

TESIS DOCTORAL



ESTUDIO DE LAS DIFERENCIAS CLÍNICAS E HISTOLÓGICAS Y ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN CÁNCER DE COLON DERECHO E IZQUIERDO

Programa de Doctorado de Biomedicina, Investigación Traslacional y Nuevas Tecnologías en Salud. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga



**Hospital Regional
Universitario
de Málaga**




Irene Mirón Fernández

Málaga 2023



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTORA: Irene Mirón Fernández

 <https://orcid.org/0000-0001-7946-4462>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización

pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



TESIS DOCTORAL



ESTUDIO DE LAS DIFERENCIAS CLÍNICAS E HISTOLÓGICAS Y ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN CÁNCER DE COLON DERECHO E IZQUIERDO

Programa de Doctorado de Biomedicina, Investigación Traslacional y Nuevas Tecnologías en
Salud. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga

Doctorando: Irene Mirón Fernández

Director: Santiago Mera Velasco

Tutor: Julio Santoyo Santoyo

Málaga 2023



UNIVERSIDAD DE MÁLAGA



Escuela de Doctorado

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

D./Dña IRENE MIRÓN FERNÁNDEZ

Estudiante del programa de doctorado BICMEDICINA, INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: ESTUDIO DE LAS DIFERENCIAS CLÍNICAS E HISTOLÓGICAS Y ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN CÁNCER DE COLON DERECHO E IZQUIERDO

Realizada bajo la tutorización de D. JULIO SANTOYO SANTOYO y dirección de D. SANTIAGO MERA VELASCO (si tuviera varios directores deberá hacer constar el nombre de todos)

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 1/2019, de 1 de marzo.

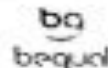
Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 22 de ABRIL de 2022

Fdo.: IRENE MIRÓN FERNÁNDEZ Doctorando/a	Fdo.: JULIO SANTOYO SANTOYO Tutor/a



EFQM AENOR



Edificio Politécnico de Córdoba - Campus El Ejido 29071
Tel.: (952) 13 30 29 / (952) 13 14 61 / (952) 13 21 12
E-mail: doctmad@uma.es





Edificio Fabril de Gobierno | Campus El Ejido
29071
Tel.: 952 13 16 23 / 952 13 14 61 / 952 13 78 10
E-mail: doctos@uma.es

Certificado de Presentación del Director.-

Dr. Santiago Mera Velasco

Certifica:

Que la Memoria de Tesis Doctoral realizada bajo mi dirección por la doctoranda Irene Mirón Fernández y cuyo título es "*Estudio de las diferencias clínicas e histológicas y análisis de supervivencia en cáncer de colon derecho e izquierdo*" reúne los requisitos formales para este tipo de investigación y tiene los criterios científicos de *originalidad, diseño adecuada, fiable y válido* para conseguir los objetivos propuestos y, en consecuencia, los resultados obtenidos suponen una mejora en la Atención a Pacientes porque la información científica aportada por este trabajo posibilita un mejor tratamiento quirúrgico asistencial y puede mejorar la supervivencia de los Pacientes con Cáncer de Colon.

Y para que conste a los efectos oportunos de presentación y defensa pública para la obtención del Grado de Doctora por la Universidad de Málaga firmo el presente certificado.



En Málaga, a 26 de Octubre de 2022

Dº Santiago Mera Velasco y Dº Julio Santoyo Santoyo,
Ambos, Facultativos especialistas del Área de Cirugía
General y del Aparato Digestivo y Trasplantes del Complejo
Regional Universitario de Málaga.

CERTIFICA/N Que Dª Irene Mirón Fernández,
ha obtenido y estudiado personalmente bajo mi dirección
los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis
Doctoral, titulada: "ESTUDIO DE LAS DIFERENCIAS
CLÍNICAS E HISTOLÓGICAS Y ANÁLISIS DE
SUPERVIVENCIA EN CÁNCER DE COLON DERECHO E
IZQUIERDO", que considero tiene el contenido y rigor
científico necesario para ser sometido al superior juicio de
la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para
optar a grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones
vigentes, expido el presente certificado en

Málaga 12 de Diciembre 2022.

Firmado,

S. Mera Velasco
Director

J. Santoyo Santoyo
Tutor

Aceptación de publicaciones aval de la tesis de Irene Mirón Fernández y renuncia a utilizarlas en otras tesis posteriores en la Universidad de Málaga y otras universidades.

En relación con la siguiente publicación:

Mirón Fernández I, Mera Velasco S, Turiño Luque JD, González Poveda I, Ruiz López M, Santoyo Santoyo J. Right and Left Colorectal Cancer: Differences in Post-Surgical-Care Outcomes and Survival in Elderly Patients. *Cancers (Basel)*. 2021 May 28;13(11):2647.

En relación con la publicaciones anterior acepto que el doctorando Irene Mirón Fernández las presente como publicaciones aval de su trabajo de tesis titulado "Estudio de las diferencias clínicas e histológicas y análisis de la supervivencia en cáncer de colon derecho e izquierdo" y renuncio a presentar dicho trabajo como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Málaga o en cualquier otra universidad.

Y para que conste, firmo la presente en Málaga, 31 de agosto de 2022.

Autor
Irene Mirón Fernández
Santiago Mera Velasco
Jesús D. Turiño Luque
Iván González Poveda
Manuel Ruiz López
Julio Santoyo Santoyo

CERTIFICADO DE PUBLICACIONES

En relación con la siguiente publicación:

Mirón Fernández, I.; Mera Velasco, S.; Turiño Luque, J.D.; González Poveda, I.; Ruiz López, M.; Santoyo Santoyo, J. Right and Left Colorectal Cancer: Differences in Post-Surgical-Care Outcomes and Survival in Elderly Patients. *Cancers* **2021**, *13*, 2647.
<https://doi.org/10.3390/cancers13112647>

Declaramos no haber utilizado dicha publicación como aval para tesis anteriores.

Y para que conste, firmo la presente en Málaga, a 31 de Agosto de 2022.

Título:

Estudio de las diferencias clínicas e histológicas y análisis de supervivencia en cáncer de colon derecho e izquierdo.

Mirón Fernández I.

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo y Trasplantes.
Hospital Regional Universitario de Málaga.

Universidad de Málaga.

Palabras clave: cáncer de colon; localización; diferencias; supervivencia.

Key words: colon cancer; location; differences; survival.

Abreviaturas:

CCR: cáncer colorrectal.

CC: cáncer de colon.

CCD: cáncer de colon derecho; RCC: right colon cancer.

CCI: cáncer de colon izquierdo; LCC: left colon cancer.

IMC: índice de masa corporal; BMI: body mass index.

AECC: asociación española contra el cáncer.

MSI: inestabilidad microsatélites; MSI: microsatellite instability.

CEA: antígeno carcinoembrionario.

CA 19.9: antígeno carbohidratado 19.9.

ERAS: enhanced recovery after surgery.

AJCC: american joint committee on cancer.

ASA: american society of anesthesiologists physical status classification system.

P-POSSUM: physiological and operative severity score for the enumeration of mortality and morbidity.

Conflicto de intereses:

La autora declara que no existen conflictos de intereses y que su único interés ha sido y es mejorar los resultados quirúrgicos, asistenciales y de atención a los pacientes del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo y Trasplantes del Hospital Regional Universitario de Málaga.

Agradecimientos.-

A mi **Director de Tesis Doctoral**, el Dr. **Santiago Mera Velasco** por su incondicional apoyo, comprensión y seguimiento de mi trabajo asistencial y académico en todo el proceso de aprendizaje durante mi residencia y desarrollo profesional continuo.

A mi **Tutor de Tesis y Jefe de Servicio**, el Dr. Julio Santoyo Santoyo por inculcarnos la constante y obligada mejoría diaria y por permitirme utilizar el registro asistencial y de seguimiento de los pacientes atendidos en el Servicio de Cirugía del Hospital Regional Universitario de Málaga.

A todos mis compañeros del Servicio de Cirugía, entre los que incluyo a todos los profesionales médicos, de enfermería y otros por su apoyo en el proceso de aprendizaje como profesional de la cirugía.

A mis profesores de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca, donde realicé mi licenciatura por enseñarme a valorar la Medicina y a poner en valor social la Atención Sanitaria de los pacientes como misión fundamental de un médico con independencia de su especialidad.

A mis padres y a mi hermana, por su infinita paciencia para aguantarme y apoyarme en todo momento en este largo proceso, y por su ejemplo de lucha en todos los ámbitos de la vida.

Contenido

1	INTRODUCCIÓN.....	23
1.1	Epidemiología.....	23
1.2	Factores de riesgo.....	23
1.2.1	Edad.....	23
1.2.2	Factores genéticos.....	24
1.2.3	Hábitos dietéticos.....	24
1.2.4	Consumo de alcohol.....	24
1.2.5	Consumo de tabaco.....	25
1.2.6	Obesidad.....	25
1.2.7	Estado físico.....	25
1.2.8	Nivel socioeconómico.....	25
1.2.9	Streptococcus bovis.....	26
1.2.10	Uso de antibióticos.....	26
1.2.11	Patología colónica previa.....	26
1.3	Historia natural.....	27
1.4	Pólipos colorrectales.....	29
1.5	Anatomía patológica.....	31
1.6	Localización.....	31
1.7	Diagnóstico.....	31
1.7.1	Manifestaciones clínicas.....	31
1.7.2	Exploración física.....	32
1.7.3	Pruebas complementarias.....	32
1.7.4	Marcadores tumorales.....	33
1.8	Factores pronósticos del CCR.....	33
1.9	Tratamiento.....	36
1.10	Seguimiento.....	38
1.11	Cribado poblacional.....	38
1.12	Diferencias entre colon izquierdo y derecho.....	39
1.12.1	Características embriológicas.....	39
1.12.2	Características moleculares.....	40
1.12.3	Características genéticas.....	40
1.12.4	Características microbiológicas.....	40
1.12.5	Características histológicas.....	41
1.12.6	Características clínicas.....	41
1.12.7	Pronóstico.....	41
2	OBJETIVOS.....	45

3	MATERIAL Y MÉTODOS	49
3.1	Hipótesis	49
3.2	Diseño del Estudio.....	49
3.3	Ámbito Estudio.....	49
3.4	Criterios de Selección clínica y de inclusión y exclusión de pacientes.....	50
3.5	Muestra, diagnóstico anatomopatológico y variables epidemiológicas estudiadas.....	51
3.5.1	Muestra	51
3.5.2	Diagnóstico anatomopatológico	51
3.5.3	Variables epidemiológicas.....	52
3.6	Análisis Estadístico.....	52
3.7	Análisis de Supervivencia.	53
4	RESULTADOS	57
4.1	Muestra.....	57
4.2	Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes.....	57
4.3	Características quirúrgicas.....	59
4.4	Evolución Postoperatoria.....	62
4.5	Análisis de la supervivencia.	64
5	DISCUSIÓN.....	91
6	CONCLUSIONES.....	103
7	BIBLIOGRAFÍA	107
8	ANEXOS	119
8.1	Certificado Jefe de Servicio.....	119
8.2	Comité de ética.	120
8.3	Artículo aval.	121
8.4	Consentimiento informado.	122

1. INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN.

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias con mayor incidencia en el mundo en las últimas décadas (1).

1.1 Epidemiología.

Según estimaciones del GLOBOCAN en el 2020 los cánceres más frecuentemente diagnosticados *en España* fueron los de colon y recto suponiendo el 15% del total (2) (44.231 nuevos casos), seguidos de próstata (35.126), mama (32.953), pulmón (29.638) y vejiga (22.350). Por su parte, la Agencia Española Contra el Cáncer (AECC) refiere que el CCR es el más prevalente teniendo en cuenta ambos sexos y que es la segunda causa de muerte por cáncer en nuestro país (3), responsable de unos 15.000 fallecimientos al año (4).

A nivel mundial, el CCR es la tercera neoplasia maligna diagnosticada con mayor frecuencia y la segunda causa de muerte por cáncer, según la información del GLOBOCAN (5, 6).

Respecto a las variables de sexo y edad, predomina en personas mayores, siendo la edad media de presentación los 70 años, aunque puede aparecer también en pacientes más jóvenes. En relación con el sexo, afecta a hombres y mujeres casi por igual (7).

Tras la adopción del cribado en países desarrollados, la mortalidad global por esta neoplasia ha disminuido en la población diana. Desafortunadamente, los datos reflejan que la incidencia y la mortalidad en adultos jóvenes menores de 50 años ha aumentado en los últimos años (8).

1.2 Factores de riesgo.

1.2.1 Edad.

Es el factor de riesgo por excelencia en el CCR, con una mayor incidencia en edades comprendidas entre los 65 y los 80 años (9).

1.2.2 Factores genéticos.

La mayoría de los CCR son esporádicos, aunque existen importantes componentes hereditarios y, tal es así que, en un 20-25% de los pacientes existe un familiar de primer o segundo grado afecto. De esta manera, el riesgo individual para los que tienen dos o más parientes de primer grado afectados aumenta hasta una proporción de tres veces más (1).

Los principales síndromes hereditarios de CCR son: el Síndrome de Lynch (5-10%), la poliposis adenomatosa familiar (0,01%), y otras poliposis menos frecuentes (10).

1.2.3 Hábitos dietéticos.

Los estudios experimentales han demostrado la promoción de determinados componentes dietéticos y ambientales en el desarrollo de esta neoplasia. Así, las dietas pobres en fibras, frutas, verduras y ricas en grasas animales, carnes rojas y productos ultraprocesados constituyen un factor de riesgo en el CCR. El mecanismo inductor es la secreción de ácidos biliares, la formación de cetoesteroides y los cambios en la flora intestinal que llevan a la producción e inducción proliferativa de procarcinógenos (11).

Por su parte, las dietas ricas en fibra producen heces que favorecen un tiempo de tránsito intestinal acelerado, disminuyendo el tiempo de contacto entre el agente carcinogénico y la mucosa colónica, siendo factores protectores del CCR (12).

Se ha objetivado además que algunos micronutrientes, como la vitamina D, el calcio o los ácidos grasos omega 3, podrían ser considerados como protectores frente al CCR (13).

1.2.4 Consumo de alcohol.

Desde hace años es conocido que el alcohol es un factor de riesgo establecido en el desarrollo del CCR y ello ha sido reflejado en numerosos estudios (12). No obstante, hasta la fecha no se han objetivado diferencias en la localización de la neoplasia en función de este factor (14).

1.2.5 Consumo de tabaco.

El consumo de tabaco aumenta el riesgo de CCR. Este riesgo está condicionado por la intensidad y por la duración del hábito de tal forma que se ha comprobado que el cese del consumo conlleva una clara disminución del riesgo asociado a padecer este tumor. Además existen estudios que determinan que la aparición de éste podría deberse al desarrollo de inestabilidad de microsátélites y mutaciones BRAF (15).

1.2.6 Obesidad.

La obesidad se considera un factor de riesgo para la aparición y desarrollo de numerosos tumores, entre ellos el CCR. Existe un incremento entre el 30 y el 70% del riesgo de padecerlo en varones; éste aparece también en mujeres, aunque dicha asociación parece menos consistente en el sexo femenino (16).

Se ha estudiado, una tendencia similar para los adenomas colorrectales, aunque el riesgo es algo menor. La grasa visceral o abdominal parece ser más importante que la grasa subcutánea en relación al incremento del riesgo (16).

Por otro lado, la obesidad predispone a peores resultados oncológicos, recurrencia del tumor primario e incremento de la mortalidad global. Esto podría ser explicado por la disminución de la sensibilidad de los pacientes obesos ante determinados agentes antiangiogénicos de uso habitual en el tratamiento oncológico, entre otras causas (16).

1.2.7 Estado físico.

El empeoramiento del estado físico evaluado con la fuerza prensil manual y la fuerza de las extremidades inferiores, se ha relacionado con un aumento de la mortalidad y de las complicaciones postoperatorias en los pacientes con cáncer colorrectal (17). Este aumento de morbilidad postoperatoria se ha objetivado con mayor asociación en pacientes mayores (18).

1.2.8 Nivel socioeconómico.

Su relación con el CCR, se ha estudiado desde una doble perspectiva. Por un lado, se ha encontrado una mayor incidencia en países desarrollados, explicable según

algunos autores por los malos hábitos dietéticos, la inactividad física y la obesidad. Tanto es así que existen estudios que estiman que entre el 16 y el 71% de los cánceres colorrectales en Europa y Estados Unidos son atribuibles a factores relacionados con el estilo de vida (19).

Por otro lado, parece claro que la supervivencia viene determinada por el estadio al diagnóstico del CCR y éste se realiza más precozmente en países con recursos económicos que permiten cribados poblacionales (20).

1.2.9 Streptococcus bovis.

El *Streptococcus bovis*, también llamado *S. gallolyticus*, se ha asociado a la presencia de CCR y adenomas. Esta neoplasia se encontró de forma concomitante entre el 25 y 80% de los pacientes que sufrieron una bacteriemia por dicho microorganismo. Parece que la neoplasia podría desarrollarse años después de la bacteriemia o la endocarditis causada por éste. Se ha relacionado también su presencia con el hallazgo de adenomas vellosos y túbulo-vellosos en el intestino grueso (21).

1.2.10 Uso de antibióticos.

Recientes investigaciones anticipan el riesgo de CCR con el uso de antibióticos. En concreto, se relaciona el uso incrementado de éstos con la aparición temprana de CCR en pacientes jóvenes; sin embargo, no se observa esta misma relación en pacientes mayores. Esto podría ser debido a la alteración de la mucosa y cambios en la microbiota del colon que produce su utilización (22).

1.2.11 Patología colónica previa.

Existen determinadas patologías del colon que predisponen a padecer esta neoplasia. En primer lugar, la presencia de **pólipos**, dependiendo del tamaño y del tipo. Los adenomas vellosos, los vellosos-tubulares, los pólipos mayores de 1 cm y de aparición múltiple son los que mayor potencial maligno presentan, asociando su presencia al desarrollo de cáncer (23).

En segundo lugar, la presencia de **enfermedad inflamatoria intestinal** como la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn. Este riesgo se incrementa cuando la enfermedad presenta largo tiempo de evolución (24).

En tercer lugar, las **ureterosigmoidostomías** han demostrado ser un factor potencial de riesgo de malignización. Se ha estimado un tiempo de latencia de unos 15-30 años (dependiendo de las series), desde el inicio de la exposición de la mucosa colónica al estímulo continuado de la orina hasta la aparición del cáncer (25, 26).

Y finalmente, el **antecedente de haber presentado ya un CCR** predispone en un 1,5-3% a la aparición de tumores metacrónicos en los primeros 5 años desde el diagnóstico del cáncer previo (27).

1.3 Historia natural.

La mayoría de los cánceres de colon y recto se desarrollan a partir de un adenoma en un proceso que dura varios años de evolución, según el modelo de Volgestein (28). Aunque existe también la posibilidad de su aparición de novo sin lesión previa por otros mecanismos de carcinogénesis.

Existen dos vías patológicas en esta carcinogénesis:

- La **vía de la inestabilidad cromosómica o vía supresora**. Se inicia por alteraciones somáticas en el gen APC de la secuencia adenoma-carcinoma y es responsable del 75-80% de los CCR esporádicos. Comienza con una proliferación epitelial a nivel de las criptas glandulares, donde se produce de forma precoz la mutación de uno de los alelos del gen APC supresor tumoral. Esto favorece la formación de adenomas pues el gen APC pierde su capacidad para degradar la β -catenina. Ésta va a estimular la proliferación de la célula dañada por distintos genes (MYC, Ciclina D1). Posteriormente, se pierde el otro alelo del APC, perpetuando la fase anterior y favoreciendo la aparición de nuevas mutaciones (como el K-RAS) cuya disfunción estimula la proliferación e impide la apoptosis.
- La **vía de la inestabilidad de microsatélites (MSI)** es responsable del 20% de los CCR, diferenciándose dos mecanismos de acción:

- Fenotipo mutador: iniciado por mutaciones en los genes reparadores del ADN; es el que tiene lugar, por ejemplo en el Síndrome de Lynch. La alteración de los mecanismos de reparación hace que se acumulen mutaciones a lo largo del genoma. Son especialmente susceptibles los microsatélites que se encuentran en genes supresores de tumores, como el del receptor del factor de crecimiento transformador beta tipo 2 (TGFB2) o el del gen BAX.
- Fenotipo metilador: se conoce como vía serrada, ya que el CCR surgirá de una lesión precursora serrada. El mecanismo iniciador sería la mutación activadora del gen BRAF, lo que ocasiona una inhibición de la apoptosis a nivel de las células epiteliales del colon dando lugar a las lesiones serradas. Éstas serían muy susceptibles a la metilación de regiones promotoras de múltiples genes, provocando un silenciamiento epigenético de varios de ellos. El CCR se produciría en último término tras la inactivación de genes supresores por hipermetilación del promotor (29).

A nivel histológico, el inicio podría centrarse en la aparición de criptas aberrantes que dan lugar a la formación de adenomas. Con el tiempo crecen hacia la superficie epitelial dando lugar a un pólipo que a lo largo de los años puede evolucionar a carcinoma. En esta última etapa la invasión suele ser ordenada: primero, por capas de la pared colónica y posteriormente, por diseminación locorregional.

A partir de aquí, la extensión depende de la localización del tumor: en neoplasias localizadas a menos de 3 cm del margen anal, lo harán hacia los ganglios inguinales; los situados entre los 3 y los 8 cm hacia los ganglios linfáticos ilíacos internos y finalmente, los que se encuentran a más de 8 cm se extenderán hacia los ganglios mesentéricos superiores.

La diseminación hematógena se hace desde las cadenas linfáticas afectadas. Lo más habitual es el drenaje portal y por tanto, la diseminación en forma de metástasis hepáticas. En frecuencia son seguidas por las metástasis pulmonares, peritoneales y óseas. También pueden encontrarse en otras localizaciones pero de forma mucho menos frecuente (30).

1.4 Pólipos colorrectales.

Según hemos visto, la aparición del CCR depende de una producción descontrolada de células epiteliales que al protuir a la luz desarrollan un pólipo. La probabilidad de que esto suceda depende fundamentalmente del tipo histológico, del aspecto macroscópico y de su tamaño.

Así, atendiendo a su **morfología**, los pólipos pueden ser sésiles, pediculados, planos o deprimidos. La frecuencia de éstos últimos es menor del 1%; sin embargo presentan mayor índice de displasia y malignización.

Según su **histología** pueden ser:

-*Tubulares*: suponen el 80% de los adenomas y están formados por un epitelio tubular separado por la lámina propia. La mitad se localizan en recto y sigma y suelen ser lesiones aisladas.

-*Velosos*: del 5-15% del total; están formados por un núcleo central conectivo con prolongaciones recubiertas de células epiteliales. Son más grandes y sésiles, pudiendo llegar a ocupar toda la circunferencia del colon.

-*Túbulo-velosos*: del 5-15% y son de componente mixto.

Según el **grado de displasia**, diferenciamos bajo grado y alto grado o severa. Ésta última incluye el carcinoma in situ y adenocarcinoma intramucoso. La displasia de alto grado se objetiva en un 10% de los adenomas.

Los pólipos que característicamente presentan mayor riesgo para el desarrollo de CCR son los velosos, que se hallan próximos al ano, los que coexisten con otro tumor, aquellos que presentan lesiones planas o deprimidas y los mayores de 1 cm. La tasa anual de conversión de adenoma a carcinoma se ha estimado en un 0.25% por adenoma/año. Por ello, actualmente la colonoscopia es el *gold estándar* en el diagnóstico y screening de CCR, ya que la polipectomía consigue minimizar el riesgo de cáncer en un 76-90% (31).

La presencia de cualquier lesión polipoidea supone una indicación de polipectomía para resección terapéutica y realización del análisis histológico, siempre

que sea posible. Además, es imprescindible la exploración completa del colon en busca de otros pólipos o tumores sincrónicos.

Haggit et al (32) proponen una clasificación de los pólipos neoplásicos en función de la profundidad de la invasión (**Figura 1**).

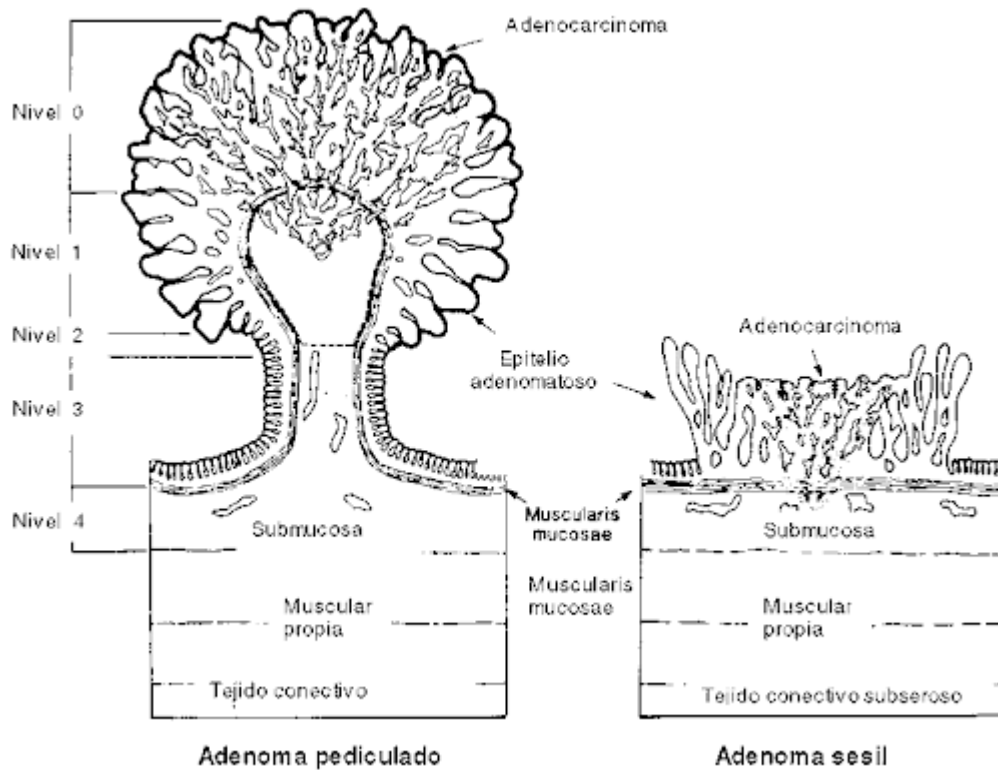


Figura 1 Clasificación de Haggit

Nivel 0: carcinoma confinado en la mucosa del pólipo, carcinoma in situ.

Nivel 1: invasión de la submucosa, a través de la muscular de la mucosa pero limitado a la cabeza del pólipo.

Nivel 2: invasión del cuello del pólipo (unión entre cabeza y tallo).

Nivel 3: invasión del tallo del pólipo.

Nivel 4: invasión de la submucosa de la pared colónica por debajo del tallo del pólipo. Por definición, todos los pólipos sésiles con carcinoma invasivo corresponden a este grado.

Esta clasificación ayuda en la toma de decisiones sobre escisión local o resección, basándose en el riesgo de metástasis ganglionares en función de la

profundidad de la invasión. Así, pólipos pediculados con grados 1, 2 ó 3 conllevan bajo riesgo de metástasis ganglionares y/o recidiva local, por lo que sería suficiente con la escisión local. Contrariamente, los sésiles con grado 4, precisarían de una resección más radical (32).

1.5 Anatomía patológica.

La gran mayoría de los CCR son adenocarcinomas, siendo el tubular o glandular el más frecuente. También se describen otros subtipos, como el mucinoso, el de células en anillo de sello o el medular. Desde el punto de vista histológico, aparecen otros tipos pero mucho más infrecuentes, tales como el sarcoma, el linfoma o el carcinoide, entre otros (33).

1.6 Localización.

De forma global, predominan los cánceres de recto (45%) y sigma (25%). Pero si consideramos el colon de forma aislada, el lugar predominante es el colon descendente, seguido del transversal y finalmente el ascendente.

En el 3% de los CCR se objetivan tumores sincrónicos, es decir, la segunda neoplasia es diagnosticada al mismo tiempo que el primario. En un 2%, metacrónicos, o sea, el segundo cáncer es diagnosticado entre 6 meses y 10 años después del primario (34).

1.7 Diagnóstico.

1.7.1 Manifestaciones clínicas.

Las manifestaciones clínicas del CCR van a depender de la localización tumoral y de la presencia o no de metástasis al diagnóstico. Atendiendo a la primera, los **cánceres izquierdos** cursarán con dolor abdominal, alteraciones del hábito intestinal, hematoquecia y obstrucción. En cuanto a los CC **derechos**, la anemia o la presencia de masa abdominal son los síntomas predominantes, puesto que la hemorragia suele ser crónica y oculta. En las **lesiones rectales**, existe rectorragia en la mitad de los

pacientes, con disminución de la consistencia de las heces, tenesmo y defecación imperiosa (35).

La existencia de metástasis y su localización determinará la presencia de manifestaciones sistémicas. Se han descrito numerosos síndromes paraneoplásicos que son sin embargo, altamente infrecuentes en el CCR. Entre ellos destacan, la miositis, dermatomiositis, acantosis nigricans o la hipertrichosis lanuginosa (36).

1.7.2 Exploración física.

No existe ningún signo clínico patognomónico. En ocasiones la masa tumoral puede ser palpable en la exploración abdominal, así como adenopatías axilares, supraclaviculares, o más frecuentemente, inguinales (34).

La exploración física sirve para determinar el grado de desnutrición y el *performance estatus* del paciente de cara a las diferentes opciones terapéuticas.

Es indispensable la realización de un tacto rectal al diagnóstico para conocer la altura anatómica del tumor y su tamaño en caso de neoplasias de localización rectal (37).

1.7.3 Pruebas complementarias.

El *gold estándar* del diagnóstico del CCR es la **colonoscopia** con toma de biopsias para su análisis histológico. En ocasiones, sirve además para marcaje de lesiones no resecables endoscópicamente y que se prevee que van a ser difícilmente identificables intraoperatoriamente. Es imprescindible que ésta sea completa para descartar neoplasias sincrónicas. Si no fuese posible progresar de forma completa por estenosis del tumor o anatomía del paciente, se podría realizar una colonoscopia virtual de forma alternativa o un enema opaco (38).

También es indispensable la realización de un estudio de extensión para descartar neoplasias sincrónicas y enfermedad a distancia. Éste incluye la realización de un **TAC toracoabdominopélvico** que permite además de conocer la presencia de otros tumores, la estadificación tumoral, localizar la neoplasia y obtener sus relaciones anatómicas con estructuras vecinas de cara a plantear un tratamiento.

La tomografía por emisión de positrones (PET) no se usa como prueba de rutina. Es válido para descartar enfermedad a distancia en pacientes con recidiva local que van a ser sometidos a cirugía de rescate o para confirmar sospechas de recidiva en el seguimiento postoperatorio (39).

1.7.4 Marcadores tumorales.

Los parámetros de mayor utilidad en el proceso de cáncer colorrectal, son el antígeno carcinoembrionario o CEA y el antígeno carbohidratado 19.9 o CA 19.9. La elevación de ambos se asocia a carcinogénesis colorrectal pero también pueden elevarse en otras situaciones. Por ello, y tal y como sucede con otros marcadores de enfermedad oncológica, son de mayor utilidad en el seguimiento postoperatorio para la detección de recidivas que en el diagnóstico (40).

1.8 Factores pronósticos del CCR.

El pronóstico de los pacientes con CCR depende del grado de invasión del tumor en la pared colorrectal (T), la afectación ganglionar (N) y la presencia o no de metástasis a distancia (M). La clasificación más extendida que recoge todos estos datos es el TMN (41).

Definición del Tumor Primario (T)

Tx: no es posible valorar el tumor primario.

T0: no hay indicios del tumor primario.

Tis: carcinoma in situ, carcinoma intramucoso (afectación de la lámina propia sin atravesar la muscular de la mucosa).

T1: el tumor invade la submucosa (atraviesa la muscular de la mucosa pero no alcanza la muscular propia).

T2: el tumor invade la muscular propia.

T3: el tumor atraviesa la muscular propia y llega a los tejidos pericorreciales.

T4: el tumor invade el peritoneo visceral, invade o se adhiere a órganos o estructuras adyacentes.

T4a: el tumor atraviesa el peritoneo visceral (incluye perforación macroscópica del intestino a través del tumor o invasión continua del tumor a través de áreas de inflamación hasta la superficie del peritoneo visceral).

T4b: el tumor invade directamente órganos o estructuras adyacentes.

Definición de los Ganglios Linfáticos Regionales (N)

Nx: no es posible valorar los ganglios linfáticos regionales.

N0: sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales.

N1: 1-3 ganglios linfáticos regionales son positivos (tumor en ganglios linfáticos regionales $\geq 2\text{mm}$), o está presente cualquier número de depósitos tumorales y todos los ganglios linfáticos regionales identificables son negativos.

N1a: 1 ganglio linfático regional es positivo.

N1b: 2-3 ganglios linfáticos regionales son positivos.

N1c: no hay ganglios linfáticos regionales positivos, pero existen depósitos tumorales en: subserosa, mesenterio o zona pericólica no recubierta de peritoneo, o tejidos perirrectales/mesorrectales.

N2: ≥ 4 ganglios linfáticos regionales son positivos.

N2a: 4-6 ganglios linfáticos regionales son positivos.

N2b: ≥ 7 ganglios linfáticos regionales son positivos.

Definición de las Metástasis a distancia (M)

M0: sin metástasis a distancia en pruebas de imagen.

M1: se identifican metástasis a distancia en una o más zonas u órganos a distancia, o metástasis peritoneales.

M1a: se identifican metástasis en una zona u órgano, sin metástasis peritoneales.

M1b: se identifican metástasis en ≥ 2 zonas u órganos, sin metástasis peritoneales.

M1c: se identifican metástasis en la superficie peritoneal, aisladas o junto con metástasis en otras zonas u órganos.

La agrupación por estadios se presenta en la siguiente tabla (**Tabla 1**):

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1,T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1,T2	N1, N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3,T4a	N1, N1c	M0
	T2,T3	N2a	M0
	T1,T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3,T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b
IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1c

Tabla 1. Clasificación por Estadios del CCR (39).

Existen además otros factores que también influyen en el pronóstico de estos pacientes como son: la histopatología (el grado de diferenciación, el tipo histológico, la afectación ganglionar, la invasión linfovascular y perineural, la afectación del borde de resección por el tumor), los aspectos clínicos (la localización, el modo de presentación urgente por obstrucción o perforación) y las características moleculares del tumor (las mutaciones del gen BRAF y la presencia de inestabilidad de microsatélites) (42).

1.9 Tratamiento.

La terapia del cáncer de colon (CC) se aborda en base a los diferentes estadios de la enfermedad:

Estadio I (T1-2 NO M0): el estándar es la resección quirúrgica y no precisa de tratamiento adyuvante.

Estadio II (T3-4 NO M0): está indicada la cirugía seguida de quimioterapia adyuvante en pacientes de alto riesgo. Entre ellos, los que presentan tumores T4, oclusión intestinal o perforación al diagnóstico, los que tienen un grado de diferenciación 3-4, y finalmente, los que presentan invasión linfovascular o perineural.

Estadio III (N+): se realiza cirugía seguida de quimioterapia adyuvante durante 6 meses.

Estadio IV (M+): se contemplan varios escenarios posibles en el tratamiento en este estadio:

- *Enfermedad diseminada pero resecable:* en caso de presencia de metástasis (hepáticas o pulmonares) resecables de inicio, el tratamiento debe ser quirúrgico sobre las metástasis y el tumor primario y, posteriormente tratamiento quimioterápico adyuvante.
- *Enfermedad diseminada potencialmente resecable:* en caso de que las metástasis no sean resecables de inicio pero pudiesen serlo tras respuesta al tratamiento sistémico. Se administrará quimioterapia neoadyuvante con reevaluación temprana (a los 2 meses aproximadamente) donde se valorará resecabilidad quirúrgica. Si es resecable, tras la cirugía recibirá también tratamiento adyuvante.
- *Enfermedad diseminada irresecable:* en caso de que las metástasis no sean resecables el tratamiento será quimioterapia sistémica. A los que pueden añadirse biológicos, antiangiogénicos o anticuerpos contra dianas terapéuticas (34).

El tratamiento quirúrgico se basa en la resección del tumor y del territorio linfovascular al que pertenece la zona del colon donde se asienta éste. Los criterios de calidad definidos por las sociedades científicas establecen al menos un mínimo de 12 ganglios identificables en la pieza de resección por el patólogo (43).

Así, para el **cáncer de ciego y colon ascendente** se realizará una hemicolectomía derecha con ligadura de los vasos ileocólicos y los cólicos derechos.

Para el **cáncer de ángulo hepático y colon transverso proximal**, se realizará una hemicolectomía derecha ampliada con ligadura además de los vasos cólicos medios.

En el caso del **cáncer situado en colon transverso distal o ángulo esplénico**, será necesario realizar una hemicolectomía izquierda extendida con ligadura de la arteria mesentérica inferior y de la rama izquierda de la cólica media o bien una colectomía subtotal incluyendo la ligadura de la arteria cólica izquierda.

Finalmente para **tumores situados en el sigma**, se realizará una sigmoidectomía con ligadura de la arteria mesentérica inferior.

Para aquellos tumores que se encuentren entre dos pedículos vasculares será imprescindible la linfadenectomía extendida con ligadura de ambos (44).

1.10 Seguimiento.

Se recomienda realizarlo trimestralmente durante los primeros 2 años, semestral hasta los 5 años y posteriormente, anual.

En cada revisión debe realizarse una anamnesis, exploración física y medición de los niveles de CEA.

Al año del diagnóstico debe realizarse una colonoscopia completa, que se adelantará a los 6 meses si ésta no fue completa al diagnóstico del tumor primario. Posteriormente se realizarán a los 3 años y después cada 5 años. La realización del TAC será anual o ante la sospecha de recidiva (45).

1.11 Cribado poblacional.

Desde hace años está establecido el diagnóstico precoz del CCR mediante screening poblacional. Está indicado realizarlo entre los 50 y los 75 años. Aunque la tendencia actual de muchos países está empezando a cambiar, reduciendo la edad

umbral para el inicio del cribado dado el notable incremento de casos de CCR en pacientes jóvenes (46).

En personas sin antecedentes personales ni familiares de cáncer o pólipos, el cribado debe empezar a los 50 años, y éste consistirá en sangre oculta en heces anual, o sigmoidoscopia cada 5 años y/o colonoscopia cada 10 años.

El screening comenzará antes de los 45 años en personas con riesgo elevado: historia familiar o antecedentes personales de CCR, pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (como el Crohn o la colitis ulcerosa), historia familiar de un síndrome de poliposis hereditaria (como la poliposis adenomatosa familiar o el Síndrome de Lynch) y antecedente de radioterapia previa abdominal o pélvica por otro cáncer (31).

Este cribado de CCR se fundamenta en la colaboración de atención primaria con atención hospitalaria. Se ha encontrado una mejoría en la detección de adenomas y neoplasias cuando los pacientes van suficientemente informados por el médico y preparados correctamente, cuando la colonoscopia se realiza por un especialista con experiencia y cuando la exploración dura más de 9 minutos (47).

1.12 Diferencias entre colon izquierdo y derecho.

Una vez establecida la importancia del CCR por su incidencia en la población, hemos de analizar las evidencias científicas que demuestran que existen diferencias embriológicas, moleculares, genéticas, bacterianas, histológicas y clínicas entre el cáncer de colon derecho (CCD) y el cáncer de colon izquierdo (CCI). Todas estas características determinan y condicionan las diferencias en el pronóstico del CC atendiendo a su localización (48-50).

1.12.1 Características embriológicas.

El colon mide aproximadamente 150 cm de longitud y se extiende desde la válvula ileocecal hasta el ano. Se compone de siete partes: ciego, colon ascendente, colon transversal, colon descendente, colon sigmoide, recto y ano (51).

Respecto a su origen embriológico es conocido que el colon derecho e izquierdo tienen distinta procedencia. El colon derecho (ciego, ascendente y las dos partes proximales del colon transversal) se origina en el embrión del llamado intestino medio, y el izquierdo (tercio distal del transversal, descendente, sigma y recto) se desarrolla a partir del intestino posterior. Esta diferencia se ve reflejada en su doble irrigación: el colon proximal recibirá la sangre de la arteria mesentérica superior y el colon distal de la mesentérica inferior (52). Estas diferencias conllevan a su vez diversos cambios en la fisiopatología del cáncer y que además puedan condicionar el tipo de cirugía a realizar en cada uno de ellos (29).

1.12.2 Características moleculares.

En lo que respecta a las variaciones moleculares que intervienen en la génesis tumoral y en su progresión, hay diferencias según la localización del CCD o CCI (53, 54). Éstas pueden ser clave en los tratamientos a instaurar, con importantes efectos pronósticos, que se mantienen incluso en las lesiones metastásicas.

Aunque dentro de lado derecho e izquierdo sigue habiendo una heterogeneidad molecular significativa, estos hallazgos justificarían la estratificación personalizada de los pacientes, lo que permitiría mejorar la eficacia de los tratamientos y por ende, el pronóstico (55).

1.12.3 Características genéticas.

Recientes investigaciones han objetivado que la expresión genética puede ser distinta según la localización del tumor pudiendo predecir en el futuro inmediato los beneficios del tratamiento con inmunoterapia (53, 56).

Así, se ha relacionado la inestabilidad de microsatélites con el CCD y la inestabilidad cromosómica con el CCI (57). En este sentido, el trabajo publicado por Nitsche et al en 2016 relaciona el peor pronóstico del CCD con su mayor ratio de inestabilidad de microsatélites, KRAS y BRAF mutados (58).

1.12.4 Características microbiológicas.

El estudio de Phipps et al realizado en 2021, ha demostrado la existencia de diferentes poblaciones bacterianas según la localización derecha o izquierda del cáncer

de colon. Aunque dicho análisis no ha establecido aún la relevancia que puede tener este hallazgo en la fisiopatología del CC (59).

Por otra parte, el tránsito a nivel cecal es más lento y con mayor absorción comparado con otras partes del colon. Esto determinaría un mayor contacto con estos carcinógenos fecales y por tanto, un mayor daño mucoso que aumentaría el riesgo de desarrollo de CCD (60).

1.12.5 Características histológicas.

Desde el punto de vista histológico, también son diferentes en función de su localización. Los CCD suelen ser adenomas sésiles con adenocarcinomas mucinosos mientras que los CCI son típicamente túbulo-vellosos. Como estos últimos tienen morfología polipoidea son más fáciles de detectar en screening que los CCD, cuya presentación es más frecuentemente plana y por tanto más difícil de diagnosticar durante la realización de la endoscopia (57).

1.12.6 Características clínicas.

Los estudios más actuales describen diferencias clínicas entre en cáncer de colon de localización derecha e izquierda en los pacientes analizados (61).

Característicamente, el CCD está asociado a variables como: anemia ferropénica, estadio avanzado de la neoplasia, mayor edad del paciente y género femenino, presentándose como lesiones exofíticas con crecimiento intraluminal. Por su parte, el CCI suele ser más infiltrativo y estenosante, debutando con frecuencia mediante cuadros obstructivos y haciendo que esta presentación se relacione con una demanda de carácter urgente en los centros hospitalarios (62).

1.12.7 Pronóstico.

En relación con el pronóstico del CCR según su localización, existen estudios observacionales retrospectivos cuyo objetivo ha sido analizar si la localización derecha e izquierda influye en el mismo. Dichos estudios concluyen que el CCD se presenta con mayor frecuencia en el género femenino, con mayor indiferenciación y mayor número de ganglios linfáticos recuperados. En el seguimiento a 75 meses, la recidiva peritoneal fue además más común en esta localización, por lo que los autores concluyeron que la

localización derecha del cáncer de colon tiene peor pronóstico (62, 63).

Respecto al análisis de resultados oncológicos, otros autores han observado que son diferentes según su localización, objetivándose un pronóstico oncológico peor en los pacientes de CCD (61). A pesar de ello, sigue existiendo cierta controversia en este tema objeto de nuestro trabajo ya que algún estudio publicado no determina un peor pronóstico en esta localización (64).

Aún aceptando el peor pronóstico del CCD, sin embargo se mantiene abierta la línea de estudios que establecen que la localización no se asocia de manera consistente al riesgo de recurrencia (65).

Por todo lo anterior y en consecuencia, se puede hablar de cáncer de colon derecho e izquierdo como dos entidades clínicas diferenciadas en relación con su epidemiología, su clínica, su histología y su supervivencia (66).

2. OBJETIVOS

2 OBJETIVOS.

El **objetivo general** de esta investigación es determinar si existen diferencias entre la supervivencia de pacientes con cáncer de colon derecho y cáncer de colon izquierdo y si éstas tienen trascendencia a nivel asistencial y de tratamiento quirúrgico como área de mejora en la atención de los pacientes con cáncer de colon.

Los **objetivos específicos** de este trabajo de investigación son:

1.- Conocer las diferencias de presentación clínica entre el CCD y el CCI con las variables epidemiológicas más frecuentes en los estudios de cáncer.

2.- Estimar el pronóstico clínico en base a la supervivencia de los pacientes, estableciendo la supervivencia media del CCD y CCI.

3.- Realizar recomendaciones asistenciales, preventivas y clínico-quirúrgicas en base a los resultados obtenidos para mejorar la atención a los pacientes con cáncer de colon.

Por tanto, determinamos la **justificación** de nuestro estudio enmarcado en una línea de investigación de gran importancia como es el tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal, dada su cada vez más relevante incidencia en nuestro medio. Estableciendo diferencias clínicas y pronósticas según localización de la neoplasia (colon derecho o izquierdo) por lo que obtiene una aplicabilidad clínica en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer colorrectal.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3 MATERIAL Y MÉTODOS.

3.1 Hipótesis.

Hipótesis Nula: No existen evidencias científicas clínicas y quirúrgicas que condicionen y determinen diferencias de supervivencia entre el CCD y el CCI.

Hipótesis Alternativa: Existen evidencias científicas clínicas y quirúrgicas que condicionan y determinan diferencias de supervivencia entre el CCD y el CCI.

3.2 Diseño del Estudio.

Para conseguir el objetivo general y comprobar las hipótesis se realizó *un estudio analítico longitudinal con seguimiento prospectivo* de dos grupos de pacientes, un grupo con CCD y otro grupo con CCI con un emparejamiento 1:1 desde el 01 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2017 (64).

En relación con las evaluaciones de supervivencia se estimaron y analizaron dos momentos de control a los 6 y 12 meses; pero siempre con un seguimiento mínimo de doce meses para cada paciente.

3.3 Ámbito Estudio.

El estudio se ha realizado en el **Hospital Regional Universitario** de Málaga, hospital de Referencia de la Comunidad Autónoma de Andalucía situado en la ciudad de Málaga. Este hospital tiene en su cuadro profesional y organizativo por servicios, profesionales sanitarios especialistas de 40 especialidades médicas y quirúrgicas. Cuenta para sus estancias hospitalarias con más de 1000 camas y da atención asistencial de todas las especialidades clínicas actuales y, su ámbito de actuación tiene carácter regional para el Servicio Andaluz de Salud (SAS) y está encuadrado en el Área de Salud de Málaga (España).

Se trata de un centro de tercer nivel del Servicio Andaluz de Salud, constituido por tres hospitales y un centro de consultas de especialidades, distribuidos en distintos

puntos de Málaga-capital. El Hospital General alberga las especialidades médicas y quirúrgicas más complejas; el **Hospital Materno-Infantil** es un referente de calidad en la atención de mujeres y niños; en el **Hospital Civil** predominan las fórmulas asistenciales alternativas a la hospitalización tradicional: Cirugía Mayor Ambulatoria, Cirugía de Corta Estancia y otras especialidades médico-quirúrgicas.

3.4 Criterios de Selección clínica y de inclusión y exclusión de pacientes.

Para establecer las variables a estudio, se definió como **cáncer de colon derecho** a las localizaciones en ciego, colon ascendente, ángulo hepático y colon transverso; y como **cáncer de colon izquierdo**, a aquellos localizados desde el ángulo esplénico hasta la unión rectosigmoidea.

La cirugía del colon derecho fue realizada bajo los estándares de la linfadenectomía D2 y la cirugía del colon izquierdo con ligadura alta de la arteria mesentérica inferior según principios oncológicos.

Los **criterios de inclusión de los pacientes** en el estudio fueron:

- Cánceres intervenidos de forma programada en el Servicio de Cirugía.
- Localizados por encima de 15 cm del margen anal y cirugía de inicio R0 (cirugía con resección completa macroscópica del tumor).
- En personas mayores de edad y con autonomía individual para firmar el *consentimiento informado* previo a la intervención para cumplir con el criterio ético de Autonomía del Paciente.

Los **criterios de exclusión** fueron:

- Pacientes con incapacidad para comprender y dar el consentimiento informado.
- Cirugía urgente o paliativa.
- Carcinomatosis, cánceres sincrónicos o metacrónicos en el diagnóstico inicial.

-Recidivas tumorales y aquellas cirugías que no fueron completadas de forma óptima (R1 o R2).

Todos los pacientes entraron de forma sistemática en un protocolo ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) (67).

Esto es:

- Basado en dietas prequirúrgicas.
- Profilaxis antibiótica durante la inducción anestésica (amoxicilina-clavulánico 2 gr. intravenoso, en ausencia de alergias).
- Profilaxis tromboembólica con heparina de bajo peso molecular en el día previo a la cirugía, el primer día postoperatorio y sucesivos.
- Protocolo de inicio de dieta y progresión según el tipo de procedimiento quirúrgico realizado.

3.5 Muestra, diagnóstico anatomopatológico y variables epidemiológicas estudiadas.

3.5.1 Muestra.

Para la estimación del tamaño muestral se estableció un nivel de confianza del 95%, con un factor de confusión de 5 y un margen del error del 5%. Al grupo resultante se le aplicó un emparejamiento por casos 1:1 (propensity matching score) estratificando la muestra en dos grupos: CCD y CCI.

3.5.2 Diagnóstico anatomopatológico.

Para el diagnóstico histológico de cáncer de colon se siguieron los criterios de calidad del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* (43) que establece que el número de ganglios mínimo que deben extraerse con la pieza quirúrgica de cada paciente son 12. Esto permite una adecuada clasificación por estadios –estadificación– del cáncer de colon y permite realizar un tratamiento específico de acuerdo con la extensión del tumor (10).

Este análisis se llevó a cabo en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital

Regional Universitario de Málaga conforme a sus criterios profesionales, éticos y deontológicos.

3.5.3 Variables epidemiológicas.

Las **variables epidemiológicas** analizadas en cada paciente fueron:

- Edad.
- Sexo.
- Índice de masa corporal (IMC).
- Estado ASA (American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System) (68).
- Comorbilidades.
- Antecedentes de cirugía previa.
- Portsmouth POSSUM score de morbi y mortalidad, Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity (P-POSSUM) (69, 70).
- Complicaciones postquirúrgicas.
- Estancia hospitalaria.
- Supervivencia a los 6 meses, al año y global.
- Éxito y causa de muerte.

Como indicadores de calidad se utilizaron:

- La estancia hospitalaria postquirúrgica y la tasa de mortalidad siguiendo las indicaciones de la Asociación Española de Coloproctología para acreditar las unidades de cirugía colorrectal (71).

3.6 Análisis Estadístico.

Para la obtención del tamaño muestral se empleó el Programa para Análisis Epidemiológico de Datos Tabulados Versión 3.1. (EPIDAT, Xunta de Galicia, Consellería de Sanidade).

Se llevó a cabo un análisis bivalente aplicando la prueba de Chi cuadrado (X^2) o el test exacto de Fisher. Las variables continuas se analizaron mediante la prueba t de Student o la prueba de rango U de Mann-Whitney. Una vez realizado el estudio bivalente, se procedió a establecer la relación de aquellas variables que mostraron asociación estadísticamente significativa mediante el análisis multivariante de las mismas. Se establecieron como estadísticamente significativos aquellos valores de p menores a 0,05. Para el análisis y procesamiento estadístico de los datos y la información se utilizó el programa SPSS 22.0. (Chicago, ILL).

3.7 Análisis de Supervivencia.

El análisis de los datos para realizar un estudio de la supervivencia requiere métodos de análisis específicos por dos razones fundamentales:

- La primera porque los investigadores muy frecuentemente analizan los resultados antes de que todos los pacientes hayan muerto, ya que si no habría que esperar muchos años para terminar el estudio. Los datos aportados por los pacientes vivos son observaciones *censuradas* y debe considerarse a la hora de evaluarlas y analizarlas.

- La segunda porque todos los pacientes no inician el tratamiento o entran en el estudio al mismo tiempo. Cada paciente tiene una fecha quirúrgica diferente, que es a partir de la cual entra en el estudio.

En consecuencia, en el análisis de supervivencia se emplean pruebas paramétricas (Distribución exponencial, Weibull y Lognormal) y no paramétricas, que son las más utilizadas, el método de Kaplan-Meier, Log-Rank y regresión de Cox. Las curvas de supervivencia se obtienen usando el método actuarial o el método límite del producto Kaplan-Meier.

En este trabajo se utilizó el método de Kaplan-Meier (72) con una evaluación a 6 meses de la cirugía, al año y análisis de la supervivencia global. Se aplicaron los métodos actuarial y de Kaplan-Meier para estimar la probabilidad de supervivencia y el riesgo de fallecimiento; la prueba *Log-Rank* y el estadístico de Wilcoxon se usaron para evaluar

las diferencias estadísticas entre las curvas de supervivencia observadas de las categorías de cada variable categórica, y el modelo de regresión de Cox para identificar los factores pronósticos del riesgo de fallecer como se viene haciendo en los Registro del Cáncer españoles. También se utilizó la prueba de Mantel-Cox como prueba no paramétrica estadística para contrastar las funciones de supervivencia de dos grupos diferentes.

Se presenta un análisis de supervivencia para el total de los datos a 6 meses, a 1 año y global.

Para ello se presenta el gráfico de Kaplan Meier asociado así como los estadísticos (media, mediana de supervivencia y con intervalo de confianza al 95%). Este método calcula la supervivencia cada vez que un paciente muere y da resultados en proporciones exactas de supervivencia debido a que utiliza tiempos de supervivencia precisos. El actuarial da aproximaciones ya que agrupa tiempos de supervivencia en intervalos.

Se realiza este mismo análisis de datos de supervivencia para los 6, 12 meses y global según la localización y creando los estratos según las variables clínicas de estadio o causas de éxitus. Para ello se presenta el gráfico de Kaplan Meier asociado así como los estadísticos (media, mediana de supervivencia y su intervalo de confianza al 95%) y el contraste de Log Rank que evalúa las hipótesis de si ambas funciones de riesgo son iguales o presentan diferencias para cada uno de los estratos a lo largo del tiempo. Por lo tanto, si el p-valor asociado es menor a 0,05 se rechaza la hipótesis nula manifestando que existe una diferencia entre los niveles del factor dentro del estrato.

Por último, reflejar la importancia de este modelo de análisis que se halla en revisión permanente y se ha publicado una revisión sistemática y metanálisis sobre los resultados de los modelos de predicción de la supervivencia en cirugía de cáncer de colorrectal y sus autores sugieren que se deberían validar los modelos de predicción existentes e investigar su impacto real y su rentabilidad para el pronóstico del CCR en la práctica clínica (73).

4. RESULTADOS

4 RESULTADOS.

4.1 Muestra.

Durante el periodo del estudio se intervinieron un total de 1378 pacientes con diagnóstico de CCR. Se excluyeron: cáncer de recto 520 pacientes (37,7%); patología finalmente no oncológica 274 casos (19,8%); adenomas con displasia 52 pacientes (3,8%); tumores sincrónicos o metacrónicos 37 sujetos (2,7%); resecciones anteriores, colectomía total o subtotal 30 casos (2,2%), resultando finalmente un total de 465 pacientes válidos para el estudio. Tras el matching obtuvimos un total de 398 pacientes en dos grupos, el de CCD con 199 pacientes y el de CCI con 199 pacientes.

4.2 Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes.

En la serie la mediana de edad de los pacientes se situó en 71,5 años ($DS\pm 10,056$). El 58,3% de la muestra estuvo constituida por varones ($n=232$). El 25,1% de la muestra ($n=100$) no presentaban ningún tipo comorbilidades en el momento de la intervención y el 35,2% ($n=140$) de los pacientes habían sido sometidos previamente a una cirugía abdominal. El riesgo anestésico mayoritario de la muestra fue el ASA-III con un 51,2% de los pacientes ($n=204$) seguido del ASA-II con un 42,9% ($n=171$).

Las diferencias en las variables epidemiológicas de los pacientes de ambos grupos están reflejadas en la **Tabla 2**.

	CCD	CCI	p
Edad	73,6 (IC95%, 66,9-79,5)	69,6 (IC95%, 61,5-76,7)	<0,001
Sexo			0,26
Hombre	110 (55,3%)	122 (61,3%)	
Mujer	89 (44,7%)	77 (38,7%)	
IMC	27,68 (IC95%, 24,9-30,4)	27,91 (IC95%,25,3-30,3)	0,997
Comorbilidad			0,08
Sí	157 (78,9%)	141 (70,9%)	
No	42 (21,1%)	58 (29,1%)	
Nº comorbilidades			0,17
I	67 (42,7%)	62 (44%)	
II	40 (25,5%)	38 (27%)	
≥III	50 (31,8%)	41 (29,1%)	
ASA			0,557
I	8 (4%)	11 (5,5%)	
II	82 (41,2%)	89 (44,7%)	
III	106 (53,3%)	98 (49,2%)	
IV	3 (1,5%)	1 (0,5%)	
Cirugía previa			0,05
Sí	80 (40,2%)	60 (30,2%)	
No	119 (59,8%)	139 (69,8%)	
p-POSSUM			
Morbilidad	30,88 (DS±18,742)	28,42 (DS±18,07)	0,16
Mortalidad	2,64 (DS±3,84)	2,02 (DS±2,681)	0,06

Tabla 2. Diferencias características epidemiológicas y clínicas CCD y CCI.

En cuanto a los valores de los marcadores tumorales utilizados en el cáncer de colon se observaron valores de CEA de 3,025 (IC95% 1,93-5,83) para CCD y de 3,26 (IC95% 1,92-5,39) para CCI, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,924$). Los valores del CA 19.9 en el caso del CCD fueron de 11,3 de media (IC95% 6,4-23,5) frente a los 12,4 (IC95% 6,5-22,9) de los pacientes afectados de CCI, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,686$).

4.3 Características quirúrgicas.

El **abordaje** quirúrgico fue mayoritariamente por vía laparoscópica en el 49,5% de los pacientes (n=197), siendo la tasa de conversión a laparotomía del 9,79% (n=24). El tiempo medio de intervención para el colon derecho se situó en 123,5 minutos (DS±43,532) frente a los 135,54 minutos (DS±48,172) siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p=0,009). En la **tabla 3** se presentan los datos comparativos por tipo de abordaje según los grupos de estudio.

	CCD	CCI	p
Tipo abordaje			<0,0001
Laparotomía	110 (55,3%)	43 (21,6%)	
Laparoscopia	79 (39,7%)	118 (59,3%)	
DaVinci	10 (5%)	38 (19,1%)	
Conversión cirugía			0,748
Si	8 (9%)	16 (10,3%)	
No	81 (91%)	140 (89,7%)	
Tiempo quirúrgico			
Laparotomía	117,16 (DS±35,651)	138,72(DS±47,007)	0,009
Laparoscopia	127,12 (DS±49,756)	134,31 (DS±52,775)	0,335
DaVinci	164,5 (DS±48,674)	135,79 (DS±32,952)	0,032

Tabla 3. Comparación vía abordaje.

Al excluir del cálculo del tiempo quirúrgico los pacientes que precisaron de conversión a cirugía laparotómica, las diferencias globales de la muestra ofrecieron unos tiempos para el colon derecho de 120,13 minutos (DS±35,703) frente a los 130,02 minutos del CCI (DS±43,107). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas (p=0,016). Sin embargo, al analizar los pacientes intervenidos por laparoscopia asistida por Robot DaVinci los tiempos para el CCD fueron de 162,78 minutos (DS±51,302) comparados con los 134,86 (DS±33,398) del CCI no siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p=0,53).

La clasificación TNM del total de la muestra se presenta en la **Figura 2**. La mayor parte de los pacientes se encontraban en un estadio II en el momento del diagnóstico,

seguidos de forma equitativa por aquellos que se encontraban en estadio I y III. La distribución de esta clasificación según los grupos de estudio se presenta en la **Figura 3**.

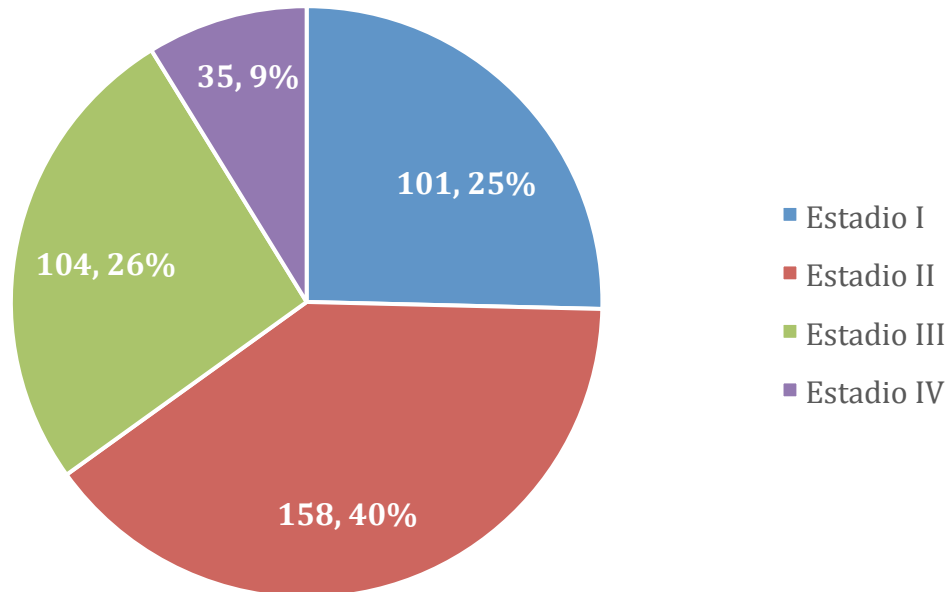


Figura 2. Distribución de la muestra según clasificación TNM.

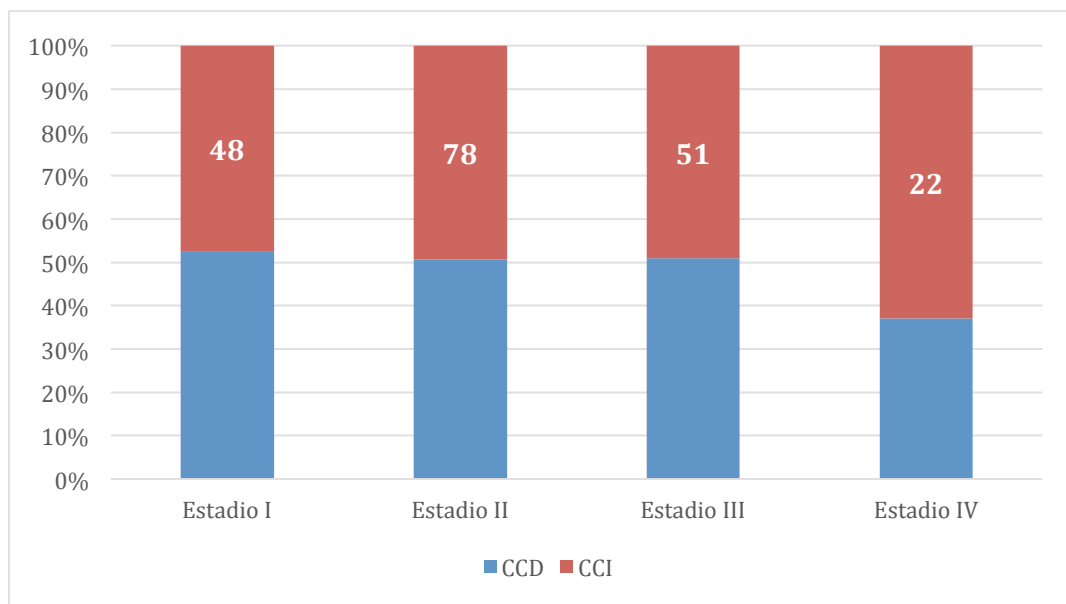


Figura 3. Distribución de estadios agrupados según grupo de estudio de la muestra.

En ambos grupos del estudio la distribución agrupada por estadios de la enfermedad presentó porcentajes muy similares no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,453$).

Por estadios específicos de forma global los más frecuentes fueron: estadio IIa

con 142 pacientes (35,7%), estadio I con 101 pacientes (25,4%) y estadio IIIb con 67 pacientes (16,8%). Su distribución por grupo de estudio se presenta en la **tabla 4**.

Estadio	CCD	CCI
I	53 (26,6%)	48 (24,1%)
Ila	74 (37,2%)	68 (32,2%)
IIb	3 (1,5%)	6 (3%)
IIc	3 (1,5%)	4 (2%)
IIIa	6 (3%)	9 (4,5%)
IIIb	34 (17,1%)	33 (16,5%)
IIIc	13 (6,5%)	9 (4,5%)
IVa	12 (6%)	21 (10,6%)
IVb	1 (0,5%)	1 (0,5%)

Tabla 4. Comparación estadio TNM agrupado.

Para facilitar el análisis de supervivencia, los pacientes fueron agrupados según el estadio de su neoplasia, en formas locales o avanzadas de la enfermedad, cuya distribución global en la muestra se presenta en la **Figura 4**.

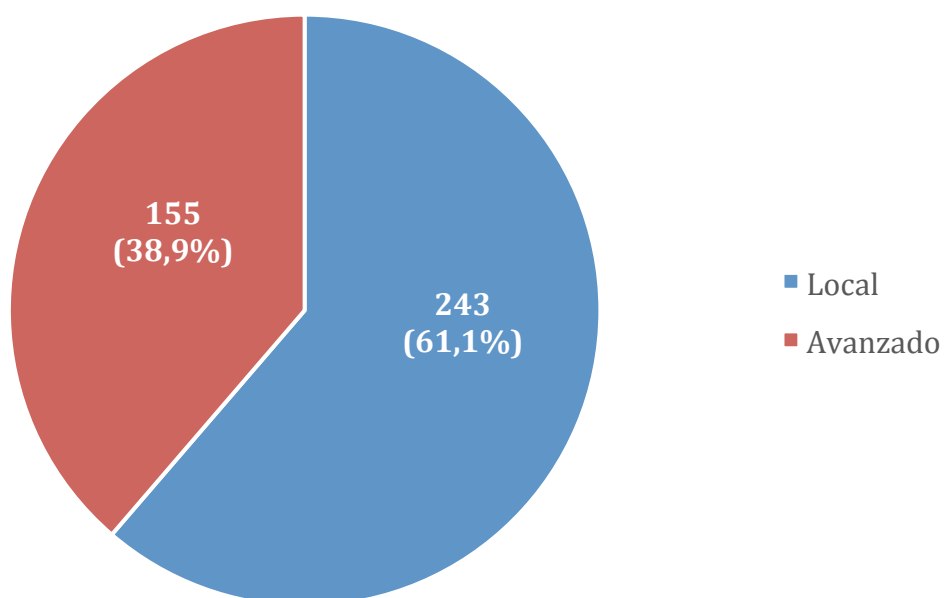


Figura 4. Distribución por Estadios agrupados (local vs avanzado).

En el CCD 72 de los pacientes (36,2%) se encontraban en un estadio avanzado frente a 82 pacientes del grupo de CCI (41,2%) no siendo estas diferencias

estadísticamente significativas ($p=0,35$).

El **tipo histológico** predominante fue el adenocarcinoma en el 93,5% de los pacientes ($n=372$) seguido del mucoide que se presentó en 23 enfermos (5,8%).

En relación con el **número de ganglios** aislados en el 85,1% de los pacientes ($n=338$) se obtuvieron 12 o más ganglios; siendo negativos en el estudio histológico para afectación tumoral el 56,9% ($n=169$). Las diferencias entre ambos grupos de estudio se muestran en la **tabla 5**.

	CCD	CCI	p
Tipo histológico			0,06
Adenocarcinoma	181 (91%)	191 (96%)	
Mucoide	15 (7,5%)	8 (4%)	
Otros	3 (1,5%)	0	
Ganglios aislados			<0,001
< 12	18 (9,1%)	41 (20,6%)	
≥ 12	180 (90,9%)	158 (79,4%)	
Afectación ganglionar			0,857
Sí	63 (31,8%)	65 (32,7%)	
No	135 (68,2%)	134 (67,3%)	

Tabla 5. Anatomía patológica del tumor.

4.4 Evolución Postoperatoria.

La estancia media se situó para el global de la muestra en 12,07 días ($DS\pm 11,701$). Ésta fue mayor en el caso de CCD con 13,6 días ($DS\pm 11,9$) frente a los 9,4 ($DS\pm 8,2$) del CCI, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,004$).

El 38,2% de los pacientes ($n=152$) presentaron algún tipo de complicación postoperatoria, siendo mayoritariamente del tipo I-II de la clasificación de Clavien-Dindo ($n=115$; 75,2%). En la **tabla 6** se muestra el análisis comparativo por grupos de estudio. La complicación postoperatoria más frecuente fue el íleo paralítico que afectó al 20,4% de los pacientes ($n=81$), seguido de la infección de la herida quirúrgica en 44 pacientes (11,1%) y en tercer lugar la dehiscencia anastomótica en el 7,5% de los

componentes de la muestra (n=30).

	CCD	CCI	P
Complicaciones			<0,0001
Sí	101 (50,8%)	51 (25,6%)	
No	98 (49,2%)	148 (74,4%)	
Clavien-Dindo			0,8
I-II	77 (76,2%)	38 (74,5%)	
≥ III	24 (23,8%)	13 (25,5%)	
Infección de herida			<0,0001
Sí	32 (16,1%)	12 (6%)	
No	167 (83,9%)	187 (94%)	
Absceso			0,02
Sí	13 (6,5%)	3 (1,5%)	
No	186 (93,5%)	196 (98,5%)	
Eventración			0,11
Sí	14 (7%)	6 (3%)	
No	185 (93%)	193 (97%)	
Dehiscencia			0,34
Sí	18 (9,1%)	12 (6%)	
No	181 (91%)	187 (94%)	
Ileo paralítico			0,0001
Sí	56 (28,1%)	25 (12,5%)	
No	143 (71,9%)	174 (87,4%)	
Reintervención			0,09
Sí	13 (6,5%)	5 (2,5%)	
No	186 (93,5%)	194 (97,5%)	
Reingreso			0,54
Sí	7 (3,5%)	4 (2%)	
No	192 (96,5%)	195 (98%)	

Tabla 6. Análisis comparativo de la evolución postoperatoria.

Una vez realizado el estudio univariante, se procedió a establecer la relación de aquellas variables que mostraron asociación estadísticamente significativa mediante el análisis multivariante de las mismas. Se obtuvieron varias conclusiones del análisis:

Primero, que a mayor edad existe una mayor probabilidad de padecer un cáncer de localización derecha ($p=0,005$; OR 0,965).

Segundo, sobre el procedimiento quirúrgico llevado a cabo, el CCI se realizó más frecuentemente por vía laparoscópica sin conversión ($p=0,022$; OR 0,259), siendo más probable encontrar tumores avanzados intraoperatoriamente en el colon izquierdo ($p=0,004$; OR 0,267) y, por tanto, un aumento en el tiempo de intervención quirúrgica en esta localización ($p=0,036$; OR 1,006).

Tercero, en relación con las complicaciones, se observa que existe mayor probabilidad de que se produzcan cuando el paciente padece un CCD ($p=0,005$; OR 2,073) asociándose un aumento de la probabilidad de desarrollar un absceso intraabdominal postoperatorio ($p=0,041$; OR 4,388).

4.5 Análisis de la supervivencia.

El **tiempo medio de supervivencia** de los pacientes intervenidos fue de 81,242 meses (IC95% 77,119-85,364), con un rango comprendido entre los 0 y 106 meses. El análisis comparativo por grupos de estudio se muestra en la **tabla 7**.

Se produjeron un total de 100 fallecimientos (25,12%) cuya distribución por periodo de tiempo se presenta en la **Figura 5**. La mortalidad global para los pacientes afectados de CCD fue del 27,1% ($n=54$) frente al grupo de CCI que se situó en el 23,1% ($n=46$), no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,355$). La distribución de la mortalidad por periodos de tiempo y grupos de estudio se muestran en la **tabla 7**.

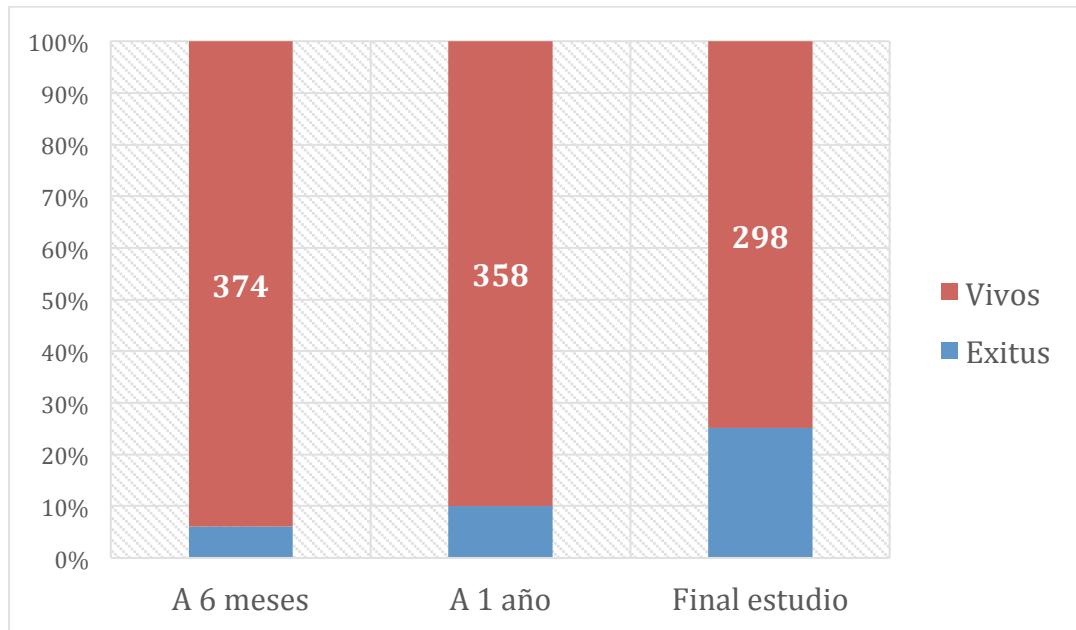


Figura 5 Evolución de la mortalidad en el periodo de estudio.

	CCD (n=54)	CCI (n=46)	p
Exitus (%)			0,032
Antes 6 meses	17 (31,5%)	7 (15,2%)	
Entre 6-12 meses	11 (20,4%)	5 (10,9%)	
12 meses a final del estudio	26 (48,1%)	34 (73,9%)	

Tabla 7. Diferencias mortalidad por periodo de tiempo y grupo de estudio.

No se observaron diferencias significativas en cuanto a la **causa de muerte** (neoplásica o no neoplásica) entre ambos grupos de pacientes, como se muestra en la **Figura 6**.

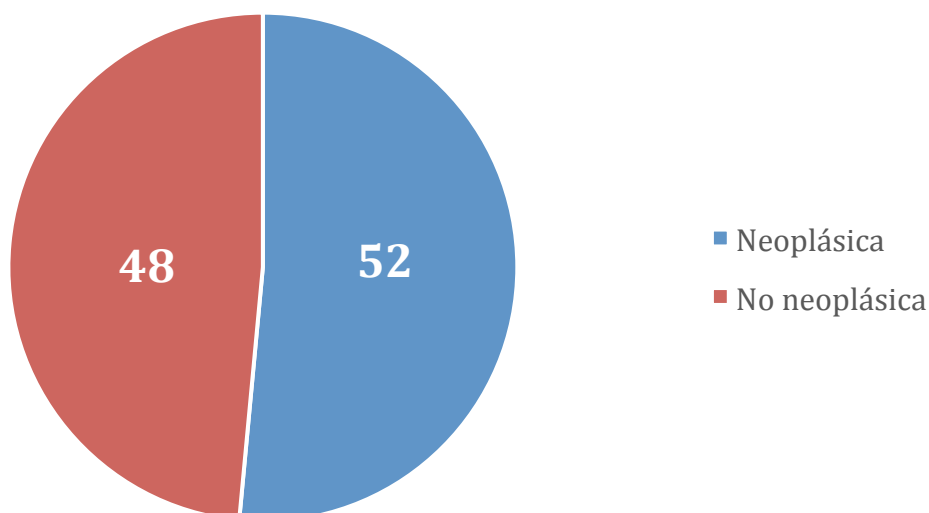


Figura 6. Distribución de la mortalidad según su causa.

Las causas de muerte no neoplásicas (n=48) fueron por orden de frecuencia: de origen infeccioso en 12 individuos (24,5%), cardiológico en 10 pacientes (20,8%), neurológico en 9 casos (18,8%), respiratorias en 7 pacientes (14,6%) y otras etiologías en los 10 restantes (20,8%).

Supervivencia (%)	CCD (n=199)	CCI (n=199)	p
A 6 meses	182 (91,5%)	192 (97%)	0,034
A 1 año	171 (85,9%)	187 (94%)	0,008
Al final del estudio	145 (72,9%)	153 (76,9%)	0,106

Tabla 8. Diferencias supervivencia por periodo de tiempo y grupo de estudio.

La media de supervivencia global a los 6 meses se situó en 5,731 (IC95% 5,619-5,844). Para los pacientes con CCD se situó en 5,593 meses (IC95% 5,399-5,787) frente a los 5,869 meses (IC95% 5,759-5,98) del grupo de CCI, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,034$) (**Figura 7a**).

Al año de la intervención, la media de supervivencia global fue de 11,221 meses (IC95% 10,965-11,477), algo inferior para los pacientes afectados de CCD con 10,899 meses (IC95% 10,47-11,329), mientras que la de los pacientes con CCI fue de 11,543 meses (IC95% 11,271-11,815), siendo nuevamente estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,008$) (**Figura 7b**).

Sin embargo, la *supervivencia global* del estudio no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0,106$) entre ambos grupos, siendo para los pacientes con CCD la expectativa de vida de 78,101 meses (IC95%71,836-84,366) y 84,578 meses (IC95% 77,119-85,364) para los pacientes intervenidos de CCI (**Figura 7c**).

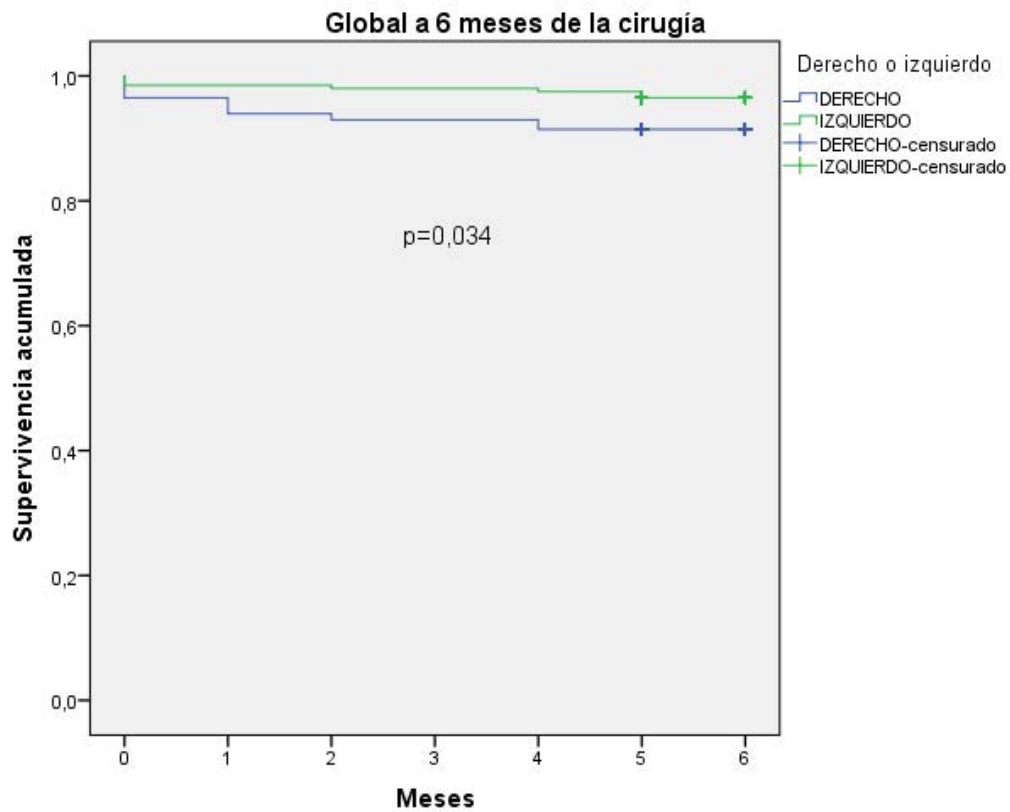


Figura 7a. Curva de Kaplan-meier de supervivencia a los 6 meses.

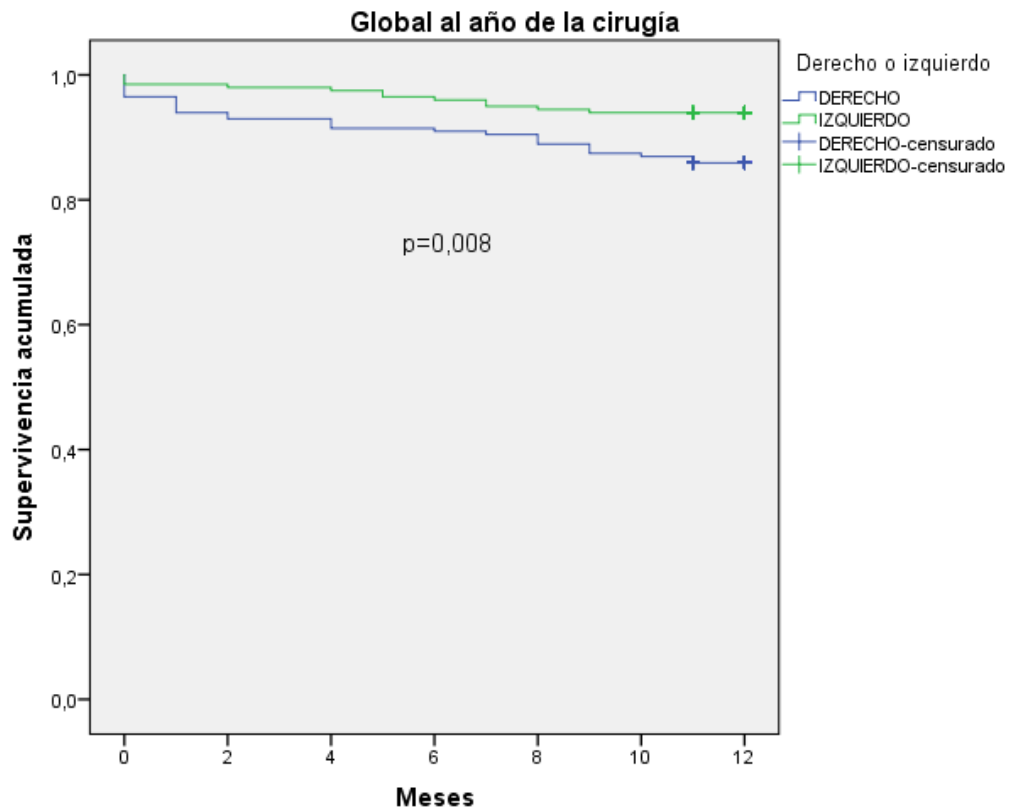


Figura 7b. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia a los 12 meses.

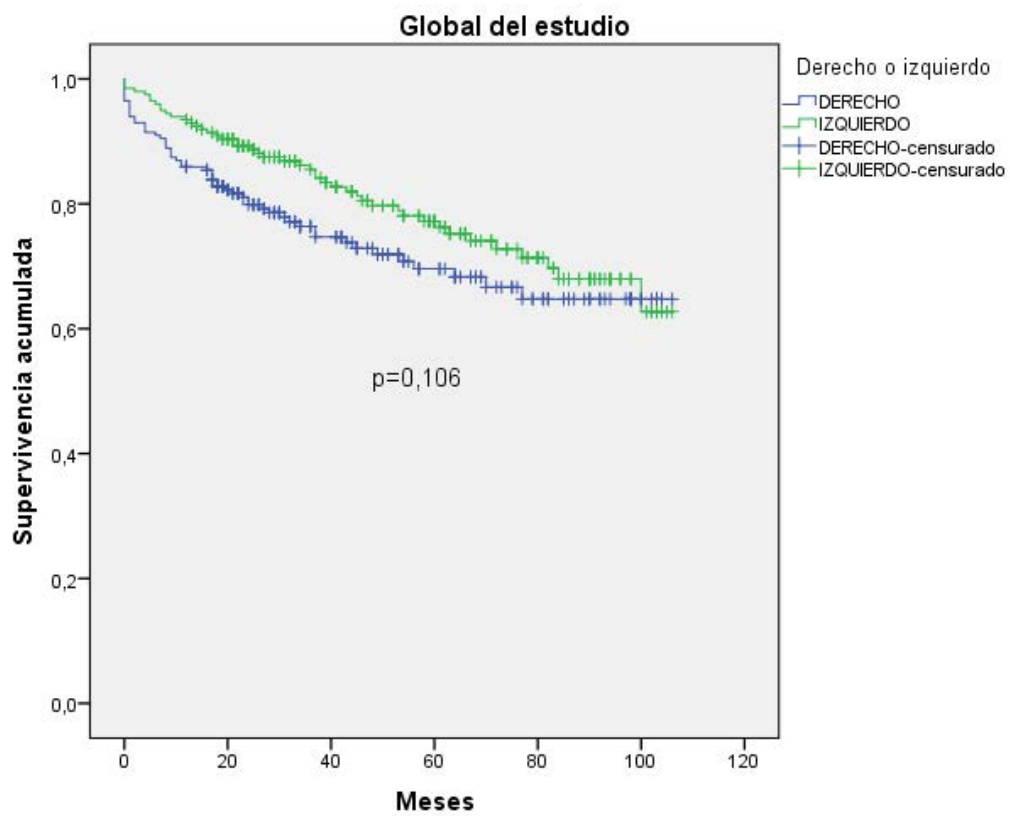


Figura 7c. Curva Kaplan-Meier de supervivencia global según localización neoplasia.

Así mismo, se estudió la supervivencia en función al estado de la lesión (local o avanzada). Siguiendo el mismo formato de presentación se analizó la supervivencia a 6 meses, al año y al final del estudio. Los resultados de mortalidad en base a estos parámetros se muestran en la **tabla 9**.

	CCD localizado (n=127)	CCD avanzado (n=72)	CCI localizado (n=116)	CCI avanzado (n=83)
Exitus (%)				
A 6 meses	12 (9,4%)	5 (6,9%)	1 (0,9%)	6 (7,2%)
A 1 año	15 (11,8%)	13 (18%)	4 (3,4%)	8 (9,6%)
Final estudio	26 (20,5%)	28 (38,9%)	20 (17,2%)	26 (31,3%)

Tabla 9. Diferencias supervivencia según estadio, periodo de tiempo y grupo de estudio.

La supervivencia media a 6 meses se situó en 5,757 meses (IC95% 5,62-5,895) siendo mayor en los pacientes con *enfermedad localizada* del grupo CCI con 5,991 meses (IC95% 5,975-6,008) frente a los 5,543 meses (IC95% 5,286-5,8) de los localizados en el lado derecho, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,003$) (**Figura 8a**).

La supervivencia a 6 meses en los pacientes con *enfermedad avanzada* sin embargo se situó en 5,69 meses (IC95% 5,498-5,883), pero en estas circunstancias la supervivencia fue similar entre los pacientes afectos por CCI con 5,699 meses (IC95% 5,439-5,959) frente a los 5,681 meses (IC95% 5,395-5,966) del grupo de CCD, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,95$) (**Figura 8b**).

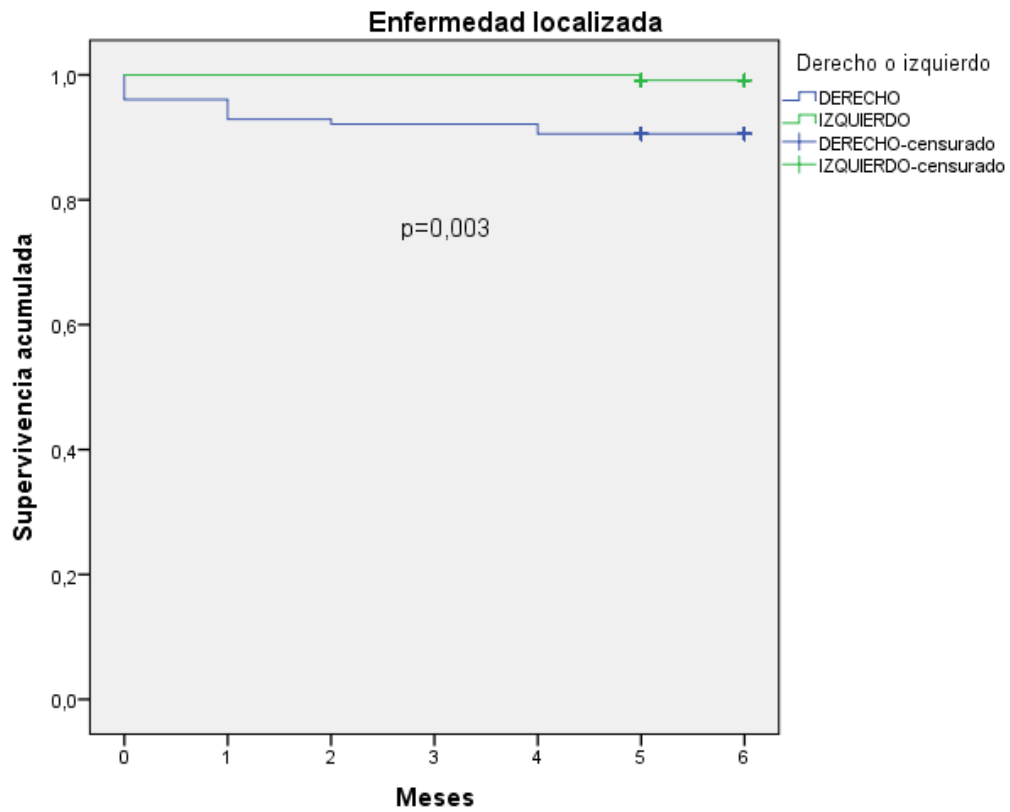
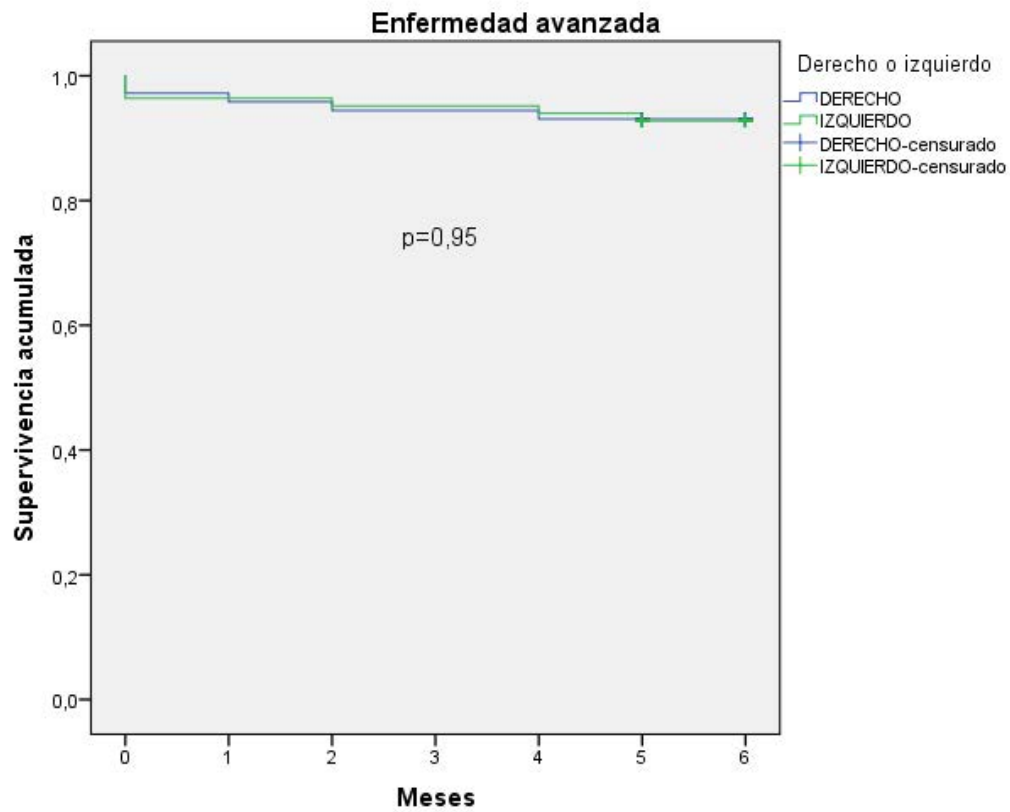


Figura 8a. Curva Kaplan-Meier de supervivencia a los 6 meses en enfermedad local según ubicación de la ne



oplasia.

Figura 8b. Curva Kaplan-Meier de supervivencia a los 6 meses en enfermedad avanzada según ubicación de la neoplasia.

El análisis de supervivencia tras *un año* de cirugía reflejó un valor de 11,342 meses (IC95% 11,032-11,651). De forma similar a la franja anterior, los pacientes con *enfermedad localizada* con ubicación izquierda presentaron una supervivencia superior a los situados en el lado derecho (CCI 11,819 meses IC95% 11,638-12 vs CCD 10,906 meses IC95% 10,347-11,464) siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,014$) (**Figura 8c**).

En los sujetos afectados de *enfermedad avanzada la supervivencia a un año* se situó en 11,032 meses (IC95% 10,589-11,475). Nuevamente la supervivencia por grupos de enfermedad no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0,144$) en pacientes en fase avanzada mermó respecto al segmento anterior situándose en los afectados de CCI en 11,157 meses (IC95% 10,565-11,748) frente a los 10,889 meses (IC95% 10,224-11,554) de los CCD (**Figura 8d**).

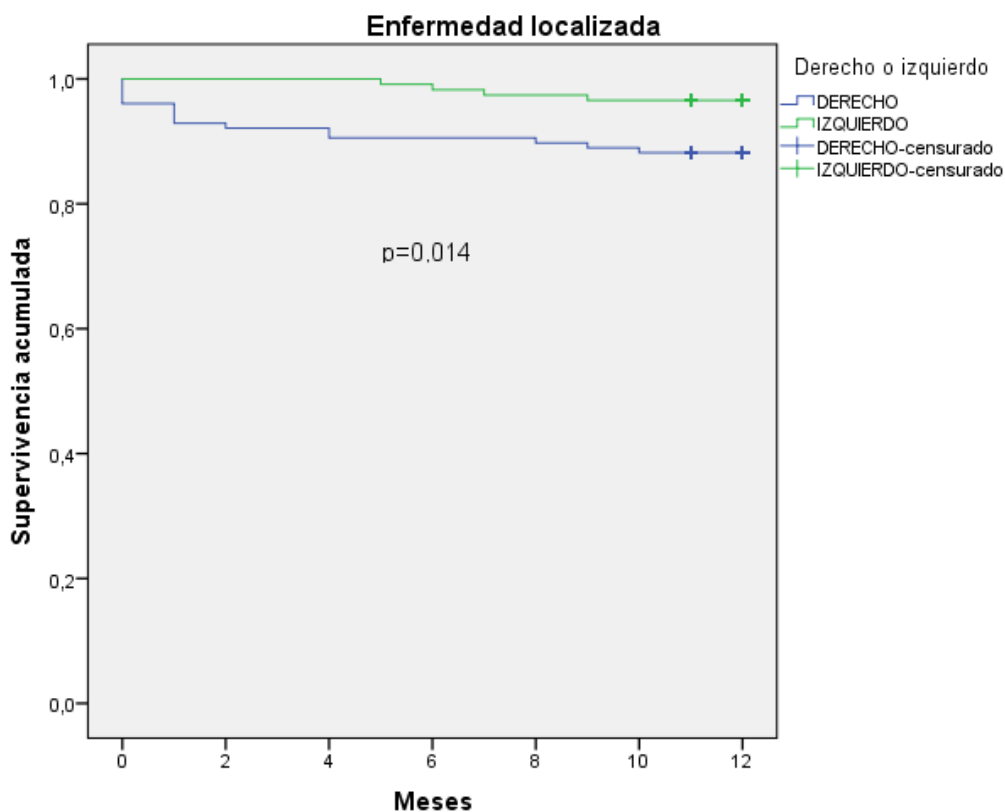


Figura 8c. Curva Kaplan-Meier de supervivencia a los 12 meses en enfermedad local según ubicación de la neoplasia.

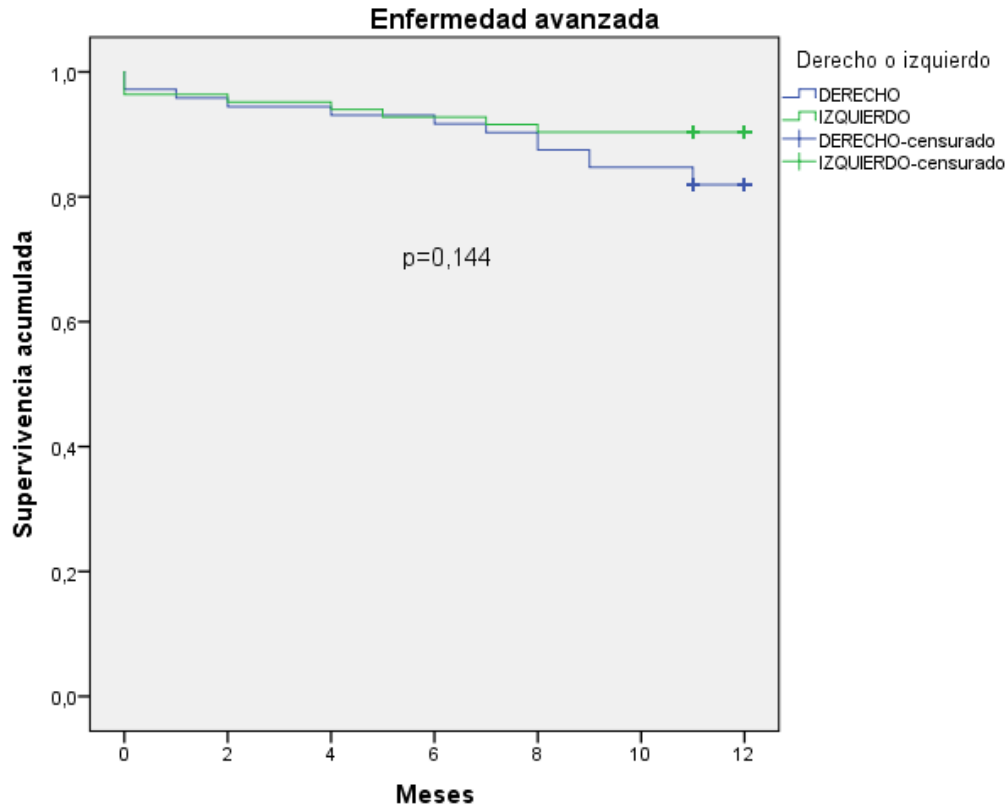


Figura 8d. Curva Kaplan-Meier de supervivencia a los 12 meses en enfermedad avanzada según ubicación de la neoplasia.

Globalmente, los pacientes intervenidos con una *enfermedad localizada* la supervivencia media en el CCD se situó en 83,401 meses (IC95% 76,362-90,44) frente a los 90,644 meses (IC95% 84,707-96,581) de los pacientes con CCI, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,229$) (**Figura 8e**).

En los pacientes intervenidos en una *fase avanzada* de la enfermedad los periodos de *supervivencia global* se vieron reducidos. En el caso del CCD se situó en 65,589 meses (IC95% 54,506-76,763) frente a los 75,232 meses (IC95% 64,407-84,571) no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,192$) (**Figura 8f**).

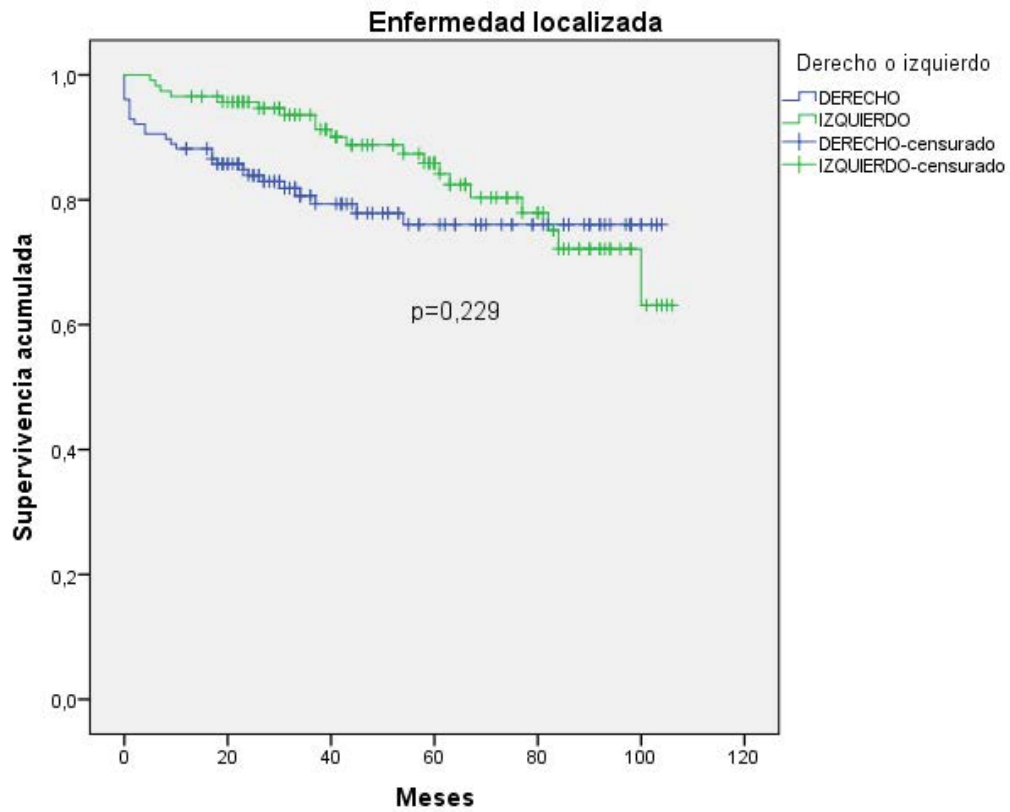


Figura 8e. Curva Kaplan-Meier de supervivencia global en enfermedad local según ubicación de la neoplasia.

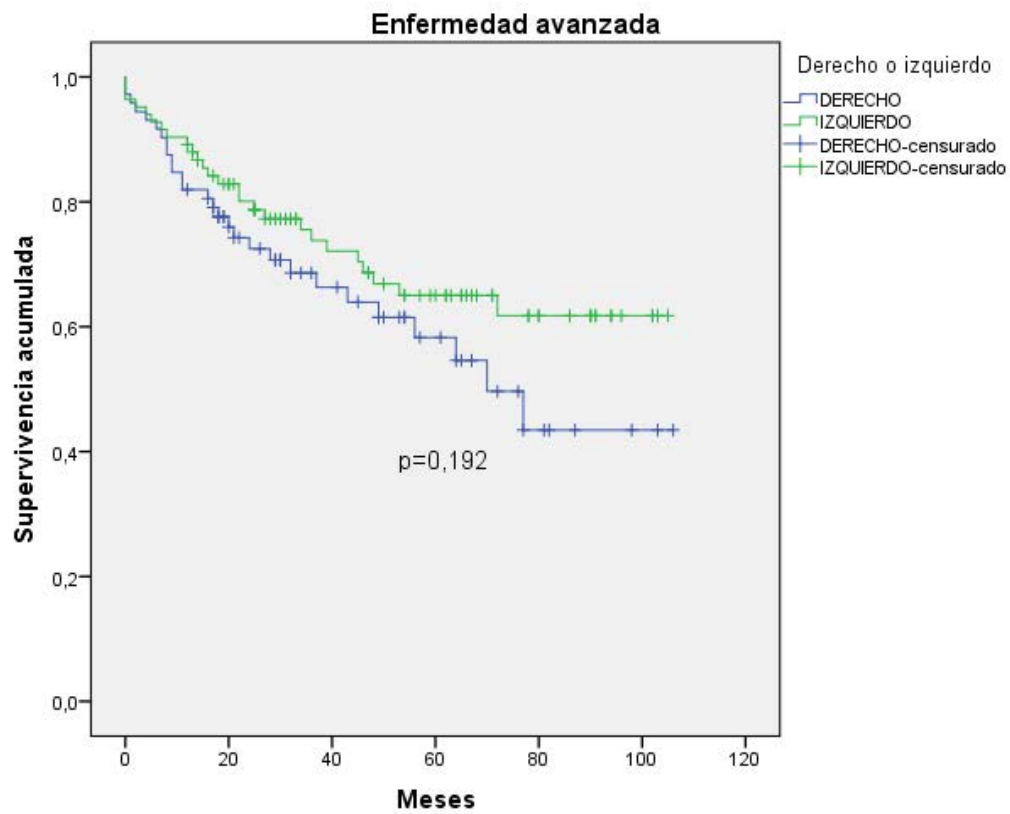


Figura 8f. Curva Kaplan-Meier de supervivencia global en enfermedad avanzada según ubicación de la neoplasia.

El tercer análisis agrupó a los pacientes por estadios de la enfermedad (I a IV). Su distribución por grupos de localización y periodos de tiempo se presentan en la **Tabla 10**.

Exitus/Total (%)	CCD (n=199)	CCI (n=199)
A 6 meses		
I	6/53 (11,3%)	1/48 (2,1%)
II	6/80 (7,5%)	0/78 (0%)
III	3/53 (5,7%)	4/51 (7,8%)
IV	2/13 (15,4%)	2/22 (9,1%)
A 1 año		
I	6/53 (11,3%)	3/48 (6,2%)
II	9/80 (11,2%)	1/78 (1,3%)
III	9/53 (16,9%)	6/51 (11,8%)
IV	4/13 (30,8%)	2/22 (9,1%)
Final estudio		
I	9/53 (17%)	10/48 (20,8%)
II	18/80 (22,5%)	12/78 (15,4%)
III	21/53 (39,6%)	12/51 (23,5%)
IV	6/13 (46,1%)	12/22 (54,5%)

Tabla 10. Diferencias supervivencia según estadio, periodo de tiempo y grupo de estudio.

En los pacientes en *estadio I*, la supervivencia a los 6 meses se situó en 5,713 meses (IC95% 5,488-5,938); al comparar los pacientes afectos de CCI esta supervivencia subió a 5,979 meses (IC95% 5,939-6,02) frente a los 5,472 meses (IC95% 5,055-5,889) de los CCD, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,066$) (**Figura 9a**).

En el grupo los pacientes con CCI en *estadio II* no se produjo ningún éxito, ello no permitió hacer una estimación de las medias de supervivencia en meses de dicho periodo, tanto de forma global como por grupos, aunque si se pudo comparar mediante el test de Mantel-Cox las diferencias de supervivencia por grupos siendo estas estadísticamente significativas ($p=0,014$) (**Figura 9b**).

En los *estadios III* y *IV* la supervivencia a 6 meses se situó en 5,265 meses (IC95% 5,354-5,896) y en 5,743 meses (IC95% 5,476-6,01) respectivamente. Al comparar entre CCI y CCD las supervivencias medias estimadas mediante el análisis de Kaplan-Meier mostró en *estadio III* en CCI 5,569 meses (IC95% 5,157-5,98) frente a los 5,679 meses (IC95% 5,325-6,033) de los CCD. En el *estadio IV* la supervivencia fue de 5,864 meses (IC95% 5,673-6,055) en CCI frente a los 5,538 meses (IC95% 4,913-6,164)

del CCD, no siendo en ninguno de los dos estadios las diferencias estadísticamente significativas ($p=0,66$ y $p=0,542$ respectivamente) (**Ilustraciones 9c y 9d**).

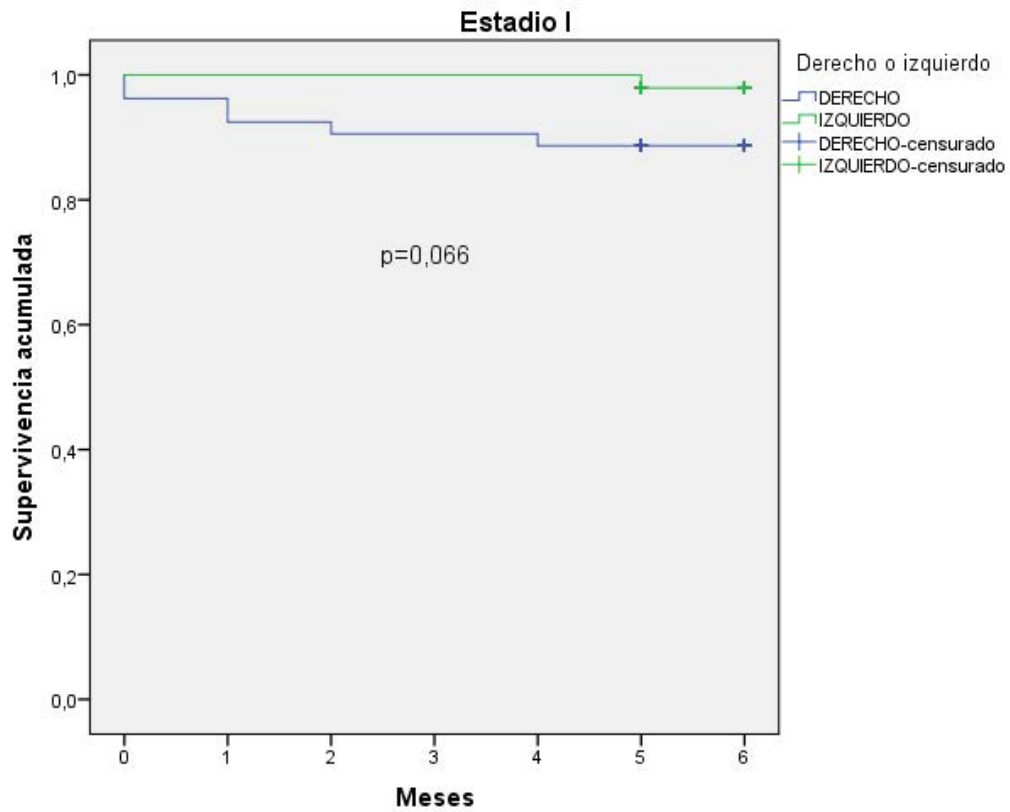


Figura 9a. Curva Kaplan-Meier de supervivencia a los 6 meses en Estadio I según ubicación de la neoplasia.

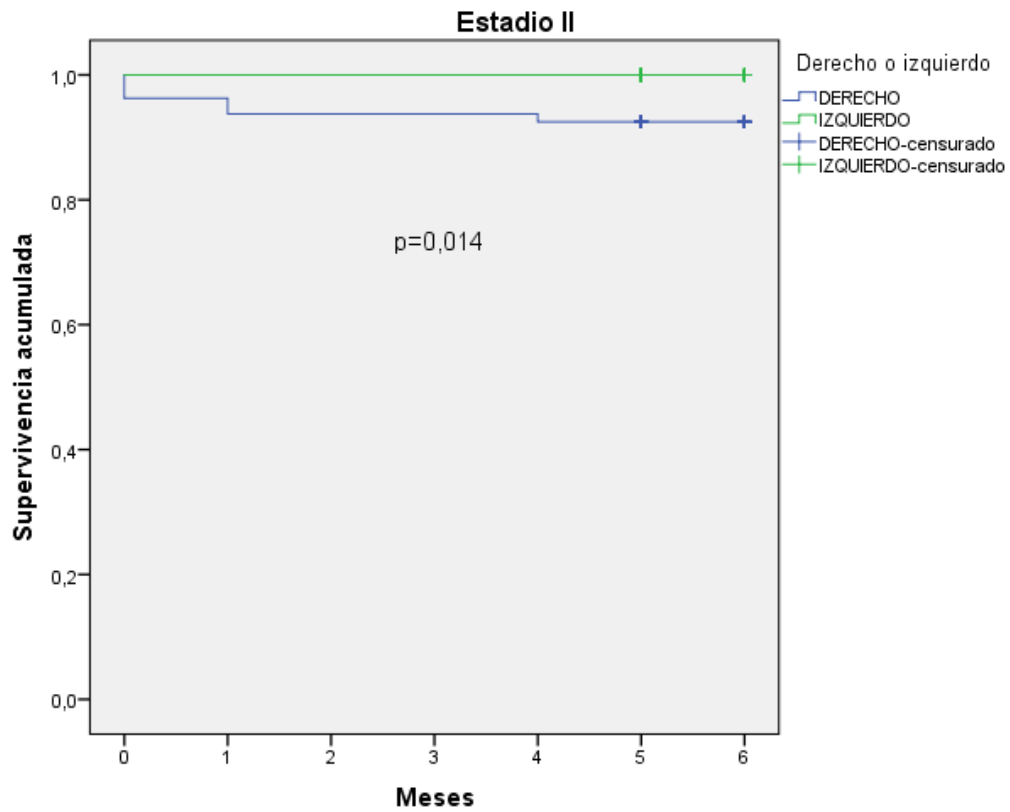


Figura 9b. Curva Mantel-Cox de supervivencia a los 6 meses en Estadio II según ubicación de la neoplasia.

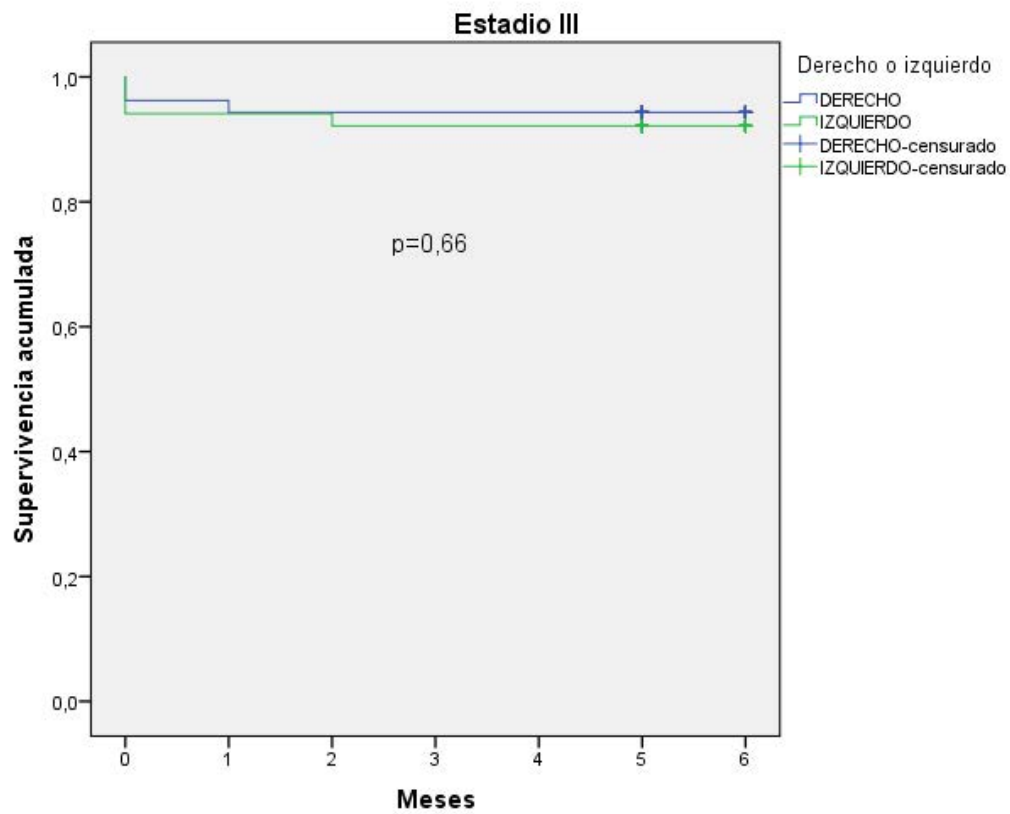


Figura 9c Curva Kaplan-Meier de supervivencia a los 6 meses en Estadio III según ubicación de la neoplasia.

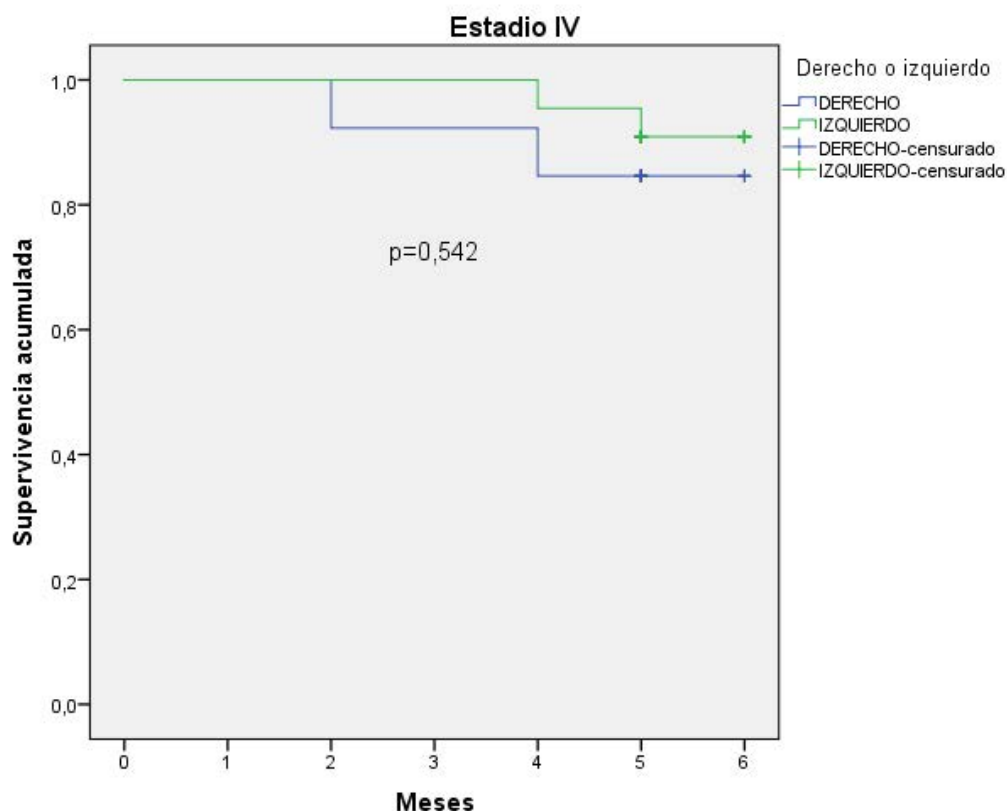


Figura 9d. Curva Kaplan-Meier de supervivencia a los 6 meses en Estadio IV según ubicación de la neoplasia.

Este mismo análisis se realizó para conocer la media de supervivencia *al año* de la intervención por cada estadio.

Así la supervivencia global *al año* en el *estadio I* fue de 11,218 meses (IC95% 10,699-11,737); por los 11,487 meses (IC95% 11,145-11,83) del *estadio II*; en el *estadio III* fue de 10,923 meses (IC95% 10,34-11,506) y en el *estadio IV* fue de 10,914 meses (IC95% 10,024-11,805).

Al analizar comparativamente entre ambos grupos de trabajo, encontramos que en el *estadio I* el CCI tenía una supervivencia de 11,688 meses (IC95% 11,326-12,049) frente a los 10,792 meses (IC95% 9,874-11,711) de los CCD, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,344$) (**Figura 10a**).

En el *estadio II*, de forma similar al análisis de los 6 meses, los pacientes afectos de CCI presentaban una supervivencia global de 11,923 meses (IC95% 11,773-12,073) frente a los 11,063 meses (IC95% 10,416-11,709) del CCD, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,01$) (**Figura 10b**).

En el *estadio III* la supervivencia global a *un año* fue de 10,922 meses (IC95% 10,051-11,793) en los pacientes con localización izquierda de la neoplasia, siendo de 10,925 meses (IC95% 10,146-11,704) en los de ubicación derecha no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,483$) (**Figura 10c**).

En el estadio más avanzado de la enfermedad (*estadio IV*), la supervivencia se situó en 11,318 meses (IC95% 10,415-12,221) en CCI frente a los 10,231 meses (IC95% 8,445-12,017) del CCD, no siendo las difirencias estadísticamente significativas ($p=0,104$) (**Figura 10d**).

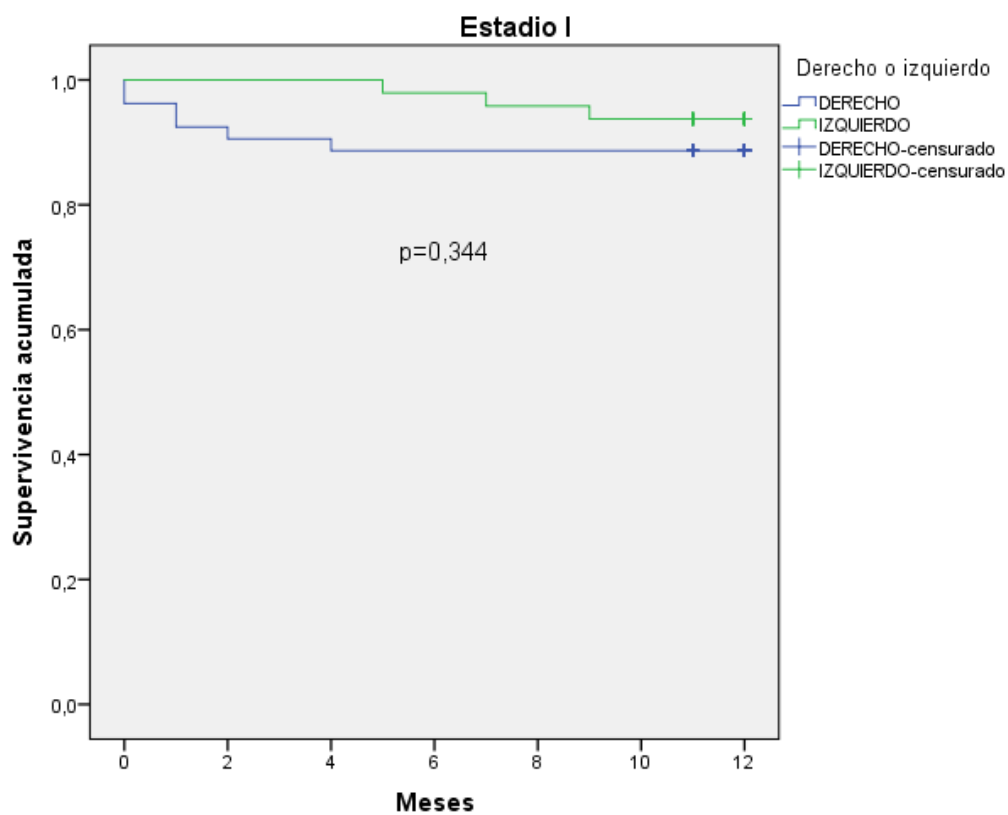


Figura 10a. Curva Kaplan-Meier de supervivencia al año en Estadio I según ubicación de la neoplasia.

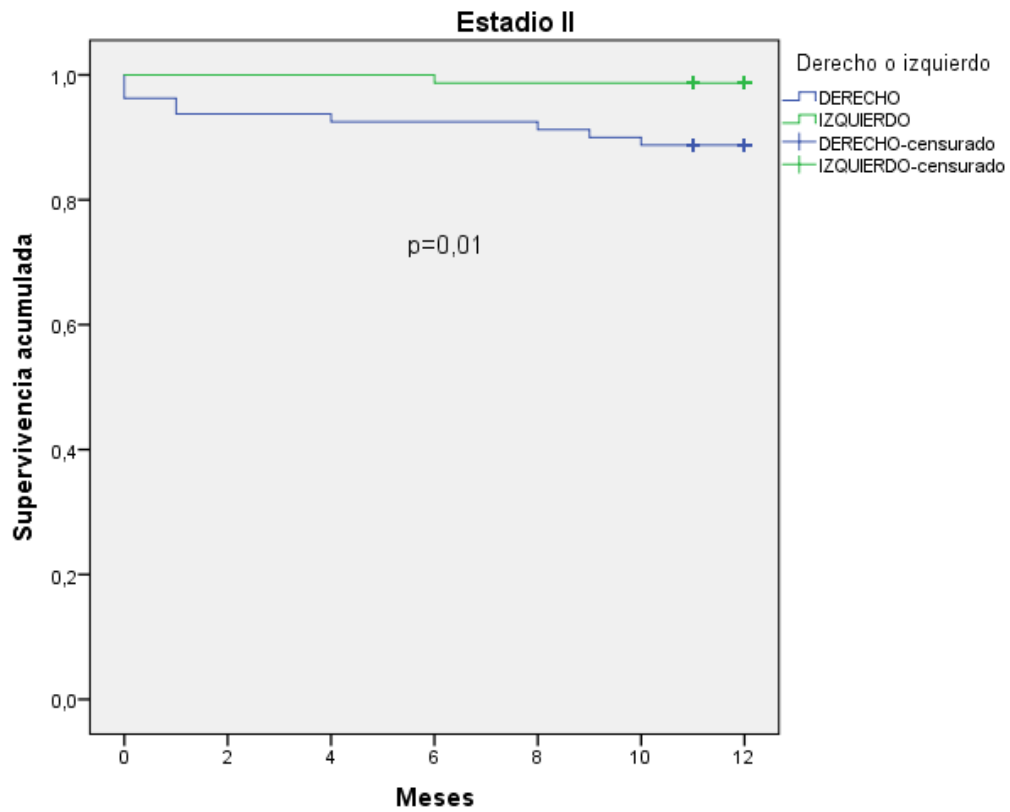


Figura 10b. Curva Kaplan-Meier de supervivencia al año en Estadio II según ubicación de la neoplasia.

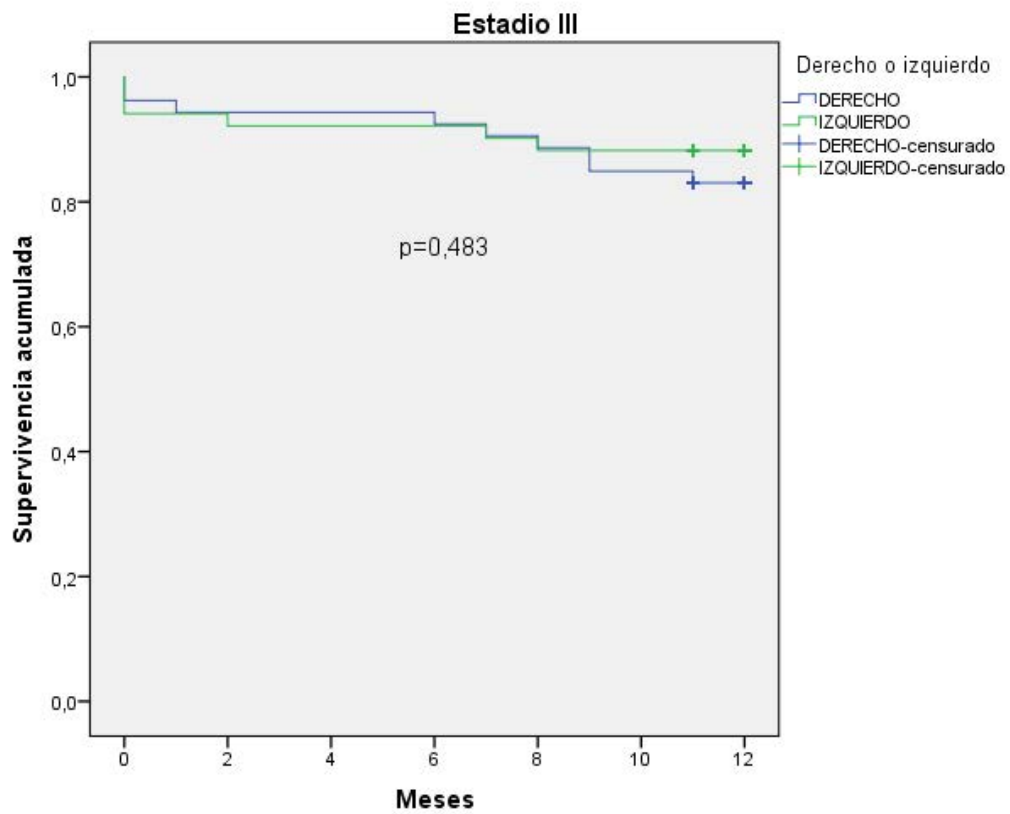


Figura 10c. Curva Kaplan-Meier de supervivencia al año en Estadio III según ubicación de la neoplasia.

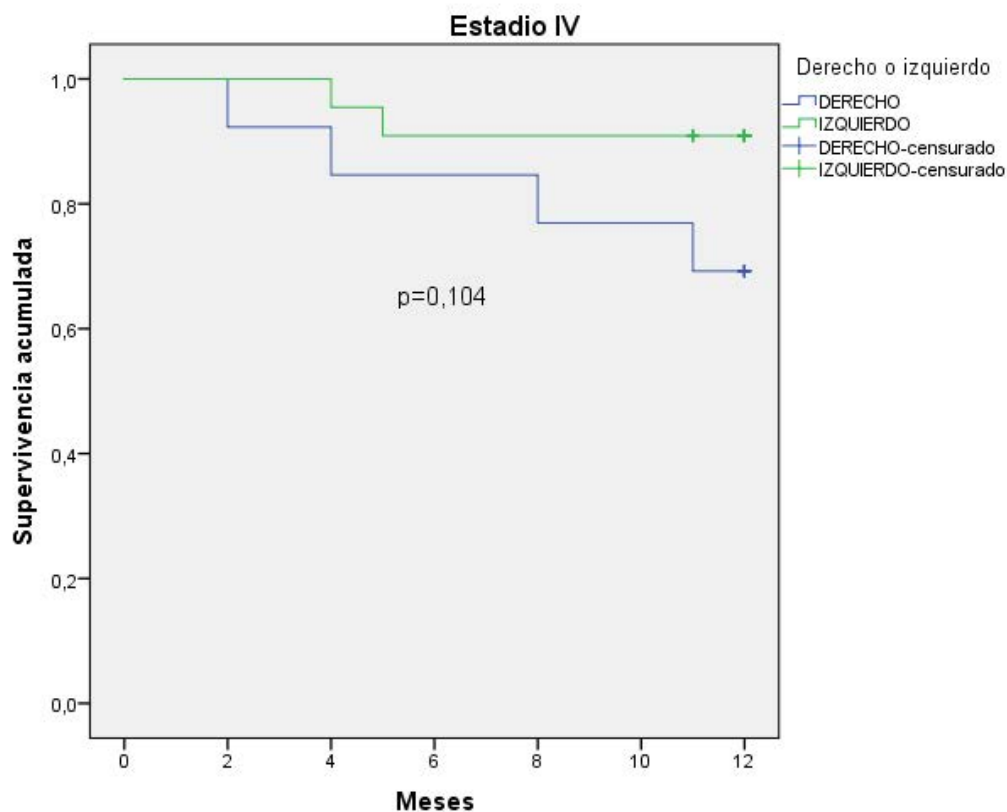


Figura 10d. Curva Kaplan-Meier de supervivencia al año en Estadio IV según ubicación de la neoplasia.

Finalmente la supervivencia *al final del estudio* presentó los siguientes datos.

De forma global fueron 87,053 meses (IC95% 79,538-94,569) en el *estadio I* de la enfermedad. Al comparar CCI frente a CCD el primero arrojó datos de 87,704 meses (IC95% 78,045-97,363) frente a los 85,928 meses (IC95% 75,775-96,080) del CCD, no siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p=0,977$) (**Figura 11a**).

En el *estadio II* la supervivencia *global* de la muestra fue de 86,993 meses (IC95% 81,25-92,736), pero a diferencia de los dos cortes temporales anteriores no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,155$) entre los pacientes con CCI y los pacientes con CCD que presentaron respectivamente unas supervivencias medias de 91,45 meses (IC95% 84,491-98,409) en el caso de los primeros por 81,954 meses (IC95% 73,065-90,842) de los segundos (**Figura 11b**).

En el *estadio III* de enfermedad la supervivencia *global* fue de 75,189 meses (IC95% 66,638-83,741), si bien en este caso las diferencias entre los dos brazos del estudio estuvieron cerca de la significación estadística ($p=0,072$) en favor del CCI con 82,57 meses (IC95% 71,462-93,679) frente a los 66,7 meses (IC95% 54,282-79,117) del

derecho (**Figura 11c**).

Sin embargo, esta tendencia desapareció en el *estadio IV* de la enfermedad, en la que de forma *global* la supervivencia media fue de 49,993 meses (IC95% 34,574-65,412), y las diferencias entre ambas localizaciones no fueron significativas ($p=0,43$) (**Figura 11d**) con una media de 52,732 meses (IC95% 35,221-70,243) en el CCI frente a los 32,323 meses (IC95% 19,634-45,012) del CCD.

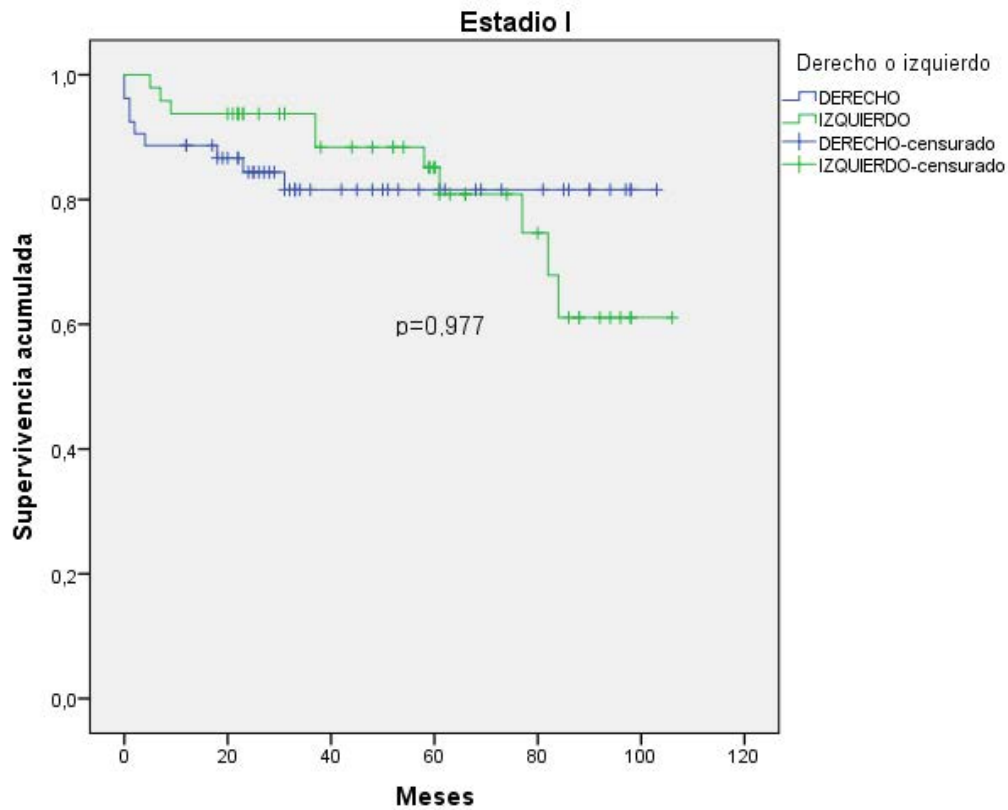


Figura 11a. Curva Kaplan-Meier de supervivencia global en Estadio I según ubicación de la neoplasia.

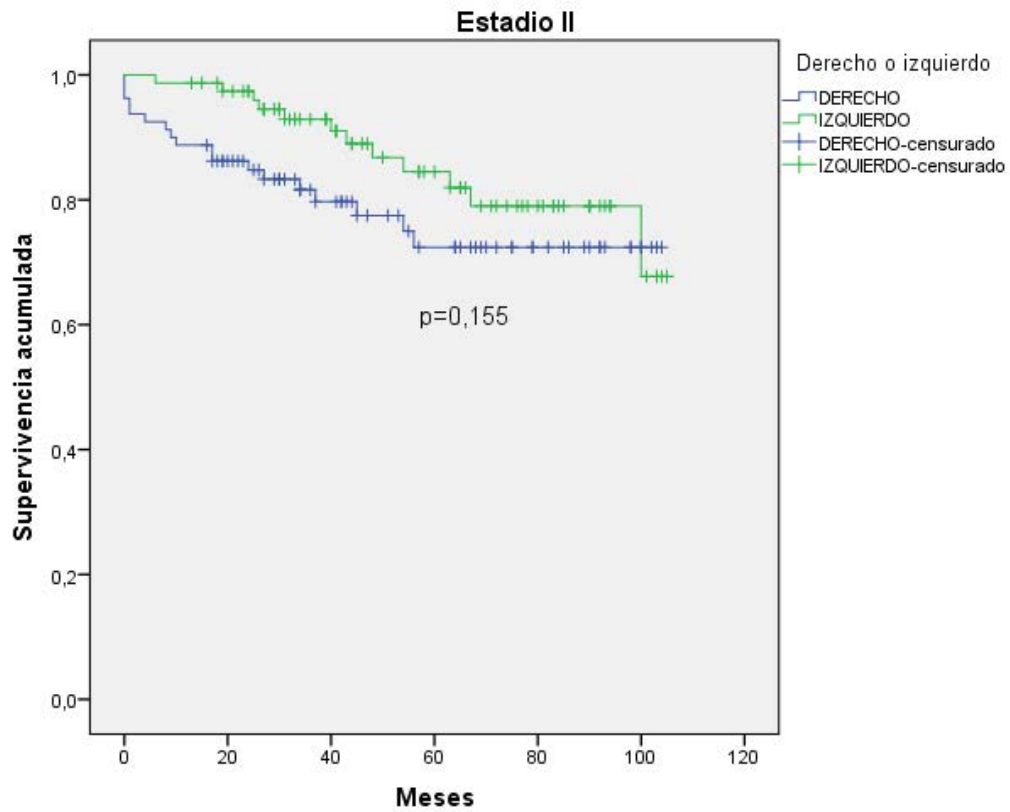


Figura 11b. Curva Kaplan-Meier de supervivencia global en Estadio II según ubicación de la neoplasia.

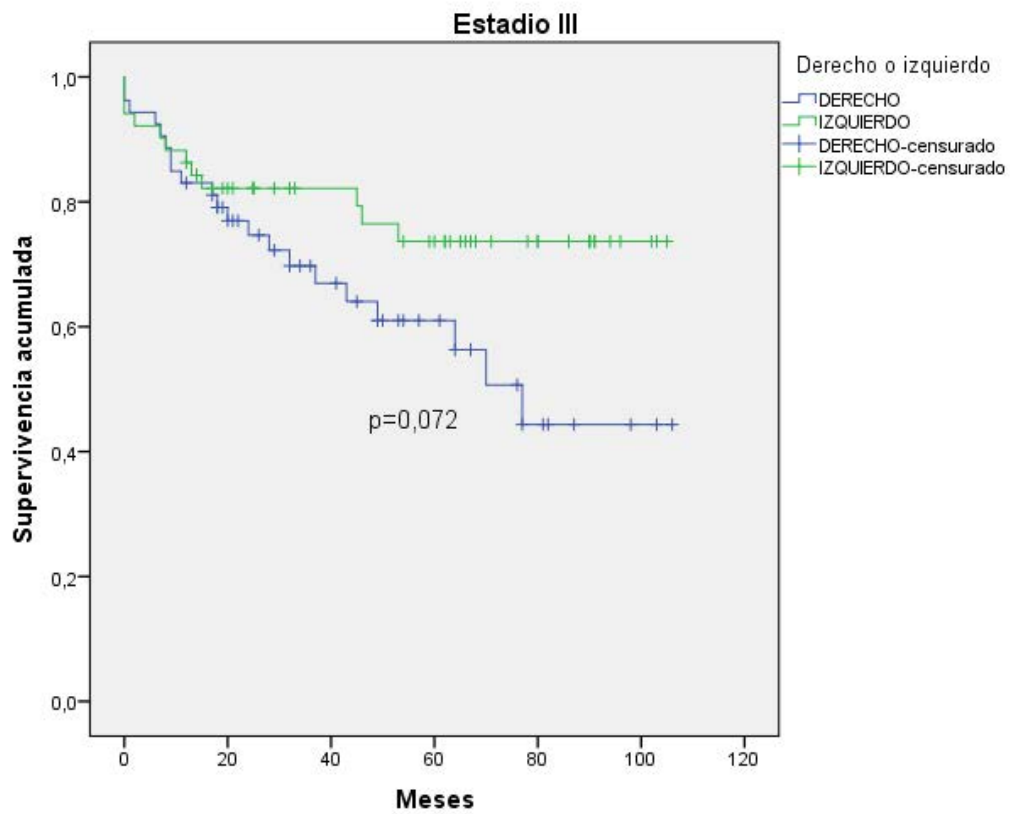


Figura 11c. Curva Kaplan-Meier de supervivencia global en Estadio III según ubicación de la neoplasia.

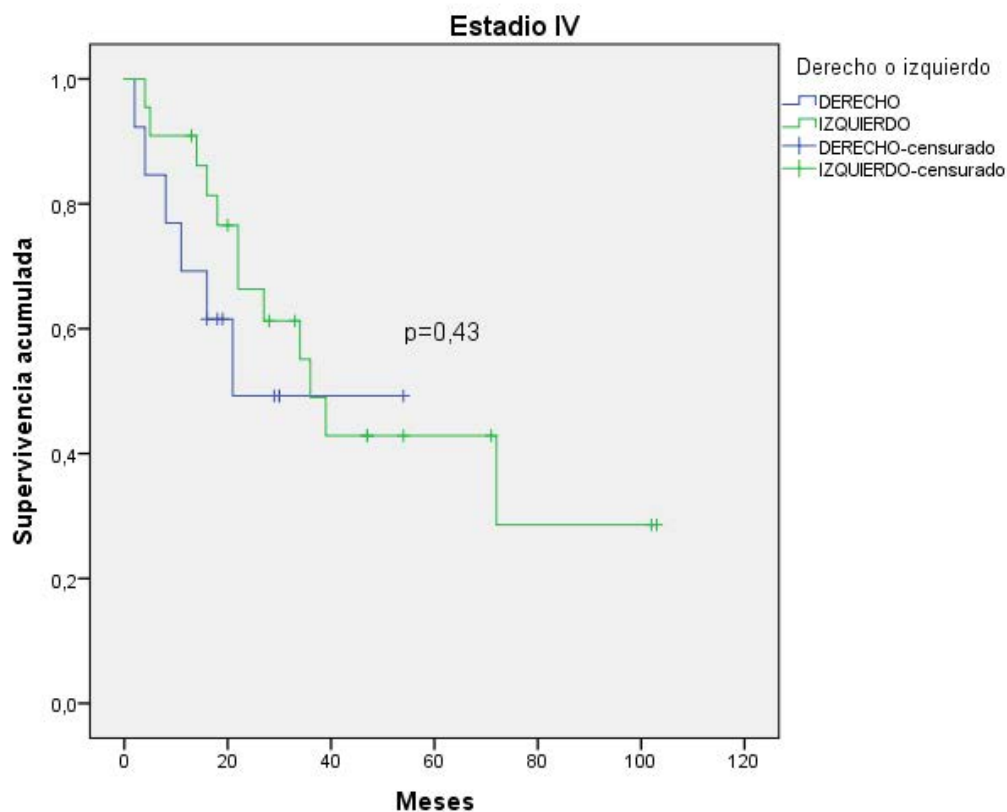


Figura 11d. Curva Kaplan-Meier de supervivencia global en Estadio IV según ubicación de la neoplasia.

Como parte final del trabajo analizamos la mortalidad de los pacientes en base a que esta se hubiese producido directamente consecuencia de la evolución natural de la enfermedad o si había sido motivada por causa no neoplásica, cuyos resultados se presentan en la **Tabla 11**.

Mortalidad	CCD (n=199)		CCI (n=199)	
	Neoplasia*	No neoplasia ^{&}	Neoplasia*	No neoplasia ^{&}
A 6 meses	2 (1,2%)	15 (8,6%)	2 (1,1%)	5 (2,9%)
A 1 año	9 (5,3%)	19 (10,9%)	5 (2,8%)	7 (4,1%)
Final del estudio	25 (14,7%)	29 (16,7%)	27 (15%)	19 (11%)

* Excluyendo los fallecidos por causa no neoplásica; [&]excluyendo los fallecidos por causa neoplásica

Tabla 11. Diferencias supervivencia según causas de mortalidad, periodo de tiempo y grupo de estudio.

La supervivencia a 6 meses en los pacientes fallecidos a consecuencia de la *neoplasia* fue similar independientemente de la localización del mismo, situándose en 5,983 meses (IC95% 5,959-6,008) para el CCI y en 5,947 meses (IC95% 5,874-6,02) en el CCD, diferencias no estadísticamente significativas ($p=0,95$) (**Figura 12a**). Sin embargo, en ese mismo periodo de tiempo los pacientes fallecidos por *causas no relacionadas con la neoplasia* presentaron una media de 5,725 meses (IC95% 5,601-5,849) en el lado izquierdo frente a los 5,866 meses (IC95% 5,74-5,992) del lado derecho, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,023$) (**Figura 12b**).

Esta misma relación la encontramos al analizar la supervivencia *al año*, de tal forma que los pacientes fallecidos a consecuencia de la *evolución natural de la enfermedad* presentaron una supervivencia media de 11,839 meses (IC95% 11,695-11,983) en el CCI frente a los 11,741 meses (IC95% 11,539-11,943) del CCD, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,235$) (**Figura 12c**). No obstante, sí hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los fallecidos por otras causas *ajenas al tumor* ($p=0,016$) en favor de los afectados por una localización izquierda de la lesión con 11,64 meses (IC95% 11,36-11,92) siendo inferior en los CCD 10,994 meses (IC95% 10,536-11,452) (**Figura 12d**).

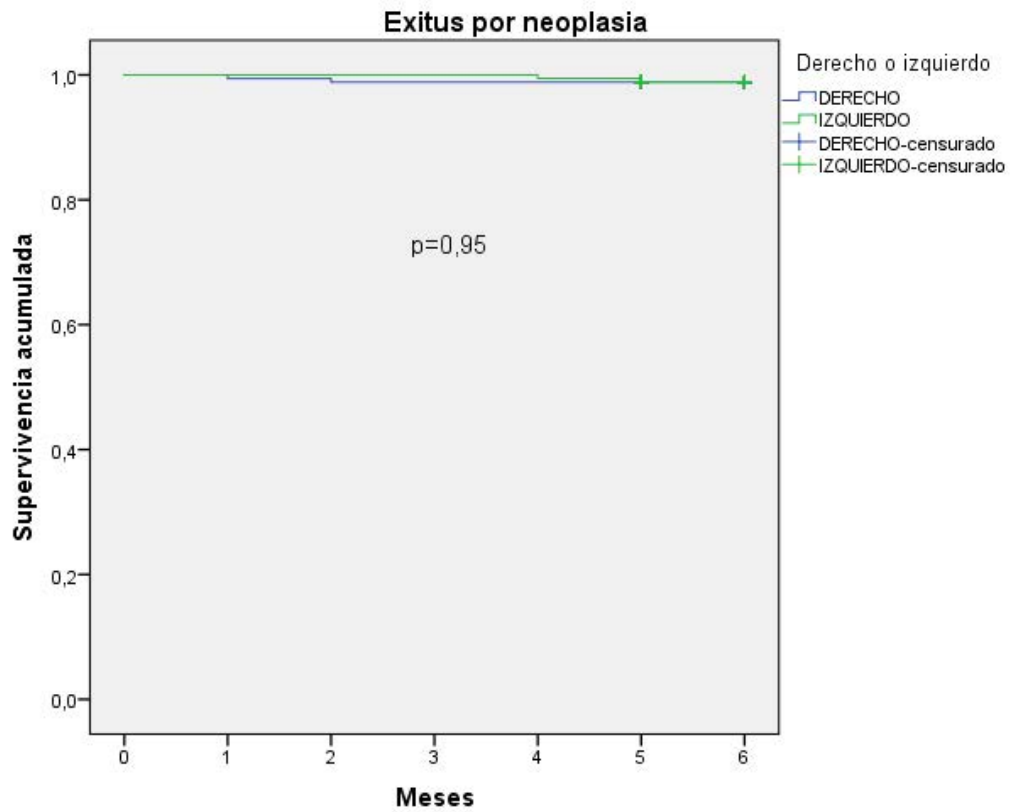


Figura 12a. Curva Kaplan-Meier de mortalidad a los 6 meses por causa neoplásica, según ubicación de la neoplasia.

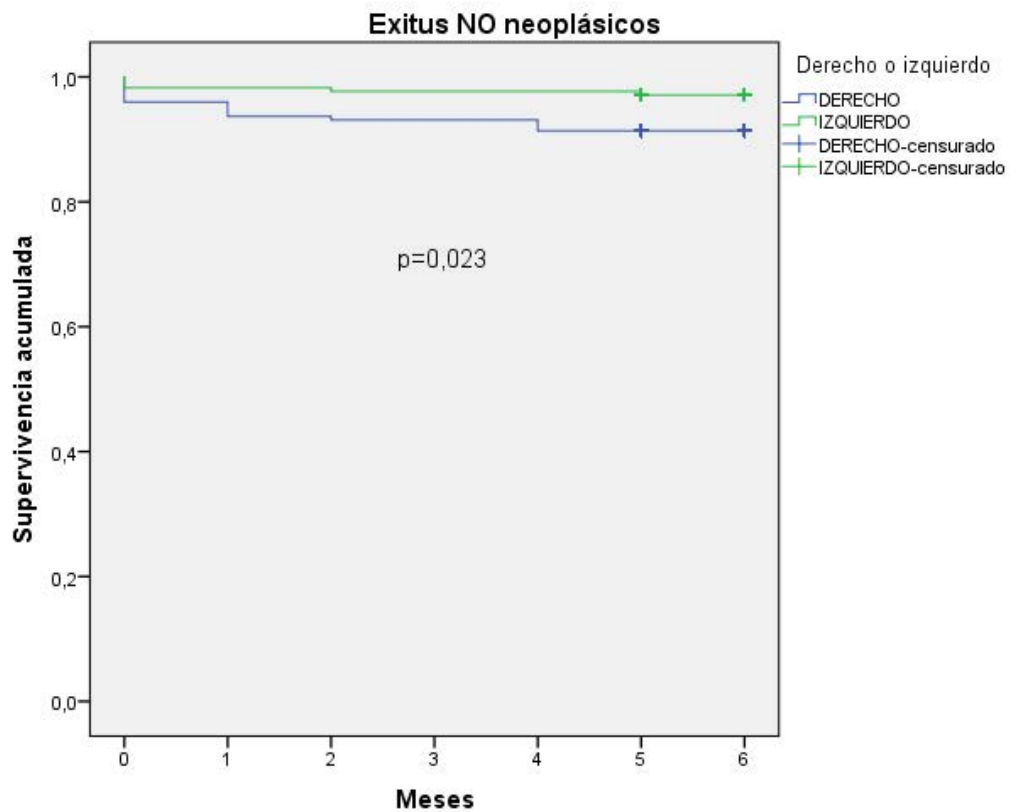


Figura 12b. Curva Kaplan-Meier de mortalidad a los 6 meses por causa no neoplásica, según ubicación de la neoplasia.

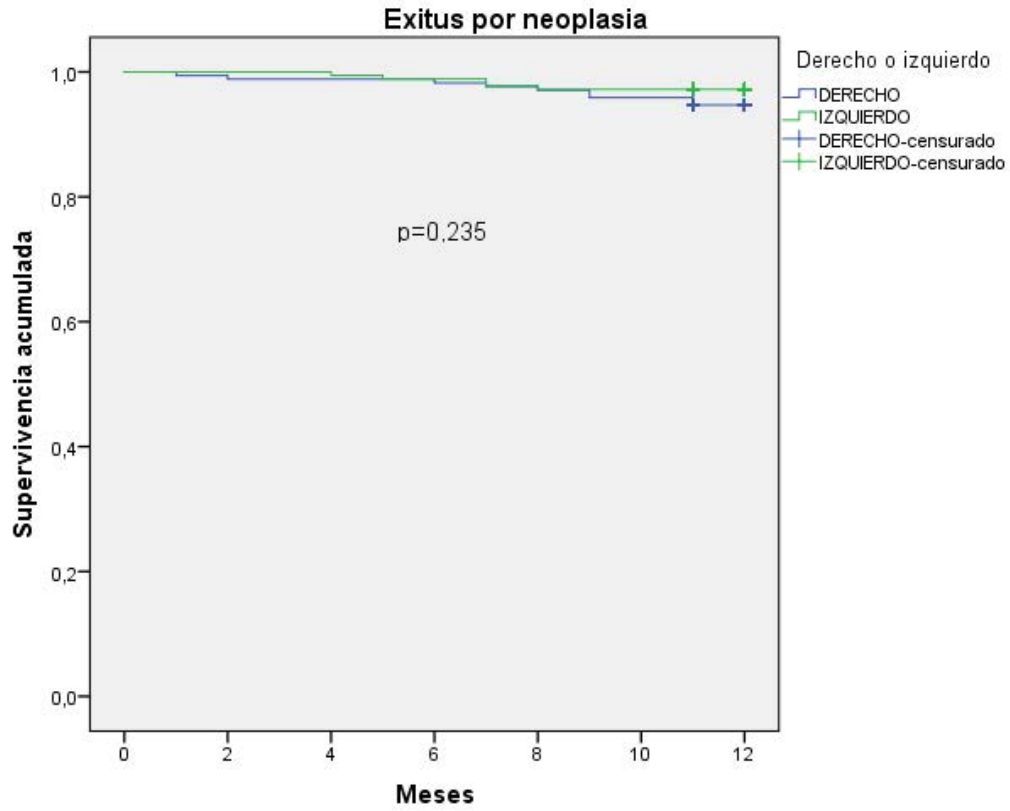


Figura 12c. Curva Kaplan-Meier de mortalidad al año por causa neoplásica, según ubicación de la neoplasia.

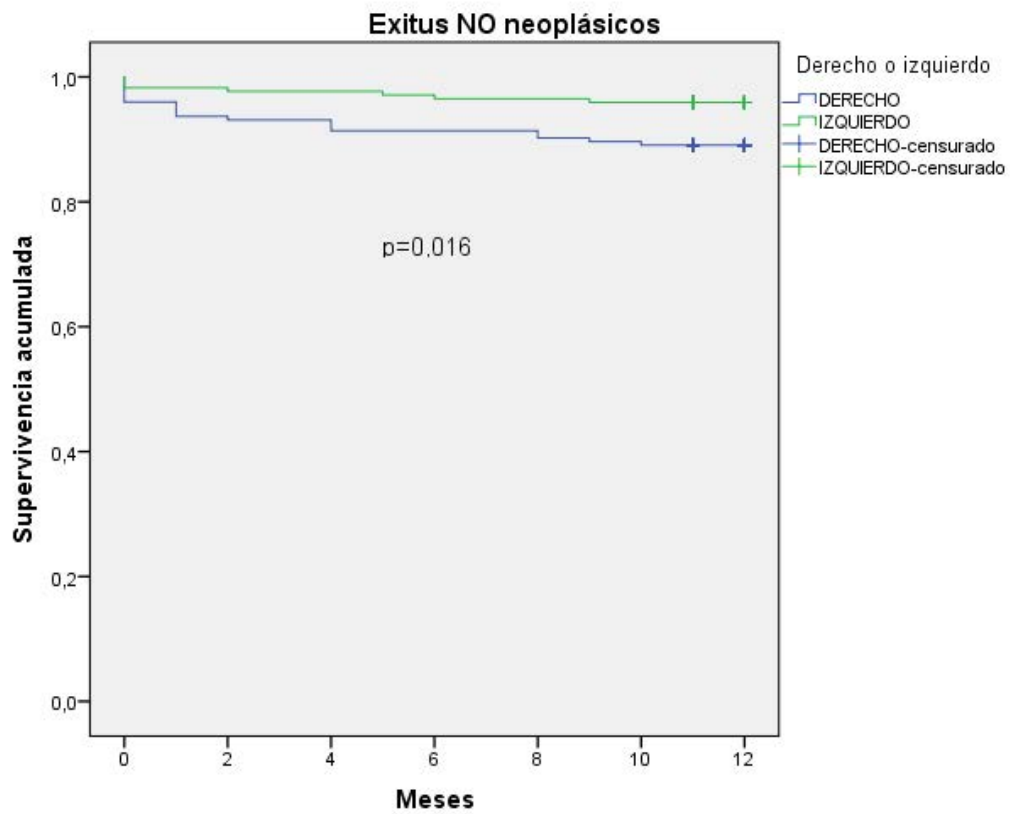


Figura 12d. Curva Kaplan-Meier de mortalidad al año por causa no neoplásica, según ubicación de la neoplasia.

En el estudio de supervivencia *global al final* del estudio, entre los pacientes *fallecidos por la neoplasia* al final del estudio, la supervivencia media fue de 90,725 meses (IC95% 85,246-96,205) en el CCD mientras que en los CCI ésta se situó en 91,738 meses (IC95% 8,84-96,636) no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,749$) (Figura 13a).

Dentro de los exitus por *causa distinta a la neoplasia* el tiempo medio de supervivencia fue de 88,666 meses en CCD (IC95% 82,921-94,411) frente a los 95,674 meses del CCI (IC95% 91,325-100,023) no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,058$) (Figura 13b).

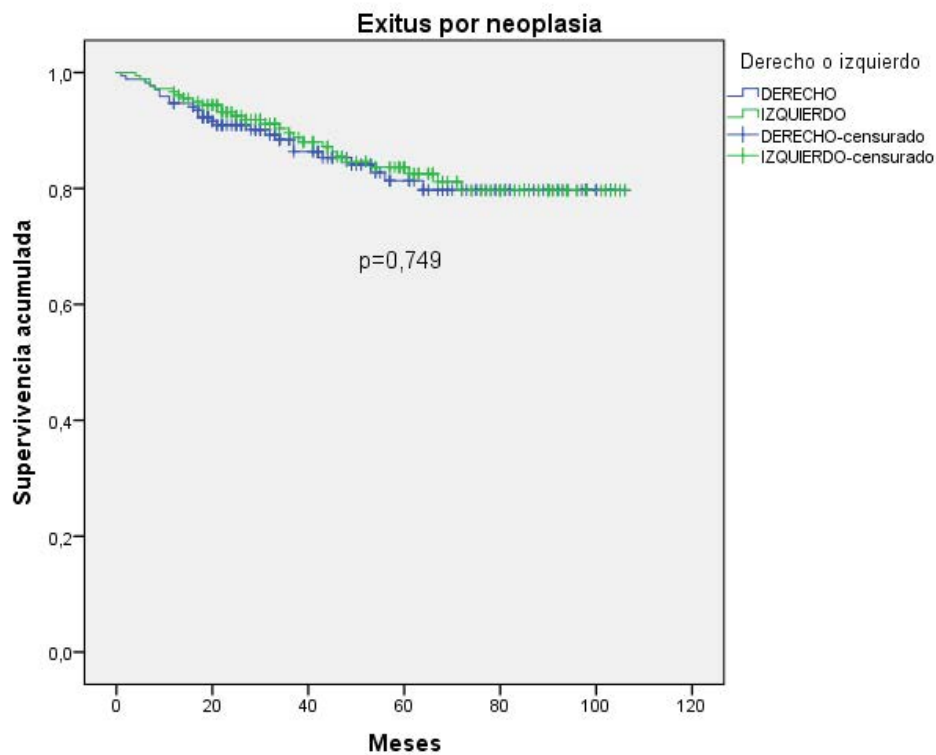


Figura 13a. Curva Kaplan-Meier de mortalidad global por causa neoplásica, según ubicación de la neoplasia.

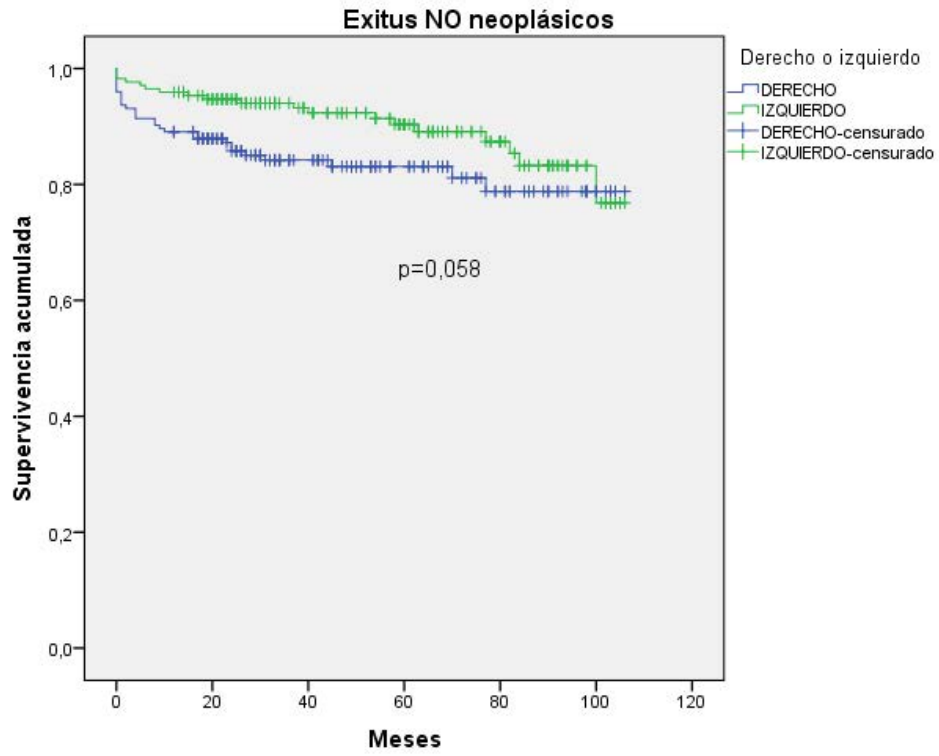


Figura 13b. Curva Kaplan-Meier de mortalidad global por causa no neoplásica, según ubicación de la neoplasia.

5. DISCUSIÓN

5 DISCUSIÓN.

Las diversas investigaciones científicas realizadas durante el siglo XXI han puesto de manifiesto mediante evidencias que no se puede hablar únicamente de cáncer de colon sino de la necesidad de diferenciar según su localización en cáncer de colon derecho e izquierdo como dos entidades diferentes (50-63).

En relación con las **características epidemiológicas y clínicas**, nuestro trabajo presenta similitudes en referencia a la **edad** de presentación de esta patología con la bibliografía reciente, constatando la mayor edad de presentación de los pacientes con CCD que el CCI. Así mientras el CCD debuta en torno a los 74 años el CCI lo hace por debajo de la séptima década de la vida, similar a los resultados de Mik et al que lo sitúan al primero en torno a los $67,8 \pm 11,3$ años o el trabajo de Benedix et al que lo enmarcan en los 73 años (61, 66, 74). Esto podría ser debido a que las neoplasias de ubicación derecha presentan, por su propia ideosincracia, menos síntomas de inicio. Así, la anemia que producen suele ser debida a una pérdida crónica y oculta lo que condiciona un diagnóstico más tardío. Por otro lado, la visualización del colon derecho en la colonoscopia requiere que ésta sea completa y no sólo la parte proximal del colon, por lo que si el cribado poblacional se lleva a cabo con sangre oculta en heces o sigmoidoscopia, este cáncer probablemente no será diagnosticado. Por ello, y en base a los datos presentados podemos afirmar que en el CCD la edad se comporta como marcador de riesgo de esta enfermedad, dado que esta variable no se puede controlar.

Sin embargo, cuando analizamos los datos relacionados con el sexo de los pacientes los resultados son contradictorios. Por un lado, en nuestro trabajo no existen diferencias significativas en cuanto al **sexo** según la localización, hecho concordante con los resultados reflejados por Mik et al en el trabajo publicado en 2017 (61); sin embargo no concuerda con los presentados por Benedix et al publicado en 2010 en el que destaca la mayor incidencia de forma significativa en el género femenino con un 55,3% respecto del masculino 44,3% siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) (63). En nuestro caso, parece que esta ausencia de significación podría explicarse por el tamaño muestral, relativamente pequeño en comparación con la muestra analizada por el investigador alemán. Sería necesario ampliar el tamaño de

la misma con la finalidad de ver si realmente existen o no dichas diferencias en cuanto al género.

En relación al **índice de masa corporal**, en nuestro trabajo no encontramos diferencias significativas por localización pero sí observamos como ambos grupos presentan sobrepeso, con una media superior a 27 kg/m^2 hecho ya relacionado con una mayor probabilidad de padecer la enfermedad (18, 75); sin embargo el hecho de que el sobrepeso pueda influenciar más en una localización u otra es más controvertido. Así Lim et al no encuentran diferencias entre la localización del cáncer y el IMC de los pacientes (62), mientras que Mik et al, al igual que demostrase previamente Benedix et al en 2010 (por encima de 25 kg/m^2 mayor asociación con CCI), detectan una mayor incidencia del CCI y el mayor índice de masa corporal (CCD $26,05 \pm 4,1$ vs CCI $28,5 \pm 3,9 \text{ kg/m}^2$) (61, 66).

La existencia de **comorbilidades** en nuestra serie, ha sido predominante en los pacientes con CCD en un 79% frente al 72%, próximas a la significación estadística ($p=0,08$), similares a los datos presentados en 2010 por Benedix et al (66). Estas diferencias pueden ser explicadas por la mayor edad media de presentación del CCD en nuestra serie, y como hemos discutido con anterioridad similares a autores previos (58, 63, 73).

Dado lo expuesto hasta el momento, mayor edad y mayor comorbilidad en los pacientes afectos de CCD, cabría esperar diferencias en la clasificación ASA de los sujetos de la muestra. Sin embargo, este dato no ha sido finalmente refrendado por los resultados del estudio que no arrojan diferencias significativas y que coincide con los presentados previamente en la bibliografía (61, 62).

Un dato llamativo de nuestra muestra es la mayor existencia de **cirugías abdominales previas** de forma estadísticamente significativa en los pacientes con CCD. Si bien este hecho podría atribuirse al azar, no podemos obviar esta variable, dado que estudios como el de Stommel et al en 2016 establecen la existencia de una relación entre cirugías previas en pacientes con CCR y un aumento de la morbilidad global, dado que, esta variable podría aumentar la complejidad de la intervención lo que se traduciría en un aumento en el número de complicaciones postoperatorias, alargando la estancia media y empeorando el pronóstico de enfermedad y la calidad de vida de

estos enfermos (76).

Una herramienta importante para establecer el posible pronóstico del paciente intervenido de cáncer de colon es el score de **P-POSSUM** (68). Se ha utilizado de forma sistemática en nuestro trabajo para todos los pacientes de la muestra. En nuestra serie, no hemos encontrado diferencias en cuanto al score de morbilidad pero sí en mortalidad en detrimento de los pacientes con CCD. Ello puede ser debido a lo expuesto anteriormente respecto a su mayor edad, mayor número de comorbilidades, cirugías previas y mayor índice de complicaciones postoperatorias.

La determinación de los **marcadores tumorales** se realiza de forma sistemática en todos los cánceres digestivos. Si bien se ha demostrado que existen pacientes que aún padeciendo un cáncer de colon no los expresan. En nuestro trabajo no se han encontrado diferencias significativas entre la determinación de los niveles de CEA, CA 19.9 y la localización derecha o izquierda del cáncer. Al igual que en el trabajo de Lim et al donde no encontraron diferencias significativas en los valores de CEA en una muestra de 414 pacientes. Entendemos que esta todavía es una línea de investigación abierta para poder conocer todas las implicaciones que estos parámetros puedan tener (62).

Hasta aquí hemos intentado explicar las implicaciones de los resultados en los aspectos epidemiológicos y clínicos más relevantes. Otra área de análisis es el referido a las **características anatomopatológicas e idiosincrasia del tumor**: su histología, el aislamiento de ganglios y su afectación y el estadio tumoral de la neoplasia.

En relación con la **histología**, en nuestra investigación no existen diferencias significativas respecto a ésta y la localización aunque los resultados se aproximan a la significación. Al igual que otros trabajos de la literatura, hallamos que el adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuentemente encontrado en ambos grupos (66).

Desde hace años se conoce que la ratio de **afectación ganglionar** es un factor pronóstico de las neoplasias gastrointestinales y el número de ganglios aislados un criterio de calidad de cirugía oncológica (77).

En la línea de poder estadificar los pacientes intervenidos de CC para establecer

un pronóstico, se analizaron los ganglios aislados por el patólogo tras la extracción de la pieza. Encontramos significación estadística con mayor aislamiento de ganglios para los pacientes con CCD.

Las razones que encontramos para justificar estas diferencias en el aislamiento de los ganglios son: la extensión de la resección quirúrgica determinada por el tamaño y localización del tumor; la exhaustividad del trabajo del patólogo en la búsqueda de ganglios, la respuesta inmune del paciente (los pacientes mayores tienen menor respuesta inmunológica con ganglios más pequeños y, por tanto, en ocasiones más difícilmente identificables) y finalmente, la localización del tumor. La diferencia anatómica del mesocolon derecho con mayor contenido linfático, aumenta la posibilidad de mayor aislamiento de ganglios en esta localización (78).

Otros trabajos observan también mayor número de ganglios aislados en el CCD con mayor facilidad de alcanzar el criterio de calidad de conseguir al menos 12 (62). Esta tendencia se refrenda también en el estudio de Lykke et al donde analizaron un total de 13.766 pacientes y cuyos resultados demostraron que la mediana de ganglios linfáticos aislados en pacientes con CCD fue significativamente mayor que en los pacientes con CCI [17 (Rango intercuartílico: 12-24) vs 15 (Rango intercuartílico: 10-21)] (79).

Por ello, autores como Guan et al en su trabajo publicado en 2016 sobre el número mínimo de ganglios en base a la localización del tumor, y sabiendo que es más fácil alcanzar el objetivo de 12 ganglios en caso de CCD, sugieren un corte de 15 ganglios para el CCD y de 11 para el CCI. Esto mejoraría la estimación de la estadificación tumoral, proporcionando mejor indicación de tratamiento y por tanto, mejorando el pronóstico de los pacientes (80).

Esta afectación ganglionar condiciona el **estadio tumoral** en el que se clasifican los pacientes. Sin embargo, no encontramos diferencias significativas en relación con la localización. Probablemente porque tras la estratificación por categorías del estadio, nuestra muestra presenta pocos pacientes por cada uno de ellos. Es posible que aumentando el número de pacientes en cada estrato, esta diferencia llegase a ser significativa. De hecho, en otros estudios similares como el de Benedix et al sí se ha hallado que los pacientes con CCD se encuentran en estadios más avanzados de la

enfermedad al diagnóstico, con diferencias estadísticamente significativas. En concreto, refieren que los pacientes con CCD mostraron tumores localmente más avanzados (pT3/T4 CCD 76,1% vs CCI 67%, $p < 0,01$) y enfermedad nodal positiva más frecuentemente (CCD 36,1% vs CCI 33,6%, $p < 0,01$) (61).

Esto puede ser explicado en parte por la mayor facilidad diagnóstica a través de los métodos de detección endoscópicos. Así, es más fácilmente identificable una tumoración en las partes distales del colon que en las proximales por dos razones fundamentales: la accesibilidad anatómica y la preparación previa del paciente.

En la **evolución postoperatoria** de los pacientes, se han analizado cuatro variables: complicaciones postoperatorias, estancia media, tasa de reintervención quirúrgica y tasa de reingreso.

Utilizando el score de complicaciones postoperatorias de **Clavien-Dindo**, encontramos diferencias significativas en cuanto al mayor número de complicaciones de los pacientes con CCD ($p < 0,001$). Este resultado corrobora lo anteriormente expuesto, es decir, los pacientes afectados de CCD son más añosos, y por tanto con más comorbilidades, ello asociado (en nuestra serie) a más antecedentes de cirugía abdominal previa lo que conlleva el mayor grado de complicaciones postoperatorias. Este hallazgo está en consonancia con el descrito por otros autores que también encuentran más complicaciones en las personas intervenidas de un CCD (66).

Si nos centramos en el análisis individualizado de cada una de las complicaciones, hemos objetivado de forma significativa mayor **infección del sitio quirúrgico** (tanto superficial como de órgano espacio) en pacientes intervenidos de CCD frente a los intervenidos de CCI. Estudios con mayor número de pacientes como el de Benedix et al no encuentra, sin embargo, dichas diferencias entre ambos grupos (CCD 2,9% vs CCI 2,6%, $p = 0,388$). Estas diferencias podrían deberse al período transitorio que tuvo nuestra unidad donde las anastomosis del colon derecho se realizaban extracorpóreamente. Esto podría aumentar el riesgo de infección de la herida quirúrgica en estos pacientes en comparación con el CCI donde las anastomosis eran mayoritariamente intracorpóreas. En comparación con los criterios de calidad que marca la literatura, se cumplen los estándares de infección del sitio quirúrgico por debajo del 25% en cirugías de cáncer de colon (71).

Resultados similares encontramos respecto al **absceso intraabdominal** donde nuestra serie encuentra diferencias de nuevo, en cuanto al CCD. Hecho que nuevamente no se confirma en otros estudios de la literatura como el de Mik et al donde el grupo de CCI no desarrolla ningún caso de absceso y por tanto no se puede correlacionar la significación, o el caso de Benedix et al donde no encuentran diferencias significativas entre ambos grupos (CCD 0,7% vs CCI 0,6%, $p=0,823$) (58, 63).

Lo mismo sucede con el desarrollo de **ileo paralítico** postquirúrgico, que encontramos significativamente diferente mayor también del grupo de pacientes con CCD. En ambas complicaciones será interesante seguir investigando las causas de ello ya que no se encuentra respaldado por otros estudios que no encuentran significación, como es el caso de Mik et al donde las tasas de ileo paralítico presentaron unos valores del 0,4% del CCD frente al 1,1% del CCI no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,431$) y de Benedix et al (CCD 4,8% vs CCI 4,3%) que tampoco encuentra diferencias ($p=0,185$) (61, 66).

La **eventración** y la **dehiscencia anastomótica**, son posibles complicaciones tras la cirugía de CC. Al analizarlas en nuestro estudio encontramos aumento de su frecuencia en los pacientes intervenidos de CCD aunque sin significación estadística. Resultados que son similares a la literatura publicada por Benedix et al en la eventración (CCD 1,3% vs CCI 1,1%, $p=0,219$) y en la fuga (CCD 1,5% vs CCI 2%, $p=0,067$). En comparación con los estándares de calidad de la dehiscencia anastomótica en el CC, nos encontramos por debajo del umbral del 10% establecido (71).

Esto implicaría una mayor tasa de **reintervenciones y reingresos** en dichos pacientes con CCD, hallazgo que encontramos en nuestro estudio sin evidenciar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. En contraposición a nuestra serie, (74)(58). Dadas las tasas que encontramos del 6,5% en CCD y 2,5% en CCI en nuestra serie, si aumentásemos el tamaño de la muestra muy probablemente alcanzaríamos también nosotros dicha significación. Si nos comparamos con los estándares de calidad para la cirugía del colon, en ambas variables nos encontramos dentro de los estándares establecidos, las reintervenciones por debajo del 9% y los reingresos por debajo del 10% (71).

Tras la intervención, una variable que interesa controlar desde el punto de vista de la gestión económica y de la prevención de infecciones nosocomiales es el tiempo de estancia hospitalaria. Analizada la estancia media de los pacientes intervenidos de nuestro estudio, encontramos que aquellos intervenidos de CCD tienen una mayor estancia media que los pacientes intervenidos de CCI siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Lo que nos habla de una mejor capacidad de recuperación, o en menor tiempo, de los pacientes con CCI y una menor tasa de complicaciones. Las variables que puede influir en el aumento de la estancia media de los enfermos con CCD son el mayor número de comorbilidades y edad que imposibilitan adherir a los pacientes en programas de recuperación postquirúrgica (ERAS), el mayor número de complicaciones postoperatorias y el incremento en la tasa de reintervenciones de dichos pacientes (66).

Respecto a la supervivencia.- Son muchos los estudios que en el siglo XXI han investigado sobre el tema de la supervivencia de los pacientes con cáncer de colon dado que se trata de una variable de resultado de gran importancia y trascendencia en la vida de éstos. Nuestros resultados indican una mayor supervivencia del CCI y confirman los datos observados por otros estudios y autores. Uno de los primeros sobre este tema fue el realizado por Meguid et al en la primera década del siglo XXI mediante un diseño retrospectivo utilizando la base de datos del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) entre 1988 y 2003 en sujetos que se sometieron a resección quirúrgica para el diagnóstico primario de adenocarcinoma de colon invasivo confirmado histológicamente. Un total de 77.978 sujetos fueron identificados con adenocarcinoma de colon. La mediana de supervivencia global fue de 83 meses. La mediana de supervivencia para los CCD fue de 78 frente a 89 meses para los CCI ($p < 0,001$), concluyendo los autores en el peor pronóstico de los pacientes afectados de CCD (81).

Estos resultados presentados por Meguid et al coinciden con los obtenidos en nuestro estudio, donde la supervivencia de CCI es mayor que el CCD (CCI IC95%: $96,09 \pm 1,35$ meses vs CCD IC95%: $89,72 \pm 2,03$). Posteriormente se realizan otros estudios, entre ellos, la revisión sistemática llevada a cabo por Hansen et al en base a 17 artículos seleccionados de los publicados desde 1998, 7 de ellos prospectivos y 10

retrospectivos. Los autores concluyen que el análisis multivariante muestra que la edad, el sexo, el modo de presentación (de emergencia/electivo), la comorbilidad y el estadio tuvieron una influencia significativa en la supervivencia (la mayoría de los estudios incluidos muestran significación con $p < 0,001$), pero no estaba claro si la ubicación del tumor en sí tuvo tal efecto, aunque los diferentes patrones biológicos moleculares lo indican (49).

Un año más tarde, los mismos autores realizaron un estudio de cohortes con 23.487 pacientes, objetivando mayor supervivencia en pacientes con CCI frente a CCD ($p < 0,001$) tal y como se demuestra en nuestro estudio. Además, añadieron que dicha mortalidad era únicamente mayor en los dos primeros años sin objetivar dichas diferencias entre el tercer y quinto año de seguimiento (82). Otra revisión y meta-análisis publicada en 2016 de 15 estudios de cohortes tanto retro como prospectivas, muestra que los pacientes con CCD tuvieron un pronóstico significativamente peor con supervivencias un 14% más bajas que aquellos con CCI. No obstante, esta tendencia no se concretó en el análisis de supervivencia específico por cáncer probablemente por la poca cantidad de estudios incluidos en la revisión, según indican los autores. También refieren peor pronóstico en CCD ajustado por estadios según los datos aportados por uno de los estudios. Se demuestra que incluso en Estadio I el CCD muestra menor supervivencia que el CCI (CCD 78% vs CCI 84%, $p = 0,001$). Por tanto, los hallazgos demuestran que la ubicación del tumor se asocia con el pronóstico en pacientes con CC (83).

En 2011, otro estudio demostró éstas diferencias significativas entre CCD e CCI en estadios III de la enfermedad. Sin embargo no existían diferencias por localización en la supervivencia global (74). En esta línea, otros trabajos posteriores también concluye esas misma diferencias únicamente en estadios III de la enfermedad, estimando una supervivencia global a los 5 años un 12% más baja en CCD y una supervivencia específica por cáncer a los 5 años un 13% más baja también en esta localización (84). Otro estudio de 3.396 pacientes (1.334 con CCD y 2.062 con CCI), y que establece dos periodos de observación (de 1980 a 2006 y de 2004 a 2006) concluye que existe una mejoría en la supervivencia ajustada por edad y sexo, en el CCI de 75% y únicamente una mejoría del 60% en la supervivencia del CCD al pasar de un

periodo a otro (83).

Posteriormente en 2018, un nuevo estudio que analiza la supervivencia de causa específica (CSS) a 5 años como criterio de valoración principal y que incluyó a un total de 163.232 pacientes, 95.847 (58,72%) con CCD y 67.385 (41,28%) con CCI, establece que la ubicación fue un factor pronóstico independiente en el análisis multivariante. Además confirma que el CCI tiene mejor pronóstico en estadios I, III y IV pero no se demuestra esto mismo en el estadio II, probablemente debido a que el número de ganglios fue menor a 12 y por tanto, hubo pacientes infraestadificados (86).

También se debe tener presente que existen estudios que no coinciden con nuestro resultados como el realizado en 2016 con una amplia muestra poblacional (91.416 pacientes, CCD 51.937 y CCI 39.479) que analiza los pacientes con CC en estadio I-III resecaado que se identificaron a partir de la base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) (2004-2012) este concluye que el estudio proporciona evidencia de que el pronóstico del cáncer de CCD es mejor en comparación con el CCI. Esto cuestiona el paradigma de investigaciones anteriores que afirman una peor supervivencia en pacientes con CCD. Los autores justifican esta disparidad debido al inusual número de pacientes menores de 64 años en su muestra (37,4%). Otra limitación posible es la ausencia de emparejamiento 1:1 que si se ha realizado en nuestro estudio (87).

Finalmente, destacamos una revisión sistemática con metaanálisis publicado en 2017, con 66 estudios que incluyen 1.437.846 pacientes con una media de seguimiento de 65 meses (5,4 años) que apoyaría nuestra línea de resultados. Concluyen que la supervivencia del CCD es menor que la del izquierdo, con una reducción del riesgo de muerte del 19% en ésta última localización (88).

Por último, en relación con nuestro trabajo de investigación sobre las diferencias del CCD y el CCI, somos conscientes de varias limitaciones del estudio.

Por una parte, el seguimiento de doce meses puede ser una limitación para estimar los resultados de supervivencia a más largo plazo y objetivar las recurrencias.

Otra debilidad es que se trata de un estudio realizado en un único hospital, como es el Hospital Regional Universitario de Málaga por lo que sería interesante

seguir investigando en la línea un posible estudio Multicéntrico que recogiera la idiosincrasia de otras áreas de salud y las dinámicas asistenciales de otros servicios de cirugía.

Se ha intentado por parte de los autores del estudio no sobreestimar los resultados, dado que el CCD se da en personas más mayores y en estos pacientes existe mayor comorbilidad, mayor ASA y tumores más avanzados en el momento del diagnóstico. Esto es inevitable dado que la muestra de pacientes está recogida a partir de la demanda clínica y quirúrgica que se nos plantea.

Por otro lado, la **principal fortaleza** de este estudio es su carácter longitudinal prospectivo con emparejamiento 1:1 de la muestra, lo que aumenta la fiabilidad de los datos observados y analizados. Además, es importante destacar también la proporción de pacientes que completaron el seguimiento (al menos doce meses de forma individual) y las escasas pérdidas por ausencia de información o datos perdidos.

A pesar de los resultados observados, somos conscientes de que existe controversia sobre si el cáncer de colon derecho debería ser abordado de forma diferente que el izquierdo.

Las observaciones de los distintos estudios y trabajos como éste, apuntan que a corto-medio plazo se podrán emplear diferentes terapias para las exclusivas dianas biológicas de uno y otro tumor. La investigación ya está sentando evidencias suficientes para continuar en esta dirección que probablemente mejore los resultados en términos de supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

6. CONCLUSIONES

6 CONCLUSIONES.

Las observaciones obtenidas en este trabajo de investigación en base a los objetivos propuestos previamente permiten establecer las siguientes conclusiones:

Primera.- Como consecuencia de los resultados obtenidos en este trabajo de investigación se puede afirmar que existen diferencias en la presentación clínica de los pacientes y en su evolución postoperatoria según padezcan un tumor de localización derecha o izquierda. En consecuencia parece oportuno hablar de dos entidades clínicas distintas.

Segunda.- Tras el análisis de supervivencia obtenido y en consonancia con los datos de la literatura, podemos afirmar que los pacientes con cáncer de colon de localización derecha tienen peor pronóstico que aquellos con una neoplasia izquierda. Es decir, los pacientes con neoplasias en localizaciones izquierdas tienen mejor pronóstico tanto a los 6 como a los 12 meses tras la cirugía.

Tercera.- En base a los resultados obtenidos, sería necesario mejorar la efectividad del cribado poblacional, incidiendo en la realización completa de las colonoscopias para poder aumentar la detección de neoplasias derechas. De tal forma que la cirugía pueda tener una mayor trascendencia en relación con la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. En relación con el tratamiento, es preciso continuar investigando dianas terapéuticas (probablemente diferentes según la localización) que permitan igualmente aumentar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes. Por tanto, contribuir a mejorar la efectividad y la eficiencia del tratamiento del cáncer de colon dada su incidencia y trascendencia en la población.

7. BIBLIOGRAFÍA

7 BIBLIOGRAFÍA.

1. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014;383(9927):1490-502.
2. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2021 [Available from: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España_2021.pdf].
3. AECC. Incidencia y mortalidad de cáncer colorrectal en España 2020 [7 de abril de 2021]. Available from: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-colon>.
4. AECC. Incidencia y mortalidad de cáncer colorrectal en España en la población entre 50 y 69 años 2018 [23 de marzo de 2019]. Available from: <https://www.aecc.es/sites/default/files/content-file/Informe-incidencia-colon.pdf>.
5. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Pineros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-53.
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
7. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
8. Ahmed M. Colon Cancer: A Clinician's Perspective in 2019. *Gastroenterology Res*. 2020;13(1):1-10.
9. Amersi F, Agustin M, Ko CY. Colorectal cancer: epidemiology, risk factors, and health services. *Clin Colon Rectal Surg*. 2005;18(3):133-40.

10. Kwak EL, Chung DC. Hereditary colorectal cancer syndromes: an overview. *Clin Colorectal Cancer*. 2007;6(5):340-4.
11. Huxley RR, Ansary-Moghaddam A, Clifton P, Czernichow S, Parr CL, Woodward M. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. *Int J Cancer*. 2009;125(1):171-80.
12. He X, Wu K, Ogino S, Giovannucci EL, Chan AT, Song M. Association Between Risk Factors for Colorectal Cancer and Risk of Serrated Polyps and Conventional Adenomas. *Gastroenterology*. 2018;155(2):355-73 e18.
13. Boughanem H, Cabrera-Mulero A, Hernandez-Alonso P, Clemente-Postigo M, Casanueva FF, Tinahones FJ, et al. Association between variation of circulating 25-OH vitamin D and methylation of secreted frizzled-related protein 2 in colorectal cancer. *Clin Epigenetics*. 2020;12(1):83.
14. McNabb S, Harrison TA, Albanes D, Berndt SI, Brenner H, Caan BJ, et al. Meta-analysis of 16 studies of the association of alcohol with colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2020;146(3):861-73.
15. Botteri E, Borroni E, Sloan EK, Bagnardi V, Bosetti C, Peveri G, et al. Smoking and Colorectal Cancer Risk, Overall and by Molecular Subtypes: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(12):1940-9.
16. Bardou M, Barkun AN, Martel M. Obesity and colorectal cancer. *Gut*. 2013;62(6):933-47.
17. Sánchez-Torralvo FJ, González-Poveda I, García-Olivares M, Porrás N, Gonzalo-Marín M, Tapia MJ, Mera-Velasco S et al. Poor Physical Performance Is Associated with Postoperative Complications and Mortality in Preoperative Patients with Colorectal Cancer. *Nutrients*. 2022;14(7):1484.

18. Souwer ET, Moos SI, van Rooden CJ, Bijlsma AY, Bastiaannet E, Steup WH et al. Physical performance has a strong association with poor surgical outcome in older patients with colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46(3):462-469.
19. Aleksandrova K, Pischon T, Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Fedirko V, Norat T, et al. Combined impact of healthy lifestyle factors on colorectal cancer: a large European cohort study. *BMC Med*. 2014;12:168.
20. Sharma R. An examination of colorectal cancer burden by socioeconomic status: evidence from GLOBOCAN 2018. *EPMA J*. 2020;11(1):95-117.
21. Abdulmir AS, Hafidh RR, Abu Bakar F. The association of *Streptococcus bovis/gallolyticus* with colorectal tumors: the nature and the underlying mechanisms of its etiological role. *J Exp Clin Cancer Res*. 2011;30:11.
22. Perrott S, McDowell R, Murchie P, Cardwell C, Samuel L. SO-25 Global rise in early-onset colorectal cancer: An association with antibiotic consumption? *Annals of Oncology*. 2021;32:S213.
23. Erichsen R, Baron JA, Hamilton-Dutoit SJ, Snover DC, Torlakovic EE, Pedersen L, et al. Increased Risk of Colorectal Cancer Development Among Patients With Serrated Polyps. *Gastroenterology*. 2016;150(4):895-902 e5.
24. Stidham RW, Higgins PDR. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Colon Rectal Surg*. 2018;31(3):168-78.
25. Pickard R. Tumour formation within intestinal segments transposed to the urinary tract. *World J Urol*. 2004;22(3):227-34.
26. Khan MN, Naqvi AH, Lee RE. Carcinoma of sigmoid colon following urinary diversion: a case report and review of literature. *World J Surg Oncol*. 2004;2:20.
27. Enblad P, Adami HO, Glimelius B, Krusemo U, Pahlman L. The risk of subsequent primary malignant diseases after cancers of the colon and rectum. A nationwide cohort study. *Cancer*. 1990;65(9):2091-100.

28. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61(5):759-67.
29. García-Granero E, Ximénez Frasson M. Cáncer de colon. In: Ortiz Hurtado H, editor. *Cirugía colorrectal* Madrid: ARAN; 2012. p. 265-76.
30. Pretzsch E, Bosch F, Neumann J, Ganschow P, Bazhin A, Guba M, et al. Mechanisms of Metastasis in Colorectal Cancer and Metastatic Organotropism: Hematogenous versus Peritoneal Spread. *J Oncol*. 2019;2019:7407190.
31. Shaukat A, Kahi CJ, Burke CA, Rabeneck L, Sauer BG, Rex DK. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(3):458-79.
32. Haggitt RC, Reid BJ. Hereditary gastrointestinal polyposis syndromes. *Am J Surg Pathol*. 1986;10(12):871-87.
33. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3(3):153-73.
34. Fonseca Sánchez E, Vidal Tocino R. Cáncer de colon y recto. In: Hernández JJ, Rodríguez Sánchez CA, del Barco Morillo E, Fonseca Sánchez E, editors. *Libro de Oncología Clínica*. 6ª ed. Barcelona: Elsevier; 2017. p. 191-9.
35. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(10):3039-45.
36. Rosa F, Ferrari M, Buschiazzo A, Lanfranco E. Myopathy as paraneoplastic syndrome of colon malignancy in an elderly patient. *Aging Clin Exp Res*. 2013;25(2):221-3.
37. Ang CW, Dawson R, Hall C, Farmer M. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care for palpable rectal tumour. *Colorectal Dis*. 2008;10(8):789-92.

38. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15065.
39. Kochhar R, Liong S, Manoharan P. The role of FDG PET/CT in patients with colorectal cancer metastases. *Cancer Biomark*. 2010;7(4):235-48.
40. Goldstein MJ, Mitchell EP. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. *Cancer Invest*. 2005;23(4):338-51.
41. Milburn J, Goldberg RM, Asare E, Benson AB, Brierley JD, Chang GJ, et al. Colon and rectum. In: Amin MB, Edge SB, Green FL, editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8 ed. New York: Springer; 2017. p. 251–74.
42. Mehrkhani F, Nasiri S, Donboli K, Meysamie A, Hedayat A. Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients after surgery. *Colorectal Dis*. 2009;11(2):157-61.
43. McDonald JR, Renehan AG, O'Dwyer ST, Haboubi NY. Lymph node harvest in colon and rectal cancer: Current considerations. *World J Gastrointest Surg*. 2012;4(1):9-19.
44. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome. *Colorectal Dis*. 2009;11(4):354-64; discussion 64-5.
45. Vera R, Aparicio J, Carballo F, Esteva M, Gonzalez-Flores E, Santianes J, et al. Recommendations for follow-up of colorectal cancer survivors. *Clin Transl Oncol*. 2019;21(10):1302-11.
46. Patel SG, May FP, Anderson JC, Burke CA, Dominitz JA, Gross SA, et al. Updates on Age to Start and Stop Colorectal Cancer Screening: Recommendations From the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2022;162(1):285-99.

47. Alvarez-Delgado A, Garcia MLP, Garcia-Gonzalez JM, de Sena HI, Chamorro AJ, Gomez MFL, et al. Improvements in the Effectiveness of Early Detection in Colorectal Cancer with Open-Label Randomised Study. *J Clin Med*. 2021;10(21).
48. Bufill JA. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Ann Intern Med*. 1990;113(10):779-88.
49. Hansen IO, Jess P. Possible better long-term survival in left versus right-sided colon cancer - a systematic review. *Dan Med J*. 2012;59(6):A4444.
50. Iacopetta B, Heyworth J, Girschik J, Grieu F, Clayforth C, Fritschi L. The MTHFR C677T and DeltaDNMT3B C-149T polymorphisms confer different risks for right- and left-sided colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2009;125(1):84-90.
51. Gervaz P, Bucher P, Morel P. Two colons-two cancers: paradigm shift and clinical implications. *J Surg Oncol*. 2004;88(4):261-6.
52. Iacopetta B. Are there two sides to colorectal cancer? *Int J Cancer*. 2002;101(5):403-8.
53. Jiang Y, Yan X, Liu K, Shi Y, Wang C, Hu J, et al. Discovering the molecular differences between right- and left-sided colon cancer using machine learning methods. *BMC Cancer*. 2020;20(1):1012.
54. Mukund K, Syulyukina N, Ramamoorthy S, Subramaniam S. Right and left-sided colon cancers - specificity of molecular mechanisms in tumorigenesis and progression. *BMC Cancer*. 2020;20(1):317.
55. Missiaglia E, Jacobs B, D'Ario G, Di Narzo AF, Sonesson C, Budinska E, et al. Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. *Ann Oncol*. 2014;25(10):1995-2001.
56. Guo JN, Li MQ, Deng SH, Chen C, Ni Y, Cui BB, et al. Prognostic Immune-Related Analysis Based on Differentially Expressed Genes in Left- and Right-Sided Colon Adenocarcinoma. *Front Oncol*. 2021;11:640196.

57. 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):264-73.
58. Nitsche U, Stogbauer F, Spath C, Haller B, Wilhelm D, Friess H, et al. Right Sided Colon Cancer as a Distinct Histopathological Subtype with Reduced Prognosis. *Dig Surg.* 2016;33(2):157-63.
59. Phipps O, Quraishi MN, Dickson EA, Steed H, Kumar A, Acheson AG, et al. Differences in the On- and Off-Tumor Microbiota between Right- and Left-Sided Colorectal Cancer. *Microorganisms.* 2021;9(5).
60. Rubio CA, Nylander G, Santos M. Experimental colon cancer in the absence of intestinal contents in Sprague-Dawley rats. *J Natl Cancer Inst.* 1980;64(3):569-72.
61. Mik M, Berut M, Dziki L, Trzcinski R, Dziki A. Right- and left-sided colon cancer - clinical and pathological differences of the disease entity in one organ. *Arch Med Sci.* 2017;13(1):157-62.
62. Lim DR, Kuk JK, Kim T, Shin EJ. Comparison of oncological outcomes of right-sided colon cancer versus left-sided colon cancer after curative resection: Which side is better outcome? *Medicine (Baltimore).* 2017;96(42):e8241.
63. Jung MK, Shin US, Ki YJ, Kim YB, Moon SM, Sung SJ. Is the Location of the Tumor Another Prognostic Factor for Patients With Colon Cancer? *Ann Coloproctol.* 2017;33(6):210-8.
64. Moritani K, Hasegawa H, Okabayashi K, Ishii Y, Endo T, Kitagawa Y. Difference in the recurrence rate between right- and left-sided colon cancer: a 17-year experience at a single institution. *Surg Today.* 2014;44(9):1685-91.
65. Malakorn S, Ouchi A, Hu CY, Sandhu L, Dasari A, You YN, et al. Tumor Sidedness, Recurrence, and Survival After Curative Resection of Localized Colon Cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2021;20(1):e53-e60.

66. Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H, et al. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(1):57-64.
67. Nygren J, Thacker J, Carli F, Fearon KC, Norderval S, Lobo DN, et al. Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS((R))) Society recommendations. *World J Surg*. 2013;37(2):285-305.
68. Doyle DJ, Goyal A, Bansal P, Garmon EH. American Society of Anesthesiologists Classification. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2021.
69. Prytherch DR, Whiteley MS, Higgins B, Weaver PC, Prout WG, Powell SJ. POSSUM and Portsmouth POSSUM for predicting mortality. Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity. *Br J Surg*. 1998;85(9):1217-20.
70. Copeland GP, Jones D, Walters M. POSSUM: a scoring system for surgical audit. *Br J Surg*. 1991;78(3):355-60.
71. de la Portilla F, Builes S, Garcia-Novoa A, Espin E, Kreisler E, Enriquez-Navascues JM, et al. Analysis of Quality Indicators for Colorectal Cancer Surgery in Units Accredited by the Spanish Association of Coloproctology. *Cir Esp (Engl Ed)*. 2018;96(4):226-33.
72. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53:457-81.
73. He Y, Ong Y, Li X, Din FV, Brown E, Timofeeva M, et al. Performance of prediction models on survival outcomes of colorectal cancer with surgical resection: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol*. 2019;29:196-202.
74. Weiss JM, Pfau PR, O'Connor ES, King J, LoConte N, Kennedy G, et al. Mortality by stage for right- versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance,

epidemiology, and end results--Medicare data. *J Clin Oncol.* 2011;29(33):4401-9.

75. Lee GH, Malietzis G, Askari A, Bernardo D, Al-Hassi HO, Clark SK. Is right-sided colon cancer different to left-sided colorectal cancer? - a systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(3):300-8.

76. Stommel MW, de Wilt JH, ten Broek RP, Strik C, Rovers MM, van Goor H. Prior Abdominal Surgery Jeopardizes Quality of Resection in Colorectal Cancer. *World J Surg.* 2016;40(5):1246-54.

77. Sabbagh C, Mauvais F, Cosse C, Rebibo L, Joly JP, Dromer D, et al. A lymph node ratio of 10% is predictive of survival in stage III colon cancer: a French regional study. *Int Surg.* 2014;99(4):344-53.

78. Bilimoria KY, Palis B, Stewart AK, Bentrem DJ, Freel AC, Sigurdson ER, et al. Impact of tumor location on nodal evaluation for colon cancer. *Dis Colon Rectum.* 2008;51(2):154-61.

79. Lykke J, Jess P, Roikjaer O, Danish Colorectal Cancer G. A high lymph node yield in colon cancer is associated with age, tumour stage, tumour sub-site and priority of surgery. Results from a prospective national cohort study. *Int J Colorectal Dis.* 2016;31(7):1299-305.

80. Guan X, Chen W, Liu Z, Jiang Z, Hu H, Zhao Z, et al. Whether regional lymph nodes evaluation should be equally required for both right and left colon cancer. *Oncotarget.* 2016;7(37):59945-56.

81. Meguid RA, Slidell MB, Wolfgang CL, Chang DC, Ahuja N. Is there a difference in survival between right- versus left-sided colon cancers? *Ann Surg Oncol.* 2008;15(9):2388-94.

82. Jess P, Hansen IO, Gamborg M, Jess T, Danish Colorectal Cancer G. A nationwide Danish cohort study challenging the categorisation into right-sided and left-sided colon cancer. *BMJ Open.* 2013;3(5).

83. Yahagi M, Okabayashi K, Hasegawa H, Tsuruta M, Kitagawa Y. The Worse Prognosis of Right-Sided Compared with Left-Sided Colon Cancers: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2016;20(3):648-55.
84. Huang CW, Tsai HL, Huang MY, Huang CM, Yeh YS, Ma CJ, et al. Different clinicopathologic features and favorable outcomes of patients with stage III left-sided colon cancer. *World J Surg Oncol.* 2015;13:257.
85. Gervaz P, Usel M, Rapiti E, Chappuis P, Neyroud-Kaspar I, Bouchardy C. Right colon cancer: Left behind. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(9):1343-9.
86. Qiu MZ, Pan WT, Lin JZ, Wang ZX, Pan ZZ, Wang FH, et al. Comparison of survival between right-sided and left-sided colon cancer in different situations. *Cancer Med.* 2018;7(4):1141-50.
87. Warschkow R, Sulz MC, Marti L, Tarantino I, Schmied BM, Cerny T, et al. Better survival in right-sided versus left-sided stage I - III colon cancer patients. *BMC Cancer.* 2016;16:554.
88. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, Ghidini M, Turati L, Dallera P, et al. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017;3(2):211-9.

8. ANEXOS

8 ANEXOS.

8.1 Certificado Jefe de Servicio.



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

AUTORIZACIÓN DEL JEFE DE SERVICIO

El Dr JULIO SANTOYO SANTOYO, Jefe de Servicio de CIRUGÍA GENERAL Y DEL APARATO DIGESTIVO DEL HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO DE MÁLAGA.....

Declaro:

Que conozco la documentación referente al estudio titulado "ESTUDIO DE LAS DIFERENCIAS CLÍNICAS E HISTOLÓGICAS Y ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN CÁNCER DE COLON DERECHO E IZQUIERDO ", código del promotor..... y cuyo investigador principal en nuestro Hospital es el Dr SANTIAGO MERA VELASCO, FEA de Cirugía General y del Aparato Digestivo.....

Que el investigador principal, así como el resto del equipo, reúne las características de competencia necesarias como la metodología específica para que el estudio sea viable.

Que autorizo la realización de este trabajo en la Sección de COLOPROCTOLOGÍA.....

En Málaga a.....08.....de ENERO.....20.19

8.2 Comité de ética.



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga

Dra. Dña. Gloria Luque Fernández, Secretaria del CEI Provincial de Málaga

CERTIFICA:

Que en la sesión de CEI de fecha: 31/10/2019 ha evaluado la propuesta de D/Dña.: Julio Santoyo Santoyo, referido a l Proyecto de Investigación: "Estudio de las diferencias clínicas e histológicas, y análisis de la supervivencia en cáncer de colon derecho e izquierdo".

Este Comité lo considera ética y metodológicamente correcto.

La composición del CEI en esta sesión es la siguiente:

- | | |
|---|---|
| Dra. Ana Alonso Torres (UGC Neurociencias) | Dra. M ^a Victoria de la Torre Prados (UGC UMI) |
| Dra. Encarnación Blanco Reina (Farmacología Clínica) | Dr. José M. Trigo Pérez (UGC Oncología) |
| Dra. Marta Camacho Caro (UGC Ginecología) | Dra. M ^a Carmen Vela Márquez (Farmacéutica Distrito) |
| Dra. Paloma Campo Mozo (UGC Alegia) | |
| Dr. Rafael Carvia Ponsaille (Anatomía Patológica) | |
| Dr. José C. Fernández García (UGC Endocrinología y Nutrición) | |
| Dr. Andrés Fontalba Navas (UGC Salud Mental) | |
| Dra. M ^a Angeles Gertrudis Díez (Médico Familia) | |
| Dr. José L. Guerrero Orriach (UGC Anestesia y Reanimación) | |
| Dr. Manuel Herrera Gutiérrez (UGC UCI) | |
| Dña. Carmen López Gálvez del Postigo (Miembro Lego) | |
| Dr. Antonio López Téllez (Médico de Familia) | |
| Dra. Gloria Luque Fernández (Investigación) | |
| Dra. Cristobalina Mayorga Mayorga (Laboratorio) | |
| Dr. Victor Navas López (UGC Pediatría) | |
| D. Ramón Porras Sánchez (RRHH-Abogado) | |
| Dr. Antonio Pérez Rielo (UGC UCI) | |
| Dra. M ^a Angeles Rosado Souvirón (UGC Farmacia) | |

Lo que firmo en Málaga, a 19 de noviembre de 2019

8.3 Artículo aval.



Article

Right and Left Colorectal Cancer: Differences in Post-Surgical-Care Outcomes and Survival in Elderly Patients

Irene Mirón Fernández ^{1,*}, Santiago Mera Velasco ², Jesús Damián Turiño Luque ¹, Iván González Poveda ², Manuel Ruiz López ² and Julio Santoyo Santoyo ¹

- ¹ Department of General, Digestive and Transplant Surgery, Malaga Regional University Hospital, Malaga's University, 29010 Málaga, Spain; jesusd.turino.sspa@juntadeandalucia.es (J.D.T.L.); julio.santoyo.sspa@juntadeandalucia.es (J.S.S.)
- ² Colorectal Unit, Department of General, Digestive and Transplant Surgery, Malaga Regional University Hospital, 29010 Málaga, Spain; santiago.mera.sspa@juntadeandalucia.es (S.M.V.); ivan.gonzalez.sspa@juntadeandalucia.es (I.G.P.); manuel.ruiz.lopez.sspa@juntadeandalucia.es (M.R.L.)
- * Correspondence: irene.miron.sspa@juntadeandalucia.es



Citation: Mirón Fernández, I.; Mera Velasco, S.; Turiño Luque, J.D.; González Poveda, I.; Ruiz López, M.; Santoyo Santoyo, J. Right and Left Colorectal Cancer: Differences in Post-Surgical-Care Outcomes and Survival in Elderly Patients. *Cancers* **2021**, *13*, 2647. <https://doi.org/10.3390/cancers13112647>

Academic Editor: Leticia Moreira

Received: 28 April 2021

Accepted: 24 May 2021

Published: 28 May 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Simple Summary: The objective of this investigation is to analyze the differences between right and left colon cancer survival and test if these differences have transcendental importance for assistance to improve the survival and quality care of these patients. The results show that both entities are significantly different in terms of evolution, progression, complications and survival. Patients with right colon cancer have a worse prognosis, even in the early stages of the disease, due to more advanced N stages, a larger tumor size, more frequently poorly differentiated tumors and a greater positivity of lymphovascular invasion than left colon cancer. Improvement of the prognosis can be implemented mainly by reducing the specific mortality of colon cancer by achieving early detection and also stratified and personalized by location and age of onset, as well as surgical and oncological treatment of these patients.

Abstract: (1) There is evidence of the embryological, anatomical, histological, genetic and immunological differences between right colon cancer (RCC) and left colon cancer (LCC). This research has the general objective of studying the differences in outcome between RCC and LCC. (2) A longitudinal analytical study with prospective follow-up of the case-control type was conducted from 1 January 2010 to 31 December 2017 including 398 patients with 1:1 matching, depending on the location of the tumor. Inclusion criteria: programmed colectomies, 15 cm above the anal margin, adults and R0 surgery. (3) Precisely 6.8% of the exits occurred in the first 6 months of the intervention. At 6 months, patients with LCC presented a mean survival of 7 months higher than RCC ($p = 0.028$). In the first stages, it can be observed that most of the exits are for patients with RCC (stage I $p = 0.021$, stage II $p = 0.014$). In the last stages, the distribution of the deaths does not show differences between locations (stage III $p = 0.683$, stage IV $p = 0.898$). (4) The results show that RCC and LCC are significantly different in terms of evolution, progression, complications and survival. Patients with RCC have a worse prognosis, even in the early stages of the disease, due to more advanced N stages, larger tumor size, more frequently poorly differentiated tumors and a greater positivity of lymphovascular invasion than LCC.

Keywords: cancer; colon; survival; differences

1. Introduction

Colorectal cancer (CRC) is currently one of the most frequent neoplasms in the world and with few differences between men and women [1]. This tumor is more prevalent in older people. The average age of presentation is 70–71 years, and a great percentage of patients are over 50 years old at the time of diagnosis, although it can also appear in younger patients. In relation to sex, it affects men and women almost equally [2]. According

8.4 Consentimiento informado.

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

Orden de 8 de julio de 2009 (BOJA nº 152 de fecha 6 de agosto) por la que se dictan instrucciones a los Centros del Sistema Sanitario Público de Andalucía, en relación al procedimiento de Consentimiento Informado.

CENTRO SANITARIO	SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL
1 DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA (*) COLECTOMÍA SEGMENTARIA (EXTIRPACIÓN DE UN SEGMENTO DEL INTESTINO GRUESO)	
<p>Este documento sirve para que usted, o quien lo represente, dé su consentimiento para esta intervención. Eso significa que nos autoriza a realizarla.</p> <p>Puede usted retirar este consentimiento cuando lo desee. Firmarlo no le obliga a usted a hacerse la intervención. De su rechazo no se derivará ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención recibida. Antes de firmar, es importante que lea despacio la información siguiente.</p> <p>Díganos si tiene alguna duda o necesita más información. Le atenderemos con mucho gusto.</p> <p>(*) Indicar el nombre del procedimiento/intervención a realizar; si es posible, además del nombre técnico que siempre debe figurar, puede tratar de expresarlo con un nombre más sencillo.</p>	
1.1 LO QUE USTED DEBE SABER:	
<p>EN QUÉ CONSISTE. PARA QUÉ SIRVE:</p> <p>La intervención propuesta consiste en extirpar un segmento, más o menos extenso de su intestino grueso, en función de su enfermedad. Después se cose (sutura) para restaurar la continuidad del tubo digestivo, siempre que sea posible.</p>	
<p>CÓMO SE REALIZA:</p> <p>La intervención se hace mediante una incisión en el abdomen (abordaje abierto) o unas pequeñas incisiones abdominales (laparoscopia), a través de las que introduciremos el material quirúrgico y una cámara para ver la cavidad abdominal. En este procedimiento se introduce gas en la cavidad para crear un espacio en el que poder trabajar, siendo la operación realizada la misma por cualquiera de los dos procedimientos de acceso. Habitualmente es necesario realizar una preparación previa para limpiar el intestino.</p> <p>Es posible que haya que realizar modificaciones del procedimiento quirúrgico por los hallazgos durante la operación. En los casos en que no sea posible concluir la intervención mediante laparoscopia se realizará una cirugía abierta, mediante una incisión de mayor tamaño.</p> <p>En ocasiones puede ser necesario ampliar la extirpación a otros órganos. En algunos casos, hay que realizar un ano artificial que, en la mayoría de los casos, es temporal.</p> <p>El procedimiento requiere anestesia general, de cuyos riesgos le informará el anestesiólogo. Es posible que durante o después de la intervención pueda ser necesaria la administración de sangre y/o productos derivados de la misma. De todo ello se le ofrecerá información adecuada y se solicitará su autorización.</p>	



JUNTA DE ANDALUCÍA**CONSEJERÍA DE SALUD****QUÉ EFECTOS LE PRODUCIRÁ:**

La extirpación de un segmento del intestino grueso aumenta, en algunos casos, el número de deposiciones al día, si bien en muchas ocasiones se normaliza con el tiempo.

EN QUÉ LE BENEFICIARÁ:

Al extirpar la parte del intestino enferma se evitarán complicaciones (sangrado, perforación, obstrucción, fistula...) que precisarían intervención urgente, así como la extensión de la enfermedad, en su caso. La operación mediante laparoscopia, como se hace mediante incisiones más pequeñas, disminuye el riesgo de hernias. Además, el dolor postoperatorio, generalmente, es más leve, la recuperación del tránsito intestinal suele ser más rápida y el periodo de convalecencia suele ser más corto y confortable.

OTRAS ALTERNATIVAS DISPONIBLES EN SU CASO:

En su caso pensamos que no existe una alternativa eficaz de tratamiento para su enfermedad.
En su caso:

001530

CENTRO SANITARIO	SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL
<p>QUÉ RIESGOS TIENE: Cualquier actuación médica tiene riesgos. La mayor parte de las veces los riesgos no se materializan, y la intervención no produce daños o efectos secundarios indeseables. Pero a veces no es así. Por eso es importante que usted conozca los riesgos que pueden aparecer en este proceso o intervención.</p> <ul style="list-style-type: none"> • LOS MÁS FRECUENTES: Infección o sangrado de la herida Retención aguda de orina Inflamación de las venas (flebitis). Aumento del número de deposiciones. Dolor prolongado en la zona de la operación. . En la cirugía laparoscópica se puede extender el gas al tejido subcutáneo u otras zonas y pueden aparecer dolores referidos, habitualmente, al hombro. • LOS MÁS GRAVES: Apertura de la herida (dehiscencia). Fistula de la unión entre los cabos del intestino extirpado por alteración en la cicatrización, que en la mayoría de los casos se resuelve con tratamiento médico pero que a veces precisa una reintervención para la realización de un ano artificial. Sangrado o infección intraabdominal. Obstrucción intestinal. Reproducción de la enfermedad. Si el abordaje es por laparoscopia puede haber lesiones vasculares o lesiones de órganos vecinos. • LOS DERIVADOS DE SUS PROBLEMAS DE SALUD: 	
<p>SITUACIONES ESPECIALES QUE DEBEN SER TENIDAS EN CUENTA:</p>	
<p>OTRAS INFORMACIONES DE INTERÉS (a considerar por el/la profesional):</p>	

001530

3

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

OTRAS CUESTIONES PARA LAS QUE LE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO:

- A veces, durante la intervención, se producen hallazgos imprevistos. Pueden obligar a tener que modificar la forma de hacer la intervención y utilizar variantes de la misma no contempladas inicialmente.

- A veces es necesario tomar muestras biológicas para estudiar mejor su caso. Pueden ser conservadas y utilizadas posteriormente para realizar investigaciones relacionadas con la enfermedad que usted padece. No se usaran directamente para fines comerciales. Si fueran a ser utilizadas para otros fines distintos se le pediría posteriormente el consentimiento expreso para ello. Si no da su consentimiento para ser utilizadas en investigación, las muestras se destruirán una vez dejen de ser útiles para documentar su caso, según las normas del centro. En cualquier caso, se protegerá adecuadamente la confidencialidad en todo momento.

- También puede hacer falta tomar imágenes, como fotos o videos. Sirven para documentar mejor el caso. También pueden usarse para fines docentes de difusión del conocimiento científico. En cualquier caso serán usadas si usted da su autorización. Su identidad siempre será preservada de forma confidencial.

001530

4

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

CENTRO SANITARIO	SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL
1.2 IMÁGENES EXPLICATIVAS En este espacio podrán insertarse con carácter opcional imágenes explicativas, esquemas anatómicos, pictogramas etc. que faciliten y permitan explicar de manera más sencilla la información al paciente.	

001530

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

CENTRO SANITARIO		SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL
2	CONSENTIMIENTO INFORMADO	
2.1	DATOS DEL/DE LA PACIENTE Y DE SU REPRESENTANTE (sólo en caso de incapacidad del/de la paciente)	
APELLIDOS Y NOMBRE, DEL PACIENTE		DNI / NIE
APELLIDOS Y NOMBRE, DEL/DE LA REPRESENTANTE LEGAL		DNI / NIE

2.2	PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO	
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA

2.3	CONSENTIMIENTO	
Yo, D/Dña _____, manifiesto que estoy conforme con la intervención que se me ha propuesto. He leído y comprendido la información anterior. He podido preguntar y aclarar todas mis dudas. Por eso he tomado consciente y libremente la decisión de autorizarla. También sé que puedo retirar mi consentimiento cuando lo estime oportuno.		
<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Autorizo a que se realicen las actuaciones oportunas, incluyendo modificaciones en la forma de realizar la intervención, para evitar los peligros o daños potenciales para la vida o la salud, que pudieran surgir en el curso de la intervención.		
<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Autorizo la conservación y utilización posterior de mis muestras biológicas para investigación relacionada directamente con la enfermedad que padezco.		
<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Autorizo que, en caso de que mis muestras biológicas vayan a ser utilizadas en otras investigaciones diferentes, los investigadores se pongan en contacto conmigo para solicitarme consentimiento.		
<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Autorizo la utilización de imágenes con fines docentes o de difusión del conocimiento científico.		
NOTA: Márquese con una cruz.		
En _____ a _____ de _____ de _____		
EL/LA PACIENTE		EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (sólo en caso de incapacidad del paciente)
Fdo.:		Fdo.:

001530

6

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

CENTRO SANITARIO	SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL
-------------------------	------------------------------------

2.4 RECHAZO DE LA INTERVENCIÓN	
Yo, D/Dña. _____, no autorizo a la realización de esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.	
En _____ a _____ de _____ de _____	
EL/LA PACIENTE	EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (sólo en caso de incapacidad del paciente)
Fdo.:	Fdo.:

2.5 REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO	
Yo, D/Dña _____, de forma libre y consciente he decidido retirar el consentimiento para esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.	
En _____ a _____ de _____ de _____	
EL/LA PACIENTE	EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (sólo en caso de incapacidad del paciente)
Fdo.:	Fdo.:

001530