen variables que se ha demostrado tienen una asociación ya sea con los resultados postoperatorios como con la mortalidad y recurrencia de la enfermedad. Estas variables o marcadores pueden dividirse en clínicas, que dependen del paciente y su condición basal y se evidencian en el examen físico preoperatorio, y biológicas, que dependen de elementos inflamatorios o tumorales, por lo que se precisa de exámenes de sangre o histológicos para medirlos.

1.7.1. MARCADORES CLÍNICOS

El pronóstico de cualquier enfermedad puede variar según las características del paciente. La respuesta a un estímulo inflamatorio ya sea tumoral o un estrés quirúrgico, está condicionada por el estado en el que se encuentra el cuerpo. Las variables clínicas se refieren a factores que pueden recogerse fácilmente durante la evaluación inicial del paciente y tienen un impacto significativo en el pronóstico. Estas variables están relacionadas con las características del paciente, del tumor y del tratamiento recibido.

1. Edad: Los pacientes más jóvenes (<50 años) a menudo presentan tumores más agresivos, mientras que en los mayores la comorbilidad puede afectar la supervivencia global.⁸

2. Sexo: Algunos estudios sugieren diferencias en incidencia y pronóstico entre hombres y mujeres, así como relación con respuesta al tratamiento y supervivencia. Los hombres presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer de recto, y las mujeres cáncer de colon derecho.¹⁰

3. Comorbilidades: Afectan tanto la tolerancia al tratamiento como el pronóstico global. Existen diferentes índices que evalúan el impacto de enfermedades asociadas como diabetes, hipertensión, EPOC, etc.⁹⁸

Para la valoración de las comorbilidades, el índice de comorbilidad de Charlson es el más utilizado por su facilidad de empleo. Puntúa 19 patologías y la suma total calcula la mortalidad a un año. Los componentes del índice se describen en la tabla 2. Un índice de Charlson 0 indica un bajo riesgo de mortalidad, por lo que la mortalidad quirúrgica en estos pacientes no es debida a las comorbilidades previas.⁹⁹

Comorbilidad	Puntuación
Infarto de miocardio	1
Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Úlcera péptica	1
Afección hepática benigna	1
Diabetes	1
Hemiplejía	2
Insuficiencia renal moderada o severa	2
Diabetes con afección orgánica	2
Cáncer	2
Leucemia	2
Linfoma	2
Enfermedad hepática moderada o severa	3
Metástasis	6
SIDA	6

Tabla 2. Índice de comorbilidad de Charlson. La sumatoria de los puntos da una puntuación que calcula el riesgo de mortalidad al año. Fuente: Gil-Bona J, Sabaté A, Miguelaena Bovadilla JM, Adroer R, Koo M, Jaurrieta E. Valor de los índices de Charlson y la escala de riesgo quirúrgico en el análisis de la mortalidad operatoria. *Cir Esp.* 2010;88(3):174-179. doi:10.1016/j.ciresp.2010.05.012.⁹⁹

4. Estado funcional del paciente: Pacientes con peor estado funcional suelen tener peor pronóstico. Escalas como el índice de Karnofsky o ECOG miden la capacidad funcional del paciente y predicen la tolerancia al tratamiento. Así, pacientes con ECOG ≥ 2 tienen mayor mortalidad y complicaciones quirúrgicas.¹⁰⁰

5. Presentación inicial del tumor: Presentaciones agudas como la obstrucción o perforación están asociadas a un peor pronóstico debido a la mayor carga tumoral, que conlleva mayor tasa de recurrencias, y complicaciones quirúrgicas.^{63,100}

6. Localización del tumor: En CC, como ya se mencionó, los tumores del colon derecho suelen tener peor pronóstico debido a características biológicas más agresivas y diagnóstico más tardío.⁷

7. Tratamiento recibido: El pronóstico dependerá en gran parte de si el tratamiento tiene intención curativa, se ha removido todo rastro tumoral en la cirugía, y de la administración de tratamientos adyuvantes que complementen la resección tumoral.⁶³

Cirugía curativa: La calidad de la resección quirúrgica (márgenes negativos, número de ganglios evaluados) es un predictor crucial para la supervivencia y ausencia de recidivas.^{33,63,87}

Quimioterapia adyuvante: Su uso en estadios II y III puede mejorar la supervivencia global y libre de enfermedad.^{33,63}

Retraso en el inicio del tratamiento: La administración de quimioterapia adyuvante debe iniciar lo más pronto posible tras la cirugía, y no más de 8 semanas después. El inicio más allá de 8 semanas, aumenta la mortalidad.³³

8. IMC (Índice de Masa Corporal): Se utiliza para definir la relación del peso con la talla, definiendo así si un peso es bajo o elevado para un paciente. Se calcula dividiendo el peso corporal en kilogramos entre el cuadrado de la estatura en metros. Un $IMC \geq 30$ define obesidad. Tanto obesidad como bajo peso ($IMC < 18.5$) se asocian a peores resultados quirúrgicos como lo es un mayor riesgo de fístula anastomótica.¹⁰¹ En CC, la asociación del IMC con supervivencia y recurrencia es controvertido.¹⁰²

9. Índice ASA (American Society of Anesthesiologists): Es una clasificación ampliamente utilizada para evaluar el estado físico del paciente antes de una cirugía. Se trata de la siguiente escala:

- ASA I: Paciente sano.
- ASA II: Paciente con enfermedad sistémica leve, sin limitaciones funcionales.
- ASA III: Paciente con enfermedad sistémica severa, con limitaciones funcionales. Diabetes mal controlada, EPOC, obesidad mórbida, cardiopatía con marcapasos implantado, enfermedad renal en diálisis.
- ASA IV: Paciente con enfermedad sistémica severa que es una amenaza constante a su vida. Infarto cardíaco hace menos de 3 meses, shock séptico, enfermedad renal severa sin diálisis programada, reducción severa de la fracción de eyección.
- ASA V: Paciente moribundo que no se espera sobreviva sin cirugía.
- ASA VI: Muerte cerebral, donante de órganos.¹⁰³

Los pacientes con un índice ASA alto ($\geq III$) tienen un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias y peor supervivencia global.¹⁰⁰ Es un factor predictivo importante de mortalidad quirúrgica y recuperación. Se utiliza para planificar el manejo perioperatorio y predecir la probabilidad de éxito de la cirugía. En pacientes con cáncer de colon, se asocia a la capacidad de tolerar tratamientos adyuvantes tras la cirugía.¹⁰¹

1.7.2. MARCADORES BIOLÓGICOS

Esta sección comprende las variables que dependen del tumor, no del paciente y su condición basal. El marcador pronóstico más importante es el estadio tumoral, recogido en la clasificación TNM de la AJCC.³³ La ASCO, la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) y la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) tienen publicadas guías independientes con recomendaciones sobre el tratamiento adyuvante para el CC, considerando diferentes marcadores de alto riesgo que no están incluidos en la 8a edición de la clasificación TNM.^{63,64} A continuación, se describen dichos marcadores pronósticos y otros que están siendo estudiados.

1.7.2.1. MARCADORES HISTOLÓGICOS

Los marcadores que se nombran a continuación son reportados por el patólogo tras analizar el tejido tumoral en el tumor extirpado.¹⁰⁴

- **Budding tumoral:** Es la presencia de células tumorales aisladas, o en grupos de hasta 4 células (referidos también como "buds"), en el frente de invasión tumoral.^{70,105} Se evalúa tras una tinción de hematoxilina-eosina y, según las células observadas, se da una puntuación: Bd1 (bajo, 0-4 buds), Bd2 (intermedio, 2-9 buds) y Bd3 (alto, ≥ 10 buds).¹⁰⁵ El budding de alto grado se asocia a otros factores de mal pronóstico como son la metástasis ganglionar,¹⁰⁵ la invasión linfática y perineural, patrón infiltrativo,⁷⁰ recurrencia y mortalidad relacionada a la enfermedad.¹⁰⁵ La presencia de un Bd3 está incluida en la guía ASCO para recomendación de quimioterapia en CC estadio II.⁶³
- **Número de ganglios linfáticos resecados:** El número de ganglios linfáticos que se analizan junto con el tumor extirpado tras la cirugía depende del cuántos ganglios regionales había presentes, la extensión de la cirugía y la técnica que utiliza el patólogo que examina el tejido.¹⁰⁶ Se ha demostrado mayor tasa de mortalidad y recidiva en pacientes con menos de 12 ganglios resecados con el tumor.¹⁰⁷ Esto es debido a que la resección de un número insuficiente de ganglios puede llevar a una subestimación del estadio del cáncer, lo que afecta las decisiones terapéuticas, especialmente la indicación de quimioterapia, y por tanto la omisión de quimioterapia adyuvante.¹⁰⁸ Esto es relevante ya que el uso de quimioterapia adyuvante en pacientes con CC estadio II con menos de 12 ganglios resecados, ha demostrado mejorar tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de enfermedad (SLE).^{63,106-108} La inclusión de este criterio (presencia de menos de 12 ganglios resecados) en las guías de ASCO y ESMO resalta la importancia

de evaluar adecuadamente la extensión de la enfermedad para optimizar el tratamiento y los resultados en los pacientes.^{33,63}

- **Invasión angiolinfática:** La invasión angiolinfática o linfovascular se refiere a la afectación tumoral de pequeños vasos que están recubiertos por endotelio pero que carecen de una capa de músculo liso o lámina elástica.¹⁰⁴ Este tipo de invasión se considera un predictor de metástasis ganglionar,^{104,109,110} y un factor de mal pronóstico en estadios I y II de CCR.¹⁰⁹ Debido a su relevancia, se ha incluido en la guía ASCO como un criterio para recomendar la quimioterapia en pacientes con CC estadio II.⁶³

Cabe mencionar que el diagnóstico de la invasión linfovascular puede ser complejo ya que depende del observador, y de la tinción convencional de Hematoxilina y Eosina, que hace difícil la diferenciación entre vasos linfáticos y sanguíneos. Sin embargo, diversos estudios demuestran que la utilización de técnicas de inmunohistoquímica mejora la detección de este tipo de invasión.^{109,111} A pesar de esto, el Colegio Americano de Patólogos (CAP) no ha establecido ningún método específico para su diagnóstico.^{104,111}

La importancia de la invasión linfovascular o angiolinfática resalta la importancia de la evaluación cuidadosa de las biopsias, ya que puede influir en las decisiones terapéuticas y en el pronóstico del paciente.

- **Invasión perineural:** La invasión perineural, tanto intra como extramural, es un aspecto crítico en el manejo del CCR, y desde 2009 el Colegio Americano de Patólogos reconoce que es un factor de mal pronóstico.¹¹² Además, se considera un marcador independiente de riesgo, por lo que las guías de la ASCO recomiendan la administración de quimioterapia adyuvante en CC estadio II.^{107,108,113} La invasión perineural se ha asociado con tumores más agresivos y una mayor mortalidad en estadios I a III del CCR. Sin embargo, algunos estudios sugieren que, en pacientes con ganglios negativos, la presencia de la invasión perineural en sí no podría justificar un tratamiento agresivo como la quimioterapia.¹¹² Estos hallazgos subrayan la necesidad de una evaluación individualizada para optimizar el manejo terapéutico en función de los factores de riesgo específicos de cada paciente.
- **Bajo grado de diferenciación:** En el CCR, así como en otros cánceres, la diferenciación celular es un factor crítico en la evaluación del riesgo y la planificación del tratamiento. El bajo grado de diferenciación histológica indica que las células tumorales son menos similares a las normales del tejido de origen y tienden a crecer y diseminarse más rápidamente. Al igual que la invasión perineural y angiolinfática, los tumores con bajo grado de diferenciación histológica en estadio II son considerados de alto riesgo. Esta

característica histológica está asociada con un mayor riesgo de concurrencia y por lo tanto con un comportamiento más agresivo, por lo que guías clínicas como las de la ASCO, recomiendan administrar quimioterapia adyuvante para mejorar la supervivencia y reducir el riesgo de metástasis.^{64,110,113}

- **Márgenes de resección afectos:** Los márgenes de resección proximal, distal y radial/mesentérico deben ser reportados en todos los CCR.¹⁰⁴ Los márgenes positivos (es decir, cuando se encuentran células tumorales en los bordes de la resección) están asociados a un mayor estadio T y un peor pronóstico.^{114,115} Sin embargo, se ha demostrado que la quimioterapia adyuvante no mejora la supervivencia de pacientes con márgenes positivos,¹¹⁴ por lo que no está incluido como un factor de alto riesgo para considerar tratamiento adyuvante en las guías de la ASCO ni ESMO.⁶³ Por otro lado, las guías de la NCCN sí consideran los márgenes de resección positivos como un factor de alto riesgo de recidiva, y puede considerarse administrar quimioterapia adyuvante en pacientes con CCR en estadio II.¹¹⁰
- **Presentación con obstrucción o perforación intestinal:** La presentación de CCR con obstrucción o perforación intestinal conlleva una peor supervivencia en los estadios II y III. En el estadio II, es un factor predictor de recidiva a 5 años.⁶⁴ Por esta razón, está incluido en la guía ASCO para recomendar tratamiento de quimioterapia en CC estadio II.⁶³ Estas complicaciones no sólo reflejan un comportamiento más agresivo del tumor, sino también pueden complicar el manejo quirúrgico.
- **Immunoscore:** El immunescore mide la respuesta inmune del huésped hacia el tumor. Así pues, es un sistema que cuantifica los linfocitos T CD3+ y CD8+ de dos áreas tumorales: el centro del tumor y el margen invasivo. El patólogo, con tinciones de inmunohistoquímica, mide la densidad y distribución de estos linfocitos y determina una puntuación en 3 categorías: baja, intermedia y alta. Un Immunescore alto tiene el menor riesgo de recidiva a 5 años.¹¹⁶ Ha sido probado su utilidad en el CC estadios I,¹¹⁶ II, II de alto riesgo,^{116,117} y estadio III.¹¹⁸ La ESMO considera que el Immunescore podría ayudar a decidir sobre la necesidad de quimioterapia en estadios II y III, pero aún requiere mayor validación para su implementación generalizada.³³

1.7.2.2. MARCADORES GENÉTICOS

Los marcadores que se nombran a continuación se obtienen mediante análisis genéticos generalmente de ADN del tejido tumoral, del tumor extirpado tras la cirugía. En la última década se está investigando detectar marcadores genéticos en una biopsia líquida, que se

refiere a la búsqueda de células o moléculas tumorales liberados en fluidos corporales: sangre, orina, heces y líquido pleural, peritoneal y cefalorraquídeo.^{35,119} Una biopsia líquida en sangre se realiza mediante la obtención de una muestra de sangre periférica y separación del plasma, donde se buscan células tumorales circulantes, ADN tumoral circulante, microRNA circulante, vesículas tumorales extracelulares o exosomas tumorales.¹²⁰ La búsqueda de marcadores genéticos en una biopsia líquida está siendo utilizada en otros tipos de cánceres como el de mama, pulmón y próstata.¹²¹

- **MSI:** Como ya se mencionó en el apartado de génesis del CCR, el estatus MSI/MMR es el único marcador molecular validado para decidir administrar tratamientos adyuvantes en el CCR.^{28,33} Se recomienda determinar el estatus MMR al diagnóstico de un CCR metastásico^{27,87} ya que puede guiar en las opciones de tratamiento y en la respuesta a terapias específicas para así, personalizar el manejo del paciente.
- **Gen KRAS:** El gen KRAS es parte de la familia de los proto-oncogenes RAS, y juega un papel crucial en el CCR. Las mutaciones en este gen están asociadas a una menor supervivencia y mayor riesgo de metástasis tras la resección del CCR con intención curativa, así como una pobre respuesta a terapias con anti-EGFR (cetuximab, panitumumab).^{54,113} Esta mutación está presente hasta en el 40% de los pacientes con CCR.^{55,113} Se recomienda valorar si existe mutación del gen KRAS al diagnóstico de un CCR metastásico para guiar en las decisiones terapéuticas y optimizar el tratamiento del paciente.^{27,87,122}
- **Gen BRAF:** El gen BRAF es un proto-oncogén que regula la vía de transcripción celular por la vía MAPK/ERK.⁵⁰ Los tumores con mutaciones en este gen BRAF V600E tienen hasta un 50% peor supervivencia en comparación con tumores sin esta mutación o aquellos con mutaciones en otros genes RAS (KRAS o NRAS).¹¹³ Además, los tumores con mutaciones en el gen KRAS no responden al tratamiento con inhibidores de EGFR.⁵⁵ Es excepcional que cuando hay una mutación en el gen BRAF se encuentre también una mutación en el gen KRAS y viceversa.^{54,55} Se recomienda pues, valorar si existe mutación de este gen al diagnóstico de un CCR metastásico para orientar el tratamiento y mejorar el manejo del paciente.^{27,87}
- **Gen NRAS:** El gen NRAS, también de la familia de los proto-oncogenes RAS, presenta mutaciones en un 3-5% de los CCR.¹²² Aunque comparte características similares a las mutaciones del gen KRAS, el gen NRAS muestra una menor incidencia de histología mucinosa y menor frecuencia de metástasis pulmonares. Pero al igual que en el gen KRAS mutado, presentan poca respuesta a tratamientos con anti-EGFR.¹²²

Se recomienda valorar si existe mutación de este gen al diagnóstico de un CCR metastásico para orientar el tratamiento.^{27,87} Sin embargo, en pacientes con CC estadio II, se requieren más estudios para determinar su utilidad.^{64,122}

- **Gen HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2):** También conocido como gen ERBB2, es un proto-oncogen similar al EGFR, que activa la vía MAPK y PI3K/AKT, otra vía de quinasas que regula la proliferación celular.¹²² El estatus del gen se determina observando la sobreexpresión de la proteína HER2 en la superficie celular mediante técnicas de inmunohistoquímica, o valorando la amplificación del gen mediante observación directa del número de copias en el ADN por técnicas de marcación fluorescente o cromogénicas.¹²³ La sobreexpresión de la proteína HER2 está asociada a tumores más agresivos, con invasión linfática, perineural, metástasis a distancia, y puede predecir una mala respuesta a tratamientos con anti-EGFR.¹²² La NCCN recomienda la determinación de la amplificación del gen HER2 en los pacientes con CCR.²⁷ Sin embargo, se necesitan más ensayos clínicos para establecer el valor pronóstico de la sobreexpresión HER2 en el CCR.^{27,122}
- **ADN tumoral circulante (Circulating tumor DNA, ctDNA):** El ADN tumoral circulante se trata de fragmentos de ADN liberados a sangre periférica tras la apoptosis de células tumorales, y su análisis se realiza mediante biopsia líquida.¹²⁴ Este método ha mostrado su utilidad para predecir recaídas tras cirugía y quimioterapia¹²⁵ así como para el diagnóstico en pacientes asintomáticos.^{126,127}

Hay estudios que primero identifican una mutación en el tumor y después buscan esa mutación en el ctDNA,¹²⁸ pero esto puede resultar costoso y menos sensible que analizar un panel con varias mutaciones.¹²⁷ Ya que la metilación aberrante del ADN es frecuente en los tumores y ocurre en fases tempranas, también se están estudiando marcadores de metilación como el SEPT9 (Methylated Septin 9), que se utiliza para el screening del CCR.¹²⁴ En Europa como en Estados Unidos, está aprobado el uso de kits como el SEPT9, con una sensibilidad del 50% y especificidad del 90%.^{119,126} Aunque este test no presenta una sensibilidad mayor para detectar casos asintomáticos de CCR que la prueba de sangre oculta en heces, puede ser una opción válida para pacientes que rechazan la prueba de heces o una colonoscopia.¹²⁹ La evidencia actual es insuficiente para recomendar la biopsia líquida en guías oficiales, pero se prevé que en un futuro sea validado con ensayos clínicos.^{63,127}

- **Células tumorales circulantes (CTC):** Se trata de células que se desprenden de un tumor sólido y entran al torrente sanguíneo. Fueron descritas por primera vez en 1869 en un paciente con cáncer metastásico. Sin embargo, rara vez se encuentran en sangre en niveles detectables debido a su baja concentración y a su fragilidad. En las últimas décadas, los avances en tecnologías específicas, como la citometría de flujo y la inmunohistoquímica, han mejorado significativamente la eficiencia en la detección de estas células en muestras de sangre.¹³⁰ Actualmente, existen varios kits comercializados para la detección de CTC, como CellSearch®, el cual ha sido aprobado por la FDA para el uso en cáncer de mama, próstata y CCR metastásicos.

Se ha demostrado que la presencia de CTC en sangre periférica se asocia con un peor pronóstico en CCR, lo que sugiere que su detección podría ser un indicador relevante de la progresión de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento.¹³¹ Además, las CTC están siendo estudiadas como un potencial marcador para el diagnóstico precoz de CCR.¹³⁰

- **MicroRNAs (miRNA):** Los microRNA son cadenas cortas de ARN, de 19 a 25 nucleótidos, que regulan el ARN mensajero después de la transcripción.¹³² Esto implica que influyen en procesos celulares como el crecimiento celular, la diferenciación y la apoptosis.¹¹³ Se detectan mediante biopsia líquida, lo que permite un enfoque diagnóstico menos agresivo del tumor.

En el contexto del CCR, se han estudiado múltiples miRNA como el miR-18a, el miR-21,¹³³ el miR-425-3p y el miR-584-5p,¹²⁰ los cuales se encuentran sobreexpresados en pacientes con CCR y podrían ser utilizados como marcadores tanto diagnósticos como pronósticos. Además, se han investigado los ácidos nucleicos peptídicos (PNA, por sus siglas en inglés) dirigidos contra miRNA específicos, los cuales han demostrado inducir apoptosis en células de CCR en modelos celulares, sugiriendo su potencial uso como terapia para este tipo de cáncer.¹²⁰ Sin embargo, aunque otros miRNA también han sido estudiados, los resultados han sido inconsistentes, lo que indica la necesidad de más investigaciones para comprender completamente su papel y su utilidad clínica en el CCR.¹¹³

- **ARN largo no codificante (Long noncoding RNA, lncRNA):** Son cadenas de ARN de 200 nucleótidos hasta 100 kilobases, que no codifican proteínas, pero que se encargan de la traducción de mRNA, protección de la integridad del genoma, y regulación de la síntesis de heterocromatina,¹³⁴ así como, participan de muchos otros procesos como la proliferación, diferenciación y desarrollo celular.¹³⁵ De hecho, los lncRNA pueden

interactuar con el ADN, ARN y proteínas y formar complejos ARN-ARN, ARN-ADN, ARN-proteína.¹³⁵ Utilizando la base de datos del TCGA, se han identificado unos 200 lncRNA involucrados en el CC.¹³⁶ Uno de los primeros reportados es el HOTAIR que, cuando está desregulado, resulta en la represión de genes supresores de tumor, favoreciendo el crecimiento tumoral.^{136,137}

Debido a su papel en la regulación genética, los lncRNA tiene potencial como marcadores de diagnóstico y pronóstico, así como dianas terapéuticas en el CCR.¹³⁸

- **Exosomas tumorales:** Son vesículas de bicapa lipídica que contienen moléculas bioactivas como proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Son generados tras la formación de cuerpos multivesiculares en el citoplasma celular, que se fusionan a la membrana plasmática, y así se secretan a la matriz extracelular. Esto permite que los exosomas tumorales puedan ser detectados en una biopsia líquida, aunque actualmente no hay una técnica estándar de referencia para su aislamiento.¹³⁹ Los exosomas específicos para el CCR están aún siendo investigados ¹³⁹ y prometen ser una herramienta importante para entender su rol en la biología tumoral y su potencial papel como biomarcadores.
- **Carga mutacional tumoral (Tumor Mutational Burden, TMB):** Se refiere al número total de mutaciones somáticas en un tumor, detectadas por millón de bases (mut/m).¹⁴⁰ A mayor TMB, hay una mayor cantidad de neoantígenos en la superficie tumoral, lo que incrementa la posibilidad de que éstos sean reconocidos por las células del sistema inmunitario del huésped.²⁴ Por lo tanto, la TMB puede reflejar la probabilidad de respuesta que tendrá un tumor al tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitarios (immune checkpoint inhibitors, ICIs), que son fármacos diseñados para activar el sistema inmune contra el tumor.^{141,142}

En el CCR, se ha demostrado que los pacientes con una TMB alta presentan una mayor supervivencia y, frecuentemente, una alta MSI (MSI-high).¹⁴² Estos pacientes suelen beneficiarse del tratamiento con inmunoterapia.¹⁴³ En 2020, la FDA aprobó el uso de Pembrolizumab, un anticuerpo monoclonal que activa el sistema inmune al unirse a la proteína PD-1 en los linfocitos T, para pacientes con tumores sólidos irresecables o metastásicos con TMB alto.¹⁴⁰

Sin embargo, en el CCR no existe un punto de corte uniforme para determinar si la TMB es alta o baja, lo que limita su estandarización en la práctica clínica.

1.7.2.3. MARCADORES HEMATOLÓGICOS

Los marcadores que se describen a continuación son moléculas o células que se encuentran en sangre periférica pero que no tienen relación con el ADN tumoral.

- **CEA:** Descrito en 1965, es una glicoproteína producida por el intestino fetal humano durante su desarrollo, involucrada en la adhesión celular, y producida además por tumores epiteliales.¹⁴⁴ Es utilizada para predecir la recurrencia precoz en post-operados de CCR.¹¹³ La ASCO recomienda valorar los niveles preoperatorios de CEA para predecir el pronóstico, y para el seguimiento postoperatorio cada 3 meses.¹¹⁰
- **CA 19-9 (Carbohydrate antigen 19-9):** Es un antígeno de superficie tumoral presente en varios tumores gastrointestinales. Niveles elevados en sangre están asociados a CCR avanzado. No está recomendado como un método de cribaje o diagnóstico por tener una baja sensibilidad.¹⁴⁵ Es un marcador tumoral que se encuentra elevado en casos de metástasis, por lo que se utiliza en el seguimiento del CCR.¹⁴⁶
- **Factor de crecimiento transformador-beta (TGF- β):** Es una citoquina considerada como un supresor tumoral, ya que inhibe la progresión del ciclo celular y estimula la apoptosis.¹⁴⁷ En pacientes que se someten a cirugía por CCR, una alta expresión de TGF- β está asociado a peor supervivencia y mayor recurrencia.¹⁴⁸ Estudios in vivo demuestran que bloqueando la vía del TGF- β se inhibe el crecimiento tumoral y se reducen las metástasis hepáticas.¹⁴⁹ En los últimos años, el TGF- β está siendo investigado más como un agente de tratamiento específico que como un marcador pronóstico.^{147,150}
- **Interferón Gamma (IFN- γ):** Es producido por linfocitos T y natural killers (NK), que son células de la respuesta inmunitaria que atacan a las células tumorales.¹⁵¹ Se ha observado en ratones que los linfocitos producen IFN- γ y activan los macrófagos asociados al tumor, inhibiendo la progresión del CC.¹⁵² Recientemente se han encontrado 13 lncRNAs asociados a IFN- γ que tienen relación con la supervivencia en el CC.¹³⁴

1.7.2.4. MARCADORES INFLAMATORIOS

Actualmente, hay un creciente interés en obtener marcadores de una muestra de sangre periférica, que puedan predecir la supervivencia y recurrencia de distintos cánceres. Son de bajo coste, fácilmente asequibles y no requieren análisis extra. Se obtienen del análisis de sangre que todo paciente realiza en el preoperatorio. No obstante, aún hay controversia sobre qué marcadores son los más indicados y los puntos de corte de cada uno de ellos.¹⁵³

En los últimos años se han investigado una gran variedad de marcadores relacionados con la inflamación potencialmente pronósticos, ya sea solos o asociando varios de ellos. Así, se ha

estudiado como marcador pronóstico la hemoglobina,^{154,155} el recuento de leucocitos,^{155,156} el recuento de plaquetas,¹⁵⁶ pero también se han asociado marcadores existentes como el CEA con el recuento de linfocitos,¹⁵⁴ o el índice de inflamación sistémica con la hemoglobina.¹⁵⁷ A continuación, se describen los marcadores con resultados más relevantes.

- **Índice de inflamación sistémica (*Systemic immune-inflammation index*, SII):** El SII es un biomarcador utilizado para evaluar el estado de la inflamación sistémica y el sistema inmunitario. Se calcula con la fórmula $SII = \text{Recuento de Plaquetas} \times \text{Recuento de Neutrófilos} / \text{Recuento de Linfocitos}$, donde el recuento de plaquetas es un indicador de la inflamación o de daño tisular; el recuento de neutrófilos representa la respuesta inmunitaria innata; y el recuento de linfocitos representa la respuesta inmunitaria adaptativa.¹⁵⁸ Se han descrito niveles elevados de SII asociados a un mayor riesgo de cáncer renal, hepático, pulmonar, linfoma, mieloma y CCR.¹⁵⁹

El SII ha sido utilizado en oncología como herramienta útil para predecir el pronóstico, seguimiento y enfoque terapéutico del paciente. Además, en el caso de CCR, diversos estudios han demostrado que la inflamación sistémica tiene un impacto directo con la supervivencia y recurrencia.^{157,160,161}

Con relación al CCR, unos niveles elevados de SII se asocian a un mayor estadio tumoral y, por tanto, con un peor pronóstico, ya que indican un estado inflamatorio sistémico elevado.¹⁶⁰ Se han reportado puntos de corte en un rango de 340¹⁵⁸ a 667.75.¹⁶²

- **Índice Pronóstico Nutricional (*Prognostic Nutritional Index*, PNI):** Se calcula mediante la fórmula $PNI = \text{albúmina sérica (g/dL)} + 5 \times \text{recuento total de linfocitos (10}^9\text{/L)}$, por lo que refleja el estado nutricional del paciente, así como el estado de la inmunidad antitumoral.¹⁶³ Un PNI alto indica un buen estado nutricional, mientras que un PNI bajo señala desnutrición y un compromiso inmunológico.

El PNI se ha utilizado como biomarcador en pacientes oncológicos con diversos tipos de cáncer, como cáncer gástrico,¹⁶⁴ mamario,¹⁶⁵ pulmonar,¹⁶⁶ de cavidad oral¹⁶⁷ y CCR.¹⁶³ En estos casos, se ha relacionado con la supervivencia, la progresión de la enfermedad y la respuesta terapéutica. Los puntos de corte para el PNI varían según los estudios y los tipos de cáncer.^{163,168} Por ejemplo, en el cáncer pulmonar de célula pequeña se han reportado puntos de corte de 44 y 53.¹⁶⁶

En el CCR, un PNI bajo se ha identificado como un factor independiente predictor de complicaciones postoperatorias (como infecciones y toxicidad al tratamiento), así como

de supervivencia y SLE a 5 años.^{168,169} Los puntos de corte para clasificar el PNI como alto o bajo en CCR son similares entre estudios, reportándose valores de 48.65,¹⁶³ 49.8¹⁷⁰ o 50.9.¹⁶⁸

Sin embargo, el PNI presenta limitaciones, ya que los niveles de albúmina pueden verse afectados por patologías no relacionadas con el cáncer, como enfermedades inflamatorias crónicas o trastornos que alteran la función hepática.

- **Índice pronóstico inmune- nutricional (*Prognostic Immune Nutritional Index, PINI*):** PINI es un nuevo índice pronóstico en pacientes con cáncer de colon, propuesto por Jung et al en 2021,¹⁷¹ que podría tener un mayor poder predictivo que otros marcadores pronósticos previamente establecidos. Este índice puede utilizarse como herramienta complementaria al sistema de estadificación TNM para tomar decisiones sobre tratamientos personalizados. La fórmula del PINI es: $\text{PINI} = [\text{albúmina sérica (g/L)} \times 0.09] - [\text{monocitos (mm}^3) \times 0.0007]$.¹⁷²

La albúmina es una proteína sintetizada en el hígado y es la más abundante en la sangre.¹⁷³ Se utiliza como marcador del estado nutricional, con valores normales de 3.4 a 5.4 g/dL. Sin embargo, sus niveles pueden disminuir en un amplio espectro de condiciones como inflamación aguda o crónica, pérdida de proteínas, alteración en la síntesis hepática o redistribución de proteínas.¹⁷⁴

Citoquinas inflamatorias como el TNF α o la IL-6 inhiben la síntesis de albúmina, incluso en ausencia de desnutrición.¹⁷⁴ Una carga tumoral elevada (como tumores mayores de 5 cm o con gran número de lesiones metastásicas) puede inducir la producción de estas citoquinas, contribuyendo a una reducción significativa de la albúmina sérica, independientemente del estado nutricional del paciente.¹⁷⁵

Varios estudios han demostrado que la albúmina sérica es un factor pronóstico independiente de supervivencia en el CCR, asociándose niveles bajos de albúmina con una menor supervivencia global y SLE.^{176,177}

Los monocitos son uno de los principales componentes inflamatorios en el cáncer, y promueven la progresión tumoral a través de la angiogénesis y la invasión tumoral.¹⁷⁸ Un aumento en el recuento de monocitos se ha asociado consistentemente con una peor supervivencia en pacientes oncológicos.^{172,179}

Un PINI < 3 se asocia a menor supervivencia global y SLE en pacientes con CCR.^{172,179} Por lo tanto, el PINI representa una herramienta prometedora para evaluar el estado

nutricional e inflamatorio de los pacientes con CCR y podría guiar estrategias terapéuticas personalizadas.

- **Ratio Neutrófilo-Linfocito (RNL):** El coeficiente neutrófilo-lyfocito es un biomarcador fácilmente accesible y rentable que se calcula mediante la fracción recuento total de neutrófilos ($/\text{mm}^3$)/recuento total de linfocitos ($/\text{mm}^3$). La RNL refleja el equilibrio entre la respuesta inflamatoria favorable al tumor (mediada por los neutrófilos) y la respuesta inmunitaria antitumoral (mediada por los linfocitos).

Los neutrófilos desempeñan un papel complejo en el cáncer, ya que pueden actuar como promotores de la progresión tumoral o contribuir a la inmunidad antitumoral, dependiendo del contexto. Son un componente clave del sistema inmunitario innato elevándose durante procesos inflamatorios, con lo que por un lado pueden favorecer la progresión del cáncer al promover la angiogénesis, la metástasis y el crecimiento tumoral mediante la liberación de citoquinas y factores de crecimiento.^{180,181} Pero, por otro lado, también pueden inhibir el crecimiento tumoral mediante citotoxicidad y activación de otras células de la inmunidad (linfocitos, células NK y células dendríticas).¹⁸¹

Un tumor no solo está compuesto por células tumorales, sino también por células estromales y matriz extracelular. Este conjunto se denomina microambiente tumoral.¹⁸² Cuando los neutrófilos infiltran este microambiente tumoral, se conocen como neutrófilos asociados a tumor (Tumor-associated neutrophils, TANs). Estos neutrófilos, aunque originados de las mismas células madre que los demás neutrófilos del cuerpo, cambian su comportamiento al entrar en el microambiente tumoral, pudiendo adquirir dos fenotipos: N1, antitumoral, y N2, protumoral.¹⁸² La polarización de los TAN depende de las citoquinas del microambiente tumoral, como el IFN- β o la IL-1.¹⁸¹

Los N1 TAN promueven la citotoxicidad contra células tumorales y activan los linfocitos T y NK, mientras que los N2 TAN facilitan la angiogénesis, la supresión inmune y promueven la metástasis.¹⁸¹ Estudios en modelos de ratones *in vivo* (con xenoinjertos humanos, inyectando células como de adenocarcinoma de pulmón¹⁸³ o agregando también tumores sincrónicos murinos como de colangiocarcinoma¹⁸⁴ y cáncer de próstata¹⁸⁵) y modelos humanos *in vitro* (con líneas celulares como de colangiocarcinoma¹⁸⁴) han demostrado que una predominancia de N2 TAN está asociada con un peor pronóstico debido a un mayor crecimiento tumoral, metástasis y resistencias a terapias.^{180,182,186}

Los mecanismos de diferenciación de los TAN en N1 o N2 varían según el microambiente tumoral y el tipo de tumor. Por ejemplo, en el cáncer de mama, los TAN promueven la migración e invasión tumoral a través de moléculas como S100A8, S100A9 y MMP-9, favoreciendo la transición epitelio-mesénquima (EMT) y la metástasis.¹⁸¹ Mientras que en el cáncer de pulmón, los TAN tienen un papel inhibitorio en las etapas iniciales de la enfermedad, y a medida que esta avanza, promueven el crecimiento tumoral y la metástasis mediante diferentes mecanismos como la activación de la vía MAP/ERK y JNK o la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos.¹⁸¹ Estas últimas capturan células tumorales circulantes y favorecen su adhesión a tejidos distantes. Este mecanismo está esquematizado en la figura 4. En relación con el CCR, diversos estudios han evidenciado una mayor liberación de trampas extracelulares de neutrófilos en pacientes oncológicos en comparación con individuos sanos.^{187,188}

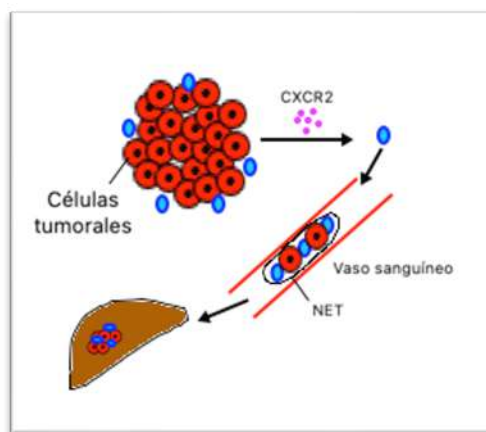


Figura 4. Mecanismo por el cual los neutrófilos favorecen las metástasis. Las células en el microambiente tumoral liberan factores protumorales como los ligandos CXCR2, reclutando neutrófilos. Los neutrófilos de la médula ósea entran a la circulación sistémica y entran al tumor primario. Además, los neutrófilos forman Trampas extracelulares de neutrófilos (NET), que atrapan células tumorales circulantes facilitando su asentamiento en localizaciones secundarias, promoviendo así las metástasis a distancia en tejidos sanos, como el hígado. Imagen creada por la autora con el programa Paint S.

Por su parte, los linfocitos son las células del sistema inmunitario que se diferencian en tres líneas principales: células NK, linfocitos B y linfocitos T. Las células NK, pertenecientes a la inmunidad innata, destruyen células infectadas. Los linfocitos B, como parte de la inmunidad adaptativa, producen anticuerpos específicos y desarrollan memoria inmunológica. Los linfocitos T también forman parte de la inmunidad adaptativa, desarrollan receptores específicos denominados Receptores de Células T, y están

diseñados para reconocer antígenos específicos que pueden ser parte de un patógeno o una célula alterada, y se diferencian principalmente en dos subtipos: CD4+ (activan macrófagos, células B y células T) y CD8+ (poseen una función citotóxica, destruyendo células tumorales e infectadas).

A su vez, los linfocitos CD4+ incluyen subtipos especializados como:

1. Linfocitos Treguladores (Treg): Previenen respuestas autoinmunes y, en ciertos contextos, pueden suprimir la inflamación crónica. Como su nombre lo indica, su función es la de regular la respuesta inmune.¹⁸⁹

2. Linfocitos Thelpers (Th): Promueven respuestas celulares, humorales e inflamatorias, respectivamente.¹⁸⁹ Dentro de estos, hay otros subtipos:

- Th1, que secretan IFN- γ , IL-2 y TNF α y constituyen la principal respuesta antitumoral.

¹⁹⁰

- Th2, que secretan IL-4, IL-6 e IL-10, estimulan la inmunidad humoral y pueden suprimir la actividad de los Th1.¹⁹⁰

- Th 17, que secretan IL-17 y TNF produciendo el reclutamiento y proliferación de neutrófilos. Se ha demostrado que la IL-17 está involucrada directamente con el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Hace unas décadas se observó que el microambiente tumoral contenía un número variable de linfocitos, que posteriormente se denominaron linfocitos infiltrantes de tumores o TILs (Tumor Infiltrating Lymphocytes). Los TILs están constituidos por linfocitos T (CD4 + Treg reguladores, CD8+ (los más abundantes), linfocitos B y otras células inmunológicas. Sin embargo, el tipo y la función de los TILs son clave para el control o la progresión del tumor.¹⁹¹ La presencia de TILs en varios tipos de cáncer como el de mama,¹⁹² pulmón,¹⁹³ hígado¹⁹⁴ y melanoma¹⁹⁵ se ha asociado con mejores resultados clínicos. En estos tumores, un aumento de TILs no solo mejora la supervivencia, sino que los hacen más susceptibles a inmunoterapia. Respecto al CCR, la densidad de TILs y subtipos específicos como los CD8+ se han asociado con mejores resultados de supervivencia. Estos hallazgos subrayan la importancia de la inmunidad adaptativa en el control del tumor y sugieren que los TILs pueden servir como herramientas para guiar decisiones terapéuticas en el manejo del CCR.¹⁹⁶

La RNL, al reflejar el balance entre estas dos líneas celulares, también se reconoce como un marcador de respuesta sistémica. Se ha demostrado que es predictor de pronóstico en

enfermedades críticas como sepsis y en el postoperatorio de cirugía vascular,^{94,197} así como en enfermedades con componente inflamatorio como la enfermedad del hígado graso no alcohólica.¹⁹⁸ Además, se ha asociado con la supervivencia en carcinomas de esófago, páncreas, gástrico, colangiocarcinoma, carcinoma hepatocelular y CCR.^{197,199}

Un aumento en el recuento de neutrófilos refleja una respuesta inflamatoria aguda, que promueve la liberación de citoquinas pro angiogénicas y, por ende, el crecimiento tumoral. Por otro lado, una disminución en el recuento de linfocitos indica una menor respuesta inmune celular contra el tumor,^{92,96,97} reduciendo las células CD4+ o CD8+ necesarias para inducir apoptosis en las células tumorales. Como resultado, un índice RNL elevado (depende del tipo de cáncer y el punto de corte, pero suele ser estar entre 3 y 5) se asocia con un peor pronóstico.²⁰⁰

Específicamente en CCR, se han encontrado valores elevados de RNL en estadios avanzados (mayor RNL en estadios T3-T4 que en T1-T2),^{94,153,201,202} y en pacientes con menor supervivencia (en estadios II a IV de CCR, 34.9% de supervivencia global a 5 años en pacientes con RNL >3 vs 67.9% en pacientes con RNL <3²⁰²). Aunque el punto de corte varía entre estudios, un RNL preoperatorio ≥ 5 generalmente indica una peor supervivencia global y mayor incidencia de complicaciones postoperatorias.^{92,94,203} Sin embargo, algunos estudios, como el de Ocanto et al.,⁹⁶ no encontraron una asociación significativa entre el RNL y la predicción pronóstica en el cáncer de recto.

- **Ratio Linfocito-Monocito (RLM):** El coeficiente linfocito-monocito es un marcador sencillo y económico que se obtiene dividiendo el número total de linfocitos (/mm³) entre el número total de monocitos (/mm³), utilizando los datos de un análisis de sangre. Este índice sirve para evaluar el equilibrio entre la actividad del sistema inmunológico (mediada por los linfocitos) y la respuesta inflamatoria asociada a los monocitos, siendo útil como indicador en enfermedades inflamatorias y algunos tipos de cáncer.²⁰⁴

Los monocitos son un tipo de glóbulo blanco que circula en la sangre y desempeña un papel fundamental en la inflamación y la respuesta inmune. Existen tres subtipos principales de monocitos:

1. Clásicos (CD14^{hi}CD16^{low/-}): Son inflamatorios y se reclutan rápidamente en situaciones de daño o infección.
2. No clásicos o patrulleros (CD14^{low}CD16^{hi}): Monocitos que "vigilan" los vasos sanguíneos y tienen funciones protectoras.

3. Intermedios (CD14^{hi}/midCD16⁺): Una población con funciones mixtas.

En situaciones de inflamación aguda o crónica, los monocitos son reclutados para infiltrar estos tejidos, donde son estimulados por citoquinas y se diferencian en macrófagos o células dendríticas.²⁰⁵ Las células dendríticas en su mayoría tienen una función antitumoral, ya que presentan los antígenos tumorales a los linfocitos T CD8⁺ los cuales ejercen una función citotóxica en las células tumorales. Los macrófagos en cambio compiten con las células dendríticas para degradar estos antígenos tumorales, favoreciendo la tolerancia inmunitaria hacia el tumor. No están del todo claros los mecanismos por los que los monocitos se diferencian en macrófagos o en células dendríticas, pero se han visto moléculas como el TGF α , ácido retinoico y ácido hialurónico favoreciendo la transformación de monocitos hacia macrófagos, y de la IL-10 hacia células dendríticas.²⁰⁶

Los monocitos tienen un papel clave en la metástasis, ya que pueden favorecer como inhibir la diseminación de las células tumorales. Diversos estudios han demostrado que los diferentes subtipos de monocitos tienen funciones específicas que varían según el tipo de cáncer.²⁰⁶ Por ejemplo, en el cáncer de mama, los monocitos clásicos son reclutados hacia el tumor, donde se transforman en macrófagos asociados al tumor (*Tumor-associated macrophages*, TAMs), los cuales favorecen la metástasis. Estos monocitos expresan moléculas como MMP-9 y CXCR4, que facilitan la diseminación de las células cancerosas hacia los pulmones.^{207,208} En contraste, en el cáncer de pulmón, los monocitos no clásicos (patrulladores) pueden reducir la metástasis al prevenir la colonización de células tumorales en los pulmones.²⁰⁸

Además, los monocitos pueden activar otras células inmunitarias como las células NK (natural killer), y en ciertos contextos, inhibir la invasión tumoral. Esta invasión es facilitada en parte por metaloproteinasas, enzimas secretadas por el tumor que degradan la matriz extracelular. En el cáncer pancreático, los monocitos pueden contrarrestar este efecto mediante la producción de un inhibidor de metaloproteinasas, como TIMP2 (*Tissue Inhibitor of Metalloproteinases*), ayudando así a frenar la invasión de células cancerosas.^{206,209}

En la figura 5 se esquematiza de manera general las diferentes vías con las que los monocitos pueden favorecer o inhibir el desarrollo de las metástasis.

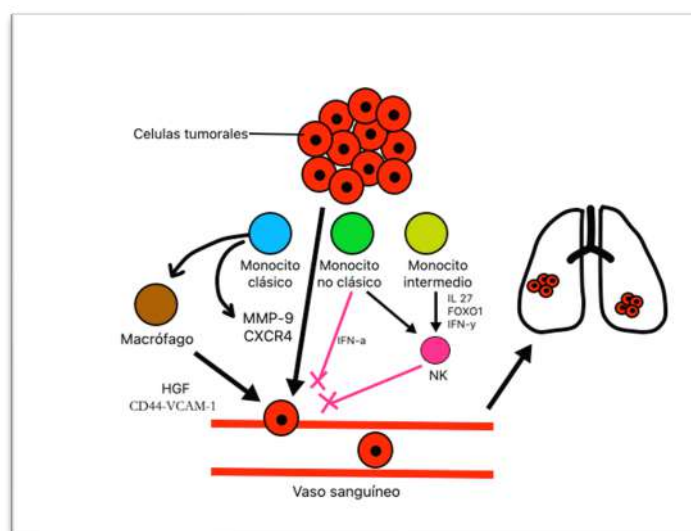


Figura 5. Rol de los monocitos en el desarrollo de las metástasis. Los monocitos clásicos favorecen la metástasis mediante la expresión de moléculas como la MMP9 (Matrix metallopeptidase 9) y CXCR4, o mediante su diferenciación en macrófagos que secretan moléculas como el HGF (Hepatocyte growth factor) y promueven la vía CD44-VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule 1) favoreciendo la invasión de células tumorales a los vasos sanguíneos, que resultan luego en metástasis a órganos a distancia como el pulmón. Los monocitos no clásicos inhiben las metástasis mediante la secreción de moléculas como la IFN-α (interferón alfa), y activando a las células natural killers (NK). Los monocitos intermedios también activan las células NK mediante la producción de IL-27, FOXO1 (Forkhead box O1) o IFN-γ (Interferon gamma), inhibiendo la metástasis. Imagen creada por la autora con el programa Paint S.

Los macrófagos pueden promover el crecimiento tumoral al secretar factores como PDGF, VEGF, TGF- β y metaloproteinasas, que favorecen la angiogénesis y la invasión del tejido conectivo.²¹⁰ Sin embargo, diversos estudios han demostrado que un infiltrado denso de macrófagos puede asociarse con un mejor pronóstico en el CCR. Se ha observado que una gran infiltración de macrófagos y linfocitos CD8⁺ en los tumores puede correlacionarse con una menor invasión tumoral y una mayor supervivencia.^{210,211} Además, estudios en modelos animales han sugerido que la presencia de macrófagos puede influir significativamente en la progresión de las metástasis y en el comportamiento tumoral, dependiendo del contexto y del tipo de cáncer.²¹²

Al establecer que la presencia de linfocitos y monocitos/macrófagos en el área tumoral afecta la evolución de los tumores, la RLM ha sido estudiada y ha demostrado su utilidad como predictora de pronóstico en diversas malignidades, incluyendo linfomas,^{213,214} melanoma,²¹⁵ cáncer pulmonar,²¹⁶ gástrico,^{217,218} pancreático²¹⁹ y CCR,^{220,221} así como en otras enfermedades con componente inflamatorio como enfermedad cardiovascular²²² y

enfermedades autoinmunes como la psoriasis²²³ y la artritis reumatoide.²²⁴ En todos estos casos, una RLM aumentada es un factor protector.

Cabe mencionar que también se utiliza la ratio monocito-linfocito (RML), que se calcula de manera inversa a la RLM, dividiendo el recuento total de monocitos entre el recuento total de linfocitos. Estas ratios son esencialmente cálculos recíprocos, y aunque la RLM se utiliza más en el ámbito oncológico y la RML más en el ámbito de enfermedades infecciosas o procesos inflamatorios, realmente se utilizan las dos indistintamente.^{225,226}

En CCR, los resultados de la RLM varían en distintos estudios según el tipo de muestra, la mayoría incluyendo CC con CR y distintos estadios. No obstante, la tendencia va en torno a concluir que un RLM alto, con puntos de corte variables, pero en torno a 2.3-3.9, está asociado a una mejor supervivencia global.^{156,227,228}

- **Ratio Plaqueta-Linfocito (RPL):** El coeficiente plaqueta-linfocito es un marcador que, al igual que la RNL y la RLM, se obtiene dividiendo el número total de plaquetas ($/\text{mm}^3$) entre el número total de linfocitos ($/\text{mm}^3$), a partir de un análisis de sangre. Este índice refleja el equilibrio entre la inflamación, representada por las plaquetas, y la actividad del sistema inmunológico, mediada por los linfocitos. La RPL es útil como indicador pronóstico en diversas enfermedades, incluyendo enfermedades reumáticas²²⁹ y cardiovasculares,²³⁰ en la evaluación de la gravedad de ciertas infecciones como sepsis,²³¹ así como diversos tipos de cáncer como pulmonar,²³² mamario,²³³ gástrico,²³⁴ tumores del estroma gastrointestinal¹⁹⁰ y CCR.^{20,235}

Las plaquetas han sido vinculadas al proceso carcinogénico y progresión tumoral desde hace décadas. En 1968, Gasic et al²³⁶ observaron en ratones que una trombocitopenia inducida producía una disminución en el número de metástasis. Además, este efecto anti metastático se revertía al trasfundir plaquetas. Posteriormente se ha demostrado que las células tumorales interactúan con las plaquetas activándolas y estimulan la liberación de su contenido, que incluye VEGF, PDGF, TGF- β e interleuquinas.²³⁷ Estos factores promueven la proliferación tumoral y la angiogénesis. Además, el VEGF, que también es producido por el mismo tumor, estimula las células endoteliales, que secretan factor tisular y causan adhesión y activación plaquetaria²³⁸. Cuando las células tumorales entran en los vasos sanguíneos, las plaquetas se adhieren a ellas formando un trombo, el cual se desprende viaja por la microvasculatura y, cuando queda atrapado en vasos más pequeños, interacciona con las células endoteliales penetrando finalmente en el vaso sanguíneo y apareciendo las metástasis.²³⁸⁻²⁴⁰ Este proceso está esquematizado en la figura 6.

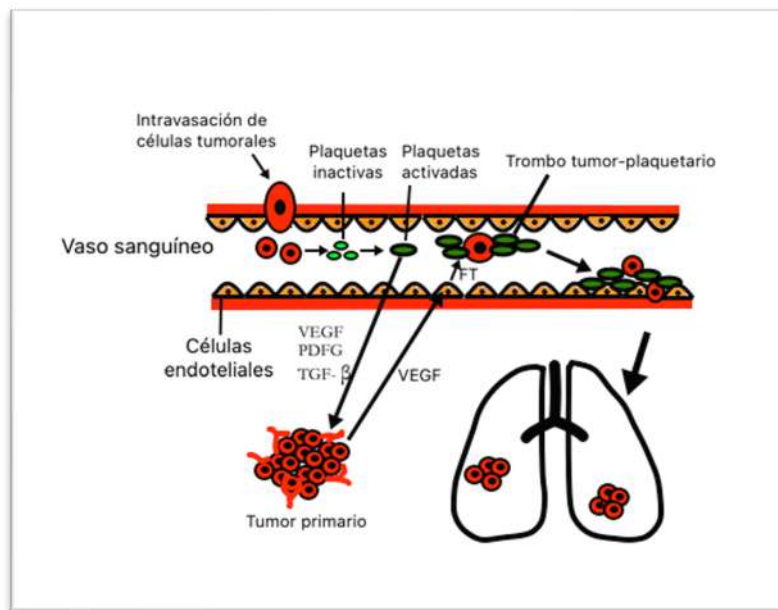


Figura 6. Formación de trombo tumor-plaquetario. Tras la intravasación de las células tumorales, estas interactúan con plaquetas, activándolas y adheriéndose a ellas formando un trombo, y con las células endoteliales. Las plaquetas secretan moléculas como VEGF, PDGF y TGF- β que promueven el crecimiento tumoral y la angiogénesis. A su vez, el tumor secreta VEGF que estimula las células endoteliales, las cuales secretan factor tisular (FT) causando adhesión plaquetaria. El trombo tumoral-plaquetario viaja por la microvasculatura, queda atrapado, se adhiere a las células endoteliales y finalmente se extravasa, generando metástasis. Imagen creada por la autora con el programa Paint S.

La interacción de las plaquetas con las células tumorales también tiene un efecto inmunomodulador. Las plaquetas, al ser activadas por factores como la trombina generada en el microambiente tumoral, liberan factores como VEGF, PDGF y Angiopoyetina-1, los cuales no solo promueven la angiogénesis, sino que también contribuyen a la protección de las células tumorales frente a la vigilancia inmunológica. Las plaquetas recubren a las células tumorales, inhibiendo la activación de receptores clave en las células NK, como NKG2D, y favorecen la expresión de moléculas inmunosupresoras en las células tumorales, tales como PD-L1 (Ligando de muerte programada 1, una proteína que se expresa en la superficie de varias células, que en células cancerígenas inhibe la respuesta antitumoral de los linfocitos T).²⁴⁰ Este proceso bloquea la capacidad de las células NK para reconocer y eliminar a las células tumorales. Por otro lado, la adhesión de las células tumorales a las plaquetas mediada por glicoproteínas como GPIIb/IIIa y P-selectina refuerza la formación de embolias tumorales, que no solo facilitan la diseminación metastásica, sino que también prolongan la supervivencia de las células tumorales en la circulación al protegerlas del ataque inmunológico, incluyendo el de las células NK.^{239,240}

Estos datos están sustentados en el efecto anti metastásico que tienen los anticoagulantes. Gorelik et al.²⁴¹ demostraron que, al inyectar heparina (anticoagulante) y prostaciclina (previene la agregación plaquetaria) en ratones con melanoma, se inhibían las metástasis pulmonares. Este efecto anti metastásico no lo observaron en ratones en los que depletaron las células NK, concluyendo que los anticoagulantes previenen las metástasis haciendo que las células tumorales sean más vulnerables a los efectos citotóxicos de las células NK, y no mediante el bloqueo de la adherencia de las plaquetas al tumor y a las células endoteliales.

La trombocitosis se observa frecuentemente en pacientes oncológicos y ha sido vinculada a un peor pronóstico.²³⁸ De la misma manera, una progresión tumoral conlleva un estado de linfopenia, ya que los linfocitos destruyen las células tumorales por citolisis.^{89,96,237} Por tanto, un mayor recuento de plaquetas y un menor recuento de linfocitos indican un estado pro tumoral.

La RPL ha sido estudiado como factor pronóstico en varios tipos de cáncer. Un metaanálisis con 26 estudios demostró que la RPL es un factor predictivo negativo de pronóstico para varios tipos de cáncer: gástrico, hepatocelular, ovárico, pulmón de célula no pequeña y CCR.²⁴² También se ha demostrado que la RPL en CR localmente avanzado puede predecir la respuesta al tratamiento neoadyuvante.¹⁵⁵

Otros estudios no han encontrado asociación estadísticamente significativa de la RPL con la supervivencia o recurrencia en CCR en estadios I a IV.²⁴³

Por último, hay que tener en cuenta que los distintos puntos de corte en la medición de la RPL pueden afectar la sensibilidad y especificidad del valor pronóstico. Ozawa et al.⁶⁵ reportan un punto de corte de 25.4, en contraste con Li et al.¹⁷³ que reportan un punto de corte de 260. Además, los estudios de la RPL en CC incluyen muestras con pacientes con CR y diversos estadios, lo que también puede afectar los resultados observados.

2. HIPÓTESIS

Los marcadores hematológicos-inflamatorios RNL, RLM y RPL pueden ser factores pronósticos de complicaciones postoperatorias, recurrencia y mortalidad, en el cáncer de colon.

3. OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar el valor pronóstico de los marcadores hematológico-inflamatorios RNL, RLM y RPL en pacientes con adenocarcinoma de colon en estadios I a III.

Objetivos específicos

1. Evaluar la asociación entre la RNL, la RLM y la RPL con las complicaciones postoperatorias en pacientes con adenocarcinoma de colon en estadios I a III.
2. Analizar la relación entre la RNL, la RLM y la RPL con la recurrencia de enfermedad en pacientes con adenocarcinoma de colon en estadios I a III.
3. Determinar la asociación entre la RNL, la RLM y la RPL con la mortalidad en pacientes con adenocarcinoma de colon en estadios I a III.
4. Evaluar si existen diferencias de la RNL, la RLM y la RPL como factores pronósticos según localización (colon derecho vs colon izquierdo) en pacientes con adenocarcinoma de colon en estadios I a III.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. METODOLOGÍA DE ESTUDIO

Se trata de un estudio bicéntrico retrospectivo, observacional y descriptivo, en el que se recogieron los datos de la historia clínica de cada paciente.

4.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

El cálculo del tamaño muestral se realizó específicamente para la RNL, en base a los objetivos del estudio y la hipótesis planteada, tras una revisión bibliográfica. Se estimó que una muestra de 372 pacientes sería adecuada para detectar un hazard ratio (HR) de 1,75 en el efecto del índice RNL, con una potencia estadística del 80% y un error tipo I del 5%. También se asumió una tasa de pérdidas del 10% y se consideró que aproximadamente el 20% de los pacientes superarían el punto de corte establecido para RNL.

Aunque el tamaño muestral no se calculó de forma específica para la RLM y la RPL, ambas se incluyeron como parte del análisis principal del estudio, ya que se consideraron relevantes por su utilidad clínica y respaldo en la literatura científica. La recogida de datos se realizó por tiempo, incluyendo a todos los pacientes diagnosticados entre 2007 y 2017, lo que resultó en una muestra final de 805 pacientes. Consideramos que esta muestra, más del doble del tamaño calculado inicialmente para RNL, era suficientemente grande para realizar análisis robustos sobre estas ratios adicionales.

4.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de colon estadios I-III, que hayan sido intervenidos con intención curativa, en el periodo 2007 al 2017, con al menos 5 años de seguimiento.

Se incluyen todos los pacientes intervenidos en el periodo enero del 2007 a diciembre del 2017 inclusive.

Centros implicados:

- Consorci Sanitari de l'Alt Penedès i Garraf: Hospital Residencia Sant Camil i Hospital Comarcal l'Alt Penedès
- Hospital de Mataró Consorci Sanitari del Maresme: Hospital Universitario de Mataró

4.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyen pacientes en los que se considera que el sistema autoinmune se encuentra modificado y que por lo tanto pueden crear un sesgo en el momento de análisis.

- a) Cirugía de tipo paliativa.
- b) Seguimiento menor a 5 años.
- c) Proceso infeccioso activo en el momento de la cirugía.
- d) Resección de colon efectuada de manera urgente.
- e) Pacientes en estado de inmunosupresión, por enfermedad preexistente o medicación.
- f) Neoplasia de recto.
- g) Pacientes con tumor irresecable o resección incompleta.
- h) Supervivencia menor a 6 meses

4.2.3. VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

- a) Sexo: Masculino, Femenino
- b) Edad: en años.
- c) Índice de masa corporal (IMC)
- d) Puntuación ASA (American Society of Anesthesiologists): I, II, III, IV
- e) CEA: <5 , ≥ 5
- f) Tamaño tumoral: <5 , ≥ 5
- g) Tipo de cirugía: Colon derecho (desde el ciego hasta colon transversal) o izquierdo (desde el ángulo esplénico hasta la unión rectosigmoidea).
- h) Técnica: Laparoscópica o abierta
- i) Estadio tumoral TNM: I, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC
- j) Estadio T: T1, T2, T3, T4
- k) Estadio N: N0, N1, N2
- l) Grado de diferenciación: G1, G2, G3.
- m) Invasión angiolinfática: Si, No
- n) Invasión perineural: Si, No

- o) Inestabilidad de microsatélite (IMS): Si, No
- p) Ganglios linfáticos resecados: < 12 , ≥ 12
- q) Adyuvancia: Si, No
- r) Complicaciones postoperatorias: Fuga anastomótica, íleo, sepsis, infección de sitio quirúrgico, otras (respiratorias, cardíacas, urinarias, etc).
- s) Mortalidad: Fecha de fallecimiento.
- t) Recurrencia: Fecha de colonoscopia en la que se objetive recidiva local, o prueba de imagen (TAC, ecografía, RNM, PET) en la que se demuestre metástasis a distancia.

4.2.4. VARIABLES HEMATOLÓGICAS

- a) Leucocitos
- b) Neutrófilos
- c) Linfocitos
- d) Monocitos
- e) Hemoglobina
- f) Plaquetas
- g) **Ratio Neutrófilos-Linfocitos:** Se calcula dividiendo el total de neutrófilos entre el total de linfocitos en el hemograma preoperatorio.
- h) **Ratio Linfocitos-Monocitos:** Se calcula dividiendo el total de linfocitos entre el total de monocitos en el hemograma preoperatorio.
- i) **Ratio Plaquetas-Linfocitos:** Se calcula dividiendo el total de plaquetas entre el total de linfocitos en el hemograma preoperatorio.

4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables disponibles en la base de datos. Las variables cuantitativas con distribución normal se han descrito mediante el número de observaciones, la media y la desviación estándar. Para la descripción de las variables cuantitativas que no se ajusten a la distribución normal, se ha utilizado el número de observaciones, la mediana y el rango intercuartílico. Las variables cualitativas se han descrito mediante el número de observaciones y han sido expresadas como porcentajes.

Cada uno de los marcadores se ha estudiado de forma independiente.

Se ha seguido el siguiente esquema:

- Cálculo de medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar, rango intercuartil) para las variables RNL, RLM y RPL en función de las variables cualitativas (test U-Mann-Whitney o Kruskal Wallis).
- Correlación de las variables RNL, RLM y RPL con las variables numéricas.
- Cálculo del punto de corte óptimo en la curva ROC para los tres outcomes para las variables RNL, RLM y RPL a partir del índice de Youden.
- Ajustar un modelo logístico univariable para cada outcome con todas las variables explicativas.
- Ajustar un modelo logístico multivariable para cada marcador categorizado según el punto de corte óptimo, añadiendo aquellas variables que resultaron asociadas en el nivel univariable para evaluar la confusión de la relación con el outcome.

Se establece un error tipo I del 5% para todos los análisis. El análisis estadístico se ha realizado con el programa estadístico R en su versión 4.0.

Se consideró un valor estadísticamente significativo cuando el error alfa era menor al 5% ($< 0,05$).

4.4. ASPECTOS ÉTICOS Y PROTECCIÓN DE DATOS

Este protocolo ha sido revisado y aprobado por Comité Ético de Investigación de referencia de cada hospital.

Este estudio científico no se podría llevar adelante sin recoger datos personales de los participantes atendidos en los centros participantes. El uso de los datos está legitimado por el interés científico del estudio y el impacto de los conocimientos que producirá. Atendiendo al principio de minimización de datos, se recogieron exclusivamente los datos necesarios para llevar a cabo la investigación. Los datos recogidos por los investigadores se introdujeron en la plataforma REDCap, alojada en los servidores del CSAPG, que disponen de las medidas de seguridad exigidas por cada institución. Los datos se almacenaron en el servidor web local, donde la organización ha instalado el programa y por tanto es sólo accesible a equipos que tengan una conexión de confianza mediante VPN y credenciales seguras (certificados, claves RSA o contraseñas complejas).

Dado que se trata de un estudio retrospectivo no se consideró factible solicitar el consentimiento informado a los pacientes por lo que se seudonimizaron los datos para su análisis. Del proceso de seudonimización y custodia de los códigos para la reidentificación, se encargó personal del Àrea de Recerca del CSAPG, independiente del equipo de investigación del proyecto, de manera que los investigadores no podían identificar a los pacientes durante el estudio.

El CSAPG es el responsable del tratamiento de los datos; cualquier otra entidad que trabaje con los datos actuará como encargada del tratamiento de datos, para lo que se firmarán convenios específicos. No se transfirieron datos fuera de la Unión Europea. No estuvieron previstas situaciones catalogadas como de alto riesgo para los derechos y libertades de los titulares de los datos, conforme a la disposición adicional 17.2.f de la LOPD-GDD, por lo que no se realizó una evaluación de impacto.

Los investigadores y el promotor conservarán los datos recogidos para el estudio durante 5 años tras su finalización, o el tiempo que la legislación vigente y el Comité Ético estipulen.

5. RESULTADOS

5.1. RESULTADOS GENERALES

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes intervenidos de una resección de colon programada por adenocarcinoma entre los años 2007 a 2017, siendo un total de 1686 pacientes. De ellos, 805 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Las variables cualitativas se muestran en las tablas en números totales con el porcentaje del total entre paréntesis. Las variables cuantitativas se reportan como media, desviación estándar entre paréntesis, intervalo de confianza y mediana con rango intercuartílico. Las variables donde la n no suma 805 se debe a que esa información no estaba disponible en la historia clínica.

La muestra de pacientes resultó en un 57.89% de hombres, con una edad media de 68 años, IMC promedio de 27.6, con un índice de Charlson medio de 4.6 y el 95% con ASA II-III (Tabla 3). El IMC no se registró en la historia de 56 pacientes. El ASA solo estuvo ausente en una historia clínica.

Variable	Subtipo	N (% o media +/- DE)	N total
Sexo	Masculino	466 (57.89)	805
	Femenino	339 (42.11)	
Edad		68.6 (11.6) CI [67.8;69.4] 69 [61,78]	805
IMC		27.6 (4.8) CI[27.2;27.9] 27 [24.6,30]	749
Índice de Charlson		4.6 (1.8) CI[4.5;4.7] 5 [3,6]	805
ASA	I	23 (2.86)	804
	II	473 (58.83)	
	III	292 (36.32)	
	IV	16 (1.99)	

Tabla 3. Variables descriptivas de la muestra: Variables clínicas. Se muestran los valores en números absolutos con los porcentajes correspondientes, y del resto de las variables, la media de las mismas con la desviación estándar (DE), intervalo de confianza (IC) y mediana con el rango intercuartil.

En cuanto a las variables hematológicas (tabla 4), el 76% de los pacientes presentó un CEA < 5, con 27 pacientes sin registrar este valor, un 3.4% de la muestra. La media de todos los demás parámetros hematológicos (leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, hemoglobina y plaquetas) se encontraron dentro de los límites normales. Estos valores no se registraron en 4 pacientes, que constituyen el 0.5% de la muestra. Del total de la serie, la RNL media fue 3.2, la RLM media fue 3.5 y la RPL media fue 176.2.

Variable	Subtipo	N (% o +/-DE)	N
CEA	< 5	596 (76.6 %)	778
	≥ 5	182 (23.4 %)	
Leucocitos		7390.9 (2382.4) IC [7225.6;7556.1] 6970 [5790,8560]	801
Neutrófilos		4704.5 (2041) IC [4562.9;4846.1] 4280 [3400,5480]	801
Linfocitos		1843.1 (756.3) IC [1790.7;1895.6] 1730 [1330,2200]	801
Monocitos		581.6 (232.5) IC [565.4;597.7] 540 [420,690]	801
Hemoglobina		12.2 (2.2) IC [12.1;12.4] 12.2 [10.5,13.8]	801
Plaquetas		276441.9 (97242) IC [269697.5;283186.3] 259000 [207000,325000]	801
RNL		3.2 (2.9) IC [2.9;3.4] 2.5 [1.7,3.5]	801
RLM		3.5 (1.9) IC [3.4;3.7] 3.2 [2.4,4.3]	801
RPL		176.2 (107.8) IC [168.8;183.7] 148.3 [111.1,211.9]	801

Tabla 4. Variables descriptivas de la muestra: Variables hematológicas. Se muestran los valores en números absolutos con los porcentajes correspondientes, y del resto de las variables, la media de las mismas con la desviación estándar (DE), intervalo de confianza (IC) y mediana con el rango intercuartil.

En cuanto a las variables relacionadas al tumor (tabla 5), 47.5% de tumores fueron de CD y 52.5% de CI (esquemático en la figura 7). La localización no se reportó en un paciente. Los tumores grandes (≥ 5 cm) se encontraron en el 32.3% de la muestra. El tamaño tumoral definitivo no se reportó en 43 pacientes.

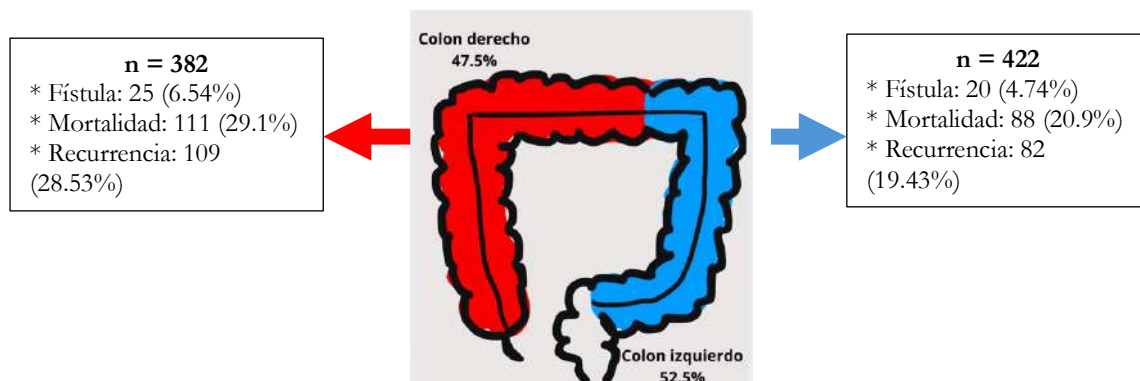


Figura 7. Distribución de la muestra según localización. En rojo, desde el ciego hasta el tercio medio del colon transversal, el colon derecho. En azul, desde el tercio distal del colon transversal hasta la unión rectosigmoidea, el colon izquierdo.

El estadio tumoral se dividió en 24% en estadio I, 40% en estadio II y 36% en estadio III. Cuando se miran los estadios que no tienen indicación de quimioterapia adyuvante (estadios I + IIA), son el 59% de la muestra, y los que sí tienen indicación (estadios IIB + IIC + III) son 41%. En cuanto al estadio T, el 60% de la muestra fue T3, y sobre el estadio N, el 63% fue N0. Los estadios T y N no se encontraron reportados en la historia de un paciente, y como estadio TNM no se reportó en 3 pacientes.

Los marcadores pronósticos tumorales (tabla 5) fueron negativos en la mayoría de los casos: tumores bien diferenciados o G1 en el 74% de los casos (no se reportó en 6 pacientes, el 0.7% de la muestra), sin invasión linfovascular en el 83% (no se reportó en 2 pacientes), sin invasión perineural en el 86% (no se reportó en 3 pacientes), sin linfocitos intratumorales o infiltrado leve en el 89% (no se reportó en 25 pacientes, el 3% de la muestra), con más de 12 ganglios linfáticos resecados en el 79% (no se reportó en 4 pacientes).

La IMS fue negativa en 56% de los casos, aunque solo se reportó en el 55% de la muestra (440 pacientes), teniendo en cuenta que este es un análisis que no se realiza de manera rutinaria.

Variable	Subtipo	Total n (%)	N
Localización	Colon derecho	382 (47.51)	804
	Colon izquierdo	422 (52.49)	
Tamaño tumoral	< 5 cm	516 (67.7)	762
	≥ 5 cm	246 (32.3)	
Estadio tumoral	I	195 (24.31)	802
	IIA	279 (34.79)	
	IIB y IIC	37 (4.61)	
	III	291 (36.28)	
T (Clasificación TNM)	T1	92 (11.44)	804
	T2	152 (18.91)	
	T3	486 (60.45)	
	T4	74 (9.2)	
N (Clasificación TNM)	N0	508 (63.18)	804
	N1	212 (26.37)	
	N2	84 (10.45)	
Grado de diferenciación	G1	591 (73.97)	799
	G2	78 (9.76)	
	G3	130 (16.27)	
Invasión linfovascular	Si	138 (17.19)	803
	No	665 (82.81)	
Invasión perineural	Si	110 (13.72)	802
	No	692 (86.28)	
Linfocitos intratumorales	No	314 (40.26)	780
	Leve	380 (48.72)	
	Moderado	53 (6.79)	
	Severo	33 (4.23)	
Inestabilidad de microsatélite (IMS)	Si	195 (44.32)	440
	No	245 (55.68)	
Ganglios linfáticos	< 12	170 (21.17)	801
	≥ 12	631 (78.58)	

Tabla 5. Variables descriptivas de la muestra: Variables histológicas/relacionadas al tumor

Las variables relacionadas al tratamiento se describen en la tabla 6. Se realizó en un 70% cirugía laparoscópica versus un 30% de cirugía abierta. Además, la quimioterapia adyuvante fue administrada en el 38,33 % de los casos.

Variable	Subtipo,	Total n (%)	N
Tipo de cirugía	Abierta	242 (30.21)	801
	Laparoscópica	559 (69.79)	
Adyuvancia	Si	307 (38.33)	801
	No	494 (61.67)	

Tabla 6. Variables descriptivas de la muestra: Variables relacionadas al tratamiento

Finalmente, las complicaciones postoperatorias, las cuales se describen en la tabla 7, fueron de mayor a menor frecuencia: 6% de íleo, 5.6% de fuga anastomótica, , 5% de infección de sitio quirúrgico, 2.5% de sepsis, y 11% otras complicaciones (respiratorias, cardíacas, urinarias, etc). Observamos una supervivencia global del 75,28% y un 76,27% de supervivencia libre de enfermedad.

Variable	Subtipo	Total n (%)	N
Complicaciones postoperatorias	Íleo	52 (6.46)	805
	Fuga anastomótica	45 (5.59)	
	Infección de sitio quirúrgico	44 (5.47)	
	Sepsis	20 (2.48)	
	Otras *	90 (11.18)	
Mortalidad	Si	199 (24.72)	805
	No	606 (75.28)	
Recurrencia	Si	191 (23.73)	805
	No	614 (76.27)	

* Otras complicaciones postoperatorias: Fuga anastomótica, íleo, sepsis, infección de sitio quirúrgico, otras (respiratorias, cardíacas, urinarias, etc).

Tabla 7. Variables descriptivas de la muestra: Variables relacionadas a los resultados

5.2. RELACIÓN DE LAS VARIABLES DESCRIPTIVAS CON LOS MARCADORES HEMATOLÓGICOS

Se calcularon las medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar, rango intercuartil) para las variables RNL, RLM y RPL en función de las variables cualitativas. Se utilizó el test de U-Mann-Whitney para las variables sexo, localización, técnica quirúrgica, invasión linfovascular, invasión perineural, IMS, adyuvancia, mortalidad y recurrencia. Se utilizó el test de Kruskal Wallis para las variables ASA, CEA <5, tamaño tumoral <5, estadio tumoral, T, N, grado de diferenciación, linfocitos intratumorales y ganglios linfáticos resecados <12.

A) RELACIÓN DE LAS VARIABLES DESCRIPTIVAS CON RNL

En el análisis bivalente, analizando la relación de la RNL con las variables de la muestra, encontramos una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) de la RNL con el índice ASA, CEA, tamaño tumoral, técnica quirúrgica, estadio TNM, estadio T, invasión linfovascular, linfocitos intratumorales, recurrencia y mortalidad.

Por otro lado, no encontramos relación de la RNL con el sexo, la localización, el estadio N, el grado de diferenciación, la invasión perineural, la IMS, el número de ganglios infiltrados resecados ni con la adyuvancia.

Los pacientes con índice ASA IV presentan una media de RNL más alta que los que tienen un ASA III, y los de ASA III presentan una RNL media más alta que los de ASA II. De la misma manera, los pacientes con un CEA ≥ 5 suelen tener una RNL más alta que los pacientes con un CEA < 5 . Lo mismo ocurre con los pacientes con un tamaño tumoral ≥ 5 cm, en los que se utilizó una técnica laparoscópica abierta, y aquellos con invasión linfovascular.

En cuanto al estadio tumoral, observamos que a mayor estadio T, la media de la RNL aumenta. Así, la RNL media en tumores T1 es 2.6, en T2 es 3, en T3 es 3.2 y en T4 es 3.9, resultando en una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Al analizar el estadio TNM, el estadio IIB + IIC tienen la media de RNL más alta que los estadios I y IIA. El estadio III no presenta una media superior a la del estadio IIB + C, probablemente porque la RNL no tiene relación con la afectación de ganglios linfáticos (estadio N).

Por lo tanto, se observa que existe una clara relación respecto a mayor valores de RNL con variables relacionadas con peor pronóstico como puede ser el tamaño, estadios más avanzados, valores CEA más elevados, invasión linfovascular, etc.

Variable	Subtipo	Relación con RNL		p valor
		Por subtipo (n)	Total (N)	
Sexo	Masculino	466 3.2 (2.9) CI [2.9; 3.5] 2.6 [1.8; 3.5]	805 3.2 (2.9) CI [2.9; 3.4] 2.5 [1.7; 3.5]	0.111
	Femenino	339 3.1 (3) CI [2.8; 3.4] 2.3 [1.7;3.5]		
ASA	I	23 2.9 (2.2) CI [2;3.9] 2.4 [1.8; 3.3]	804 3.2 (2.9) CI [2.9;3.4] 2.5 [1.7; 3.5]	< 0.001
	II	473 2.8 (2.2) CI [2.6; 3] 2.2 [1.6; 3.3]		
	III	292 3.5 (3.5) CI [3.1; 3.9] 2.8 [2; 3.0]		
	IV	16 5.9 (7) CI [2.2; 9.7] 3.5 [2.4; 6.7]		
CEA	< 5	596 3.1 (3) CI [2.8; 3.3] 2.4 [1.7;3.4]	778 3.2 (2.9) CI [2.9; 3.4] 2.5 [1.7; 3.5]	0.040
	≥ 5	182 3.3 (2.9) CI [2.9; 3.7] 2.7 [1.8; 3.8]		
Tamaño tumoral	< 5	516 3 (2.9) CI [2.7; 3.2] 2.3 [1.7; 3.3]	762 3.2 (2.9) CI [2.9; 3.4] 2.5 [1.7; 3.5]	< 0.001
	≥ 5	246 3.5 (2.6) CI [3.2; 3.8] 2.9 [2; 3.9]		
Localización	Colon derecho	382 3.2 (2.7) CI [2.9; 3.4] 2.5 [1.7; 3.6]	804 3.2 (2.9) CI [2.9; 3.4] 2.5 [1.7; 3.5]	0.407
	Colon izquierdo	422 3.1 (3.1) CI [2.8; 3.5] 2.4 [1.7; 3.4]		
Técnica	Laparoscópica	559 3 (2.5) CI [2.8; 3.2] 2.3 [1.7; 3.4]	801 3.2 (2.9) CI [2.9; 3.4] 2.5 [1.7; 3.5]	< 0.001
	Abierta	242 3.5 (3.7) CI [3.1; 4] 2.8 [1.9; 3.8]		
Estadio tumoral	I	195 2.8 (2.4)	802 3.2 (2.9)	0.016

		CI [2.5; 3.2] 2.2 [1.6; 3.1]	CI [2.9; 3.6] 2.5 [1.7; 3.5]	
	IIA	279 3.1 (2.6) CI [2.8; 3.4] 2.5 [1.8; 3.4]		
	IIB y C	37 4.3 (5.5) CI [2.5; 6.2] 2.9 [2.1; 4.4]		
	III	291 3.3 (3.1) CI [2.9; 3.6] 2.6 [1.7; 3.6]		
T	T1	92 2.6 (1.9) CI [2.2; 3] 2.1 [1.6; 3]	804 3.2 (2.9) CI [2.9; 3.4] 2.5 [1.7; 3.5]	< 0.001
	T2	152 3 (2.8) CI [2.5; 3.4] 2.2 [1.7; 3.2]		
	T3	486 3.2 (2.9) CI [2.5; 3.4] 2.2 [1.7; 3.2]		
	T4	74 3.9 (4.1) CI [2.9; 4.8] 3 [2.1; 4.2]		
N	N0	508 3.1 (2.9) CI [2.8; 3.3] 2.4 [1.8; 3.4]	804 3.2 (2.9) CI [2.9; 3.4] 2.5 [1.7; 3.5]	0.457
	N1	212 3.4 (3.4) CI [3; 3.9] 2.5 [1.7; 3.8]		
	N2	84 2.9 (1.6) CI [2.5; 3.2] 2.7 [1.7; 3.6]		
Grado de diferenciación	G1	591 3.1 (2.8) CI [2.9; 3.3] 2.4 [1.8; 3.5]	799 3.2 (2.9) CI [2.9; 3.4] 2.5 [1.7; 3.5]	0.100
	G2	78 3.2 (3.4) CI [2.4; 3.9] 2.2 [1.5; 3.5]		
	G3	130 3.3 (2.3) CI [2.9; 3.7] 2.7 [1.9; 3.7]		
Invasión linfovascular	Si	138 3.4 (2.6) CI [3; 3.9] 2.6 [2; 3.9]	803 3.2 (2.9) CI [2.9; 3.4] 2.5 [1.7; 3.5]	0.011
	No	665 3.1 (2.8) CI [2.8; 3.3]		

		2.4 [1.7; 3.4]		
Invasión perineural	Si	110 3.3 (2.7) CI [2.8; 3.8] 2.5 [1.8; 3.6]	802 3.2 (2.9) CI [2.9; 3.4] 2.5 [1.7; 3.5]	0.580
	No	692 3.1 (3) CI [2.9; 3.4] 2.5 [1.7; 3.5]		
Linfocitos intratumorales	No	314 2.9 (2.1) CI [2.6; 3.1] 2.3 [1.7; 3.3]	780 3.2 (2.9) CI [2.9; 3.4] 2.5 [1.7; 3.5]	0.017
	Leve	380 3.3 (3.2) CI [3; 3.6] 2.6 [1.8; 3.7]		
	Moderado	53 4.2 (4.9) CI [2.9; 5.6] 2.8 [2; 3.8]		
	Severo	33 2.7 (2) CI [2; 3.4] 2.1 [1.5; 2.9]		
IMS	Si	195 3.3 (3.3) CI [2.8; 3.8] 2.5 [1.9; 3.5]	440 3.2 (2.9) CI [2.9; 3.4] 2.5 [1.7; 3.5]	0.876
	No	245 3.5 (3.8) CI [3.1; 4] 2.5 [1.8; 3.8]		
Ganglios linfáticos	< 12	170 3.3 (3.3) CI [2.8; 3.8] 2.5 [1.7; 3.3]	801 3.2 (2.9) CI [2.9; 3.4] 2.5 [1.7; 3.5]	0.856
	≥ 12	631 3.1 (2.8) CI [2.9; 3.3] 2.5 [1.7; 3.5]		
Adyuvancia	Si	307 3.2 (3.1) CI [2.9; 3.6] 2.5 [1.7; 3.5]	801 3.2 (2.9) CI [2.9; 3.4] 2.5 [1.7; 3.5]	0.737
	No	494 3.1 (2.8) CI [2.9; 3.4] 2.5 [1.7; 3.5]		
Mortalidad	Si	198 3.8 (4.2) CI [3.2; 4.4] 2.8 [1.9; 3.9]	805 3.2 (2.9) CI [2.9; 3.4] 2.5 [1.7; 3.5]	< 0.001
	No	603 2.9 (2.3) CI [2.7; 3.1] 2.4 [1.7; 3.3]		
Recurrencia	Si	191 3.5 (3.3) CI [3.1; 4] 2.8 [1.9; 3.9]	805 3.2 (2.9) CI [2.9; 3.4] 2.5 [1.7; 3.5]	0.007

	No	610 3 (2.8) CI [2.8; 3.3] 2.4 [1.7; 3.4]		
--	----	---	--	--

Tabla 8. Relación de la RNL con las variables descriptivas de la muestra (Análisis bivariante). Se muestra en cada casilla: número de pacientes (n), Media (desviación standard), Intervalo de confianza al 95%, Mediana [Rango intercuartil].

B) RELACIÓN DE LAS VARIABLES DESCRIPTIVAS CON RLM

El análisis bivariante de la RLM con las variables de la muestra, muestra que la RLM tiene una media más alta de manera significativa en mujeres ($p = 0.003$), en pacientes con CEA <5 ($p = 0.013$), tamaño tumoral <5 ($p = 0.01$), localización en colon izquierdo ($p = 0.032$), mortalidad ($p < 0.001$) y recurrencia ($p < 0.001$).

Además, a menor índice ASA mayor RLM ($p < 0.001$). Así, los pacientes con un ASA I presentaron una RLM media de 4.5, con un ASA II una RLM media de 3.6, con ASA III una RLM media de 3.3, y con un ASA IV una RLM media de 2.5.

No se encontró asociación con la técnica quirúrgica, el estadio TNM, el estadio T, el estadio N, grado de diferenciación, invasión linfocascular, invasión perineural, los linfocitos intratumorales, la IMS, el número de ganglios linfáticos resecados, la adyuvancia ni con la recurrencia.

Variable	Subtipo	Relación con RLM		p valor
		Por subtipo (n)	Total (N)	
Sexo	Masculino	466 3.4 (1.9) IC [3.2; 3.6] 3.1 [2.2; 4.1]	805 3.5 (1.9) IC [3.4; 3.7] 3.2 [2.4; 4.3]	0.003
	Femenino	339 3.7 (1.9) IC [3.5; 3.9] 3.4 [2.5; 4.6]		
ASA	I	23 4.5 (3.8) IC [2.9; 6.1] 3.4 [3; 4.8]	804 3.5 (1.9) IC [3.4; 3.7] 3.2 [2.4; 4.3]	< 0.001
	II	473 3.6 (1.6) IC [3.5; 3.8] 3.4 [2.6; 4.5]		
	III	292 3.3 (2.1) IC [3.1; 3.6] 2.9 [2.1; 3.9]		
	IV	16 2.5 (1.2) IC [1.9; 3.1] 2.3 [1.9; 3.2]		

CEA	< 5	596 3.5 (1.7) IC [3.4; 3.7] 3.3 [2.4; 4.4]	778 3.5 (1.9) IC [3.4; 3.7] 3.2 [2.4; 4.3]	0.013
	≥ 5	182 3.5 (2) IC [3.2; 3.8] 3.1 [2.2; 4.3]		
Tamaño tumoral	< 5	516 3.6 (1.9) IC [3.5; 3.8] 3.4 [2.4; 4.5]	762 3.5 (1.9) IC [3.4; 3.7] 3.2 [2.4; 4.3]	0.01
	≥ 5	246 3.3 (1.6) IC [3.1; 3.5] 3 [2.2; 3.9]		
Localización	Colon derecho	382 3.3 (1.4) IC [3.2; 3.5] 3.1 [2.3; 4.1]	804 3.5 (1.9) IC [3.4; 3.7] 3.2 [2.4; 4.3]	0.032
	Colon izquierdo	422 3.7 (2.2) IC [3.5; 3.9] 3.4 [2.4; 4.6]		
Técnica	Laparoscópica	559 3.6 (1.9) IC [3.4; 3.7] 3.4 [2.4; 4.5]	801 3.5 (1.9) IC [3.4; 3.7] 3.2 [2.4; 4.3]	0.073
	Abierta	242 3.4 (1.9) IC [3.1; 3.6] 3.1 [2.3; 4.1]		
Estadio tumoral	I	195 3.7 (2.1) IC [3.4; 4] 3.5 [2.5; 4.5]	802 3.5 (1.9) IC [3.4; 3.7] 3.2 [2.4; 4.3]	0.196
	IIA	279 3.5 (1.8) IC [3.3; 3.7] 3.2 [2.4; 4.4]		
	IIB y C	37 3.7 (3.4) IC [2.6; 4.9] 2.9 [2.3; 4]		
	III	291 3.4 (1.6) IC [3.2; 3.5] 3.2 [2.2; 4.2]		
T	T1	92 3.9 (2.4) IC [3.4; 4.4] 3.5 [2.7; 4.6]	804 3.5 (1.9) IC [3.4; 3.7] 3.2 [2.4; 4.3]	0.05
	T2	152 3.3 (1.7) IC [3.3; 3.8] 3.4 [2.3; 4.3]		
	T3	486 3.5 (1.7) IC [3.3; 3.6] 3.2 [2.3; 4.3]		
	T4	74		

		3.5 (2.5) IC [2.9; 4] 3 [2.3; 3.9]		
N	N0	508 3.6 (2.1) IC [3.4; 3.8] 3.3 [2.4; 4.5]	804 3.5 (1.9) IC [3.4; 3.7] 3.2 [2.4; 4.3]	0.287
	N1	212 3.4 (1.7) IC [3.2; 3.6] 3.2 [2.2; 4.2]		
	N2	84 3.2 (1.3) IC [2.9; 3.5] 3 [2.2; 4.1]		
Grado de diferenciación	G1	591 3.5 (1.7) IC [3.4; 3.7] 3.3 [2.3; 4.4]	799 3.5 (1.9) IC [3.4; 3.7] 3.2 [2.4; 4.3]	0.254
	G2	78 3.5 (1.5) IC [3.2; 3.9] 3.4 [2.5; 4.6]		
	G3	130 3.5 (2.7) IC [3.1; 4] 3 [2.4; 3.9]		
Invasión linfovascular	Si	138 3.4 (1.5) IC [3.1; 3.6] 3.2 [2.3; 4.4]	803 3.5 (1.9) IC [3.4; 3.7] 3.2 [2.4; 4.3]	0.563
	No	665 3.6 (2) IC [3.4; 3.7] 3.2 [2.4; 4.3]		
Invasión perineural	Si	110 3.4 (1.7) IC [3.1; 3.7] 3.2 [2.4; 3.9]	802 3.5 (1.9) IC [3.4; 3.7] 3.2 [2.4; 4.3]	0.442
	No	692 3.5 (1.9) IC [3.4; 3.7] 3.2 [2.3; 4.4]		
Linfocitos intratumorales	No	314 3.5 (1.6) IC [2.6; 3.1] 3.3 [2.3; 4.4]	780 3.5 (1.9) IC [3.4; 3.7] 3.2 [2.4; 4.3]	0.361
	Leve	380 3.6 (2.2) IC [3.4; 3.8] 3.2 [2.3; 4.3]		
	Moderado	53 3.2 (1.2) IC [2.9; 3.5] 3 [2.3; 3.9]		
	Severo	33 3.7 (1.4) IC [3.4; 3.7] 3.2 [2.4; 4.3]		
IMS	Si	195 3.4 (2.1)	440 3.5 (1.9)	0.125

		IC [3.1; 3.7] 3.1 [2.2; 4.3]	IC [3.4; 3.7] 3.2 [2.4; 4.3]	
	No	245 3.7 (2) IC [3.4; 4] 3.3 [2.4; 4.5]		
Ganglios linfáticos	< 12	170 3.5 (2) IC [3.2; 3.8] 3.2 [2.3; 4.2]	801 3.5 (1.9) IC [3.4; 3.7] 3.2 [2.4; 4.3]	0.950
	≥ 12	631 3.5 (1.9) IC [3.4; 3.7] 3.2 [2.4; 4.4]		
Adyuvancia	Si	307 3.6 (1.9) IC [3.4; 3.8] 3.3 [2.4; 4.3]	801 3.5 (1.9) IC [3.4; 3.7] 3.2 [2.4; 4.3]	0.266
	No	494 3.5 (1.9) IC [3.3; 3.7] 3.1 [2.3; 4.3]		
Mortalidad	Si	198 3.1 (1.7) IC [2.9; 3.3] 2.8 [2; 3.9]	805 3.5 (1.9) IC [3.4; 3.7] 3.2 [2.4; 4.3]	< 0.001
	No	603 3.7 (1.9) IC [3.5; 3.8] 3.4 [2.5; 4.5]		
Recurrencia	Si	191 3.3 (2.2) IC [3; 3.6] 2.9 [2.1; 4.1]	805 3.5 (1.9) IC [3.4; 3.7] 3.2 [2.4; 4.3]	< 0.001
	No	610 3.6 (1.8) IC [3.5; 3.7] 3.3 [2.5; 4.5]		

Tabla 9. Relación de la RLM con las variables descriptivas de la muestra. Se muestra en cada casilla: número de pacientes (n), Media (desviación standard), Intervalo de confianza al 95%, Mediana [Rango intercuartil].

C) RELACIÓN DE LAS VARIABLES DESCRIPTIVAS CON RPL

En el análisis bivalente de la RPL con las variables de la muestra, encontramos que la RPL media es más alta de manera significativa en pacientes con índice ASA III y IV que con ASA I y II ($p = 0.039$). De la misma forma, la RPL media es más alta en pacientes de sexo femenino ($p < 0.001$), con tamaño tumoral ≥ 5 cm ($p < 0.001$), con localización en colon derecho ($p = 0.01$), con tumores pobremente diferenciados o G3 ($p = 0.042$), con invasión linfovascular ($p < 0.001$), y con infiltración moderada de linfocitos intratumorales ($p = 0.025$). La RPL se relacionó también con recidiva ($p=0.015$) y mortalidad ($p = 0.003$). Los

pacientes que presentaron mortalidad durante el seguimiento presentaban una RPL media mayor que los que no fallecieron.

En cuanto a estadio tumoral, encontramos una clara asociación del estadio T con RPL: A mayor estadio, la RPL media es más alta ($p < 0.001$). No se encontró asociación con el estadio N, es decir, la RPL no se asocia al número de ganglios invadidos por tumor ($p = 0.088$). Al mirar el estadio TNM, observamos una RPL media más baja en el estadio I que en el IIA, y a su vez esta es más baja que en los estadios IIB + C y III ($p < 0.001$).

No encontramos asociación de los valores de RPL con el nivel de CEA ($p = 0.25$), la técnica quirúrgica ($p = 0.2$), la invasión perineural ($p = 0.3$), la IMS ($p = 0.449$), el número de ganglios linfáticos resecados ($p = 0.2$) ni el tratamiento adyuvante ($p = 0.09$).

Variable	Subtipo	Relación con RPL		p valor
		Por subtipo(n)	Total (N)	
Sexo	Masculino	466 164.2 (100.9) IC [155; 173.4] 142.5 [100.9; 195.9]	805 176.2 (107.8) IC [168.8; 183.7] 148.3 [111.1; 211.9]	< 0.001
	Femenino	339 192.8 (114.9) IC [180.5; 205.2] 158.7 [123.2; 228.9]		
ASA	I	23 182.4 (137.5) IC [122.9; 241.9] 154.4 [103.7; 211.1]	804 176.2 (107.8) IC [168.8; 183.7] 148.3 [111.1; 211.9]	0.039
	II	473 167.9 (94.6) IC [159.3; 176.5] 142.6 [105; 207.6]		
	III	292 188.1 (124.3) IC [173.7; 202.4] 156.1 [118.7; 219.3]		
	IV	16 197.4 (91.2) IC [148.8; 246] 164.6 [137.1; 224]		
CEA	< 5	596 173.4 *108.3) IC [164.7; 182.1] 145.8 [110.7; 205.4]	778 176.2 (107.8) IC [168.8; 183.7] 148.3 [111.1; 211.9]	0.252
	≥ 5	182 182.8 (107.5) IC [167; 198.6] 157.5 [106; 227.5]		
Tamaño tumoral	< 5	516 166.7 (105.5) IC [157.5; 175.8] 140.7 [104.7; 203.2]	762 176.2 (107.8) IC [168.8; 183.7] 148.3 [111.1; 211.9]	<0.001
	≥ 5	246		

		198.6 (116.2) IC [184; 213.2] 166.9 [126.9; 236.2]		
Localización	Colon derecho	382 186 (108) IC [175.1; 196.9] 155.6 [199; 226.3]	804 176.2 (107.8) IC [168.8; 183.7] 148.3 [111.1; 211.9]	0.001
	Colon izquierdo	422 167.3 (107.2) IC [157; 177.6] 142.5 [102.1; 200.3]		
Técnica	Laparoscópica	559 173.1 (103.5) IC [164.4; 181.7] 145.5 [109.2; 208.2]	801 176.2 (107.8) IC [168.8; 183.7] 148.3 [111.1; 211.9]	0.202
	Abierta	242 182.4 (117.2) IC [167.5; 197.3] 154.6 [114.1; 215.9]		
Estadio tumoral	I	195 156.5 (86.2) IC [144.3; 168.7] 131.8 [104.7; 183.7]	802 176.2 (107.8) IC [168.8; 183.7] 148.3 [111.1; 211.9]	<0.001
	IIA	279 175.4 (109.8) IC [162.5; 188.4] 147.3 [110.9; 208]		
	IIB y C	37 210.6 (104.9) IC [175.6; 245.6] 194.9 [138.6; 255.6]		
	III	291 185.8 (117.6) IC [172.2; 199.4] 159.3 [113.4; 221.3]		
T	T1	92 139.8 (63.8) IC [126.5; 153.1] 123.1 [92.8; 174.4]	804 176.2 (107.8) IC 168.8; 183.7] 148.3 [111.1; 211.9]	<0.001
	T2	152 172.9 (111.8) IC [154.9; 190.9] 141.2 [111.7; 197.2]		
	T3	486 180.8 (112.4) IC [170.7; 190.8] 154.9 [113; 212.7]		
	T4	74 197.7 (104) IC [173.7; 221.8] 171.5 [129.8; 244]		
N	N0	508 169.3 (99.9) IC [160.6; 178] 145.2 [109.4; 203.5]	804 176..2 (107.8) IC [168.8; 183.7] 148.3 [111.1; 211.9]	0.088
	N1	212 186.7 (121.5) IC [170.3; 203.2] 158.2 [112.3; 222.4]		
	N2	84		

		191.3 (115.6) IC [166; 216.5] 164.6 [121.4; 220.9]		
Grado de diferenciación	G1	591 174.2 (107.7) IC [165.6; 183.1] 147.1 [110.8; 209]	799 176.2 (107.8) IC [168.8; 183.7] 148.3 [111.1; 211.9]	0.042
	G2	78 168.2 (113.5) IC [142.6; 193.8] 132.8 [98.9; 195.9]		
	G3	130 191.1 (106.5) IC [172.6; 209.5] 171.3 [121.6; 231.2]		
Invasión linfovascular	Si	138 206.6 (135.4) IC [183.8; 229.5] 180.3 [129; 240.6]	803 176.2 (107.8) IC [168.8; 183.7] 148.3 [111.1; 211.9]	<0.001
	No	665 169.6 (99.9) IC [162; 177.2] 144.5 [109.4; 206]		
Invasión perineural	Si	110 196.6 (144.5) IC [169.2; 224.1] 158.1 [109.7; 219.6]	802 176.2 (107.8) IC [168.8; 183.7] 148.3 [111.1; 211.9]	0.303
	No	692 173 (100.6) IC [165.5; 180.6] 147.2 [111.2; 209.1]		
Linfocitos intratumorales	No	314 164.2 (97.3) IC [153.4; 175.1] 140.7 [109.2; 195.9]	780 176.2 (107.8) IC [168.8; 183.7] 148.3 [111.1; 211.9]	0.025
	Leve	380 186.7 (114.9) IC [175; 198.3] 159.4 [111.9; 224.8]		
	Moderado	53 201 (136.1) IC [163.5; 238.5] 166.2 [126.7; 221.3]		
	Severo	33 157.3 (72.1) IC [131.7; 182.8] 145.6 [101.5; 208.5]		
IMS	Si	195 186.6 (129.1) 155.6 [110.1; 218.3]	440 176.2 (107.8) IC [168.8; 183.7] 148.3 [111.1; 211.9]	0.449
	No	245 190.7 (116.5) IC [176; 205.5] 161.6 [119.4; 228.5]		
Ganglios linfáticos	< 12	170 169.1 (113) IV [151.9; 186.3] 141.6 [99.5; 202]	801 176.2 (107.8) IC [168.8; 183.7] 148.3 [111.1; 211.9]	0.243
	≥ 12	631 178.4 (106.6) IC [170.1; 186.8]		

		150.4 [114.1; 212.1]		
Adyuvancia	Si	307 183.4 (110.3) IC [171; 195.8] 158.1 [114.9; 213.3]	801 3176.2 (107.8) IC [168.8; 183.7] 148.3 [111.1; 211.9]	0.093
	No	494 171.1 (106.4) IC [162.2; 181.1] 144.7 [108.2; 208.8]		
Mortalidad	Si	198 200.7 (136.8) IC [181.5; 2109.9] 163.3 [120.6; 225.1]	805 176.2 (107.8) IC [168.8; 183.7] 148.3 [111.1; 211.9]	0.003
	No	603 168.2 (95.2) IC [160.6; 175.8] 144 [108.8; 208.6]		
Recurrencia	Si	191 191.2 (116.8) IC [174.6; 207.9] 163 [118.4; 2219.1]	805 176.2 (107.8) IC [168.8; 183.7] 148.3 [111.1; 211.9]	0.015
	No	610 171.5 (104.5) IC [163.2; 179.9] 144.4 [108.5; 219.1]		

Tabla 10. Relación de la RPL con las variables descriptivas de la muestra. Se muestra en cada casilla: número de pacientes (n), Media (desviación standard), Intervalo de confianza al 95%, Mediana [Rango intercuartil].

En resumen, valores elevados de la RNL y de la RPL se relacionan a tumores más agresivos, como son los de más de 5 cm, con invasión linfovascular y un estadio TNM más avanzado. Por otro lado, valores elevados de la RLM se relacionan a tumores de mejor pronóstico, con un CEA menor de 5 y tamaño tumoral de menos de 5 cm. Sin embargo, la RLM no muestra una relación directa con el estadio TNM, que es el mayor indicador pronóstico de mortalidad. En el siguiente gráfico de boxplot (figura 8) se puede observar cómo valores elevados de RNL y RPL se relacionan con estadios T mayores, mientras que valores más elevados de RLM se relacionan con el estadio T1. Confirmar esta asociación requiere de un análisis multivariante, el cual se realizará en otro apartado.

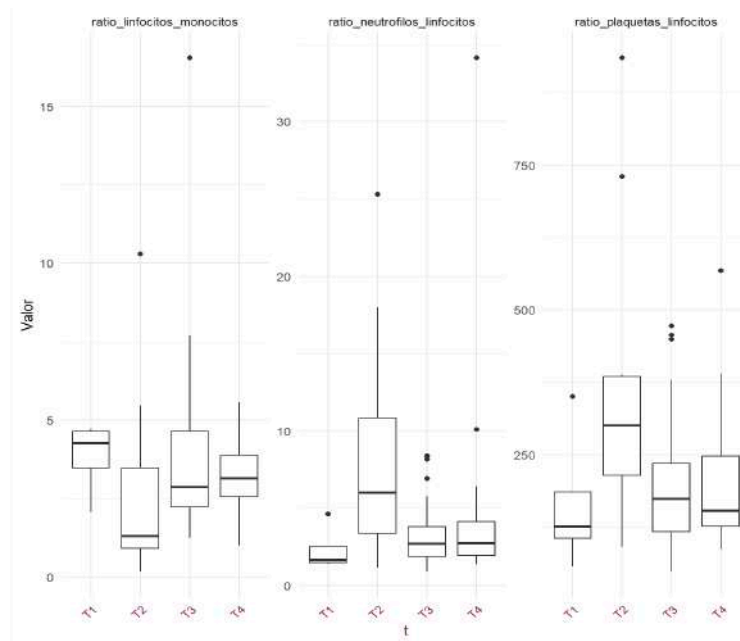


Figura 8. Gráfica boxplot de la relación de los marcadores hematológicos con la variable T de la clasificación TNM. Cada boxplot muestra la mediana (línea horizontal dentro de la caja), el rango intercuartílico (50% central de los datos), bigotes que indican la dispersión y puntos fuera del rango (posibles valores atípicos).

5.3. ANÁLISIS DE COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

5.3.1. ANÁLISIS GENERAL

Se analiza la relación de los tres marcadores con las complicaciones postoperatorias. Se realiza un análisis descriptivo, calculando las medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar, rango intercuartil) para las variables RNL, RLM y RPL en función de las complicaciones postoperatorias (variables cualitativas). Se utilizó el test de U-Mann-Whitney para la inferencia estadística.

A) RELACIÓN DE LA RNL CON LAS COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

Tras el análisis general, se encontró una RNL media más alta en pacientes que presentan fuga anastomótica ($p = 0.013$) y otras complicaciones postoperatorias ($p < 0.001$), que son las complicaciones cardíacas, respiratorias y urinarias. Así vemos que los pacientes que presentaron en el postoperatorio una fístula anastomótica tras la cirugía por CC, tenían una RNL preoperatoria mayor (media de 4.4, IC [2.7; 6.2]) que los pacientes que no presentaron una fístula anastomótica (media de 3.1, IC [2.9; 3.3]).

De la misma forma, los pacientes con complicaciones cardíacas, respiratorias, urológicas u otras no específicas a la cirugía de colon, presentaron una RPL preoperatoria media mayor (3.9, IC [3.1; 4.7]) que los que no presentaron ninguna de esas complicaciones (media de 3.1, IC [2.9; 3.3]).

Complicación	Subtipo	Relación con RNL		p valor
		Por subtipo (n)	Total (N)	
Fuga anastomótica	Si (5.59%)	45 4.4 (5.8) IC [2.7; 6.2] 3 [2.2, 4.1]	805 3.2 (2.9) IC [2.9; 3.4] 2.5 [1.7, 3.5]	0.013
	No (94.41%)	760 3.1 (2.6) IC [2.9; 3.3] 2.4 [1.7, 3.5]		
Íleo postoperatorio	Si (6.46%)	52 2.9 (1.8) IC [2.5; 3.4] 2.5 [1.8; 3.5]	805 3.2 (2.9) IC [2.9; 3.4] 2.5 [1.7, 3.5]	0.814
	No (93.54%)	753 3.2 (3) IC [3; 3.4] 2.5 [1.7, 3.5]		
Sepsis postoperatoria	Si (2.48%)	20 5.1 (6.6) IC [2; 8.1] 3.5 [2.2, 4.5]	805 3.2 (2.9) IC [2.9, 3.4] 2.5 [1.7, 3.5]	0.063
	No	785		

	(97.52%)	3.1 (2.8) IC [2.9; 3.3] 2.4 [1.7, 3.5]		
Infección de sitio quirúrgico	Si (5.47%)	44 3.8 (4.7) IC [2.4; 5.3] 2.8 [1.6, 3.9]	805 3.2 (2.9) IC [2.9; 3.4] 2.5 [1.7, 3.5]	0.423
	No (94.53%)	761 3.1 (2.8) IC [2.9; 3.3] 2.4 [1.6, 3.9]		
Otras complicaciones	Si	90 3.9 (3.6) IC [3.1; 4.7] 3 [2, 4.2]	805 3.2 (2.9) IC [2.9; 3.4] 2.5 [1.7, 3.5]	<0.001
	No	715 3.1 (2.8) IC [2.9; 3.3] 2.4 [1.7, 3.4]		

Tabla 11. Análisis univariante de la relación de la RNL con las complicaciones postoperatorias. Se muestra en cada casilla: número de pacientes (n), Media (desviación standard), Intervalo de confianza al 95%, Mediana [Rango intercuartil].

B) RELACIÓN DE LA RLM CON LAS COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

Tras el análisis general, no encontramos relación de la RLM con ninguna complicación postoperatoria específica, solo en los pacientes con otras complicaciones postoperatorias ($p = 0.008$), que son las complicaciones no específicas de la cirugía de colon.

Podemos concluir que la RLM no es predictora de fuga anastomótica, íleo postoperatorio, sepsis postoperatoria ni infección de sitio quirúrgico en cirugía de CC.

Complicación	Subtipo	Relación con RLM		p valor
		Por subtipo(n)	Total (N)	
Fuga anastomótica	Si (5.59%)	45 3.2 (1.3) IC [2.8; 3.6] 3 [2.2, 4.1]	805 3.5 (1.9) IC [3.4; 3.7] 3.2 [2.4, 4.3]	0.301
	No (94.41%)	760 3.5 (1.9) IC [3.4; 3.7] 2.4 [2.4, 4.4]		
Íleo postoperatorio	Si (6.46%)	52 3.5 (1.6) IC [3; 3.9] 3.2 [2.2, 4.4]	805 3.5 (1.9) IC [3.4; 3.7] 3.2 [2.4, 4.3]	0.900
	No (93.54%)	753 3.5 (1.9) IC [3.4; 3.7] 3.2 [2.4, 4.3]		
Sepsis postoperatoria	Si (2.48%)	20 3 (1.2)	805 3.5 (1.9)	0.186

		IC [2.5; 3.6] 2.8 [2.1,3.5]	IC [3.4; 3.7] 3.2 [2.4, 4.3]	
	No (97.52%)	785 3.5 (1.9) IC [3.4; 3.7] 3.2 [2.4, 4.3]		
Infección de sitio quirúrgico	Si (5.47%)	44 3.5 (1.3) IC [3.1; 3.9] 3.3 [2.6, 4.4]	805 3.5 (1.9) IC [3.4; 3.7] 3.2 [2.4, 4.3]	0.629
	No (94.53%)	761 3.5 (1.9) IC [3.4; 3.7] 3.2 [2.3, 4.3]		
Otras complicaciones	Si	90 3.3 (2.8) IC [2.7; 3.9] 2.9 [2, 3.6]	805 3.5 (1.9) IC [3.4; 3.7] 3.2 [2.4, 4.3]	0.008
	No	715 3.6 (1.7) IC [3.4; 3.7] 3.3 [2.4, 4.5]		

Tabla 12. Análisis univariante de la relación de la RLM con las complicaciones postoperatorias. Se muestra en cada casilla: número de pacientes (n), Media (desviación standard), Intervalo de confianza al 95%, Mediana [Rango intercuartil].

C) RELACIÓN DE LA RPL CON LAS COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

Tras el análisis general, no encontramos relación de la RPL con ninguna complicación postoperatoria específica al cáncer de colon, solo a otras complicaciones ($p = 0.002$). Así, los pacientes con complicaciones cardíacas, respiratorias, urológicas u otras no específicas a la cirugía de colon, presentaron una RPL preoperatoria media mayor que los que no presentaron ninguna de esas complicaciones.

Podemos concluir que la RPL no es predictora de fuga anastomótica, íleo postoperatorio, sepsis postoperatoria ni infección de sitio quirúrgico en cirugía de CC.

Complicación	Subtipo	Relación con RPL		p valor
		Por subtipo (n)	Total (N)	
Fuga anastomótica	Si (5.59%)	45 188.8 (99.4) IC [158.9; 218.7] 178 [112.9, 234.8]	805 176.2 (107.8) IC [168.8; 183.7] 148.3 [111.1, 211.9]	0.235
	No (94.41%)	760 175.5 (108.3) IC [167.8; 183.2] 147.2 [111.1, 211]		
Íleo postoperatorio	Si (6.46%)	52 172.5 (85.8) IC [148.6; 196.4] 168.5 [100.6, 222.3]	805 176.2 (107.8) IC [168.8; 183.7] 148.3 [111.1, 211.9]	0.838
	No	753		

	(93.54%)	176.5 (109.2) IC 168.7; 184.3] 147.4 [111.8, 210.4]		
Sepsis postoperatoria	Si (2.48%)	20 195.2 (152.7) IC [123.7; 266.6] 163.6 [122.9, 200.9]	805 176.2 (107.8) IC [168.8; 183.7] 148.3 [111.1, 211.9]	0.510
	No (97.52%)	785 175.8 (106.5) IC [168.3; 183.2] 147.5 [110.9, 211.9]		
Infección de sitio quirúrgico	Si (5.47%)	44 167.8 (121.6) IC [130.4; 205.3] 130.5 [104.8, 183.5]	805 176.2 (107.8) IC [168.8; 183.7] 148.3 [111.1, 211.9]	0.243
	No (94.53%)	761 176.7 (107.1) IC [169.1; 184.3] 148.6 [111.9, 212.1]		
Otras complicaciones	Si	90 197.5 (101.4) IC [176.1; 218.8] 180.5 [126.7, 245]	805 176.2 (107.8) IC [168.8; 183.7] 148.3 [111.1, 211.9]	0.002
	No	715 173.6 (108.4) IC [165.6; 181.6] 146.1 [108.2, 207.7]		

Tabla 13. Análisis univariante de la relación de la RPL con las complicaciones postoperatorias Se muestra en cada casilla: número de pacientes (n), Media (desviación standard), Intervalo de confianza al 95%, Mediana [Rango intercuartil].

En la figura 9 se muestra un gráfico de cajas (boxplot) donde se comparan tres marcadores hematológicos en relación con la fuga anastomótica. Visualmente se aprecia cómo los valores de la RNL varían menos que en los otros marcadores; tienen un rango intercuartílico más estrecho. Y cuando la RNL es más elevada existe una probabilidad mayor a la existencia de una fuga anastomótica. Esta afirmación requiere un análisis multivariante para confirmarla, el cual se realiza a continuación.

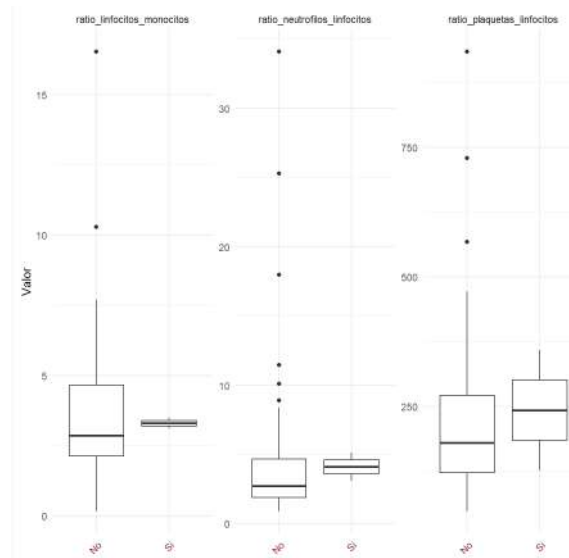


Figura 9. Gráfica boxplot de la relación de los marcadores hematológicos con la presencia de fuga anastomótica. Cada boxplot muestra la mediana (línea horizontal dentro de la caja), el rango intercuartílico (50% central de los datos), bigotes que indican la dispersión y puntos fuera del rango (posibles valores atípicos).

5.3.2. PUNTO DE CORTE ÓPTIMO PARA RNL

Al encontrar una asociación significativa de RNL con fuga anastomótica, se realizó un análisis con curvas ROC para determinar el punto de corte óptimo de este marcador. Se observa que un $RNL > 2.79$ predice la fuga anastomótica con una sensibilidad del 62% y especificidad del 59% (Figura 10). Esto es similar al estudio de Wang et al.²⁴⁴, donde la curva ROC muestra el punto de corte para predecir fuga anastomótica en > 2.66 con un área bajo la curva de 0.683, sensibilidad 86% y especificidad 54%.

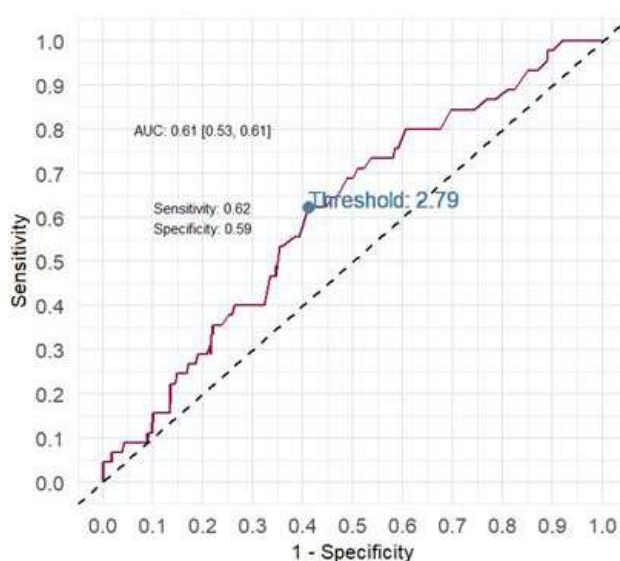


Figura 10. Curva ROC para RNL con fuga anastomótica postoperatoria. El punto de corte óptimo para que la RNL identifique una fuga anastomótica es de 2.79, con un área bajo la curva (AUC) de 0.61, siendo el IC de [0.53-0.61].

5.3.3. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA UNIVARIABLE

Se evalúa la relación de cada variable independiente con la variable dependiente, que es la fuga anastomótica, representado en la tabla 14. No se incluyen las variables linfocitos intratumorales ni IMS por tener una n pequeña, y tampoco se incluyen las variables ASA ni número de ganglios linfáticos resecados por tener OR extremadamente pequeños.

Tras el análisis univariable, se encuentra asociación de fuga anastomótica con IMC ($p = 0.0021$), índice de Charlson ($p = 0.0029$) y RNL (0.0061).

Variable	Odds Ratio	IC mínimo	IC máximo	p valor
Sexo Femenino	1.11	0.60	2.021715	0.7444
Edad	1.01	0.99	1.039130	0.4121
IMC	1.09	1.03	1.149357	0.0021
Índice de Charlson	1.28	1.09	1.512943	0.0029
CEA > 5	1.50	0.74	2.899692	0.2369
Tamaño tumoral > 5cm	1.18	0.60	2.224291	0.625
Técnica Abierta	1.43	0.75	2.644567	0.2574
Estadio IIA	1.22	0.58	2.714077	0.6075
Estadio IIB-IIC	0.46	0.03	2.502589	0.4697
Estadio IIIA-IIIB-IIIC	0.85	0.38	1.944648	0.685
T2	0.38	0.12	1.087897	0.0748
T3	0.54	0.25	1.259641	0.1291
T4	0.39	0.08	1.363154	0.1694
N1	0.96	0.46	1.859495	0.8982
N2	0.59	0.14	1.706565	0.3929
Localización Colon izquierdo	0.71	0.38	1.298192	0.2681
Grado de diferenciación G2	1.20	0.40	2.915408	0.718
Grado de diferenciación G3	0.99	0.40	2.179133	0.9891
No invasión linfovascular	0.80	0.39	1.800027	0.5551
No invasión perineural	1.67	0.66	5.638068	0.3376
No adyuvancia	1.99	1.02	4.170235	0.0526
RNL	1.09	1.02	1.157130	0.0061
RLM	0.88	0.71	1.053078	0.2075
RPL	1.00	1.00	1.003199	0.4225

Tabla 14. Análisis univariable de fuga anastomótica con variables independientes. De los tres marcadores en estudio, solo se encuentra una asociación significativa de fuga anastomótica con la RNL.

5.3.4. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIABLE

Se realiza un modelo de regresión logística multivariable seleccionando primero las variables asociadas a fuga anastomótica de manera independiente (tabla 15), y posteriormente relacionandose con el RNL (tabla 16). Se incluyen en este análisis las variables con una asociación significativa identificadas en el análisis univariante, y otras que la literatura ha validado, como son el estadio TNM y el CEA. Incluimos también la localización, ya que es de importancia para la segunda parte del análisis de este estudio.

En el análisis multivariante para RNL, se encuentra un p valor estadísticamente significativo (p 0.0332) pero con un OR 1.08, que sugiere una asociación muy modesta, y el IC es muy estrecho y a penas significativo, lo que indica que el RNL como predictor no es un factor altamente determinante para la ocurrencia de fuga anastomótica. En la literatura hay estudios como el de Wang et al.²⁴⁴ que sí encontraron una asociación importante (OR 2.52), pero Josse et al.²⁴⁵ no encontraron que el RNL fuera predictor de fuga anastomótica.

Variable	Odds Ratio	IC mínimo	IC máximo	p valor
CEA > 5	1.45	0.65	3.03	0.3447
Localización Colon izquierdo	0.78	0.39	1.54	0.475
Estadio IIA	1.45	0.58	3.98	0.4445
Estadio IIB-IIC	1.34	0.07	9.24	0.8002
Estadio IIIA-IIIB-IIIC	1.47	0.48	4.68	0.5007
No adyuvancia	1.34	0.52	3.58	0.5564
IMC	1.08	1.02	1.15	0.0097
Índice de Charlson	1.24	1.01	1.52	0.0383

Tabla 15. Modelo de regresión logística multivariable para variables independientes relacionadas con fuga anastomótica.

Variable	Odds Ratio	IC mínimo	IC máximo	p valor
RNL	1.08	1.00	1.16	0.0332
CEA > 5	1.44	0.64	3.05	0.362
Localización Colon izquierdo	0.76	0.38	1.50	0.4253
Estadio IIA	1.41	0.55	3.88	0.4866
Estadio IIB-IIC	1.08	0.05	7.80	0.9493
Estadio IIIA-IIIB-IIIC	1.40	0.46	4.46	0.5576
No adyuvancia	1.34	0.51	3.61	0.5582
IMC	1.08	1.01	1.15	0.0246
Índice de Charlson	1.21	0.99	1.49	0.0634

Tabla 16. Modelo de regresión logística multivariable de fuga anastomótica con RNL.

5.3.5. ANÁLISIS DE COMPLICACIONES SEGÚN LOCALIZACIÓN: COLON DERECHO

Al ser la fuga anastomótica la única complicación de importancia clínica con la que se observa una asociación, se realiza el análisis de la relación de dicha complicación con los marcadores hematológicos. Se analizará la fuga anastomótica en función de la localización tumoral (colon derecho o colon izquierdo)

De los 45 pacientes que presentaron fuga anastomótica, 25 son de colon derecho. Esto representa un 6.54% del total de 382 pacientes con CCD.

Se realiza un modelo de regresión logística univariable. Cada variable explicativa es considerada individualmente para evaluar su relación con la variable dependiente, que es la fuga anastomótica. No se incluyen las variables linfocitos intratumorales ni IMS por tener una n pequeña, y tampoco se incluyen las variables ASA ni número de ganglios linfáticos resecados por tener OR extremadamente pequeños.

Tras el análisis, específicamente por localización en colon derecho, no se identifica asociación de fuga anastomótica con RNL, RLM ni RPL. Los resultados se pueden observar en la tabla 17.

Variable	Odds ratio	IC mínimo	IC máximo	p valor
Sexo Femenino	0.91	0.40	2.063938	0.8297
CEA_> 5	2.36	0.95	5.601832	0.0548
Tamaño tumoral > 5cm	1.05	0.42	2.455587	0.918
Técnica Abierta	0.67	0.24	1.627155	0.4017
T2	0.17	0.02	0.855840	0.0431
T3	0.43	0.15	1.384879	0.1221
T4	0.36	0.05	1.825708	0.247
Grado de diferenciación G2	1.47	0.33	4.729302	0.558
Grado de diferenciación G3	1.15	0.40	2.911707	0.7734
No invasión vascular	1.26	0.46	4.415471	0.683
No invasión perineural	1.37	0.45	5.919075	0.6195
No adyuvancia	1.66	0.68	4.650155	0.2935
Edad	1.00	0.96	1.035832	0.9295
IMC	1.06	0.97	1.145537	0.1588
Índice de Charlson	1.15	0.92	1.461895	0.2291
RNL	1.00	0.81	1.123351	0.9671
RLM	0.97	0.72	1.277407	0.8458
RPL	1.00	1.00	1.004423	0.3732

Tabla 17. Análisis univariable de fuga anastomótica en colon derecho. No se encuentra asociación de fuga anastomótica con ninguno de los marcadores en estudio. Solo se relaciona el tamaño T2 (p=0.0431).

5.3.6. ANÁLISIS DE COMPLICACIONES SEGÚN LOCALIZACIÓN: COLON IZQUIERDO

Al igual que en el colon derecho, se realiza el análisis de la relación entre fuga anastomótica con los marcadores hematológicos.

De los 45 pacientes que presentaron fuga anastomótica, 20 son de colon izquierdo. Esto representa un 4.74% del total de 422 pacientes con CCI.

Se realiza un modelo de regresión logística univariable. Cada variable explicativa es considerada individualmente para evaluar su relación con la variable dependiente (fuga anastomótica). No se incluyen las variables linfocitos intratumorales ni IMS por tener una *n* pequeña, y tampoco se incluyen las variables ASA ni número de ganglios linfáticos resecados por tener OR extremadamente pequeños.

Tras el análisis univariable (tabla 18), se encuentra asociación de fuga anastomótica con la técnica abierta, el IMC, el índice de Charlson y la RNL.

Variable	Odds ratio	IC mínimo	IC máximo	p valor
Sexo Femenino	1.32	0.52	3.255385	0.5496
CEA > 5	0.84	0.23	2.377647	0.7605
Tamaño tumoral > 5cm	1.26	0.43	3.274080	0.6508
Técnica Abierta	3.19	1.29	8.122266	0.0122
T2	0.69	0.16	3.026290	0.6085
T3	0.62	0.20	2.305799	0.4285
T4	0.36	0.02	2.541717	0.367
Grado de diferenciación G2	0.94	0.15	3.463840	0.9363
Grado de diferenciación G3	0.46	0.03	2.339135	0.4559
No invasión vascular	0.49	0.18	1.569613	0.1894
No invasión perineural	2.71	0.54	49.297463	0.3356
No adyuvancia	2.29	0.87	7.139531	0.116
Edad	1.02	0.98	1.065997	0.2842
IMC	1.12	1.03	1.205771	0.0033
Índice de Charlson	1.41	1.12	1.781078	0.004
RNL > 2.79	2.71	1.09	6.884054	0.031
RLM > 2.40	0.60	0.24	1.626384	0.2849
RPL > 145.16	1.08	0.43	2.682314	0.8696

Tabla 18. Análisis univariable de fuga anastomótica en colon izquierdo.

Tras el análisis univariable se ha diseñado un modelo multivariante, en el que se encuentra una asociación estadísticamente significativa entre la RNL y la presencia de fuga anastomótica postoperatoria en colon izquierdo ($p=0.0251$). El OR de esta asociación es de 1.11, que se considera una asociación débil²⁴⁶ pero significativa, lo que implica que se requieren de más estudios para confirmar esta asociación. La *n* de este estudio está calculada

para el análisis general, no por localización, por lo que un estudio con una mayor n de cirugías de colon izquierdo podría potenciar dichos resultados.

En la literatura, existen un número bajo de estudios que analicen marcadores pronósticos diferenciando la localización del tumor. Morimoto et al.²⁴⁷ hicieron un análisis de marcadores pronósticos de complicaciones en colon izquierdo, aunque incluyeron también cáncer de recto y solo 208 pacientes. De igual forma que en nuestro análisis, los autores encontraron una asociación de la RNL preoperatoria con la fístula anastomótica y el recuento total de leucocitos. Respecto a estas dos variables, concluyeron que el recuento total de leucocitos tenía mayor sensibilidad que la RNL (0.63 vs 0.81) aunque la misma especificidad (0.6).

Variable	Odds ratio	IC mínimo	IC máximo	p valor
RNL	1.11	1.01	1.21	0.0251
IMC	1.10	1.00	1.21	0.046
Índice de Charlson	1.23	0.95	1.60	0.1144

Tabla 19. Análisis multivariable de la relación de fuga anastomótica en colon izquierdo con la RNL.

5.4. ANÁLISIS DE LA RECURRENCIA

5.4.1. ANÁLISIS GENERAL

Se realizó un análisis bivalente analizando la relación de las variables descriptivas de la muestra con la recurrencia del cáncer de colon con un seguimiento mínimo de 5 años. Para las variables cualitativas se empleó el test de Chi-cuadrado y test exacto de Fisher. Para las variables cuantitativas se empleó el test de U-Mann-Whitney.

Primero realizamos un análisis descriptivo de todas las variables independientes y su relación con la recurrencia; los resultados se reflejan en la tabla 31. Se encontró una asociación estadísticamente significativa de recurrencia con las variables IMC ($p = 0.007$), índice de Charlson ($p < 0.009$), CEA ($p = 0.005$), linfocitos ($p = 0.001$), monocitos ($p = 0.037$), RNL ($p = 0.007$), RLM ($p < 0.001$), RPL ($p = 0.015$), localización ($p = 0.003$), íleo postoperatorio ($p = 0.049$), estadio tumoral ($p < 0.001$), t ($p < 0.001$), n ($p < 0.001$), invasión vascular ($p = 0.001$), invasión perineural ($p < 0.001$), linfocitos intratumorales ($p = 0.044$) e IMS ($p < 0.001$).

Variable		Sin recurrencia 614 (76.27%)	Con recurrencia 191 (23.73%)	Total n	p valor	N
Sexo ₁	Masculino	355 (57.8%) IC[53.8; 61.8]	111 (58.1%) IC[50.8; 65.2]	466 (57.9%) IC[54.4; 61.3]	1 ⁴	805
	Femenino	259 (42.2%) IC[38.2; 46.2]	80 (41.9%) IC[34.8; 49.2]	339 (42.1%) IC[38.7; 45.6]		
Edad ₂		614 68.3 (11.3) IC[67.4; 69.2] 69 [60, 77]	191 69.6 (12.4) IC[67.8; 71.4] 71 [62.5, 78]	805 68.6 (11.6) IC[67.8; 69.4] 69 [61, 78]	0.085	805
IMC ₂		572 27.8 (4.8) IC[27.4; 28.2] 27 [24.7, 30]	177 26.9 (4.8) IC[26.1; 27.6] 26 [24, 29.2]	749 27.6 (4.8) IC[27.2; 27.9] 27 [24.6, 30]	0.007	749
Índice de Charlson ₂		614 4.5 (1.9) IC[4.4; 4.7] 4.5 [3, 6]	191 4.9 (1.7) IC[4.7; 5.1] 5 [4, 6]	805 4.6 (1.8) IC[4.5; 4.7] 5 [3, 6]	0.009	805
ASA ₁	I	19 (3.1%) IC[1.9; 4.8]	4 (2.1%) IC[0.6; 5.3]	23 (2.9%) [1.8; 4.3]	0.789 ³	804
	II	362 (59%) IC[54.9; 62.9]	111 (58.4%) IC[51.1; 65.5]	473 (58.8%) [55.3; 62.3]		

	III	222 (36.2%) IC[32.3; 40.1]	70 (36.8%) IC[30; 44.1]	292 (36.3%) [33; 39.8]		
	IV	11 (1.8%) IC[0.9; 3.2]	5 (2.6%) IC[0.9; 6]	16 (2%) [1.1; 3.2]		
CEA₁	< 5	470 (78.6%) IC[75.1; 81.8]	126 (70%) IC[62.7; 76.6]	596 (76.6%) [73.5; 79.5]	0.228 ³	778
	≥ 5	128 (21.4%) IC[18.2; 24.9]	54 (30%) IC[23.4; 37.3]	182 (23.4%) [20.5; 26.5]		
Tamaño tumoral1	< 5	390 (66.7%) IC[62.7; 70.5]	126 (71.2%) IC[63.9; 77.7]	516 (67.7%) [64.3; 71]	0.3014	762
	≥ 5	195 (33.3%) IC[29.5; 37.3]	51 (28.8%) IC[22.3; 36.1]	246 (32.3%) [29; 35.7]		
Leucocitos₂		610 7360.6 (2227.4) IC[7183.5; 7537.7] 7050 [5825, 8437.5]	191 7487.7 (2825.5) IC [7084.4; 7891] 6800 [5745, 8725]	801 7390.9 (2382.4) IC[7225.6;75 56.1] 6970 [5790,8560]	0.659	801
Neutrofilos₂		610 4620.7 (1915.1) IC[4468.4; 4773] 4285 [3365, 5440]	191 4972.1 (2385.3) IC[4631.6; 5312.5] 4280 [3510, 5895]	801 4704.5 (2041) IC[4562.9;48 46.1] 4280 [3400,5480]	0.287	801
Linfocitos₂		610 1874 (741.5) IC[1815.1; 1933] 1785 [1392.5, 2250]	191 1744.6 (795.6) IC[1631; 1858.1] 1540 [1210, 2030]	801 1843.1 (756.3) IC[1790.7;18 95.6] 1730 [1330,2200]	0.001	801
Monocitos₂		610 574 (231.7) IC[555.5; 592.4] 540 [410, 680]	191 605.8 (234.2) IC[572.4; 639.2] 580 [435, 735]	801 581.6 (232.5) IC[565.4;597. 7] 540 [420,690]	0.037	801
Hemoglobina₂		610 12.3 (2.2) IC [12.1; 12.4] 12.3 [10.5, 13.9]	191 12 (2.2) IC[11.7; 12.3] 11.9 [10.3, 13.7]	801 12.2 (2.2) IC[12.1;12.4]	0.149	801

				12.2 [10.5,13.8]		
Plaquetas₂		610 275811.5 (98069.1) IC[268013.5; 283609.4] 258000 [207000, 325750]	191 278455.5 (94776.7) IC[264928.3; 291982.7] 262000 [209500, 321500]	801 276441.9 (97242) IC[269697.5; 283186.3] 259000 [207000,3250 00]	0.613	801
RNL₂		610 3 (2.8) IC [2.8; 3.3] 2.4 [1.7, 3.4]	191 3.5 (3.3) IC[3.1; 4] 2.8 [1.9, 3.9]	801 3.2 (2.9) IC[2.9;3.4] 2.5 [1.7,3.5]	0.007	801
RLM₂		610 3.6 (1.8) IC[3.5; 3.7] 3.3 [2.5, 4.5]	191 3.3 (2.2) IC[3; 3.6] 2.9 [2.1, 4.1]	801 3.5 (1.9) IC[3.4;3.7] 3.2 [2.4,4.3]	<0.001	801
RPL₂		610 171.5 (104.5) IC[163.2; 179.9] 144.4 [108.5, 208.8]	191 191.2 (116.8) IC[174.6; 207.9] 163 [118.4, 219.1]	801 176.2 (107.8) IC[168.8;183. 7] 148.3 [111.1,211.9]	0.015	801
Localizaci ón₁	Colon derecho	273 (44.5%) IC[40.6; 48.6]	109 (57.1%) IC[49.7; 64.2]	382 (47.5%) IC[44; 51]	0.003⁴	804
	Colon izquierdo	340 (55.5%) IC [51.4; 59.4]	82 (42.9%) IC[35.8; 50.3]	422 (52.5%) IC[49; 56]		
Técnica₁	Laparoscóp ica	424 (69.4%) IC[65.6; 73]	135 (71.1%) IC[64; 77.4]	559 (69.8%) IC[66.5; 73]	0.731 ⁴	801
	Abierta	187 (30.6%) IC[27; 34.4]	55 (28.9%) IC[22.6; 36]	242 (30.2%) IC[27; 33.5]		
Fuga anastomót ica₁	No	581 (94.6%) IC[92.5; 96.3]	179 (93.7%) IC[89.3; 96.7]	760 (94.4%) IC[92.6; 95.9]	0.767 ⁴	805
	Si	33 (5.4%) IC[3.7; 7.5]	12 (6.3%) IC[3.3; 10.7]	45 (5.6%) IC[4.1; 7.4]		
Íleo postoperat orio₁	No	568 (92.5%) IC[90.1; 94.5]	185 (96.9%) IC[93.3; 98.8]	753 (93.5%) IC[91.6; 95.1]	0.049⁴	805
	Si	46 (7.5%) IC[5.5; 9.9]	6 (3.1%) IC[1.2; 6.7]	52 (6.5%) IC[4.9; 8.4]		

Sepsis postoperatoria₁	No	595 (96.9%) IC[95.2; 98.1]	190 (99.5%) IC[97.1; 100]	785 (97.5%) IC[96.2; 98.5]	0.059 ³	805
	Si	19 (3.1%) IC[1.9; 4.8]	1 (0.5%) IC [0; 2.9]	20 (2.5%) IC[1.5; 3.8]		
Infección de sitio quirúrgico₁	No	576 (93.8%) IC[91.6; 95.6]	185 (96.9%) IC[93.3; 98.8]	761 (94.5%) IC[92.7; 96]	0.151 ⁴	805
	Si	38 (6.2%) IC[4.4; 8.4]	6 (3.1%) IC[1.2; 6.7]	44 (5.5%) IC[4; 7.3]		
Otras complicaciones postoperatorias₁ *	No	545 (88.8%) IC [86; 91.2]	170 (89%) IC[83.7; 93.1]	715 (88.8%) IC[86.4; 90.9]	1 ⁴	805
	Si	69 (11.2%) IC[8.8; 14]	21 (11%) IC[6.9; 16.3]	90 (11.2%) IC[9.1; 13.6]		
Estadio tumoral₁	I	172 (28.1%) IC[24.5; 31.8]	23 (12.2%) IC[7.9; 17.7]	195 (24.3%) IC[21.4; 27.4]	<0.001	802
	IIA	230 (37.5%) IC[33.7; 41.5]	49 (25.9%) IC[19.8; 32.8]	279 (34.8%) IC[31.5; 38.2]		
	IIB-IIC	25 (4.1%) IC[2.7; 6]	12 (6.3%) IC[3.3; 10.8]	37 (4.6%) IC[3.3; 6.3]		
	IIIA-IIIB-IIIC	186 (30.3%) IC[26.7; 34.2]	105 (55.6%) IC[48.2; 62.8]	291 (36.3%) IC[32.9; 39.7]		
T₁	T1	79 (12.9%) IC[10.3; 15.8]	13 (6.8%) IC[3.7; 11.4]	92 (11.4%) IC[9.3; 13.8]	<0.001	804
	T2	130 (21.2%) IC[18; 24.6]	22 (11.6%) IC[7.4; 17]	152 (18.9%) IC[16.3; 21.8]		
	T3	360 (58.6%) IC[54.6; 62.6]	126 (66.3%) IC[59.1; 73]	486 (60.4%) IC[57; 63.8]		
	T4	45 (7.3%) IC[5.4; 9.7]	29 (15.3%) IC[10.5; 21.2]	74 (9.2%) IC[7.3; 11.4]		
N₁	N0	427 (69.5%) IC[65.7; 73.2]	81 (42.6%) IC[35.5; 50]	508 (63.2%) IC[59.7; 66.5]	<0.001	804
	N1	147 (23.9%) IC[20.6; 27.5]	65 (34.2%) IC[27.5; 41.4]	212 (26.4%) IC[23.4; 29.6]		
	N2	40 (6.5%) IC[4.7; 8.8]	44 (23.2%) IC[17.4; 29.8]	84 (10.4%) IC[8.4; 12.8]		
Grado de diferenciación₁	G1	458 (75%) IC[71.3; 78.3]	133 (70.7%) IC[63.7; 77.1]	591 (74%) IC[70.8; 77]	0.244 ⁴	799
	G2	61 (10%) CI[7.7; 12.6]	17 (9%) IC[5.4; 14.1]	78 (9.8%) IC[7.8; 12]		

	G3	92 (15.1%) IC [12.3; 18.1]	38 (20.2%) IC[14.7; 26.7]	130 (16.3%) IC[13.8; 19]		
Invasión linfovascular₁	Si	90 (14.7%) IC [12; 17.8]	48 (25.1%) IC[19.1; 31.9]	138 (17.2%) IC[14.6; 20]	0.001⁴	803
	No	522 (85.3%) IC[82.2; 88]	143 (74.9%) IC[68.1; 80.9]	665 (82.8%) IC[80; 85.4]		
Invasión perineural₁	Si	64 (10.4%) IC[8.1; 13.1]	46 (24.3%) IC[18.4; 31.1]	110 (13.7%) IC[11.4; 16.3]	<0.001	802
	No	549 (89.6%) IC[86.9; 91.9]	143 (75.7%) IC[68.9; 81.6]	692 (86.3%) IC[83.7; 88.6]		
Linfocitos intratumorales₁	No	246 (41.6%) IC[37.6; 45.7]	68 (36%) IC[29.1; 43.3]	314 (40.3%) IC[36.8; 43.8]	0.044⁴	780
	Leve	284 (48.1%) IC[44; 52.2]	96 (50.8%) IC[43.4; 58.1]	380 (48.7%) IC[45.2; 52.3]		
	Moderado	33 (5.6%) IC[3.9; 7.8]	20 (10.6%) IC[6.6; 15.9]	53 (6.8%) IC[5.1; 8.8]		
	Severo	28 (4.7%) IC[3.2; 6.8]	5 (2.6%) IC[0.9; 6.1]	33 (4.2%) IC[2.9; 5.9]		
IMS₁	Si	109 (34.8%) IC[29.6; 40.4]	86 (67.7%) IC[58.8; 75.7]	195 (44.3%) IC[39.6; 49.1]	<0.001	440
	No	204 (65.2%) IC[59.6; 70.4]	41 (32.3%) CI[24.3; 41.2]	245 (55.7%) IC[50.9; 60.4]		
Ganglios linfáticos₁	< 12	138 (22.5%) IC[19.3; 26.1]	32 (16.8%) IC[11.8; 22.8]	170 (21.2%) IC[18.4; 24.2]	0.156 ³	803
	≥ 12	472 (77.1%) IC[73.6; 80.4]	159 (83.2%) IC[77.2; 88.2]	631 (78.6%) IC[75.6; 81.4]		
Adyuvancia₁	Si	209 (34.3%) IC[30.5; 38.2]	98 (51.3%) IC[44; 58.6]	307 (38.3%) IC[34.9; 41.8]	<0.001	801
	No	401 (65.7%) IC[61.8; 69.5]	93 (48.7%) IC[41.4; 56]	494 (61.7%) IC[58.2; 65.1]		

1: por columna, n(%), [IC exacto]

p.valor: 4Chi-cuadrado

p.valor: 3Test exacto de Fisher's†

2: N, media(ds), [95%IC media], mediana[IQR]

p.valor: U Mann-Whitney

* Otras complicaciones postoperatorias: Fuga anastomótica, ileo, sepsis, infección de sitio quirúrgico, otras (respiratorias, cardíacas, urinarias, etc).

Tabla 20. Relación de las variables con la recurrencia de la enfermedad. Se muestra en cada casilla, para las variables continuas: número de pacientes (n), Media (desviación standard), Intervalo de confianza al 95%, Mediana [Rango intercuartil], y para las variables discontinuas: número de pacientes (porcentaje del total) e intervalo de confianza exacto.

5.4.2. PUNTOS DE CORTE ÓPTIMOS PARA LOS MARCADORES HEMATOLÓGICOS

El análisis descriptivo reveló una asociación estadísticamente significativa entre los marcadores hematológicos y la recurrencia a 5 años ($p = 0.007$ para RNL, $p < 0.01$ para RLM y $p = 0.015$ para RPL). Para determinar el punto de corte óptimo de cada marcador en la predicción de recurrencia, se utilizaron curvas ROC, cuyos resultados se presentan en las Figuras 22, 23 y 24 para RNL, RLM y RPL, respectivamente.

A partir del análisis con curvas ROC, se establecieron los siguientes puntos de corte: 3.09 para el RNL (Figura 11), 2.4 para el RLM (Figura 12) y 145.16 para el RPL (Figura 13). Cabe destacar que estos valores coinciden con los puntos de corte previamente determinados para la predicción de mortalidad a 5 años en los tres marcadores.

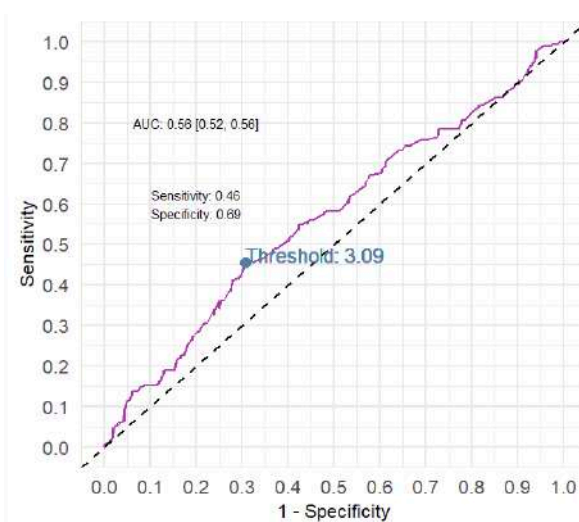


Figura 11. Curva ROC para RNL, estableciendo el punto de corte en 3.09 para predecir recurrencia de cáncer de colon con una sensibilidad del 46% y una especificidad del 69%. El AUC es de 0.56 con un IC de [0.52, 0.56].

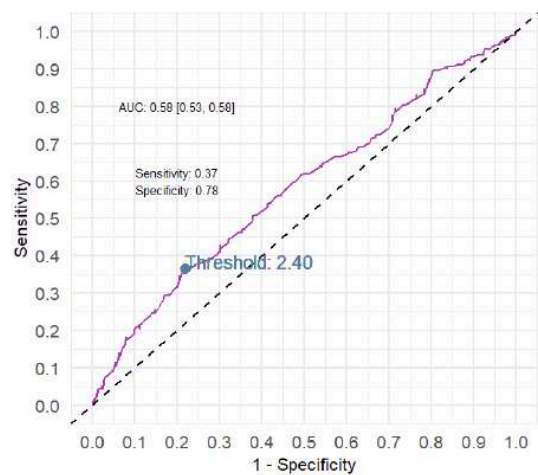


Figura 12. Curva ROC para RLM, estableciendo el punto de corte en 2.40 para predecir recurrencia de cáncer de colon con una sensibilidad del 37% y una especificidad del 78%, el AUC de 0.58 con un IC [0.53,0.58].

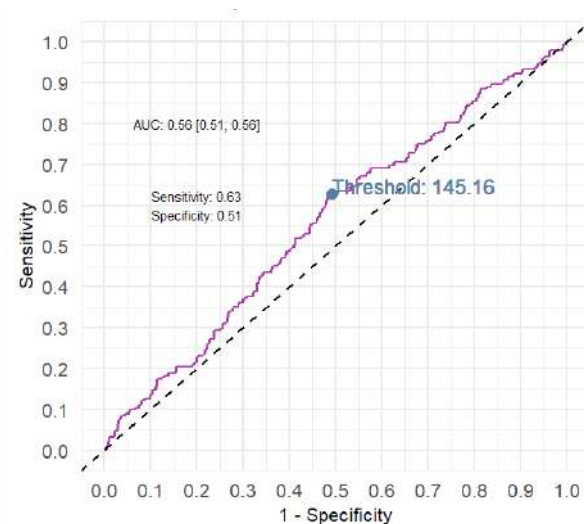


Figura 13. Curva ROC para RPL, estableciendo el punto de corte en 145.16 para predecir recurrencia de cáncer de colon con una sensibilidad del 63% y una especificidad del 51%, un AUC de 0.56 con un IC de [0.51, 0.56].

5.4.3. MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA UNIVARIABLE

Se evalúa la relación de cada variable independiente con la variable dependiente (recurrencia a 5 años), representado en la tabla 21.

No se incluyen las variables monocitos, linfocitos y neutrófilos por estar relacionados con las ratios. Tampoco se incluyen las variables linfocitos intratumorales ni IMS por tener una n pequeña, ni se incluye el número de ganglios linfáticos resecaados por tener un OR extremadamente pequeño.

Se observa una relación estadísticamente significativa de la recurrencia con las variables CEA ($p = 0.0175$), estadio tumoral IIB+C ($p = 0.0021$), estadio III ($p = 0$), estadio T3 ($p = 0.0172$), estadio T4 ($p = 0.0004$), estadio N1 ($p = 0$), estadio N2 ($p = 0$), índice de Charlson ($p = 0.019$), RNL ($p = 0.0002$) y RPL ($p = 0.0012$).

También se encontró asociación con las variables no invasión linfovascular ($p = 0.001$), no invasión perineural ($p = 0$), no adyuvancia ($p = 0$) y RLM ($p = 0.0001$) con un OR < 1, constituyendo un factor protector frente a recurrencia.

Variable	Odds ratio	IC mínimo	IC máximo	p valor
Sexo Femenino	0.99	0.71	1.3711	0.942
ASA II	1.46	0.53	5.1029	0.5025
ASA III	1.50	0.54	5.2957	0.4761
ASA IV	2.16	0.48	10.4271	0.3178
CEA > 5	1.57	1.08	2.2795	0.0175
No invasión linfovascular	0.51	0.35	0.7671	0.001
Tamaño tumoral > 5cm	0.81	0.56	1.1638	0.2603
Técnica Abierta	0.92	0.64	1.3152	0.6638
Estadio IIA	1.59	0.94	2.7568	0.087
Estadio IIB-IIC	3.59	1.56	8.0441	0.0021
Estadio IIIA-IIIB-IIIC	4.22	2.61	7.0764	0
T2	1.03	0.50	2.2063	0.9409
T3	2.13	1.18	4.1247	0.0172
T4	3.92	1.88	8.5139	0.0004
N1	2.33	1.60	3.3954	0
N2	5.80	3.56	9.4979	0
Fuga anastomótica	1.18	0.57	2.2735	0.6336
Ileo	0.40	0.15	0.8833	0.0385
Sepsis postoperatoria	0.16	0.01	0.8020	0.0798
Infección de sitio quirúrgico	0.49	0.18	1.0985	0.1124
Otras complicaciones	0.98	0.57	1.6113	0.9258
Grado de diferenciaciónG2	0.96	0.53	1.6643	0.8877
Grado de diferenciaciónG3	1.42	0.92	2.1609	0.1037
No invasión perineural	0.36	0.24	0.5541	0
No adyuvancia	0.49	0.36	0.6873	0
Edad	1.01	1.00	1.0246	0.1717
IMC	0.96	0.92	0.9947	0.0282
Índice de Charlson	1.11	1.02	1.2156	0.019
RNL > 3.09	1.88	1.35	2.6186	0.0002
RLM > 2.40	0.49	0.34	0.6929	0.0001
RPL > 145.16	1.74	1.25	2.4301	0.0012

Tabla 21. Modelo de regresión logística univariable para recurrencia.

5.4.4. MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIABLE

Se han seleccionado las variables que presentan $p < 0.05$ en el modelo univariable y se ha construido un modelo multivariable con los marcadores hematológicos. No se han incluido las variables t y n por estar relacionados con los estadios tumorales.

5.4.4.1. MODELO GENERAL

Se realiza este primer modelo sin los biomarcadores, confirmando las variables asociadas independientemente a recurrencia, que son el estadio tumoral III ($p = 0.002$), el índice de Charlson ($p = 0.0067$), la localización en colon izquierdo ($p = 0.0076$), la ausencia de invasión perineural ($p = 0.0023$) y el IMC ($p = 0.0205$). El íleo postoperatorio también mantiene la significancia estadística, aunque con un intervalo de confianza muy amplio (0.07-0.70) con lo que la probabilidad que se asocie a recurrencia de manera independiente es baja. Estos resultados se reflejan en la tabla 22 y figura 14.

La variable que encontramos con mayor asociación a recurrencia es el estadio tumoral III (OR = 2.89, 95%IC [1.49-5.72], $p < 0.05$). Esto no sorprende porque, como ya lo describe la literatura, los estadios de la AJCC son los mayores predictores de pronóstico en CCR.^{57,58} Se encontraron la localización en colon izquierdo y la ausencia de invasión perineural como factores protectores de recurrencia, que son variables ya descritas en la literatura, pero encontramos además el IMC y el íleo postoperatorio como factor protector. Los pacientes con mayor IMC (> 30) suelen tener más riesgo de presentar íleo postoperatorio, pero este último no es un factor asociado a menor recurrencia en la literatura.^{58,59} Esta asociación encontrada no es clínicamente relevante.

Variable	Odds ratio	IC mínimo	IC máximo	p valor
CEA > 5	1.18	0.76	1.81	0.4442
Localización Colon izquierdo	0.59	0.40	0.87	0.0076
Fuga anastomótica	2.16	0.92	4.92	0.0692
Íleo	0.26	0.07	0.70	0.0163
Sepsis postoperatoria	0.25	0.01	1.46	0.2039
Infección de sitio quirúrgico	0.84	0.28	2.23	0.7441
Otras complicaciones	0.60	0.29	1.18	0.1544
Estadio tumoral IIA	1.25	0.69	2.31	0.475
Estadio tumoral IIB-IIIC	2.17	0.73	6.14	0.1507
Estadio tumoral IIIA-IIIB-IIIC	2.89	1.49	5.76	0.002
No invasión vascular	0.99	0.60	1.66	0.9804
No invasión perineural	0.44	0.26	0.75	0.0023
No adyuvancia	0.80	0.47	1.35	0.3966
IMC	0.95	0.91	0.99	0.0205
Índice de Charlson	1.18	1.05	1.33	0.0067

Tabla 22. Modelo general del análisis multivariable. Se analiza la asociación de las variables independientes con la recurrencia, previo a realizar el análisis con los marcadores RNL, RLM y RPL.

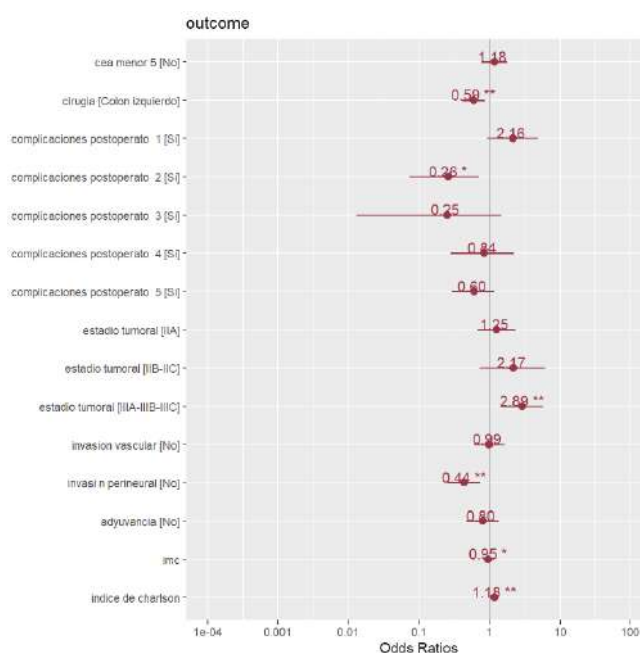


Figura 14. Representación gráfica del análisis multivariable. Se analiza la relación de las variables independientes con la recurrencia a 5 años. Los valores con * son los que se asocian a recurrencia de manera significativa. Las variables con OR por encima de 1 (a la derecha de la línea gris) tienen más probabilidades de presentar una recurrencia de cáncer de colon. Por otro lado, las variables con una OR por debajo de 1 (a la izquierda de la línea gris) presentan menos riesgo de recurrencia.

A) MODELO CON LAS VARIABLES SELECCIONADAS Y RNL

Mediante un modelo de regresión logística multivariable, se analiza la relación de la RNL con la recurrencia, utilizando las variables independientes asociadas a recurrencia seleccionadas tras el modelo general del análisis multivariable (tabla 23, figura 15).

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre una RNL > 3.09 y la recurrencia (OR = 1.60, 95%IC [1.08-2.37], $p < 0.05$). Esto indica que los individuos con una RNL elevada tienen un 60% más de odds de recurrencia en comparación con aquellos con valores más bajos. Dado que la tasa de recurrencia en la muestra es del 23.73%, la probabilidad ajustada de recurrencia en individuos con RNL > 3.09 aumenta al 33.23% (figura 16). Esto representa un incremento absoluto del 9.50% en comparación con el grupo de referencia. Este hallazgo resalta la importancia del RNL como un posible marcador pronóstico en la evaluación del riesgo de recurrencia.

Variable	Odds ratio	IC mínimo	IC máximo	p valor
RNL > 3.09	1.60	1.08	2.37	0.018

CEA > 5	1.16	0.74	1.78	0.5136
Localización Colon izquierdo	0.60	0.41	0.89	0.0101
Fuga anastomótica	2.03	0.86	4.65	0.0961
Ileo	0.26	0.07	0.70	0.0165
Sepsis postoperatoria	0.25	0.01	1.44	0.1995
Infección de sitio quirúrgico	0.84	0.28	2.23	0.7415
Otras complicaciones	0.57	0.27	1.12	0.116
Estadio IIA	1.20	0.66	2.23	0.5608
Estadio IIB-IIC	1.97	0.65	5.65	0.2139
Estadio IIIA-IIIB-IIIC	2.69	1.38	5.37	0.0042
No invasión vascular	1.00	0.61	1.67	0.9909
No invasión perineural	0.43	0.25	0.74	0.0021
No adyuvancia	0.76	0.45	1.29	0.3082
IMC	0.95	0.91	1.00	0.0348
Índice de Charlson	1.18	1.04	1.33	0.0082

Tabla 23. Análisis multivariable de RNL > 3.09 y las variables asociadas de manera independiente a recurrencia en el modelo univariable

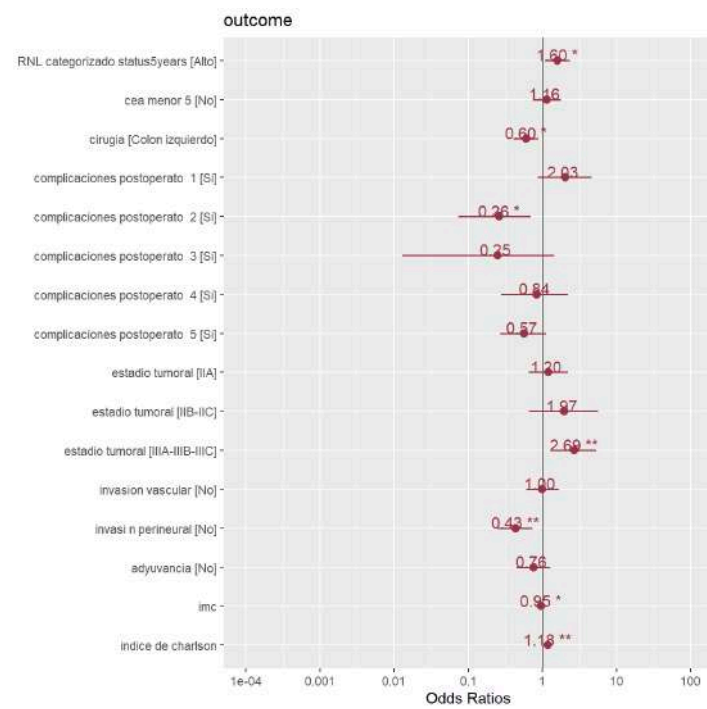


Figura 15. Análisis multivariable de RNL > 3.09 y las variables asociadas de manera independiente a recurrencia a 5 años en el modelo univariable. Los valores con * son los que se asocian a recurrencia de manera significativa. Las variables con OR por encima de 1 (a la derecha de la línea gris) tienen más probabilidades de presentar una recurrencia de cáncer de colon. Por otro lado, las variables con una OR por debajo de 1 (a la izquierda de la línea gris) presentan menos riesgo de recurrencia.

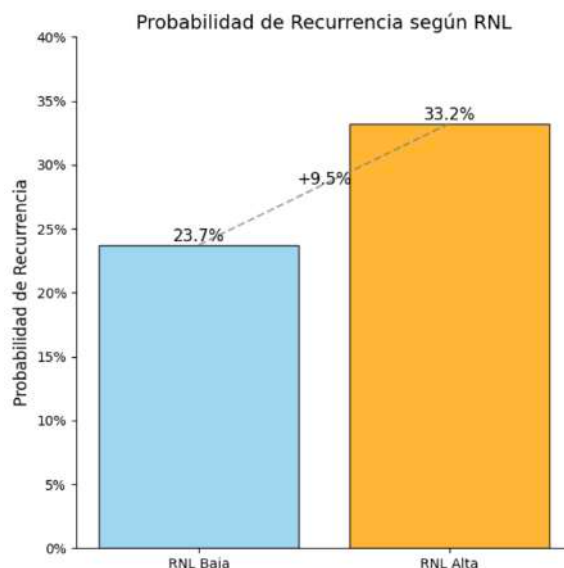


Figura 16. Representación gráfica de la probabilidad de recurrencia según la RNL preoperatoria en cáncer de colon. En azul, una RNL ≤ 3.09 presenta una recurrencia del 23.7%. En naranja, una RNL > 3.09 presenta una recurrencia de 33.2%, lo que implica un incremento absoluto de 9.5 puntos porcentuales. Esto sugiere que una RNL elevada es un factor de riesgo frente a recurrencia en CC no metastásico.

B) MODELO CON LAS VARIABLES SELECCIONADAS Y RLM

Mediante un modelo de regresión logística multivariable, se analiza la relación de la RLM con la recurrencia, utilizando las variables independientes asociadas a recurrencia seleccionadas tras el modelo general del análisis multivariable (tabla 24, figura 17).

Se muestra que la RLM se asocia de manera significativa a localización, íleo postoperatorio, estadio tumoral III, invasión perineural, IMC e índice de Charlson.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre una RLM > 2.40 y una menor recurrencia (OR = 0.51, 95% IC [0.34 - 0.77], $p < 0.05$). Esto indica que los individuos con una RLM elevada tienen un 49% menos de odds de recurrencia en comparación con aquellos con valores más bajos.

Dado que la tasa de recurrencia en la muestra es del 23.73%, la probabilidad ajustada de recurrencia en individuos con RLM > 2.40 disminuye al 13.70%, lo que representa una reducción absoluta del 10.03% en comparación con el grupo de referencia (figura 18). Este hallazgo sugiere que la RLM podría ser un marcador protector importante en la evaluación del riesgo de recurrencia en cáncer de colon.

Variable	Odds ratio	IC mínimo	IC máximo	p valor
RLM > 2.40	0.51	0.34	0.77	0.0013
CEA > 5	1.15	0.74	1.77	0.5315

Localización Colon izquierdo	0.59	0.40	0.87	0.0084
Fuga anastomótica	2.12	0.89	4.86	0.0805
Íleo	0.25	0.07	0.69	0.0149
Sepsis postoperatoria	0.22	0.01	1.29	0.164
Infección de sitio quirúrgico	0.92	0.30	2.45	0.8754
Otras complicaciones	0.60	0.29	1.17	0.1478
estadio tumoral IIA	1.22	0.67	2.28	0.5152
estadio tumoral IIB-IIC	2.09	0.69	6.01	0.1795
estadio tumoral IIIA-IIIB-IIIC	2.84	1.46	5.67	0.0025
No invasion vascular	1.01	0.61	1.69	0.977
No invasión perineural	0.44	0.26	0.75	0.0025
No adyuvancia	0.77	0.46	1.31	0.3391
IMC	0.95	0.91	0.99	0.0242
Índice de charlson	1.17	1.04	1.33	0.0103

Tabla 24. Análisis multivariable de la relación de RLM > 2.40 con recurrencia y las variables independientes que se asociaron a recurrencia en el modelo univariable.

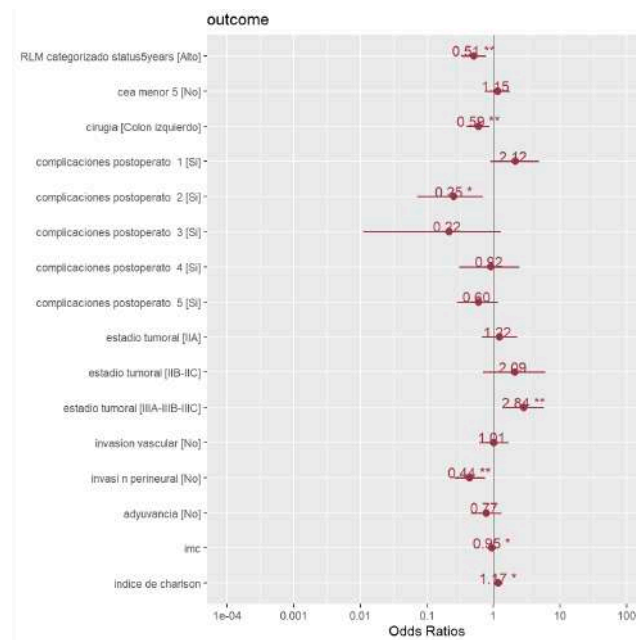


Figura 17. Análisis multivariable de la relación de RLM > 2.40 con recurrencia y las variables independientes que se asociaron a recurrencia en el modelo univariable. Los valores con * son los que se asocian a recurrencia de manera significativa. Las variables con OR por encima de 1 (a la derecha de la línea gris) tienen más probabilidades de presentar una recurrencia de cáncer de colon. Por otro lado, las variables con una OR por debajo de 1 (a la izquierda de la línea gris) presentan menos riesgo de recurrencia.

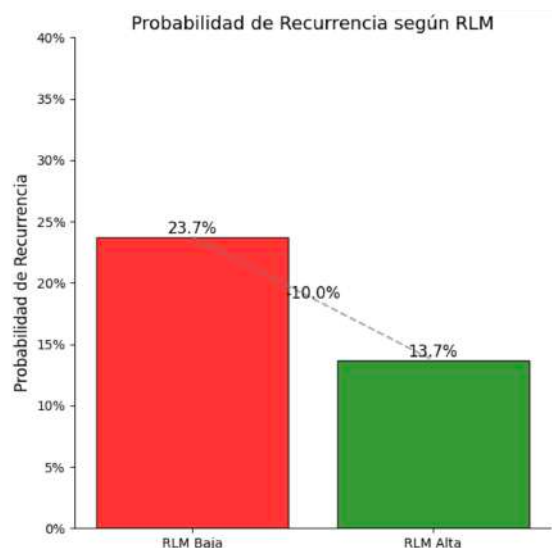


Figura 18. Representación gráfica de la probabilidad de recurrencia según la RLM preoperatoria en cáncer de colon. En rojo, una RLM < 2.40 presenta una recurrencia del 23.7%. En verde, una RLM > 2.40 presenta una recurrencia de 13.7%, lo que implica una disminución absoluta de 10 puntos porcentuales. Esto sugiere que una RLM elevada es un factor protector frente a recurrencia en CC no metastásico.

C) MODELO CON LAS VARIABLES SELECCIONADAS Y RPL

Mediante un modelo de regresión logística multivariable, se analiza la relación de la RPL con la recurrencia, utilizando las variables independientes asociadas a recurrencia seleccionadas tras el modelo general del análisis multivariable (tabla 25, figura 19).

Se muestra que la RPL presenta una asociación con las variables localización, íleo postoperatorio, estadio tumoral III, invasión perineural, IMC e índice de Charlson.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre un RPL > 145.16 y la recurrencia (OR = 1.56, 95% IC [1.06 - 2.32], $p < 0.05$). Esto indica que los individuos con un RPL elevado tienen un 56% más de odds de recurrencia en comparación con aquellos con valores más bajos.

Dado que la tasa de recurrencia en la muestra es del 23.73%, la probabilidad ajustada de recurrencia en individuos con RPL > 145.16 aumenta al 32.67%, lo que representa un incremento absoluto del 8.94% en comparación con el grupo de referencia (figura 20). Este hallazgo sugiere que el RPL podría ser un marcador pronóstico relevante en la evaluación del riesgo de recurrencia.

Variable	Odds ratio	IC mínimo	IC máximo	p valor
RPL > 145.16	1.56	1.06	2.32	0.0252

CEA > 5	1.19	0.77	1.82	0.4373
Localización Colon izquierdo	0.62	0.42	0.91	0.0155
Fuga anastomótica	2.10	0.89	4.81	0.0817
Ileo	0.25	0.07	0.69	0.0147
Sepsis postoperatoria	0.25	0.01	1.45	0.2015
Infección de sitio quirúrgico	0.86	0.28	2.28	0.7667
Otras complicaciones	0.56	0.27	1.10	0.1069
Estadio IIA	1.19	0.66	2.22	0.5661
Estadio IIB-IIC	1.94	0.65	5.53	0.221
Estadio IIIA-IIIB-IIIC	2.78	1.43	5.55	0.003
No invasión vascular	1.03	0.62	1.73	0.9046
No invasión perineural	0.43	0.25	0.73	0.0019
No adyuvancia	0.80	0.48	1.36	0.4168
IMC	0.95	0.91	1.00	0.0354
Índice de Charlson	1.18	1.05	1.34	0.007

Tabla 25. Análisis multivariable de RPL > 145.16 con recurrencia y las variables asociadas de manera independiente a recurrencia en el modelo univariable

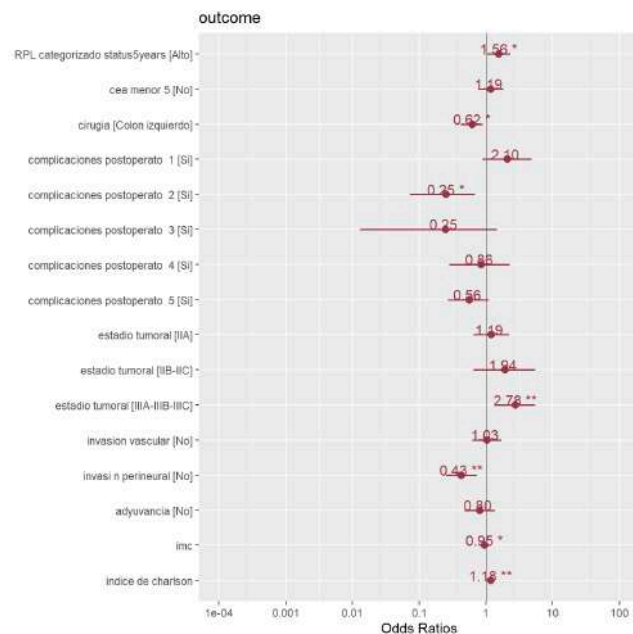


Figura 19. Análisis multivariable de RPL > 145.16 con recurrencia y las variables asociadas de manera independiente a recurrencia en el modelo univariable. Los valores con * son los que se asocian a recurrencia de manera significativa. Las variables que muestran mayor relación con recurrencia presentan una OR mayor a 1 (a la derecha de la línea gris). Las variables que se consideran factor protector contra recurrencia presentan una OR menor a 1 (a la izquierda de la línea gris).

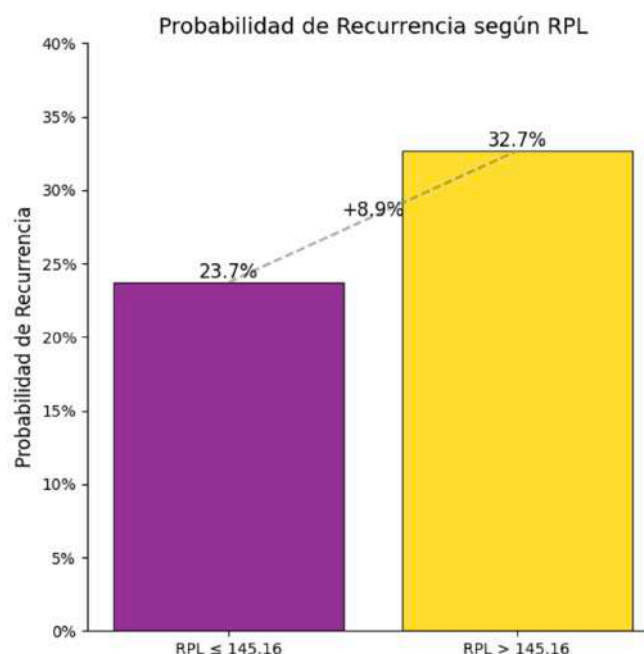


Figura 20. Representación gráfica de la probabilidad de recurrencia según la RPL preoperatoria en cáncer de colon. En morado, una RPL < 145.16 presenta una recurrencia del 23.7%. En amarillo, una RPL > 145.16 presenta una recurrencia del 32.7%, lo que implica un aumento absoluto de 8.9 puntos porcentuales. Esto sugiere que una RPL elevada es un factor de riesgo frente a recurrencia en CC no metastásico.

5.4.5. ANÁLISIS DE RECURRENCIA EN FUNCIÓN DE LA LOCALIZACIÓN: COLON DERECHO

Si consideramos solo los pacientes con tumores en el colon derecho, el tamaño muestral (n) es de 382. De ellos, presentaron recurrencia 109 pacientes, que representa un 28,53% de la muestra de colon derecho.

Para analizar la relación que tienen nuestros marcadores en estudio con la recurrencia en pacientes con tumores de colon derecho, realizamos primero un modelo de regresión logística univariable, relacionando las variables independientes con la recurrencia solo en pacientes con cáncer de colon derecho. Cada variable explicativa es considerada individualmente para evaluar su relación con la variable dependiente recurrencia. Se identifican aquellas variables con un p valor inferior al 5% para incluirla en el modelo multivariado. No se incluyen las variables linfocitos intratumorales ni IMS por tener una n pequeña, y tampoco se incluyen las variables ASA ni número de ganglios linfáticos resecados por tener OR extremadamente pequeños.

En el análisis univariable (tabla 26), se encuentra asociación de recurrencia con CEA > 5 (p = 0.0261), Estadio tumoral IIB + C y III (p = 0.0165 y p = 0 respectivamente), estadio T4 (p = 0.0037), estadio N1 y N2 (p = 0.0002 y p = 0 respectivamente), invasión linfovascular (p = 0.0015), invasión perineural (p = 0.005), adyuvancia (p = 0), IMC (p = 0.0183), RNL > 3.09 (p = 0.0012), RLM < 2.4 (p = 0.0037) y RPL > 145.16 (p = 0.0041).

Variable	Odds ratio	IC mínimo	IC máximo	p valor
Sexo Femenino	0.85	0.54	1.3217	0.4644
CEA > 5	1.81	1.07	3.0326	0.0261
Tamaño tumoral > 5cm	0.86	0.53	1.3854	0.5461
Técnica Abierta	1.05	0.65	1.6928	0.8267
Estadio IIA	1.68	0.83	3.6145	0.1635
Estadio IIB-IIC	4.33	1.26	14.3875	0.0165
Estadio IIIA-IIIB-IIIC	5.34	2.74	11.1577	0
T2	0.79	0.27	2.5225	0.6796
T3	2.15	0.91	5.9451	0.1023
T4	5.12	1.78	16.4871	0.0037
N1	2.82	1.64	4.8578	0.0002
N2	6.35	3.36	12.2450	0
Grado de diferenciación G2	1.37	0.61	2.9053	0.4226
Grado de diferenciación G3	1.41	0.82	2.3813	0.2069
No invasión vascular	0.43	0.25	0.7246	0.0015
No invasión perineural	0.44	0.25	0.7848	0.005
No adyuvancia	0.36	0.23	0.5735	0
Edad	1.00	0.98	1.0241	0.6946
IMC	0.94	0.89	0.9881	0.0183
Índice de Charlson	1.10	0.97	1.2554	0.1308
RNL > 3.09	2.12	1.35	3.3504	0.0012

RLM > 2.40	0.49	0.30	0.7939	0.0037
RPL > 145.16	1.99	1.25	3.2114	0.0041

Tabla 26. Análisis univariable de la relación de variables independientes con recurrencia en cáncer de colon derecho

A) RELACIÓN DE LA RNL CON LA RECURRENCIA EN EL COLON DERECHO

Las variables que muestran una asociación significativa con la recurrencia ($p < 0.05$) en el análisis univariable, se han utilizado para construir un modelo multivariable con RNL. Utilizamos el punto de corte obtenido previamente en las curvas ROC del análisis general. En el modelo multivariable se incluye además el estadio tumoral, ya que es el mayor predictor independiente de pronóstico del CC.

Al realizar el análisis multivariable de la recurrencia con la RNL (tabla 27), no se encuentra una asociación significativa de la recurrencia en colon derecho con RNL ($p = 0.074$).

Variable	Odds ratio	IC mínimo	IC máximo	p valor
RNL > 3.09	1.58	0.95	2.61	0.074
CEA > 5	1.39	0.78	2.44	0.256
Estadio IIA	1.51	0.71	3.39	0.298
Estadio IIB-IIC	5.48	1.41	21.71	0.0133
Estadio IIIA-IIIB-IIIC	4.08	1.94	9.17	0.0004
No invasión vascular	0.76	0.40	1.45	0.3978
No invasión perineural	0.79	0.40	1.58	0.4941
Edad	0.99	0.96	1.02	0.5336
Índice de Charlson	1.17	0.96	1.43	0.1321

Tabla 27. Modelo multivariable de recurrencia en colon derecho con RNL > 3.09.

B) RELACIÓN DE LA RLM CON LA RECURRENCIA EN EL COLON DERECHO

Al igual que con la RNL, las variables que muestran una asociación significativa con la recurrencia ($p < 0.05$) en el análisis univariable, se han utilizado para construir un modelo multivariable con la RLM con el punto de corte obtenido previamente en las curvas ROC del análisis general.

Al realizar el análisis multivariable de la recurrencia en colon derecho con la RLM (tabla 28), no se encuentra una asociación significativa ($p = 0.1002$).

Variable	Odds ratio	IC mínimo	IC máximo	p valor
RLM > 2.40	0.63	0.37	1.10	0.1002
CEA > 5	1.43	0.81	2.51	0.2134
Estadio IIA	1.49	0.70	3.35	0.3102
Estadio IIB-IIC	5.42	1.38	21.58	0.0144
Estadio IIIA-IIIB-IIIC	4.21	2.00	9.44	0.0003
No invasión vascular	0.77	0.41	1.49	0.4354
No invasión perineural	0.78	0.40	1.56	0.4799
Edad	0.99	0.96	1.02	0.5101
Índice de Charlson	1.17	0.96	1.43	0.1184

Tabla 28. Modelo multivariable de recurrencia en colon derecho con RLM > 2.40.

C) RELACIÓN DE LA RPL CON LA RECURRENCIA EN EL COLON DERECHO

Al igual que con los otros dos marcadores, las variables que muestran una asociación significativa con la recurrencia ($p < 0.05$) en el análisis univariable, se han utilizado para construir un modelo multivariable con la RPL con el punto de corte obtenido previamente en las curvas ROC del análisis general.

Al realizar el análisis multivariable de la recurrencia en colon derecho con la RPL (tabla 29), no se encuentra una asociación significativa ($p = 0.1645$).

Variable	Odds ratio	IC mínimo	IC máximo	p valor
RPL > 145.16	1.44	0.86	2.44	0.1645
CEA > 5	1.43	0.80	2.50	0.2175
Estadio IIA	1.44	0.68	3.25	0.3534
Estadio IIB-IIC	5.36	1.38	21.22	0.0146
Estadio IIIA-IIIB-IIIC	4.03	1.91	9.06	0.0004
No invasión vascular	0.78	0.41	1.51	0.46
No invasión perineural	0.79	0.40	1.59	0.5052
Edad	0.99	0.96	1.02	0.5449
Índice de Charlson	1.17	0.96	1.43	0.1162

Tabla 29. Modelo multivariable de recurrencia en colon derecho con RPL > 145.16.

En conclusión, tras el análisis multivariable, ninguno de los biomarcadores mantiene la significancia estadística en su relación con la recurrencia en el CCD estadios I a III.

5.4.6. ANÁLISIS DE RECURRENCIA SEGÚN LOCALIZACIÓN: COLON IZQUIERDO

Si consideramos solo los pacientes con tumores en el colon izquierdo, el tamaño muestral (n) es de 422. De ellos, presentaron mortalidad 82 pacientes, que representa un 19.43% de la muestra de colon izquierdo.

Para analizar la relación que tienen nuestros marcadores en estudio con la recurrencia en pacientes con tumores de colon izquierdo, realizamos primero un modelo de regresión logística univariable, relacionando las variables independientes con la recurrencia solo en pacientes con cáncer de colon izquierdo. Cada variable explicativa es considerada individualmente para evaluar su relación con la variable dependiente recurrencia. Se identifican aquellas variables con un p valor inferior al 5% para incluirla en el modelo multivariado. No se incluyen las variables linfocitos intratumorales ni IMS por tener una n pequeña, y tampoco se incluyen las variables ASA ni número de ganglios linfáticos resecados por tener OR extremadamente pequeños.

Tras el análisis univariable (tabla 30), se observa asociación significativa de recurrencia con la RLM ($p = 0.0066$), así como con el estadio tumoral IIB + C ($p = 0.0429$) y III ($p = 0.0008$), estadio T4 ($p = 0.0476$), estadio N1 ($p = 0.0059$) y N2 ($p = 0.0001$), invasión perineural ($p = 0.0002$) y adyuvancia ($p = 0.041$).

Al no encontrarse relación de la recurrencia con la RLN y la RPL, no se prosigue con análisis multivariados para estos marcadores.

Variable	Odds ratio	IC mínimo	IC máximo	p valor
Sexo Femenino	1.09	0.66	1.7744	0.7374
CEA > 5	1.43	0.81	2.4463	0.2066
Tamaño tumoral > 5cm	0.61	0.32	1.0982	0.1124
Técnica abierta	0.75	0.42	1.2862	0.3085
Estadio tumoral IIA	1.46	0.68	3.2998	0.3436
Estadio tumoral IIB-IIC	3.20	0.99	9.7439	0.0429
Estadio tumoral IIIA-IIIB-IIIC	3.40	1.72	7.2603	0.0008
T2	1.24	0.47	3.5460	0.6709
T3	1.91	0.87	4.8472	0.1334
T4	2.91	1.03	8.7438	0.0476
N1	2.11	1.24	3.6061	0.0059
N2	4.63	2.11	10.0243	0.0001
Grado de diferenciación G2	0.64	0.23	1.4661	0.3262
Grado de diferenciación G3	1.19	0.53	2.4428	0.6588
No invasión linfovascular	0.70	0.38	1.3384	0.2618
No invasión perineural	0.30	0.16	0.5691	0.0002
No adyuvancia	0.60	0.37	0.9793	0.041
Edad	1.01	0.99	1.0319	0.3597
IMC	0.98	0.93	1.0367	0.5523
Índice de Charlson	1.09	0.96	1.2416	0.1653

RNL > 3.09	1.55	0.94	2.5478	0.0843
RLM > 2.40	0.49	0.29	0.8244	0.0066
RPL > 145.16	1.39	0.86	2.2730	0.1789

Tabla 30. Análisis univariable de la relación de las variables independientes con la recurrencia en cáncer de colon izquierdo. De los tres marcadores, solo se encuentra una relación significativa con la RLM.

A) RELACIÓN DE LA RLM CON LA RECURRENCIA EN COLON IZQUIERDO

Las variables que muestran una asociación significativa con la recurrencia en colon izquierdo ($p < 0.05$) en el análisis univariable, se han utilizado para construir un modelo multivariable con la RLM. Utilizamos el punto de corte obtenido previamente en las curvas ROC del análisis general.

El análisis multivariable de la recurrencia en cáncer de colon izquierdo mostró una asociación estadísticamente significativa con la RLM (OR = 0.44, 95% IC [0.25 - 0.78], $p = 0.0045$). Esto indica que los individuos con una RLM > 2.40 tienen un 56% menos de odds de recurrencia en comparación con aquellos con valores más bajos (tabla 31).

Dado que la tasa de recurrencia en la muestra es del 19.43%, la probabilidad ajustada de recurrencia en individuos con RLM > 2.40 disminuye al 9.59%, lo que representa una reducción absoluta del 9.84% en comparación con el grupo de referencia (figura 21). Este hallazgo refuerza la importancia de la RLM como un posible marcador pronóstico en la evaluación del riesgo de recurrencia en cáncer de colon izquierdo.

Variable	Odds ratio	IC mínimo	IC máximo	p valor
RLM > 2.40	0.44	0.25	0.78	0.0045
CEA > 5	0.99	0.53	1.79	0.966
Estadio IIA	1.06	0.46	2.49	0.8986
Estadio IIB-IIC	2.09	0.51	7.29	0.267
Estadio IIIA-IIIB-IIIC	2.78	1.33	6.23	0.0089
No invasión vascular	1.06	0.52	2.30	0.8695
No invasión perineural	0.30	0.14	0.62	0.0012
Edad	1.00	0.96	1.03	0.8513
Índice de Charlson	1.12	0.90	1.37	0.3024

Tabla 31. Modelo multivariable de recurrencia en colon izquierdo asociado a RLM > 2.40.

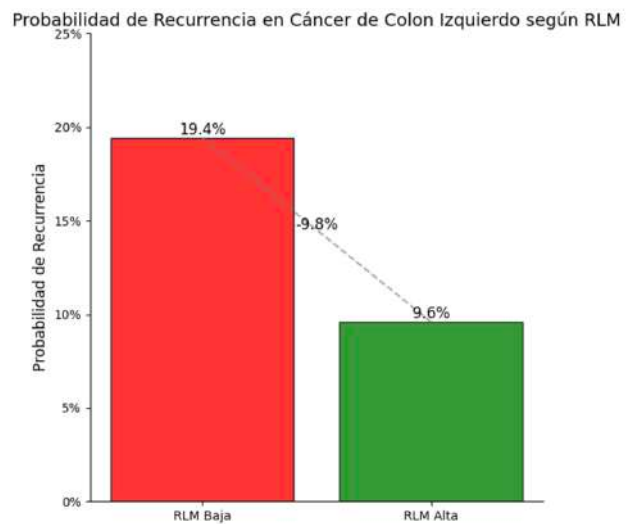


Figura 21. Representación gráfica de la probabilidad de recurrencia según la RLM preoperatoria en cáncer de colon izquierdo. En rojo, una $RLM \leq 2.40$ presenta una recurrencia del 19.4%. En verde, una $RLM > 2.40$ presenta una recurrencia disminuida al 9.6%. Esto indica una disminución absoluta de 9.8 puntos porcentuales, sugiriendo que la RLM puede ser un marcador pronóstico de recurrencia en cáncer de colon izquierdo.

5.5. ANÁLISIS DE MORTALIDAD

5.5.1. ANÁLISIS GENERAL

Se analizó la relación de las variables con la mortalidad a 5 años (tabla 32). Para las variables cualitativas se empleó el test de Chi-cuadrado y test exacto de Fisher. Para las variables cuantitativas se empleó el test de U-Man-Whitney.

En el análisis descriptivo, se encontró una asociación estadísticamente significativa con mortalidad con las variables edad ($p < 0.001$), índice de Charlson ($p < 0.0019$), CEA ($p 0.026$), linfocitos ($p 0.001$), monocitos ($p 0.043$), hemoglobina ($p 0.001$), RNL ($p < 0.001$), RLM ($p < 0.001$), RPL ($p 0.003$), localización ($p 0.009$), sepsis postoperatoria ($p 0.003$), otras complicaciones postoperatorias ($p 0.016$), estadio tumoral ($p < 0.001$), t ($p 0.003$), n ($p < 0.001$), invasión vascular ($p < 0.001$), invasión perineural ($p 0.012$), linfocitos intratumorales ($p 0.01$) e IMS ($p < 0.001$).

Variable		Sin mortalidad 606 (75.28%)	Con mortalidad 199 (24.72%)	Total n	p valor	N
Sexo ₁	Masculino	350 (57.8%) IC[53.7; 61.7]	116 (58.3%) IC[51.1; 65.2]	466 (57.9%) IC[54.4; 61.3]	0.96 ⁴	805
	Femenino	256 (42.2%) IC[38.3; 46.3]	83 (41.7%) IC[34.8; 48.9]	339 (42.1%) IC[38.7; 45.6]		
Edad ₂		606 67.3 (10.9) IC[66.4; 68.2] 68 [59, 76]	199 72.6 (12.6) IC[70.8; 74.4] 76 [64, 82]	805 68.6 (11.6) IC[67.8; 69.4] 69 [61, 78]	<0.001	805
IMC ₂		569 27.7 (4.6) IC[27.3; 28] 27 [24.7, 30]	180 27.2 (5.4) IC[26.4; 28] 26.5 [24.2, 29.8]	749 27.6 (4.8) IC[27.2; 27.9] 27 [24.6, 30]	0.072	749
Índice de Charlson ₂		606 4.3 (1.7) IC[4.2; 4.5] 4 [3, 6]	199 5.5 (1.9) IC[5.2; 5.7] 6 [4, 7]	805 4.6 (1.8) IC[4.5; 4.7] 5 [3, 6]	<0.001	805
ASA ₁	I	22 (3.6%) IC[2.3; 5.4]	1 (0.5%) IC[0; 2.8]	23 (2.9%) IC[1.8; 4.3]	<0.001	804
	II	382 (63%) IC[59.1; 66.9]	91 (46%) IC[38.9; 53.2]	473 (58.8%) IC[55.3; 62.3]		
	III	197 (32.5%) IC[28.8; 36.4]	95 (48%) IC[40.8; 55.2]	292 (36.3%) IC[33; 39.8]		
	IV	5 (0.8%) IC[0.3; 1.9]	11 (5.6%) IC[2.8; 9.7]	16 (2%) IC[1.1; 3.2]		
CEA ₁	< 5	463 (78.9%) IC[75.3; 82.1]	133 (69.6%) IC[62.6; 76.1]	596 (76.6%) IC[73.5; 79.7]	0.0124	778
	≥ 5	124 (21.1%) IC[17.9; 24.7]	58 (30.4%) IC[23.9; 37.4]	182 (23.4%) IC[20.5; 26.5]		
Tamaño tumoral ₁	< 5	391 (67.9%) IC[63.9; 71.7]	125 (67.2%) IC[60; 73.9]	516 (67.7%) IC[64.3; 71]	0.9354	762
	≥ 5	185 (32.1%) IC[28.3; 36.1]	61 (32.8%) IC[26.1; 40]	246 (32.3%) IC[29; 35.7]		
Leucocitos ₂		603 7333.4 (2169)	198 7566 (2938.1)	801 7390.9 (2382.4)	0.845	801

		IC[7159.9; 7506.9] 7040 [5885, 8405]	IC[7154.2; 7977.7] 6810 [5582.5, 8952.5]	IC[7225.6;7556 .1] 6970 [5790,8560]		
Neutrofilos₂		603 4625.4 (1902.9) IC[4473.3; 4777.6] 4280 [3390, 5435]	198 4945.3 (2403.1) IC[4608.5; 5282.1] 4280 [3502.5, 5900]	801 4704.5 (2041) IC[4562.9;4846 .1] 4280 [3400,5480]	0.344	801
Linfocitos₂		603 1884.5 (739.6) IC[1825.3; 1943.6] 1770 [1395, 2265]	198 1717.3 (793.5) IC[1606.1; 1828.5] 1590 [1192.5, 2030]	801 1843.1 (756.3) IC[1790.7;1895 .6] 1730 [1330,2200]	0.001	801
Monocitos₂		603 572.1 (229.7) IC[553.7; 590.5] 540 [410, 680]	198 610.4 (239.2) IC[576.8; 643.9] 580 [430, 757.5]	801 581.6 (232.5) IC[565.4;597.7] 540 [420,690]	0.043	801
Hemoglobina₂		603 12.3 (2.2) IC[12.2; 12.5] 12.5 [10.6, 14]	198 11.8 (2.2) IC[11.5; 12.1] 11.6 [10.1, 13.3]	801 12.2 (2.2) IC[12.1;12.4] 12.2 [10.5,13.8]	0.001	801
Plaquetas₂		603 275142.6 (96161.2) IC[267452; 282833.3] 258000 [207000, 322500]	198 280399 (100607.4) IC[266298.9; 294499.1] 260500 [206750, 327000]	801 276441.9 (97242) IC[269697.5;28 3186.3] 259000 [207000,32500 0]	0.59	801
RNL₂		603 2.9 (2.3) IC[2.7; 3.1] 2.4 [1.7, 3.3]	198 3.8 (4.2) IC[3.2; 4.4] 2.8 [1.9, 3.9]	801 3.2 (2.9) IC[2.9;3.4] 2.5 [1.7,3.5]	<0.001	801
RLM₂		603 3.7 (1.9) IC[3.5; 3.8] 3.4 [2.5, 4.5]	198 3.1 (1.7) IC[2.9; 3.3] 2.8 [2, 3.9]	801 3.5 (1.9) IC[3.4;3.7] 3.2 [2.4,4.3]	<0.001	801
RPL₂		603 168.2 (95.2) IC[160.6; 175.8] 144 [108.8, 208.6]	198 200.7 (136.8) IC[181.5; 219.9] 163.3 [120.6, 225.1]	801 176.2 (107.8) IC[168.8;183.7] 148.3 [111.1,211.9]	0.003	801
Localización₁	Colon derecho	271 (44.8%) IC[40.8; 48.9]	111 (55.8%) IC[48.6; 62.8]	382 (47.5%) IC[44; 51]	0.009⁴	804
	Colon izquierdo	334 (55.2%) IC[51.1; 59.2]	88 (44.2%) IC[37.2; 51.4]	422 (52.5%) IC[49; 56]		
Técnica₁	Laparoscópica	424 (70.4%) IC[66.6; 74.1]	135 (67.8%) IC[60.9; 74.3]	559 (69.8%) IC[66.5; 73]	0.548 ⁴	801
	Abierta	178 (29.6%) IC[25.9; 33.4]	64 (32.2%) IC[25.7; 39.1]	242 (30.2%) IC[27; 33.5]		
Fuga anastomótica₁	No	575 (94.9%) IC[92.8; 96.5]	185 (93%) IC[88.5; 96.1]	760 (94.4%) IC[92.6; 95.9]	0.398 ⁴	805
	Si	31 (5.1%) IC[3.5; 7.2]	14 (7%) IC[3.9; 11.5]	45 (5.6%) IC[4.1; 7.4]		
Íleo postoperatorio₁	No	561 (92.6%) IC[90.2; 94.5]	192 (96.5%) IC[92.9; 98.6]	753 (93.5%) IC[91.6; 95.1]	0.075 ⁴	805
	Si	45 (7.4%) IC[5.5; 9.8]	7 (3.5%) IC[1.4; 7.1]	52 (6.5%) IC[4.9; 8.4]		

Sepsis postoperatoria₁	No	597 (98.5%) IC[97.2; 99.3]	188 (94.5%) IC[90.3; 97.2]	785 (97.5%) IC[96.2; 98.5]	0.003³	805
	Si	9 (1.5%) IC[0.7; 2.8]	11 (5.5%) IC[2.8; 9.7]	20 (2.5%) IC[1.5; 3.8]		
Infección de sitio quirúrgico₁	No	573 (94.6%) IC[92.4; 96.2]	188 (94.5%) IC[90.3; 97.2]	761 (94.5%) IC[92.7; 96]	1⁴	805
	Si	33 (5.4%) IC[3.8; 7.6]	11 (5.5%) IC[2.8; 9.7]	44 (5.5%) IC[4; 7.3]		
Otras complicaciones postoperatorias_{1*}	No	548 (90.4%) IC[87.8; 92.7]	167 (83.9%) IC[78.1; 88.7]	715 (88.8%) IC[86.4; 90.9]	0.016⁴	805
	Si	58 (9.6%) IC[7.3; 12.2]	32 (16.1%) IC[11.3; 21.9]	90 (11.2%) IC[9.1; 13.6]		
Estadio tumoral₁	I	160 (26.4%) IC[22.9; 30.1]	35 (17.9%) IC[12.8; 23.9]	195 (24.3%) IC[21.4; 27.4]	<0.001	802
	IIA	225 (37.1%) IC[33.3; 41.1]	54 (27.6%) IC[21.4; 34.4]	279 (34.8%) IC[31.5; 38.2]		
	IIB-IIC	26 (4.3%) IC[2.8; 6.2]	11 (5.6%) IC[2.8; 9.8]	37 (4.6%) IC[3.3; 6.3]		
	IIIA-IIIB-IIIC	195 (32.2%) IC[28.5; 36.1]	96 (49%) IC[41.8; 56.2]	291 (36.3%) IC[32.9; 39.7]		
T₁	T1	73 (12%) IC[9.6; 14.9]	19 (9.6%) IC[5.9; 14.6]	92 (11.4%) IC[9.3; 13.8]	0.003⁴	804
	T2	124 (20.5%) IC[17.3; 23.9]	28 (14.1%) IC[9.6; 19.8]	152 (18.9%) IC[16.3; 21.8]		
	T3	365 (60.2%) IC[56.2; 64.2]	121 (61.1%) IC[53.9; 67.9]	486 (60.4%) IC[57; 63.8]		
	T4	44 (7.3%) IC[5.3; 9.6]	30 (15.2%) IC[10.5; 20.9]	74 (9.2%) IC[7.3; 11.4]		
N₁	N0	410 (67.7%) IC[63.8; 71.4]	98 (49.5%) IC[42.3; 56.7]	508 (63.2%) IC[59.7; 66.5]	<0.001	804
	N1	150 (24.8%) IC[21.4; 28.4]	62 (31.3%) IC[24.9; 38.3]	212 (26.4%) IC[23.4; 29.6]		
	N2	46 (7.6%) IC[5.6; 10]	38 (19.2%) IC[14; 25.4]	84 (10.4%) IC[8.4; 12.8]		
Grado de diferenciación₁	G1	447 (74%) IC[70.3; 77.5]	144 (73.8%) IC[67.1; 79.9]	591 (74%) IC[70.8; 77]	0.58 ⁴	799
	G2	62 (10.3%) IC[8; 13]	16 (8.2%) IC[4.8; 13]	78 (9.8%) IC[7.8; 12]		
	G3	95 (15.7%) IC[12.9; 18.9]	35 (17.9%) IC[12.8; 24.1]	130 (16.3%) IC[13.8; 19]		
Invasión linfovascular₁	Si	86 (14.2%) IC[11.5; 17.3]	52 (26.1%) IC[20.2; 32.8]	138 (17.2%) IC[14.6; 20]	<0.001	803
	No	518 (85.8%) IC[82.7; 88.5]	147 (73.9%) IC[67.2; 79.8]	665 (82.8%) IC[80; 85.4]		
Invasión perineural₁	Si	72 (11.9%) IC[9.4; 14.8]	38 (19.3%) IC[14; 25.5]	110 (13.7%) IC[11.4; 16.3]	0.012⁴	802
	No	533 (88.1%) IC[85.2; 90.6]	159 (80.7%) IC[74.5; 86]	692 (86.3%) IC[83.7; 88.6]		
Linfocitos intratumorales₁	No	248 (42.6%) IC[38.6; 46.7]	66 (33.3%) IC[26.8; 40.4]	314 (40.3%) IC[36.8; 43.8]	0.01⁴	780
	Leve	277 (47.6%) IC[43.5; 51.7]	103 (52%) IC[44.8; 59.2]	380 (48.7%) IC[45.2; 52.3]		
	Moderado	31 (5.3%) IC[3.6; 7.5]	22 (11.1%) IC[7.1; 16.3]	53 (6.8%) IC[5.1; 8.8]		
	Severo	26 (4.5%) IC[2.9; 6.5]	7 (3.5%) IC[1.4; 7.1]	33 (4.2%) IC[2.9; 5.9]		
IMS₁	Si	114 (36.2%) IC[30.9; 41.8]	81 (64.8%) IC[55.8; 73.1]	195 (44.3%) IC[39.6; 49.1]	<0.001	440
	No	201 (63.8%) IC[58.2; 69.1]	44 (35.2%) IC[26.9; 44.2]	245 (55.7%) IC[50.9; 60.4]		

Ganglios linfáticos₁	No se sabe	2 (0.3%) IC[0; 1.2]	0 (0%) IC[0; 1.8]	2 (0.2%) IC[0; 0.9]	0.325 ³	803
	< 12	134 (22.2%) IC[18.9; 25.7]	36 (18.1%) IC[13; 24.2]	170 (21.2%) IC[18.4; 24.2]		
	≥ 12	468 (77.5%) IC[73.9; 80.8]	163 (81.9%) IC[75.8; 87]	631 (78.6%) IC[75.6; 81.4]		
Adyuvancia₁	Si	229 (38%) IC[34.1; 42.1]	78 (39.2%) IC[32.4; 46.3]	307 (38.3%) IC[34.9; 41.8]	0.836 ⁴	801
	No	373 (62%) IC[57.9; 65.9]	121 (60.8%) IC[53.7; 67.6]	494 (61.7%) IC[58.2; 65.1]		

1: por columna, n(%), [IC exacto]

p.valor: ⁴Chi-cuadrado

p.valor: ³Test exacto de Fisher's†

2: N, media(ds), [95%IC media], mediana[IQR]

p.valor: U Mann–Whitney

* Otras complicaciones postoperatorias: Fuga anastomótica, íleo, sepsis, infección de sitio quirúrgico, otras (respiratorias, cardíacas, urinarias, etc).

Tabla 32. Relación de las variables con mortalidad a 5 años. Análisis descriptivo. Se muestra en cada casilla, para las variables continuas: número de pacientes (n), Media (desviación standard), Intervalo de confianza al 95%, Mediana [Rango intercuartil], y para las variables discontinuas: número de pacientes (porcentaje del total) e intervalo de confianza exacto.

5.5.2. PUNTOS DE CORTE ÓPTIMOS PARA LOS MARCADORES HEMATOLÓGICOS

Tras el análisis descriptivo, se observa que los marcadores hematológicos tienen una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad a 5 años ($p < 0.01$ para RNL y RLM y $p = 0.003$ para RPL). Para establecer el punto de corte óptimo de los marcadores hematológicos para predecir la mortalidad a 5 años, se utilizaron curvas ROC que se muestran en las figuras 22, 23 y 24. Los puntos de corte establecidos fueron de 3.09 para el RNL, 2.4 para el RLM y 145.16 para el RPL.

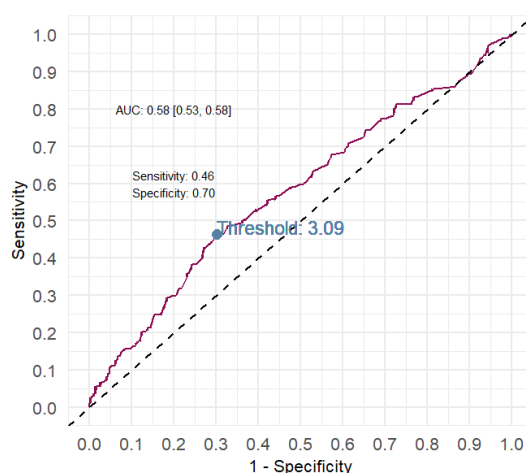


Figura 22. Curva ROC para RNL con mortalidad a 5 años. El punto de corte óptimo de RNL para predecir mortalidad es de 3.09 con una sensibilidad del 70% y una especificidad del 46%.

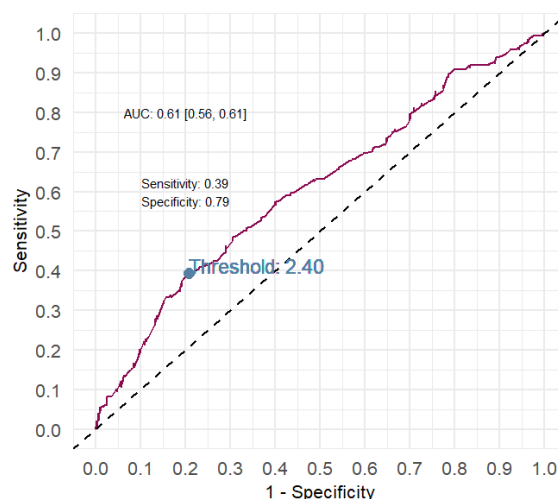


Figura 23. Curva ROC para RLM con mortalidad a 5 años. El punto de corte óptimo de RLM para predecir mortalidad es de 2.40 con una sensibilidad del 39% y una especificidad del 79%.

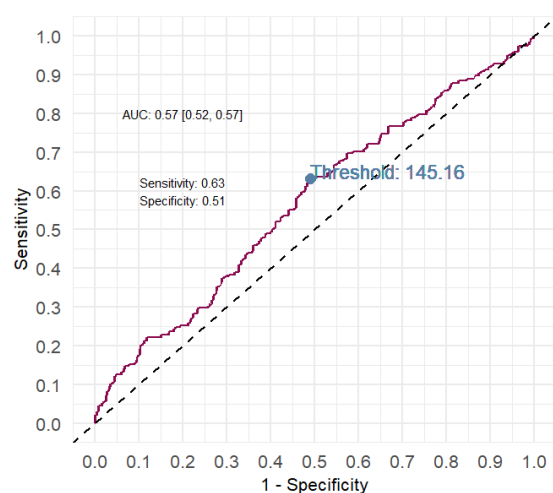


Figura 24. Curva ROC para RPL con mortalidad a 5 años. El punto de corte óptimo de RPL para predecir mortalidad es de 145.16 con una sensibilidad del 63% y una especificidad del 51%.

5.5.3. MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA UNIVARIABLE

Se evalúa la relación de cada variable independiente con la variable dependiente (mortalidad a 5 años), representado en la tabla 33. No se incluyeron las variables linfocitos intratumorales e IMS por tener una n baja. No se incluyen tampoco las variables monocitos, linfocitos y neutrófilos por estar relacionados con las ratios.

Se observa una relación estadísticamente significativa de la mortalidad con las variables ASA III ($p = 0.0218$), ASA IV ($p = 0.0008$), CEA > 5 ($p = 0.0091$), estadio tumoral III ($p =$

0.0003), T4 ($p = 0.0059$), N1 ($p = 0.0036$), N2 ($p = 0$), sepsis postoperatoria ($p = 0.003$), otras complicaciones postoperatorias ($p = 0.0124$), RNL alto ($p = 0.0009$) y RPL alto ($p = 0.0005$); la presencia de estas variables se relaciona con una mayor mortalidad.

Edad, índice de Charlson y un estadio ganglionar N2 se asociaron inequívocamente a mortalidad ($p = 0$ en todos los casos), con OR de 1.04, 1.43 y 3.46 respectivamente.

La localización en colon izquierdo ($p = 0.0073$), ausencia de invasión perineural ($p = 0.0095$), ausencia de invasión linfovascular ($p = 0.0001$) y RLM alto ($p = 0.0002$) se asocian a menor mortalidad de manera estadísticamente significativa.

Variable	Odds ratio	IC mínimo	IC máximo	p valor
Sexo Femenino	0.98	0.71	1.3518	0.8944
ASA II	5.24	1.08	94.4630	0.1074
ASA III	10.61	2.18	191.4025	0.0218
ASA IV	48.40	7.13	998.7810	0.0008
CEA > 5	1.63	1.12	2.3428	0.0091
Localización Colon Izquierdo	0.64	0.47	0.89	0.0073
No invasión linfovascular	0.47	0.32	0.6958	0.0001
Tamaño tumoral > 5 cm	1.03	0.72	1.4628	0.8636
Técnica Abierta	1.13	0.80	1.5900	0.49
Estadio IIA	1.10	0.69	1.7686	0.6997
Estadio IIB-IIC	1.93	0.85	4.2052	0.1036
Estadio IIIA-IIIB-IIIC	2.25	1.46	3.5288	0.0003
T2	0.87	0.45	1.6814	0.6686
T3	1.27	0.75	2.2497	0.3843
T4	2.62	1.33	5.2688	0.0059
N1	1.73	1.19	2.4968	0.0036
N2	3.46	2.13	5.6010	0
Fuga anastomótica	1.40	0.71	2.6461	0.3084
Íleo	0.45	0.18	0.9622	0.0573
Sepsis postoperatoria	3.88	1.58	9.7647	0.003
Infección de sitio quirúrgico	1.02	0.48	1.9890	0.9647
Otras complicaciones	1.81	1.13	2.8653	0.0124
Grado de diferenciaciónG2	0.80	0.43	1.3995	0.4542
Grado de diferenciaciónG3	1.14	0.74	1.7457	0.5413
No invasión perineural	0.57	0.37	0.8762	0.0095
No adyuvancia	0.95	0.69	1.3261	0.7712
Edad	1.04	1.03	1.0606	0
IMC	0.98	0.95	1.0169	0.312
Índice de Charlson	1.43	1.30	1.5762	0
RNL > 3.09	1.99	1.43	2.7681	0
RLM > 2.40	0.41	0.29	0.5751	0
RPL > 145.16	1.78	1.28	2.4780	0.0006

Tabla 33. Modelo de regresión logística univariable para mortalidad a 5 años.

5.5.4. MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIABLE

Se han tomado las variables que presentan $p < 0.05$ en el ajuste univariable y se ha construido un modelo multivariable. Se incluye la variable estadio, por lo que no se incluyen las variables T y N, ya que al estar íntimamente relacionados producen multicolinealidad.

5.5.4.1. MODELO GENERAL

Se realiza este primer modelo sin los biomarcadores, confirmando las variables asociadas independientemente a mortalidad en 5 años, que son ASA IV, sepsis e íleo postoperatorio, estadio III e índice de Charlson. La localización en colon izquierdo y ausencia de invasión linfovascular mantienen una asociación con menor mortalidad. Estos resultados se reflejan en la tabla 34 y la figura 25.

Variable	Odds ratio	IC mínimo	IC máximo	p valor
CEA > 5	1.21	0.79	1.84	0.3793
ASA II	4.14	0.78	77.06	0.1801
ASA III	5.42	1.00	101.67	0.1139
ASA IV	11.83	1.48	261.38	0.0425
Localización Colon izquierdo	0.67	0.46	0.97	0.0321
Fuga anastomótica	0.94	0.40	2.09	0.8924
Íleo	0.32	0.12	0.76	0.017
Sepsis postoperatoria	6.79	1.99	24.53	0.0025
Infección de sitio quirúrgico	0.51	0.18	1.28	0.1736
Otras complicaciones	1.09	0.61	1.92	0.7678
Estadio IIA	0.87	0.52	1.47	0.6081
Estadio IIB-IIC	2.12	0.83	5.18	0.1066
Estadio IIIA-IIIB-IIIC	1.78	1.07	3.00	0.029
No invasión vascular	0.55	0.33	0.90	0.0169
No invasión perineural	0.68	0.40	1.17	0.1584
Edad	1.01	0.98	1.03	0.5373
Índice de Charlson	1.34	1.15	1.57	0.0002

Tabla 34. Modelo general del análisis multivariable. Se analiza la asociación de las variables independientes con la mortalidad, previo a realizar el análisis con los marcadores RNL, RLM y RPL.

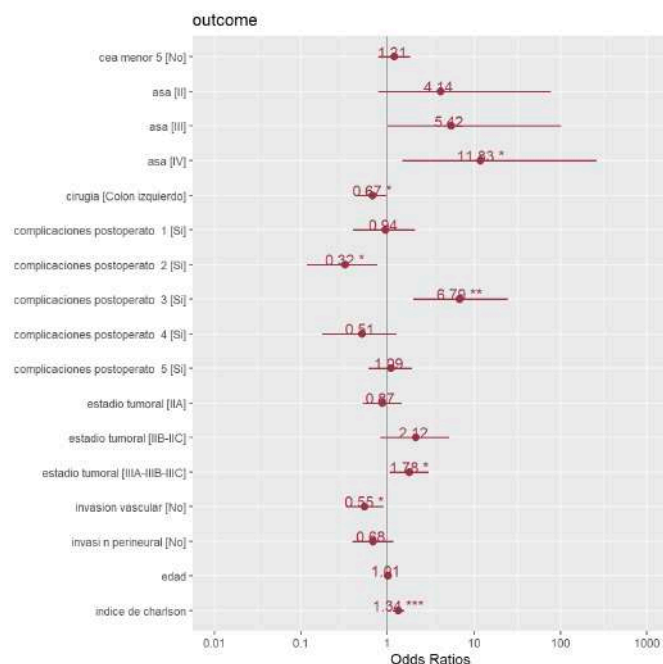


Figura 25. Modelo general del análisis multivariable. Se analiza la relación de las variables independientes con la mortalidad. Los valores con * son los que se asocian a mortalidad de manera significativa. Las variables que muestran mayor relación con mortalidad presentan una OR mayor a 1 (a la derecha de la línea gris). Las variables que se consideran factor protector contra mortalidad presentan una OR menor a 1 (a la izquierda de la línea gris).

A) RELACIÓN DE LA MORTALIDAD CON RNL

Se analiza la relación de la RNL con mortalidad a 5 años, con las variables independientes asociadas a mortalidad a 5 años seleccionadas tras el modelo general del análisis multivariable (Tabla 35, figura 26). Se utilizó el punto de corte para RNL obtenido en las curvas ROC.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre una RNL > 3.09 y la mortalidad (OR = 1.55, IC 95% [1.06 - 2.26], $p < 0.05$). Esto indica que los individuos con una RNL elevada tienen un 55% más de odds de mortalidad en comparación con aquellos con valores más bajos. Dado que la tasa de mortalidad en la muestra es del 24.72%, podemos calcular la probabilidad ajustada con la siguiente fórmula:

$$P \text{ ajustada} = \text{OR} \times P \text{ basal} / 1 + (\text{OR} \times P \text{ basal} - P \text{ basal})$$

Así, la probabilidad ajustada de mortalidad en individuos con RNL > 3.09 es del 33.74%. Esto indica un incremento absoluto de 9 puntos porcentuales, con lo que podemos concluir que una RNL > 3.09 se asocia con un mayor riesgo de mortalidad (Figura 27). Este hallazgo

resalta la relevancia de la RNL como un posible marcador pronóstico en la evaluación del riesgo de mortalidad a largo plazo.

También se resalta la asociación que tienen la localización, el íleo, la sepsis postoperatoria, el estadio III, la invasión linfovascular y el índice de Charlson con la mortalidad por CC estadio I a III.

Variable	Odds ratio	IC mínimo	IC máximo	p valor
RNL > 3.09	1.55	1.06	2.26	0.0237
CEA > 5	1.16	0.75	1.77	0.4891
ASA II	4.30	0.80	80.78	0.1717
ASA III	5.43	0.98	102.65	0.1161
ASA IV	11.00	1.35	246.04	0.0508
Localización Colon izquierdo	0.67	0.46	0.97	0.0346
Fuga anastomótica	0.92	0.39	2.05	0.8512
Íleo	0.33	0.12	0.79	0.0204
Sepsis postoperatoria	6.29	1.86	22.53	0.0035
Infección de sitio quirúrgico	0.52	0.18	1.30	0.1838
Otras complicaciones	1.06	0.59	1.88	0.8388
Estadio IIA	0.85	0.51	1.44	0.5483
Estadio IIB-IIC	2.00	0.78	4.91	0.1382
Estadio IIIA-IIIB-IIIC	1.71	1.02	2.89	0.0444
No invasión linfovascular	0.57	0.35	0.95	0.0281
No invasión perineural	0.65	0.38	1.13	0.1225
Edad	1.00	0.98	1.03	0.7086
Índice de Charlson	1.35	1.16	1.58	0.0002

Tabla 35. Análisis multivariable de RNL > 3.09 y las variables asociadas de manera independiente a mortalidad en el modelo univariable.

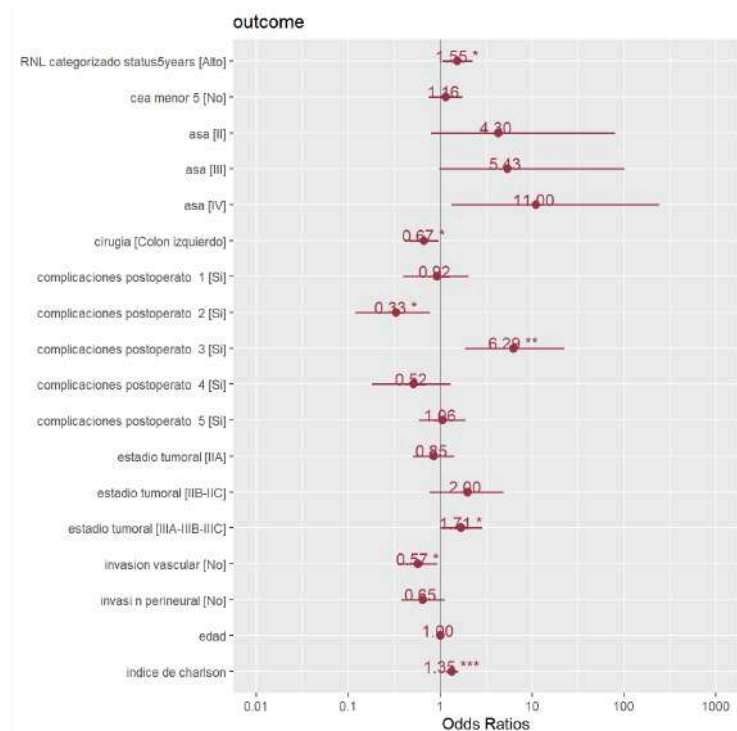


Figura 26. Análisis multivariable de RNL > 3.09 y las variables asociadas de manera independiente a mortalidad a 5 años en el modelo univariable. Los valores con * son los que se asocian a mortalidad de manera significativa. Las variables que muestran mayor relación con mortalidad presentan una OR mayor a 1 (a la derecha de la línea gris). Las variables que se consideran factor protector contra mortalidad presentan una OR menor a 1 (a la izquierda de la línea gris).

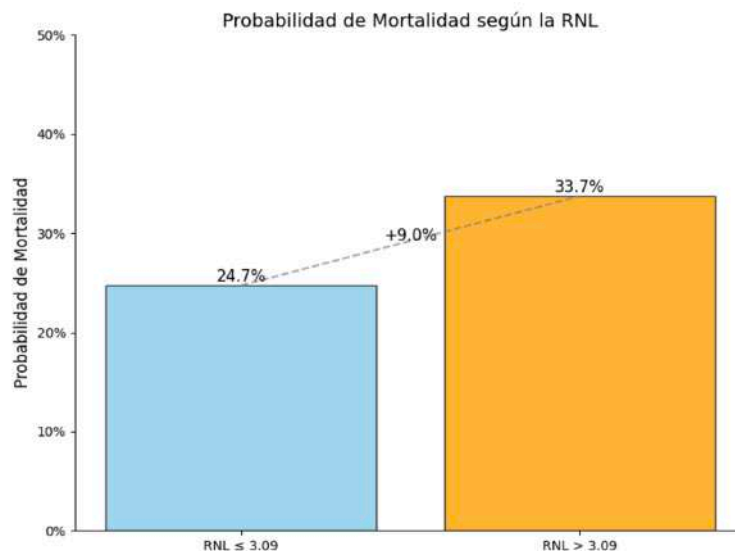


Figura 27. Representación gráfica de la probabilidad de muerte según la RNL preoperatoria en cáncer de colon. En azul, una RNL ≤ 3.09 presenta una mortalidad del 24.7%. En naranja, una RNL > 3.09 presenta una mortalidad aumentada al 33.7%.

B) RELACIÓN DE LA MORTALIDAD CON RLM

Se realiza un modelo de regresión logística multivariable analizando la relación de la RLM con la mortalidad y con las variables independientes asociadas a mortalidad seleccionadas mediante el análisis univariable. Se utilizó el punto de corte para RLM obtenido en las curvas ROC (RLM >2.40). Los resultados se muestran en la tabla 36 y la figura 28.

Tras el análisis multivariable, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre una RLM > 2.40 y una menor mortalidad a 5 años (OR = 0.47, IC 95% [0.32 - 0.70], $p = 0.0002$). Esto indica que los individuos con una RLM elevada tienen un 53% menos odds de mortalidad en comparación con aquellos con valores más bajos. Dado que la tasa de mortalidad en la muestra es del 24.72%, la probabilidad ajustada de mortalidad en individuos con RLM > 2.40 disminuye al 13.37% (Figura 29). Este hallazgo sugiere que la RLM podría ser un marcador protector relevante en la evaluación del riesgo de mortalidad a largo plazo.

Además, se observa que la localización, el íleo, la sepsis postoperatoria, el estadio III, la invasión linfovascular y el índice de Charlson se asocian con la mortalidad por CC estadio I a III, al igual que en el análisis multivariable de la mortalidad con la RNL.

Variable	Odds ratio	IC mínimo	IC máximo	p valor
RLM > 2.40	0.47	0.32	0.70	0.0002
CEA > 5	1.17	0.76	1.79	0.4711
ASA II	3.74	0.71	69.46	0.2126
ASA III	4.50	0.83	84.46	0.1591
ASA IV	9.12	1.11	204.19	0.0722
Localización Colon izquierdo	0.65	0.45	0.95	0.0254
Fuga anastomótica	0.96	0.41	2.14	0.9239
Íleo	0.31	0.11	0.74	0.0145
Sepsis postoperatoria	5.63	1.64	20.44	0.0066
Infección de sitio quirúrgico	0.57	0.20	1.45	0.2662
Otras complicaciones	1.11	0.61	1.98	0.7181
Estadio IIA	0.87	0.52	1.48	0.6003
Estadio IIB-IIC	2.05	0.78	5.12	0.1331
Estadio IIIA-IIIB-IIIC	1.75	1.04	2.97	0.0362
No invasión linfovascular	0.56	0.34	0.93	0.0245
No invasión perineural	0.66	0.38	1.14	0.1334
edad	1.00	0.98	1.03	0.8096
índice de charlson	1.37	1.17	1.61	0.0001

Tabla 36. Análisis multivariable de RLM > 2.40 y las variables asociadas de manera independiente a mortalidad en el modelo univariable.

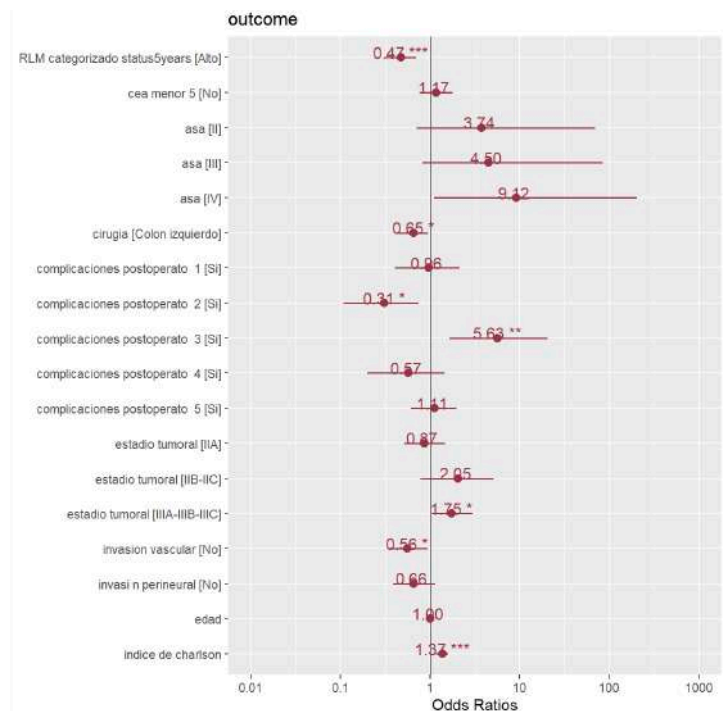


Figura 28. Análisis multivariable de RLM > 2.40 y las variables asociadas de manera independiente a mortalidad a 5 años en el modelo univariable. Los valores con * son los que se asocian a mortalidad de manera significativa. Las variables con OR por encima de 1 (a la derecha de la línea gris) tienen más probabilidades de presentar mortalidad. Por otro lado, las variables con una OR por debajo de 1 (a la izquierda de la línea gris) presentan menos riesgo de mortalidad.

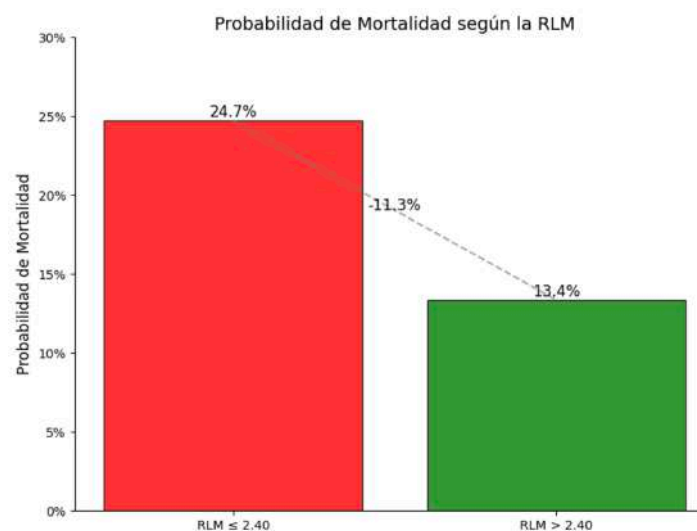


Figura 29. Representación gráfica de la probabilidad de muerte según la RLM preoperatoria en cáncer de colon. En rojo, los pacientes con una RLM ≤ 2.40 representan el 24.72% de la muestra. En verde, los pacientes con una RLM > 2.40 representan una mortalidad reducida al 13.37%. Esto conlleva una disminución absoluta de 11.35 puntos porcentuales.

C) RELACIÓN DE LA MORTALIDAD CON RPL

Se realiza un modelo de regresión logística multivariable para analizar la relación de la RPL con la mortalidad y con las variables independientes asociadas a mortalidad, seleccionadas en el análisis univariable. Se utilizó el punto de corte para RPL obtenido en las curvas ROC (RPL > 145.16.) Los resultados se muestran en la tabla 37 y la figura 30.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre un RPL > 145.16 y la mortalidad a 5 años (OR = 1.50, IC 95% [1.03 - 2.20], p = 0.0354). Esto indica que los individuos con un RPL elevado tienen un 50% más de odds de mortalidad en comparación con aquellos con valores más bajos. Dado que la tasa de mortalidad en la muestra es del 24.72%, la probabilidad ajustada de mortalidad en individuos con RPL > 145.16 aumenta al 32.98%. Esto indica un incremento absoluto de 8.26 puntos porcentuales (Figura 31). Este hallazgo sugiere que el RPL podría ser un factor de riesgo relevante en la evaluación del riesgo de mortalidad a largo plazo.

En cuanto a las otras variables, se observa que la localización, el íleo, la sepsis postoperatoria, el estadio III, la invasión linfovascular y el índice de Charlson se asocian con la mortalidad por CC estadio I a III, al igual que en el análisis multivariable de la mortalidad con la RNL y RLM. En este caso, también se observa relación del ASA IV con mayor mortalidad.

Variable	Odds ratio	IC mínimo	IC máximo	p valor
RPL > 145.16	1.50	1.03	2.20	0.0354
CEA > 5	1.18	0.77	1.80	0.434
ASA II	4.36	0.81	81.50	0.1666
ASA III	5.53	1.01	104.20	0.1108
ASA IV	11.61	1.44	257.60	0.0446
Localización Colon izquierdo	0.68	0.47	0.99	0.0423
Fuga anastomótica	0.94	0.40	2.08	0.8835
Íleo	0.32	0.11	0.75	0.0156
Sepsis postoperatoria	6.45	1.91	23.13	0.0031
Infección de sitio quirúrgico	0.53	0.19	1.35	0.2061
Otras complicaciones	1.05	0.58	1.87	0.8591
Estadio IIA	0.84	0.50	1.42	0.5063
Estadio IIB-IIC	1.93	0.75	4.75	0.1576
Estadio IIIA-IIIB-IIIC	1.70	1.02	2.88	0.0444
No invasión linfovascular	0.59	0.36	0.98	0.0391
No invasión perineural	0.66	0.38	1.14	0.1271
Edad	1.00	0.98	1.03	0.7595
Índice de Charlson	1.37	1.17	1.60	1e-04

Tabla 37. Análisis multivariable de RPL > 145.16 y las variables asociadas de manera independiente a mortalidad en el modelo univariable.

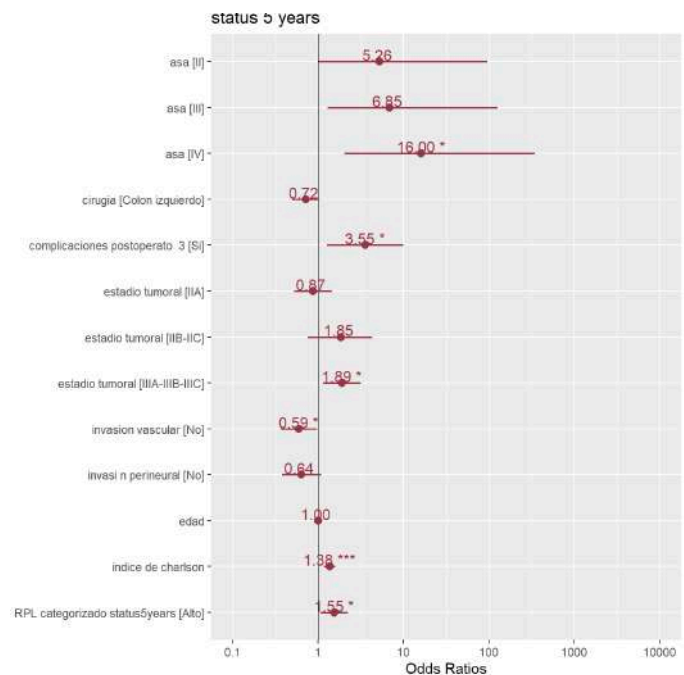


Figura 30. Análisis multivariable observando la asociación de la RPL > 145.16 con las variables asociadas de manera independiente a mortalidad en el modelo univariable. Los valores con * son los que se asocian a mortalidad de manera significativa. Las variables con OR por encima de 1 (a la derecha de la línea gris) tienen más probabilidades de presentar mortalidad. Por otro lado, las variables con una OR por debajo de 1 (a la izquierda de la línea gris) presentan menos riesgo de mortalidad.

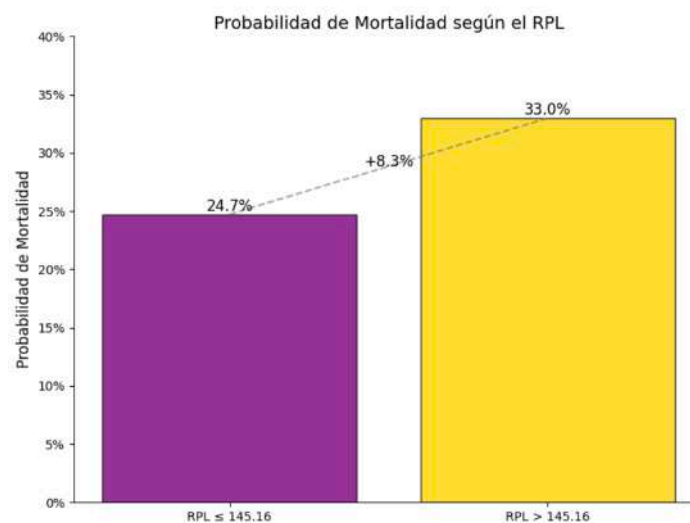


Figura 31. Representación gráfica de la probabilidad de muerte según la RPL preoperatoria en cáncer de colon. En morado, una RPL ≤ 145.16 presenta una mortalidad del 24.72%. En amarillo, una RPL > 145.16 presenta una mortalidad aumentada al 32.98%. Esto indica un incremento absoluto de 8.26 puntos porcentuales, sugiriendo que la RPL puede ser un marcador pronóstico de mortalidad en cáncer de colon.

5.5.5. ANÁLISIS DE MORTALIDAD EN FUNCIÓN DE LA LOCALIZACIÓN: COLON DERECHO

Si consideramos solo los pacientes con tumores en el colon derecho, el tamaño muestral (n) es de 382. De ellos, presentaron mortalidad 111 pacientes, que representa un 29,1% de la muestra de colon derecho.

Para analizar la relación que tienen nuestros marcadores en estudio con la mortalidad en pacientes con tumores de colon derecho, realizamos primero un modelo de regresión logística univariable, relacionando las variables independientes con la mortalidad solo en pacientes con cáncer de colon derecho. Cada variable explicativa es considerada individualmente para evaluar su relación con la variable dependiente mortalidad. Se identifican aquellas variables con un p valor inferior al 5% para incluirla en el modelo multivariado. No se incluyen las variables linfocitos intratumorales ni IMS por tener una n pequeña, y tampoco se incluyen las variables ASA ni número de ganglios linfáticos resecados por tener OR extremadamente pequeños.

En el análisis univariable (tabla 38), se encuentra asociación de mortalidad con invasión linfovascular ($p = 0.0056$), estadio tumoral III ($p = 0.0089$), estadio T4 ($p = 0.0094$), estadio N1 ($p = 0.0012$), estadio N2 ($p = 0.0004$), edad ($p = 0.001$), índice de Charlson ($p = 0$), y con los marcadores RNL ($p = 0.0002$), RLM ($p = 0.0001$) y RPL ($p = 0.0048$).

Variable	Odds ratio	IC mínimo	IC máximo	p valor
Sexo Femenino	0.85	0.54	1.3262	0.4778
CEA > 5	1.46	0.86	2.4461	0.1586
Tamaño tumoral > 5cm	1.06	0.66	1.6803	0.8166
Técnica abierta	1.06	0.65	1.6905	0.8182
Estadio tumoral IIA	0.91	0.48	1.7416	0.7642
Estadio tumoral IIB-IIC	3.06	0.97	9.5829	0.0521
Estadio tumoral IIIA-IIIB-IIIC	2.25	1.24	4.1901	0.0089
T2	0.61	0.24	1.5982	0.3081
T3	0.93	0.43	2.1244	0.8535
T4	3.75	1.41	10.5188	0.0094
N1	1.98	1.16	3.3756	0.012
N2	3.07	1.64	5.7568	0.0004
Grado de diferenciación G2	0.92	0.39	1.9948	0.8342
Grado de diferenciación G3	1.12	0.65	1.9031	0.6712
No invasión perineural	0.70	0.39	1.2781	0.2365
No invasión vascular	0.47	0.28	0.8072	0.0056
No adyuvancia	0.69	0.44	1.0979	0.1155
Edad	1.04	1.01	1.0590	0.0011
IMC	0.96	0.91	1.0075	0.1046
Índice de Charlson	1.43	1.24	1.6506	0
RNL > 3.09	2.38	1.51	3.7509	0.0002
RLM > 2.40	0.38	0.23	0.6072	0.0001
RPL > 145.16	1.96	1.24	3.1457	0.0048

Tabla 38. Análisis univariable de la relación de variables independientes con mortalidad en colon derecho.

A) RELACIÓN DE LA RNL CON LA MORTALIDAD EN EL COLON DERECHO

Las variables que muestran una asociación significativa con la mortalidad ($p < 0.05$) en el análisis univariable, se han utilizado para construir un modelo multivariable con RNL. Utilizamos el punto de corte obtenido previamente en las curvas ROC del análisis general. En el modelo multivariable se incluye además el estadio tumoral, ya que es el mayor predictor independiente de pronóstico del CC.

Al realizar el análisis multivariable de la mortalidad con la RNL (tabla 39), se encuentra una asociación significativa de la mortalidad en colon derecho con RNL ($p = 0.0164$), con un OR 1.86 y un IC 95% de 1.12 - 3.08. Con una tasa basal de mortalidad del 29.1% (0.291), podemos recalcular la probabilidad absoluta de mortalidad para el grupo con RNL alta. La fórmula es siempre la misma:

$$P \text{ ajustada} = OR \times P \text{ basal} / 1 + (OR \times P \text{ basal} - P \text{ basal})$$

Esto nos daría una probabilidad ajustada de mortalidad en el grupo con RNL alta de 43.29%. Esto quiere decir que en el grupo con RNL alta la probabilidad de mortalidad aumenta al 43.29%, lo que representa un incremento absoluto del 14.19% (43.29% - 29.1%). Este aumento es consistente con el OR de 1.86, que indica un incremento del 86% en las odds de mortalidad en el grupo con RNL alta, en comparación con el grupo de referencia (figura 32).

Podemos concluir que, en colon derecho, una $RNL > 3.09$ está asociada con un riesgo significativamente mayor de mortalidad, destacando la relevancia clínica de este marcador como predictor de riesgo.

En cuanto al resto de variables independientes, se observa una relación con la mortalidad con el estadio IIB-IIC y el índice de Charlson.

Variable	Odds ratio	IC mínimo	IC máximo	p valor
RNL > 3.09	1.86	1.12	3.08	0.0164
CEA > 5	1.08	0.59	1.93	0.8035
Estadio IIA	0.73	0.37	1.48	0.3802
Estadio IIB-IIC	6.11	1.57	25.38	0.0097
Estadio IIIA-IIIB-IIIC	1.59	0.79	3.28	0.1998
No invasión vascular	0.52	0.26	1.03	0.0613
No invasión perineural	1.24	0.60	2.67	0.5735
Edad	1.00	0.97	1.03	0.941
Índice de Charlson	1.52	1.24	1.88	0.0001

Tabla 39. Modelo multivariable de mortalidad en colon derecho con RNL > 3.09

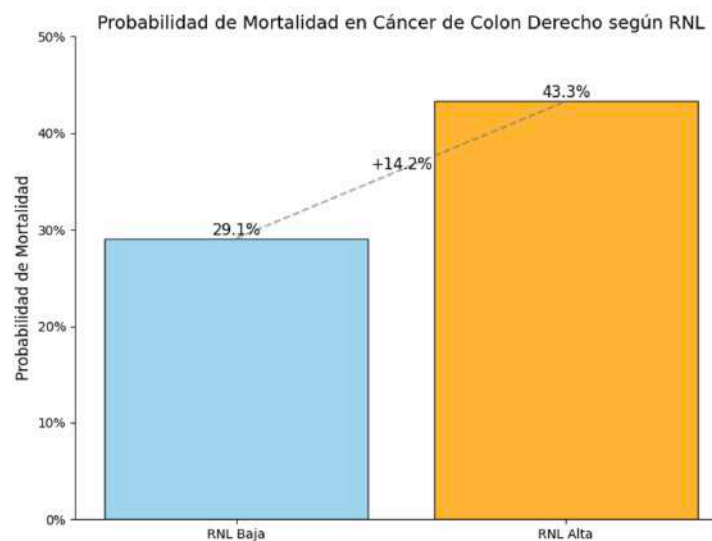


Figura 32. Representación gráfica de la probabilidad de muerte según la RNL preoperatoria en cáncer de colon derecho. En azul, una $RNL \leq 3.09$ presenta una mortalidad del 29.1%. En naranja, una $RNL > 3.09$ presenta una mortalidad aumentada al 43.3%. Esto indica un incremento absoluto de 14.2 puntos porcentuales, sugiriendo que la RNL puede ser un marcador pronóstico de mortalidad en cáncer de colon derecho.

B) RELACIÓN DE LA RLM CON LA MORTALIDAD EN EL COLON DERECHO

Al igual que para el análisis de la RNL, las variables que muestran una asociación significativa con la mortalidad ($p < 0.05$) en el análisis general univariable, se han utilizado para construir un modelo multivariable con RLM. Utilizamos el punto de corte obtenido previamente en las curvas ROC del análisis general. En el modelo multivariable se incluye además el estadio tumoral, ya que es el mayor predictor independiente de pronóstico del CC.

Al realizar el análisis multivariable de la mortalidad con la RLM (tabla 40), encontramos una asociación estadísticamente significativa entre una $RLM > 2.04$ y una menor mortalidad en colon derecho ($OR = 0.41$, IC 95% [0.24 - 0.71], $p = 0.0015$). Esto indica que los individuos con una RLM elevada tienen un 59% menos de odds de mortalidad en comparación con aquellos con valores más bajos. Dado que la tasa de mortalidad en la muestra es del 29.1%, la probabilidad ajustada de mortalidad en individuos con $RLM > 2.04$ disminuye al 14.41% (figura 33). Este hallazgo sugiere que la RLM podría ser un marcador protector importante en la evaluación del riesgo de mortalidad a largo plazo.

En cuanto al resto de variables, al igual que con la RNL, se observa que el estadio tumoral IIB-IIC y el índice de Charlson se asocian a mortalidad.

Variable	Odds ratio	IC mínimo	IC máximo	p valor
RLM > 2.04	0.41	0.24	0.71	0.0015
CEA > 5	1.13	0.62	2.03	0.6893
estadio tumoral IIA	0.72	0.36	1.46	0.355
estadio tumoral IIB-IIC	6.05	1.52	25.54	0.0112
estadio tumoral IIIA-IIIB-IIIC	1.66	0.82	3.44	0.1638
No invasión vascular	0.53	0.27	1.07	0.0772
No invasión perineural	1.25	0.60	2.70	0.5613
edad	1.00	0.96	1.03	0.8434
índice de charlson	1.55	1.26	1.92	0.0001

Tabla 40. Modelo multivariable de mortalidad en colon derecho con RLM > 2.04

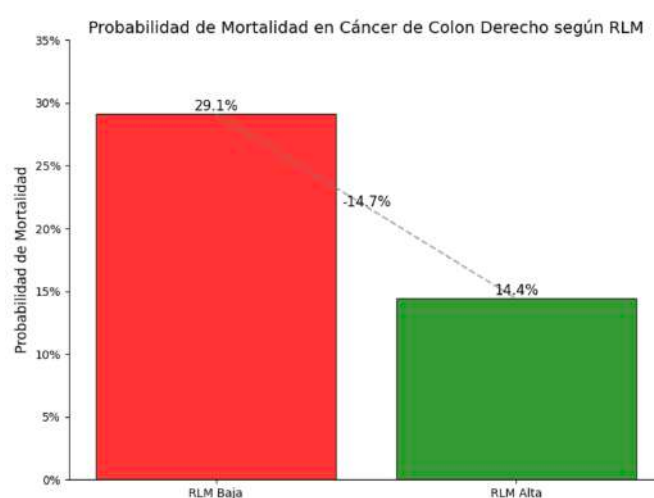


Figura 33. Representación gráfica de la probabilidad de muerte según la RLM preoperatoria en cáncer de colon derecho. En rojo, una RLM ≤ 2.40 presenta una mortalidad del 29.1%. En verde, una RLM > 2.40 presenta una mortalidad disminuida al 14.4%. Esto indica una disminución absoluta de 14.7 puntos porcentuales, sugiriendo que la RLM puede ser un marcador pronóstico de mortalidad en cáncer de colon derecho.

C) RELACIÓN DE LA RPL CON LA MORTALIDAD EN EL COLÓN DERECHO

Al igual que con los otros dos marcadores, las variables que muestran una asociación significativa con la mortalidad ($p < 0.05$) en el análisis univariable, se han utilizado para construir un modelo multivariable con la RPL. Utilizamos el punto de corte para RPL obtenido previamente en las curvas ROC del análisis general. En el modelo multivariable se incluye además el estadio tumoral, ya que es el mayor predictor independiente de pronóstico del CC.

Tras realizar el análisis multivariable, no encontramos asociación de la RPL con la mortalidad en el colon derecho ($p = 0.0881$).

En cuanto al resto de variables, al igual que con la RNL y la RLM, se observa una asociación del estadio IIB-IIC y el índice de Charlson con la mortalidad.

Variable	Odds ratio	IC mínimo	IC máximo	p valor
RPL > 145.16	1.58	0.94	2.68	0.0881
CEA > 5	1.12	0.62	2.00	0.7039
estadio tumoral IIA	0.70	0.35	1.42	0.3162
estadio tumoral IIB-IIC	5.98	1.54	24.87	0.0106
estadio tumoral IIIA-IIIB-IIIC	1.60	0.79	3.27	0.1946
No invasión vascular	0.54	0.27	1.08	0.0822
No invasión perineural	1.28	0.62	2.77	0.5105
edad	1.00	0.97	1.03	0.9586
índice de charlson	1.53	1.25	1.89	0.0001

Tabla 41. Modelo multivariable de mortalidad en colon derecho con RPL > 145.16. No se encuentra que la RPL tenga una asociación significativa con la mortalidad en CCD.

5.5.6. ANÁLISIS DE MORTALIDAD EN FUNCIÓN DE LA LOCALIZACIÓN: COLON IZQUIERDO

Si consideramos solo los pacientes con tumores en el colon izquierdo, el tamaño muestral (n) es de 422. De ellos, presentaron mortalidad 88 pacientes, que representa un 20.9% de la muestra de colon izquierdo.

Para analizar la relación que tienen nuestros marcadores en estudio con la mortalidad en pacientes con tumores de colon izquierdo, realizamos primero un modelo de regresión logística univariable, relacionando las variables independientes con la mortalidad solo en pacientes con cáncer de colon izquierdo. Cada variable explicativa es considerada individualmente para evaluar su relación con la variable dependiente mortalidad. Se identifican aquellas variables con un p valor inferior al 5% para incluirla en el modelo multivariado. No se incluyen las variables linfocitos intratumorales ni IMS por tener una n pequeña, y tampoco se incluyen las variables ASA ni número de ganglios linfáticos resecados por tener OR extremadamente pequeños.

En el análisis univariable (tabla 42), se encuentra asociación de mortalidad con CEA (p = 0.0149), estadio III (p = 0.0111), invasión vascular (p = 0.0159), invasión perineural (p = 0.0171), edad (p = 0), índice de Charlson (p = 0) y RLM (p = 0.0017). No se encuentra relación de la mortalidad en colon izquierdo con la RNL ni la RPL.

Variable	Odds ratio	IC mínimo	IC máximo	p valor
Sexo Femenino	1.06	0.65	1.7127	0.8038
CEA > 5	1.91	1.13	3.1966	0.0149
Tamaño tumoral > 5cm	0.86	0.48	1.4814	0.59
Técnica Abierta	1.19	0.71	1.9582	0.5094
Estadio IIA	1.34	0.67	2.7420	0.4118
Estadio IIB-IIC	1.33	0.35	4.1948	0.6422
Estadio IIIA-IIIB-IIIC	2.32	1.24	4.5472	0.0111
T2	1.11	0.45	2.8728	0.8166
T3	1.57	0.76	3.6014	0.2507
T4	1.66	0.58	4.7129	0.3388
N1	1.64	0.97	2.7612	0.061
N2	3.75	1.73	8.0356	0.0007
Grado de diferenciación G2	0.70	0.27	1.5383	0.402
Grado de diferenciación G3	0.95	0.41	1.9808	0.8873
No invasión vascular	0.49	0.27	0.8861	0.0159
No invasión perineural	0.46	0.25	0.8870	0.0171
No adyuvancia	1.22	0.76	1.9808	0.4244
Edad	1.05	1.03	1.0729	0
IMC	1.01	0.96	1.0605	0.7359
Índice de Charlson	1.41	1.24	1.6174	0
RNL > 3.09	1.56	0.95	2.5385	0.0737
RLM > 2.40	0.45	0.27	0.7424	0.0017
RPL > 145.16	1.51	0.94	2.4374	0.0901

Tabla 42. Análisis univariable de variables independientes y su relación con la mortalidad para colon izquierdo.

A) RELACIÓN DE LA RLM CON LA MORTALIDAD EN EL COLON IZQUIERDO

Tras la realización del análisis univariable para las variables independientes y la mortalidad en colon izquierdo, de los tres marcadores en estudio, solo la RLM presenta una asociación estadísticamente significativa ($p = 0.0017$), con lo cual se realiza un modelo multivariable con este marcador y el resto de las variables que alcanzaron la significancia estadística. Estos resultados se observan en la tabla 43.

Al realizar este análisis multivariable, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre una mayor RLM y menor mortalidad en cáncer de colon izquierdo ($OR = 0.45$, IC 95% [0.26 - 0.79], $p = 0.0052$). Esto indica que los pacientes con RLM elevada tienen un 55% menos de odds de mortalidad en comparación con aquellos con valores más bajos. Dado que la tasa de mortalidad en la muestra es del 20.9%, la probabilidad ajustada de mortalidad en individuos con RLM elevada disminuye al 10.63% (figura 34). Este hallazgo resalta el papel potencial de la RLM como biomarcador pronóstico en esta población.

Además, observamos en la tabla la relación que tiene la invasión perineural y el índice de Charlson con la mortalidad en el colon izquierdo. Estas variables están validadas como marcadores pronósticos y son ampliamente utilizadas en el ámbito clínico.

Variable	Odds ratio	IC mínimo	IC máximo	p valor
RLM > 2.40	0.45	0.26	0.79	0.0052
CEA > 5	1.45	0.79	2.61	0.2266
Estadio IIA	0.93	0.44	2.04	0.8628
Estadio IIB-IIC	0.97	0.20	3.68	0.9644
Estadio IIIA-IIIB-IIIC	1.65	0.79	3.54	0.189
No invasión vascular	0.50	0.24	1.04	0.0603
No invasión perineural	0.40	0.19	0.88	0.0198
Edad	1.01	0.97	1.04	0.6862
Índice de Charlson	1.42	1.16	1.75	0.0008

Tabla 43. Modelo multivariable de mortalidad en colon izquierdo con RLM > 2.40.

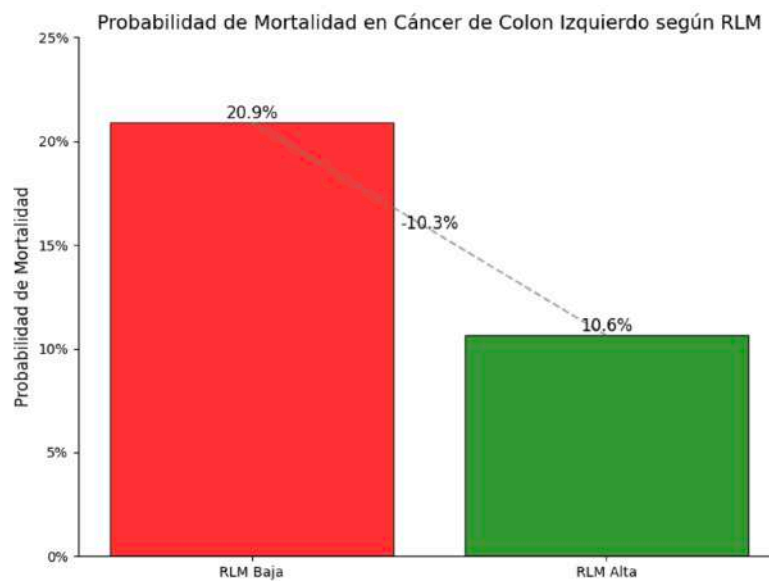


Figura 34. Representación gráfica de la probabilidad de muerte según la RLM preoperatoria en cáncer de colon izquierdo. En rojo, una RLM < 2.40 presenta una mortalidad del 20.9%. En verde, una RLM > 2.40 presenta una mortalidad de 10.6%, lo que implica una disminución absoluta de 10.3 puntos porcentuales. Esto sugiere que una RLM elevada es un factor protector frente a mortalidad en CCI no metastásico.

6. DISCUSIÓN

Los marcadores relacionados con la inflamación han demostrado ser útiles para predecir el pronóstico de diversas enfermedades. Particularmente, la RNL ha mostrado su utilidad en enfermedades autoinmunes, como la púrpura de Henoch-Schonlein,²⁴⁸ infecciones,^{249,250} distintos tipos de cáncer,^{90,232,251–254} así como en el pronóstico tras eventos isquémicos neurológicos²⁵⁵ y cardiovasculares.²⁵⁶

Por otro lado, la RLM ha sido identificada como predictor de pronóstico en infecciones, como la tuberculosis espinal,²⁵⁷ malignidades hematológicas, como el linfoma de Hodgkin,²¹⁴ tumores sólidos,^{234,258–260} enfermedades cardiovasculares,^{261–263} y tras procedimientos relacionados con eventos isquémicos.^{226,263}

Finalmente, la RPL ha mostrado resultados prometedores como predictor de pronóstico en enfermedades como el glaucoma,²⁶⁴ enfermedades reumáticas tipo vasculitis o artritis reumatoide,²²⁹ insuficiencia cardíaca,²³⁰ y tumores sólidos como el cáncer de mama.²³³

En nuestro estudio hemos podido observar como los diferentes marcadores se relacionan con recidiva local y supervivencia en CC. Es por ello que nuestros hallazgos subrayan el valor de los marcadores hematológicos como herramienta pronóstica en el CC. En este estudio, observamos una correlación significativa entre una RNL elevada y el riesgo de fuga anastomótica, así como entre RNL y RLM con mortalidad y recurrencia por CC, especialmente al diferenciar entre cáncer de colon derecho (CCD) e izquierdo (CCI). La RPL en la serie global se encontró asociada a mortalidad y recurrencia, pero esta asociación no se encontró al analizar la muestra por localización. Estos resultados sugieren que la localización tumoral debería considerarse un factor relevante en la evaluación del pronóstico en pacientes con CC, en línea con estudios previos como el metaanálisis de Petrelli et al.,²⁶ que destaca la localización del tumor como variable pronóstica independiente.

Este estudio representa una contribución significativa al conocimiento actual sobre los marcadores hematológicos en el cáncer de colon, tanto por su diseño como por la amplitud de su muestra. Con una cohorte numerosa, superior a la de la mayoría de las series publicadas, y un enfoque multicéntrico, se mejora la validez externa y la generalización de los hallazgos. Además, se ha realizado una diferenciación detallada dentro del estadio II del TNM, separando los subgrupos IIA (T3N0), que no siempre reciben tratamiento adyuvante, de los IIB y IIC, donde la quimioterapia sí está indicada. Esta estratificación permite un análisis más preciso del impacto pronóstico de los marcadores según las indicaciones terapéuticas. Por

otro lado, uno de los aportes más relevantes de este estudio es la separación entre cáncer de colon derecho e izquierdo, reconociendo que presentan diferencias embriológicas, moleculares, clínicas y terapéuticas significativas, y que deben analizarse como entidades distintas, como ya han señalado estudios recientes. Estos elementos metodológicos refuerzan la relevancia de nuestros hallazgos y permiten un abordaje más ajustado a la realidad clínica.

6.1. CAMBIOS EN EL TRATAMIENTO DEL CCR Y COMPARABILIDAD CON ESTUDIOS PREVIOS

Es relevante tener en cuenta que el tratamiento del CCR ha experimentado avances significativos en las últimas décadas. Desde el ensayo MOSAIC de 2004, los esquemas de quimioterapia han evolucionado, lo cual ha impactado tanto en la supervivencia como en la recurrencia de los pacientes. Al comparar nuestros resultados con estudios previos, es importante considerar las diferencias temporales y los períodos de inclusión de estos estudios, ya que la mayoría son retrospectivos y no analizan variaciones en los esquemas de tratamiento adyuvante. En nuestro estudio, al igual que en otros previos, asumimos que los pacientes recibieron esquemas similares, lo que facilita la comparación de tasas de respuesta y supervivencia, aunque introduce ciertas limitaciones.

6.2. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA DEL ESTUDIO

En las características demográficas de nuestra muestra en general, encontramos 57.89% de hombres, una edad media de 68.6 ± 11.6 años, un IMC medio de 27.6 y un índice de Charlson de 4.6. En la clasificación ASA, 2.86% presentaron un ASA I, 58.83% un ASA II, 36.32% un ASA III y solo un 1.99% un ASA IV.

En los valores obtenidos por análisis de sangre, 74.78% presentaron un CEA <5 , la media de leucocitos fue de 7390.9, la de neutrófilos fue de 4704.5, la de linfocitos fue de 1843.1, la de monocitos fue de 581.6, la de hemoglobina fue de 12.2 y la de plaquetas fue de 276441.9. La media de la RNL fue de 3.2, la de RLM fue de 3.5 y la de RPL fue de 176.2.

En cuanto a las características tumorales, 65.98% de los tumores presentaron un tamaño <5 cm, 52.29% fueron de CI y 47.51% de CD, con 24.31% en estadio I, 34.79% en estadio IIA, 4.61% en estadio IIB y IIC y 36.28% en estadio III. El grado de invasión que observamos en la muestra fue un T1 en el 11.44%, un T2 en el 18.91%, un T3 en el 60.45%

y un T4 en el 9.2%. Respecto a los ganglios invadidos, 63.18% fueron N0, 26.37% N1 y 10.45% N2. El grado de diferenciación fue de 73.97% G1, 9.76% G2 y 16.27% G3. La invasión linfovascular se observó en 17.19% de los casos y la invasión perineural en un 13.72%. Los linfocitos intratumorales se encontraron ausentes en el 40.26%, y como un infiltrado leve en 48.72%, moderado en 6.79% y severo en 4.23%. La IMS fue positiva en 44.32%, aunque solo se estudió en 440 casos.

El tipo de cirugía fue abierta (por laparotomía) en el 30.21% de casos y laparoscópica en el 69.79%. Se resecaron 12 ganglios o más en el 78.58% de los casos.

Las complicaciones postoperatorias presentadas fueron fuga anastomótica en 5.59%, íleo en 6.46%, sepsis en 2.48%, infección de sitio quirúrgico en 5.47% y otras en 11.18%.

Recibieron quimioterapia adyuvante 38.33% de los pacientes. Al final del seguimiento, que presentó una media de 7 años (con un rango de 5 a 10 años), encontramos una mortalidad de 25.59% y una recurrencia de 14.16%.

La población reclutada en nuestro estudio es representativa de otras muestras descritas en la literatura. No observamos una población especialmente envejecida, con tendencia a la obesidad o con riesgo quirúrgico elevado (95% en ASA II-III), y las medias de leucocitos, hemoglobina y plaquetas están en límites normales. Estas características permiten que los resultados sean potencialmente reproducibles en otras muestras poblacionales y otorgan al estudio una validez externa significativa. Además, al tratarse de un estudio multicéntrico, nuestros hallazgos tienen mayor capacidad de extrapolación.

Gawinski et al.²⁶⁵, en una muestra de 87 pacientes con CCI y de recto superior, analizaron los mismos 3 marcadores de nuestro estudio, en tumores estadios I a III, encontrando relación de todos los marcadores con supervivencia. El tiempo medio de seguimiento fue de 6 años, con una mortalidad del 36%. Tuvieron una media de edad similar a la nuestra (67 años), 52% fueron hombres, los estadios fueron 22% I, 36% II, 42% III. Se observaron ganglios negativos en el 58% de los casos. El grado de diferenciación fue G1 en 20%, G2 en 64% y G3 en 10%. En general, su muestra fue similar a la nuestra, aunque con tumores menos diferenciados, y probablemente por esto mismo, presentaron mayor mortalidad.

Guo et al.²⁰ también analizaron los 3 marcadores de nuestro estudio, en 339 pacientes con CCR estadios I a III, con un tiempo medio de seguimiento de 4.5 años. Además, al igual que nosotros, agruparon a los pacientes en CD y CI para valorar la localización como otro factor para tener en cuenta al valorar los resultados oncológicos, aunque este último grupo incluía CR. Encontraron que los tres marcadores predicen supervivencia y SLE en el CD, pero solo

la RPL predice supervivencia y SLE en el CI. Presentaron una mortalidad de 30.4% en CD y 28.5% en CI, y SLE de 64.8% en CD y 76.2% en CI. Su muestra presentó una edad media de 64 años en CD y 61 en CI, con 53% hombres en CD y 61% en CI, los estadios fueron 8% I, 43% II, 48% III en CD y 15% I, 42% II y 41% III en CI. En cuanto a ganglios afectados, 56% fueron N0. La invasión linfovascular fue mayor a la nuestra, siendo positiva en el 44.8%, así como la invasión perineural, que fue positiva en el 20.6%. Resecaron ≥ 12 ganglios en el 81% de los casos. Recibieron quimioterapia 79% de los casos. En general, la muestra es similar a la nuestra salvo en cuanto a ganglios afectos, donde presentan un número mayor de casos N0 que nosotros, y la mayoría de los pacientes recibieron quimioterapia. Aun así, presentan una mortalidad y recurrencia mayor a la nuestra. Esto puede demostrar que no todos los pacientes se benefician de la quimioterapia.

Mazaki et al.²⁶⁶, así como nosotros, analizaron el RNL en relación con supervivencia y SLE, en general y dividiendo a los pacientes por localización en CD y CI. Su muestra incluyó 375 pacientes con CC estadios II y III. Presentaron una media de seguimiento de 6.1 años, una supervivencia de 90.1% y una SLE de 81.7%. De la muestra general, 67% fueron hombres, con una edad media de 69 años, un IMC medio de 22.5, un tamaño tumoral medio de 5.5 cm, 53.8% en CI y 46.2% en CD, 58% fueron N0, 57.2% en estadio II y 42.8% en estadio III, y diferenciación G1 en 36.6% de los casos. La invasión linfática y venosa la reportan por separado, probablemente porque el reporte histológico tenga estándares distintos al ser un estudio de Tokio. El resto del estudio es comparable al nuestro.

You et al.²⁶⁷ estudiaron el valor pronóstico de la RPL en 1314 pacientes con CCR, encontrando que una RPL elevada se asocia a mayor mortalidad. El seguimiento medio fue de 5 años. Presentaron una edad media de 66 años, 59.7% fueron hombres, con un IMC medio de 21.6, y en cuanto a estadios, 16% de pacientes en estadio I, 38% en estadio II, 37% en estadio III. En grado de diferenciación, 3.3% en G1 y 70.2% en G2. La invasión vascular se observó en 14%. No estudiaron la invasión perineural. La mayoría de las características de la muestra se parecen a la nuestra, salvo en el grado de diferenciación, donde nosotros tenemos a la mayoría de los pacientes en G1. Además, a diferencia de nuestro estudio, incluyeron pacientes en estadio IV (8%) y CR (53% de la muestra total).

6.3. ELECCIÓN DEL TIPO DE CÁNCER Y DIFERENCIAS CLÍNICAS ENTRE COLON DERECHO E IZQUIERDO

Es fundamental contextualizar el tipo de cáncer elegido (colon o recto). Aunque varios estudios han analizado la utilidad de la RNL, la RLM y la RPL en el CCR, la mayoría de ellos agrupan a pacientes con cáncer de colon y de recto, considerándolos un solo órgano por sus similitudes estructurales y funcionales.¹ Sin embargo, existen diferencias en el comportamiento biológico entre el CC y el CR, como se ha evidenciado en estudios como los de Hilska et al.²⁶⁸ y Kapiteijn et al.,²⁸ los cuales señalan variaciones en la expresión de marcadores moleculares como p53, ki-67 y β -catenina, que impactan de manera diferencial en el pronóstico de CC y CR.

Además, el CR tiene un abordaje terapéutico distinto al del CC, que incluye la escisión total del mesorecto y, en casos avanzados, la radioterapia neoadyuvante, un tratamiento que no se emplea en CC. Asimismo, las recidivas difieren en ambos tipos de cáncer: suelen ser locales en CR y metástasis a distancia en CC.²⁸

Con base en estas diferencias, decidimos limitar nuestra muestra a pacientes con CC y, dentro de este grupo, diferenciar entre tumores de colon derecho (CD) e izquierdo (CI), que presentan diferencias embriológicas, clínicas y moleculares. Estas variaciones también influyen en la respuesta a los tratamientos adyuvantes y, en general, el cáncer de colon izquierdo avanzado muestra mayor sensibilidad a ciertos tratamientos, como el Bevacizumab y el Cetuximab, en comparación con el colon derecho.^{20,269}

Un metaanálisis realizado por Petrelli et al.²⁶ que incluyó 66 publicaciones, con 1437846 pacientes, determinó que la localización del tumor (derecho o izquierdo) es una variable independiente de pronóstico. Los CCI presentaron 19% menos riesgo de mortalidad, independientemente del estadio. Sin embargo, Powell et al.²⁷⁰ en una cohorte prospectiva con 411 pacientes, no encontraron diferencias en la supervivencia entre CCD, CCI y CR. En nuestro estudio, en el análisis general encontramos diferencias en la mortalidad a 5 años según la localización, siendo 55.8% en el colon derecho y 44.2% en el colon izquierdo (p 0.009).

Debido a las diferencias reportadas entre colon derecho e izquierdo, decidimos hacer un análisis secundario de nuestro estudio según la localización. Analizamos la relación de los marcadores hematológicos con las complicaciones, recurrencia y mortalidad en el CCD y CCI.

Esto es importante ya que, a nivel global, a pesar de las diferencias reportadas en la literatura sobre el pronóstico según la localización, este no es un factor que se tiene en cuenta al momento de decidir la indicación de un tratamiento adyuvante. Nuestros resultados

respaldan el trabajo de Petrelli et al. y apoyan la hipótesis de que es un factor para tener en cuenta en la toma de decisiones. Sin embargo, nuestro objetivo principal no se enfocó a dicho análisis y sería necesario valorar futuros estudios que analicen en mayor profundidad dicha relación.

6.4 RNL COMO FACTOR PREDICTIVO DE PRONÓSTICO

La relación entre neutrofilia y linfocitopenia ha sido estudiada desde el año 2000 como un marcador pronóstico en pacientes con sepsis, shock, síndromes coronarios y diversos tipos de cáncer.^{251,271} La RNL actúa como un marcador de inflamación sistémica, incrementándose en respuesta a cualquier tipo de estrés fisiológico. Aunque la RNL no es adecuada para diagnósticos específicos sin sospecha clínica, resulta útil en la evaluación pronóstica de múltiples condiciones.²⁵¹

En adultos sanos sin comorbilidades, los valores de RNL suelen oscilar entre 1 y 3.²⁵¹ Un estudio de cohorte de Forget et al.,²⁷² con 413 sujetos sanos de entre 21 y 66 años, reportó valores de RNL entre 0.78 y 3.53.

Actualmente, la RNL se emplea para evaluar la gravedad de diversas infecciones,²⁴⁹ incluyendo la Covid-19, donde se utiliza para la estratificación de riesgo en pacientes mayores de 50 años con una $RNL \geq 3.13$, quienes presentan mayor riesgo de enfermedad grave y potencial necesidad de traslado a una unidad de cuidados intensivos.²⁷³ Además, en casos de sospecha clínica de apendicitis aguda, una $RNL > 4.7$ puede apoyar el diagnóstico, mientras que una $RNL > 8.8$ indica riesgo de apendicitis complicada.²⁷⁴ Su rol también ha sido explorado en pancreatitis aguda,²⁷⁵ eventos coronarios²⁷¹ y accidente cerebrovascular agudo, donde una RNL elevada se asocia a mayores complicaciones y mortalidad.²⁷⁶

En el ámbito oncológico, la RNL ha demostrado utilidad como marcador pronóstico en varios tipos de cáncer, incluyendo cabeza y cuello,²⁷⁷ renal,²⁷⁸ próstata,²⁵⁴ esófago,²⁷⁹ estómago,^{280,281} páncreas,²⁵³ ginecológico,²⁸²⁻²⁸⁴ mama,²⁵² sarcomas,^{285,286} pulmón,²³² melanoma,²⁸⁷ y colorectal.^{202,266} En general, una RNL elevada se asocia con una menor tasa de supervivencia. Sin embargo, existen estudios que reportan resultados diversos.

Por ejemplo, Philip et al.²⁸⁸ evaluaron la RNL en el cáncer de mama triple negativo, hallando que una RNL preoperatoria superior a 1.85 se asocia con la presencia de ganglios linfáticos positivos y un mayor estadio clínico al diagnóstico ($p < 0.01$), pero no con la supervivencia. Por otro lado, Inoue et al.²⁵² analizaron la RNL en el cáncer de mama oligometastásico,

definido como aquel con hasta cinco lesiones metastásicas, encontrando que una RNL inferior a 2.52 se asocia a una mejor supervivencia ($p = 0.023$).

Estos resultados destacan que, aunque la RNL es un factor pronóstico relevante, su utilidad debe interpretarse en función del tipo y subtipo específico de cáncer. En el caso del cáncer de mama, por ejemplo, el subtipo triple negativo, conocido por su mayor agresividad, puede mostrar patrones diferentes en comparación con otros subtipos donde la RNL ha demostrado ser más consistente como predictor de supervivencia.

Walsh et al.⁹⁴ plantearon en 2005 que la RNL podría predecir el pronóstico del CCR. Su estudio retrospectivo, con 230 pacientes, encontró que una RNL preoperatoria >5 se asocia significativamente con peor supervivencia en CCR, aunque esta relación perdió significancia en el análisis multivariante. Sin embargo, la muestra de este estudio fue muy heterogénea. Incluyeron CC y CR, cirugía urgente o electiva, estadios I al IV, y con cirugía curativa, paliativa o sin cirugía. La media de seguimiento fue solo de 2.3 años.

Desde entonces, diversos estudios han corroborado estos hallazgos. Urrejola et al.⁹² (2013) en un estudio prospectivo con 122 pacientes con CC estadio II, demostraron que una RNL ≥ 5 se asocia con complicaciones postoperatorias y menor supervivencia global y libre de enfermedad. Estudios posteriores como el de Kozak et al.¹⁵⁶, Li et al.¹⁵³ y la revisión de Haram et al.²⁰³ han encontrado resultados similares, aunque con puntos de corte variables.

6.4.1. RELACIÓN DE LA RNL CON LAS VARIABLES DESCRIPTIVAS DE LA MUESTRA

Tras analizar la RNL en función de cada variable descriptiva de la muestra, se observa relación con el ASA, el CEA, el tamaño tumoral, la técnica quirúrgica, el estadio tumoral TNM, el estadio T, la invasión linfovascular, la invasión perineural, el infiltrado de linfocitos intratumorales, la mortalidad y la recurrencia.

Así, los pacientes con un ASA I presentaron una RNL media de 2.9, mientras que los pacientes con ASA IV presentaron una RNL media de 5.9. Los pacientes con un CEA < 5 presentaron una RNL media de 3.1, mientras que un CEA superior a 5 presentan una RNL media de 3.3. Los tumores con menos de 5cm, así como los operados por técnica laparoscópica, presentaron una RNL media de 3, y los de mayor tamaño, y los operados por laparotomía (cirugía abierta) presentaron una RNL media de 3.5. Los tumores estadio I presentaron una RNL media de 2.8, en contraste con los de estadio III, que presentaron una RNL media de 3.3. Asimismo, se observa que, a mayor T, mayor RNL. Los tumores T1

presentaron una RNL media de 2.6, mientras que los T4 presentaron una media de 3.9. Los tumores con invasión linfovascular presentaron una RNL media de 3.4, mientras que, en ausencia de esta invasión, la RNL media fue de 3.1. La ausencia de linfocitos tumorales se asoció a una RNL media de 2.9, mientras que un infiltrado moderado presentó una media de 4.2. El infiltrado severo asoció una media inferior, de 2.7.

Iaciu et al.²⁰² en su estudio de 195 pacientes de CCR estadios II a IV, encontraron relación de la RNL con el estadio TNM ($p < 0.001$), el estadio T ($p = 0.004$) y el CEA ($p < 0.001$). A diferencia de nuestro estudio, sí encontraron relación con la localización ($p = 0.002$) y el grado de diferenciación ($p = 0.012$).

Pedrazzani et al.²⁴³ analizaron de manera retrospectiva 603 casos de CCR, y encontraron relación de la RNL con CEA ($p = 0.017$), estadio TNM y estadio T ($p < 0.001$).

A diferencia de nuestro estudio, el estudio de Ramesh et al.,²⁸⁹ no encontraron relación de la RNL con las características del tumor. Dicho estudio, aunque es prospectivo, solo incluyó 88 pacientes, lo que puede explicar la diferencia en los resultados.

Los estudios que analizan RNL en CC o CCR no suelen considerar el ASA como una de sus variables, aunque está demostrado que los pacientes con más ASA presentan una mayor RNL. Así lo describen Venkatraghavan et al.²⁹⁰ al analizar 1117 pacientes sometidos a cirugía electiva para determinar la relación entre una RNL elevada y la presencia de enfermedad sistémica y el riesgo anestésico (medido con el índice ASA). Tras el análisis de regresión logística, determinaron que existe una fuerte asociación entre RNL y ASA (OR 1.78, IC95% 1.42-2.24).

En nuestro estudio no encontramos relación de la RNL con el sexo, la localización, el estadio N, el grado de diferenciación, la IMS, el número de ganglios linfáticos resecados menor a 12 y la adyuvancia.

Kwon et al.²⁹¹ tampoco encontraron relación con ninguna de estas variables, pero tampoco encontraron relación con el tamaño tumoral, la invasión linfovascular, estadio TNM, estadio T y el CEA.

Pedrazzani et al.²⁴³, al igual que nosotros, no encontraron relación con la localización ni con el estadio N.

Mazaki et al.²⁶⁶ tampoco encontraron relación de la RNL con estas características, pero a diferencia de nuestro estudio, tampoco encontraron relación con el tamaño tumoral, estadio

TNM, invasión linfática e invasión linfovascular. Sí encontraron relación de la RNL con la localización del tumor (CD vs CI, $p = 0.035$).

Un estudio reciente de Wang et al.²⁹² haciendo un análisis de emparejamiento por puntaje de propensión, que incluyó a 577 pacientes, tampoco encontró relación de la RNL con ninguna de estas variables. Sin embargo, a diferencia de nuestro estudio, tampoco encontraron relación con el ASA, el estadio TNM, el estadio T, el tamaño tumoral, el CEA, la técnica quirúrgica

Por último, los pacientes que presentaron mortalidad durante el seguimiento presentaron una RNL media de 3.8, mientras que los otros presentaron una media de 2.9, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). De la misma forma, los pacientes que presentaron recurrencia mostraban una RNL media de 3.5 frente a una RNL de 3 de los pacientes sin recurrencia, siendo esta diferencia también estadísticamente significativa ($p = 0.007$). Diversos estudios han demostrado esta asociación. Mazaki et al.²⁶⁶ tras un análisis de pareamiento por puntaje de propensión, encontraron que una $RNL > 3$ se asocia con menor supervivencia ($p = 0.042$, HR 1.97, IC 95% [1.01-3.84]) y SLE ($p = 0.032$, HR 1.82, IC 95% [1.07-3.09]). Kozak et al.¹⁵⁶ demostraron que una $RNL > 3.3$ se asocia a una mayor mortalidad ($P=0.006$, HR 1.05, IC 95% [1.014-1.089]) pero no encontraron asociación con la recurrencia. Esto puede ser debido al bajo tamaño muestral del estudio ($n = 129$) y al bajo número de pacientes con recurrencia (22 pacientes, 17% del total).

6.4.2. RNL COMO PREDICTOR DE COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

La RNL ha sido investigada como predictora de complicaciones postoperatorias en CCR. La mayoría de los estudios analizan el RNL al primer y cuarto día postoperatorio. Josse et al.²⁴⁵ fueron los primeros en examinar la RNL preoperatoria en relación con complicaciones postoperatorias en cirugías programadas de CCR. En su estudio retrospectivo de 583 pacientes, encontraron que una $RNL \geq 2.3$ se asocia a complicaciones mayores (clasificación Clavien-Dindo ≥ 3). Sin embargo, no se encontró asociación significativa con complicaciones específicas como la fuga anastomótica, posiblemente debido a un bajo número de casos; solo un 4% de la muestra presentó dicha complicación.

Estudios recientes han reportado que una RNL elevada en el postoperatorio puede asociarse con fuga anastomótica.^{244,293,294} Paliogiannis et al.²⁹³ realizaron un estudio retrospectivo multicéntrico incluyendo 1432 pacientes con CCR, donde encontraron que un $RNL > 7.1$ al cuarto día postoperatorio se asocia a fuga anastomótica. La RNL preoperatorio no obtuvo

significancia estadística. Ioannidis et al.²⁹⁴ obtuvieron resultados similares, siendo el RNL predictor de fuga anastomótica en el primer día postoperatorio y a partir del cuarto día, con puntos de corte de ≥ 7.4 y ≥ 6.5 respectivamente. Wang et al.²⁴⁴ incluyeron 577 pacientes en un análisis de emparejamiento por puntaje de propensión, mostrando que una $RNL \geq 2.66$ se asocia a una mayor incidencia de fuga anastomótica (OR = 5.51, IC95% [1.50-20.26], $p = 0.010$).

En nuestro estudio, el análisis descriptivo halló una asociación significativa entre la RNL preoperatoria y la incidencia de fuga anastomótica ($p=0.013$) y otras complicaciones postoperatorias ($p<0.001$). Realizamos entonces el análisis con curvas ROC para determinar el punto de corte óptimo para predecir fuga anastomótica, siendo este > 2.79 , con una sensibilidad del 62% y una especificidad del 59%. Este punto de corte no varía mucho del de Wang et al.²⁴⁴ Los estudios de Paliogiannis et al.²⁹³ y Ioannidis et al.²⁹⁴ tienen valores muy distintos al nuestro, pero ellos analizan la RNL postoperatoria, lo cual varía mucho los valores de las células sanguíneas por el estrés quirúrgico y no solo por el tumor y la respuesta que el paciente pueda tener.

Con el valor encontrado para dicotomizar la variable RNL, realizamos un análisis multivariable que demostró que una $RNL > 2.79$ se asocia a una mayor incidencia de fuga anastomótica (OR = 1.08, IC95% [1.00- 1.16], $p = 0.0332$). Esta asociación encontrada, aunque es estadísticamente significativa, hay que analizarla de manera correcta. La razón de probabilidad es muy modesta, con un intervalo de confianza a penas significativo, por lo que la RNL no resulta un buen predictor pronóstico de fuga anastomótica.

Al hacer el análisis por localización del tumor, tras el análisis multivariable, encontramos que el RNL preoperatorio se asocia a fuga anastomótica postoperatoria en CCI (OR = 1.11, IC95% [1.01-1.21], $p = 0.0251$), pero no en CCD ($p = 0.9671$). Hay una asociación con un OR muy bajo, pero no se puede concluir que el RNL es mal predictor de fuga anastomótica ya que el tamaño muestral fue muy pequeño. Solo 45 casos (5.59%) presentaron esta complicación, y de ellos solo 20 en el colon izquierdo (4.74% de la muestra total, 2.48% de la muestra de CI), por lo que se precisa un estudio que sea específico de este resultado y con mayor cantidad de casos.

Este estudio señala la relación entre una elevada RNL y el riesgo de fuga anastomótica en cirugía de cáncer colorrectal, subrayando la importancia de considerar la localización tumoral como un factor determinante en el análisis de complicaciones postoperatorias. Hasta el momento, no existen estudios que analicen específicamente el rol de la RNL como predictor

de fuga anastomótica diferenciando entre cáncer de colon derecho e izquierdo. Nuestro trabajo representa el primer paso en esta dirección, proponiendo que la localización del tumor debería ser un criterio para tener en cuenta al intentar predecir complicaciones postoperatorias.

Se ha demostrado que existen diversos factores específicos que afectan la incidencia de fuga anastomótica según la localización del tumor, incluyendo diferencias en el microbioma intestinal y la técnica de anastomosis utilizada (grapadora circular en CCI y grapadora lineal o anastomosis manual en CCD).^{7,101} A pesar de que los antibióticos orales profilácticos administrados antes de la cirugía ayudan a reducir la flora bacteriana, no logran una homogeneización completa entre el lado derecho e izquierdo del colon.

Con base en nuestros hallazgos, el siguiente paso podría ser realizar un estudio prospectivo que determine si la RNL puede predecir efectivamente la fuga anastomótica en pacientes con cáncer de colon izquierdo. Este enfoque prospectivo permitirá validar la utilidad clínica de la RNL como herramienta pronóstica y podría sentar las bases para el desarrollo de estrategias personalizadas de manejo postoperatorio, adaptadas a la localización específica del tumor en el colon.

6.4.3. RNL COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD Y RECURRENCIA

En las últimas décadas, la RNL ha sido estudiada como predictora de pronóstico de múltiples enfermedades, ya que refleja la relación entre la inflamación y la inmunidad sistémica. Song et al.²⁹⁵ estudiaron la RNL en la población general de Estados Unidos con una base de datos nacional, incluyendo 32454 individuos. Encontraron que una elevación en la RNL se asocia con la mortalidad general, así como la mortalidad por enfermedad cardíaca, enfermedad pulmonar crónica, influenza o neumonía y enfermedad renal. También observaron que se asocia a la mortalidad por cáncer, pero solo en el primer año de seguimiento.

El metaanálisis de Bowen et al.²⁹⁶ incluyendo estudios de varios tipos de cáncer gastrointestinal (CCR, colangiocarcinoma, cáncer esofágico, gástrico, hepático y pancreático) con 144 estudios en total y 45905 pacientes, reportó una RNL media de 3.4, con 39 estudios utilizando un punto de corte de 5.0 y otros 25 un corte de 3.0. Encontraron que una RNL mayor al punto de corte se asocia de manera significativa con una peor supervivencia (HR = 1.63, IC95% [1.53 - 1.73], $p < 0.001$).

En CCR, Halazun et al.¹⁹⁷ en una cohorte de 440 pacientes sometidos a resección hepática por metástasis de CCR, observaron que una RNL ≥ 5 está asociado a una peor supervivencia (HR = 2.261, IC95% [1.654 - 3.129], $p < 0.0001$) y mayor recurrencia (HR = 4.521, IC95% [2.475 - 8.257], $p < 0.0001$).

En nuestro estudio, tras un análisis descriptivo de las variables independientes con mortalidad y recurrencia, realizamos un análisis de curvas ROC, estableciendo un punto de corte para la RNL en 3.09, un valor similar al reportado en estudios de Li et al. y Kozak et al.^{153,156} Cabe mencionar que Forget et al.²⁷² determinaron el valor normal de la RNL en la población no geriátrica sana. Es decir, estos serían los valores normales de la RNL. En este estudio se analizaron 413 sujetos entre 21 y 66 años, determinando que los valores normales se encuentran entre 0.78 y 3.53, con una media de 1.65. Este es el único estudio que analiza cuáles serían los valores basales de la RNL, sin que la inflamación sea influenciada por la edad o distintas enfermedades.

En el análisis univariable, encontramos que una RNL > 3.09 se asocia con tumores de mayor tamaño (superiores a 5cm), mayores niveles de CEA y una mayor invasión de la pared del colon, observándose un incremento de la RNL conforme aumenta el estadio T del tumor. Sin embargo, no hallamos una asociación con el número de ganglios infiltrados. La relación observada entre la RNL y la cirugía abierta puede deberse a que esta técnica se emplea en tumores de mayor tamaño, con infiltración a otras estructuras.

Nuestros resultados coinciden con un estudio reciente de Ramesh et al.,²⁸⁹ en el cual, mediante un estudio prospectivo con 90 pacientes, se analizaron los marcadores RNL y RPL en relación con las características del tumor (T, N, invasión linfovascular, invasión perineural y grado de diferenciación). Dicho estudio reportó una RNL más elevada en estadios T superiores, aunque con valores levemente mayores en Tis (media de RNL 2.49) que en T1 (media de RNL 1.93), y en T2 (media de RNL 3.57) comparado con T3 (media de RNL 3.33). No se encontró asociación con el estadio N, al igual que en nuestro estudio.

En el análisis multivariable, observamos que una RNL > 3.09 se asocia significativamente con un aumento en la mortalidad y recurrencia a 5 años ($p=0.0237$, OR 1.55, 95% CI [1.06-2.26] y $p=0.018$, OR 1.60, 95% CI [1.08-2.37] respectivamente). Estos resultados están respaldados por estudios previos, aunque es importante destacar que estos estudios, además de contar con muestras más pequeñas, incluyeron tanto pacientes con CC como CR. Por ejemplo, el estudio de Iaciu et al.²⁰² con 195 pacientes de CCR estadios II a IV, encontraron que una RNL ≥ 3 se asocia a una menor supervivencia (HR = 1.588, IC95% [0.975 – 2.689],

$p = 0.003$) y una mayor recurrencia ($HR = 3.172$, $IC95\% [2.121 - 4.745]$, $p < 0.001$). Ying et al.²⁹⁷ analizaron 205 pacientes con CCR estadios I al III, reportando que una $RNL \geq 3.12$ se asocia a una menor supervivencia ($HR = 2.73$, $IC95\% [1.74 - 4.29]$, $p = 0.001$) y mayor recurrencia ($HR = 2.52$, $IC95\% [1.65 - 3.83]$, $p = 0.001$).

El estudio con la mayor muestra, que respalda nuestros resultados, es el de Li et al.¹⁵³, con 5336 pacientes en estadios I a III de CC y CR, encontrando que una $RNL > 2.72$ se asocia con menor supervivencia global ($p=0.047$) y menor recurrencia ($p=0.009$). Asimismo, un estudio con una muestra similar a la nuestra es el de Urrejola et al.,⁹² que analizó 122 pacientes con CC estadio II, observando que una $RNL \geq 5$ se asocia con menor supervivencia global ($p=0.04$) y recurrencia ($p=0.001$), y que además es un predictor independiente de complicaciones postoperatorias ($OR = 3.06$, $IC 95\% [1.09-8.57]$, $p = 0.033$).

Rashtak et al.²⁹⁸ diseñaron un estudio similar al nuestro, analizando pacientes con CCR estadios I a III, y aunque incluyeron pacientes con CR, analizaron estos pacientes separados a los de CC. Incluyeron 2536 pacientes (34.8% con CR) encontrando que los pacientes con $RNL \geq 3$ presentaba una peor supervivencia ($HR = 1.65$, $IC95\% [1.29-2.10]$, $p < 0.0005$) y recurrencia ($HR = 1.36$, $IC95\% [1.08-1.70]$, $p = 0.009$) en todos los estadios de CC, incluso tras analizarlo por localización (derecho e izquierdo), mas no se encontró asociación con el CR. Este estudio respalda nuestros resultados y es otra prueba de que los pacientes con CR deben excluirse de estudios que intentan validar los marcadores en CC.

Hung et al.²⁰¹ analizaron una cohorte de 1040 pacientes con CC estadio II a los que se les realizó una colectomía, pero no recibieron tratamiento adyuvante. Este es el tipo de paciente en los que se necesita un marcador que indique mal pronóstico para indicar quimioterapia adyuvante. Reportaron que una $RNL \geq 5$ se asocia de manera significativa con una peor supervivencia ($HR = 1.29$, $IC95\% [1.07 - 1.80]$, $p = 0.012$), pero, a diferencia de nosotros no encontraron asociación con la recurrencia ($HR = 1.24$, $IC95\% [0.86 - 1.79]$, $p = 0.255$).

Por su parte, Choi et al.²⁹⁹ en un análisis retrospectivo de 128 pacientes con CC, reportaron una mayor recurrencia en aquellos $RNL > 2.5$ en estadio I ($p=0.0256$, $HR 4.1155$, $95\% CI [1.1887-14.2490]$), aunque no encontraron significancia en pacientes con estadio II.

En contraste, Kwon et al.²⁹¹ en su análisis de 200 pacientes con CCR (49% CR), estadios I a IV, encontraron tras el análisis multivariable que la RNL no se asocia a supervivencia ($p = 0.367$).

En conclusión, la mayoría de los estudios, al igual que el nuestro, señalan que una RNL elevada (con puntos de corte cercanos a 3) se asocia con peor supervivencia y mayor riesgo

de recurrencia. No obstante, los hallazgos no son uniformes, de modo que la RNL aún no puede recomendarse como herramienta definitiva en la práctica clínica habitual. Esta disparidad de resultados podría deberse a la heterogeneidad de las muestras, que con frecuencia incluyen tanto cáncer de colon como de recto y abarcan diversos estadios.

6.4.4. SUBANÁLISIS DE LA RNL POR LOCALIZACIÓN (COLON DERECHO VS COLON IZQUIERDO)

La mayoría de los estudios no analizan el CC por localización, a pesar de que está demostrado que el colon derecho y el izquierdo difieren desde el punto de vista embriológico y presentan pronósticos distintos. Los mecanismos de origen del cáncer también son distintos; el CCD se origina con mayor frecuencia a partir de inestabilidad de microsátélites, mientras que en el CCI predominan las mutaciones de inestabilidad cromosómica que afectan genes como el APC y el p53.^{18,22,26} Aun así, los tratamientos y los marcadores pronósticos utilizados en la práctica clínica suelen ser iguales para ambas localizaciones. Esta disparidad motivó nuestro análisis secundario, puesto que consideramos que, así como varían los mecanismos inflamatorios según la región y el origen tumoral, las diferentes ratios entre las células sanguíneas pueden tener distinta utilidad según la localización.

Al realizar el análisis univariable de las variables independientes con mortalidad en CCD, encontramos una asociación de mayor mortalidad en presencia de invasión linfovascular ($p = 0.0056$), estadio tumoral III ($p = 0.0089$), estadio T4 ($p = 0.0094$), estadio N1 ($p = 0.0012$), estadio N2 ($p = 0.0004$), edad ($p = 0.001$), índice de Charlson ($p = 0$), y con los marcadores RNL ($p = 0.0002$), RLM ($p = 0.0001$) y RPL ($p = 0.0048$). Esto es similar a lo reportado por Guo et al.²⁰ que, en el análisis univariable de mortalidad en CCD, encontraron mayor mortalidad en pacientes con estadio T3-T4 vs T1-T2 ($p = 0.045$), estadio N1-N2 vs N0 ($p = 0.009$), invasión linfovascular ($p = 0.02$), RNL ($p = 0.018$), RLM ($p = 0.02$) y RPL ($p = 0.013$).

El análisis multivariable de mortalidad en CCD de nuestro estudio demostró que una RNL > 3.09 se asocia significativamente con una mayor mortalidad en CCD (OR = 1.86, IC95% [1.12-3.08], $p=0.0164$). Esto se respalda con lo reportado por Guo et al., que encontraron la misma asociación con la RNL, aunque con un punto de corte de 2.3 ($p = 0.007$). Nuestro análisis multivariable también encontró asociación del estadio IIB + C y el índice de Charlson con mortalidad en CCD (OR = 6.11, IC95% [1.57 – 25.38], $p = 0.0097$ y OR = 1.52, IC95% [1.24 – 1.88], $p = 0.0001$ respectivamente).

El análisis de mortalidad en CCI encontró, en el análisis univariable, una asociación significativa con el CEA ($p = 0.0149$), estadio III ($p = 0.0111$), invasión linfovascular ($p = 0.0159$), invasión perineural ($p = 0.0171$), edad ($p = 0$), índice de Charlson ($p = 0$) y RLM ($p = 0.0017$). No se encontró asociación con la RNL ($p = 0.0737$). Esto es similar a lo reportado por Guo et al.²⁰ que en su análisis univariable encontraron asociación con el CEA ($p = 0.008$), estadio T3-T4 vs T1-T2 ($p = 0.006$), invasión linfovascular ($p < 0.001$), y aunque también encontraron asociación con la RNL ($p = 0.015$), tras el análisis multivariable la RNL no mantuvo significancia estadística ($p = 0.125$).

En cuanto a recurrencia en CCD, en el análisis univariable de nuestro estudio se encontró mayor recurrencia en presencia de CEA > 5 ($p = 0.0261$), estadio tumoral IIB + C y III ($p = 0.0165$ y $p = 0$ respectivamente), estadio T4 ($p = 0.0037$), estadio N1 y N2 ($p = 0.0002$ y $p = 0$ respectivamente), invasión linfovascular ($p = 0.0015$), invasión perineural ($p = 0.005$), adyuvancia ($p = 0$), IMC ($p = 0.0183$), RNL > 3.09 ($p = 0.0012$), RLM < 2.4 ($p = 0.0037$) y RPL > 145.16 ($p = 0.0041$). Guo et al reportan resultados similares en su análisis univariable de recurrencia en CCD, con asociación de mayor recurrencia en pacientes con CEA > 4.25 ($p = 0.021$), estadio T3-T4 vs T1-T2 ($p = 0.037$), estadio N-N2 vs N0 ($p = 0.013$), invasión linfovascular ($p = 0.004$) y RNL > 2.3 ($p = 0.029$).

El análisis multivariable de variables independientes con recurrencia en CCD no mantuvo la significancia estadística para RNL en CCD ($p = 0.074$). Sí la mantuvo para estadio IIB+C (OR = 5.48, IC95% [1.41 – 21.71], $p = 0.0133$) y estadio III (OR = 4.08, IC95% [1.94 – 9.17], $p = 0.0004$). Esto es contrario a los resultados de Guo et al.²⁰ que tras su análisis multivariable sí encontraron asociación de la RNL con recurrencia en CCD ($p = 0.018$) y no encontraron esta asociación con el estadio T ($p = 0.235$).

En nuestro análisis de recurrencia en CCI, el análisis univariable encontró una asociación significativa de la recurrencia con la RLM ($p = 0.0066$), así como con el estadio tumoral IIB + C ($p = 0.0429$) y III ($p = 0.0008$), estadio T4 ($p = 0.0476$), estadio N1 ($p = 0.0059$) y N2 ($p = 0.0001$), invasión perineural ($p = 0.0002$) y adyuvancia ($p = 0.041$). No se encontró asociación significativa con la RNL ($p = 0.0843$). El estudio de Guo et al.²⁰, tras realizar un análisis univariable, también encontró mayor recurrencia en CCI en pacientes con estadio T3-T4 vs T1-T2 ($p = 0.005$) y estadio N1-N2 vs N0 ($p = 0.017$), aunque a diferencia de nuestro análisis, no encontraron asociación con la invasión perineural ($p = 0.343$) y sí encontraron una asociación con la RNL ($p = 0.010$) aunque esta significancia estadística no se mantuvo tras el análisis multivariable ($p = 0.115$).

Sintetizando, nuestro subanálisis según la localización evidenció que la RNL se asocia a mortalidad en colon derecho, pero no mantiene la significancia estadística para la recurrencia en el colon derecho, ni para la mortalidad y recurrencia en el colon izquierdo.

Entre los estudios que analizan la RNL diferenciando entre CCD y CCI, destaca el estudio mencionado anteriormente de Guo et al.,²⁰ con 339 pacientes con CCR, donde se encontró una peor supervivencia global y libre de recurrencia en pacientes con $RNL \geq 2.3$ en CCD (HR = 2.54, IC95% [1.29 – 4.98], $p = 0.007$ y HR = 2.32, IC95% [1.15 – 4.66], $p = 0.018$ respectivamente), pero no en CCI ($p = 0.125$ y $p = 0.115$ respectivamente), congruente con nuestros hallazgos.

En contraste, en el análisis de pareamiento por puntaje de propensión de Mazaki et al.,²⁶⁶ con una muestra de 375 pacientes y un punto de corte de 3.0, encontraron una asociación de la RNL con supervivencia a 5 años ($p=0.042$) y supervivencia libre de recurrencia a 5 años ($p=0.032$) en CC estadios II y III. Al separar los pacientes según la localización (CCD y CCI), hallaron significancia para supervivencia ($p=0.014$) y supervivencia libre de recurrencia ($p=0.047$) solo en el CCI.

Chang et al.³⁰⁰ analizaron 768 pacientes con CC estadio II, reportando que una $RNL \geq 2.40$ se asocia a peor supervivencia en CCI ($p = 0.025$). No encontraron asociación de la RNL con recurrencia en CCD ni en CCI.

Rashtak et al.²⁹⁸ en su análisis de 2536 pacientes con CCR estadios I a III (40.2% CCD y 25% CCI), encontraron que una $RNL \geq 3$ se asocia a peor mortalidad en CC como ya se mencionó, pero al comparar a los pacientes con CCD y CCI, observan que aquellos con una RNL alta presentan mayor mortalidad si se trata de un CCI.

Las discrepancias con Mazaki, Chang y Rashtak refuerzan la necesidad de profundizar en el estudio de la RNL con modelos que consideren específicamente la localización tumoral. Aún existen pocas investigaciones que estratifiquen sistemáticamente el CC en derecho e izquierdo, lo que dificulta establecer conclusiones definitivas. Por ende, nuevos estudios prospectivos y multicéntricos que incluyan la localización tumoral como variable esencial serían clave para determinar si la RNL es un verdadero factor pronóstico independiente en cada segmento del colon.

6.4.5. CONCLUSIONES SOBRE RNL

La RNL es un posible factor pronóstico de fuga anastomótica en CCI. Esto debe ser validado en un estudio específico de dicha localización, con un tamaño muestral mayor que el nuestro.

También podemos concluir que la RNL podría ser un predictor de mortalidad en CC estadios I a III, especialmente en CCD. Sin embargo, es necesario realizar un estudio prospectivo que valide estos hallazgos, sobre todo diferenciando los casos por localización tumoral.

6.5. RLM COMO FACTOR PREDICTIVO DE PRONÓSTICO

La relación entre linfocitos y monocitos comenzó a estudiarse en el contexto de enfermedades hematológicas.^{214,301} Dave et al.³⁰¹ observaron, en el linfoma folicular, que las células de los nódulos linfáticos pueden ser capaces de secretar factores tróficos que influyen en el microambiente tumoral. Además, señalaron que, en algunos casos, el linfoma puede regresionar espontáneamente, fenómeno también observado en el carcinoma renal y el melanoma, lo cual subraya la importancia de la respuesta inmunitaria frente al tumor.

Porrata et al.²¹⁴ analizaron los factores inflamatorios asociados al pronóstico del linfoma de Hodgkin - entre ellos los linfocitos intratumorales y otras células mieloides infiltrantes - y estudiaron la RLM en sangre periférica como marcador pronóstico. Encontraron que una $RLM \geq 1.1$ es un factor pronóstico independiente asociado a una mejor supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y tiempo hasta la recurrencia, en comparación con pacientes con $RLM < 1.1$.

Dada la relación entre las células inmunes y la evolución tumoral, la RLM ha sido evaluada en múltiples tipos de cáncer. Un menor recuento de linfocitos indica una disminución en la actividad antitumoral, mientras que un recuento elevado de monocitos se asocia a un peor pronóstico, ya que estos pueden favorecer la metástasis en el CCR. Por ello, una RLM baja (más monocitos que linfocitos) se considera un factor de riesgo para un pronóstico desfavorable, en tanto que una RLM alta (más linfocitos que monocitos) podría tener un efecto protector.

Siguiendo esta hipótesis, diversos estudios en CCR han demostrado el valor predictivo de la RLM.²²⁸ Los puntos de corte varían entre 2.14³⁰² y 4.8,³⁰³ encontrándose tasas de supervivencia inferiores en pacientes cuyos valores de RLM exceden dichos puntos, en comparación con aquellos con RLM inferior. En el cáncer de recto se han reportado puntos de corte algo más altos, llegando hasta un máximo de 5.13.³⁰⁴

Un metaanálisis de Tan et al.,²²⁸ que evaluó 15 estudios retrospectivos con un total de 11783 pacientes, encontró que una RLM alta es predictor de una mejor supervivencia global ($p < 0.001$, HR 0.77, 95% CI [0.70-0.84]). De los estudios analizados, 8 no presentaban enfermedad a distancia al momento de la resección, similar a nuestro estudio. Asimismo, se observó que los tumores de menor tamaño presentaban una RLM elevada, hallazgo coincidente con el de nuestro trabajo ($p = 0.01$). Una limitación importante del estudio de Tan et al. es que no se pudo unificar el punto de corte, y la muestra fue heterogénea, al incluir estudios de CC y CR. Por ejemplo, en el estudio de Wu et al.²⁴⁰ en el que se analizaron

retrospectivamente 543 pacientes con cáncer de recto, se concluyó que la RLM no predice el pronóstico del cáncer de recto no metastásico. De igual forma, Neal et al.²⁴¹ analizaron 302 pacientes con metástasis hepáticas de CCR y no encontraron valor pronóstico en la RLM para la supervivencia.

Por otro lado, Wu et al.²⁰⁴ hallaron una asociación entre la RLM y la mortalidad, así como con la recurrencia, en un metaanálisis que incluyó a 9045 pacientes con CRC. Los pacientes con una RLM inferior al punto de corte presentaron peor supervivencia y mayores tasas de recurrencia. Además, los análisis de subgrupo demostraron que esta asociación se mantiene independientemente del punto de corte empleado y de la presencia de metástasis.

6.5.1. RELACIÓN DE LA RLM CON LAS VARIABLES DESCRIPTIVAS DE LA MUESTRA

Tras analizar la RLM en función de cada variable descriptiva, se observó que el valor medio fue significativamente mayor en mujeres, en pacientes con CEA <5, en aquellos con tumores de tamaño <5 cm y en los casos con localización en colon izquierdo. Además, se encontró una RLM más alta a menor índice ASA ($p < 0.001$). Estos hallazgos concuerdan con la teoría: una RLM elevada implica una mayor cantidad de linfocitos (con efecto antitumoral) y una menor cantidad de monocitos (que favorecen el crecimiento tumoral), lo cual se asocia a un mejor pronóstico. Por tanto, las variables vinculadas a una RLM alta -como tumores pequeños y de localización en colon izquierdo- se han relacionado con un pronóstico favorable.

La asociación de una RLM más alta en pacientes mujeres con CCR ha sido observada por Chan et al.³⁰⁶ en un metaanálisis con 1623 pacientes. En estudios más pequeños, como los de Shibutani et al.³⁰³ y Stotz et al.,³⁰² no se ha evidenciado esta asociación. En cáncer de recto, Wu et al.²⁰⁴ encontraron que las mujeres presentan una RLM más alta, basándose en una muestra de 543 pacientes. Asimismo, en un metaanálisis con 2557 pacientes con cáncer de páncreas, Hu et al.²¹⁹ observaron una RLM más alta en mujeres, al igual que en el metaanálisis de Ma et al.²¹⁸ con 4908 pacientes con cáncer gástrico.

Encontramos que los pacientes con un CEA menor a 5 presentaron una RLM más alta. Esta asociación ha sido reportada por Madjar et al.,³⁰⁷ aunque su muestra fue solo de 53 pacientes, mientras que otros estudios -como los de Shibutani et al.³⁰⁸ y el metaanálisis de Tan et al.²²⁸ - no encontraron significancia en relación con el CEA.

También se halló una asociación entre tumores pequeños y una RLM superior al punto de corte. El metaanálisis de Tan et al.,³⁰⁹ que combinó cuatro estudios para evaluar la relación entre la RLM y el tamaño tumoral, reportó un HR de 0.74 (IC95% [0.61-89], $p= 0.002$), lo que demuestra que los pacientes con una RLM elevada presentan tumores más pequeños, respaldando así nuestros resultados. No obstante, hay que tener en cuenta que, de los estudios incluidos en el metaanálisis, dos correspondieron a pacientes con CCR metastásico y otro a pacientes con cáncer de recto. El único estudio que tiene una muestra similar a la nuestra -aunque incluyó pacientes con CC y CR- es el de Shibutani et al.,³⁰³ en el que participaron únicamente 189 pacientes.

Otra asociación encontrada fue una RLM más alta en tumores de colon izquierdo. Este hallazgo se respalda en el estudio de Kasahara et al.,²²⁷ en el que se analizó una cohorte de 554 pacientes con cáncer de colon, excluyendo a aquellos con cáncer de recto y tumores irresecables, por lo que su muestra es comparable a la nuestra. Encontraron que los tumores de colon izquierdo tenían mayor probabilidad de presentar una $RLM \geq 2.77$ ($p = 0.033$). En contraste, Chan et al.,³⁰⁶ en su metaanálisis de 1623 pacientes con CCR, reportaron que los pacientes con RLM bajo eran más propensos a pertenecer al colon izquierdo. Sin embargo, estos estudios se incluyeron pacientes con cáncer de recto, llegando a constituir hasta la mitad de la muestra. Si se considera únicamente el cáncer de colon, el lado izquierdo tiene un mejor pronóstico que el derecho y, dado que una RLM elevada se asocia a una mejor supervivencia, resulta coherente que los tumores del colon izquierdo presenten una RLM alta, suponiendo que este marcador sea, en efecto, predictor pronóstico. Por otro lado, Stotz et al.,³⁰² Tan et al.²²⁸ y Shibutani et al.³⁰⁸ no encontraron asociación entre la RLM y la localización tumoral.

Con respecto a la asociación encontrada con el índice ASA, no encontramos esta variable descrita en la literatura previa. Al igual que para la RNL, no se suele incluir en las variables descriptivas de la muestra.

En cuanto a las variables clínicopatológicas con las que no encontramos asociación con la RLM, se encuentran la técnica quirúrgica, el estadio TNM, el estadio T, el estadio N, el grado de diferenciación, la invasión linfovascular, la invasión perineural, los linfocitos intratumorales, la IMS, el número de ganglios linfáticos resecados y la adyuvancia.

Kasahara et al.²²⁷ tampoco encontraron relación entre la RLM y la técnica quirúrgica utilizada, variable que no ha sido analizada con frecuencia en estudios previos.

Algunos trabajos, al igual que el nuestro, no han encontrado relación entre la RLM y el grado de diferenciación (Tan et al.²²⁸; Shibutani et al.³⁰⁸), mientras que otros como el de Chan et al.,³⁰⁶ sí reportaron una asociación significativa ($p < 0.001$).

Al igual que en nuestro estudio, Stotz et al.,³⁰² Shibutani et al.³⁰³ y Kasahara et al.²²⁷ no hallaron relación entre la RLM y el estadio T, N o TNM. En contraste, el metaanálisis de Tan et al.,²²⁸ sí encontró una relación entre la RLM y el estadio T al combinar datos de cuatro estudios, con un HR combinado de 0.77 (IC95% [0.61-0.97], $p = 0.027$). Chan et al.³⁰⁶ también observaron asociación con el estadio T, aunque no con el estadio N. Li et al.,¹⁵³ en un análisis retrospectivo con 5336 pacientes, encontraron relación de la RLM con el estadio T ($p < 0.001$) pero no con el estadio N ($p = 0.314$).

Respecto a la invasión linfovascular, los estudios previos han abordado esta variable de distintas maneras, ya sea separando la invasión linfática de la vascular o analizando únicamente la invasión venosa. Shibutani et al.³⁰³ examinaron ambas por separado, hallando una asociación entre la RLM y la invasión linfática ($p = 0.013$) pero no con la invasión venosa ($p = 0.352$). Kasahara et al.²²⁷ también separaron estas variables y, al igual que en nuestro estudio, no encontraron relación significativa entre la RLM y ninguna de las dos ($p = 0.808$ y $p = 0.167$ respectivamente). Li et al.¹⁵³ hablan solo de invasión venosa, y tampoco encontraron relación con la RLM ($p = 0.151$). Wu et al.³⁰⁴ no encontraron relación con la invasión vascular en pacientes con CR no metastásico ($p = 0.631$). Estos últimos dos estudios no analizaron la invasión linfática.

La invasión perineural no mostró significación en nuestro estudio, al igual que en el de Wu et al.³⁰⁴ en pacientes con CR ($p = 0.358$). Esta variable no suele ser analizada con frecuencia en la literatura en relación con la RLM. Asimismo, los linfocitos intratumorales tampoco han sido ampliamente estudiados en este contexto.

Por último, la IMS (o estatus MMR/MSI) y su relación con la RLM fue evaluada en el estudio de Chan et al.,³⁰⁶ donde, a diferencia de nuestros hallazgos, se encontró una asociación significativa ($p = 0.017$), evidenciando que los pacientes con RLM alta presentaban mayor frecuencia de IMS. En cuanto a la adyuvancia, Shibutani et al.³⁰³ no encontraron relación entre la RLM y la administración de tratamiento adyuvante tras la cirugía ($p = 0.881$), hallazgo que coincide con el de Wu et al.³⁰⁴ ($p = 0.445$), mientras que Li et al.¹⁵³ sí reportaron una asociación ($p < 0.001$).

6.5.2. RLM COMO PREDICTOR DE COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

Los linfocitos desempeñan un papel fundamental tanto en la prevención de metástasis tumorales como en el control de infecciones. Por ello, un recuento linfocitario bajo no solo se asocia con un peor pronóstico oncológico, sino también con una mayor incidencia de complicaciones infecciosas en el postoperatorio,³¹⁰ lo que puede alargar la estancia hospitalaria.³¹¹ Este recuento se ve influenciado por el proceso tumoral y por otros estados de estrés, como enfermedades inflamatorias o la propia cirugía.

Dentro de un contexto oncológico y quirúrgico, los linfocitos T CD4+ se diferencian principalmente en dos fenotipos debido a la estimulación por citoquinas inflamatorias:

- Th1, que secretan IFN- γ , IL-2 y TNF α y constituyen la principal respuesta antitumoral.
- Th2, que secretan IL-4, IL-6 e IL-10, estimulan la inmunidad humoral y pueden suprimir la actividad de los Th1.¹⁹⁰

En pacientes oncológicos, un desbalance a favor de los linfocitos Th2 puede crear un ambiente inmunosupresor que facilite la progresión tumoral.¹⁹⁰

Ishikawa et al.³¹⁰ analizaron el efecto del estrés quirúrgico en los linfocitos de 94 pacientes sometidos a una cirugía abdominal por primera vez (por cáncer de estómago, colon, hígado, biliar, metástasis hepáticas, y como control cirugías de colelitiasis y sujetos sanos). Observaron que el recuento linfocitario total disminuyó significativamente tras la cirugía, alcanzando su nadir al segundo día postoperatorio en todos los grupos, tanto oncológicos como controles. Asimismo, la ratio Th1/Th2 también descendió, indicando un cambio hacia un perfil más Th2. Para el día 14, el recuento linfocitario total y la ratio Th1/Th2 retornaron a la normalidad en la mayoría de los pacientes, excepto en aquellos que presentaron complicaciones postoperatorias, en quienes la ratio Th1/Th2 permaneció disminuida.

La RLM se ha estudiado como factor predictor de supervivencia y recurrencia en CCR, pero hay escasa literatura sobre su papel en la predicción de complicaciones a corto plazo.

En nuestro estudio, tras el análisis univariante, no encontramos relación de la RLM con complicaciones postoperatorias específicas, aunque sí con el grupo clasificado como "otras complicaciones" ($p = 0.008$), que incluyó complicaciones no propias de la cirugía de colon.

En consecuencia, concluimos que la RLM no es predictora de fuga anastomótica ($p = 0.301$), íleo postoperatorio ($p = 0.9$), sepsis postoperatoria ($p = 0.186$) ni infección de sitio quirúrgico ($p = 0.629$) en cirugía de CC.

Por su parte, Kamonvarapitak et al.³¹² en un estudio retrospectivo con 221 pacientes, observaron que una RLM < 3.46 se asociaba a un incremento significativo de complicaciones

infecciosas postoperatorias (OR = 5.61, IC 95% [1.98 - 15.9], $p = 0.001$), que incluían fístula anastomótica, infección de sitio quirúrgico y otras infecciones inespecíficas (respiratorias, urinarias, biliares y otras). A diferencia de lo descrito por ellos, en nuestro estudio no se halló asociación entre la RLM y la fístula anastomótica, aunque sí con otras complicaciones. Podría suponerse que, de haber analizado Kamonvarapitak et al. la fístula anastomótica por separado, probablemente no habrían encontrado esta asociación.

Finalmente, Patrascu et al.,³¹³ en un estudio retrospectivo con 281 pacientes con CCR (85 de ellos con cáncer de recto), concluyeron de forma concordante a nuestros hallazgos que la RLM no constituye un factor pronóstico de complicaciones postoperatorias en cirugía de CCR.

La RLM se ha propuesto como un marcador de la respuesta inflamatoria sistémica y del estado inmunológico del paciente. Un desequilibrio en favor de los monocitos podría indicar un ambiente proinflamatorio que, sumado a un descenso relativo de linfocitos, podría facilitar tanto la progresión tumoral como las infecciones postoperatorias. No obstante, son escasos los estudios que evalúan la asociación entre la RLM y complicaciones postoperatorias específicas, particularmente la fístula anastomótica, una de las más importantes en la cirugía de colon. Nuestro estudio no encontró relación entre la RLM y esta complicación, pero se requieren más investigaciones, preferiblemente prospectivas y multicéntricas, para descartar de manera concluyente cualquier posible asociación y definir puntos de corte clínicamente útiles.

6.5.3. RLM COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD Y RECURRENCIA

A diferencia de su empleo para predecir complicaciones postoperatorias, la utilidad de la RLM como predictor de mortalidad y recurrencia está ampliamente respaldada en el ámbito oncológico. Por ejemplo, una $RLM < 2.6$ se ha asociado con peor supervivencia y supervivencia libre de enfermedad (SLE) en el linfoma de células B ($RR = 3.108$, IC95% [1.236–7.814], $p = 0.016$ y $RR = 2.758$, IC95% [1.300–5.849], $p = 0.008$ respectivamente), así como en el cáncer de mama, con puntos de corte entre 3.8 y 5.8 ($HR = 0.65$, IC95% [0.47–0.90], $p = 0.009$ para supervivencia, y $HR = 0.60$, IC95% [0.49 - 0.74], $p < 0.001$ para SLE).³¹⁴ De igual modo, en cáncer gástrico no metastásico, una $RLM < 4.60$ se asocia con peor supervivencia ($HR = 2.372$, IC95% [1.266 - 4.442], $p = 0.007$).³¹⁵ Esta relación también se ha observado en colangiocarcinoma intrahepático ($HR = 2.082$, IC95% [1.218 - 3.558], $p = 0.007$)³¹⁶ y hepatocarcinoma ($HR = 0.398$, IC95% [0.219-0.725], $p = 0.003$).³¹⁷

En casos de CCR con metástasis hepáticas irresecables, después de la resección del tumor primario, una RLM > 3.96 antes de la radiofrecuencia de las metástasis se asocia con mayor supervivencia (55 meses vs 34 meses; HR = 0.53, IC95% [0.34 - 0.85], p = 0.007).³¹⁸

En contraste, al igual que con otros marcadores hematológicos, algunos estudios no han demostrado asociación entre la RLM y el pronóstico. Por ejemplo, Wu et al.³⁰⁴ no encontraron que la RLM (punto de corte de 5.13) sea pronóstico de supervivencia ni de SLE en 543 pacientes con cáncer de recto no metastásico. De manera similar, Akgül et al.³¹⁹ no observaron relación entre la RLM y la supervivencia en una cohorte con 183 pacientes con CCR no metastásico. Es importante destacar que las características poblacionales de estos estudios difieren de las del nuestro. Las muestras de estos dos últimos estudios citados incluían pacientes con cáncer de recto.

En nuestro estudio, tras analizar descriptivamente la relación de cada variable con la mortalidad y la recurrencia, realizamos curvas ROC para la RLM y establecimos un punto de corte en 2.40, próximo a los descritos por Chan et al.,³⁰⁶ Kozak et al.¹⁵⁶ y Li et al.¹⁵³ (2.38, 2.6 y 2.83 respectivamente). A partir de ahí, efectuamos análisis univariados y, posteriormente, regresiones logísticas multivariadas que incluyeron la RLM.

El análisis multivariable evidenció que una RLM > 2.40 se asocia de manera estadísticamente significativa con una menor mortalidad (OR = 0.47, IC 95% [0.32 - 0.70], p = 0.0002) y menor recurrencia (OR = 0.51, 95% IC [0.34 - 0.77], p < 0.05). En términos de proporciones, quienes presentaron una RLM > 2.40 previo a la cirugía por CC tuvieron 13.3% de mortalidad frente a 24.72% en el resto, y una recurrencia del 13.70% frente al 23.73% de la cohorte general.

Estos resultados son congruentes con el estudio de Kozak et al.¹⁵⁶ en el que incluyeron 129 pacientes con CCR, donde una RLM < 2.6 se asoció con mayor supervivencia (HR = 0.27, IC95% [0.106 - 0.680], p = 0.006) y SLE (HR = 0.33, IC95% 0.113 - 0.929, p = 0.036). En esa muestra, solo el 8.5% presentaba cáncer de recto.

Por su parte, Chan et al.³⁰⁶ estudiaron 1623 pacientes con CCR resecable, de los cuales el 25.2% tenía CR; hallaron que una RLM < 2.38 predice mejor supervivencia (HR = 0.569, IC95% [0.478 - 0.677], p < 0.001), independientemente del estatus MMR o mutación BRAF.

Akgul et al.³¹⁹ no encontraron asociación con la supervivencia, aunque su muestra fue de 183 pacientes y no especificaron cuántos tenían cáncer de recto. En su cohorte, la supervivencia a 5 años fue del 61%, un dato que difiere del 75.28% observado en la nuestra.

En la misma línea, Ying et al.³²⁰ evaluaron 1533 pacientes con CCR estadios II y III (aproximadamente la mitad con cáncer de recto) y concluyeron que la RLM es un predictor de recurrencia (HR = 0.772, IC95% [0.600 - 0.993], p = 0.044).

El análisis más amplio es el de Tan et al.²²⁸ que incluyó 15 estudios retrospectivos con un total de 11783 pacientes. Este metaanálisis concluye que una RLM elevada se asocia con una mejor supervivencia (HR = 0.57, IC95% [0.52 - 0.62], p < 0.001) y SLE (HR = 0.77, IC95% [0.70 - 0.84], p < 0.001). Cabe destacar que este metaanálisis comprende tanto CC como CR, y que 7 de los 15 estudios se centran en pacientes con CCR estadio IV, lo cual puede influir en la extrapolación de los resultados a estadios más tempranos.

El único trabajo que incluye exclusivamente pacientes con CC es el de Stotz et al.,³⁰² realizado en 372 sujetos con estadios II y III. En su análisis multivariable, una RLM elevada fue un factor pronóstico independiente de supervivencia en CC (HR = 0.47, IC95% [0.29–0.76], p = 0.002). Respecto al tiempo hasta la recurrencia, fue significativo solo en estadio III (HR = 0.40, IC95% [0.22–0.72], p = 0.002) mas no en el estadio II (HR = 0.40, 95%CI [0.28–1.66], p = 0.397).

6.5.4. SUBANÁLISIS DE LA RLM POR LOCALIZACIÓN (COLON DERECHO VS COLON IZQUIERDO)

En los pacientes con cáncer de colon derecho, hallamos que una RLM > 2.04 se asocia con una menor mortalidad (OR = 0.41, IC 95% [0.24 - 0.71], p = 0.0015), reflejada en una tasa de mortalidad del 14.41% versus 29.1% en quienes presentaron una RLM ≤ 2.40. No hubo asociación significativa con la recurrencia en CCD.

En cáncer de colon izquierdo, la RLM se asoció de forma estadísticamente significativa con la mortalidad (OR = 0.45, IC 95% [0.26 - 0.79], p = 0.0052) y la recurrencia (OR = 0.44, 95% IC [0.25 - 0.78], p = 0.0045). Los pacientes con una RLM > 2.40 mostraron menor mortalidad (10.6% vs 20.9%) y menor recurrencia (9.59% vs 19.43%).

Pocos estudios han analizado al CC según localización. Gawinski et al.²⁶⁵ realizaron un análisis retrospectivo en 87 pacientes con CCR izquierdo localmente avanzado. Reportaron mejor supervivencia con RLM > 2.6 (p < 0.001).

Guo et al.,²⁰ por su parte, examinaron 339 pacientes con CCR estadios I a III (125 CCD y 214 CCI, aunque en este último se incluyó cáncer de recto). A diferencia de nuestro estudio, encontraron que una RLM < 3.5 se asocia a mejor supervivencia (HR = 2.08, IC95% [1.11 -

3.89], $p = 0.22$) y recurrencia (HR = 2.16, IC95% [1.11 - 4.20], $p = 0.24$) solo en el CCD, sin hallar correlación con el CCI.

6.5.5. CONCLUSIONES SOBRE RLM

Nuestros resultados, coherentes con evidencia previa, sugieren que una RLM elevada podría funcionar como un marcador protector en la evaluación del riesgo de mortalidad y recurrencia a largo plazo en pacientes con cáncer de colon. El análisis por localización indica que este efecto protector resulta particularmente notable en el colon izquierdo, donde se asocia de manera significativa tanto con la supervivencia como con la recurrencia.

No obstante, en colon derecho, si bien la RLM también se relaciona con menor mortalidad, no se observó su influencia sobre la recurrencia.

Por último, aunque los hallazgos convergen con numerosos estudios retrospectivos y algunos metaanálisis recientes (por ejemplo, Tan et al.²²⁸), son necesarios ensayos prospectivos multicéntricos con diseños homogéneos para confirmar la utilidad clínica de la RLM como biomarcador pronóstico en el manejo del cáncer de colon. De modo particular, resultad de interés ahondar en su comportamiento diferencial según la localización anatómica del tumor, dadas las diferencias biológicas y clínicas que presentan el colon derecho y el izquierdo.

6.6. RPL COMO FACTOR PREDICTIVO DE PRONÓSTICO

El RPL empezó a ser estudiado como potencial factor predictor de pronóstico en cáncer de páncreas y esófago. En el año 2000, Yamaguchi et al.³²¹ observaron que el recuento de linfocitos en sangre periférica de los pacientes con cáncer de páncreas resecable es un factor pronóstico independiente a corto y largo plazo. Fogar et al.³²² también encontraron linfopenia en pacientes con cáncer de páncreas avanzado, aunque solo analizaron 23 pacientes. Por otro lado, Scharwz et al.³²³ estudiaron 49 pacientes y reportaron que un recuento plaquetario $< 300 \times 10^9/L$ se asociaba a menor supervivencia (13 meses vs 33 meses, $p = 0.002$) y SLE (11 meses vs 29 meses, $p = 0.002$) tras la resección de un carcinoma ampular. Otros grupos encontraron que un recuento plaquetario alto está asociado con peor supervivencia en cáncer de páncreas³²⁴ y esófago.³²⁵

Posteriormente, Smith et al.³²⁶ al ver que los linfocitos y las plaquetas estaban relacionados con el pronóstico del cáncer de páncreas, y que la ratio entre neutrófilos/linfocitos estaba

demostrando utilidad en el CCR, estudiaron la ratio entre plaquetas/linfocitos. Analizaron 110 casos de adenocarcinoma ductal de páncreas y encontraron que la RPL preoperatoria se asocia a supervivencia: los pacientes con una RPL < 150 presentaron una supervivencia de 19.7 meses, entre 151 y 300 tuvieron 13.7 meses, y ≥ 300 tuvieron 5.8 meses ($p < 0.001$).

No cabe duda de que el estado inmunitario del huésped influye en la evolución de los tumores. Un estado de linfopenia proporciona un ambiente adecuado para el crecimiento tumoral.^{92,96,97} Por otro lado, no hay metástasis sin plaquetas.^{238–240} Sabiendo esto, al evaluar la proporción entre plaquetas y linfocitos, veremos que cuando el número es mayor (más plaquetas que linfocitos), peor será el pronóstico. Claro que esto se puede ver afectado por la estirpe tumoral. Es por eso por lo que estas ratios tienen que ser validadas en un tumor en concreto.

La primera referencia de la RPL en CC aparece en el 2012, cuando Kwon et al.²⁹¹ realizaron un estudio retrospectivo con 200 pacientes intervenidos por CCR, y compararon la RNL y la RPL como predictores de supervivencia a 5 años. La RNL se asoció a supervivencia en el análisis univariado, pero perdió la significancia estadística en el multivariado. Las curvas de Kaplan-Meier mostraron una peor supervivencia en pacientes con una RPL > 300 ($p = 0.001$). La RPL, estadio TNM y el CEA fueron predictores independientes de supervivencia a 5 años en el análisis multivariado. Además, una mayor RPL se asoció significativamente a una mayor ratio de ganglios positivos ($p = 0.006$).

Desde entonces se han hecho varios estudios intentando validar la utilidad de la RPL para predecir la supervivencia del CCR. Sin embargo, todos los estudios mencionados incluyen muestras de pacientes con CC y CR, así como diversos estadios.

6.6.1. RELACIÓN DE LA RPL CON LAS VARIABLES DESCRIPTIVAS DE LA MUESTRA

Luego de realizar el análisis descriptivo, encontramos que la RPL fue más alta de manera significativa en pacientes con sexo femenino ($p < 0.001$). La asociación de una RPL alta en mujeres ha sido descrita también por Szkandera et al.³²⁷ tras analizar 372 pacientes con CC en estadios II y III. Encontraron que una RPL > 176 se asocia significativamente a mujeres ($p = 0.014$). Sin embargo, la mayoría de los estudios no describen que la RPL se asocie con el sexo, como son los de Kwon et al.²⁹¹ ($p = 0.49$), Ozawa et al.⁶⁵ ($p = 0.051$), Bailón-Cuadrado et al.²³⁷ ($p = 0.485$) y Turhan et al.³²⁸ ($p = 0.932$). Song et al.³²⁹ por el contrario, encontraron que la RPL es más baja en mujeres ($p < 0.001$),

En segundo lugar, encontramos que la RPL media es más alta de manera significativa en pacientes con índice ASA III y IV que con ASA I y II ($p = 0.039$). Al igual que para los otros dos marcadores de este estudio, esta es una variable que no se describe en la literatura previa. De la misma manera, la presencia de linfocitos intratumorales no es una variable descrita previamente en los estudios de RPL. Nosotros encontramos que una infiltración moderada se asocia a valores más altos de RPL de manera significativa ($p = 0.025$).

En tercer lugar, observamos que un tamaño tumoral mayor a 5 cm se asocia a una RPL media más alta ($p < 0.001$). Este resultado está respaldado por el estudio de Ozawa et al.,⁶⁵ donde analizaron 234 pacientes con CCR estadio II encontrando que una RPL alta se asocia a tumores ≥ 5 cm ($p < 0.001$). Hu et al.³³⁰ encontraron la misma asociación, describiendo que los tumores < 5 cm presentaban una RPL media de 140.48 versus un 185.92 de los tumores ≥ 5 cm ($p = 0$). Kwon et al.²⁹¹ analizaron 200 pacientes con CCR sin encontraron relación de la RPL con el tamaño tumoral ($p = 0.248$).

En cuarto lugar, encontramos una RPL más alta en tumores localizados en colon derecho ($p = 0.01$). No muchos estudios analizan la relación de la localización (colon derecho frente a izquierdo) con la RPL. Ozawa et al.,⁶⁵ en su estudio con 234 pacientes en estadio II de CCR (22% con cáncer de recto), no encontraron asociación con la localización ($p = 0.238$). Por otro lado, Acikgoz et al.,³³¹ analizando 229 pacientes con CCR metastásico, encontraron que los tumores de colon derecho presentan una RPL > 196.5 con más frecuencia que los de colon izquierdo ($p = 0.012$).

En quinto lugar, observamos que, a mayor estadio T, la RPL media es más alta. Así, los tumores con estadio T3-T4 presentaron una RPL media de 180-197 frente a los tumores con estadio T1-T2 que presentaron una RPL media de 139-172 ($p < 0.001$). Estos resultados son similares a los del estudio prospectivo de Ramesh et al.,²⁸⁹ mencionado anteriormente en la discusión del RNL, donde analizaron 90 pacientes con CC encontrando diferencias significativas entre el RPL y el estadio T ($p = 0.008$). Tras el análisis con curvas ROC, una RPL > 143.73 indicaba un estadio T avanzado (T1s+T1+T2 vs T3+T4, $p = 0.012$). Szkandera et al.³²⁷ describen que una RPL > 176 se asocia a tumores con mayor estadio T ($p = 0.047$). Hu et al.,³³⁰ observaron que los tumores T1+T2 presentan una RPL media menor que los tumores T3+T4 ($p = 0.001$). En contraste, Kwon et al.²⁹¹ y Bailón-Cuadrado et al.²³⁷ no encontraron asociación de la RPL con el estadio T ($p = 0.279$ y $p = 0.091$ respectivamente).

Por último, en cuanto a la relación de la RPL con el estadio TNM, observamos una RPL media más baja en el estadio I que en el IIA, y a su vez esta es más baja que en los estadios

IIB + C y III ($p < 0.001$). Estos resultados están respaldados por estudios previos. Bailón-Cuadrado et al.²³⁷ analizaron 201 pacientes con CC estadios I al IV, encontrando que la RPL es mayor a 153 con más frecuencia según aumenta el estadio ($p = 0.035$). Describen un 24% de pacientes con RPL alta en estadio I frente a un 63.6% en estadio IV. Asimismo, Hu et al.³³⁰ encontraron que los pacientes con estadios I+II presentaban una RPL media de 145.67 frente a un 165.41 de los pacientes con estadios III+IV ($p = 0.027$). En contraste, Turhan et al.³²⁸ no encontraron asociación de la RPL con el estadio TNM ($p = 0.099$). Sin embargo, en este último estudio 105 de los 198 pacientes presentaban cáncer de recto. Kwon et al.²⁹¹ tampoco encontraron asociación de la RPL con el estadio TNM ($p = 0.185$).

En cuanto a resultados positivos en nuestro estudio que no están respaldados por literatura previa, tenemos que los tumores pobremente diferenciados o G3 presentan una RPL media más alta ($p = 0.042$). Kwon et al.²⁹¹ no encontraron asociación de la RPL con el grado de diferenciación tumoral ($p = 0.157$). Tampoco Ozawa et al.⁶⁵ ($p = 0.08$), Ramesh et al.²⁸⁹ ($p = 0.23$) ni Turhan et al.³²⁸ ($p = 0.285$).

De la misma manera, nosotros encontramos que la presencia de invasión linfovascular se asocia a una RPL media mayor ($p < 0.001$). Kwon et al.²⁹¹ y Ramesh et al.²⁸⁹ no encontraron esta asociación ($p = 0.963$ y $p = 0.43$ respectivamente). Ozawa et al.⁶⁵ analizaron la invasión linfática y venosa por separado, sin encontrar asociación con la RPL ($p = 0.322$ y $p = 0.075$ respectivamente).

Respecto a los resultados negativos en nuestro análisis descriptivo, no encontramos asociación con el estadio N. Es decir, la RPL no se asocia al número de ganglios invadidos por tumor ($p = 0.088$). Esto es similar a lo descrito en estudios como el de Ramesh et al.²⁸⁹ ($p = 0.44$), Kwon et al.²⁹¹ ($p = 0.234$), Bailón-Cuadrado et al.²³⁷ ($p = 0.682$) y Hu et al.³³⁰ ($p = 0.598$). Catal et al.²³⁵ realizaron un estudio observacional prospectivo analizando 171 pacientes intervenidos de CCR para determinar si el RPL predice la metástasis ganglionar. Encontraron que un recuento total de plaquetas > 321.5 se asocia a metástasis ganglionar con una sensibilidad de 63.7% y una especificidad de 68.6%, y un RPL > 155.81 se asocia a metástasis ganglionar con una sensibilidad de 70% y una especificidad de 41%.

En segundo lugar, no encontramos asociación de los valores de RPL con el nivel de CEA ($p = 0.25$). Kwon et al.²⁹¹ al igual que nosotros, no encontraron asociación de la RPL con el CEA ($p = 0.259$). Por otro lado, Bailón-Cuadrado et al.²³⁷ sí encontraron asociación entre CEA > 5 y una RPL > 153 ($p < 0.001$).

En tercer lugar, no encontramos relación entre la RPL y la invasión perineural ($p = 0.3$), al igual que Ramesh et al.²⁸⁹ ($p = 0.07$).

En cuarto lugar, no encontramos asociación de la RPL con el número de ganglios linfáticos resecados ($p = 0.2$). Dolan et al.³³² analizaron 896 pacientes con CC sin encontrar relación entre el número de ganglios linfáticos resecados y la RPL. Ozawa et al.⁶⁵ y Bailón-Cuadrado et al.²³⁷ tampoco encontraron relación con el número de ganglios linfáticos resecados ($p = 0.565$ y $p = 0.123$ respectivamente).

En quinto lugar, tampoco encontramos asociación de la RPL con la adyuvancia ($p = 0.09$), similar a lo reportado por Bailón-Cuadrado et al.²³⁷ ($p = 0.717$).

Por último, no encontramos que la RPL esté asociada de manera significativa con la técnica quirúrgica empleada ($p = 0.2$) y la IMS ($p = 0.449$). Estas son variables que no han sido analizadas respecto a la RPL.

6.6.2. RPL COMO PREDICTOR DE COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

Las plaquetas actúan como mediadores de la respuesta inflamatoria y la inmunidad innata, mediante la liberación de gránulos que contienen citoquinas y quimiocinas (como la IL-1). Estas moléculas promueven la activación y movilización de monocitos, neutrófilos y linfocitos. En sepsis, las plaquetas pueden intensificar la respuesta inflamatoria.³³³ Esto nos lleva a la hipótesis de que el recuento plaquetario, así como el leucocitario, será un factor importante en el desarrollo de infecciones postoperatorias.

Hay pocos estudios del RPL como predictor de complicaciones postoperatorias. Ha sido estudiado en cirugía de aneurisma de aorta abdominal infrarrenal por Lareyre et al.³³⁴ analizando de manera retrospectiva los primeros 30 días postoperatorios de 224 pacientes. Las complicaciones recogidas fueron vasculares, neurológicas, respiratorias y fallo renal agudo. Encontraron que una RPL en valores extremos, menor a 91.5 y mayor a 163.3, se asocia a un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias ($p = 0.0478$).

También se ha estudiado en el postoperatorio de cirugía de bypass coronario por Raeisi et al.³³⁵ Analizaron a 280 pacientes y los dividieron según el sangrado intraoperatorio. Concluyeron que la RPL no puede predecir el fallo renal agudo postoperatorio.

En cáncer gástrico, Inaoka et al.³³⁶ observaron en 322 pacientes que puede predecir complicaciones tras gastrectomía. Las complicaciones estudiadas fueron fuga de líquido pancreático, absceso intraabdominal y obstrucción intestinal, siempre que fueran de un grado

II o más de la clasificación Clavien-Dindo. A diferencia de nosotros, calcularon la ratio dividiendo recuento total de linfocitos/recuento total de plaquetas. El punto de corte para predecir complicaciones postoperatorias fue 0.71. Concluyeron que esta ratio es un factor de riesgo independiente de complicaciones postoperatorias (OR = 3.32, IC95% 1.82-6.25, $p < 0.001$). Mungan et al.³³⁷ también estudiaron la ratio linfocitos/plaquetas como predictor de complicaciones tras gastrectomía por cáncer gástrico en 292 pacientes. Incluyeron la fuga anastomótica y otras complicaciones (cardíacas, respiratorias, infecciosas y renales). Encontraron que una ratio > 0.55 se asocia a mayor probabilidad de fuga anastomótica ($p = 0.006$) y otras complicaciones ($p = 0.008$), así como las complicaciones Clavien-Dindo ≥ 3 ($p = 0.012$).

En cáncer de esófago, Zhao et al.³³⁸ analizaron los valores de la RPL en 104 pacientes mayores de 65 años tras cirugía por cáncer de esófago. Reportan que el aumento postoperatorio de la RPL se asocia de manera significativa con el desarrollo de deterioro cognitivo ($p < 0.05$).

En CCR, la mayoría de los estudios se centran en el papel de la RPL como predictor de mortalidad y recurrencia. Encontramos pocos estudios que hagan referencia al papel que tiene como predictor de complicaciones postoperatorias. Shevchenko et al.³³⁹ analizaron las complicaciones postoperatorias de 200 pacientes tras dividirlos en pacientes con cirugía electiva y cirugía urgente. La RPL no difería de manera significativa entre los grupos ($p = 0.471$). Encontraron que, en los pacientes operados de manera electiva, la RPL preoperatoria y del primer día postoperatorio se correlacionan con la estancia hospitalaria ($p < 0.001$ y $p < 0.001$ respectivamente) y reintervención ($p < 0.01$ y $p = 0.002$ respectivamente). Las causas de reintervención fueron fuga anastomótica, evisceración, sangrado, obstrucción intestinal, necrosis de la colostomía y colecistitis aguda. Además, la RPL del primer día postoperatorio se correlacionaba de manera significativa con complicaciones grado 3 o más de la clasificación Clavien-Dindo ($p 0.04$).

Paliogiannis et al.²⁹³ estudiaron la capacidad de la RLP para predecir fuga anastomótica (FA) tras resección de CCR. Analizaron de manera retrospectiva 1432 pacientes, de los cuales 106 presentaron FA. La RPL presentó diferencias significativas entre los pacientes con y sin FA en el preoperatorio ($p = 0.038$), al primer día postoperatorio ($p = 0.0009$) y al cuarto día postoperatorio ($p < 0.0001$). Al hacer las curvas ROC, el punto de corte fue de 217, con una sensibilidad del 74.5% y una especificidad del 49.9%.

En nuestro estudio, después de realizar el análisis univariable, al igual que en la RLM, solo encontramos asociación con el grupo de "otras complicaciones", y tras analizar por localización, tampoco encontramos que la RPL sea predictor de complicaciones.

Nuestro estudio difiere de los otros en que es multicéntrico y la muestra es homogénea, al solo incluir pacientes con CC y sin metástasis. Tampoco incluimos pacientes con cirugías urgentes, que presentan más complicaciones y tienen alteraciones en los niveles de plaquetas y linfocitos. Por eso, podemos concluir que la RPL no es un buen factor para tener en cuenta para predecir complicaciones postoperatorias.

6.6.3. RPL COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD Y RECURRENCIA

El papel de las plaquetas y los linfocitos ha sido investigado en distintos tumores para evaluar tanto su capacidad pronóstica como su posible uso terapéutico, como puede ser la utilidad de los antiagregantes para prevenir metástasis. Siguiendo esta línea, se ha estudiado la utilidad de la relación de las plaquetas con los linfocitos (RPL) en diversos tipos de cáncer para predecir la mortalidad y la recurrencia.

En cáncer de próstata, el metaanálisis de Wang et al.³⁴⁰ incluyendo 6 estudios demostró que una RPL elevada puede predecir supervivencia y SLE. En cáncer de ovario, Tian et al.³⁴¹ analizaron 11 estudios, encontrando que una RPL elevada se asocia a peor supervivencia (HR = 1.48, IC95% [1.24-1.76], $p < 0.001$) y SLE (HR = 1.38, IC95% [1.17-1.63], $p < 0.001$). En cáncer de vía biliar, Zhou et al.³⁴² en su metaanálisis con 11 estudios, reportaron que una RPL alta se asocia a peor supervivencia (HR = 1.59, IC95% [1.42-1.78], $p < 0.001$) y SLE (HR = 1.53, IC95% [1.16-2.00], $p = 0.002$). En cáncer de mama, Guo et al.³⁴³ analizaron 28 estudios encontrando lo mismo; una RPL alta se asocia a peor supervivencia (HR = 1.32, IC95% [1.11-1.57], $p = 0.002$) y SLE (HR = 1.43, IC95% [1.09-1.86], $p = 0.009$). En cáncer de recto, Ward et al.³⁴⁴ analizaron de manera prospectiva 146 pacientes, observando que una RPL > 203.6 previo al tratamiento neoadyuvante se asocia a peor supervivencia a 5 años ($p < 0.001$).

En nuestro estudio, tras el análisis descriptivo de las variables independientes con la mortalidad y la recurrencia, realizamos un análisis con curvas ROC para la RPL, donde establecimos el punto de corte en 145.16. Este es un valor que difiere con frecuencia entre las series publicadas:

- Ozawa et al.⁶⁵ examinaron una cohorte de 234 pacientes con CCR estadio II, estableciendo el punto de corte de la RPL en 25.4 para predecir supervivencia y SLE ($p = 0.011$ y $p = 0.002$ respectivamente). Este es el valor más bajo reportado.
- Lu et al.³⁴⁵ en su serie de 1845 pacientes, establecieron el punto de corte en 130, encontrando relación con la supervivencia (HR = 1.356, IC95% [1.117–1.647], $p = 0.002$).
- Li et al.¹⁷³ en su estudio con 312 pacientes de CCR estadio I a III, reportan que una RPL menor a 260 se asocia a una mejor supervivencia (HR = 0.446, IC95% [0.229 - 0.870], $p = 0.018$).
- Dolan et al.³⁴⁶ analizaron 801 pacientes con CCR estadios I a IV, estableciendo el punto de corte en 150, aunque no encontraron asociación con la supervivencia ($p = 0.166$).
- Ying et al.²⁹⁷ con una cohorte de 205 pacientes con CCR establecieron el punto de corte en 176, pero tampoco encontraron relación con la supervivencia ($p = 0.501$) ni con la SLE ($p = 0.341$).

Esta variabilidad en los valores de la RPL es una de las principales críticas acerca de la utilidad pronóstica de la RPL en el CC.

En nuestro estudio, tras establecer el punto de corte de 145.16 mediante curvas ROC, se llevaron a cabo análisis univariantes y, posteriormente, regresiones logísticas. En el análisis multivariable general, una RPL > 145.16 se asoció de forma independiente con un aumento en la mortalidad (OR = 1.50, IC95% [1.03-2.20], $p = 0.0354$) y en la recurrencia (OR = 1.56, IC95% [1.06-2.23], $p = 0.0252$).

Estos resultados coinciden con los de Kwon et al.,²⁹¹ quienes reportaron que una mayor RPL está asociado a una peor supervivencia a 5 años, siendo de 59% si el RPL es de 150 a 300, y de 53.9% si el RPL es > 300 ($p = 0.001$), aunque no examinaron la recurrencia.

El estudio más amplio realizado hasta la fecha, el de You et al.²⁶⁷ que incluyeron de manera retrospectiva a 1314 pacientes intervenidos de CCR, encontró que una RPL alta es un factor de riesgo independiente de supervivencia ($p = 0.034$), respaldando los resultados encontrados en nuestro caso. El RPL permaneció como un factor predictor de supervivencia incluso al variar el corte entre 150, 185 y 220. Sin embargo, el análisis multivariable no mostró asociación con recurrencia ($p = 0.075$).

Tan et al.³⁰⁹ llevaron a cabo un metaanálisis 15 estudios, en CCR, con 3991 pacientes. Concluyeron que una RPL elevada se asocia con menor supervivencia ($p \leq 0.001$, pooled HR 1.53, 95% CI 1.24-1.89) y una mayor recurrencia ($p = 0.023$, pooled HR 1.68, 95% CI 1.07-

2.62). Pese a ello, tras un análisis de sensibilidad, la asociación con la recurrencia dejó de ser significativa, probablemente debido al número limitado de estudios que evaluaron dicho desenlace (solo 8 de los estudios incluidos) y a la heterogeneidad reconocida por los autores.

Lu et al.³⁴⁵ analizaron una cohorte de 1845 pacientes con CCR, encontrando que la RPL > 130 se asocia a peor supervivencia (HR = 1.356, IC95% [1.117 – 1.647], p = 0.002) y supervivencia específica de la enfermedad (HR = 1.364, IC95% [1.111 – 1.675], p = 0.003), sin analizar la recurrencia. A diferencia de nuestro estudio, el 58% de la cohorte tenía cáncer de recto y un 2.3% presentaban un estadio IV.

Ozawa et al.⁶⁵ analizaron pacientes con CCR estadio II, encontrando que la PLR es un factor pronóstico independiente tanto para la supervivencia global (HR = 3.61, IC95 % [1.08 – 12.64], p = 0.038) como para la supervivencia libre de enfermedad (HR = 2.65, IC95 % [1.26–5.45]; p = 0.011). Por su parte, Bailón-Cuadrado et al.²³⁷ confirmaron resultados similares en pacientes con cáncer de colon sometidos a cirugía con intención curativa, excluyendo cáncer de recto, pero incluyendo pacientes con metástasis hepáticas resecadas en el mismo acto. Reportan una peor supervivencia en pacientes con RPL > 153 (HR = 2.11, IC95% [1.22 – 3.66], p = 0.008) y peor SLE (HR = 1.99, IC95% [1.19 – 3.34], p = 0.009).

Por otro lado, a pesar de que mucha de la literatura respalda nuestros resultados, hay estudios que no encuentran asociación de la RPL con el pronóstico del CCR:

- Dolan et al.³⁴⁶ en su análisis de 801 pacientes con CC estadios I al IV, no encontraron relación de la RPL con la supervivencia (p = 0.166). Dicho estudio no analizó la recurrencia, pero sí la supervivencia específica para cáncer, con la que tampoco encontraron relación (p = 0.141).

- Song et al.³²⁹ estudiaron una cohorte de 1744 pacientes con CCR, siendo el 57.6% CR, estadios I al IV, sin encontrar asociación con la supervivencia (p = 0.239) ni con la supervivencia específica para cáncer (p = 0.160).

- Ying et al.²⁹⁷ analizaron 205 pacientes con CCR, estadios I al III al igual que nosotros, pero 52.2% de la muestra era CR, sin encontrar relación con la supervivencia (p = 0.501), SLE (p = 0.341) ni supervivencia específica para cáncer (p = 0.513).

En resumen, la literatura muestra resultados muy dispersos, pero cuando las poblaciones estudiadas excluyen pacientes con CR o estadio IV, la RPL tiende a asociarse con peor pronóstico, como lo demuestran los datos de Bailón-Cuadrado et al.²³⁷ y Ozawa et al.⁶⁵ Otro factor relevante es la amplia variabilidad de los puntos de corte, lo cual dificulta la

estandarización de la RPL como marcador pronóstico. En nuestro caso, presentamos una cohorte multicéntrica relativamente homogénea y de tamaño importante, por lo que el punto de corte de 145.16 propuesto podría validarse en futuros estudios prospectivos de características similares.

6.6.4. SUBANÁLISIS DE RPL POR LOCALIZACIÓN (COLON DERECHO VS COLON IZQUIERDO)

En cuanto a mortalidad, el análisis univariable mostró una asociación de la RPL con el colon derecho ($p = 0.0048$) sin embargo no con el colon izquierdo ($p = 0.0901$). Tras realizar el análisis multivariable para colon derecho, encontramos que la RPL perdió significancia estadística ($p = 0.0881$).

En cuanto a recidiva, el análisis univariable mostró una asociación de la RPL con el colon derecho ($p = 0.0041$) mas no con el colon izquierdo ($p = 0.1789$). Al igual que con la mortalidad, tras realizar el análisis multivariable la asociación dejó de ser significativa ($p = 0.1645$).

Nuestros hallazgos sugieren que, si analizamos únicamente los tumores de colon derecho o solo de colon izquierdo de manera separada, la RPL no muestra un claro valor pronóstico. Aun así, existen estudios previos que sí encuentran utilidad de la RPL según la localización. Por ejemplo, Yang et al.,³⁴⁷ buscando diferenciar la respuesta inflamatoria del colon derecho e izquierdo, analizaron una cohorte de 1846 pacientes con CC estadios I al IV. Excluyeron pacientes con cáncer de recto. Encontraron que una RPL elevada está asociada a peor supervivencia en el CCI ($HR = 1.261$, $IC95\% [1.087-1.462]$, $p = 0.002$). La RPL no demostró ser un buen predictor pronóstico en el cáncer de colon derecho ($p = 0.424$). Guo et al.²⁰ analizaron una cohorte de 339 pacientes con CCR estadios I a III, indicando que una $RPL \geq 145$ sea predictor de peor supervivencia tanto en CCD ($HR = 2.73$, $IC95\% [1.28 - 5.83]$, $p = 0.010$) como en CCI ($HR = 2.69$, $IC95\% [1.57 - 4.62]$, $p < 0.001$), así como es un predictor de peor recurrencia en CCD ($HR = 2.43$, $IC95\% [1.09 - 5.42]$, $p = 0.030$) y CCI ($HR = 2.84$, $IC95\% [1.57 - 5.15]$, $p = 0.001$). Por otro lado, Gawinski et al.²⁶⁵ analizando 87 pacientes con CCR solamente de lado izquierdo localmente avanzado, no encontraron asociación entre la RPL y la supervivencia ($p = 0.095$).

Los estudios con cohortes amplias que analicen específicamente el valor pronóstico de estos marcadores en el CCD y el CCI son limitados. Ejemplos como el de Yang et al.³⁴⁷, con una muestra de 1846 pacientes, son excepcionales. En nuestro caso, aunque se realizó un análisis

por localización tumoral, este no constituía el objetivo principal del estudio. Por tanto, es posible que algunos de los hallazgos no hayan alcanzado significación estadística debido al tamaño muestral relativamente reducido al subdividir los pacientes por localización. Esto subraya la necesidad de futuros estudios diseñados específicamente para evaluar estas diferencias con una potencia estadística adecuada.

6.6.5. CONCLUSIONES SOBRE RPL

Nuestro análisis muestra que la RPL no es un buen predictor de complicaciones postoperatorias en CC. Sí evidenciamos en la serie global que una $RPL > 145.16$ se asocia de manera independiente con un mayor riesgo de mortalidad y recurrencia. Al realizar el subanálisis según la localización, la RPL perdió significancia estadística, por lo que se precisan estudios adicionales con muestras homogéneas y estratificación tumoral para confirmar su utilidad.

La heterogeneidad en los puntos de corte y la inclusión de pacientes con distintos estadios y localizaciones hacen que la RPL aun no esté estandarizada como marcador pronóstico universal.

Futuros estudios prospectivos, con diseño metodológico uniforme y agrupación más precisa según estadio y localización, podrían brindar mayor evidencia sobre el valor de la RPL en la práctica clínica.

6.7. RELEVANCIA CLÍNICA DE NUESTRO ESTUDIO

Los resultados de este estudio tienen implicaciones clínicas importantes en el manejo del cáncer de colon. En primer lugar, se trata de una de las series más amplias publicadas hasta la fecha en este campo, con una muestra representativa de más de 800 pacientes y un diseño multicéntrico que aporta solidez y validez externa a los hallazgos. Además, se ha realizado un seguimiento prolongado, con una media de 7 años, lo que permite evaluar de manera robusta variables como la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad y la recurrencia.

El valor clínico de los marcadores hematológicos evaluados (RNL, RLM y RPL) radica en que son accesibles, económicos y se obtienen de forma rutinaria a partir de una analítica básica, sin necesidad de pruebas adicionales. El hecho de que se hayan asociado significativamente con complicaciones postoperatorias, recurrencia y mortalidad global

sugiere que podrían convertirse en herramientas útiles para la estratificación del riesgo preoperatorio, contribuyendo a una toma de decisiones terapéuticas más individualizada.

En particular, la asociación encontrada entre la RNL y la fuga anastomótica, una de las complicaciones más graves en cirugía colorrectal, plantea la posibilidad de incorporar este marcador al protocolo de evaluación prequirúrgica, especialmente en tumores de colon izquierdo, donde se halló una asociación estadísticamente significativa en el análisis multivariable. Cabe destacar que esta asociación se identificó a pesar de que solo un 5.59% de los pacientes de la muestra presentaron fístula postoperatoria, lo que refuerza su posible valor clínico. No obstante, estos resultados deben ser interpretados con cautela y requieren validación en estudios específicamente diseñados para evaluar esta complicación, con un cálculo muestral ajustado a esta complicación.

Asimismo, este trabajo es uno de los pocos que diferencia entre tumores de colon derecho e izquierdo, aspecto de gran relevancia clínica debido a las diferencias embriológicas, moleculares y terapéuticas entre ambas localizaciones. Esta distinción permitió identificar variaciones en la utilidad pronóstica de los marcadores en función de la localización tumoral, lo que refuerza la idea de que el cáncer de colon no debe abordarse como una entidad homogénea.

También es destacable la decisión metodológica de separar el estadio II en subgrupos IIA y IIB/IIC, ya que este enfoque permite una evaluación más precisa del beneficio potencial de la quimioterapia adyuvante, dada la distinta indicación terapéutica entre ellos. Esta clasificación, poco frecuente en la literatura, añade valor clínico al análisis de los resultados oncológicos.

Finalmente, la propuesta de utilizar marcadores como la RNL en modelos predictivos multivariantes podría ser la base para futuras herramientas clínicas que permitan mejorar la selección de tratamientos adyuvantes y optimizar el seguimiento de los pacientes. El presente estudio sienta así las bases para el desarrollo de estrategias de medicina personalizada basadas en biomarcadores hematológicos fácilmente disponibles.

7. CONCLUSIONES

1. La RNL predice fuga anastomótica postoperatoria en los estadios I-III del cáncer de colon. La RLM y RPL no predicen complicaciones postoperatorias.
2. En los estadios I-III del cáncer de colon, una $RNL > 3.09$, $RLM < 2.40$ y $RPL > 145.16$ preoperatorios se asocian con mayor riesgo de recurrencia de enfermedad.
3. En los estadios I-III del cáncer de colon, una $RNL > 3.09$, $RLM < 2.40$ y $RPL > 145.16$ preoperatorios se asocian con mayor riesgo de mortalidad.
4. Existen diferencias cuando se analizan los marcadores por localización en los estadios I-III del adenocarcinoma de colon.
 - a) En el colon izquierdo, en los estadios I-III del adenocarcinoma de colon, la RNL predice fuga anastomótica postoperatoria, y la RLM predice mortalidad y recurrencia.
 - b) En el colon derecho, en los estadios I-III del adenocarcinoma de colon, la RNL y RLM predicen mortalidad, pero no tienen valor pronóstico para complicaciones postoperatorias ni recurrencia.
 - c) Al analizar por localización (CD vs CI), la RPL no predice complicaciones postoperatorias, mortalidad ni recurrencia.

8. LÍNEAS DE FUTURO

Los marcadores investigados por nosotros precisan de una validación en ensayos clínicos con seguimiento a largo plazo, multicéntricos, que permitan reclutar muestra amplias y representativas. Sugerimos, además, una mejor estratificación de las muestras, diferenciando claramente a los pacientes con cáncer de recto de los de colon, y estos últimos según su localización (colon derecho e izquierdo).

En cuanto a la predicción de complicaciones postoperatorias, consideramos que la RNL podría ser un buen marcador para este fin. Sería de interés plantear estudios prospectivos que validen la RNL como un marcador pronóstico, diferenciando a los pacientes según localización.

En cuanto a la predicción de recurrencia y mortalidad, si bien nos hemos centrado en marcadores relacionados con la inflamación, la búsqueda más prometedora de marcadores pronósticos de cáncer de colon se encuentra en el ámbito genético. Sin embargo, esta es costosa y no está al alcance de todos los centros. A partir de los hallazgos de este estudio, se ha identificado que la RNL, la RLM y la RPL podrían contribuir a seleccionar que pacientes se beneficiarían de un análisis genético más complejo. Es posible que en el futuro estos marcadores no sirvan por sí solos para predecir la mortalidad, pero su uso como filtro inicial puede ayudar a enfocar los recursos disponibles hacia los pacientes con mayor riesgo. De esta manera, podríamos identificar más personas que se beneficiarían de una quimioterapia adyuvante.

Así, en estudios futuros, seleccionando pacientes solo de cáncer de colon y dentro de estos por localización (derecho o izquierdo), podrían realizarse estudios genéticos más completos, como el análisis de microARN, en pacientes que presenten una $RNL > 3.09$, una $RLM < 2.40$ o una $RPL > 145.16$. Este método de selección aumentaría la rentabilidad de los estudios genómicos, e identificaría a los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse de la quimioterapia adyuvante, reduciendo la mortalidad por cáncer de colon.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Alzahrani SM, Al Doghaither HA, Al-Ghafar AB. General insight into cancer: An overview of colorectal cancer (review). *Mol Clin Oncol.* 2021;15(6). doi:10.3892/MCO.2021.2433
2. Martín de Civetta MT, Domingo Civetta J. Carcinogénesis. *Salud Publica Mex.* 2011;53:405-414.
3. Valdespino-Gómez VM, Valdespino-Castillo VE. Iniciación y progresión del cáncer. *GAMO.* 2011;10:358-365.
4. Gerstberger S, Jiang Q, Ganesh K. Metastasis. *Cell.* 2023;186(8):1564-1579. doi:10.1016/j.cell.2023.03.003
5. Ionescu VA, Gheorghe G, Bacalbasa N, Chiotoroiu AL, Diaconu C. Colorectal Cancer: From Risk Factors to Oncogenesis. *Medicina (B Aires).* 2023;59(1649). doi:10.3390/medicina59091646
6. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). *Informe SEOM Sobre Cáncer Colorrectal 2021;* 2021. Accessed February 13, 2024. https://seom.org/images/INFORME_SEOM_2021_-_CANCER_COLORRECTAL.pdf
7. Kneis B, Wirtz S, Weber K, et al. Colon Cancer Microbiome Landscaping: Differences in Right- and Left-Sided Colon Cancer and a Tumor Microbiome-Ileal Microbiome Association. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4). doi:10.3390/ijms24043265
8. Vuik FER, Nieuwenburg SAV, Bardou M, et al. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. *Gut.* 2019;68(10):1820-1826. doi:10.1136/gutjnl-2018-317592
9. Barleben A, Mills S. Anorectal Anatomy and Physiology. *Surgical Clinics of North America.* 2010;90(1):1-15. doi:10.1016/j.suc.2009.09.001
10. Paschke S, Jafarov S, Staib L, et al. Are colon and rectal cancer two different tumor entities? A proposal to abandon the term colorectal cancer. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2577). doi:10.3390/ijms19092577
11. Kastelein AW, Vos LMC, de Jong KH, et al. Embryology, anatomy, physiology and pathophysiology of the peritoneum and the peritoneal vasculature. *Semin Cell Dev Biol.* 2019;92:27-36. doi:10.1016/j.semcdb.2018.09.007
12. Xiao Z C. 3D reconstruction of a gastrulating human embryo. *Cell.* 2024;187(11):2855-2874. doi:10.1016/j.cell.2024.03.041

13. Rossant J, Tam PPL. Early human embryonic development: Blastocyst formation to gastrulation. *Dev Cell. Cell Press.* 2022;57(2):152-165. doi:10.1016/j.devcel.2021.12.022
14. Ueno S, Yamada S, Uwabe C, Männer J, Shiraki N, Takakuwa T. The Digestive Tract and Derived Primordia Differentiate by Following a Precise Timeline in Human Embryos Between Carnegie Stages 11 and 13. *Anatomical Record.* 2016;299(4):439-449. doi:10.1002/ar.23314
15. Roa I, Meruane M. Desarrollo del aparato digestivo. *Int J Morphol.* 2012;30(4):1285-1294.
16. Kostouros A, Koliarakis I, Natsis K, Spandidos DA, Tsatsakis A, Tsiaoussis J. Large intestine embryogenesis: Molecular pathways and related disorders (Review). *Int J Mol Med.* 2020;46(1):27-57. doi:10.3892/ijmm.2020.4583
17. Mike M, Kano N. Reappraisal of the Vascular Anatomy of the Colon and Consequences for the Definition of Surgical Resection. *Dig Surg.* 2013;30:383-392. doi:10.1159/000
18. Baran B, Mert Ozupek N, Yerli Tetik N, Acar E, Bekcioglu O, Baskin Y. Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature. *Gastroenterology Res.* 2018;11(4):264-273. doi:10.14740/gr1062w
19. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology.* 15th Edition.; 2023.
20. Guo D, Li X, Xie A, et al. Differences in oncological outcomes and inflammatory biomarkers between right-sided and left-sided stage I-III colorectal adenocarcinoma. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(4):1-11. doi:10.1002/jcla.23132
21. Kwak HD, Ju JK, Lee SY, Kim CH, Kim YJ, Kim HR. Comparison of Right-side and Left-side Colon Cancers Following Laparoscopic Radical Lymphadenectomy. *Journal of Investigative Surgery.* 2021;34(2):142-147. doi:10.1080/08941939.2019.1608334
22. Hamed AB, Shuai Y, Derby J, et al. Impact of Primary Tumor Location and Genomic Alterations on Survival Following Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion for Colorectal Peritoneal Metastases. *Ann Surg Oncol.* 2023;30(7):4459-4470. doi:10.1245/s10434-023-13463-x

23. Mahadevan V. Anatomy of the caecum, appendix and colon. *Surgery (United Kingdom)*. 2020;38(1):1-6. doi:10.1016/j.mpsur.2019.10.017
24. Chan TA, Yarchoan M, Jaffee E, et al. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: Utility for the oncology clinic. *Annals of Oncology*. 2019;30(1):44-56. doi:10.1093/annonc/mdy495
25. Trautmann K, Terdiman JP, French AJ, et al. Chromosomal instability in microsatellite-unstable and stable colon cancer. *Clinical Cancer Research*. 2006;12(21):6379-6385. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-1248
26. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, et al. Prognostic survival associated with left-sided vs right-sided colon cancer a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017;3(2):211-219. doi:10.1001/jamaoncol.2016.4227
27. Benson AB, Venook AP, Adam M, et al. Colon Cancer, Version 3.2024. *Natl Compr Canc Netw*. 2024;22(2d). doi:10.6004/jnccn.2024.0029
28. Kapiteijn E, Liefers GJ, Los LC, et al. Mechanisms of oncogenesis in colon versus rectal cancer. *Journal of Pathology*. 2001;195(2):171-178. doi:10.1002/path.918
29. Ma H, Brosens LAA, Offerhaus GJA, Giardiello FM, de Leng WWJ, Montgomery EA. Pathology and genetics of hereditary colorectal cancer. *Pathology*. 2018;50(1):49-59. doi:10.1016/j.pathol.2017.09.004
30. Sinicrope FA. Lynch Syndrome–Associated Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(8):764-773. doi:10.1056/nejmcp1714533
31. Zhang T, Xu Y. Update on Surgical Management of FAP. *Clin Colon Rectal Surg*. 2023;36(6):385-390. doi:10.1055/s-0043-1767707
32. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2024. Published online 2024. Accessed July 18, 2024. https://www.seom.org/images/LAS_CIFRAS_2024.pdf
33. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020;31(10):1291-1305. doi:10.1016/j.annonc.2020.06.022
34. Yu D, Meng X, De Vos WM, Wu H, Fang X, Maiti AK. Implications of gut microbiota in complex human diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23). doi:10.3390/ijms222312661
35. Abbes S, Baldi S, Sellami H, Amedei A, Keskes L. Molecular methods for colorectal cancer screening: Progress with next-generation sequencing

- evolution. *World J Gastrointest Oncol.* 2023;15(3):425-442. doi:10.4251/wjgo.v15.i3.425
36. Scott AJ, Alexander JL, Merrifield CA, et al. International Cancer Microbiome Consortium consensus statement on the role of the human microbiome in carcinogenesis. *Gut.* 2019;68(9):1624-1632. doi:10.1136/gutjnl-2019-318556
 37. Del Vecchio F, Mastroiaco V, Di Marco A, et al. Next-generation sequencing: Recent applications to the analysis of colorectal cancer. *J Transl Med.* 2017;15(1). doi:10.1186/s12967-017-1353-y
 38. Stojanov S, Berlec A, Štrukelj B. The influence of probiotics on the firmicutes/bacteroidetes ratio in the treatment of obesity and inflammatory bowel disease. *Microorganisms.* 2020;8(11):1-16. doi:10.3390/microorganisms8111715
 39. Nuk JE, Telford JJ. Familial and hereditary colorectal cancer. *BC Medical Journal.* 2023;65(6):216-223. www.bccancer.bc.ca/screening/
 40. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and Familial Colon Cancer. *Gastroenterology.* 2010;138(6):2044-2058. doi:10.1053/j.gastro.2010.01.054
 41. Punt CJA, Koopman M, Vermeulen L. From tumour heterogeneity to advances in precision treatment of colorectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(4):235-246. doi:10.1038/nrclinonc.2016.171
 42. La Vecchia S, Sebastián C. Metabolic pathways regulating colorectal cancer initiation and progression. *Semin Cell Dev Biol.* 2020;98:63-70. doi:10.1016/j.semcdb.2019.05.018
 43. Cabrera CM, López-Nevot MA. APC e inestabilidad cromosómica en el cáncer de colon. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005;97(10):738-743.
 44. Fearon EF, Vogelstein B. A Genetic Model for Colorectal Tumorigenesis. *Cell.* 1990;61:759-767.
 45. Pino MS, Chung DC. The Chromosomal Instability Pathway in Colon Cancer. *Gastroenterology.* 2010;138(6):2059-2072. doi:10.1053/j.gastro.2009.12.065
 46. Metzker ML. Sequencing technologies - the next generation. *Nat Rev Genet.* 2010;11(1):31-46. doi:10.1038/nrg2626
 47. Schmid S, Jochum W, Padberg B, et al. How to read a next-generation sequencing report—what oncologists need to know. *ESMO Open.* 2022;7(5). doi:10.1016/j.esmoop.2022.100570

48. Haigis KM, Kendall KR, Wang Y, et al. Differential effects of oncogenic K-Ras and N-Ras on proliferation, differentiation and tumor progression in the colon. *Nat Genet.* 2008;40(5):600-608. <http://www.nature.com/naturegenetics/>. Published online at <http://www.nature.com/http://npg.nature.com/reprintsandpermissions>
49. Orton RJ, Sturm OE, Vyshemirsky V, Calder M, Gilbert DR, Kolch W. Computational modelling of the receptor-tyrosine-kinase-activated MAPK pathway. *Biochemical Journal.* 2005;392(2):249-261. doi:10.1042/BJ20050908
50. Song Y, Bi Z, Liu Y, Qin F, Wei Y, Wei X. Targeting RAS–RAF–MEK–ERK signaling pathway in human cancer: Current status in clinical trials. *Genes Dis.* 2023;10(1):76-88. doi:10.1016/j.gendis.2022.05.006
51. Müller MF, Ibrahim AEK, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Archiv.* 2016;469(2):125-134. doi:10.1007/s00428-016-1956-3
52. Nusse R, Clevers H. Wnt/ β -Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities. *Cell.* 2017;169(6):985-999. doi:10.1016/j.cell.2017.05.016
53. Malki A, Elruz RA, Gupta I, Allouch A, Vranic S, Al Moustafa AE. Molecular mechanisms of colon cancer progression and metastasis: Recent insights and advancements. *Int J Mol Sci.* 2021;22(1):1-24. doi:10.3390/ijms22010130
54. Roa I, Game A, Bizama C, Schalper K. Mutación del gen BRAF en pacientes con cánceres de colon y recto con KRAS no mutado. *Rev Med Chile.* 2014;142:55-60.
55. Herzig DO, Tsikitis VL. Molecular markers for colon diagnosis, prognosis and targeted therapy. *J Surg Oncol.* 2015;111(1):96-102. doi:10.1002/jso.23806
56. Menon G RBALS et al. Colon Cancer. [Updated 2024 Apr 20]. In: *StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan- Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470380/>*. Published online 2021.
57. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol.* 2012;3(3):153-173. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2012.030
58. Weiser MR. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(6):1454-1455. doi:10.1245/s10434-018-6462-1

59. Danielle M Hari M, Anna M Leung M, Ji-Hey Lee P, et al. AJCC-7TH Edition Staging Criteria for Colon Cancer: Do the Complex Modifications Improve Prognostic Assessment? *J Am Coll Surg.* 2013;217(2):181-190. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2013.04.018.AJCC-7
60. American Joint Committee on Cancer. Chapter 20 - Colon and Rectum. 8th ed. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. Springer, 2017.
61. American Cancer Society. Key Statistics for Colorectal Cancer. Accessed February 13, 2024. <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/about/key-statistics.html>
62. Paik JH, Ryu CG, Hwang DY. Risk factors of recurrence in TNM stage I colorectal cancer. *Ann Surg Treat Res.* 2023;104(5):281-287. doi:10.4174/astr.2023.104.5.281
63. Baxter NN, Kennedy EB, Bergsland E, et al. Adjuvant Therapy for Stage II Colon Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2021;40:892-910. doi:10.1200/JCO.21
64. Kannarkatt J, Joseph J, Kurniali PC, Al-Janadi A, Hrinczenko B. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer: A clinical dilemma. *J Oncol Pract.* 2017;13(4):233-241. doi:10.1200/JOP.2016.017210
65. Ozawa T, Ishihara S, Nishikawa T, et al. The preoperative platelet to lymphocyte ratio is a prognostic marker in patients with stage II colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30(9):1165-1171. doi:10.1007/s00384-015-2276-9
66. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The Consensus Molecular Subtypes of Colorectal Cancer. *Nat Med.* 2015;21(11):1350-1356. doi:10.7303/syn2623706
67. Yiu A, Yiu C. Biomarkers in Colorectal Cancer. *Anticancer Res.* 2016;36(3):1093-1102.
68. American Cancer Society. Colorectal Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/,
69. American Cancer Society. Colonoscopy. Accessed July 30, 2024. <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/9370.00.pdf>
70. Labalde MM, Javier Labrador F V, Golitsin AD, Pinto SG, Carlin JG, García-Parreño JJ. Tumor budding y el cáncer colorrectal. *Rev Chil Cir.* 2014;66(6):556-561.

71. Pérez-Cruz PE, Acevedo F. Escalas de estado funcional (o performance status) en cáncer. *Gastroenterol latinoam.* 2014;25(3):219-226.
72. Yeo HY, Liew AC, Chan SJ, Anwar M, Hye-Won Han C, Marra CA. Understanding Patient Preferences Regarding the Important Determinants of Breast Cancer Treatment: A Narrative Scoping Review. *Patient Prefer Adherence.* 2023;17:2679-2706. doi:10.2147/PPA.S432821
73. Rossi H, Rothenberger DA. Surgical treatment of colon cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2006;15(1):109-127. doi:10.1016/j.soc.2005.08.005
74. Weiser MR, Garcia-Aguilar J. Basic Principles of the Operative Treatment of Colorectal Cancer. In: *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract: 2 Volume Set.* Elsevier; 2019:1981-1991. doi:10.1016/B978-0-323-40232-3.00166-7
75. Ribeiro U, Oliveira Tayar D, Ribeiro RA, Andrade P, Junqueira SM. Laparoscopic vs open colorectal surgery Economic and clinical outcomes in the Brazilian healthcare. *Medicine.* 2020;99(42). doi:10.13140/RG.2.2.19603.94248
76. Pak H, Maghsoudi LH, Soltanian A, Gholami F. Surgical complications in colorectal cancer patients. *Annals of Medicine and Surgery.* 2020;55:13-18. doi:10.1016/j.amsu.2020.04.024
77. Ellis CT, Maykel JA. Defining Anastomotic Leak and the Clinical Relevance of Leaks. *Clin Colon Rectal Surg.* 2021;34(6):359-365. doi:10.1055/s-0041-1735265
78. Smith SR, Pockney P, Holmes R, et al. Biomarkers and anastomotic leakage in colorectal surgery: C-reactive protein trajectory is the gold standard. *ANZ J Surg.* 2018;88(5):440-444. doi:10.1111/ans.13937
79. Peters EG, Dekkers M, van Leeuwen-Hilbers FW, et al. Relation between postoperative ileus and anastomotic leakage after colorectal resection: a post hoc analysis of a prospective randomized controlled trial. *Colorectal Disease.* 2017;19(7):667-674. doi:10.1111/codi.13582
80. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
81. Berriós-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, et al. Centers for disease control and prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. *JAMA Surg.* 2017;152(8):784-791. doi:10.1001/jamasurg.2017.0904

82. Alkaaki A, Al-Radi OO, Khoja A, et al. Surgical site infection following abdominal surgery: A prospective cohort study. *Canadian Journal of Surgery*. 2019;62(2):111-117. doi:10.1503/cjs.004818
83. Wen J, Pan T, Yuan Y chuan, Huang Q shi, Shen J. Nomogram to predict postoperative infectious complications after surgery for colorectal cancer: a retrospective cohort study in China. *World J Surg Oncol*. 2021;19(1). doi:10.1186/s12957-021-02323-1
84. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer for the Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC). *n engl j med*. 2004;23(3):2343-2351. www.nejm.org
85. André T, De Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: Updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(35):4176-4187. doi:10.1200/JCO.2015.63.4238
86. McQuade RM, Stojanovska V, Bornstein JC, Nurgali K. Colorectal Cancer Chemotherapy: The Evolution of Treatment and New Approaches. *Curr Med Chem*. 2017;24(15):1537-1557. doi:10.2174/092986732466617011152436
87. Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2023;34(1):10-32. doi:10.1016/j.annonc.2022.10.003
88. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *The Lancet*. 2001;357:539-545. doi:10.1093/carcin/bgaa063
89. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436-444. doi:10.1038/nature07205
90. Racz JM, Cleghorn MC, Jimenez MC, et al. Predictive Ability of Blood Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in Gastrointestinal Stromal Tumors. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(7):2343-2350. doi:10.1245/s10434-014-4265-6
91. Park JH, McMillan DC, Edwards J, Horgan PG, Roxburgh CSD. Comparison of the prognostic value of measures of the tumor inflammatory cell infiltrate

- and tumor-associated stroma in patients with primary operable colorectal cancer. *Oncoimmunology*. 2016;5(3):1-9. doi:10.1080/2162402X.2015.1098801
92. Urrejola GI, Bambs CE, Espinoza MA, et al. Un índice neutrófilo/linfocito elevado se asocia a peor pronóstico en cancer de colon etapa II resecado. *Rev Med Chil*. 2013;141(5):602-608. doi:10.4067/s0034-98872013000500008
 93. Waldner MJ, Foersch S, Neurath MF. Interleukin-6 - A key regulator of colorectal cancer development. *Int J Biol Sci*. 2012;8(9):1248-1253. doi:10.7150/ijbs.4614
 94. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2005;91(3):181-184. doi:10.1002/jso.20329
 95. Wigmore SJ, MacMahon AJ, Sturgeon CM, Fearon KCH. Acute-phase protein response, survival and tumour recurrence in patients with colorectal cancer. *British Journal of Surgery*. 2001;88(2):255-260. doi:10.1046/j.1365-2168.2001.01669.x
 96. Ocanto A, Debén B, Rodríguez I, Belinchón B, Morera R. Relación entre marcadores hematológicos y la respuesta patológica completa al tratamiento neoadyuvante en cáncer de recto localmente avanzado. *Journal of negative & no positive results*. 2020;5(11):1356-1366. doi:10.19230/jonnpr.3754
 97. Svennevig JL, Lunde OC, Holter J, Bjqrgrsvik D. *Lymphoid Infiltration and Prognosis in Colorectal Carcinoma*. Vol 49.; 1984.
 98. González Silva Y, Abad Manteca L, José Fernández-Gómez M, Martín-Vallejo J, de la Red Gallego José Luis Pérez-Castrillón H, Río Horteiga Valladolid U. Utilidad del índice de comorbilidad de Charlson en personas ancianas. Concordancia con otros índices de comorbilidad. *Rev Clin Med Fam*. 2021;14(2):64-70.
 99. Gil-Bona J, Sabaté A, Miguelena Bovadilla JM, Adroer R, Koo M, Jaurrieta E. Valor de los índices de Charlson y la escala de riesgo quirúrgico en el análisis de la mortalidad operatoria. *Cir Esp*. 2010;88(3):174-179. doi:10.1016/j.ciresp.2010.05.012
 100. Lehmann KS, Klinger C, Diers J, Buhr HJ, Germer CT, Wiegering A. Safety of anastomoses in colorectal cancer surgery in octogenarians: A prospective cohort study with propensity score matching. *BJS Open*. 2021;5(6). doi:10.1093/bjsopen/zrab102

101. Ang ZH, Wong SW. Prevention of Anastomotic Leak in Colorectal Surgery: Current Knowledge and Next Steps. *Open Access Surgery*. 2024;Volume 17:11-20. doi:10.2147/oas.s429415
102. Dharap SB, Barbaniya P, Navgale S. Incidence and Risk Factors of Postoperative Complications in General Surgery Patients. *Cureus*. Published online November 1, 2022. doi:10.7759/cureus.30975
103. Mayhew D, Mendonca V, Murthy BVS. A review of ASA physical status – historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia*. 2019;74(3):373-379. doi:10.1111/anae.14569
104. Burgart LJ; KS; SC; BME; DDK; FP; FL; HKA; JJ; KAM; et al. *Protocol for the Examination of Resection Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum*.; 2020. www.cap.org/cancerprotocols.
105. Haddad TS, Lugli A, Aherne S, et al. Improving tumor budding reporting in colorectal cancer: a Delphi consensus study. *Virchows Archiv*. 2021;479:459-469. doi:10.1007/s00428-021-03059-9/Published
106. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(1):65-71. doi:10.1245/ASO.2003.03.058
107. Wells KO, Hawkins AT, Krishnamurthy DM, et al. Omission of Adjuvant Chemotherapy Is Associated with Increased Mortality in Patients with T3N0 Colon Cancer with Inadequate Lymph Node Harvest. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(1):15-21. doi:10.1097/DCR.0000000000000729
108. Yang Y, Yang Y, Yang H, et al. Adjuvant chemotherapy for stage ii colon cancer: Who really needs it. *Cancer Manag Res*. 2018;10:2509-2520. doi:10.2147/CMAR.S160886
109. Yuan H, Dong Q, An Zheng B', Hu X, Xu JB, Tu S. Lymphovascular invasion is a high risk factor for stage I/II colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(28):46565-46579. www.impactjournals.com/oncotarget/
110. Bender U, Rho YS, Barrera I, Aghajanyan S, Acoba J, Kavan P. Adjuvant therapy for stages II and III colon cancer: Risk stratification, treatment duration, and future directions. *Current Oncology*. 2019;26(S1):S43-S52. doi:10.3747/co.26.5605

111. Lee H, Yoo SY, Park IJ, et al. The Prognostic Reliability of Lymphovascular Invasion for Patients with T3N0 Colorectal Cancer in Adjuvant Chemotherapy Decision Making. *Cancers (Basel)*. 2022;14(2833). doi:10.3390/cancers14122833
112. Leijssen LGJ, Dinaux AM, Taylor MS, et al. Perineural Invasion Is a Prognostic but not a Predictive Factor in Nonmetastatic Colon Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2019;62(10):1212-1221. doi:10.1097/DCR.0000000000001450
113. Ogunwobi OO, Mahmood F, Akingboye A. Biomarkers in colorectal cancer: Current research and future prospects. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):1-20. doi:10.3390/ijms21155311
114. Zhang C, Yin S, Tan Y, et al. Patient Selection for Adjuvant Chemotherapy in High-Risk Stage II Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Oncol*. 2020;43(4):279-287. doi:10.1097/COC.0000000000000663
115. Chu QD, Zhou M, Medeiros K, Peddi P. Positive surgical margins contribute to the survival paradox between patients with stage IIB/C (T4N0) and stage IIIA (T1-2N1, T1N2a) colon cancer. *Surgery (United States)*. 2016;160(5):1333-1343. doi:10.1016/j.surg.2016.05.028
116. Mlecnik B, Lugli A, Bindea G, et al. Multicenter International Study of the Consensus Immunoscore for the Prediction of Relapse and Survival in Early-Stage Colon Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023;15(418). doi:10.3390/cancers15020418
117. Pagès F, Mlecnik B, Marliot F, et al. International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *The Lancet*. 2018;391(10135):2128-2139. doi:10.1016/S0140-6736(18)30789-X
118. Mlecnik B, Bifulco C, Bindea G, 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. *J Clin Oncol*. 2020;38(31):3638-3651. doi:10.1200/JCO.19
119. Delcuratolo MD, Modrego-Sánchez A, Bungaro M, et al. Liquid Biopsy in Advanced Colorectal Cancer: Clinical Applications of Different Analytes. *Journal of Molecular Pathology*. 2023;4(3):128-155. doi:10.3390/jmp4030013
120. Gasparello J, Papi C, Zurlo M, et al. MicroRNAs miR-584-5p and miR-425-3p Are Up-Regulated in Plasma of Colorectal Cancer (CRC) Patients: Targeting with

Inhibitor Peptide Nucleic Acids Is Associated with Induction of Apoptosis in Colon Cancer Cell Lines. *Cancers (Basel)*. 2023;15(128). doi:10.3390/cancers15010128

121. Ho HY, Chung KS, Kan CM, Wong SC. Liquid Biopsy in the Clinical Management of Cancers. *Int J Mol Sci*. 2024;25(16). doi:10.3390/ijms25168594
122. Afrăsănie VA, Marinca MV, Alexa-Stratulat T, et al. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and microsatellite instability in metastatic colorectal cancer-practical implications for the clinician. *Radiol Oncol*. 2019;53(3):265-274. doi:10.2478/raon-2019-0033
123. Roa I, Slater J, Carvajal D, et al. Expresión y amplificación del gen HER2 en el cáncer gástrico avanzado HER2 gene amplification and overexpression in advanced gastric cancer. *Rev Med Chile*. 2013;141:1411-1419.
124. Jin S, Zhu D, Shao F, et al. Efficient detection and post-surgical monitoring of colon cancer with a multi-marker DNA methylation liquid biopsy. *PNAS*. 2021;118(5). doi:10.1073/pnas.2017421118/-/DCSupplemental
125. Tie J, Cohen JD, Lahouel K, et al. Circulating Tumor DNA Analysis Guiding Adjuvant Therapy in Stage II Colon Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(24):2261-2272. doi:10.1056/nejmoa2200075
126. Church TR, Wandell M, Lofton-Day C, et al. Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer. *Gut*. 2014;63(2):317-325. doi:10.1136/gutjnl-2012-304149
127. Kasi PM, Fehringer G, Taniguchi H, et al. Impact of Circulating Tumor DNA-Based Detection of Molecular Residual Disease on the Conduct and Design of Clinical Trials for Solid Tumors. *JCO Precis Oncol*. 2022;6(e2100181). www.clinialtrials.gov
128. Tie J, Cohen JD, Wang Y, et al. Circulating tumor dna analyses as markers of recurrence risk and benefit of adjuvant therapy for stage III colon cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(12):1710-1717. doi:10.1001/jamaoncol.2019.3616
129. Hariharan R, Jenkins M. Utility of the methylated SEPT9 test for the early detection of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *BMJ Open Gastroenterol*. 2020;7(e000355). doi:10.1136/bmjgast-2019-000355
130. Baek DH, Kim GH, Song GA, et al. Clinical potential of circulating tumor cells in colorectal cancer: A prospective study. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(e-00055). doi:10.14309/ctg.0000000000000055

131. Yang C, Zou K, Zheng L, Xiong B. Prognostic and clinicopathological significance of circulating tumor cells detected by rt-pcr in non-metastatic colorectal cancer: A meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer*. 2017;17(725). doi:10.1186/s12885-017-3704-8
132. Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1202-1207. doi:10.1016/j.jaci.2017.08.034
133. Elaguizy M, Sheta M, Ibrahim N, Eltaweel A, Mostafa A. Serum microRNA-18a, microRNA-21 and microRNA-92a as diagnostic markers in colorectal cancer patients. *JBUON*. 2020;25(3):1443-1448.
134. Liu C, Liu D, Wang F, et al. The Interferon Gamma-Related Long Noncoding RNA Signature Predicts Prognosis and Indicates Immune Microenvironment Infiltration in Colon Adenocarcinoma. *Front Oncol*. 2022;12(876660). doi:10.3389/fonc.2022.876660
135. Chen S, Shen X. Long noncoding RNAs: functions and mechanisms in colon cancer. *Mol Cancer*. 2020;19(167). doi:10.1186/s12943-020-01287-2
136. Forrest ME, Saiakhova A, Beard L, et al. Colon Cancer-Upregulated Long Non-Coding RNA lincDUSP Regulates Cell Cycle Genes and Potentiates Resistance to Apoptosis. *Sci Rep*. 2018;8(7324). doi:10.1038/s41598-018-25530-5
137. Bolha L, Ravnik-Glavač M, Glavač D. Long Noncoding RNAs as Biomarkers in Cancer. *Dis Markers*. 2017;2017. doi:10.1155/2017/7243968
138. Shi T, Gao G, Cao Y. Long noncoding RNAs as novel biomarkers have a promising future in cancer diagnostics. *Dis Markers*. 2016;2016. doi:10.1155/2016/9085195
139. Marassi V, Giordani S, Placci A, et al. Emerging Microfluidic Tools for Simultaneous Exosomes and Cargo Biosensing in Liquid Biopsy: New Integrated Miniaturized FFF-Assisted Approach for Colon Cancer Diagnosis. *Sensors*. 2023;23(23). doi:10.3390/s23239432
140. Hou W, Yi C, Zhu H. Predictive biomarkers of colon cancer immunotherapy: Present and future. *Front Immunol*. 2022;13. doi:10.3389/fimmu.2022.1032314
141. Liang L, Jiang W, Zheng Y, Liu T, Shen X, Chen Y. Integrating tumor mutational burden and transcriptome expression into prediction of immune checkpoint inhibitor response and prognosis of patients with colon cancer. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2022;73(2). doi:10.26402/jpp.2022.2.04

142. Palmeri M, Mehnert J, Silk AW, et al. Real-world application of tumor mutational burden-high (TMB-high) and microsatellite instability (MSI) confirms their utility as immunotherapy biomarkers. *ESMO Open*. 2022;7(1). doi:10.1016/j.esmoop.2021.100336
143. Innocenti F, Ou FS, Qu X, et al. Mutational Analysis of Patients With Colorectal Cancer in CALGB/SWOG 80405 Identifies New Roles of Microsatellite Instability and Tumor Mutational Burden for Patient Outcome. *J Clin Oncol*. 2019;37:1217-1227. <https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.1217>
144. Xiang W, Lv Q, Shi H, Xie B, Gao L. Aptamer-based biosensor for detecting carcinoembryonic antigen. *Talanta*. 2020;214. doi:10.1016/j.talanta.2020.120716
145. Kim NH, Lee MY, Park JH, et al. Serum CEA and CA 19-9 levels are associated with the presence and severity of colorectal neoplasia. *Yonsei Med J*. 2017;58(5):918-924. doi:10.3349/ymj.2017.58.5.918
146. Vukobrat-Bijedic Z, Husic-Selimovic A, Sofic A, et al. Cancer Antigens (CEA and CA 19-9) as Markers of Advanced Stage of Colorectal Carcinoma. *Med Arh*. 2013;67(6):397-401. doi:10.5455/medarh.2013.67.397-401
147. Bonilla CE, Montenegro P, O'Connor JM, et al. Ibero-American Consensus Review and Incorporation of New Biomarkers for Clinical Practice in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023;15(4373). doi:10.3390/cancers15174373
148. Chen X lin, Chen Z qun, Zhu S lian, et al. Prognostic value of transforming growth factor-beta in patients with colorectal cancer who undergo surgery: A meta-analysis. *BMC Cancer*. 2017;17(240). doi:10.1186/s12885-017-3215-7
149. Zhang BH, Wang C, Dong W, et al. A novel approach for monitoring TGF- β signaling in vivo in colon cancer. *Carcinogenesis*. 2021;42(4):631-639. doi:10.1093/carcin/bgaa142
150. Tewari D, Priya A, Bishayee A, Bishayee A. Targeting transforming growth factor- β signalling for cancer prevention and intervention: Recent advances in developing small molecules of natural origin. *Clin Transl Med*. 2022;12(e795). doi:10.1002/ctm2.795
151. Ni L, Lu J. Interferon gamma in cancer immunotherapy. *Cancer Med*. 2018;7(9):4509-4516. doi:10.1002/cam4.1700

152. Zhang Y, Ma S, Li T, et al. ILC1-derived IFN- γ regulates macrophage activation in colon cancer. *Biol Direct*. 2023;18(56). doi:10.1186/s13062-023-00401-w
153. Li Y, Jia H, Yu W, et al. Nomograms for predicting prognostic value of inflammatory biomarkers in colorectal cancer patients after radical resection. *Int J Cancer*. 2016;139(1):220-231. doi:10.1002/ijc.30071
154. Zhou Y, Cheng F, Zhang Z, et al. Preoperative Absolute Lymphocyte Count to Carcinoembryonic Antigen Ratio Is a Superior Predictor of Survival in Stage I to III Colorectal Cancer. *Clin Med Insights Oncol*. 2022;16:1-10. doi:10.1177/11795549221126249
155. Lee JH, Song C, Kang SB, Lee HS, Lee KW, Kim JS. Predicting pathological complete regression with haematological markers during neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Anticancer Res*. 2018;38(12):6905-6910. doi:10.21873/anticanres.13067
156. Kozak MM, Von Eyben R, Pai JS, et al. The Prognostic Significance of Pretreatment Hematologic Parameters in Patients Undergoing Resection for Colorectal Cancer. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*. 2017;40(4):405-412. doi:10.1097/COC.0000000000000183
157. Hernandez-Ainsa M, Velamazán R, Lanás A, Carrera-Lasfuentes P, Piazzuelo E. Blood-Cell-Based Inflammatory Markers as a Useful Tool for Early Diagnosis in Colorectal Cancer. *Front Med*. 2022;9(843074). doi:10.3389/fmed.2022.843074
158. Chen JH, Zhai ET, Yuan YJ, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2017;23(34):6261-6272. doi:10.3748/wjg.v23.i34.6261
159. Nøst TH, Alcala K, Urbarova I, et al. Systemic inflammation markers and cancer incidence in the UK Biobank. *Eur J Epidemiol*. 2021;36(8):841-848. doi:10.1007/s10654-021-00752-6
160. Zhang L, Zhang Z, Guo H, Huang B, Zhang H. Systemic immune-inflammation index: A new indicator of predicting 1-, 2-and 3-year disease-free survival of patients with colon cancer. *Adv Clin Exp Med*. 2023;32(1):13-22. doi:10.17219/acem/152826
161. Murray NP, Villalon R, Orrego S, Guzman E. Immune Dysfunction as Measured by the Systemic Immune-Inflammation Index is Associated with the

- Sub-Type of Minimal Residual Disease and Outcome in Stage II Colon Cancer Treated with Surgery alone. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2021;22(8):2391-2397. doi:10.31557/APJCP.2021.22.8.2391
162. Tao MY, Wang ZH, Zhang MH, et al. Prognostic value of the systematic immuneinflammation index among patients with operable colon cancer. *Medicine (United States)*. 2018;97(45). doi:10.1097/MD.00000000000013156
 163. Li JH, Zhu N, Wang C, et al. Preoperative albumin-to-globulin ratio and prognostic nutritional index predict the prognosis of colorectal cancer: a retrospective study. *Sci Rep*. 2023;13(1). doi:10.1038/s41598-023-43391-5
 164. Ishiguro T, Aoyama T, Ju M, et al. Prognostic Nutritional Index as a Predictor of Prognosis in Postoperative Patients With Gastric Cancer. *In Vivo (Brooklyn)*. 2023;37(3):1290-1296. doi:10.21873/invivo.13207
 165. Hu G, Ding Q, Zhong K, Wang S, Wang S, Huang L. Low pretreatment prognostic nutritional index predicts poor survival in breast cancer patients: A meta-analysis. *PLoS One*. 2023;18(1 January). doi:10.1371/journal.pone.0280669
 166. Zhang Q, Bao J, Zhu Z, Jin M. Prognostic nutritional index as a prognostic factor in lung cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(18):5636-5652. doi:10.26355/eurev_202109_26783
 167. Fang KH, Chang SW, Lee YC, et al. Preoperative prognostic nutritional index predicts prognosis of patients with oral cavity cancer. *Oral Dis*. 2022;28(7):1816-1830. doi:10.1111/odi.13840
 168. Kim H, Shin DM, Lee JH, et al. Combining prognostic nutritional index (PNI) and controlling nutritional status (CONUT) score as a valuable prognostic factor for overall survival in patients with stage I–III colorectal cancer. *Front Oncol*. 2023;13(1026824). doi:10.3389/fonc.2023.1026824
 169. Tominaga T, Nagasaki T, Akiyoshi T, et al. Prognostic nutritional index and postoperative outcomes in patients with colon cancer after laparoscopic surgery. *Surg Today*. 2020;50(12):1633-1643. doi:10.1007/s00595-020-02050-2
 170. Tominaga T, Nagasaki T, Akiyoshi T, et al. Prognostic nutritional index and postoperative outcomes in patients with colon cancer after laparoscopic surgery. *Surg Today*. 2020;50(12):1633-1643. doi:10.1007/s00595-020-02050-2

171. Jung SH, Hao J, Shivakumar M, et al. Development and validation of a novel strong prognostic index for colon cancer through a robust combination of laboratory features for systemic inflammation: a prognostic immune nutritional index. *Br J Cancer*. 2022;126(11):1539-1547. doi:10.1038/s41416-022-01767-w
172. Kayikcioglu E, Iscan G. A Novel Prognostic Index for Metastatic Colon Cancer: The Prognostic Immune Nutritional Index. *Cureus*. 2023;15(1). doi:10.7759/cureus.33808
173. Li Z, Xu Z, Huang Y, et al. Prognostic values of preoperative platelet-to-lymphocyte ratio, albumin and hemoglobin in patients with non-metastatic colon cancer. *Cancer Manag Res*. 2019;11:3265-3274. doi:10.2147/CMAR.S191432
174. Wu N, Liu T, Tian M, et al. Albumin, an interesting and functionally diverse protein, varies from 'native' to 'effective' (Review). *Mol Med Rep. Spandidos Publications*. 2024;29(2). doi:10.3892/mmr.2023.13147
175. Gonçalves DC, Gomes SP, Seelaender M. Metabolic, Inflammatory, and Molecular Impact of Cancer Cachexia on the Liver. *Int J Mol Sci*. 2024;25(22). doi:10.3390/ijms252211945
176. Boonpipattanapong T, Chewatanakornkul S. Preoperative Carcinoembryonic Antigen and Albumin in Predicting Survival in Patients With Colon and Rectal Carcinomas. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(7):592-595.
177. Heys SD WLDDEO. Serum albumin: a prognostic indicator in patients with colorectal cancer. *J R Coll Surg Edinb*. 1998;43(3):163-168.
178. Chittechath M, Dhillon MK, Lim JY, et al. Molecular Profiling Reveals a Tumor-Promoting Phenotype of Monocytes and Macrophages in Human Cancer Progression. *Immunity*. 2014;41(5):815-829. doi:10.1016/j.immuni.2014.09.014
179. Shibutani M, Kashiwagi S, Fukuoka T, Iseki Y, Kasashima H, Maeda K. Significance of the Prognostic Immune and Nutritional Index in Patients With Stage I-III Colorectal Cancer. *Cancer Diagnosis & Prognosis*. 2023;3(3):354-359. doi:10.21873/cdp.10223
180. Masucci MT, Minopoli M, Carrierio MV. Tumor Associated Neutrophils. Their Role in Tumorigenesis, Metastasis, Prognosis and Therapy. *Front Oncol*. 2019;9. doi:10.3389/fonc.2019.01146

181. Zhong J, Zong S, Wang J, et al. Role of neutrophils on cancer cells and other immune cells in the tumor microenvironment. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2023;1870(7). doi:10.1016/j.bbamcr.2023.119493
182. Wu L, Zhang XHF. Tumor-Associated Neutrophils and Macrophages—Heterogenous but Not Chaotic. *Front Immunol.* 2020;11. doi:10.3389/fimmu.2020.553967
183. Houghton AMG, Rzymkiewicz DM, Ji H, et al. Neutrophil elastase-mediated degradation of IRS-1 accelerates lung tumor growth. *Nat Med.* 2010;16(2):219-223. doi:10.1038/nm.2084
184. Zhou SL, Dai Z, Zhou Z, et al. CXCL5 contributes to tumour metastasis and recurrence of intrahepatic cholangiocarcinoma by recruiting infiltrative intratumoural neutrophils. *Carcinogenesis.* 2013;35(3):597-605. doi:10.1093/carcin/bgt397
185. Deryugina EI, Zajac E, Juncker-Jensen A, Kupriyanova TA, Welter L, Quigley JP. Tissue-Infiltrating Neutrophils Constitute the Major In Vivo Source of Angiogenesis-Inducing MMP-9 in the Tumor Microenvironment. *Neoplasia (United States).* 2014;16(10):771-788. doi:10.1016/j.neo.2014.08.013
186. Shen M, Hu P, Donskov F, Wang G, Liu Q, Du J. Tumor-associated neutrophils as a new prognostic factor in cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(6). doi:10.1371/journal.pone.0098259
187. Richardson JJR, Hendrickse C, Gao-Smith F, Thickett DR. Neutrophil extracellular trap production in patients with colorectal cancer in vitro. *Int J Inflam.* 2017;2017. doi:10.1155/2017/4915062
188. Wu L, Saxena S, Awaji M, Singh RK. Tumor-associated neutrophils in cancer: Going pro. *Cancers (Basel).* 2019;11(4). doi:10.3390/cancers11040564
189. LaRosa DF, Orange JS. 1. Lymphocytes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2008;121(2 SUPPL. 2). doi:10.1016/j.jaci.2007.06.016
190. Shang Q, Yu X, Sun Q, Li H, Sun C, Liu L. Polysaccharides regulate Th1/Th2 balance: A new strategy for tumor immunotherapy. *Biomedicine and Pharmacotherapy.* 2024;170. doi:10.1016/j.biopha.2023.115976
191. Van der Leun AM, Thommen DS, Schumacher TN. CD8+ T cell states in human cancer: insights from single-cell analysis. *Nat Rev Cancer.* 2020;20(4):218-232. doi:10.1038/s41568-019-0235-4

192. Stanton SE, Disis ML. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *J Immunother Cancer*. 2016;4(1). doi:10.1186/s40425-016-0165-6
193. Ben-Avi R, Farhi R, Ben-Nun A, et al. Establishment of adoptive cell therapy with tumor infiltrating lymphocytes for non-small cell lung cancer patients. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2018;67(8):1221-1230. doi:10.1007/s00262-018-2174-4
194. He Y, Xu R, Peng L, Hu X. Tumor infiltrating lymphocytes associated competitive endogenous RNA networks as predictors of outcome in hepatic carcinoma based on WGCNA analysis. *PLoS One*. 2021;16(7 July). doi:10.1371/journal.pone.0254829
195. Maibach F, Sadozai H, Seyed Jafari SM, Hunger RE, Schenk M. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Their Prognostic Value in Cutaneous Melanoma. *Front Immunol*. 2020;11. doi:10.3389/fimmu.2020.02105
196. Idos GE, Kwok J, Bonthala N, Kysh L, Gruber SB, Qu C. The Prognostic Implications of Tumor Infiltrating Lymphocytes in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):3360. doi:10.1038/s41598-020-60255-4
197. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *European Journal of Surgical Oncology*. 2008;34(1):55-60. doi:10.1016/j.ejso.2007.02.014
198. Liu K, Tang S, Liu C, et al. Systemic immune-inflammatory biomarkers (SII, NLR, PLR and LMR) linked to non-alcoholic fatty liver disease risk. *Front Immunol*. 2024;15. doi:10.3389/fimmu.2024.1337241
199. Mouchli M, Reddy S, Gerrard M, Boardman L, Rubio M. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) as a prognostic predictor after treatment of hepatocellular carcinoma.“ Review article. *Ann Hepatol*. 2021;22. doi:10.1016/j.aohep.2020.08.067
200. Jeon BH, Shin US, Moon SM, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio: A predictive marker for treatment outcomes in patients with rectal cancer who underwent neoadjuvant chemoradiation followed by surgery. *Ann Coloproctol*. 2019;35(3):100-106. doi:10.3393/ac.2018.10.01

201. Hung HY, Chen JS, Yeh CY, et al. Effect of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio on the surgical outcomes of stage II colon cancer patients who do not receive adjuvant chemotherapy. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26(8):1059-1065. doi:10.1007/s00384-011-1192-x
202. Iaciu CI, Emilescu RA, Cotan HT, Nitipir C. Systemic Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Biomarker for Colon Cancer. *Chirurgia (Romania).* 2023;118(3):260-271. doi:10.21614/Chirurgia.2023.V.118.I.3.P.260
203. Haram A, Boland MR, Kelly ME, Bolger JC, Waldron RM, Kerin MJ. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review. *J Surg Oncol.* 2017;115(4):470-479. doi:10.1002/jso.24523
204. Wu Q, Hu T, Zheng E, Deng X, Wang Z. Prognostic role of the lymphocyte-to-monocyte ratio in colorectal cancer. *Medicine (United States).* 2017;96(22). doi:10.1097/MD.00000000000007051
205. Coillard A, Segura E. In vivo differentiation of human monocytes. *Front Immunol.* 2019;10. doi:10.3389/fimmu.2019.01907
206. Chen X, Li Y, Xia H, Chen YH. Monocytes in Tumorigenesis and Tumor Immunotherapy. *Cells.* 2023;12(13). doi:10.3390/cells12131673
207. Qian BZ, Li J, Zhang H, et al. CCL2 recruits inflammatory monocytes to facilitate breast-tumour metastasis. *Nature.* 2011;475(7355):222-225. doi:10.1038/nature10138
208. Hanna RN, Cekic C, Sag D, et al. Patrolling monocytes control tumor metastasis to the lung. *Science (1979).* 2015;350(6263):985-990. doi:10.1126/science.aac9407
209. Benzing C, Lam H, Tsang CM, et al. TIMP-2 secreted by monocyte-like cells is a potent suppressor of invadopodia formation in pancreatic cancer cells. *BMC Cancer.* 2019;19(1). doi:10.1186/s12885-019-6429-z
210. Forssell J, Öberg Å, Henriksson ML, Stenling R, Jung A, Palmqvist R. High macrophage infiltration along the tumor front correlates with improved survival in colon cancer. *Clinical Cancer Research.* 2007;13(5):1472-1479. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-2073
211. Funada Y, Noguchi T, Kikuchi R, Takeno S, Uchida Y, Gabbert HE. Prognostic significance of CD8+ T cell and macrophage peritumoral infiltration in colorectal cancer. *Oncol Rep.* 2003;10(2):309-313. doi:10.3892/or.10.2.309

212. Oosterling SJ, van der Bij GJ, Meijer GA, et al. Macrophages direct tumour histology and clinical outcome in a colon cancer model. *Journal of Pathology*. 2005;207(2):147-155. doi:10.1002/path.1830
213. Li ZM, Huang JJ, Xia Y, et al. Blood lymphocyte-to-monocyte ratio identifies high-risk patients in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *PLoS One*. 2012;7(7). doi:10.1371/journal.pone.0041658
214. Porrata LF, Ristow K, Colgan JP, et al. Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at diagnosis and survival in classical Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2012;97(2):262-269. doi:10.3324/haematol.2011.050138
215. Ertekin SS, Mangas C, Loughlin CRM, et al. Prognostic Value of the Neutrophil-to-lymphocyte Ratio, Platelet-to-lymphocyte Ratio and Monocyte-to-lymphocyte Ratio in Melanoma Patients: A Cohort Study. *Acta Derm Venereol*. 2024;104. doi:10.2340/actadv.v104.27571
216. Mandaliya H, Jones M, Oldmeadow C, Nordman IIC. Prognostic biomarkers in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC): Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and advanced lung cancer inflammation index (ALI). *Transl Lung Cancer Res*. 2019;8(6):886-894. doi:10.21037/tlcr.2019.11.16
217. Mei P, Feng W, Zhan Y, Guo X. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in gastric cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2023;14(1321584). doi:10.3389/fimmu.2023.1321584
218. Ma J ying, Liu Q. Clinicopathological and prognostic significance of lymphocyte to monocyte ratio in patients with gastric cancer: A meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2018;50:67-71. doi:10.1016/j.ijssu.2018.01.002
219. Hu R jin, Ma J ying, Hu G. Lymphocyte-to-monocyte ratio in pancreatic cancer: Prognostic significance and meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*. 2018;481:142-146. doi:10.1016/j.cca.2018.03.008
220. Jakubowska K, Koda M, Grudzińska M, Kańczuga-Koda L, Famulski W, Jakubowska K. Monocyte-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in peripheral whole blood samples of colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol*. 2020;26(31):4639-4655. doi:10.3748/WJG.V26.I31.4639

221. Gawiński C, Mróz A, Roszkowska-Purska K, et al. A Prospective Study on the Roles of the Lymphocyte-to-Monocyte Ratio (LMR), Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), and Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer. *Biomedicines*. 2023;11(11). doi:10.3390/biomedicines11113048
222. Hua Y SJLYSWKX. Monocyte-to-lymphocyte ratio predicts mortality and cardiovascular mortality in the general population. *Int J Cardiol*. 2023;15(379):118-126.
223. Zhou G, Ren X, Tang Z, et al. Exploring the association and causal effect between white blood cells and psoriasis using large-scale population data. *Front Immunol*. 2023;14. doi:10.3389/fimmu.2023.1043380
224. Du J, Chen S, Shi J, et al. The association between the lymphocyte-monocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2017;36(12):2689-2695. doi:10.1007/s10067-017-3815-2
225. Jiang F, Lei J, Xiang J, et al. Monocyte-to-lymphocyte ratio: a potential novel predictor for acute kidney injury in the intensive care unit. *Ren Fail*. 2022;44(1):1004-1011. doi:10.1080/0886022X.2022.2079521
226. Guan J, Wang Q, Zhao Q. Lymphocyte to Monocyte Ratio is Independently Associated with Futile Recanalization in Acute Ischemic Stroke After Endovascular Therapy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2023;19:2585-2596. doi:10.2147/NDT.S434225
227. Kasahara K, Ishizaki T, Enomoto M, et al. Preoperative Lymphocyte-to-Monocyte Ratio in the Prognostication of Advanced Resectable Colon Cancer: a Retrospective Observational Study. *Indian J Surg Oncol*. 2021;12(3):498-506. doi:10.1007/s13193-021-01356-y
228. Tan D, Fu Y, Tong W, Li F. Prognostic significance of lymphocyte to monocyte ratio in colorectal cancer: A meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2018;55:128-138. doi:10.1016/j.ijsu.2018.05.030
229. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases. *Ann Lab Med*. 2019;39(4):345-357. doi:10.3343/alm.2019.39.4.345
230. Delcea C, Buzea CA, Vîjan AE, Bădilă E, Dan GA. The platelet to lymphocyte ratio in heart failure: a comprehensive review. *Romanian Journal of Internal Medicine*. 2023;61(2):84-97. doi:10.2478/rjim-2023-0006

231. Wang G, Mivefroshan A, Yaghoobpoor S, et al. Prognostic Value of Platelet to Lymphocyte Ratio in Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2022;2022. doi:10.1155/2022/9056363
232. Platini H, Ferdinand E, Kohar K, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as Prognostic Markers for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Immunotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Lithuania).* 2022;58(8). doi:10.3390/medicina58081069
233. Gong Z, Xin R, Li L, Lv L, Wu X. Platelet-to-lymphocyte ratio associated with the clinicopathological features and prognostic value of breast cancer: A meta-analysis. *International Journal of Biological Markers.* 2022;37(4):339-348. doi:10.1177/03936155221118098
234. Tomás TC, Eiriz I, Vitorino M, et al. Neutrophile-to-lymphocyte, lymphocyte-to-monocyte, and platelet-to-lymphocyte ratios as prognostic and response biomarkers for resectable locally advanced gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol.* 2022;14(7):1307-1323. doi:10.4251/wjgo.v14.i7.1307
235. Catal O, Ozer B, Sit M. Prediction of lymph node metastasis in colon cancer via platelet to lymphocyte ratio and platelet count. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan.* 2020;30(3):250-253. doi:10.29271/jcpsp.2020.03.250
236. Gasic GJ, Gasic TB, Stewart CC. Antimetastatic effects associated with platelet reduction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1968;61(1):46-52.
237. Bailon-Cuadrado M, Choolani-Bhojwani E, Tejero-Pintor FJ, et al. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent factor of poor prognosis after curative surgery for colon cancer. *Updates Surg.* 2018;70(1):33-39. doi:10.1007/s13304-017-0503-3
238. W Verheul HM, Jorna AS, Hoekman K, Broxterman HJ, B G Gebbink MF, Pinedo HM. Vascular endothelial growth factor-stimulated endothelial cells promote adhesion and activation of platelets. *Blood.* 2000;96(13):4216-4221.
239. Placke T, Kopp HG, Salih HR. Modulation of natural killer cell anti-tumor reactivity by platelets. *J Innate Immun.* 2011;3(4):374-382. doi:10.1159/000323936

240. Nierodzik ML, Karpatkin S. Thrombin induces tumor growth, metastasis, and angiogenesis- Evidence for a thrombin-regulated dormant tumor phenotype. *Cancer Cell*. 2006;Nov;10(5):355-62.
241. Gorelik E, Bere WW, Herberman RB. *ROLE OF NK CELLS IN THE ANTIMETASTATIC EFFECT OF ANTICOAGULANT DRUGS*. Vol 33.; 1984.
242. Zhou X, Du Y, Huang Z, et al. Prognostic value of PLR in various cancers: A meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(6). doi:10.1371/journal.pone.0101119
243. Pedrazzani C, Mantovani G, Fernandes E, et al. Assessment of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and platelet count as predictors of long-term outcome after R0 resection for colorectal cancer. *Sci Rep*. 2017;7(1). doi:10.1038/s41598-017-01652-0
244. Wang CY, Li XL, Ma XL, Yang XF, Liu YY, Yu YJ. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts symptomatic anastomotic leakage in elderly colon cancer patients: Multicenter propensity score-matched analysis. *World J Gastrointest Surg*. 2024;16(2):438-450. doi:10.4240/wjgs.v16.i2.438
245. Josse JM, Cleghorn MC, Ramji KM, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts major perioperative complications in patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Disease*. 2016;18(7):O236-O242. doi:10.1111/codi.13373
246. Grimes DA, Schulz KF. Making Sense of Odds and Odds Ratios. *Obstet Gynecol*. 2008;111(2):423-429.
247. Morimoto M, Taniguchi K, Yamamoto O, Naka T, Sugitani A, Fujiwara Y. Preoperative white blood cell count predicts anastomotic leakage in patients with left-sided colorectal cancer. *PLoS One*. 2021;16(10 October 2021). doi:10.1371/journal.pone.0258713
248. Lei W, Yun-Yun S, Ai-E X. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio: A Biomarker for Predicting Systemic Involvement in Henoch-Schonlein Purpura. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2021;88(1):132. doi:10.25259/IJDVL_760_19
249. Drăgoescu AN, Pădureanu V, Stănculescu AD, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR)—A Useful Tool for the Prognosis of Sepsis in the ICU. *Biomedicines*. 2022;10(1). doi:10.3390/biomedicines10010075
250. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. . *Bratisl Lek Listy* . Published online 2001:102(1)5-14.

251. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratislava Medical Journal.* 2021;122(7):474-488. doi:10.4149/BLL_2021_078
252. Inoue Y, Fujishima M, Ono M, et al. Clinical significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in oligometastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2022;196(2):341-348. doi:10.1007/s10549-022-06726-w
253. Iwai N, Okuda T, Sakagami J, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts prognosis in unresectable pancreatic cancer. *Sci Rep.* 2020;10(1). doi:10.1038/s41598-020-75745-8
254. Gu X, Gao X, Li X, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in prostate cancer: Evidence from 16,266 patients. *Sci Rep.* 2016;6(22089). doi:10.1038/srep22089
255. Gong P, Liu Y, Gong Y, et al. The association of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and lymphocyte to monocyte ratio with post-thrombolysis early neurological outcomes in patients with acute ischemic stroke. *J Neuroinflammation.* 2021;18(1). doi:10.1186/s12974-021-02090-6
256. Zhang X, Wei R, Wang X, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with all-cause and cardiovascular mortality among individuals with hypertension. *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23(1). doi:10.1186/s12933-024-02191-5
257. Chen L, Liu C, Liang T, et al. Monocyte-to-Lymphocyte Ratio Was an Independent Factor of the Severity of Spinal Tuberculosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022. doi:10.1155/2022/7340330
258. Napolitano L, Barone B, Reccia P, et al. Preoperative monocyte-to-lymphocyte ratio as a potential predictor of bladder cancer. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2022;33(6):751-757. doi:10.1515/jbcpp-2022-0179
259. Zhou C, Duan D, Liu S. Predictive Value of a Prognostic Model Based on Lymphocyte-to-Monocyte Ratio Before Radioiodine Therapy for Recurrence of Papillary Thyroid Carcinoma. *Technol Cancer Res Treat.* 2021;20. doi:10.1177/15330338211027910
260. Jin J, Yang L, Liu D, Li WM. Prognostic Value of Pretreatment Lymphocyte-to-Monocyte Ratio in Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Technol Cancer Res Treat.* 2021;20. doi:10.1177/1533033820983085
261. Oylumlu M, Oylumlu M, Arik B, et al. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol and lymphocyte to monocyte ratios are predictors of in-hospital

- and long-term mortality in patients with acute coronary syndrome. *Int J Clin Pract.* 2021;75(5). doi:10.1111/ijcp.13973
262. Li H, Li Y, Guo W, et al. Monocyte–lymphocyte ratio predicts cardiovascular diseases death in individuals with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* Published online 2024. doi:10.1111/jdi.14329
 263. Ma X, Chen S, Yun Y, et al. The Predictive Role of Lymphocyte-to-Monocyte Ratio in Acute Kidney Injury in Acute DeBakey Type I Aortic Dissection. *Front Surg.* 2021;8. doi:10.3389/fsurg.2021.704345
 264. Li S, Qiu Y, Yu J, et al. Association of systemic inflammation indices with visual field loss progression in patients with primary angle-closure glaucoma: potential biomarkers for 3P medical approaches. *EPMA Journal.* 2021;12(4):659-675. doi:10.1007/s13167-021-00260-3
 265. Gawiński C, Michalski W, Mróz A, Wyrwicz L. Correlation between Lymphocyte-to-Monocyte Ratio (LMR), Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) and Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Left-Sided Colorectal Cancer Patients. *Biology (Basel).* 2022;11(385). doi:10.3390/biology11030385
 266. Mazaki J, Katsumata K, Kasahara K, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a prognostic factor for colon cancer: A propensity score analysis. *BMC Cancer.* 2020;20(1):1-8. doi:10.1186/s12885-020-07429-5
 267. You J, Zhu GQ, Xie L, et al. Preoperative platelet to lymphocyte ratio is a valuable prognostic biomarker in patients with colorectal cancer. *Oncotarget.* 2016;7(18). doi:10.18632/oncotarget.8334
 268. Hilska M, Collan YU, O Laine VJ, et al. The significance of tumor markers for proliferation and apoptosis in predicting survival in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2005;48(12):2197-2208. doi:10.1007/s10350-005-0202-x
 269. Shen H, Yang J, Huang Q, et al. Different treatment strategies and molecular features between right-sided and left-sided colon cancers. *World J Gastroenterol.* 2015;21(21):6470-6478. doi:10.3748/wjg.v21.i21.6470
 270. Powell AGMT, Wallace R, Mckee RF, et al. The relationship between tumour site, clinicopathological characteristics and cancer-specific survival in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Colorectal Disease.* 2012;14(12):1493-1499. doi:10.1111/j.1463-1318.2012.03048.x

271. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *American Journal of Cardiology*. 2006;97(7):993-996. doi:10.1016/j.amjcard.2005.10.034
272. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes*. 2017;10(1):1-4. doi:10.1186/s13104-016-2335-5
273. Liu J, Liu Y, Xiang P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med*. 2020;18(1). doi:10.1186/s12967-020-02374-0
274. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Hobbs N, Mansour M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts acute appendicitis and distinguishes between complicated and uncomplicated appendicitis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Surg.Elsevier Inc*. 2020;219(1):154-163. doi:10.1016/j.amjsurg.2019.04.018
275. Halaseh SA, Kostalas M, Kopec C, Toubasi AA, Salem R. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as an Early Predictor of Complication and Mortality Outcomes in Individuals With Acute Pancreatitis at a UK District General Hospital: A Retrospective Analysis. *Cureus*. 2022;14(9): e29782). doi:10.7759/cureus.29782
276. Sharma D, Spring KJ, Bhaskar SMM. Role of Neutrophil-Lymphocyte Ratio in the Prognosis of Acute Ischaemic Stroke After Reperfusion Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2022;14. doi:10.1177/11795735221092518
277. Mariani P, Russo D, Maisto M, et al. Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in head and neck squamous cell carcinoma: Meta-analysis and trial sequential analysis. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. John Wiley and Sons Inc. 2022;51(1):39-51. doi:10.1111/jop.13264
278. Chandrasekaran D, Sundaram S, Maheshkumar K, Kathiresan N, Padmavathi R. Preoperative neutrophil–lymphocyte ratio/ platelet–lymphocyte ratio: A potential and economical marker for renal cell carcinoma. *J Cancer Res Ther*. 2022;18(6):1635-1639. doi:10.4103/jcrt.JCRT_482_20
279. Pirozzolo G, Gisbertz SS, Castoro C, van Berge Henegouwen MI, Scarpa M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as prognostic marker in esophageal cancer: A

- systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2019;11(7):3136-3145. doi:10.21037/jtd.2019.07.30
280. Du S, Fang Z, Ye L, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts the benefit of gastric cancer patients with systemic therapy. *Aging (Albany NY).* 2021;13(13). doi:10.18632/aging.203256
 281. Booka E, Kikuchi H, Haneda R, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio to Predict the Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitor in Upper Gastrointestinal Cancer. *Anticancer Res.* 2022;42(6):2977-2987. doi:10.21873/anticancer.15781
 282. Taguchi A, Nakajima Y, Furusawa A, et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictor of short-term survival for patients with recurrent cervical cancer after radiation-based therapy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47(5):1862-1870. doi:10.1111/jog.14712
 283. Zou P, Yang E, Li Z. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent predictor for survival outcomes in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1). doi:10.1038/s41598-020-79071-x
 284. Abu-Shawar O, Abu-Shawar M, Hirmas N, et al. Hematologic markers of distant metastases and poor prognosis in gynecological cancers. *BMC Cancer.* 2019;19(1). doi:10.1186/s12885-019-5326-9
 285. Liu G, Ke L chi, Sun S rong. Prognostic value of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with soft tissue sarcoma: A meta-analysis. *Medicine (United States).* 2018;97(36). doi:10.1097/MD.00000000000012176
 286. Jeong MJ, Park JH, Hur SY, Kim CJ, Nam HS, Lee YS. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in uterine sarcoma. *J Clin Med.* 2020;9(9):1-19. doi:10.3390/jcm9092898
 287. Li Y, Meng Y, Sun H, et al. The Prognostic Significance of Baseline Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Melanoma Patients Receiving Immunotherapy. *J Immunother.* 2021;45(1):43-50. www.immunotherapy-journal.com
 288. Philip A, Jose M, Jose WM, Vijaykumar DK, Pavithran K. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts lymph node metastasis in triple-negative breast cancer. *Indian J Cancer.* 2022;59(4):469-473. doi:10.4103/ijc.IJC_914_19

289. Ramesh SK, Swain SK, Munikrishnan V, Ramesh SK, Jameel JKA. Can the Inflammatory Cell Ratio NLR and PLR be Used as a Reliable Marker in Colon Cancer? A Prospective Study. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2023;13(2):61-65. doi:10.5005/jp-journals-10018-1399
290. Venkatraghavan L, Tan TP, Mehta J, Arekapudi A, Govindarajulu A, Siu E. Neutrophil Lymphocyte Ratio as a predictor of systemic inflammation - A cross-sectional study in a pre-admission setting. *F1000Res*. 2015;4. doi:10.12688/f1000research.6474.1
291. Kwon HC, Kim SH, Oh SY, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers*. 2012;17(3):216-222. doi:10.3109/1354750X.2012.656705
292. Wang CY, Li XL, Ma XL, Yang XF, Liu YY, Yu YJ. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts symptomatic anastomotic leakage in elderly colon cancer patients: Multicenter propensity score-matched analysis. *World J Gastrointest Surg*. 2024;16(2):438-450. doi:10.4240/wjgs.v16.i2.438
293. Paliogiannis P, Deidda S, Maslyankov S, et al. Blood cell count indexes as predictors of anastomotic leakage in elective colorectal surgery: A multicenter study on 1432 patients. *World J Surg Oncol*. 2020;18(89). doi:10.1186/s12957-020-01856-1
294. Ioannidis A, Tzikos G, Smprini A, et al. Negative and Positive Predictors of Anastomotic Leakage in Colorectal Cancer Patients—The Case of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio. *Diagnostics*. 2024;14(1806). doi:10.3390/diagnostics14161806
295. Song M, Graubard BI, Rabkin CS, Engels EA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Sci Rep*. 2021;11(1). doi:10.1038/s41598-020-79431-7
296. Bowen RC, Ann N, Little B, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as prognostic indicator in gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(19):32171-32189. www.impactjournals.com/oncotarget/
297. Ying HQ, Deng QW, He BS, et al. The prognostic value of preoperative NLR, d-NLR, PLR and LMR for predicting clinical outcome in surgical colorectal

- cancer patients. *Medical Oncology*. 2014;31(12):1-8. doi:10.1007/s12032-014-0305-0
298. Rashtak S, Ruan X, Druliner BR, et al. Peripheral Neutrophil to Lymphocyte Ratio Improves Prognostication in Colon Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2017;16(2):115-123.e3. doi:10.1016/j.clcc.2017.01.008
 299. Choi SJ, Park JS, Baik HJ, An MS, Bae KB, Lee SS. Prognostic Value of Serum Neutrophil to Lymphocyte Ratio and SUVmax in Stage I and II Colon Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2023;24(11):3837-3844. doi:10.31557/APJCP.2023.24.11.3837
 300. Chang J, Cheng H, Huang S, Lin H, Chang S, Lin C. The impact of inflammatory markers on prognosis of stage II colon cancers depends on tumour sidedness. *ANZ J Surg*. 2023;93(1-2):182-195.
 301. Dave SS, Wright G, Tan B, et al. Prediction of Survival in Follicular Lymphoma Based on Molecular Features of Tumor-Infiltrating Immune Cells. *n engl j med*. 2004;18:351. doi:10.1056/NEJMoa041869
 302. Stotz M, Pichler M, Absenger G, et al. The preoperative lymphocyte to monocyte ratio predicts clinical outcome in patients with stage III colon cancer. *Br J Cancer*. 2014;110(2):435-440. doi:10.1038/bjc.2013.785
 303. Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, Iseki Y, Ikeya T, Hirakawa K. Prognostic significance of the preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with colorectal cancer. *Oncol Lett*. 2017;13(2):1000-1006. doi:10.3892/ol.2016.5487
 304. Wu Q Bin, Wang M, Hu T, He W Bin, Wang ZQ. Prognostic role of the lymphocyte-to-monocyte ratio in patients undergoing resection for nonmetastatic rectal cancer. *Medicine (United States)*. 2016;95(44):0-5. doi:10.1097/MD.00000000000004945
 305. Neal CP, Cairns V, Jones MJ, et al. Prognostic performance of inflammation-based prognostic indices in patients with resectable colorectal liver metastases. *Medical Oncology*. 2015;32(5). doi:10.1007/s12032-015-0590-2
 306. Chan JCY, Chan DL, Diakos CI, et al. The lymphocyte-to-monocyte ratio is a superior predictor of overall survival in comparison to established biomarkers of resectable colorectal cancer. *Ann Surg*. 2017;265(3):539-546. doi:10.1097/SLA.0000000000001743
 307. Madjar WYB, Abdullah AA, Bahrun U. Analysis of Carcinoembryonic Antigen (CEA) markers and Lymphocyte Monocyte Ratio (LMR) in patients with

- colorectal cancer. *Indonesia Journal of Biomedical Science*. 2023;17(1):118-122. doi:10.15562/ijbs.v17i1.445
308. Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, et al. Prognostic significance of the lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2015;21(34):9966-9973. doi:10.3748/wjg.v21.i34.9966
 309. Tan D, Fu Y, Su Q, Wang H. Prognostic role of platelet-lymphocyte ratio in colorectal cancer A systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States)*. 2016;95(24). doi:10.1097/MD.0000000000003837
 310. Ishikawa M, Nishioka M, Hanaki N, et al. Perioperative immune responses in cancer patients undergoing digestive surgeries. *World J Surg Oncol*. 2009;7. doi:10.1186/1477-7819-7-7
 311. Edwards MR, Sultan P, del Arroyo AG, et al. Metabolic dysfunction in lymphocytes promotes postoperative morbidity. *Clin Sci*. 2015;129(5):423-437. doi:10.1042/CS20150024
 312. Kamonvarapitak T, Matsuda A, Matsumoto S, et al. Preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio predicts postoperative infectious complications after laparoscopic colorectal cancer surgery. *Int J Clin Oncol*. 2020;25(4):633-640. doi:10.1007/s10147-019-01583-y
 313. Patrascu S, Cotofana-Graure GM, Surlin V, et al. Preoperative Immunocyte-Derived Ratios Predict Surgical Complications Better when Artificial Neural Networks Are Used for Analysis—A Pilot Comparative Study. *J Pers Med*. 2023;13(1). doi:10.3390/jpm13010101
 314. Hu R jin, Liu Q, Ma J ying, Zhou J, Liu G. Preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio predicts breast cancer outcome: A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta.Elsevier B.V*. 2018;484:1-6. doi:10.1016/j.cca.2018.05.031
 315. Okuno K, Tokunaga M, Yamashita Y, et al. Preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio is the most predictive inflammatory response marker of survival in gastric cancer. *Langenbecks Arch Surg*. 2021;406(7):2287-2294. doi:10.1007/s00423-021-02230-9
 316. Lin J, Fang T, Zhu M, et al. Comparative performance of inflammation-based prognostic scores in patients operated for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Manag Res*. 2019;11:9107-9119. doi:10.2147/CMAR.S198959

317. Lin ZX, Ruan DY, Li Y, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio predicts survival of patients with hepatocellular carcinoma after curative resection. *World J Gastroenterol*. 2015;21(38):10898-10906. doi:10.3748/wjg.v21.i38.10898
318. Facciorusso A, Prete V Del, Crucinio N, Serviddio G, Vendemiale G, Muscatiello N. Lymphocyte-to-monocyte ratio predicts survival after radiofrequency ablation for colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol*. 2016;22(16):4211-4218. doi:10.3748/wjg.v22.i16.4211
319. Akgül Ö, Çetinkaya E, Yalaza M, Özden S, Tez M. Prognostic efficacy of inflammation-based markers in patients with curative colorectal cancer resection. *World J Gastrointest Oncol*. 2017;July 15; 9(7):268-313.
320. Ying HQ, Liao YC, Sun F, Peng HX, Cheng XX. The role of cancer-elicited inflammatory biomarkers in predicting early recurrence within stage ii–iii colorectal cancer patients after curable resection. *J Inflamm Res*. 2021;14:115-129. doi:10.2147/JIR.S285129
321. Yamaguchi K NHSSMTCKTM. Long-term and short-term survivors after pancreatectomy for pancreatic cancer 2000 Jan-Mar;85(1):71-6. . *Int Surg*. 2000;85(1):71-76.
322. Fogar P, Sperti C, Basso D, et al. Decreased Total Lymphocyte Counts in Pancreatic Cancer: An Index of Adverse Outcome. *Pancreas*. 2006;32(1). doi:10.1097/01.mpa.0000188305.90290.50
323. Schwarz RE KH. Preoperative platelet count predicts survival after resection of periampullary adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2001;48(41):1493-1498.
324. Brown KM, Domin C, Aranha G V., Yong S, Shoup M. Increased preoperative platelet count is associated with decreased survival after resection for adenocarcinoma of the pancreas. In: *American Journal of Surgery*. Vol 189. Elsevier Inc.; 2005:278-282. doi:10.1016/j.amjsurg.2004.11.014
325. Shimada H, Oohira G, Okazumi SI, et al. Thrombocytosis associated with poor prognosis in patients with esophageal carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2004;198(5):737-741. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2004.01.022
326. Smith RA, Bosonnet L, Raraty M, et al. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg*. 2009;197(4):466-472. doi:10.1016/j.amjsurg.2007.12.057

327. Szkandera J, Pichler M, Absenger G, et al. The elevated preoperative platelet to lymphocyte ratio predicts decreased time to recurrence in colon cancer patients. *Am J Surg*. 2014;208(2):210-214. doi:10.1016/j.amjsurg.2013.10.030
328. Turhan VB, Ünsal A, Gök HF, et al. Predictive Value of Preoperative Neutrophil-Lymphocyte and Platelet-Lymphocyte Ratio in Determining the Stage of Colon Tumors. *Cureus*. Published online September 29, 2021. doi:10.7759/cureus.18381
329. Song Y, Yang Y, Gao P, et al. The preoperative neutrophil to lymphocyte ratio is a superior indicator of prognosis compared with other inflammatory biomarkers in resectable colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2017;17(1). doi:10.1186/s12885-017-3752-0
330. Hu Z, Tan S, Chen S, et al. Diagnostic value of hematological parameters platelet to lymphocyte ratio and hemoglobin to platelet ratio in patients with colon cancer. *Clinica Chimica Acta*. Published online 2019;doi: https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.11.036. doi:10.1016/j.cca.2019.11.036
331. Acikgoz O, Cakan B, Demir T, et al. Platelet to lymphocyte ratio is associated with tumor localization and outcomes in metastatic colorectal cancer. *Medicine (United States)*. 2021;100(44). doi:10.1097/MD.00000000000027712
332. Dolan RD, McSorley ST, Horgan PG, McMillan DC. Determinants of lymph node count and positivity in patients undergoing surgery for colon cancer. *Medicine (United States)*. 2018;97(13). doi:10.1097/MD.00000000000010185
333. Thomas MR, Storey RF. The role of platelets in inflammation. *Thromb Haemost*. 2015;114(3):449-458. doi:10.1160/TH14-12-1067
334. Lareyre F, Carboni J, Chikande J, et al. Association of Platelet to Lymphocyte Ratio and Risk of 30-Day Postoperative Complications in Patients Undergoing Abdominal Aortic Surgical Repair. *Vasc Endovascular Surg*. 2019;53(1):5-11. doi:10.1177/1538574418789046
335. Raeisi S, Mirmohammadsadeghi M, Raeisi S, Mirmohammadsadeghi P. Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio for prediction of major complications following Coronary Artery Bypass Grafting. *ARYA Atheroscler*. 2023;19(4). doi:10.48305/arya.2022.39237.2834
336. Inaoka K, Kanda M, Uda H, et al. Clinical utility of the platelet-lymphocyte ratio as a predictor of postoperative complications after radical gastrectomy for

- clinical T2-4 gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2017;23(14):2519-2526. doi:10.3748/wjg.v23.i14.2519
337. Mungan İ, Dicle ÇB, Bektaş Ş, et al. Does the preoperative platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict morbidity after gastrectomy for gastric cancer? *Mil Med Res.* 2020;7(1). doi:10.1186/s40779-020-00234-y
 338. Zhao J, Dai T, Ding L, et al. Correlation between neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with esophageal cancer. *Medicine (United States).* 2023;102(10). doi:10.1097/MD.00000000000033233
 339. Shevchenko I, Grigorescu CC, Serban D, et al. The Value of Systemic Inflammatory Indices for Predicting Early Postoperative Complications in Colorectal Cancer. *Medicina (Lithuania).* 2024;60(9). doi:10.3390/medicina60091481
 340. Wang J, Zhou X, He Y, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in prostate cancer A meta-analysis. *Medicine (United States).* 2018;97(40). doi:10.1097/MD.00000000000012504
 341. Tian C, Song W, Tian X, Sun Y. Prognostic significance of platelet-to-lymphocyte ratio in patients with ovarian cancer: A meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2018;48(5). doi:10.1111/eci.12917
 342. Zhou L hua, Luo X feng. Platelet to lymphocyte ratio in biliary tract cancer: Review and meta-analysis. *Clinica Chimica Acta.* 2017;474:102-107. doi:10.1016/j.cca.2017.09.006
 343. Guo W, Lu X, Liu Q, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for breast cancer patients: An updated meta-analysis of 17079 individuals. *Cancer Med.* 2019;8(9):4135-4148. doi:10.1002/cam4.2281
 344. Ward WH, Goel N, Ruth KJ, et al. Predictive value of leukocyte- and platelet-derived ratios in rectal adenocarcinoma. *Journal of Surgical Research.* 2018;232:275-282. doi:10.1016/j.jss.2018.06.060
 345. Lu C, Gao P, Yang Y, et al. Prognostic evaluation of platelet to lymphocyte ratio in patients with colorectal cancer. *Oncotarget.* 2017;8(49):86287-86295. www.impactjournals.com/oncotarget

346. Dolan RD, McSorley ST, Park JH, et al. The prognostic value of systemic inflammation in patients undergoing surgery for colon cancer: Comparison of composite ratios and cumulative scores. *Br J Cancer*. 2018;119(1):40-51. doi:10.1038/s41416-018-0095-9
347. Yang L, He W, Kong P, et al. Clinical baseline and prognostic difference of platelet lymphocyte ratio (PLR) in right-sided and left-sided colon cancers. *BMC Cancer*. 2017;17(1):1-11. doi:10.1186/s12885-017-3862-8