



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Máster

Máster Universitario en Iniciación a la Investigación en Medicina

Índices analíticos sanguíneos (NLR, PLR, SII y SIIxCEA) como herramienta útil en el pronóstico y diagnóstico precoz del cáncer colorrectal

*Blood analytical markers (NLR, PLR, SII and SIIxCEA) as a useful tool for
the prognosis and early diagnosis in colorectal cancer*

Autor/es: María Hernández Aínsa

Director/es: Elena Piazuelo Ortega

Codirector/es: Ángel Lanas Arbeloa, Raúl Velamazán Sandalinas

Universidad de Zaragoza

Curso académico 2019-2020



RESUMEN

Introducción: la inflamación sistémica está implicada en la patogénesis del cáncer colorrectal (CCR). Se han propuesto diversos índices analíticos sanguíneos que reflejan la respuesta inflamatoria y que podrían ser útiles como potenciales marcadores pronósticos y/o diagnósticos del CCR. Estos son el NLR o índice neutrófilo(N)/linfocito(L) (*neutrophil/lymphocyte ratio*), el PLR o índice plaqueta(P)/linfocito(L) (*platelet/lymphocyte ratio*) y el SII o índice de inflamación sistémica (NxP/L) (*systemic immune-inflammation index*). Estos índices, además de ser determinaciones accesibles y no invasivas, podrían combinarse con otros marcadores relacionados con el CCR, como el antígeno carcinoembrionario (CEA), mejorando así la eficacia diagnóstica. **Objetivos:** **a) Principales:** comprobar si existen diferencias de los índices analíticos entre sanos y enfermos (CCR); si hay diferencias entre los casos de CCR al diagnóstico y 6 meses previamente a él; y estudiar si se asocian con el estadio TNM del CCR y con otras características relacionadas con el tumor. **b) Secundarios:** conocer el valor basal de estos índices en población sana y analizar su utilidad diagnóstica calculando sensibilidad (S), especificidad (E) y valores predictivos (VPP y VPN). **Material y métodos:** estudio observacional, retrospectivo, de casos y controles, con un total de 459 pacientes (240 pacientes diagnosticados de CCR entre los años 2010 y 2016 en el Hospital Clínico Lozano Blesa, y 219 pacientes sanos con colonoscopia normal obtenidos a partir de un registro de datos de cribado poblacional de CCR). De los casos se recogieron variables demográficas, variables relacionadas con el tumor y variables analíticas, todas ellas obtenidas en el momento del diagnóstico, así como 6 meses previamente a este. En los controles, se recogieron las mismas variables demográficas y analíticas, a partir de una analítica cercana a la colonoscopia de cribado. Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS versión 22. Se calcularon los índices analíticos NLR, PLR, SII y SIIxCEA en casos y controles, y se analizaron las diferencias entre ambos grupos (test U de Mann-Whitney), así como entre casos al diagnóstico y previamente al mismo (test de Wilcoxon). Se estudió la asociación de los índices con las variables relacionadas con el tumor (test de U de Mann-Whitney y test de Kruskal-Wallis), así como sus puntos de corte (índice de Youden) y sus parámetros de valor diagnóstico (S, E, VPP y VPN). **Resultados:** la edad media fue de $68,9 \pm 11,9$ años en los casos y de $64,7 \pm 3,34$ años en los controles, con una proporción de hombres/mujeres de 150/90 (62,5%/37,5%) en los casos y 138/81 (63%/37%) en los controles. La mediana y el rango intercuartílico (RIC) de los índices en los casos al diagnóstico fue de: NLR 2,57 (1,69-4,24), PLR 133,76 (96,32-185,35), SII 618,75 (384,63-1086,08) y SIIxCEA 2753,75 (1000,18-9236,84). La mediana del CEA en los casos fue de 4,33 (2,15-11,18). La mediana y RIC de los índices en los controles fueron: NLR 1,61 (1,23-2,18), PLR 90,86 (75,31-110,4) y SII 342,25 (238,96-493,88). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en todos los índices analizados entre casos y controles, así como

entre casos al diagnóstico y previamente a él, mostrando los casos valores superiores al diagnóstico con respecto a un periodo previo y con respecto a los controles. También se asociaron significativamente todos los índices con el TNM y con T, mostrando mayor valor a mayor estadio y a mayor tamaño tumoral. El índice que mejores resultados obtuvo fue el SIIxCEA, al mostrar también asociación estadísticamente significativa con la N, la M y la mortalidad. El análisis de curvas ROC proporcionó los siguientes puntos de corte de cara al diagnóstico: NLR 2,28 (AUC: 0,732), PLR 110,42 (AUC: 0,742) y SII 616,46 (AUC: 0,744). Los mejores resultados se obtuvieron con SII, que mostró una especificidad del 89% así como un VPP de 83,3%.

Conclusiones: los índices NLR, PLR, SII, y especialmente SIIxCEA, se incrementan progresivamente durante el desarrollo del CCR, mostrando valores superiores en el momento del diagnóstico del cáncer con respecto a un periodo previo al mismo y con respecto a pacientes sanos. La misma tendencia creciente se ha observado al compararlos con los diferentes estadios TNM. Por ello, podrían ser herramientas sencillas y accesibles para evaluar el pronóstico de los pacientes con CCR, así como para el diagnóstico precoz, combinándolos con los métodos de cribado actuales. **Palabras clave:** cáncer colorrectal, NLR, PLR, SII, SIIxCEA, diagnóstico precoz, pronóstico.

ABSTRACT

Introduction: systemic inflammation is associated with the development and progression of colorectal cancer (CRC). Blood analytical markers that reflect the inflammatory response have been proposed as potential tools for the prognosis and diagnosis of CRC. These are NLR or neutrophil(N)/lymphocyte(L) ratio, PLR or platelet(P)/lymphocyte(L) ratio, and SII (NxP/L) or systemic immune-inflammation index. These blood markers, in addition to being accessible and non-invasive measurements, could be combined with other CRC-related markers, such as the carcinoembryonic antigen (CEA), improving the diagnostic efficacy.

Aims: **a) Main aims:** to investigate if there are differences in blood analytical markers between healthy participants and CRC patients; if there are differences between their values at the time of the CRC diagnosis and 6 before it; and to study if they are associated with the TNM stage of the CRC and other tumor-related characteristics. **b) Secondary aims:** to obtain reference values of these biomarkers in a healthy population and to analyze their diagnostic usefulness by calculating sensitivity, specificity and predictive values.

Material and methods: observational and retrospective study, with a total of 459 patients (240 CRC patients diagnosed between 2010 and 2016 at the Hospital Clínico Lozano Blesa and 219 healthy participants who present a normal colonoscopy obtained from a registry of CRC population screening program). Demographic, tumor-related and analytical variables were collected from the CRC patients at 2 different times (at the time of cancer diagnosis and 6 months before it). The same demographic and analytical variables were collected from the healthy participants from a blood test close to the screening colonoscopy. SPSS version 22 software was used to perform the statistical analysis. The values of NLR, PLR, SII and SIIxCEA were calculated in cases and controls. We analyze the differences between both groups (U Mann-Whitney test), as well as between CRC cases at diagnosis and before it (Wilcoxon test). Finally, we studied their association with the tumor-related variables (U Mann-Whitney and Kruskal-Wallis test), its cut-off values (Youden Index) and its diagnostic value parameters (sensitivity, specificity, positive and negative predictive values). **Results:** the mean age was 68.9 ± 11.9 years in CRC cases and 64.7 ± 3.34 years in controls, with a male/female ratio of 150/90 (62,5%/37,5%) in cases and 138/81 (63%/37%) in controls. The median and interquartile range of the markers in CRC cases at diagnosis were: NLR 2.57 (1.69-4.24), PLR 133.76 (96.32-185.35), SII 618.75 (384.63-1086.08) and SIIxCEA 2753.75 (1000.18-9236.84). The CEA median in the cases was 4.33 (2.15-11.18). The median and interquartile range of the markers in controls were: NLR 1.61 (1.23-2.18), PLR 90.86 (75.31-110.4), SII 342.25 (238.96 -493.88). Statistically significant differences ($p < 0.05$) were found between cases and controls in all of the analyzed markers, as well as between cases at diagnosis and before it, with higher values in CRC cases at the diagnosis compared to a previous period and compared to controls. All of them were also significantly associated with TNM stage

and T, showing higher values at a higher TNM stage and at a larger tumor size. The best results were obtained with SIIxCEA, also showing a statistically significant association with N, M and mortality. ROC curve analysis provided the following cutoff points: NLR 2.28 (AUC: 0.732), PLR 110.42 (AUC: 0.742) and SII 616.46 (AUC: 0.744). The best results were obtained with SII, which showed a specificity of 89% as well as a PPV of 83.3%. **Conclusions:** NLR, PLR, SII, and especially SIIxCEA, increase progressively during the development of CRC, showing higher values in patients with CRC at the moment of diagnosis. The same growing trend was observed when comparing the different TNM stages. These non-invasive markers could be useful tools, in addition to being simple and easily accessible, to evaluate the CRC prognosis and diagnosis, combining them with current screening methods. **Key words:** colorectal cancer, NLR, PLR, SII, SIIxCEA, early diagnosis, prognosis.

ÍNDICE

- Resumen.....	Página 2
- Abstract.....	Página 4
1. Introducción.....	Página 8
1.1 Cáncer colorrectal: epidemiología, factores de riesgo y patogenia.....	Página 8
1.2 Cáncer colorrectal: diagnóstico, pronóstico, tratamiento y estrategias de prevención..	Página 9
1.3 Inflamación sistémica y cáncer colorrectal: marcadores inflamatorios e índices analíticos sanguíneos propuestos.....	Página 10
1.4 Interpretación de los índices analíticos sanguíneos de inflamación sistémica.....	Página 11
1.5 Nuevas propuestas y líneas de investigación respecto a los índices de inflamación sistémica.....	Página 12
2. Objetivos.....	Página 14
3. Material y métodos.....	Página 15
3.1 Diseño del estudio.....	Página 15
3.2 Población.....	Página 15
3.2.1 Casos.....	Página 15
3.2.2 Controles.....	Página 18
3.3 Variables recogidas.....	Página 20
3.3.1 Variables recogidas en los casos.....	Página 20
3.3.2 Variables recogidas en los controles.....	Página 22
3.4 Método.....	Página 24
3.4.1 Fase de recogida de datos.....	Página 24
3.4.2 Cálculo y fórmulas de los índices analíticos sanguíneos (NLR, PLR, SII, SIIxCEA).....	Página 24
3.4.3 Análisis de los índices analíticos sanguíneos (NLR, PLR, SII, SIIxCEA) en los grupos del estudio.....	Página 24
3.5 Análisis estadístico.....	Página 25
3.6 Aspectos éticos.....	Página 26
4. Resultados.....	Página 27
4.1 Estadística descriptiva.....	Página 27
4.1.1 Edad y género de los casos y controles.....	Página 27

4.1.2	<i>Características basales de los casos: variables relacionadas con el cáncer colorrectal.....</i>	Página 28
4.1.3	<i>Analíticas sanguíneas en el grupo de casos.....</i>	Página 31
4.1.4	<i>Analítica sanguínea en el grupo de controles.....</i>	Página 32
4.1.5	<i>Índices analíticos sanguíneos (NLR, PLR, SII, SIIxCEA) en los casos.....</i>	Página 33
4.1.6	<i>Índices analíticos sanguíneos (NLR, PLR, SII) en los controles.....</i>	Página 34
4.1.7	<i>Índices analíticos sanguíneos (NLR, PLR, SII) en los controles segmentados por edad y género.....</i>	Página 34
4.2	<i>Estadística analítica.....</i>	Página 36
4.2.1	<i>Diferencias de los índices analíticos sanguíneos entre casos y controles...Página 36</i>	
4.2.2	<i>Diferencias de los índices analíticos sanguíneos entre los casos (entre el momento del diagnóstico y previamente al él).....</i>	Página 37
4.2.3	<i>Asociación entre los índices analíticos sanguíneos y las variables relacionadas con el cáncer colorrectal.....</i>	Página 38
4.2.4	<i>Análisis de curvas ROC, puntos de corte y parámetros de valor diagnóstico (sensibilidad, especificidad y valores predictivos) de los índices analíticos sanguíneos.....</i>	Página 52
5.	Discusión	Página 55
5.1	<i>Utilidad pronóstica de los índices analíticos sanguíneos.....</i>	Página 55
5.2	<i>Utilidad diagnóstica de los índices analíticos sanguíneos.....</i>	Página 57
5.3	<i>Valores basales de los índices analíticos sanguíneos.....</i>	Página 59
6.	Limitaciones del estudio.....	Página 60
7.	Conclusiones.....	Página 61
8.	Bibliografía.....	Página 62
-	Anexos.....	Página 66

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Cáncer colorrectal: epidemiología, factores de riesgo y patogenia

El cáncer colorrectal (CCR) es el tipo de cáncer más frecuente en las sociedades occidentales cuando consideramos conjuntamente a hombres y mujeres. Es el segundo cáncer más diagnosticado en mujeres y el tercero en hombres. Se estima que cada año 1,2 millones de personas son diagnosticadas de CCR en todo el mundo y se prevé que la incidencia en todo el mundo aumente a 2,5 millones de casos nuevos en 2035¹. En España se diagnostican unos 25.000 casos nuevos de CCR al año (aproximadamente un 60% se dan en mayores de 60 años), con una incidencia de unos 30,4 casos por cada 100.000 habitantes y una mortalidad de 13,3 por cada 100.000 habitantes².

Las tendencias de estabilización y disminución de la incidencia del CCR tienden a verse solo en países altamente desarrollados³. Estas tendencias se han atribuido principalmente a los programas de detección precoz y a la eliminación mediante colonoscopia de adenomas precancerosos, aunque los cambios en el estilo de vida y la dieta también parecen contribuir⁴. No obstante, en los países desarrollados se sigue observando un aumento de la incidencia del cáncer colorrectal y, además, se ha observado un aumento preocupante en pacientes menores de 50 años⁵. Aunque los factores genéticos, el estilo de vida, la obesidad y otros factores ambientales pueden tener alguna asociación, las razones exactas del aumento de casos en este grupo de edad más joven no se comprenden aún completamente⁶.

El 70-80% de los CCR no tienen una base hereditaria y los factores ambientales son los que han mostrado una mayor asociación con el desarrollo de la enfermedad. Entre ellos, la edad y el sexo masculino son los principalmente descritos. Otros factores conocidos son la obesidad, el tabaco y el consumo de alcohol, así como el consumo excesivo de carnes procesadas y la dieta pobre en frutas y vegetales⁶. La mayoría de los CCR surgen a partir de un pólipos, cuya progresión a carcinoma se ha estimado en un periodo aproximado de entre 10 y 15 años. Las células cancerosas son el resultado de alteraciones genéticas y epigenéticas que se van acumulando a lo largo del tiempo hasta desarrollar la lesión neoplásica que conocemos como carcinoma⁷.

Se han identificado tres vías moleculares principalmente implicadas en el desarrollo del CCR: la vía adenoma-carcinoma (también designada como secuencia de inestabilidad cromosómica, representando el 80% de los casos), la vía de neoplasia serrada (o *GpG island methylator phenotype pathway*, un 10-20% de los casos) y la vía de inestabilidad de microsatélites (observada en el síndrome hereditario de Lynch, representando un 2-7% del total)^{6,8}.

1.2 Cáncer colorrectal: diagnóstico, pronóstico, tratamiento y estrategias de prevención

Aunque la sintomatología al diagnóstico puede ser variada (rectorragia, cambio del ritmo deposicional, dolor abdominal, síndrome constitucional, etc.), la mayor parte de las veces el cáncer colorrectal suele ser una enfermedad asintomática hasta que se alcanza un estadio avanzado. Cuando existe sospecha clínica, la realización de una colonoscopia es el método inicial generalmente elegido para establecer el diagnóstico. Las pruebas de imagen como la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética nuclear (RMN) están orientadas a establecer un estadiaje locoregional y a estudiar si hay enfermedad a distancia. Por lo que respecta a las pruebas de laboratorio, en general se recomienda un análisis sanguíneo inicial que incluya el recuento completo de las células sanguíneas, así como obtener una determinación del antígeno carcinoembrionario (CEA) en el momento del diagnóstico. Aunque los niveles séricos de este marcador tienen una reducida sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del CCR, poseen valor pronóstico al diagnóstico (elevadas concentraciones se asocian con peor pronóstico) y su monitorización es útil para el seguimiento de los pacientes tras la resección quirúrgica (la no normalización de sus concentraciones en el post-operatorio podría sugerir enfermedad residual o recidiva tumoral)⁹.

En cuanto al pronóstico del CCR, el sistema de estadiaje TNM (basado en las guías *NCCN - National Comprehensive Cancer Network. Guidelines of Colon Cancer and Rectal Cancer. Version 4 2018 – ANEXO 1*), es el factor más utilizado a la hora de predecir supervivencia y recurrencia. No obstante, se ha observado que entre los pacientes con un mismo estadio TNM, existe cierto componente de heterogeneidad en cuanto a su pronóstico, al haber pacientes con mayor o menor riesgo dentro de un mismo estadio tumoral⁶. Este dato sugiere la necesidad de buscar e incluir más potenciales biomarcadores, para conseguir mejorar la predicción pronóstica en estos pacientes.

Respecto al manejo del CCR, actualmente se dispone de múltiples opciones terapéuticas que deben evaluarse de manera multidisciplinar y dirigirse de manera individualizada a cada paciente, en función del tipo y características del CCR (abordaje endoscópico vs. quirúrgico, radioterapia, tratamiento sistémico con quimioterapia y/o inmunoterapia, tratamientos locales sobre enfermedad metastásica, etc.).

Respecto a la prevención primaria del CCR, la evidencia científica hasta la fecha promueve la incorporación de hábitos de vida saludables, como el cese del hábito tabáquico, seguir una dieta equilibrada y realizar ejercicio físico de manera regular¹⁰. Además, en las últimas décadas se ha postulado el uso de agentes “quimioprotectores” que también parecen reducir el riesgo de desarrollar CCR. En este escenario es donde encontramos el uso de ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas y de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES)^{11,12}. Entre los mecanismos por los cuales estos fármacos ejercen dicho efecto protector, se ha postulado su implicación en el complejo proceso de la inflamación sistémica. En el caso de AAS, se ha

estudiado su efecto antiplaquetario como mecanismo central de su efecto antitumoral, si bien, también estarían implicados otros mecanismos diferentes e independientes a las plaquetas¹³.

En cuanto a la prevención secundaria, se han desarrollado los conocidos programas de cribado poblacional, realizados a la población general a partir de cierta edad. Gracias a los métodos como la cuantificación de sangre oculta en heces (SOH), como la prueba inmunológica fecal de la hemoglobina (FIT), se ha conseguido un descenso en la mortalidad por cáncer colorrectal, consiguiéndose un diagnóstico precoz gracias a su alta sensibilidad y especificidad.¹⁴

1.3 Inflamación sistémica y cáncer colorrectal: marcadores inflamatorios e índices analíticos sanguíneos propuestos

La patogénesis del CCR parece estar impulsada por la inflamación sistémica¹⁵, además de por las vías moleculares ya conocidas y previamente nombradas^{6,8}. La persistencia de la inflamación intrínseca (aquella producida en el microambiente tumoral) junto con la inflamación extrínseca (la favorecida por estados proinflamatorios del organismo) conduce a un aumento en la proliferación de las células tumorales, en la angiogénesis y en la inhibición de la apoptosis. Por ello, la interacción que se produce entre los procesos de inflamación sistémica y la respuesta inmune del huésped estaría involucrada en el inicio, el desarrollo y la progresión tumoral¹⁶.

La inflamación relacionada con el cáncer consiste en una serie de complejos mecanismos que incluyen citoquinas proinflamatorias, factores de crecimiento, células inmunológicas y otros compuestos proteicos¹⁷. El equilibrio entre todos estos mediadores inflamatorios vendría reflejado analíticamente por los niveles de leucocitos séricos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas y otras proteínas circulantes del organismo (como por ejemplo la PCR o proteína C reactiva)^{18,19}.

Recientemente, diversos estudios en esta materia han sugerido que, la utilización de índices analíticos sanguíneos (formados a partir de la combinación de marcadores de inflamación sistémica) podría proporcionar información útil en cuanto al pronóstico y al diagnóstico precoz del CCR, así como de otros procesos cancerosos o inflamatorios^{16,18,19,20,21}. Entre los índices propuestos más conocidos se encuentran el PLR o índice plaqueta/linfocito (*platelet/lymphocyte ratio*)^{22,23} y el NLR o índice neutrófilo/linfocito (*neutrophil/lymphocyte ratio*)²⁴. Otro de los índices propuestos es el SII o índice de inflamación sistémica (*systemic immune-inflammation index*), calculado mediante la fórmula $SII = (P \times N)/L$, donde P, N y L corresponden a plaquetas, neutrófilos y linfocitos, respectivamente.²⁰

1.4 Interpretación de los índices analíticos sanguíneos de inflamación sistémica

Para entender mejor las combinaciones a partir de las cuales se generan estos índices, y el balance que se obtiene en el proceso de inflamación tumoral, es fundamental diferenciar el rol de cada marcador y/o parámetro inflamatorio implicado:

- Los **linfocitos** tienen un papel anti-tumoral clave en la muerte celular citotóxica de las células tumorales y en la producción de citoquinas inhibidoras de la proliferación y diseminación metastásica¹⁶.
- Por otro lado, y en contraste, los **neutrófilos** tienen un efecto protumoral, al ser la fuente principal de citoquinas, factores de crecimiento y proteasas que regulan la angiogénesis circulante. Por ello, unos niveles elevados de neutrófilos podrían estar implicados en un aumento de la angiogénesis tumoral¹⁶.
- En cuanto a las **plaquetas**, están implicadas de manera importante en la angiogénesis tumoral al ser el mayor transportador de VEGF (*vascular endothelial growth factor*)²⁵. VEGF promueve la formación de vasos sanguíneos en el ambiente tumoral y facilita la infiltración y diseminación de las células tumorales hacia los tejidos adyacentes, promoviendo así la formación de metástasis. Por ello, este factor es, entre otros, el target que se busca bloquear en las terapias antiangiogénicas²⁶. Además, el tamaño plaquetario también parece influir, ya que refleja los cambios en el nivel de estimulación y producción plaquetaria. Un MPV (*mean platelet volume* o volumen medio plaquetario) alto indicaría la presencia de una subpoblación joven de plaquetas, siendo éstas más activas metabólica y enzimáticamente. Por ello, se ha especulado con que un alto MPV, en pacientes recién diagnosticados de CCR, podría reflejar un estado de inflamación más activo a nivel del colon²⁷. Por último, también jugarían un papel importante algunas citoquinas presentes en el microambiente tumoral como la IL-6, que entre otras muchas de sus funciones, contribuye a la activación y agregación plaquetaria^{25,26,28}.

Teniendo en cuenta el papel que desempeñan estos marcadores inflamatorios, se estableció la hipótesis de que la combinación de los mismos (ej. NLR = número total de neutrófilos entre número total de linfocitos) podría reflejar el equilibrio que hay entre el estatus inflamatorio protumoral y el estatus inmune antitumoral¹⁶.

Es importante entender qué elementos de estos índices forman parte del numerador y cuáles forman parte del denominador. Se incluirían en el numerador aquellos marcadores cuyo mayor valor implice una peor condición (por ejemplo, neutrófilos y plaquetas), y en el denominador aquellos en los que un

menor valor tuviese un significado peor (por ejemplo, linfocitos). A continuación, se muestran una serie de ejemplos:

- Si en un paciente se determina un alto contaje de neutrófilos (numerador) y un bajo contaje de linfocitos (denominador), esto resultará en un mayor valor de su cociente NLR.
- Si un paciente tiene bajos niveles de plaquetas (numerador) y un recuento elevado de linfocitos (denominador), tendrá un cociente PLR menor.
- En el caso del índice SII²⁰, se postuló que un mayor contaje de neutrófilos y plaquetas (numerador) junto como un menor número de linfocitos (denominador), resultaba en un mayor valor de ese cociente, y que esto influía negativamente en la homeostasis tumoral, potenciando un balance a favor del estatus inflamatorio protumoral, resultando en un peor pronóstico.

Con respecto a qué implica tener un mayor o menor valor de estos índices, en diversos estudios se ha observado una asociación estadísticamente significativa entre mayores niveles de NLR y PLR y un mayor riesgo progresión del CCR, implicando un peor pronóstico cuanto más altos son los valores obtenidos en estos índices^{16,20,29,30}. De hecho, se ha estudiado que el número total de linfocitos que presentan los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal, podría ser un factor pronóstico independiente y que un mayor contaje de linfocitos al diagnóstico podría estar relacionado con un mejor pronóstico del CCR en estadios precoces (I-II)³¹. También se ha observado que pacientes con cáncer rectal y niveles más elevados de NLR presentan peores tasas de supervivencia, incluso en estadios precoces I-II³².

Por último, y no menos importante, hay que remarcar que los valores basales o rangos normales en población general de estos índices son aún escasamente conocidos, y que la mayoría de los autores han realizado estimaciones de sus puntos de corte a partir de la bibliografía disponible, resultando en un amplio rango de valores que dificultan la interpretación del potencial valor diagnóstico de los mismos³³.

1.5 Nuevas propuestas y líneas de investigación respecto a los índices de inflamación sistémica

NLR, PLR y SII son los índices más comúnmente utilizados hasta la fecha como indicadores de inflamación sistémica, observándose asociación con el pronóstico del CCR. Siguiendo esta línea de investigación, se han ido proponiendo nuevas combinaciones, con el objetivo de generar mejores índices, más potentes y con mayor poder discriminativo^{34,35}. También se ha analizado el hecho de combinarlos con otros marcadores ya establecidos, como el CEA, mejorando los resultados diagnósticos en algunos estudios³⁶. También se plantea como opción interesante el hecho de incluir al CEA, o a otros marcadores tumorales, como parámetros dentro de la fórmula y generar así un nuevo índice. Los marcadores tumorales, al condicionar un peor pronóstico a mayor valor, deberían incluirse en el numerador del nuevo índice.

Estos índices, además de ser estudiados como posibles herramientas pronósticas, también se han analizado como marcadores para estratificar a pacientes que inicialmente se clasificaban con un riesgo similar (por ejemplo, pacientes diagnosticados dentro de un mismo estadio TNM)¹⁶.

Con respecto a las estrategias preventivas del CCR, se ha estudiado la capacidad del índice PLR para predecir una mejor respuesta a la profilaxis con AINEs, y de esta manera, seleccionar más adecuadamente a los pacientes que podrían beneficiarse de dicha intervención, sin suponer un mayor riesgo para ellos. Se encontró que la administración de AINEs pre-resección quirúrgica mostraba mejores resultados (en términos de supervivencia) en pacientes con cáncer rectal que tenían un PLR más elevado³⁷.

Otros autores han estudiado el papel de estos índices en la eficacia de diferentes agentes inmunoterápicos utilizados en el CCR, como el bevacizumab o otros fármacos antiEGFR³⁸, pero la asociación entre la inflamación sistémica y estas terapias aún no es bien conocida.

Finalmente, aunque este trabajo se centra en estudiar el papel de los índices en el cáncer colorrectal en concreto, dado que éstos participan en un proceso inflamatorio sistémico, también pueden aportar información y ser de utilidad en muchas otras patologías y estados proinflamatorios del organismo. Cada vez se están publicando más estudios sobre estos marcadores, y la clave está en saber aplicarlos en los escenarios clínicos donde el nivel de inflamación sea relevante como para influir sobre ellos. Un ejemplo de esto serían los trabajos que han analizado el índice NLR como factor pronóstico en la pancreatitis severa, obteniendo un área bajo la curva (AUC) similar a las determinaciones del marcador PCR (proteína C reactiva), entre otras patologías inflamatorias³⁹. Muy recientemente, dada la situación epidemiológica vivida a causa del COVID-19, se han comenzado a publicar trabajos que analizan el rol diagnóstico y pronóstico de algunos de estos índices en este contexto. La linfopenia es una de las alteraciones analíticas más frecuentemente causadas por este virus. Se ha descrito al índice NLR como un posible biomarcador pronóstico independiente, condicionando una peor evolución clínica en pacientes con mayores valores de este índice⁴⁰. En una cohorte italiana se describió que una edad más joven y un NLR por debajo de 3 (y por debajo de 4 en pacientes ingresados en UCI), predecían de manera estadísticamente significativa ($p=0,04$) una mejoría clínica en pacientes infectados por COVID-19⁴¹.

A continuación, se exponen en los apartados pertinentes, las investigaciones realizadas sobre una población formada por un grupo de pacientes con cáncer colorrectal y un grupo de pacientes sanos (sin cáncer colorrectal). En ellos se han calculado y analizado los índices más conocidos y utilizados hasta la fecha (NLR, PLR y SII) y, como novedad, se ha generado y evaluado un nuevo índice llamado SIIxCEA, que incluye al marcador CEA en el numerador del cociente del índice SII.

2. OBJETIVOS

Objetivos principales

- Comprobar si existen diferencias significativas de los índices analíticos sanguíneos (NLR, PLR, SII y SIIxCEA) entre población sana (sin CCR) y pacientes enfermos (con CCR).
- Comprobar si existen diferencias significativas de estos mismos índices en pacientes enfermos (con CCR) entre el momento del diagnóstico del cáncer y previamente a él (unos 6 meses antes del diagnóstico como mediana de tiempo).
- Comprobar si existen diferencias significativas de estos índices entre los diferentes estadios tumorales (TNM) de los pacientes con CCR, pudiendo ser útiles como herramientas pronósticas.

Objetivos secundarios

- Comprobar si existen diferencias significativas de estos mismos índices en función de las características clinicopatológicas del tumor (T= tamaño tumoral, N= presencia de adenopatías, M=presencia de metástasis, mortalidad, síntomas al diagnóstico, localización y grado de diferenciación del tumor).
- Conocer el valor basal de estos índices en la población sana (grupo de controles) y, a su vez, analizar si existen diferencias significativas según el género y la edad.
- Estudiar la utilidad de estos índices en el diagnóstico precoz del cáncer colorrectal, a partir del cálculo e interpretación de su sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio analítico, de tipo observacional, retrospectivo, de tipo casos y controles, desarrollado en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza (HCULB), realizado sobre dos grupos de pacientes:

- Grupo de casos: Pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal (CCR) entre los años 2010 y 2016 en nuestro hospital.
- Grupo de controles: Pacientes sanos (sin CCR) obtenidos a partir de un registro de datos de cribado poblacional de CCR del Sector Zaragoza III.

3.2 Población

Tras el análisis retrospectivo realizado para la inclusión/exclusión de pacientes en el estudio, finalmente se obtuvo una población total (n) de 459 pacientes, entre casos y controles.

3.2.1 Casos

Se analizaron de manera retrospectiva un total de 499 pacientes, que se obtuvieron a partir del registro de casos de Cáncer Colorrectal del Servicio de Anatomía Patológica del HCULB entre los años 2010 al 2016.

Criterios de inclusión de los casos:

Para poder ser incluidos como casos en el estudio, debían cumplir con lo siguiente:

- 1) Pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal (histológico o por imagen).
- 2) Disponer de una analítica sanguínea al diagnóstico y/o previamente a este, que cumpliera los siguientes requisitos:
 - Analítica en el momento del diagnóstico que debía ser obtenida:
 - Entre los 2 meses anteriores y 2 meses posteriores al diagnóstico de CCR.
 - Antes de cualquier tipo de intervención terapéutica oncológica (quirúrgica, quimioterápica o radioterápica) que pudiese modificar los parámetros analíticos.
 - Con el paciente en situación basal, excluyendo las analíticas solicitadas por motivo de otra patología aguda, la cual pudiera alterar el resultado analítico.
 - Analítica previa al diagnóstico que debía ser obtenida:
 - Dentro de un período mínimo de 3 meses pre-diagnóstico y máximo de 1 año pre-diagnóstico.

- En condición basal, excluyendo las analíticas solicitadas por motivo de una patología aguda, la cual pudiera modificar los valores analíticos basales de ese paciente.

Criterios de exclusión de los casos:

Fueron excluidos los pacientes que cumplían lo siguiente:

- 1) No tener diagnóstico de cáncer colorrectal: a) tener diagnóstico de otro tipo de cáncer (ej. adenocarcinoma de páncreas, carcinomas ginecológicos, hepatocarcinoma, etc.), b) no tener realmente diagnóstico de cáncer colorrectal debido a un error en la codificación del registro de Anatomía Patológica.
- 2) Tener diagnóstico de carcinoma colorrectal in situ.
- 3) No disponer de ninguna analítica sanguínea (ni en el momento del diagnóstico del cáncer ni de un periodo previo al diagnóstico)
- 4) Tener analítica sanguínea al diagnóstico que:
 - Hubiera sido obtenida antes de 2 meses del momento del diagnóstico o posterior a 2 meses tras el diagnóstico.
 - Hubiera sido obtenida tras haber iniciado cualquier tipo de intervención terapéutica (quirúrgica, quimioterápica o radioterápica) sobre el CCR.
 - Hubiera sido obtenida a causa de una patología aguda, que pudiera modificar los datos analíticos basales del paciente. Ejemplos: a) analítica extraída en el contexto de una infección respiratoria, b) analítica extraída al diagnóstico de un CCR que debuta con una obstrucción intestinal y precisa cirugía urgente, extrayéndose en el postoperatorio inmediato.
- 5) Tener analítica sanguínea previa al diagnóstico que:
 - Hubiera sido obtenida antes de 1 año previo al diagnóstico de CCR o bien posterior a los 3 meses previos del diagnóstico de CCR.
 - Hubiera sido obtenida a causa de una patología aguda que pudiera modificar los valores basales analíticos del paciente.

A continuación, se muestra un diagrama de flujo de los casos de CCR que se reclutaron para el estudio **(Figura 1)**:

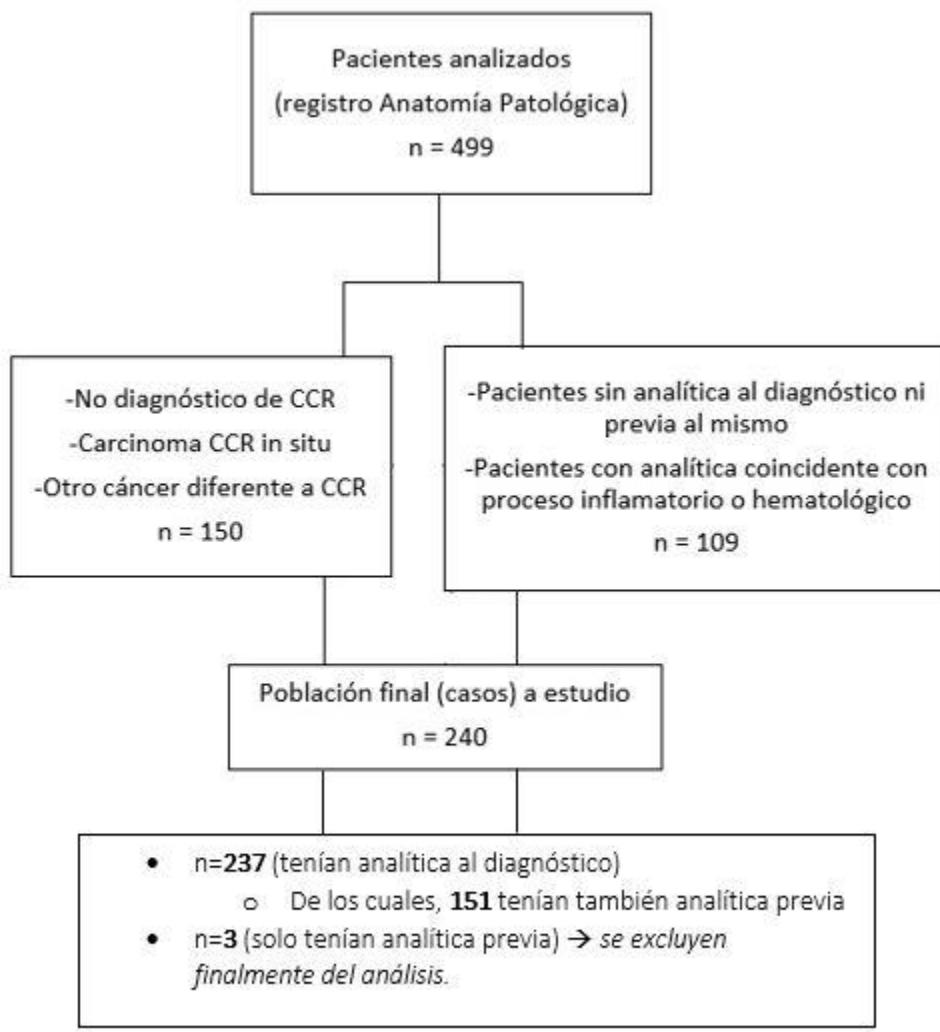


Figura 1. Diagrama de flujo (flowchart) de los casos de CCR incluidos en el estudio. De los 499 pacientes que se analizaron, 150 fueron inicialmente excluidos ya que o bien no eran realmente casos de cáncer colorrectal (codificación diagnóstica incorrecta procedente del registro de Anatomía Patológica) o bien se trataban de carcinomas in situ o de otros tipos de procesos neoplásicos. Posteriormente, de los 349 restantes con diagnóstico certero de cáncer colorrectal, 109 no fueron incluidos ya que no tenían ninguna analítica o bien la analítica de la que se disponía no era válida por los criterios de exclusión previamente descritos. Finalmente, el tamaño final del grupo de casos de CCR fue de 240, con 237 pacientes que disponían de una analítica al diagnóstico (y de ellos, 151 también tenían una analítica pre-diagnóstica) y 3 pacientes que disponían únicamente de analítica pre-diagnóstica.

3.2.2 Controles

Se analizaron un total de 340 pacientes procedentes de un registro de cribado poblacional de cáncer colorrectal del Sector Zaragoza III, que se habían realizado una colonoscopia en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

Criterios de inclusión de los controles:

Se escogió este tipo de población como controles debido a que sus características (en cuanto a edad y sexo) eran similares a las de los casos, y constituían una población sin el antecedente de CCR.

Siguiendo la definición de “población de cribado de cáncer colorrectal en Aragón”, nuestros controles ya cumplían per sé los siguientes criterios de inclusión:

- 1) Tener entre 60-70 años
 - 2) No presentar antecedente personal de CCR.
 - 3) No presentar antecedente familiar de alto riesgo de CCR.
- Además, para poder ser incluidos en el estudio como controles sanos, también debían cumplir con lo siguiente:
- 4) Tener una colonoscopia normal sin hallazgos patológicos, considerando estos últimos la presencia de cáncer colorrectal, adenoma avanzado (3 o más pólipos, tamaño mayor de 10mm o componente veloso histológico) o enfermedad inflamatoria intestinal.
 - 5) Disponer de una analítica sanguínea que:
 - Fuese cercana al momento de la realización de dicha colonoscopia (\pm 1 año), preferentemente antes de la realización de ésta.
 - Con el paciente en situación basal, excluyendo así las analíticas solicitadas por motivo de otra patología aguda, la cual pudiese alterar el resultado analítico.

Criterios de exclusión de los controles:

Fueron excluidos los pacientes que:

- 1) En la colonoscopia de cribado se detectasen hallazgos patológicos significativos (CCR, adenoma avanzado, EII): 14 pacientes excluidos.
- 2) Diagnóstico actual o en el pasado de enfermedad neoplásica: 34 pacientes tenían antecedente de cáncer en el momento de la colonoscopia, por lo que fueron excluidos (14 eran diagnósticos de cáncer colorrectal, 7 de cáncer de mama, 3 de cáncer de próstata, 2 de cáncer de pulmón, 2 de cáncer de tiroides, 2 de cáncer de vejiga, 2 de cáncer renal, 1 de leucemia y 1 de linfoma de Hodgkin).

- 3) Diagnóstico de enfermedad hematológica, proceso sistémico inflamatorio o tratamiento farmacológico que pudiese alterar el recuento de células sanguíneas: 6 pacientes se excluyeron (2 de ellos con artritis reumatoide, 1 con anemia megaloblástica, 1 con cirrosis, 1 con enfermedad de Paget y 1 con lupus eritematoso sistémico).
- 4) No disponer de analítica sanguínea con los criterios temporales y de estado basal previamente descritos: 67 pacientes no disponían de ninguna analítica de 1 año antes o 1 año después de la colonoscopia, por lo que también se excluyeron.

A continuación, se muestra un diagrama de flujo de los controles que se reclutaron para el estudio (**Figura 2**):

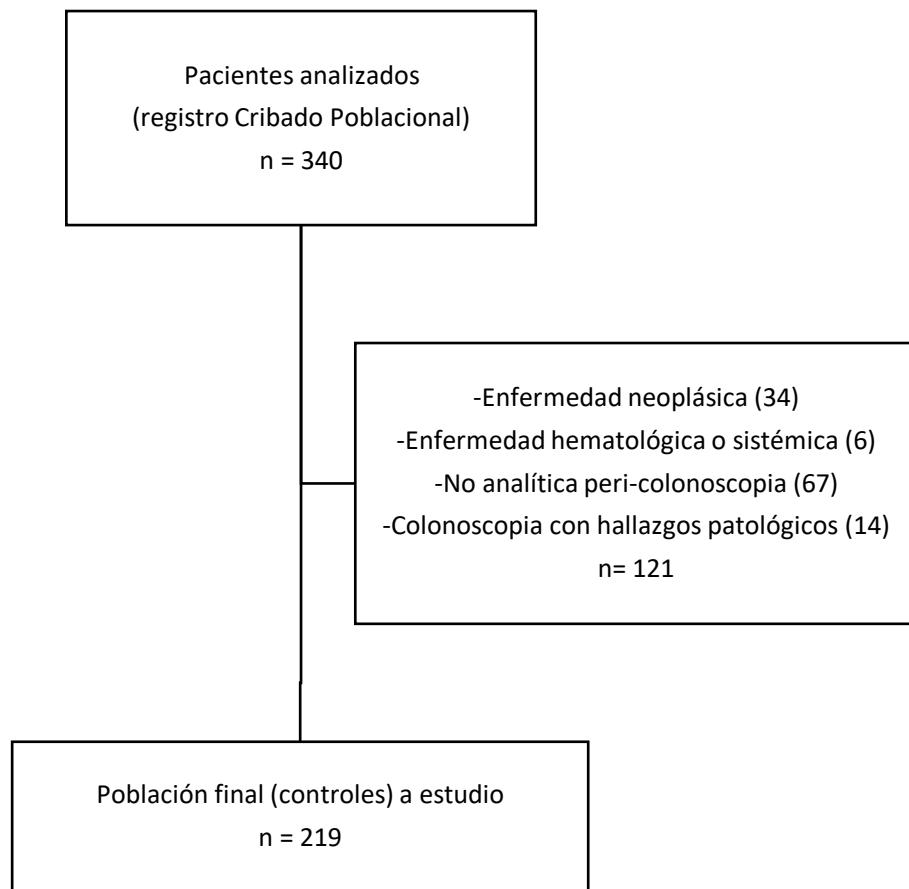


Figura 2. Diagrama de flujo (flowchart) de los controles sanos incluidos en el estudio. De los 340 pacientes que inicialmente se analizaron para la cohorte de pacientes sanos, se pudieron incluir un total de 219 válidos, los cuales no poseían ningún criterio de exclusión. De estos 219, 194 tenían la analítica anterior a la realización de la colonoscopia y 25 tenían la analítica extraída posteriormente a la misma.

3.3 Variables recogidas

3.3.1 Variables recogidas en los casos

Del grupo de pacientes con CCR, se obtuvieron las siguientes variables clasificadas en 3 categorías:

A. Variables demográficas:

- Edad
- Género

B. Variables relacionadas con el tumor:

- Fecha del diagnóstico
- T = tamaño tumoral (según NCCN -*National Comprehensive Cancer Network- Guidelines of Colon Cancer and Rectal Cancer. Version 4 2018.* – ANEXO 1)
- N= presencia de adenopatías (según NCCN -*National Comprehensive Cancer Network- Guidelines of Colon Cancer and Rectal Cancer. Version 4 2018.* – ANEXO 1)
- M = presencia de metástasis (según NCCN -*National Comprehensive Cancer Network- Guidelines of Colon Cancer and Rectal Cancer. Version 4 2018.* – ANEXO 1)
- Estadio TNM (según NCCN -*National Comprehensive Cancer Network- Guidelines of Colon Cancer and Rectal Cancer. Version 4 2018.* – ANEXO 1)
- Mortalidad en el momento de la recogida de los datos (exitus / no exitus)
- Localización del tumor
- Grado de diferenciación histológico (bajo / medio / alto)
- Síntoma principal al diagnóstico
- Estirpe tumoral (adenocarcinoma, otros)
- Antígeno carcinoembrionario (CEA)
- Pruebas realizadas al diagnóstico (colonoscopia, TC, otras)
- Tratamientos recibidos (cirugía, QT neoadyuvante y/o adyuvante, RT neoadyuvante y/o adyuvante)

C. Variables analíticas:

- Serie roja:
 - Número absoluto de hematíes (mill/mm³)
 - Hemoglobina - Hb (g/dL)
 - Hematocrito - Hto (%)
 - VCM (Volumen corpuscular medio) (fl)
 - HCM (Hemoglobina corpuscular media) (pg)

- CHCM (Concentración de Hemoglobina corpuscular media) (g/dL)
- ADE (Anchura de Distribución Eritrocitaria) (%)
- Serie blanca:
 - Número absoluto de leucocitos (mil/mm³)
 - Número absoluto de neutrófilos (mil/mm³)
 - Número absoluto de linfocitos (mil/mm³)
 - Número absoluto de monocitos (mil/mm³)
 - Número absoluto de basófilos (mil/mm³)
 - Número absoluto de eosinófilos (mil/mm³)
- Serie plaquetaria:
 - Número absoluto de plaquetas (mil/mm³)
 - VPM (Volumen Plaquetario Medio) (fl)
- Otros:
 - PCR (Proteína C Reactiva) (mg/L)
 - Albúmina (g/dL)
 - Fibrinógeno (mg/dL)

Los índices analíticos en el grupo de casos de CCR se calcularon en dos momentos diferentes del tiempo (**Figura 3**). Es importante destacar que en este grupo ha sido posible obtener valores de los cuatro índices (NLR, PLR, SII y SIIxCEA) en el momento del diagnóstico. No obstante, en los meses previos a establecerse el diagnóstico, solo hemos podido obtener valores del NLR, PLR y SII. No se ha podido calcular el SIIxCEA en esos meses previos a ser diagnosticado de CCR al no disponerse del marcador CEA en las analíticas de dicho momento.

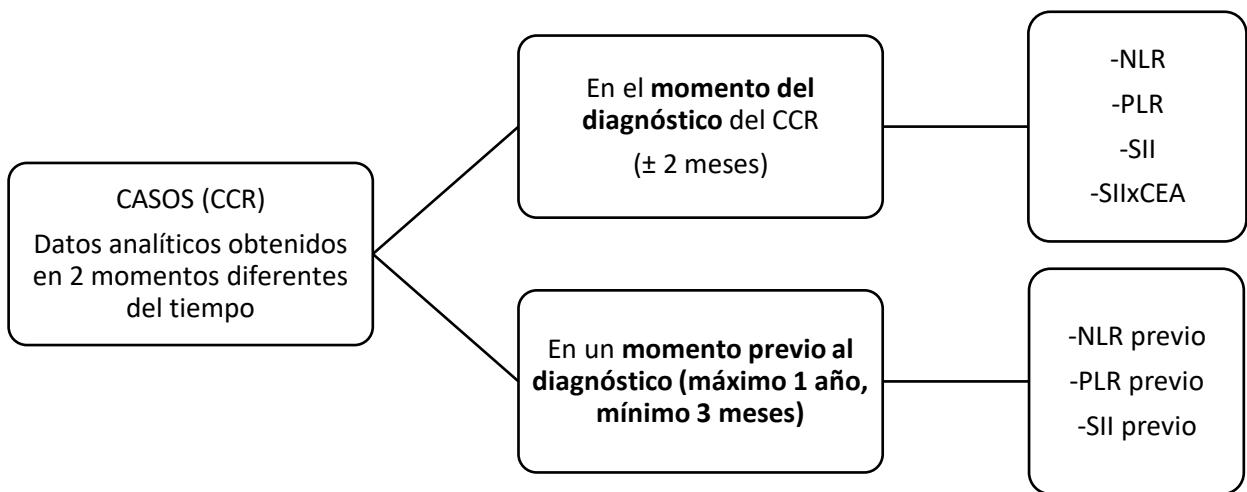


Figura 3. Analíticas sanguíneas e índices calculados en el grupo de casos.

3.3.2 Variables recogidas en los controles

Del grupo de controles sanos se recogieron las mismas variables demográficas y analíticas que en el grupo de los casos de CCR.

Al tratarse de pacientes sanos, no se dispone de las variables relacionadas con el tumor (que sí se recogieron en los casos). Por dicho motivo, en el grupo de controles no se dispone del marcador CEA (antígeno carcinoembrionario), ya que éste no se solicita de manera rutinaria en pacientes sanos. Esto implica que en este grupo de pacientes no se podrá calcular uno de los índices analíticos sanguíneos de nuestro estudio, concretamente el SIIxCEA, y por ello, tampoco se podrán comparar sus valores en sanos respecto a enfermos. Todo esto se refleja más detalladamente en el apartado 4. Resultados.

A. Variables demográficas:

- Edad
- Género

B. Variables analíticas (obtenidas dentro de un periodo peri-colonoscopia, comprendido entre 1 año antes o bien 1 año después de realizarse la colonoscopia):

- Serie roja:
 - Número absoluto de hematíes (mill/mm³)
 - Hemoglobina - Hb (g/dL)

- Hematócrito - Hto (%)
- VCM (Volumen corpuscular medio) (fl)
- HCM (Hemoglobina corpuscular media) (pg)
- CHCM (Concentración de Hemoglobina corpuscular media) (g/dL)
- ADE (Anchura de Distribución Eritrocitaria) (%)
- Serie blanca:
 - Número absoluto de leucocitos (mil/mm³)
 - Número absoluto de neutrófilos (mil/mm³)
 - Número absoluto de linfocitos (mil/mm³)
 - Número absoluto de monocitos (mil/mm³)
 - Número absoluto de basófilos (mil/mm³)
 - Número absoluto de eosinófilos (mil/mm³)
- Serie plaquetaria:
 - Número absoluto de plaquetas (mil/mm³)
 - VPM (Volumen Plaquetario Medio) (fl)
- Otros:
 - PCR (Proteína C Reactiva) (mg/L)
 - Albúmina (g/dL)
 - Fibrinógeno (mg/dL)

Los índices analíticos en el grupo de controles se han calculado en un único momento del tiempo (**Figura 4**). En este grupo de pacientes tampoco no se ha podido calcular el índice SIIxCEA ya que los sanos no disponían (al igual que los casos en el momento previo al diagnóstico) del marcador CEA en sus analíticas sanguíneas, y esta circunstancia ha imposibilitado el cálculo de este último índice.

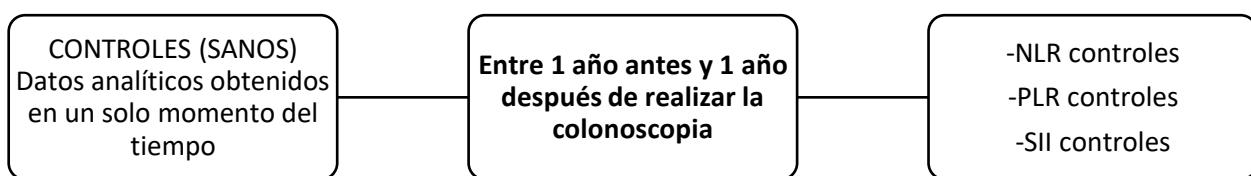


Figura 4. Analítica sanguínea e índices calculados en el grupo de controles.

3.4 Método

3.4.1 Fase de recogida de datos

Para sistematizar y disponer adecuadamente del conjunto de datos de cada uno de los individuos incluidos en el estudio, se crearon dos bases de datos (una para el grupo de los casos de CCR y otra para el grupo de los controles sanos). A partir del número de historia clínica de cada paciente, se obtuvieron retrospectivamente los datos necesarios para conformar las variables de interés y se procedió a la introducción ordenada de cada una ellas en ambas bases de datos.

Como se ha expuesto anteriormente en el apartado 3.2 Población, se siguieron una serie de criterios de inclusión y exclusión para conformar finalmente un adecuado conjunto de individuos.

3.4.2 Cálculo y fórmulas de los índices analíticos sanguíneos (NLR, PLR, SII, SIIxCEA)

A partir de las variables analíticas recogidas del hemograma, se calcularon y se añadieron a las bases de datos los índices analíticos a estudio. Éstos fueron calculados a partir de las fórmulas postuladas para los mismos, que son las siguientes:

- **NLR** = número absoluto de neutrófilos / número absoluto de linfocitos
- **PLR** = número absoluto de plaquetas / número absoluto de linfocitos
- **SII** = [(número absoluto de neutrófilos x número absoluto de plaquetas) / número absoluto de linfocitos]
- **SII x CEA** = [(número absoluto de neutrófilos x número absoluto de plaquetas x CEA) / número absoluto de linfocitos]

3.4.3 Análisis de los índices analíticos sanguíneos (NLR, PLR, SII, SIIxCEA) en los grupos del estudio

Estos cuatro índices analíticos conformaron las variables de interés del estudio y se analizaron sus valores obtenidos en los dos grupos, evaluando:

- Si había diferencias entre casos y controles.
- Si había diferencias entre casos (al diagnóstico y previamente al diagnóstico).
- Si había asociación con las características clinicopatológicas del tumor (estadio TNM, T, N, M, mortalidad, síntoma principal al diagnóstico, localización del tumor, grado de diferenciación) y, consecuentemente, si sus menores o mayores valores se asociaban a un mejor o peor pronóstico.

- El área bajo la curva (análisis de curvas ROC) y el mejor punto de corte de cada índice, a partir del cual se pudiese calcular sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

3.5 Análisis estadístico

Para el análisis estadístico del conjunto de datos se utilizó el software SPSS versión 22.

En el análisis descriptivo inicial se calcularon las frecuencias (%) para las variables cualitativas y los estadísticos de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas (media y desviación típica si la variable seguía una distribución normal y mediana y rango intercuartílico si la variable seguía una distribución no normal).

En el análisis de las distintas variables se utilizaron los siguientes test estadísticos:

- Para analizar la normalidad de una variable cuantitativa, se usó el test de normalidad Kolmogorov-Smirnov.
- Para estudiar la relación entre variables cualitativas se utilizó el test de Chi-cuadrado.
- Para comparar una variable cualitativa dicotómica con una variable cuantitativa de distribución normal se utilizó test de T-Student. En el caso de que la variable cuantitativa no siguiese una distribución normal, se utilizó el test no paramétrico de U de Mann-Whitney.
- Para comparar una variable cualitativa de más de 2 categorías con una variable cuantitativa de distribución normal se utilizó test de Anova. En caso de que la variable cuantitativa no siguiese una distribución normal, se realizó el test no paramétrico Kruskall-Wallis.
- Para analizar si había diferencias estadísticamente significativas entre un mismo índice analítico en diferentes momentos del tiempo (ej. NLR al diagnóstico y NLR previo), se utilizó T-Student para variables apareadas (si la variable cuantitativa seguía una distribución normal) o test de Wilcoxon (si la variable cuantitativa seguía una distribución no normal).
- El análisis de curvas ROC (*receiver operating characteristic*) se realizó para analizar el área bajo la curva (AUC) de cada índice analítico y a través del índice de Youden se identificaron los puntos de corte óptimos de cada uno de ellos.
- Se estableció la significación estadística por un valor de $p < 0,05$.

3.6 Aspectos éticos

Toda la información recopilada de los pacientes incluidos en el estudio se ha mantenido de forma estrictamente confidencial, siendo sometida a la normativa legal vigente en España (Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y la Ley 41/2002, de información para el paciente, así como el Real Decreto 223/2004). El acceso a los datos del paciente se ha restringido a los componentes del equipo de investigación, manteniéndose en todo momento la confidencialidad sobre su identidad.

El Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) considera adecuada la realización de este trabajo académico, dado que se ha garantizado el cumplimiento de los principios éticos y legales aplicables, la confidencialidad de la información, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente, así como la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización (código CEICA: PI18/289).

4. RESULTADOS

4.1 Estadística descriptiva

4.1.1 Edad y género de los casos y controles

En las **tablas 1 y 2** se muestran, respectivamente, las frecuencias obtenidas de la variable “género” y los estadísticos de tendencia central y dispersión de la variable “edad”, en ambos grupos del estudio (casos y controles).

		Casos		Controles	
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Género	Varón	150	62,5%	138	63%
	Mujer	90	37,5%	81	37%
Total		240	100%	219	100%

Tabla 1. Frecuencias y porcentaje de la variable demográfica “género” en casos y en controles.

		Casos	Controles
Edad	Media	68,91	64,74
	Mediana	70	65
	Desviación típica (DT)	11,93	3,34
	RIC (Q1-Q3 o P25-P75)	62-77,25	62-68

Tabla 2. Estadísticos descriptivos de la variable “edad” en casos y controles

Es importante señalar que ambos grupos del estudio son comparables. Los controles están emparejados con los casos según estas 2 variables y el reflejo de ello es que tanto la frecuencia de hombres/mujeres como la media (DT) y/o la mediana (RIC) de la edad son muy similares entre casos y controles.

4.1.2 Características basales de los casos: variables relacionadas con el cáncer colorrectal

A continuación, se muestran las frecuencias que se obtuvieron, en el grupo de casos, respecto a cada una de las variables relacionadas con el cáncer colorrectal (**Tabla 3**).

		Frecuencia	Porcentaje
Síntomas al diagnóstico	Rectorragia	43	18,2%
	Cambio hábito deposicional	39	16,4%
	Anemia	36	15,1%
	Dolor abdominal	30	12,6%
	Síndrome constitucional	17	7,1%
	Obstrucción intestinal	15	6,3%
	Desconocido	57	24%
Localización	Sigma	57	23,8%
	Recto	45	18,8%
	Recto-sigma	15	6,3%
	Ciego	32	13,4%
	Colon ascendente	25	10,5%
	Colon descendente	24	10%
	Ángulo hepático	20	8,4%
	Ángulo esplénico	10	4,2%
	Colon transverso	10	4,2%
TNM	I	42	17,5%
	II	58	24,2%
	III	88	36,7%
	IV	52	21,7%
T	T1	15	6,4%
	T2	43	18,5%
	T3	144	61,8%
	T4	22	9,5%
N	N0	110	47,2%
	N1	73	31,4%
	N2	39	16,7%

M	M0	187	78,6	
	M1	51	21,4%	
Colonoscopia al diagnóstico	Si	216	91,9%	
	No	19	8,1%	
TC al diagnóstico	Si	229	97,9%	
	No	5	2,1%	
Estripe histológica	Adenocarcinoma	240	100%	
Grado de diferenciación	Bajo	34	15,5%	
	Medio	141	64,4%	
	Alto	44	20,1%	
Tratamientos	Neoadyuvancia (QT y/o RT)	Si	26	10,9%
	(QT y/o RT)	No	211	88,7%
	Cirugía	Sí	219	91,6%
		No	20	8,4%
	Adyuvancia (QT y/o RT)	Sí	107	45%
	(QT y/o RT)	No	126	52,9%
Mortalidad	Si	113	47,1%	
	No	127	52,9%	

Tabla 3. Características basales de los casos: variables relacionadas con el CCR.

Como resumen general:

- El síntoma al diagnóstico más frecuentemente hallado fue la **rectorragia** (18,2%).
- La localización más frecuente del tumor fue el **sigma** (23,8%).
- De los 240 casos de CCR, 88 casos (el 36,7%) se diagnosticaron en un estadio **TNM III**. El segundo estadio más frecuentemente encontrado al diagnóstico fue el **II**, con 58 casos (24,2%).
 - **T3** fue el tamaño tumoral más frecuente, con 144 casos (61,8%).
 - **N0** (ausencia de adenopatías) fue la N más frecuente, con 110 casos (47,2%).
 - **M0** (ausencia de metástasis) se halló en 187 pacientes (78,6%).
- En el proceso diagnóstico del CCR, en 216 casos (91,9%) se realizó **colonoscopia**. 229 (97,9%) pacientes tenían realizado un **TC**, generalmente solicitado para estudio de extensión.

- La estirpe histológica fue **adenocarcinoma** en todos los casos.
- El grado de diferenciación histológica más frecuente fue el **medio**.
- Respecto a los tratamientos recibidos:
 - La mayoría no precisaron de **neoadyuvancia** (211 casos, 88,7%).
 - 219 pacientes (91,6%) fueron sometidos a **cirugía**.
 - Un 45% (107 casos) recibieron **tratamiento adyuvante** (quimioterapia y/o radioterapia).
- **Mortalidad:** los resultados obtenidos respecto a esta variable deben ser interpretados con precaución por dos razones:
 - La mortalidad se ha analizado a fecha 2020, que es cuando se han recogido los datos para realizar el estudio. Por tanto, se trata de un porcentaje de mortalidad analizado a fecha de 2020, sin diferenciar el año en el que se diagnosticaron los pacientes. Esto implica que hay pacientes (como por ejemplo los diagnosticados en 2010) en los que se ha medido la mortalidad a 10 años (hasta 2020), pero hay otros pacientes (como los diagnosticados en 2015) a los que se les ha medido la mortalidad a 5 años (hasta 2020), sin haberlos diferenciado en los resultados finales. Tomando estos matices en consideración, el porcentaje total de fallecidos a fecha 2020 es de 47,1% (113 casos).
 - Tampoco se ha definido si el exitus es a causa del CCR o por una causa ajena a éste. Un ejemplo de esto sería que hay pacientes de edad avanzada, que se diagnostican de un CCR estadio I (precoz) y al año siguiente fallecen a causa de una enfermedad cardiovascular. En casos como éste, no se podría atribuir esa muerte al CCR.

El **CEA (antígeno carcinoembrionario)** es otra de las variables que se recogieron en los casos. Este marcador tumoral se utiliza sobretodo en el seguimiento de los pacientes post-resección quirúrgica, para detectar posibles recidivas. Además, habitualmente se solicita una determinación de CEA al diagnóstico (previamente a la resección tumoral) para poder tener un valor basal inicial y porque su determinación posee valor pronóstico. No obstante, esta última circunstancia no se dió en todos los pacientes con CCR del estudio ya que, de los 240 casos, 78 no tenían determinación de CEA pre-resección quirúrgica o bien el CEA se había determinado post-cirugía, siendo por tanto una determinación no válida. Por ello, finalmente se dispuso de los valores de dicho marcador en 162 casos.

El punto de corte generalmente utilizado para el CEA (concretamente para su uso preoperativo en el cáncer colorrectal) es de 2.5-3 ng/ml, pero los límites utilizados varían según los diferentes laboratorios, pudiendo utilizarse puntos de corte superiores o inferiores. Además, como ya se ha dicho con anterioridad,

el CEA tiene una sensibilidad y especificidad limitadas, dependientes del empleo de un umbral mayor o menor de este marcador. En la **tabla 4**, se muestran los valores que se obtuvieron en nuestra población de casos. La mayoría de pacientes (>90%) presentaban un CEA con valores comprendidos entre 0 y 100 ng/ml. No obstante, un pequeño porcentaje de pacientes (10 en total) presentaban unos niveles extremadamente altos de CEA (ej. >1000-2000 mg/ml). Esta minoría condicionó la presencia de valores heterogéneos en la muestra, haciendo aumentar el valor de la media y de la desviación típica, con respecto al valor obtenido para la mediana, que fue mucho menor. Por ello, dada la heterogeneidad de las determinaciones del CEA, la mediana y el RIC representan mejor el rango mayoritario de valores del CEA en nuestra muestra.

CEA (n=162)	Media	59,24
	Mediana	4,33
	Desviación típica	215,20
	Rango intercuartílico	2,15 – 11,18

Tabla 4. Estadísticos descriptivos del CEA en los 162 casos de CCR que lo disponían en su analítica al diagnóstico.

4.1.3 Analíticas sanguíneas en el grupo de casos

Como ya se ha expuesto con anterioridad, en el grupo de casos se analizaron los datos de dos analíticas sanguíneas: una en el momento de diagnosticarse el cáncer y otra extraída en los meses previos a saberse el diagnóstico (entre 1 año antes –máximo- y 3 meses antes –mínimo- con respecto a la fecha del diagnóstico). Un total de 151 casos disponían de una analítica al diagnóstico y otra previa que cumpliera los criterios de inclusión previamente definidos. En la **tabla 5** se presenta la mediana (en meses) del tiempo transcurrido entre esas 2 analíticas.

		CASOS (n = 151)
Tiempo entre analítica previa y analítica al diagnóstico	Mediana	6
	RIC (Q1-Q3 o P25-P75)	4-8

Tabla 5. Mediana (en meses) del tiempo transcurrido entre la analítica previa y la analítica del diagnóstico.

La diferencia en meses entre la analítica al diagnóstico y las analíticas previas fue de 6 meses (mediana) con un RIC de 4-8 meses.

A continuación, en la **tabla 6** se muestra la mediana (en meses) del tiempo transcurrido entre la extracción analítica (diagnóstica) y la fecha exacta en la que se estableció el diagnóstico (por ejemplo, día del hallazgo de la tumoración en la colonoscopia o en el TC abdominal).

		CASOS (n = 237)
Tiempo entre analítica diagnóstica y fecha exacta del diagnóstico	Mediana	0
	RIC (Q1-Q3 o P25-P75)	0-0
Tabla 6. Mediana (en meses) del tiempo transcurrido entre la analítica del diagnóstico y la fecha exacta del diagnóstico.		

La mediana es de 0, es decir, todas las analíticas al diagnóstico se trajeron en el mismo mes en que se estableció el diagnóstico de cáncer.

4.1.4 Analítica sanguínea en el grupo de controles

Como se ha explicado anteriormente en el apartado **3. Material y métodos** (concretamente en 3.2 Población y 3.3 Variables recogidas), se recogió una analítica de pacientes sanos cercana a la realización de una colonoscopia para compararla con la analítica de los pacientes con CCR. En la siguiente tabla se exponen los estadísticos descriptivos de tendencia central y dispersión con respecto al tiempo transcurrido entre la colonoscopia y la extracción de la analítica (**tabla 7**).

CONTROLES (n=219)			
Tiempo entre colonoscopia y extracción analítica	Analítica extraída previamente a colonoscopia	Analítica extraída posteriormente a colonoscopia	
	194 pacientes	25 pacientes	
Media	4,04	4,2	
	3	4	
	3,50	3,57	
	RIC (Q1-Q3 o P25-P75)	1-6	1-6,5
Tabla 7. Estadísticos descriptivos del tiempo entre colonoscopia y analítica en los controles.			

Obsérvese cómo las medianas de tiempo son similares y se cumple la cercanía temporal con la realización de la colonoscopia, siendo de 3 meses para los pacientes que tenían la analítica previa a realizarse la colonoscopia, y de 4 meses para los que tenían la analítica posterior a la colonoscopia.

4.1.5 Índices analíticos sanguíneos (NLR, PLR, SII, SIIxCEA) en los casos

En la **tabla 8** se muestran los estadísticos descriptivos de los índices analíticos obtenidos en los casos a partir de la analítica del momento del diagnóstico.

CASOS (analítica del diagnóstico de CCR)				
Índices analíticos	NLR (n=237)	PLR (n=237)	SII (n=237)	SIIxCEA (n=162)
Media	3,83	167,30	1052,93	74894,64
Mediana	2,57	133,76	618,75	2753,75
Desviación típica	4,33	135,61	1574,94	321099,2
RIC (Q1-Q3 o P25-P75)	1,69-4,24	96,32-185,35	384,63-1086,08	1000,18-9236,84

Tabla 8. Estadísticos descriptivos de los índices analíticos sanguíneos en los casos (al diagnóstico de CCR).

A continuación, en la **tabla 9**, se muestran los estadísticos descriptivos de los índices analíticos de los casos obtenidos en la analítica extraída en los meses pre-diagnóstico de CCR.

CASOS (analítica previa al diagnóstico)				
Índices analíticos	NLR (n=151)	PLR (n=151)	SII (n=151)	SIIxCEA
Media	2,44	126,5	583,64	*
Mediana	1,90	110,86	441,04	*
Desviación típica	2,15	67,96	527,92	*
RIC (Q1-Q3 o P25-P75)	1,39 – 2,69	84,90 – 153,88	298,15 – 633,56	*

Tabla 9. Estadísticos descriptivos de los índices analíticos sanguíneos en los casos (previamente al diagnóstico de CCR).

*No posibilidad de calcularlo al no determinarse el CEA en las analíticas previas al diagnóstico.

4.1.6 Índices analíticos sanguíneos (NLR, PLR, SII) en los controles.

En la **tabla 10** se muestran los estadísticos descriptivos de los índices analíticos obtenidos en los controles a partir de la analítica extraída en un momento cercano a la realización de la colonoscopia.

Índices analíticos	CONTROLES (n=219)		
	NLR	PLR	SII
Media	1,84	98,18	404,75
Mediana	1,61	90,86	342,25
Desviación típica	1,01	36,60	259,25
RIC (Q1-Q3 o P25-P75)	1,23-2,18	75,31-110,4	238,96-493,88

Tabla 10. Estadísticos descriptivos de los índices analíticos sanguíneos en los controles.
El índice SIIxCEA no se ha calculado en el grupo de controles al no disponerse de la determinación de CEA en pacientes sanos.

4.1.7 Índices analíticos sanguíneos (NLR, PLR, SII) en los controles segmentados por edad y género

En cuanto a los subgrupos de la variable “género” (varones y mujeres), primeramente, se comprobó que ambos grupos compartían resultados similares en cuanto a la variable “edad” (mediana: en hombres y mujeres de 65 años, RIQ: en hombres de 62-67 y mujeres de 62-68,5), para descartar que las diferencias en la variable “edad” no fueran un factor de confusión entre ambos subgrupos. Posteriormente, se calcularon los estadísticos descriptivos de los índices analíticos para ambos subgrupos (hombres y mujeres). Los resultados se muestran en la **tabla 11**.

	Índices analíticos	CONTROLES (n=219)		
		NLR	PLR	SII
Hombres (n=138)	Mediana	1,65	88,24	349,09
	RIC (Q1-Q3 o P25-P75)	1,28 - 2,27	70,87 – 107,90	238,26 – 500,12
Mujeres (n=81)	Mediana	1,57	96,6	336,43
	RIC (Q1-Q3 o P25-P75)	1,12 – 1,98	78,40 – 119,50	251,37 – 486,07

Significación estadística (si $p < 0,05$) Test: <u>U de Mann-Whitney</u>	p=0,019	p=0,045	p=0,54
Tabla 11. Estadísticos descriptivos de los índices en controles segmentados según la variable “género”.			

Se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres en los índices NLR y PLR, mientras que las diferencias encontradas en el índice SII no fueron estadísticamente significativas.

En cuanto a la segmentación de los controles por “edad”, se tomó como punto de corte la mediana de 65 años, formando así los 2 grupos de comparación: < 65 años (mediana: 62 y RIQ: 60-63) y ≥ 65 años (mediana: 67,5 y RIQ: 66-69). Posteriormente, se comprobó que ambos grupos compartían resultados similares en cuanto a la variable “género” (62,9% hombres y 37,1% mujeres entre los menores de 65 años; 63,2% hombres y 36,8% mujeres entre los mayores de 65 años), para descartar que las diferencias en la variable “género” no fueran un factor de confusión entre ambos subgrupos.

Finalmente, se calcularon los estadísticos descriptivos de los índices analíticos para ambos subgrupos (< 65 años y ≥ 65 años. Los resultados se muestran en la **tabla 12**.

		CONTROLES (n=219)		
Índices analíticos		NLR	PLR	SII
Menores de 65 años (n=105)	Mediana	1,60	92,00	346,15
	RIC (Q1-Q3 o P25-P75)	1,18 – 2,23	75,45 – 117,82	225,36 – 494,59
Mayores de 65 años (n=114)	Mediana	1,62	88,96	339,24
	RIC (Q1-Q3 o P25-P75)	1,26 – 2,15	74,84 – 109,40	244,40 – 493,56
Significación estadística (si $p < 0,05$) Test: <u>U de Mann-Whitney</u>		p=0,99	p= 0,52	p=0,79
Tabla 12. Estadísticos descriptivos de los índices en controles segmentados según la variable “edad”.				

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de edad.

4.2 Estadística analítica

4.2.1 Diferencias de los índices analíticos sanguíneos entre casos y controles

En primer lugar, se analizó si nuestras variables de interés (los índices analíticos sanguíneos NLR, PLR y SII), al tratarse de variables cuantitativas, seguían una distribución normal o no normal. Para contrastar su normalidad se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov, obteniendo en los 3 índices un valor $p=0,00$ ($p<0,05$) y, por lo tanto, asumiendo la no normalidad de estas variables en la población a estudio. Estos datos indicaron la necesidad de usar un test no paramétrico para evaluar si había diferencias estadísticamente significativas en los valores de los índices entre los enfermos (casos CCR) y los sanos (controles). El hecho de ser enfermo o sano constituye una variable cualitativa dicotómica y los índices analíticos son una variable cuantitativa no normal, por lo que se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney.

Al tratarse estos índices de variables con una distribución no normal, los resultados de los estadísticos descriptivos de tendencia central y de dispersión que se presentan en la tabla 13 (y por consiguiente en el resto de tablas), se exponen mediante los valores de la mediana y el rango intercuartílico (RIC) (**tabla 13**).

		Índices analíticos		
		NLR	PLR	SII
CASOS (n=237)	Mediana y RIC	2,57 (1,69- 4,24)	133,76 (96,32- 185,35)	618,75 (384,63- 1086,08)
CONTROLES (n=219)	Mediana y RIC	1,61 (1,23- 2,18)	90,86 (75,31- 110,4)	342,25 (238,96- 493,88)
Significación estadística (si $p<0,05$) Test: <u>U de Mann-Whitney</u>		p=0,00	p=0,00	p=0,00

Tabla 13. Comparación de los valores de los índices entre los casos de CCR y los controles sanos.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles en todos los índices analizados ($p<0,05$). Los casos mostraron valores analíticos superiores a los controles, los cuales obtuvieron valores inferiores.

4.2.2 Diferencias de los índices analíticos sanguíneos entre los casos (entre el momento del diagnóstico y previamente al él)

Para analizar si había diferencias estadísticamente significativas entre un mismo índice en diferentes momentos del tiempo (por ejemplo, entre el NLR al diagnóstico y el NLR en los meses previos a establecerse el diagnóstico), se utilizó el test de Wilcoxon (ya que se trataba de variables de una misma muestra que seguían una distribución no normal). Este test mostró asociación estadísticamente significativa ($p<0,05$) en todos los índices, mostrando un mayor valor de NLR, PLR y SII en el momento del diagnóstico con respecto al valor de los meses previos (**tabla 14**).

		Índices analíticos			
CASOS	NLR	PLR	SII	SIIxCEA	
	Analítica al diagnóstico (n=237)	Mediana y RIC 2,57 (1,69-4,24)	133,76 (96,32-185,35)	618,75 (384,63-1086,08)	2753,75 (1000,18-9236,84)
	Analítica previa al diagnóstico (n=151)	Mediana y RIC 1,90 (1,39-2,69)	110,86 (84,90-153,88)	441,04 (298,15-633,56)	*
Significación estadística (si $p<0,05$) Test: <u>Wilcoxon</u>		p=0,00	p=0,00	p=0,00	

Tabla 14. Comparación de los valores de los índices en los casos, en dos momentos diferentes del tiempo: al diagnóstico y previamente al él.

*No posibilidad de calcularlo al no determinarse el CEA en las analíticas previas al diagnóstico.

A continuación, se exponen tres gráficos (**Figura 5**) que muestran las diferencias en los valores de los índices analíticos NLR, PLR y SII según el momento de la extracción analítica (en los meses previos al diagnóstico y en el momento del mismo).

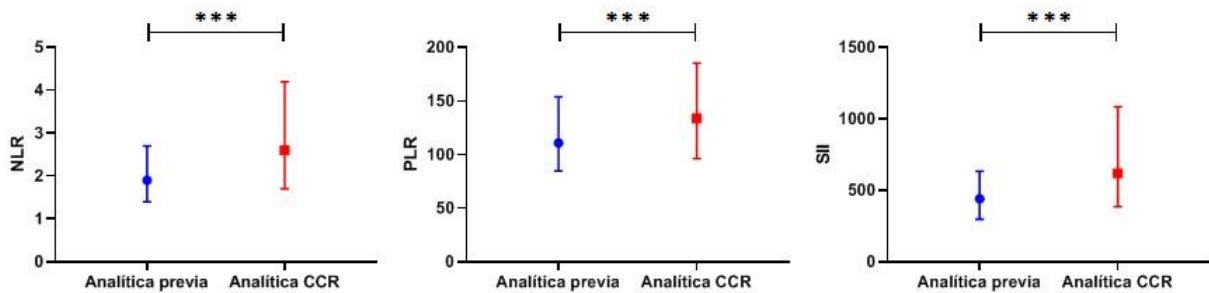


Figura 5. Mediana y RIC de los índices NLR, PLR y SII en la analítica previa al diagnóstico y en la analítica en el momento del diagnóstico. ***p<0,001

4.2.3 Asociación entre índices analíticos sanguíneos y las variables relacionadas con el cáncer colorrectal

Dentro de este apartado se expone la asociación que se encontró entre nuestras variables de interés (los índices analíticos NLR, PLR, SII y SIIxCEA) y las características clinicopatológicas del cáncer colorrectal, representadas estas últimas a través de las variables relacionadas con el CCR que se recogieron en los casos.

A continuación, se muestran una serie de tablas correspondientes a los valores obtenidos de los índices para cada una de las variables relacionadas con el tumor (TNM, T, N, M, mortalidad, síntomas, localización y grado de diferenciación).

Al final de este apartado se presenta un resumen global de todas las asociaciones que se encontraron.

a) Variable “estadio TNM”

		Índices analíticos			
		NLR	PLR	SII	SIIxCEA
TNM	Estadio I	1,8 (1,3-2,3)	110 (86-139)	414 (339-616)	819 (530-2456)
	Estadio II	3 (1,8-5,6)	122 (89-189)	677 (317-1375)	3131 (905-7072)
	Estadio III	2,9 (1,9-4,4)	144 (104-184)	640 (412-1087)	2566 (1075-7272)
	Estadio IV	2,7 (1,9-4,6)	158 (99-222)	941 (462-1360)	57372 (3233-236721)
	Significación estadística: p<0,05 Test: Kruskal-Wallis	p=0,000	p=0,000	p=0,000	p=0,000

Tabla 15. Medianas, RIC y significación estadística de los índices analíticos según el estadio TNM.
Se utilizó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis dado que la variable TNM es una variable cualitativa no dicotómica y los índices analíticos son variables cuantitativas de distribución no normal.

Diferencias inter-estadios de los índices analíticos (según la variable “TNM”)

¿Entre qué estadios TNM se encuentran las diferencias?

Como se muestra en la **tabla 15**, los cuatro índices estudiados se asociaban significativamente con el estadio TNM, mostrando un valor creciente a mayor estadio TNM y, por tanto, pudiendo implicar un peor pronóstico cuanto mayor fuese su valor. A partir de esta premisa, se quiso comprobar concretamente entre qué estadios TNM se encontraban las diferencias.

Además, gracias a poseer un grupo control de pacientes sanos, también se les incluyó en este análisis (concretamente se les denominó estadio 0 = controles) y se pudieron establecer las diferencias de los índices entre pacientes sin CCR y pacientes con CCR.

Se exponen los resultados obtenidos en las siguientes **tablas (16-25)**:

Tabla 16. Comparación de Controles (Estadio 0) con Casos (Estadio I)	NLR	PLR	SII	SIIxCEA
Significación estadística: p<0,05. Test: <u>U</u> de Mann Whitney	p=0,169	p=0,001	p=0,021	*
*No posible comparación con Controles (no disponen de CEA)				

Tabla 17. Comparación de Controles (Estadio 0) con Casos (Estadio II)	NLR	PLR	SII	SIIxCEA
Significación estadística: p<0,05. Test: <u>U</u> de Mann Whitney	p=0,000	p=0,000	p=0,000	*
*No posible comparación con Controles (no disponen de CEA)				

Tabla 18. Comparación de Controles (Estadio 0) con Casos (Estadio III)	NLR	PLR	SII	SIIxCEA
Significación estadística: p<0,05. Test: <u>U</u> de Mann Whitney	p=0,000	p=0,000	p=0,000	*
*No posible comparación con Controles (no disponen de CEA)				

Tabla 19. Comparación de Controles (Estadio 0) con Casos (Estadio IV)	NLR	PLR	SII	SIIxCEA
Significación estadística: p<0,05. Test: <u>U</u> de Mann Whitney	p=0,000	p=0,000	p=0,000	*
*No posible comparación con Controles (no disponen de CEA)				

Tabla 20. Comparación de Casos (Estadio I) con Casos (Estadio II)	NLR	PLR	SII	SIIxCEA
Significación estadística: p<0,05. Test: <u>U</u> de Mann Whitney	p=0,000	p=0,256	p=0,009	p=0,002

Tabla 21. Comparación de Casos (Estadio I) con Casos (Estadio III)	NLR	PLR	SII	SIIxCEA
Significación estadística: p<0,05. Test: <u>U</u> de Mann Whitney	p=0,000	p=0,033	p=0,003	p=0,001

Tabla 22. Comparación de Casos (Estadio I) con Casos (Estadio IV)	NLR	PLR	SII	SIIxCEA
Significación estadística: p<0,05. Test: <u>U de Mann Whitney</u>	p=0,000	p=0,020	p=0,000	p=0,000

Tabla 23. Comparación de Casos (Estadio II) con Casos (Estadio III)	NLR	PLR	SII	SIIxCEA
Significación estadística: p<0,05. Test: <u>U de Mann Whitney</u>	p=0,785	p=0,313	p=0,887	p=0,944

Tabla 24. Comparación de Casos (Estadio II) con Casos (Estadio IV)	NLR	PLR	SII	SIIxCEA
Significación estadística: p<0,05. Test: <u>U de Mann Whitney</u>	p=0,863	p=0,172	p=0,271	p=0,000

Tabla 25. Comparación de Casos (Estadio III) con Casos (Estadio IV)	NLR	PLR	SII	SIIxCEA
Significación estadística: p<0,05. Test: <u>U de Mann Whitney</u>	p=0,877	p=0,427	p=0,153	p=0,000

En resumen, se observa que:

- **Para NLR:** existen diferencias estadísticamente significativas entre los sanos (estadio 0) y los enfermos con estadio II, III y IV, pero no entre los sanos y los casos estadio I. También hay diferencias entre los casos estadio I y el resto de estadios. No hay diferencias entre los estadios II, III y IV.
- **Para PLR:** existen diferencias entre los sanos y los casos en cualquier estadio, entre los casos estadio I y los casos estadio III y IV, pero no las hay entre los estadios I y II. No hay diferencias entre los estadios II, III y IV.
- **Para SII:** existen diferencias entre los sanos y los casos en cualquier estadio, y entre los casos estadio I y los casos en cualquier otro estadio (II-III-IV). No hay diferencias entre los estadios II, III y IV.
- **Para SIIxCEA:** no se pudieron estudiar las diferencias con el grupo control al no disponer estos últimos de la determinación del CEA (*tablas 16-19). Si se pudieron analizar las diferencias entre diferentes estadios en los casos. Se observaron diferencias entre los casos estadio I con el resto de estadios (II-III-IV). No hubo diferencias entre el estadio II con el III, pero si las hubo entre el estadio II con el IV y entre el III con el IV.

b) Variable “T” (tamaño tumoral)

		Índices analíticos			
		NLR	PLR	SII	SIIxCEA
T	T1	1,6 (1,2-2,3)	100 (83-112)	400 (258-433)	530 (295-1272)
	T2	2 (1,4-3,1)	130 (97-172)	527 (361-761)	1231 (679-3036)
	T3	2,9 (1,9-4,5)	144 (98-198)	642 (394-1179)	2960 (1108-8992)
	T4	3 (1,5-5,3)	149 (98-183)	860 (398-1213)	6776 (2263-45358)
Significación estadística: p<0,05 Test: Kruskal-Wallis		p=0,001	p=0,014	p=0,001	p=0,000

Tabla 26. Medianas, RIC y significación estadística de los índices analíticos según T (tamaño tumoral). Se utilizó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis dado que la variable T es una variable cualitativa no dicotómica y los índices analíticos son variables cuantitativas de distribución no normal.

Diferencias de los índices analíticos según la variable “T”

¿Entre qué T (tamaño tumoral) se encuentran las diferencias?

Como se muestra en la **tabla 26**, los cuatro índices estudiados se asociaban significativamente con el tamaño tumoral (T), mostrando un valor creciente a mayor tamaño del tumor. A continuación, se quiso comprobar concretamente entre qué grupos de T se encontraban las diferencias.

Además, gracias a poseer un grupo control de pacientes sanos, también se les incluyó en este análisis (concretamente se les denominó T0 = controles) y se pudieron establecer las diferencias de los índices entre pacientes sin CCR y pacientes con CCR.

Se exponen los resultados obtenidos en las siguientes **tablas (27-36)**:

Tabla 27. Comparación de Controles (T0) con Casos (T1)	NLR	PLR	SII	SIIxCEA
Significación estadística: p<0,05. Test: <u>U de Mann Whitney</u>	p=0,957	p=0,520	p=0,888	*
*No posible comparación con Controles (no disponen de CEA)				

Tabla 28. Comparación de Controles (T0) con Casos (T2)	NLR	PLR	SII	SIIxCEA
Significación estadística: p<0,05. Test: <u>U de Mann Whitney</u>	p=0,007	p=0,000	p=0,000	*
*No posible comparación con Controles (no disponen de CEA)				

Tabla 29. Comparación de Controles (T0) con Casos (T3)	NLR	PLR	SII	SIIxCEA
Significación estadística: p<0,05. Test: <u>U de Mann Whitney</u>	p=0,000	p=0,000	p=0,000	*
*No posible comparación con Controles (no disponen de CEA)				

Tabla 30. Comparación de Controles (T0) con Casos (T4)	NLR	PLR	SII	SIIxCEA
Significación estadística: p<0,05. Test: <u>U de Mann Whitney</u>	p=0,000	p=0,000	p=0,000	*
*No posible comparación con Controles (no disponen de CEA)				

Tabla 31. Comparación de Casos (T1) con Casos (T2)	NLR	PLR	SII	SIIxCEA
Significación estadística: p<0,05. Test: <u>U de Mann Whitney</u>	p=0,091	p=0,012	p=0,012	p=0,039

Tabla 32. Comparación de Casos (T1) con Casos (T3)	NLR	PLR	SII	SIIxCEA
Significación estadística: p<0,05. Test: <u>U de Mann Whitney</u>	p=0,001	p=0,002	p=0,000	p=0,003

Tabla 33. Comparación de Casos (T1) con Casos (T4)	NLR	PLR	SII	SIIxCEA
Significación estadística: p<0,05. Test: <u>U de Mann Whitney</u>	p=0,012	p=0,009	p=0,002	p=0,001

Tabla 34. Comparación de Casos (T2) con Casos (T3)	NLR	PLR	SII	SIIxCEA
Significación estadística: p<0,05. Test: <u>U de Mann Whitney</u>	p=0,005	p=0,271	p=0,080	p=0,006

Tabla 35. Comparación de Casos (T2) con Casos (T4)	NLR	PLR	SII	SIIxCEA
Significación estadística: p<0,05. Test: <u>U de Mann Whitney</u>	p=0,157	p=0,471	p=0,134	p=0,001

Tabla 36. Comparación de Casos (T3) con Casos (T4)	NLR	PLR	SII	SIIxCEA
Significación estadística: p<0,05. Test: <u>U de Mann Whitney</u>	p=0,912	p=0,833	p=0,833	p=0,078

c) Variable “N” (presencia de adenopatías)

		Índices analíticos			
		NLR	PLR	SII	SIIxCEA
N	N0	2,3 (1,5-4)	120 (93-182)	530 (350-1073)	2395 (655-5996)
	N1	2,7 (1,6-4)	137 (96-176)	610 (389-970)	2165 (1033-15542)
	N2	3 (2,3-4,7)	149 (125-217)	792 (501-1342)	5823 (1407-111137)
Significación estadística: p<0,05 Test: <u>Kruskal-Wallis</u>		p=0,075	p=0,070	p=0,033	p=0,005
Tabla 37. Medianas, RIC y significación estadística de los índices analíticos según N (presencia de adenopatías).					
Se utilizó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis dado que la variable N es una variable cualitativa no dicotómica y los índices analíticos son variables cuantitativas de distribución no normal.					

Diferencias de los índices analíticos según la variable “N”

¿Entre qué N (presencia de adenopatías) se encuentran las diferencias?

Como se muestra en la **tabla 37**, los índices estudiados que se asociaban significativamente con la presencia de adenopatías (N) fueron el SII ($p=0,033$) y el SIIxCEA ($p=0,005$), mostrando un valor creciente a mayor N. A continuación, se quiso comprobar concretamente entre qué categorías de N (N0, N1 y N2) se encontraban las diferencias.

Además, gracias a poseer un grupo control de pacientes sanos, también se les incluyó en este análisis (concretamente se les denominó N0 sanos = controles) y se pudieron establecer las diferencias de los índices entre pacientes sin CCR y pacientes con CCR.

Se exponen los resultados obtenidos en las siguientes **tablas (38-43)**:

Tabla 38. Comparación de Controles (N0 sanos) con Casos (N0 CCR)	NLR	PLR	SII	SIIxCEA
Significación estadística: $p<0,05$. Test: <u>U de Mann Whitney</u>	p=0,000	p=0,000	p=0,000	*
*No posible comparación con Controles (no disponen de CEA)				

Tabla 39. Comparación de Controles (N0 sanos) con Casos (N1 CCR)	NLR	PLR	SII	SIIxCEA
Significación estadística: $p<0,05$. Test: <u>U de Mann Whitney</u>	p=0,000	p=0,000	p=0,000	*
*No posible comparación con Controles (no disponen de CEA)				

Tabla 40. Comparación de Controles (N0 sanos) con Casos (N2 CCR)	NLR	PLR	SII	SIIxCEA
Significación estadística: $p<0,05$. Test: <u>U de Mann Whitney</u>	p=0,000	p=0,000	p=0,000	*
*No posible comparación con Controles (no disponen de CEA)				

Tabla 41. Comparación de Casos (N0 CCR) con Casos (N1 CCR)	NLR	PLR	SII	SIIxCEA
Significación estadística: $p<0,05$. Test: <u>U de Mann Whitney</u>	p=0,380	p=0,528	p=0,441	p=0,324

Tabla 42. Comparación de Casos (N0 CCR) con Casos (N2 CCR)	NLR	PLR	SII	SIIxCEA
Significación estadística: p<0,05. Test: <u>U de Mann Whitney</u>	p=0,023	p=0,020	p=0,011	p=0,001

Tabla 43. Comparación de Casos (N1 CCR) con Casos (N2 CCR)	NLR	PLR	SII	SIIxCEA
Significación estadística: p<0,05. Test: <u>U de Mann Whitney</u>	p=0,152	p=0,102	p=0,048	p=0,030

d) Variable “M” (presencia de metástasis)

M	M0	Índices analíticos			
		NLR	PLR	SII	SIIxCEA
	M1	2,4 (1,5-4,1)	130 (94-180)	573 (359-987)	1962 (763-5793)
		2,6 (1,8-4,2)	158 (98-224)	940 (440-1344)	57372 (3233-236729)
Significación estadística: p<0,05 Test: <u>U de Mann-Whitney</u>		p=0,29	p=0,085	p=0,019	p=0,000
Tabla 44. Medianas, RIC y significación estadística de los índices analíticos según M (presencia de metástasis).					
Se utilizó el test no paramétrico de U de Mann-Whitney dado que la variable M es una variable cualitativa dicotómica y los índices analíticos son variables cuantitativas de distribución no normal.					

Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de metástasis (M) y los índices SII ($p=0,019$) y SIIxCEA ($p=0,000$), obteniéndose mayores valores de dichos índices en presencia de metástasis (=M1).

e) Variable “mortalidad”

		Índices analíticos			
		NLR	PLR	SII	SIIxCEA
Mortalidad	No exitus	2,5 (1,6-4)	120 (96-174)	558 (337-952)	1647 (767-6498)
	Sí exitus	2,9 (1,8-4,4)	149 (98-211)	680 (425-1195)	4616 (1516-63683)
Significación estadística: p<0,05 Test: <u>U de Mann-Whitney</u>		p=0,158	p=0,123	p=0,105	p=0,001
Tabla 45. Medianas, RIC y significación estadística de los índices analíticos según exitus / no exitus. Se utilizó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis dado que la variable “mortalidad” es una variable cualitativa no dicotómica y los índices analíticos son variables cuantitativas de distribución no normal.					

Respecto a la variable “**mortalidad**”, ya se ha comentado previamente en el subapartado **4.1.2**

Características basales de los casos: variables relacionadas con el tumor, que en nuestro estudio tiene un valor limitado que posteriormente, en el apartado **5. Discusión**, se explicará.

A continuación, se muestra la asociación encontrada (estadísticamente significativa, p<0,05) entre la mortalidad y el estadio TNM, así como la mediana de meses desde el diagnóstico del cáncer colorrectal hasta el fallecimiento por estadios (**tabla 46**):

		MORTALIDAD		TOTAL	TOTAL %	Mediana y RIC meses
		No	Si			
TNM	I	35	7	42	16,6%	24 (3-53)
	II	30	28	58	48,2%	28 (9-46)
	III	54	34	88	38,6%	22,5 (9-36)
	IV	8	44	52	84,6%	13,5 (3-30)
TOTAL		127	113	240	47%	22 (7-37)
Significación estadística: p<0,05 Test: <u>Chi cuadrado</u>		p=0,000				
Tabla 46. Comparación de las dos variables cualitativas “TNM” y “mortalidad”.						

f) Variable “síntomas al diagnóstico”

		Índices analíticos			
		NLR	PLR	SII	SIIxCEA
Síntomas al diagnóstico	Síndrome constitucional	3,62 (2,39-5,47)	156,73 (92,41-242,46)	981,58 (365,89-1542,17)	18705,30 (3948,51-569385,7)
	Anemia	2,78 (2-3,73)	138,67 (85-172,10)	582,10 (416,37-696,74)	2402,07 (652,99-3735,08)
	Rectorragia	2,42 (1,26-4,02)	127,52 (94,60-166,57)	506,38 (333,49-997,36)	2701,32 (748,69-6161,43)
	Dolor abdominal	2,92 (1,43-5,83)	148,15 (97,14-235,20)	796,85 (411,25-1883,27)	18252,34 (1726,55-121533,1)
	Cambio hábito deposicional	2,5 (1,91-4,60)	148,5 (100,25-191,36)	702 (422,86-1054,94)	3247,83 (1148,11-8463,22)
	Obstrucción intestinal	5,48 (5,04-7,97)	174,5 (132,12-271,96)	1434,15 (1157,24-2677,32)	16153,70 (3140,76-123590,3)
Significación estadística: p<0,05 Test: Kruskal-Wallis		p=0,000	p=0,123	p=0,000	p=0,001
Tabla 47. Medianas, RIC y significación estadística de los índices analíticos según el síntoma principal al diagnóstico.					
Se utilizó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis dado que la variable SÍNTOMAS AL DIAGNÓSTICO es una variable cualitativa no dicotómica y los índices analíticos son variables cuantitativas de distribución no normal.					

		TNM				TOTAL
		I	II	III	IV	
Síntomas al diagnóstico	Sd. constitucional	0	7	2	8	17
	Anemia	8	8	15	5	36
	Rectorragia	7	12	19	5	43
	Dolor abdominal	0	6	14	10	30
	Cambio hábito deposicional	7	5	17	9	38
	Obstrucción intestinal	0	1	7	3	11
TOTAL		22	39	74	40	175

Tabla 48. Recuento de los síntomas principales al diagnóstico según el estadio TNM.

g) Variable “localización”

	Índices analíticos	NLR	PLR	SII	SIIxCEA
Localización	Ciego	4,24 (1,7-8)	188,92 (112,5- 307,5)	1194,3 (488- 2243,6)	6091,4 (2521-1323)
	Colon ascendente	2,41 (1,7- 3,5)	148,02 (121- 200,8)	643,1 (413,2- 1010,4)	1505,3 (570- 103704)
	Ángulo hepático	2,30 (1,2-4)	124,28 (78,6-183,1)	583,7 (325,4- 984,1)	2067,1 (1161- 13849)
	Colon transverso	3,26 (1,8- 5,6)	152,25 (68,9-184,2)	606,9 (310,2- 2025,8)	17357,7 (2355- 1208752)
	Ángulo esplénico	3,50 (1,4- 9,9)	122,04 (86,2-238,9)	764,5 (338,8- 2172,1)	2532,3 (1456-6752)

	Colon descendente	2,63 (1,3-4,8)	143,98 (85,3-228,8)	666,7 (337,3-1366,3)	6029,7 (1475-20849)
	Sigma	2,35 (1,3-3,2)	133 (94,3-168,1)	588,6 (397,6-823,8)	2945,2 (760-6715)
	Recto-sigma	2,80 (1,3-4)	98 (94,3-144)	545,7 (281,8-812)	1035,5 (421,9-2908)
	Recto	2,25 (1,6-3)	116,05 (83,2-157,8)	465,2 (346,7-716,9)	1991 (893-5055)
Significación estadística: p<0,05 Test: <u>Kruskal-Wallis</u>		p=0,197	p=0,051	p=0,080	p=0,087
Tabla 49. Medianas, RIC y significación estadística de los índices analíticos según la localización del tumor.					
Se utilizó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis dado que la variable LOCALIZACIÓN es una variable cualitativa no dicotómica y los índices analíticos son variables cuantitativas de distribución no normal.					

h) Grado de diferenciación

		Índices analíticos			
		NLR	PLR	SII	SIIxCEA
Grado de diferenciación	Bajo	2,61 (1,30-4,97)	146,89 (100-214,06)	614,64 (307,45-1138,71)	2735,77 (1650-11333)
	Medio	2,51 (1,47-3,70)	129,19 (92-172,52)	557,84 (358,68-991,44)	2698,56 (1016-10888)
	Alto	2,25 (1,64-3,65)	130,76 (89,28-180,69)	536,15 (368,57-1011,90)	2935,12 (1076-8050)
Significación estadística: p<0,05 Test: <u>U</u> de Kruskal-Wallis		p=0,661	p=0,887	p=0,860	p=0,858
Tabla 50. Medianas, RIC y significación estadística de los índices analíticos según el grado de diferenciación. Se utilizó el test no paramétrico de U de Mann-Whitney dado que la variable M es una variable cualitativa dicotómica y los índices analíticos son variables cuantitativas de distribución no normal.					

Tabla 51. RESUMEN DE LAS ASOCIACIONES ENCONTRADAS ENTRE LAS VARIABLE RELACIONADAS CON EL CÁNCER COLORRECTAL Y CADA UNO DE LOS ÍNDICES ANALÍTICOS SANGUÍNEOS

	NLR	PLR	SII	SIIxCEA
TNM	p=0,000	p=0,000	p=0,000	p=0,000
T	p=0,001	p=0,014	p=0,001	p=0,000
N	p=0,075	p=0,070	p=0,033	p=0,005
M	p=0,29	p=0,085	p=0,019	p=0,000
Mortalidad	p=0,158	p=0,123	p=0,105	p=0,001
Síntomas	p=0,000	p=0,123	p=0,000	p=0,001
Localización	p=0,197	p=0,051	p=0,087	p=0,080
G. de diferenciación	p=0,661	p=0,887	p=0,860	p=0,858

4.2.4 Análisis de curvas ROC, puntos de corte y parámetros de valor diagnóstico (sensibilidad, especificidad y valores predictivos) de los índices analíticos sanguíneos.

a) Análisis de curvas ROC

A continuación, en la **figura 6**, se muestran los valores del área bajo la curva (AUC) obtenidos para cada uno de los tres índices calculados (NLR, PLR y SII). En el caso del índice NLR fue de 0,732, en el PLR fue de 0,742, y en el SII fue de 0,744.

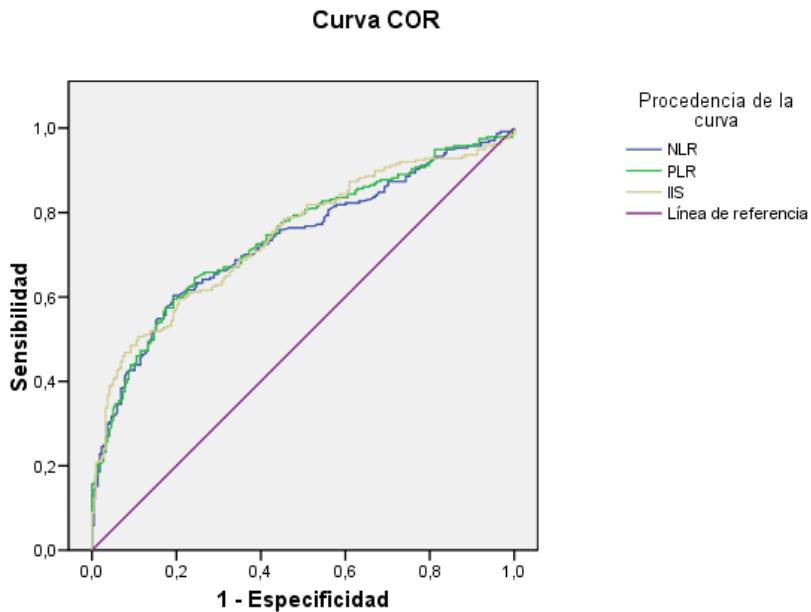


Figura 6. Gráfico que muestra el área bajo la curva de los índices analíticos sanguíneos.

b) Puntos de corte de los índices analíticos sanguíneos

Se calculó el Índice de Youden, obteniendo así el punto de corte ideal para cada índice, es decir, aquel que combina la mejor sensibilidad con la mejor especificidad (y, por tanto, la mayor área bajo la curva). A partir de este valor, podremos clasificar cada índice bajo la categoría alto (o positivo) y bajo (o negativo). Por ejemplo, todos aquellos pacientes que obtengan valores de SII mayores de 616,46 serán interpretados como pacientes SII positivo o SII alto.

Tabla 52. Índice de Youden (Punto de corte ideal de cada índice)		
NLR	PLR	SII
2,28	110,42	616,46

c) Parámetros de valor diagnóstico: sensibilidad, especificidad y valores predictivos de los índices analíticos

		CASOS (Enfermos)	CONTROLES (Sanos)	Total
NLR	NLR + (>2,28)	143	42	185
	NLR - (<2,28)	94	177	271
Total		237	219	456
Tabla 53. Tabla de contingencia para el índice NLR				

		CASOS (Enfermos)	CONTROLES (Sanos)	Total
PLR	PLR + (>110,42)	153	54	207
	PLR - (<110,42)	84	165	249
Total		237	219	456
Tabla 54. Tabla de contingencia para el índice PLR				

		CASOS (Enfermos)	CONTROLES (Sanos)	Total
SII	SII + (>616,46)	120	24	144
	SII - (<616,46)	117	194	311
Total		237	218	456
Tabla 55. Tabla de contingencia para el índice SII				

A partir de los valores que nos proporcionan las tablas anteriores, podemos calcular los siguientes parámetros para los tres índices (**tabla 56**):

	NLR	PLR	SII
Sensibilidad	60,3%	64,6%	50,6%
Especificidad	80,8%	75,3%	89%
VPP	77,3%	73,9%	83,3%
VPN	65,3%	66,3%	62,4%
Tabla 56. Parámetros de valor diagnóstico de los índices.			

Aquí hay que puntualizar que, en el caso del índice SIIxCEA, no se han podido obtener sus valores de sensibilidad, especificidad ni sus valores predictivos, ya que como se ha comentado con anterioridad, no se disponía de la determinación del marcador CEA en el grupo de controles sanos.

Como dato a destacar, se observa una especificidad del 89% en el caso del índice SII. Este dato se traduciría en que un 89% del total de pacientes sanos serían clasificados correctamente como tal, al obtener un SII negativo (es decir, <616,46), con una tasa del 11% de falsos positivos. Por otro lado, este índice también obtuvo un buen VPP, es decir, si se obtenía un valor de SII positivo (>616), existían un 83% de posibilidades de tener un CCR.

5. DISCUSIÓN

Como ya se ha comentado con anterioridad, gracias a los programas de prevención desarrollados en las últimas décadas (como son los métodos de cribado poblacional de cáncer colorrectal, entre otros) se ha conseguido mejorar el diagnóstico precoz de este cáncer, así como disminuir la mortalidad asociada a él. Además, actualmente se dispone de marcadores tumorales bien conocidos y ampliamente utilizados en este campo, como es el antígeno carcinoembrionario (CEA), cuya determinación sérica se recomienda obtener en el momento del diagnóstico^{6,9}. No obstante, aunque dicho marcador posee cierto valor pronóstico al diagnóstico (sus elevados niveles séricos se asocian a peor pronóstico), su sensibilidad y especificidad son reducidas, con lo cual sus implicaciones en el diagnóstico son limitadas. Su papel fundamental lo observamos sobretodo en el seguimiento de pacientes tras una resección quirúrgica, donde su elevación nos haría sospechar de una posible recidiva. También se ha nombrado anteriormente que pacientes con un mismo estadio TNM, tienen un riesgo de progresión diferente, mostrando una importante heterogeneidad pronóstica¹⁶. En este contexto es donde nace la necesidad de incluir nuevos biomarcadores, que tengan la capacidad de detectar a pacientes de mayor riesgo dentro de un mismo estadio, y que permitan mejorar la predicción pronóstica de estos pacientes³⁴⁻³⁶.

5.1 Utilidad pronóstica de los índices analíticos sanguíneos

Según los resultados obtenidos en este trabajo, todos los índices analíticos sanguíneos analizados se asociaron de manera estadísticamente significativa con el estadio TNM del CCR (**tabla 51**). Concretamente, a medida que avanza el proceso tumoral, se observa un aumento en los niveles séricos de estos índices, reflejando un balance a favor de la inflamación sistémica pro-tumoral (**tabla 15**).

Los valores más elevados de estos índices se han obtenido en el grupo de casos en el momento del diagnóstico del cáncer, observándose valores significativamente menores en estos mismos pacientes en un momento previo al diagnóstico (concretamente, 6 meses antes) (**tabla 14**) y valores más inferiores aún en el grupo control de pacientes sanos (**tabla 13**). Por tanto, teniendo en cuenta esta tendencia progresiva a aumentar a medida que avanza el cáncer, podríamos plantear su aplicación en la práctica clínica como marcadores pronósticos o de seguimiento post-resección quirúrgica, tal y como se está haciendo con el marcador CEA. Además, como puntos a favor del uso de estos índices están su bajo coste, su sencillez y accesibilidad y su fácil interpretación, al poder obtenerlos directamente del hemograma en una extracción sanguínea, sin suponer un riesgo para el paciente ni requerir de material especializado y costoso para su determinación.

En las **tablas 16-25**, se muestra con detalle entre que subgrupos de casos (clasificados según estadio TNM), se obtuvieron las diferencias. Se puede observar que la significación se encuentra cuando los grupos que se comparan son más diferentes más entre si (es decir, al comparar sanos vs. enfermos o enfermos en estadios precoces vs. enfermos en estadios avanzados). Ninguno de los índices analizados mostró diferencias entre los estadios II, III y IV, pero si se observaron diferencias entre sanos y el resto de estadios y también entre enfermos estadio I y el resto de enfermos en estadios más avanzados, en el caso de SII y SIIxCEA. Por ello, de aquí se deduce que estos índices tienen un buen poder discriminativo sobre todo cuando comparamos sanos con enfermos o al comparar estadios muy precoces con estadios muy avanzados, pero tienen peores resultados cuando se trata de diferenciar entre estadios similares. Se podrían definir tres grupos bien diferenciados según los resultados de estos índices analíticos: sanos, estadio I y estadios más avanzados (II, III, IV).

En el caso de las variables “tamaño tumoral T” y “presencia de adenopatías N”, también se analizaron las diferencias entre los diferentes subgrupos (**tablas 27-26** y **tablas 38-43**, respectivamente), obteniendo la misma tendencia en los resultados obtenidos para la variable “estadio TNM”.

Otro punto importante que se ha observado en este estudio es que los mejores resultados del análisis se han obtenido con el índice SIIxCEA. A diferencia de los índices NLR, PLR y SII previamente descritos en trabajos anteriores, el índice SIIxCEA se ha aplicado por primera vez en este trabajo, bajo la hipótesis inicial de que, si se asociaba el CEA a uno de estos índices, se podría aumentar el rendimiento diagnóstico. Esta hipótesis se ha podido comprobar al observar como el índice SIIxCEA ha sido el que se asociaba significativamente con un mayor número de variables relacionadas con el CCR (concretamente se encontró asociación estadísticamente significativa con el estadio TNM, con la T, la N, la M, la mortalidad y los síntomas al diagnóstico) (**tabla 51**). No obstante, con respecto a estas variables relacionadas con el tumor, hay una serie de consideraciones que deben tenerse en cuenta e interpretarse con precaución:

- La variable “**mortalidad**” únicamente mostró asociación estadísticamente significativa con el índice SIIxCEA. No obstante, sabiendo que todos los índices se han asociado con el estadio TNM (a mayor TNM, mayores valores) y que el estadio TNM se asocia con la mortalidad (a mayor TNM, mayor mortalidad), el resto de índices (NLR, PLR y SII) también deberían haber mostrado significación con la mortalidad. De esto se deduce que probablemente existan factores de confusión que estén influyendo entre el valor de los índices y la mortalidad. Esto podría explicarse, entre otras cosas, ya que en nuestro estudio no se ha calculado la mortalidad a un mismo tiempo para todos los individuos, sino que en algunos casos se ha calculado a 5 años y en otros a 10 años. Además, tampoco se han podido recoger todas las causas de muerte y por ello no se puede

determinar que todos los fallecidos sean consecuencia directa del CCR. Esto se ve reflejado en nuestro estudio, por ejemplo, al observar que la mediana de meses desde el diagnóstico hasta el fallecimiento es mayor en el estadio II que en el estadio I, y esto puede deberse a factores de confusión como la edad (por ejemplo, pacientes de edad avanzada diagnosticados en estadios precoces que mueren por causas ajenas al CCR y disminuyen la mediana de supervivencia en el estadio I con respecto a otros más evolucionados).

- Respecto a la variable “**síntomas al diagnóstico**”, salvo el índice PLR, el resto si mostraron asociación con los síntomas al diagnóstico. Sin embargo, esta asociación hay que tomarla con precaución ya que el tipo de síntoma con el que se presenta el tumor podría estar en relación con el estadio TNM al diagnóstico (**tabla 48**). Por ejemplo, la anemia probablemente sea un síntoma inicial del CCR, diagnosticándose sobretodo estadios iniciales (ej. TNM I), mientras que la obstrucción intestinal traduciría un estadio más avanzado (ej. TNM III-IV), ya que generalmente el tumor ha de ser grande para causar obstrucción. De igual manera, cuando se presenta un síndrome constitucional, suele haberse desarrollada ya una gran masa tumoral, y probablemente encontrarnos ya ante un estadio avanzado. Por tanto, probablemente esta asociación este sesgada por la variable “estadio TNM”.
- Respecto a la variable “**localización**”, también hay que tomarla con precaución ya que puede ser que los CCR de recto o recto-sigma, al ser más sintomáticos, se diagnostiquen antes en estadios más iniciales y obtengan por ello valores inferiores de los índices, mientras que tumores menos sintomáticos como los localizados por ejemplo en ciego, tarden más en diagnosticarse y obtengan mayor puntuación en los índices. Por tanto, no podemos afirmar que el hecho de que los tumores de recto o recto-sigma puntúen menor sea consecuencia de estar en dicha localización, sino que puede deberse a que se diagnostiquen con un TNM más precoz al ser más sintomáticos que los de otras localizaciones más proximales.

5.2 Utilidad diagnóstica de los índices analíticos sanguíneos

Con respecto a este punto, es importante destacar que no se dispone de tanta evidencia científica con respecto al papel en el diagnóstico precoz de estos índices. En comparación con su uso pronóstico (sobre el que si se han publicado bastantes trabajos en la última década), la utilidad diagnóstica de estos marcadores está aún por determinarse con exactitud.

Tal y como se ha descrito anteriormente, los valores más elevados de los índices se obtuvieron en el grupo de casos de CCR en el momento del diagnóstico. Los valores obtenidos en los meses previos a

diagnosticarse el tumor fueron significativamente menores, y aún se encontraron valores más inferiores en los pacientes sanos. A pesar de que hay pocos estudios sobre este tema, algunos autores han establecido comparaciones entre los valores de los índices NLR y PLR en pacientes con cáncer, pacientes con pólipos adenomatosos (considerados como lesión pre-cáncerosa) y pacientes sanos⁴². Los tamaños muestrales fueron comparables a los de nuestro estudio y se obtuvieron resultados similares, con valores superiores en los pacientes enfermos con respecto a los sanos⁴³.

Además, en nuestro estudio, gracias a disponer de un grupo de pacientes sanos, se pudieron obtener una serie de parámetros de valor diagnóstico para los índices NLR, PLR y SII. En primer lugar, hay que destacar que, si bien el índice que obtuvo mayor AUC fue el SII, los tres tenían prácticamente los mismos valores (NLR 0,732, PLR 0,742 y SII 0,744). No obstante, a partir de aquí podría sugerirse la hipótesis de que, combinando más parámetros en un mismo índice, se podría aumentar el área bajo la curva para mejorar la capacidad diagnóstica.

De los resultados obtenidos, destacan los valores de valor predictivo positivo (VPP) y especificidad (E) del índice SII. Esto significa que, en caso de obtener un resultado positivo con este índice, las probabilidades de padecer un CCR son elevadas, ya que el porcentaje de falsos positivos sería bajo. Actualmente, el principal método de cribado del CCR es la determinación de la sangre oculta en heces (SOH). Este método posee una elevada sensibilidad y tiene un buen VPN. Sin embargo, y por esto mismo, en un número elevado de pacientes con SOH+ (en torno al 40%)¹⁴ se obtienen colonoscopias normales, produciendo una tasa no desdeñable de falsos positivos, con el sobrecoste y posibles riesgos que dichas exploraciones conllevan. Nuestros resultados en los índices de inflamación sistémica obtienen parámetros diagnósticos contrarios a la SOH, es decir, tienen una sensibilidad y un VPN muy limitados, con lo que no serían un buen método de cribado de manera aislada, sin embargo, al poseer un alto VPN y E, podrían ser buenas herramientas de cara asegurar un diagnóstico certero.

Por todo ello, otra posible hipótesis que se deduce de este trabajo sería la siguiente: la realización en una población de cribado de una SOH en primer lugar (herramienta muy sensible), y posteriormente la determinación de nuestros índices (herramienta más específica), sería un buen método combinado para priorizar a los pacientes. Aunque se realizase el mismo número de colonoscopias a todos los pacientes SOH, se podría priorizar a aquellos pacientes que presentasen mayores puntuaciones en NLR, PLR y/o SII. Además, el hecho de haber obtenido al grupo control a partir de la propia población de cribado de cáncer colorrectal (SOH+), estos resultados serían perfectamente extrapolables al resto de población a la cual iría dirigido este método.

5.3 Valores basales de los índices analíticos sanguíneos

Finalmente, otro de los puntos interesantes de este trabajo es el análisis que se ha realizado para conocer el valor a partir del cual se considera a un índice como positivo o negativo. Al igual que para el CEA o para la SOH se han ido estableciendo una serie de puntos de corte, a partir de los cuales se obtiene una sensibilidad y una especificidad concretas, en este estudio se han calculado cuales serían los valores basales de los índices NLR, PLR y SII en población sana. Esta población se obtuvo, como ya se ha expuesto, de una cohorte de 219 pacientes sanos de cribado de cáncer colorrectal, cumpliendo unos determinados criterios de inclusión y exclusión.

En la actualidad se dispone aún de escasos datos sobre estos puntos de corte. La mayoría de autores han realizado estimaciones de los mismos a partir de la bibliografía disponible³³. En este estudio, además de obtener el punto de corte en nuestra población, se ha realizado también un análisis para comparar sus valores en función de variables como el género y la edad:

- Al comparar los valores de los índices entre hombres y mujeres, se obtuvieron diferencias significativas para NLR y PLR, pero no para SII. Con estos datos, no podemos descartar que haya diferencias basales según el género, si bien el hecho que no se hayan encontrado diferencias con el índice SII hace interpretar con precaución estos resultados.
- Con respecto a la segmentación por edad (menores y mayores de 65 años), tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, este trabajo tiene aquí una de sus limitaciones. Al obtener los controles de una población de cribado, todos ellos tenían entre 60 y 70 años. Al observar las medianas de edad en los 2 grupos (menores y mayores de 65 años), estas fueron de 62 años y 67,5 años respectivamente, con lo cual la diferencia etaria entre estos 2 grupos es muy pequeña, contribuyendo a la dificultad de encontrar diferencias significativas en este caso. Una posible solución a esto sería ampliar el rango de edad de la población sana del estudio.

Respecto al grupo de casos con CCR, no se ha considerado hacer la segmentación en función de las variables “género” y “edad” ya que dentro de este grupo habría diversas variables que podrían actuar como factores de confusión, entre ellas, el estadio TNM. Por ejemplo, en caso de que la mediana obtenida para NLR en el grupo de hombres fuese mayor que en el grupo de mujeres con CCR, no sabríamos si esto se debería al hecho de ser hombre o bien al hecho de que en el grupo de hombres el estadio TNM fuese mayor.

6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Diseño: se trata de un estudio retrospectivo y unicéntrico, por lo que la evidencia científica es de menor calidad que si se tratase de un estudio prospectivo.
- Población:
 - Casos: los diagnósticos de CCR erróneamente codificados hicieron disminuir la n inicial del grupo de casos (de los 499 proporcionados inicialmente, finalmente 237 cumplían con los criterios de inclusión y se pudieron incluir en el estudio como casos). Por otro lado, no todos los casos tenían una analítica previa al diagnóstico, reduciéndose también así el tamaño muestral.
 - Controles: el rango de edad de este grupo se limitaba a paciente entre 60 y 70 años, al ser obtenidos del registro poblacional de cribado de CCR. No obstante, la mediana de edad respecto al grupo de casos fue muy similar, así como la proporción entre hombres y mujeres, siendo ambos grupos comparables.
- Variables: no se pudieron obtener datos de todas las variables relacionadas con el tumor. Por ejemplo, de los 237 casos, se obtuvieron datos de la variable “síntoma principal al diagnóstico” en 180 de ellos, mientras que de los 57 pacientes restantes no se pudo obtener dicha información al no encontrarse reflejada en los registros clínicos de cada paciente. El marcador CEA tampoco estaba determinado en todos los casos de CCR al diagnóstico (de los 240 casos, únicamente 162 tenían determinación de CEA válida al diagnóstico, es decir, pre-operatorio). En cuanto a la mortalidad, a pesar de revisar los registros clínicos de los pacientes, no se pudo establecer la causa exacta del fallecimiento en todos los pacientes y si ésta fue consecuencia directa del CCR o de otras patologías ajenas a éste.

7. CONCLUSIONES

- Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre casos (pacientes con CCR) y controles (pacientes sanos sin CCR) en todos los índices analíticos sanguíneos analizados (NLR, PLR, SII y SIIxCEA).
- Los valores más elevados de estos índices se han obtenido en el grupo de casos en el momento del diagnóstico, observándose valores significativamente menores en estos mismos pacientes en los meses previos al diagnóstico, y valores más inferiores aún en el grupo control de pacientes sanos sin CCR.
- Se observó asociación estadísticamente significativa entre el valor de los índices de inflamación sistémica y la variable “estadio TNM”. A medida que avanza el proceso tumoral, se observa un aumento en los niveles séricos de estos índices, obteniendo valores mayores a mayor estadio TNM. Esto refleja un balance a favor de la inflamación sistémica pro-tumoral, mostrando la progresión del cáncer y por tanto, pudiendo ser útiles como herramienta pronóstica.
- Además del “estadio TNM”, también se encontró asociación estadísticamente significativa con el “tamaño tumoral (T)” para todos los índices calculados y con la “presencia de adenopatías (N)” y la “presencia de metástasis (M)” para los índices SII y SIIxCEA.
- Se estableció el punto de corte los índices NLR, PLR y SIIxCEA en el grupo de controles sanos. No obstante, la relativa novedad y el aún escaso uso de estos índices en la práctica clínica, no permiten conocer con exactitud cuales si son los puntos de corte ideales. Las variables “género” y “edad” pueden influir en los valores de los índices, si bien hacen faltar más estudios para determinar en qué grado modifican los resultados.
- En cuanto a los parámetros de valor diagnóstico, nuestros índices analíticos sanguíneos (sobretodo SII) han obtenido una buena especificidad y valor predictivo positivo, a diferencia del método de cribado actual (SOH) que posee una elevada sensibilidad. Por ello, la realización de una SOH en primer lugar, y posteriormente la determinación analítica de nuestros índices, sería un buen método combinado de cribado, que podría ayudar a priorizar a los pacientes de mayor riesgo, que presentarían mayores puntuaciones de NLR, PLR y/o SII.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. 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: 394-424.
2. López-Abente G, Ardanaz E, Torrella-Ramos A, Mateos A, Delgado-Sanz C, Chirlaque MD, for the Colorectal Cancer Working Group. Changes in colorectal cancer incidence and mortality trends in Spain. *Ann Oncol.* 2010; 21 (supplement 3): 76-82.
3. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut.* 2017; 66: 683-691.
4. Ait Ouakrim D, Pizot C, Boniol M, Malvezzi M, Boniol M, Negri E, et al. Trends in colorectal cancer mortality in Europe: retrospective analysis of the WHO mortality database. *BMJ.* 2015; 351.
5. Bailey CE, Hu CY, You YN, Bednarski B, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, et al. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975–2010. *JAMA Surgery* 2015; 150: 17–22.
6. Dekker E, Tanis PJ, Vleugles JL, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer seminar. *Lancet* 2019; 394: 1467-80.
7. Binefa G, Rodríguez-Moranta F, Teule A, Medina-Hayas M. Colorectal cancer: from prevention to personalized medicine. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(22):6786-808.
8. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012; 487: 330–37.
9. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandalà M, Cervantes A, et al. Early colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (suppl 6): 64–72.
10. Song M, Garrett WS, Chan AT. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterology* 2015; 148: 1244–60.e16.
11. Algra AM, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 518–27.
12. Din FV, Theodoratou E, Farrington SM, Tenesa A, Barnetson RA, Cetnarskyj R, et al. Effect of aspirin and NSAIDs on risk and survival from colorectal cancer. *Gut.* 2010; 59(12):1670-9.
13. Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Aspirin, cyclooxygenase inhibition and colorectal cancer. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2014; 5(1):40-9.

14. Zorzi M, Fedeli U, Schievano E, Bovo E, Guzzinati S, Baracco S, et al. Impact on colorectal cancer mortality of screening programmes based on the faecal immunochemical test. *Gut*. 2015; 64: 784–90.
15. Crusz SM, Balkwill FR. Inflammation and cancer: advances and new agents. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015; 12: 584-596.
16. Kilincalp S, Coban S, Akinci H, Hamamci M, Karaahmet F, Coskun Y, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, mean platelet volumen as potencial biomarkers for early detection and monitoring of colorectal adenocarcinoma. *European Journal of Cancer Prevention*. 2015. 24: 328-333.
17. McAllister SS et Weinberg RA. The tumor-induced systemic environment as a critical regulator of cancer progression and metastasis. *Nat. Cell Biol*. 16, 717-727 (2014).
18. West NR, McCuaig S, Franchini F, Powrie F. Emerging cytokine networks in colorectal cancer. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 615-629
19. Shalapour S, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer: an eternal fight between good and evil. *J Clin Invest* 2015; 125: 3347-3355
20. Chen J-H, Zhai E-T, Yuan Y-J, Wu K-M, Xu J-B, Peng J-J, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2017; 23 (34): 6261-6272.
21. Kostakis I, Vaiopoulos AG, Garoufalia Z, Papavassiliou A, Kykalos S, Kouraklis G, et al. What can preoperative blood tests tell us about colorectal cancer? *Journal of the Balkan Union of Oncology*. 2018; 23:86.
22. Tan D, Fu Y, Su Q, Wang H. Prognostic role of platelet-lymphocyte ratio in colorectal cancer. *Medicine*. 2016; 95:24.
23. Huang X-Z, Chen W-J, Zhang X, Wu C-C, Zhang C-Y, Sun S-S, et al. An elevated PLR predicts poor prognosis and clinicopathological characteristics in patients with colorectal cancer: a meta-analysis. *Disease markers*. 2017.
24. Bowen RC, Little NAB, Harmer JR, Ma J, Mirabelli LG, Roller KD, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as prognostic indicator in gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8: 32171-89.
25. Gaertner F et Massberg S. Patrolling the vascular borders: platelets in immunity to infection and cancer. *Nature Reviews Immunology*. 2019.
26. Gay LJ et Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nature Reviews Cancer*. 2011; 11(2): 123-134.

27. Zhu X, Cao Y, Lu P, Kang Y, Lin Z, Hao T, et al. Evaluation of platelet indices as diagnostic biomarkers for colorectal cancer. *Scientific reports*. 2018; 8: 11814.
28. Lam M, Roszik J, Kanikarla-Marie P, Davis JS, Morris J, Kopetz S, et al. The potential role of platelets in the consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2017.
29. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ (2005). Neutrophil–lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2005; 91(3):181–184.
30. Ya X, Wenbin F, Wenfeng Y, Gang W, Ke R, Yang Z, et al. Perioperative changes of inflammation-based biomarker for predicting the prognosis in colorectal cancer patients: a retrospective analysis. *Gastroenterology Rev*. 2019; 14(4): 258-267.
31. Zhang Y-Y, Li W-Q, Li Z-F, Guo X-H, Zhou SK, Lin A, et al. Higher levels of pre-operative peripheral lymphocyte count is a favorable prognostic factor for patients with stage I and II rectal cancer. *Frontiers in Oncology*. 2019; 9:960.
32. Xia L-J, Li W, Zhai J-C, Yan C-W, Chen J-B, Yang H. Significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio and prognostic nutricional index for predicting clinical outcomes in T1-2 rectal cancer. *BMC Cancer*. 2020. 20:208.
33. Fest J, Ruiter R, Ikram MA, Voortman T, Van Eijck CHJ, Stricker BH. Reference values for white blood-cell-based inflammatory markers in the Rotterdam Study: a population-based prospective cohort study. *Scientific Reports*. 2018; 8: 10566.
34. Zhang Y, Lin S, Yang X, Wang R, Luo L. Prognostic value of pretreatment systemic immune-inflammation index in patients with gastrointestinal cancers. *J Cell Physiol*. 2019; 234: 5555–63.
35. Rossi S, Basso M, Strippoli A, Schinzari G, D'Argento E, Larocca M, et al. Are markers of systemic inflammation good prognostic indicators in colorectal cancer? *Clin Colorectal Cancer*. 2017.
36. Li X, Guo D, Chu L, Huang Y, Zhang F, Li W, et al. Potential Diagnostic Value of Combining Inflammatory Cell Ratios With Carcinoembryonic Antigen For Colorectal Cancer. *Cancer Management and Research*. 2019; 11: 9631-9640.
37. Huang Z, Wang X, Zou Q, Zhuang Z, Xie Y, Cai D, et al. High platelet-to-lymphocyte ratio predicts improved survival outcome for perioperative NSAID use in patients with rectal cancer. *International Journal of Colorectal Disease*. 2020; 35: 695-704.
38. Dogan et al. Impact of neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratio on antiEGFR and bevacizumab efficacy in metastatic colorectal cancer. *Journal of the Balkan Union of Oncology*. 2019. 24 (5): 1861-1869.

39. Li Y, Zhao Y, Feng L, Guo R. Comparison of the prognostic values of inflammation markers in patients with acute pancreatitis: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(3):e013206.
40. Yang A-P, Lui J-P, Tao W-Q, Li H-M. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *International Immunopharmacology*. July 2020; 84:106504.
41. Ciccullo A, Borhetti A, Zileri Dal Verme L, Tosoni A, Lombardi F, Garcovich M et al. Neutropil-to-lymphocyte ratio and clinical outcome in COVID-19: a report from the Italian front line. *International Journal of Antimicrobial Agents*. May 2020; 11: 106017.
42. Emir S, Aydin M, Can G, Bali I, Yildirim O, Öznur M, et al. Comparison of colorectal neoplastic polyps and adenocarcinoma with regard to NLR and PLR. *European Review for Medical Pharmacological Sciences*. October 2015; 19 (19): 3613-8.
43. Zhou W-W, Chu Y-P, An G-Y. Significant difference of neutrophil-lymphocyte ratio between colorectal cancer, adenomatous polyp and healthy people. *European Review for Medical Pharmacological Sciences*. December 2017; 23: 5386-5391.

National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 4.2018
Colon Cancer

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

Table 1. Definitions for T, N, M

Primary Tumor (T)	
T _X	Primary tumor cannot be assessed
T ₀	No evidence of primary tumor
T _{is}	Carcinoma <i>in situ</i> : intramucosal carcinoma (involvement of lamina propria with no extension through muscularis mucosae)
T ₁	Tumor invades the submucosa (through the muscularis mucosa but not into the muscularis propria)
T ₂	Tumor invades the muscularis propria
T ₃	Tumor invades through the muscularis propria into the pericolorectal tissues
T ₄	Tumor invades the visceral peritoneum or invades or adheres to adjacent organ or structure
T _{4a}	Tumor invades through the visceral peritoneum (including gross perforation of the bowel through tumor and continuous invasion of tumor through areas of inflammation to the surface of the visceral peritoneum)
T _{4b}	Tumor directly invades or is adheres to adjacent organs or structures

Table 1. Definitions for T, N, M

Distant Metastasis (M)	
M ₀	No distant metastasis by imaging, etc.; no evidence of tumor in distant sites or organs
M ₁	Metastasis to one or more distant sites or organs or peritoneal metastasis is identified
M _{1a}	Metastasis to one site or organ is identified without peritoneal metastasis
M _{1b}	Metastasis to two or more sites or organs is identified without peritoneal metastasis
M _{1c}	Metastasis to the peritoneal surface is identified alone or with other site or organ metastases

Table 2. Anatomic Stage/Prognostic Groups

	Stage 0	T _{is}	N0	M0
Stage I	T ₁ -T ₂	N0	M0	
Stage IIA	T ₃	N0	M0	
Stage IIB	T _{4a}	N0	M0	
Stage IIC	T _{4b}	N0	M0	
Stage IIIA	T ₁ -T ₂	N1/N1c	M0	
Stage IIIB	T ₃ -T _{4a}	N1/N1c	M0	
Stage IIIC	T _{4b}	N2a	M0	
Stage IV A	Any T	Any N	M1a	
Stage IV B	Any T	Any N	M1b	
Stage IV C	Any T	Any N	M1c	

Used with permission of the American College of Surgeons, Chicago, Illinois. The original source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing.

Version 4.2018, 10/19/18 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

ST-1

Table 1. Definitions for T, N, M

T	Primary Tumor	M	Distant Metastasis
TX	Primary tumor cannot be assessed	M0	No distant metastasis by imaging, etc.; no evidence of tumor in distant sites or organs
T0	No evidence of primary tumor	M1	Metastasis to one or more distant sites or organs or peritoneal metastasis is identified
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> ; intramucosal carcinoma (involvement of lamina propria with no extension through muscularis mucosae)		
T1	Tumor invades the submucosa (through the muscularis mucosae but not into the muscularis propria)	M1a	Metastasis to one site or organ is identified without peritoneal metastasis
T2	Tumor invades the muscularis propria	M1b	Metastasis to two or more sites or organs is identified without peritoneal metastasis
T3	Tumor invades through the muscularis propria into the pericolorectal tissues	M1c	Metastasis to the peritoneal surface is identified alone or with other site or organ metastases
T4	Tumor invades the visceral peritoneum or invades or adheres to adjacent organ or structure		
T4a	Tumor invades through the visceral peritoneum (including gross perforation of the bowel through tumor and continuous invasion of tumor through areas of inflammation to the surface of the visceral peritoneum)		
T4b	Tumor directly invades or is adheres to adjacent organs or structures		

N Regional Lymph Nodes

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed	Stage 0	T	N	M
N0	No regional lymph node metastasis	Stage I	T1-T2	N0	M0
N1	One to three regional lymph nodes are positive (tumor in lymph nodes measuring ≥0.2 mm), or any number of tumor deposits are present and all identifiable lymph nodes are negative	Stage II	T3	N0	M0
N1a	One regional lymph node is positive	Stage II	T4a	N0	M0
N1b	Two or three regional lymph nodes are positive	Stage II	T4b	N0	M0
N1c	No regional lymph nodes are positive, but there are tumor deposits in the subserosa, mesentery, or nonperitonealized perirectal, or perirectal/mesorectal tissues	Stage III	T1-T2	N1/N1c	M0
N2	Four or more regional lymph nodes are positive	Stage III	T1-T2	N2a	M0
N2a	Four to six regional lymph nodes are positive	Stage III	T3-T4a	N2a	M0
N2b	Seven or more regional lymph nodes are positive	Stage III	T3-T4a	N2b	M0

Table 2. AJCC Prognostic Stage Groups

	T	N	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1-T2	N0	M0
Stage II	T3	N0	M0
Stage II	T4a	N0	M0
Stage II	T4b	N0	M0
Stage IIIA	T4b	N1	M0
Stage IIIB	T1-T2	N1/N1c	M0
Stage IIIC	T1	N2a	M0
Stage IIIC	T3-T4a	N1/N1c	M0
Stage IV	T2-T3	N2a	M0
Stage IV	T3-T4a	N2b	M0
Stage IVB	T4b	N1-N2	M0
Stage IVC	Any T	Any N	M1a
Stage IVC	Any T	Any N	M1b
Stage IVC	Any T	Any N	M1c

Used with permission of the American College of Surgeons, Chicago, Illinois. The original source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing.

Version 3.2018, 08/07/18 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

ST-1