



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
SERVICIO ONCOLOGICO HOSPITALARIO DEL IVSS
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA ONCOLOGICA

**CÁNCER COLORRECTAL: ASPECTOS CLINICOPATOLÓGICOS Y SU
RELACIÓN CON EL TABAQUISMO**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en
Medicina Oncológica

Tutor: Saverio Santucci Lo Presti

Autor: Eilyn Diaz Pino

Caracas, diciembre 2016



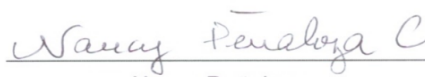
Saverio Santucci Lo Presti

Tutor



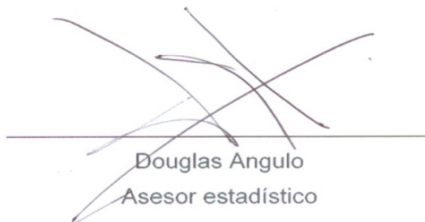
Sioly Contreras

Directora del curso



Nancy Peñaloza

Coordinadora del curso



Douglas Angulo

Asesor estadístico

ÍNDICE DE CONTENIDO

| | |
|--------------|----|
| RESUMEN | 1 |
| INTRODUCCIÓN | 2 |
| MÉTODOS | 18 |
| RESULTADOS | 20 |
| DISCUSIÓN | 22 |
| REFERENCIAS | 27 |
| ANEXOS | 30 |

CÁNCER COLORRECTAL: ASPECTOS CLINICOPATOLÓGICOS Y SU RELACIÓN CON EL TABAQUISMO

Autor: Eilyn Diaz Pino C.I. 17800586 Sexo: Femenino. E-mail: eilynbdiarpino@hotmail.com Telf: 04243174337 Dirección: [Servicio Oncológico Hospitalario de los Seguros Sociales.](#) Programa de Especialización en Medicina Oncológica

Tutor: Saverio Santucci Lo Presti C.I. 13343559. Sexo: Masculino. E-mail: dr.santucci@hotmail.com. Telf: 04143011916. Dirección: [Servicio Oncológico Hospitalario de los Seguros Sociales.](#) Especialista en Medicina Interna y Medicina Oncológica

RESUMEN

Objetivo: Relacionar los aspectos clinicopatológicos del cáncer colorrectal y el tabaquismo en los pacientes del Servicio Oncológico Hospitalario del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (SOH-IVSS) del período enero 2010 - diciembre 2015. Métodos: se clasificaron a los 296 pacientes de acuerdo al hábito tabáquico entre fumadores actuales, exfumadores y no fumadores; y se correlacionaron con las variables clinicopatológicas de la población en estudio. Resultados: el 50,3% de la población presentaba hábito tabáquico; el 66,4% de los pacientes fumadores correspondían al sexo masculino y fueron 4 años mayores que los no fumadores. Se evidenció que el 22,8% de los fumadores también presentaban consumo de alcohol asociado y que el debut clínico de obstrucción intestinal se presentó en el 31,6% de los pacientes que fumaban actualmente; siendo estas 4 variables estadísticamente significativas. Conclusión: El cáncer colorrectal presenta aspectos clinicopatológicos que se relacionan con el tabaquismo.

Palabras clave: Cáncer colorrectal, aspectos clinicopatológicos, tabaquismo.

COLORECTAL CANCER: CLINICOPATHOLOGICAL ASPECTS AND RELATION TO SMOKING

ABSTRAC

Objective: To relate the clinicopathological aspects of colorectal cancer and smoking in patients of the Hospital Oncology Service of the Venezuelan Institute of Social Security (SOH-IVSS) from January 2010 to December 2015. Methods: 296 patients were classified according to Smoking among current smokers, ex-smokers and non-smokers; correlated with clinicopathological variables of the study population. Results: 50.3% of the population had a smoking habit; 66.4% of the smokers were male and 4 years younger than the non-smokers. It was evidenced that 22.8% of smokers also presented associated alcohol consumption and that the clinical debut of intestinal obstruction was present in 31.6% of the patients who smoked today; these 4 variables being statistically significant. Conclusion: Colorectal cancer presents clinicopathological aspects that are related to smoking.

Key words: Colorectal cancer, clinicopathological aspects, smoking.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) corresponde a todos aquellos tumores ubicados en el intestino grueso, estos tumores localizarse por lo tanto, desde la valva ileocecal hasta el recto ⁽¹⁾.

Existen factores conocidos que aumentan o disminuyen el riesgo de cáncer colorrectal; algunos de estos factores son modificables y otros no. Los factores de riesgo no modificables incluyen antecedentes personales o familiares de cáncer colorrectal o de pólipos adenomatosos; así como una historia personal de enfermedad intestinal inflamatoria crónica. La Sociedad Americana del Cáncer y otras organizaciones recomiendan que algunas personas en mayor riesgo para el cáncer colorrectal debido a estas condiciones, deben comenzar las pruebas de cribado a una edad previa que el resto de la población. Los factores de riesgo modificables que se han asociado con un mayor riesgo de cáncer colorrectal en los estudios epidemiológicos incluyen la inactividad física, la obesidad, el alto consumo de carnes rojas o procesadas, el consumo de alcohol y el tabaquismo ⁽²⁾.

Planteamiento y delimitación del problema

El tabaquismo es un importante problema de salud pública. A pesar de haber pasado 40 años desde el primer documento gubernamental sobre los perjuicios que el tabaquismo ocasiona a la salud, el mismo persiste como una de las principales causas de muertes evitables en el mundo. De acuerdo con los datos de la Organización Mundial de la Salud, cinco millones de personas mueren por año como consecuencia de las enfermedades provocadas por el tabaco, lo que corresponde aproximadamente a seis muertes por segundo. Cerca de 80% de esas muertes ocurren en hombres ⁽³⁾.

El hábito tabáquico, que actualmente constituye la principal causa prevenible aislada de defunción, provoca cada año cerca de seis millones de muertes prematuras, cinco millones de ellas en consumidores o ex consumidores de tabaco y más de 600 000 en no fumadores expuestos al humo de tabaco ajeno. De persistir las tendencias actuales, el número de defunciones aumentará para 2030 a ocho millones ⁽⁴⁾.

La combustión del tabaco produce numerosos compuestos tóxicos para el genoma, incluyendo hidrocarburos aromáticos polinucleares, heterocíclicos, aminas, nitrosaminas y aminas aromáticas; sustancias que se asocian con un mayor riesgo de desarrollar cáncer en varios tejidos, incluyendo el estómago, el riñón, la vejiga, páncreas, colon y recto, órganos que no están en contacto directo con el humo del tabaco. Se han realizado numerosos ensayos controlados donde se analizan además otros factores modificables tales como actividad física, dieta y el alcohol, y la asociación entre el tabaquismo y el cáncer colorrectal persistió. Estos hallazgos tienen implicaciones para la salud pública evidentes y posible relevancia clínica con respecto a la vigilancia de la neoplasia colorrectal ⁽⁵⁾.

El cáncer colorrectal sigue siendo la segunda causa de muerte por cáncer en toda América ⁽⁶⁾. Según las últimas estadísticas publicadas por la data de Vigilancia, Epidemiología y Resultados finales (SEER, por sus siglas en inglés) se estima que los nuevos casos de cáncer colorrectal para el 2016 serán de 134.490 y las muertes estimadas serán de 49.190 personas; con una tasa de 41 por 100000 habitantes por año para la incidencia y de 15,1 muertes por 100000 habitantes por año. Aproximadamente 4,5% de los hombres y mujeres en general serán diagnosticados con cáncer colorrectal en algún momento de su vida ⁽⁷⁾.

Aunque hay pruebas convincentes de que el consumo de tabaco pueden aumentar de forma marcada el riesgo de CCR, y se encuentra de forma rutinaria en las series, este factor de riesgo típicamente no se ha estudiado como de pronóstico, pero si su asociación diferenciando según pacientes fumadores o no fumadores, con las características clínicas y patológicas ya previamente conocidas en este contexto, tales como estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico, localización del tumor, tamaño del tumor, índice de masa corporal, edad, sexo, marcadores tumorales como el antígeno carcinoembrionario (CEA, por sus siglas en inglés), mutaciones genéticas de la familia Oncogen Homólogo del Sarcoma Viral de las Ratas (RAS, por sus siglas en inglés), entre otros.

En vista de esta posible asociación, nos planteamos si, ¿existirá relación entre los aspectos clinicopatológicos del cáncer colorrectal y el tabaquismo, en los pacientes del Servicio Oncológico Hospitalario del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS) en el período de enero de 2010 a diciembre 2015?

Justificación e importancia

Existen numerosos trabajos de investigación en donde se demuestra la correlación de causalidad entre tabaquismo y el cáncer colorrectal, definiéndolo como un factor de riesgo para el desarrollo de esta neoplasia ampliamente conocido.

Sin embargo, nuestro estudio pretende explorar el impacto del tabaquismo en el cáncer colorrectal, permitiendo detectar las posibles diferencias entre los aspectos clínicos y patológicos de esta enfermedad según el hábito tabáquico de nuestra población; pudiendo describir entre fumadores y no fumadores, si el tabaquismo constituye un factor asociado a los factores pronósticos negativos.

Dicha relación se ha revisado en países asiáticos y en Norteamérica, sin embargo, hay escasos trabajos en Latinoamérica, y en todos se evidencian resultados contradictorios con muy diversas variables en estudio, siendo muy difícil generalizar entre ellos.

Ante la escasez de datos en general, y aún más en nuestro país; consideramos interesante explorar si en nuestra población pudiese existir alguna asociación en este contexto, permitiendo así generar un aporte científico y epidemiológico a la problemática del cáncer en Venezuela.

Antecedentes

Las relaciones entre el cáncer colorrectal, el consumo de cigarrillos y el consumo de alcohol fueron examinadas en el Estudio de Salud de China, una de las cohortes prospectivas más grandes basadas en la población de 63.257 hombres y mujeres chinas de mediana edad y de edad avanzada inscritas entre 1993 y 1998, a partir de los cuales se recogieron datos de referencia sobre el tabaquismo y el consumo de alcohol ⁽⁸⁾. Para el 31 de diciembre de 2004, 845 participantes de la cohorte habían desarrollado cáncer colorrectal (516 de cáncer de colon y 324 con cáncer de recto). En comparación con los no bebedores, los sujetos que bebían siete o más bebidas alcohólicas por semana tenían un aumento estadísticamente significativo, 72% en el riesgo de cáncer colorrectal razón de riesgo (HR) 1.72; 95% intervalo de confianza (IC) 1.33-2.22). El hábito de fumar se asoció con un

mayor riesgo de cáncer rectal. En comparación con los no fumadores, los CRI (95% IC) para el cáncer rectal fueron 1,43 (1,10-1,87) para fumadores ligeros y 2,64 (1,77-3,96) para los fumadores intensos. Estos datos indican que el consumo de cigarrillos y alcohol interactúan en la población china de manera aditiva en afectar el riesgo de cáncer colorrectal, siendo la exposición al tabaquismo al parecer más importante en la carcinogénesis rectal.

El impacto que generan las diferencias en la asociación entre el consumo de tabaco y el riesgo en la mortalidad específica emergieron en los análisis estratificados por las características del paciente y del tumor, en un estudio realizado con una cohorte entre 1998 y 2007 en 13 condados en el oeste del estado de Washington que fueron identificados mediante el registro de cáncer de SEER ⁽⁹⁾. No hubo incremento en la mortalidad en los que nunca habían fumado, tanto para hombres y mujeres, aunque esta asociación fue ligeramente mayor en las mujeres (HR 0,65). La mortalidad específica asociada con el tabaquismo se limitó a pacientes menores de 50 años al momento del diagnóstico ya fuese cáncer de colon proximal o distal. Con respecto a la etapa de diagnóstico, los intervalos de confianza fueron amplios, pero se sugirió una asociación ligeramente más fuerte con el consumo de tabaco en pacientes con cáncer colorrectal estadio I ó II.

Un estudio publicado en el año 2008, realizado en Roswell Park Cancer Institute (Buffalo, Nueva York) ⁽¹⁰⁾, utilizó datos recogidos de más de 40 años de ingreso de pacientes que fueron diagnosticados entre 1957 y 1997 con cáncer colorrectal histológicamente confirmado, siendo elegibles para la inclusión 3.540 personas. Los pacientes elegibles completaron un cuestionario, que involucró a tres versiones diferentes a lo largo de los años. Cada paciente fue clasificado de acuerdo a su exposición al tabaco incluido tabaquismo actual, exfumador y no fumador, además de cantidad que fuma, la edad de la iniciación del hábito de fumar y el número de años transcurridos desde dejar de fumar. Los resultados muestran un cambio significativo hacia el aumento del uso del alcohol y el tabaco a través del tiempo.

Para el tabaquismo, la mayor diferencia ajustada a la edad al momento del diagnóstico fue entre los fumadores actuales (-6,8 años, P <0,001), seguido por los ex fumadores que dejan de fumar hace menos de 5 años (-4,3 años, P <0,01),

comparados con los no fumadores; no se muestran diferencias significativas cuando se estratificó por género. También hubo una tendencia positiva para la disminución de la edad al momento del diagnóstico con la cantidad diaria fumada; los que empezaron a fumar a los 22 años de edad o más eran 2,7 años ($P < 0,01$) más jóvenes en el momento del diagnóstico, mientras que entre las edades de 17 y 21 años en el inicio del tabaquismo eran 4 años más joven al momento del diagnóstico ($p < 0,01$), y los menores de 17 años de edad en el inicio del tabaquismo fue de 4,8 años ($P < 0,01$) aún más jóvenes en comparación con sus homólogos no fumadores ($p < 0,01$ para la tendencia).

Un pequeño estudio realizado en Argentina ⁽¹¹⁾ también evaluó la edad de presentación entre fumadores y no fumadores, en 169 pacientes operados por patología colorrectal en el periodo 2004 a 2007. En dicho periodo la incidencia de pacientes tabaquistas fue del 29% (15 de 51 pacientes), que consumían en promedio 22 cigarrillos/día (rango 5–60) y cuya edad promedio era de 63.2 años (41–77) de sexo masculino su mayoría (53%). Entre los no fumadores la edad promedio fue de 69.2 años (27–90) de los cuales el 58% eran mujeres.

Una revisión exhaustiva realizada por Zisman A, et al ⁽¹²⁾; donde se identificaron 166.172 pacientes con CCR que se incluyeron en este análisis. Los tipos histológicos predominantes fueron adenocarcinoma en un 89% y adenocarcinoma mucinoso en el 11%. El 50% de los pacientes eran del sexo masculino, y se presentaron según su estadio en cero en 5,7%; uno en 22,5%, dos en 29,3%, tres en 25,3% y cuatro en 17,3%. El uso de tabaco y alcohol se asoció igualmente con una edad más temprana de inicio del CCR; con 5.2 años para el uso de alcohol, 5.2 para el uso del tabaco, y 7.8 años cuando se combinaba el uso del alcohol más el tabaco, estadísticamente significativo para todos. Además una localización distal del CCR fue más probable que ocurra en los bebedores (OR 1,192) y fumadores (OR 1,164) actuales.

Los datos sobre el historial de tabaquismo fueron capturados en un estudio con 1.045 pacientes con cáncer en etapa III de colon que recibieron terapia adyuvante ⁽¹³⁾ donde 46% nunca habían fumado; 44% eran ex-fumadores y 10% actuales fumadores. Se determinó la sobrevida libre de enfermedad según dicha asociación. Dado que los estudios publicados sugieren que la intensidad de fumar antes de los 30 años puede ser la influencia más predictiva en el desarrollo del

cáncer de colon, estudiaron el impacto de la intensidad del tabaquismo antes de los 30 años y después de 30 años de edad.

La característica basal que fue significativamente diferente entre fumadores según categorías de intensidad antes de los 30 años era el género, donde las tasas de 4-12 paquetes por año y de 12 o más paquetes por año antes de los 30 años eran el 20% y el 22% en varones y el 13% y el 7% en las mujeres, respectivamente. Así como con la intensidad global de fumar, el aumento de paquetes por año de tabaco se asoció con un peor resultado en sobrevivientes de cáncer de colon; con un hazard ratio (HR) ajustado para la supervivencia libre de enfermedad de 1,37 en comparación con ningún historial de fumar antes de los 30 años. Esta asociación sigue siendo significativa tras un nuevo ajuste de intensidad del hábito tabáquico después de 30 años de edad HR 1,41. Además los fumadores actuales tenían más probabilidades de ser hombres, tenían un índice de masa corporal (IMC) más bajo, con tumores pobremente diferenciados y con invasión más profunda en la pared intestinal en el diagnóstico (Tumor T4) que los nunca habían fumado.

El Estudio de Salud de la Mujer de Iowa (IWHs, por sus siglas en inglés) ⁽¹⁴⁾, es un estudio de cohorte poblacional de la incidencia de cáncer entre 41.836 mujeres seleccionadas al azar con edades de 55-69 años de edad al inicio del estudio (1986). Se utilizó dicho grupo poblacional para realizar un estudio a gran escala, con resultados variables con otros estudios; en este trabajo en comparación con los no fumadores, cada vez más los fumadores también informaron de un mayor consumo de alcohol y el consumo ligeramente más frecuente de los estrógenos exógenos, junto con una menor ingesta de calorías totales, grasa, carne roja, calcio, ácido fólico, la metionina, vitamina E, y sacarosa. Además, tanto el índice de masa corporal y nivel de actividad física fueron más bajos entre los nunca fumadores, mientras que la cintura a cadera fue similar entre ambos en constante y que nunca habían fumado. Entre los 12 761 nunca fumadores, 5553 (44%) fueron clasificados como fumadores actuales y 7208 (56%) fueron clasificados como ex fumadores. En los modelos de riesgo ajustados por edad, cada vez más los fumadores se han encontrado para estar en un riesgo de cáncer colorrectal moderadamente alto en general que los no fumadores (RR = 1,20; IC del 95% = 1,07 a 1,35). El ajuste para otros factores de confusión potenciales no alteró

sensiblemente la estimación global del cáncer colorrectal riesgo (RR = 1,19 IC del 95% = 1,05 a la 1,35). Las asociaciones entre otras variables relacionadas con el tabaquismo (edad de inicio, la duración total, el número medio de cigarrillos por día, paquetes-acumulativos, y el período de inducción) y el cáncer colorrectal incidental fueron muy consistentes y sugieren una relación dosis-respuesta positiva. Los análisis que se basan en sitio anatómico revelaron además que cada variable de fumar se asocia con riesgos moderadamente elevado de cáncer colorrectal proximal. Fumar más de 20 cigarrillos por día (RR = 1,71; IC del 95% = 1,24 a la 2.36) o tener más de 40 paquetes por año acumulados (RR = 1,58; IC del 95% = 1.21 a 2.8) se asociaron con los mayores riesgos de cáncer colorrectal proximal. Por el contrario, sólo la duración total y el período de inducción se asociaron marginalmente con el riesgo de cáncer colorrectal distal.

Para evaluar la hipótesis de que el fumar está ligado principalmente a un subgrupo específico de tumor de colon, se evaluaron las asociaciones entre el tabaquismo y la ocurrencia de mutaciones en los genes: *adenomatous poliposis coli* (APC), Oncogen Kirsten Homólogo del Sarcoma Viral de las Ratas (KRAS, por sus siglas en inglés) y p53, la sobreexpresión y la inestabilidad de microsatélites (MSI) en un estudio de casos y controles sobre una base poblacional holandés en carcinomas de colon esporádicos ⁽¹⁵⁾. La población del estudio consistió en 176 casos y 249 controles. La condición de fumador (fumador o no), el número de cigarrillos fumados por día (nunca, <15, 15 o más), el total años de tabaquismo (Nunca, ≤30, > 30) y los años transcurridos desde haber comenzado a fumar (nunca, ≤35, > 35) fueron todos evaluados. El consumo de cigarrillos fue significativamente diferente relacionado a la sobreexpresión de los tumores con mutaciones KRAS, APC o p53 en comparación con los tumores sin mutaciones en uno de estos genes (OR 2,5, IC 95% 1,0-5,9). Aunque fue estadísticamente no significativo, el tabaquismo positivamente más asociado con tumores que exhiben la mutación KRAS que con tumores sin mutaciones KRAS.

Estudios más recientes con respecto al estatus RAS, conocido factor predictivo en el cáncer colorrectal, también se ha revisado su asociación con el hábito tabáquico, utilizando la misma cohorte mencionada anteriormente ⁽¹⁶⁾. Se evaluó la exposición al tabaquismo, se obtuvieron 1.233 casos de CCR. Se solicitó la epidemiología molecular según el estado de mutación KRAS, determinándose por

secuenciación directa del exón 2, con resultados informativos en 507/555 de los casos (91%) con 342 mutaciones negativas y 165 mutaciones positivas. Se ajustaron modelos de regresión multivariante de Cox para estimar los riesgos relativos (RR) y 95% de intervalo de confianza (IC) para las asociaciones entre las variables de consumo de cigarrillos y los subtipos de CCR por KRAS.

El tabaquismo se asoció con un mayor riesgo de mutación negativa del gen KRAS, que se conoce como KRAS salvaje, asociándolo con la edad de inicio ($p = 0,02$), número medio de cigarrillos por día ($p = 0,01$), paquetes por año ($P = 0,05$) y el período de inducción ($P = 0,04$), con el punto más alto para las mujeres que fumaban ≥ 40 cigarrillos por día en promedio (RR = 2,38; IC del 95% = 1,25-4,51; en comparación con los no fumadores). Además el estudio sugirió que fumar cigarrillos puede ser un factor de riesgo más fuerte para los tumores KRAS salvaje situados en el colon proximal que en el colon y recto distal.

Por último, un metanálisis revisado en China ⁽¹⁷⁾, donde se realizaron búsquedas en múltiples bases de datos de diferentes países, hasta enero de 2014, identificándose 27 estudios elegibles. Todos los estudios se dividieron en seis grupos en función de las diferentes categorías de alteración molecular, que son inestabilidad de microsatélites (MSI, por sus siglas en inglés), fenotipo de metilación de las islas de CpG (CIMP, por sus siglas en inglés) y cuatro alteraciones genéticas asociadas a las vías moleculares: *adenomatous polyposis coli* (APC), KRAS, el gen supresor de tumores P53 y la mutación del gen fibrosarcoma rápidamente acelerado del tipo B (BRAF, por sus siglas en inglés). El tabaquismo mostraron una correlación significativa positiva con la mutación de p53 (exones 4 a 8), mutación BRAF (codón 600), positividad MSI, y la positividad CIMP. Sin embargo, fumar no se correlacionó positivamente con la mutación del APC y KRAS (los codones 12 y 13). Estos hallazgos sin embargo, sugieren que se plantea ampliar la exploración a las mutaciones del gen RAS expandido, por ejemplo NRAS.

Marco teórico

De los cánceres que afectan tanto a los hombres como a las mujeres, el cáncer colorrectal es la segunda causa principal de muerte por cáncer en los Estados

Unidos (9% de todas las muertes por cáncer; 694,000 personas) y el tercer cáncer más frecuente en hombres y mujeres (10% de todos los cánceres diagnosticados; 1.4 millones de personas) ⁽²⁾. En el 2012 (el año más reciente sobre el que hay datos disponibles): 134,784 personas en los Estados Unidos recibieron un diagnóstico de cáncer colorrectal, de las cuales, 70,204 eran hombres y 64,580 mujeres y 51,516 personas en los Estados Unidos murieron de cáncer colorrectal, de las cuales 26,866 eran hombres y 24,650 mujeres.

En relación a las tasas de incidencia por raza y grupo étnico; las personas de raza negra tuvieron la tasa de incidencia más alta de cáncer colorrectal, seguidas de las personas blancas, hispanas, asiáticas/nativas de las islas del Pacífico e indoamericanas/nativas de Alaska. Así también, la tasa de mortalidad por cáncer colorrectal varió según la raza y el grupo étnico. Entre los hombres, los hombres negros tenían más probabilidad de morir de cáncer colorrectal que las de cualquier otro grupo, seguidas de los hombres blancos, hispanos, asiáticos/nativos de las islas del Pacífico e indoamericanos/nativos de Alaska. Entre las mujeres, las mujeres negras tenían más probabilidad de morir de cáncer colorrectal que las de cualquier otro grupo, seguidas de las mujeres blancas, indoamericanas/nativas de Alaska, asiáticas/nativas de las islas del Pacífico e hispanas ⁽²⁾.

El riesgo de contraer cáncer colorrectal aumenta con la edad y es mayor en los hombres que en las mujeres. Por ejemplo, el 1.22% de los hombres que actualmente tienen 60 años de edad contraerán cáncer colorrectal en algún momento durante los siguientes 10 años. Esto significa que 1 o 2 de cada 100 hombres que hoy en día tienen 60 años de edad contraerán cáncer colorrectal cuando lleguen a los 70 años. Así también, las tasas de incidencia y mortalidad de cáncer colorrectal aumento con la edad. En general, el 90 % de los nuevos casos y el 94 % de las muertes se producen en personas mayores de 50 años. La tasa de incidencia de cáncer colorrectal es más de 15 veces mayor en los adultos de 50 años y mayores que en los de 20 a 49 años ⁽²⁾.

En comparación con los de raza blanca, todos los otros grupos raciales / étnicos son menos propensos a ser diagnosticados con cáncer colorrectal en una etapa temprana, cuando el tratamiento es más exitoso. Los factores que contribuyen a las disparidades en la supervivencia según la raza y el origen étnico son las

diferencias en el acceso a la detección precoz, tratamiento oportuno y de alta calidad y la atención de apoyo, además de las comorbilidades. Los estudios han encontrado que los afroamericanos son menos propensos que los pacientes de raza blanca de recibir la cirugía más apropiada, la quimioterapia adyuvante y tratamientos de radiación después de un diagnóstico de cáncer colorrectal ⁽²⁾.

El cáncer colorrectal corresponde a los tumores que pueden localizarse desde la valva ileocecal al recto, algunos trabajos han intentado agruparlos de acuerdo a su localización en tumores proximales o derechos y distales o izquierdos según su relación con el ángulo izquierdo del colon teniendo como fundamento para ello el diferente origen embriológico de estos segmentos; derivando el colon proximal del intestino primitivo medio e irrigado por la arteria mesentérica superior mientras que el colon distal deriva del intestino primitivo posterior y es irrigado por la arteria mesentérica inferior; también son agrupados en tumores de colon ascendente, transverso, descendente, sigmoides y recto. Un punto importante, es la dificultad que existe para definir la ubicación tumoral a nivel de rectosigmoides, pues no existe una clara delimitación anatómica que permita con seguridad determinar la localización, aceptándose convencionalmente hoy en día como recto a los 15 cm proximales desde el margen anal. La importancia en definir si el cáncer es de colon o recto radica en el distinto comportamiento pronóstico descrito en numerosas series; diferencias que se explicarían por la mayor tasa de recidiva local de los tumores de recto; condición determinada entre otros factores por el estadio tumoral, localización y experiencia del equipo quirúrgico ⁽¹⁾.

Además de la localización, el análisis de la pieza operatoria permite identificar otras variables morfológicas de estos tumores como es la forma tumoral; se han descrito lesiones anulares y estenosantes más frecuentemente en el colon izquierdo a diferencia de los tumores polipoideos observados en el colon derecho. Así también el mayor tamaño descrito para cánceres de localización cecal, producto de su crecimiento exofítico, siendo ellos generalmente diagnosticados en estadios avanzados y en ocasiones pesquisados clínicamente por la presencia de una masa palpable en fosa iliaca derecha durante el examen abdominal; por el contrario tumores de colon izquierdo al ser lesiones estenosantes dan

sintomatología obstructiva intestinal lo que motiva su estudio y en un porcentaje no menor su primera manifestación corresponde a una obstrucción intestinal ⁽¹¹⁾ .

Desde el punto de vista histológico, la Organización Mundial de la Salud considera las siguientes variantes histológicas para carcinomas de colon y recto: adenocarcinoma, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma de células en anillo de sello, carcinoma de células pequeñas, carcinoma medular, carcinoma indiferenciado y carcinoma neuroendocrino; siendo más frecuente el adenocarcinoma y clasificándose estos a su vez de acuerdo al grado de diferenciación en tumores bien, moderado o poco diferenciados ⁽⁴⁾ .

Un elemento morfológico pronóstico importante en este grupo de pacientes es el nivel de infiltración tumoral en la pared intestinal, utilizándose para ello el estadio propuesto por el Comité Conjunto sobre el Cáncer (AJCC, por sus siglas en inglés), el cual considera para su estadificación el nivel de invasión tumoral ya sea en túnica mucosa, submucosa, muscular propia, subserosa o serosa. Cabe mencionar la ausencia de túnica serosa a nivel rectal, por lo que estos tumores infiltran directamente en el tejido adiposo perirrectal o adventicial ⁽¹⁸⁾ .

La Sociedad Americana del Cáncer refiere que fumar es un factor de riesgo para el cáncer de colon y recto y otros órganos, y aumenta las probabilidades que tiene una persona de contraer pólipos o cáncer colorrectal. También especifica que los fumadores tienen una probabilidad de 30 a 40% mayor que los no fumadores de fallecer de cáncer colorrectal. El hábito de fumar puede ser la causa de aproximadamente un 12% de los tumores colorrectales fatales en los Estados Unidos ⁽⁶⁾ . En Venezuela hay aproximadamente 6 millones de fumadores y mueren alrededor de 16000 personas por año. La edad promedio en que se comienza a fumar en nuestro país es entre 13 y 14 años. El 21,5% de la población de entre 18 y 65 años fuma, siendo 28,9% de la población masculina y el 14,4% de la población femenina. Datos que se asemejan al resto de las estadísticas en América Latina ⁽¹⁹⁾ .

Fumar en la actualidad está asociado con la inactividad física, un mayor consumo de alcohol y menor el consumo de frutas, verduras y fibra, todos son factores que se sabe o se sospecha que aumentan el riesgo de cáncer colorrectal. Además, el fumar está asociado con una menor utilización de los procedimientos de cribado

que se pueden utilizar para identificar y dar lugar a la eliminación de las lesiones precancerosas antes de la transformación maligna. Varios estudios se han limitado por su incapacidad para controlar de forma simultánea para todos factores de riesgo conocidos o supuestos para el cáncer colorrectal así como de cribado. Una hipótesis sobre la relación entre el fumar cigarrillos y el cáncer colorrectal, propuesto por primera vez por Giovannucci ⁽⁵⁾, es que el fumar puede afectar una etapa temprana en el desarrollo de cáncer colorrectal, y que varias décadas de seguimiento pueden ser necesarios para observar el cambio resultante en la incidencia de cáncer. Si esta hipótesis es cierta, entonces grandes estudios prospectivos donde hombres y mujeres que comenzaron a fumar a finales del siglo 20 sólo se han convertido verdaderamente informativos durante los últimos 10 a 15 años ⁽²⁰⁾.

Un metanálisis realizado con una gran cohorte prospectivo en el que los individuos había iniciado fumar un promedio de 44 años antes a la inscripción ⁽²¹⁾, examinó la asociación entre el tabaquismo y el riesgo de cáncer colorrectal incidental basándose en información a nivel individual en el consumo de tabaco, la duración, la intensidad, el tiempo desde el cese, y la edad de cese, con ajuste para 13 covariables que podría confundir la relación, entre ellas otros aspectos del estilo de vida. Con un hallazgo principal de este gran estudio es que el hábito de fumar a largo plazo se asocia con un mayor riesgo de cáncer colorrectal, incluso después de ajustar por múltiples covariables sabe que afectan el riesgo. El riesgo asociado era mayor para los hombres y para los cánceres rectales. La asociación del consumo de tabaco y el riesgo de CCR parecían ser relacionado con la dosis ⁽²¹⁾.

Aunque los estudios sobre los factores de riesgo del CCR se han centrado en los factores de consumo de tabaco y alcohol, también se ha evaluado la talla y el peso, en parte porque reflejan el balance entre el ingreso y el gasto de energía en diversos períodos de la vida. El exceso de peso hace mucho tiempo que es considerado como un factor de riesgo para muchos tumores hormonodependientes (y algunos no dependientes de hormonas también) y parece tener un papel en CCR. Así, la obesidad abdominal (tipo androide) es un indicador más fiable en el CCR, de forma que si todos los hombres pudieran reducir su Índice de Masa Corporal (IMC) por debajo de 25 se evitarían alrededor

de un 9% de todos los CCR en hombres y si todas las mujeres redujeran su índice cintura-cadera por debajo de 0,82 se podrían evitar un 19% de todos los CCR femeninos ⁽²²⁾.

Gran cantidad de datos epidemiológicos recogidos durante la pasada década tratan de explicar la relación con la obesidad, indicando que el riesgo de cáncer de colon es elevado en aquellos con síndrome metabólico. Los mecanismos que subyacen a esta asociación son desconocidos, pero puede implicar la influencia de la hiperinsulinemia en la biodisponibilidad de las concentraciones del factor de crecimiento derivado de la insulina, conocido promotor de las vías alternas de señalización del cáncer ⁽²³⁾.

Con respecto a los factores pronósticos asociados al tumor propiamente dicho y a la presentación de la sintomatología, se han evaluado diferentes características y variables; destacando que la edad menor de 40 años, el tamaño del tumor primario T3 ⁽¹⁸⁾ y la ausencia de metástasis a distancia fueron los factores pronósticos más importantes en pacientes con cáncer de colon obstructivo y el tamaño tumoral, el tipo histológico y la intención de la cirugía fueron los factores pronósticos resaltantes en pacientes con cáncer colorrectal no obstructivo. La supervivencia a los 60 meses de los pacientes con cáncer colorrectal no obstructivo y obstructivo que tuvieron cirugía con intención curativa fue de 65.5% y de 20% respectivamente, marcando una enorme diferencia de acuerdo a la sintomatología de la presentación ⁽²⁴⁾.

El antígeno carcinoembrionario (CEA) conocido marcador tumoral es normalmente producido durante el desarrollo fetal, su producción termina antes del nacimiento y en adultos sanos no se encuentran valores elevados. El CEA puede estar elevado en pacientes portadores de algunos tipos de cánceres, principalmente el colorrectal. Su utilidad ha sido tema frecuente de debate, y en general uno de los principales usos es en el seguimiento postoperatorio para evaluar recurrencia y/o metástasis. Sin embargo, también es factor pronóstico cuando se determina de forma preoperatoria, al asociarse con mayor riesgo de metástasis en los pacientes con cáncer colorrectal. La especificidad del CEA mayor a 25 ng/ml para el riesgo de metástasis fue de 88%, mientras que los pacientes con cáncer colorrectal que presentan un CEA preoperatorio menor a 5 ng/ml tendrán un 15% de probabilidad de presentar metástasis. En general los

valores del CEA orientan a un mayor o menor riesgo de metástasis, pero esto debe ser correlacionado con la clínica y otros exámenes complementarios ⁽²⁵⁾.

En relación a las bases moleculares, la carcinogénesis del cáncer colorrectal es un proceso de múltiples etapas, caracterizado por una gran inestabilidad genómica que permite la acumulación de mutaciones en protooncogenes y genes supresores de tumores, alteración en la expresión de genes y producción de proteínas no funcionales, que les confieren a las células ventajas de proliferación y aumento de la supervivencia. La inestabilidad genómica del CCR se produce por diferentes vías; la primera de ellas se denomina supresora o tradicional, que involucra la inactivación de los genes APC y TP53, la activación constitutiva del gen K-RAS y, también, mutaciones en otros genes. La segunda se conoce como la vía mutadora y se relaciona con mutaciones en los genes del sistema de reparación de bases mal apareadas (mismatch repair genes), principalmente los genes MLH1 y MSH2, que inducen la inestabilidad microsatelital (MSI, por la sigla en inglés de microsatellite instability), por la expansión de secuencias cortas de nucleótidos repetidos. Otra vía relacionada con el CCR es la epigenética que se caracteriza por la metilación de los promotores de diversos genes y que conduce a la inactivación de la expresión génica ⁽²⁶⁾.

Específicamente, el CCR tiene una gran heterogeneidad genética, presenta alteraciones moleculares diferentes, lo que ha permitido la identificación de varias vías genéticas para su desarrollo. La más común es la inestabilidad cromosómica o CIN (por la sigla en inglés de chromosome instability), caracterizada por la acumulación de anomalías cromosómicas (numéricas y estructurales). El otro tipo de inestabilidad es la microsatelital o MSI que se origina por un error en el sistema de reparación de bases mal apareadas, lo que genera la expansión de secuencias cortas en tándem y un aumento en el número de mutaciones. Además, existe una forma de inestabilidad caracterizada por cambios epigenéticos en el ADN, que inactivan la expresión génica por la metilación de los promotores de determinados genes o por cambios en el patrón de metilación de proteínas como las histonas ⁽²⁶⁾.

En particular, el protooncogén K-RAS posee seis exones; el exón 1 no codifica y los exones 4, 5 y 6 presentan corte y empalme (splicing) alternativo, lo que origina diferentes variantes de la proteína K-RAS. K-RAS pertenece a la familia de genes

RAS, que codifican para tres proteínas: H-RAS, N-RAS y K-RAS de 21 kD (p21RAS), las cuales tienen una actividad GTP-asa. K-RAS es una proteína G que actúa como interruptor molecular y permite la transducción de señales del exterior hacia el interior de la célula. Esta proteína actúa de forma cíclica desde un estado de unión a GDP, en el que se encuentra inactiva, hacia un estado activo en el que se une a GTP, en respuesta a la estimulación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por la sigla en inglés de epidermal growth factor receptor), el cual promueve el funcionamiento de los factores de intercambio de guanina (GEF, por la sigla en inglés de guanine exchange factor) y posteriormente la activación de K-RAS. La estimulación de las proteínas RAS inicia una cascada de señalización, que modifica la expresión de múltiples genes encargados de la regulación del ciclo celular, la apoptosis, la migración, el crecimiento, la quimiotaxis y la diferenciación celular. La regulación de la actividad de RAS está determinada por su actividad GTP-asa intrínseca, mediada por las proteínas potenciadoras de la actividad GTP-asa (GAP) ⁽¹⁷⁾.

Las mutaciones puntuales más frecuentes ocurren en los codones 12, 13, y, con menor frecuencia, en el codón 61, lo que puede ocasionarle pérdida de su actividad GTP-asa y, de esta forma, la proteína se expresa de manera constitutiva ⁽¹⁶⁾. Estas mutaciones afectan la vía de señalización RAS-RAF-MAPK y permiten la estimulación de la vía de señalización RAS-MAPK independiente de la regulación del EGFR, lo que a su vez promueve el crecimiento, la proliferación y la supervivencia celulares. Además, en esta cascada de señalización dirigida por K-RAS también está involucrado B-RAF; esta es otra vía para la activación de las MAPK quinasas en el desarrollo del CCR ^(16,26).

Las mutaciones puntuales en el gen K-RAS ocurren en un 98% en los codones 12 y 13; las mutaciones en estos codones generalmente se relacionan con un mal pronóstico en los pacientes y se asocian con resistencia a la terapia anti-EGFR ^(16,17, 27). También se informan mutaciones en los codones 61 y 146 en una proporción menor del 10% ⁽³⁰⁾. Igualmente, se informan mutaciones con una baja frecuencia en otros codones como 10, 11, 15, 18 y 22, pero su importancia biológica aún no está bien establecida ⁽²⁶⁾.

La relación entre el tabaquismo y las características moleculares del tumor en el CCR también pueden tener implicaciones pronósticas en la medida en que se

asocian con la supervivencia. Hasta la fecha, los relativamente pocos estudios que han evaluado la relación entre el tabaquismo y la supervivencia después de la CRC diagnóstico han arrojado resultados inconsistentes en este sentido. En la mayoría, esta asociación adversa se limita a pacientes con enfermedad de MSI-H, lo que podría sugerir que el fumar tiene un impacto adverso en la respuesta al tratamiento y promueve la progresión tumoral a través de vías específicas a MSI-H; sin embargo, generalmente se encontró que la sobrevida libre de enfermedad (DFS, por sus siglas en inglés) eran significativamente más cortas, que en los pacientes que nunca habían fumado. Esta asociación adversa con el tabaquismo difería según las características del tumor. En particular, no había evidencia de una interacción significativa en la asociación entre el tabaquismo y DFS por el estado de mutación BRAF, también había sugerente evidencia de interacción por el estado de mutación KRAS, determinado por Reacción de Cadena Polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) y secuenciación capilar (método evaluación molecular más utilizado en la actualidad); por lo que el tabaquismo fue más fuertemente asociado negativamente con DFS en pacientes con KRAS mutado enfermedad ⁽²⁷⁾.

Objetivo general

Relacionar los aspectos clinicopatológicos del cáncer colorrectal y el tabaquismo en los pacientes del Servicio Oncológico Hospitalario del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (SOH-IVSS) del período enero 2010- diciembre 2015.

Objetivos específicos

1. Caracterizar las variables clinicopatológicas de la población en estudio de acuerdo al hábito tabáquico: fumadores o no fumadores.
2. Estratificar las mutaciones del gen KRAS y NRAS en los pacientes con cáncer colorrectal y hábito tabáquico.
3. Clasificar a los pacientes fumadores de acuerdo a la intensidad del hábito tabáquico según paquetes por año.
4. Comparar los indicadores clínicopatológicos del cáncer colorrectal y el tabaquismo en los pacientes del Servicio Oncológico Hospitalario del

Instituto Venezolano de los Seguros Sociales del período enero 2010-diciembre 2015.

Aspectos Éticos

En el trabajo de investigación no se realizaron procedimientos invasivos o contra la ética médica; sino, recolección de datos a través de historia clínica, cuyos resultados pretenden aportar conocimiento para la ciencia médica, respetando el principio de confidencialidad de cada paciente.

MÉTODOS

Tipo de Estudio

El estudio es descriptivo, correlacional, retrospectivo y de corte transversal.

Población y muestra

La población está constituida por pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal, con confirmación histológica mediante biopsia, de ambos géneros, mayores de 18 años, que acudieron al Servicio Oncológico Hospitalario del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (SOH-IVSS) durante el período comprendido entre enero de 2010 hasta diciembre de 2015.

La selección de la muestra se realizó por muestreo no probabilístico, intencional, y se incluyeron 296 sujetos con diagnóstico de cáncer colorrectal durante el período de estudio planteado que reunieron los criterios de inclusión y exclusión, que se describen a continuación.

Criterios de inclusión

- Pacientes atendidos en el Servicio Oncológico Hospitalario del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, con historia clínica realizada por el SOH-IVSS.
- Mayores de 18 años
- Ambos géneros
- Con diagnóstico confirmado por biopsia de cáncer colorrectal.
- Con o sin indicación de tratamiento sistémico.

Criterios de exclusión

- Menores de 18 años
- Patología benigna colorrectal
- Asociación de neoplasias extracolónicas
- Histología neuroendocrina del cáncer colorrectal.

Procedimientos

Se dispuso de un instrumento de recolección de datos de los pacientes con cáncer colorrectal, que fueron atendidos en el Servicio Oncológico Hospitalario del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales en el periodo enero 2010 y diciembre 2015, se verificó el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión. Una vez seleccionadas las historias clínicas, se realizó una revisión exhaustiva de los documentos de la historia clínica con base a las variables en estudio, que incluyen datos sobre el paciente, estadificación, características de la biopsia y del perfil molecular, además del hábito tabáquico y alcohólico.

Tratamiento estadístico aplicado

Se calculó la media y la desviación estándar de las variables de escala continua; en el caso de las variables de escala discreta, se calculó su mediana e identificó valor mínimo y máximo. A las variables nominales, se les calculó sus frecuencias y porcentajes. Los cálculos de las diferencias de medias entre grupos de pacientes según su hábito tabáquico, se realizó con la prueba análisis de varianza de una vía. En el caso de las variables nominales, se usó la prueba chi-cuadrado de Pearson. Se consideró un valor estadísticamente significativo si $p < 0,05$. Los datos fueron analizados con JMP-SAS versión 12.

Recursos humanos y materiales

En la investigación se contó con el apoyo del equipo de trabajo de archivo, que labora en el Servicio Hospitalario del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, para proveer las historias requeridas y así obtener los datos para recolección de los pacientes atendidos, en el periodo delimitado de la investigación. A su vez se requirió de material tipo hojas papel bond dos resmas, y bolígrafos en número de dos.

RESULTADOS

En el presente trabajo de investigación se evaluaron 296 pacientes en total; en general según género correspondieron a 54,1% del sexo masculino y 45,9% del sexo femenino (Gráfico 1). Los grupos etarios se distribuyeron en su gran mayoría (76,3%) entre los mayores de 51 años (Gráfico 2). Las comorbilidades más frecuentemente asociadas fueron en su amplia mayoría la hipertensión arterial, seguida de la diabetes mellitus en un discreto porcentaje (Tabla 1).

Al realizar la distinción por hábito tabáquico en la población se evidenció que el 49,7% de los pacientes eran no fumadores, mientras que la mitad restante si presentaban hábito tabáquico, dividiéndose entre fumadores actuales en un 12,8% y exfumadores en 37,5% (Gráfico 3).

La edad al diagnóstico de los pacientes fumadores (fumador actual + exfumador) fue de 62 años, mientras que la de los no fumadores correspondía a 58 años; con una $p=0.005$; marcando una diferencia estadísticamente significativa. Así como también, el género en el grupo de fumadores estaba compuesto en su mayoría por pacientes del sexo masculino, en contraposición con el grupo de no fumadores con mayoría del sexo femenino ($p=0,001$) (Tabla 2).

Las características del hábito tabáquico en esta población fueron estudiadas evidenciando que la edad de inicio del mismo era alrededor de los 21 años de edad y abandonaban el tabaquismo aproximadamente a los 45 años de edad. En relación a la intensidad del hábito tabáquico, medida por el consumo de paquetes/año, la mayoría de los pacientes consumían o consumieron la intensidad ligera que se corresponde entre 0,1-10 paquetes por año (Tabla 2).

Los pacientes fumadores presentaban asociado consumo de alcohol con $p=0,026$ estadísticamente significativa, sin embargo de acuerdo a la intensidad no pudo correlacionarse positivamente, sólo mostrando una tendencia entre los que lo consumían durante los fines de semana o regularmente en un porcentaje de 58,9% (tabla 2).

En relación al Índice de Masa Corporal cabe destacar que aunque no resultó ser estadísticamente significativo para todos los grupos, se observa que los pacientes que fumaban actualmente presentaban mayor porcentaje las categorías de bajo peso y normopeso (69,7%) mientras que los grupos de no fumadores y

exfumadores se distribuían mayormente en las categorías de normopeso, sobrepeso y obesidad (Tabla 3).

La mayoría de los pacientes en ambos grupos presentaron el marcador del antígeno Carcinoembrionario al momento de su diagnóstico en ≤ 5 ng/ml (Tabla 4). La histología más frecuentemente encontrada en todos los grupos fue la de Adenocarcinoma no especificado, seguido de la histología mucinosa. En particular el factor pronóstico de debut clínico de obstrucción se observó en los pacientes fumadores actuales en un 31,6% con una $p=0,030$ estadísticamente significativa (Tabla 5).

Las tres localizaciones más frecuentes en ambos grupos fueron colon ascendente, colon sigmoideas y recto bajo; con una distribución homogénea según el hábito tabáquico. Además el estadio III o localmente avanzado fue el más frecuente para ambos grupos, con un porcentaje similar entre fumadores y no fumadores para el estadio IV o enfermedad metastásica (Tabla 6).

Se determinó el estatus mutacional de la familia RAS en 84 pacientes (28% del total de la población), se realizó la determinación del KRAS + NRAS en 18 pacientes y sólo del oncogen KRAS en 66 pacientes. Obteniéndose en su mayoría el estatus mutacional salvaje y sólo el oncogen KRAS mutado en 14,3% y NRAS en un 11,1% (Gráfico 4). En cuanto al comportamiento del estatus mutacional por hábito tabáquico no se observó diferencia entre ambos grupos, evidenciándose además que las mutaciones del oncogen KRAS estuvieron equitativamente distribuidas en los codones 12 y 13 (Tabla 7).

La presencia o no de metástasis al momento del diagnóstico no se correlacionó con el hábito tabáquico y la distribución de las localizaciones principales de metástasis estuvo comprendida entre hígado en su mayoría con 17,6%, seguido por diseminación a peritoneo y a pulmón (Gráfico 5).

DISCUSIÓN

El cáncer colorrectal comprende múltiples factores que influyen notablemente en la complejidad de esta patología, dentro de ellos los hábitos psicobiológicos constituyen un papel fundamental; el propósito de relacionar el impacto del tabaquismo en esta población de pacientes conlleva que traslademos la gran cantidad de variables clinicopatológicas que nos pueden ayudar a su entendimiento.

El cáncer colorrectal a nivel mundial ocupa el tercer lugar en frecuencia tanto en hombres como en mujeres en general ⁽²⁾. Sin embargo, al discriminar en los estudios de acuerdo al hábito tabáquico la mayoría describe que los pacientes que fumaban tenían mayores probabilidades de ser del sexo masculino ⁽¹¹⁻¹³⁾, tal como se demuestra en nuestra investigación. Las implicaciones por sexo del tabaquismo en América Latina fueron evaluadas en el Proyecto PLATINO ⁽³⁾, generando consistencia a los datos obtenidos en este trabajo.

En relación a la edad, la tasa de incidencia del CCR se relaciona con el envejecimiento de la población, marcando la quinta y sexta década de la vida como las edades más frecuentes para el diagnóstico ⁽²⁾, en nuestro estudio se observó que si bien los pacientes diagnosticados correspondían a este grupo etario, no se correlacionaba con la premisa evaluada en cohortes internacionales de numerosos pacientes ⁽⁹⁻¹²⁾, donde la característica principal era la menor edad al momento del diagnóstico, describiendo así al tabaquismo como factor de mal pronóstico si estaba presente en estos grupos.

En nuestra investigación el grupo de los no fumadores era 4 años menor al grupo de los fumadores. Sin embargo, tal como describimos anteriormente, la variable del tabaquismo presenta una serie de mediciones tales como intensidad del hábito tabáquico, evaluada no sólo por la medida de paquetes por año, sino también en conjunto a la edad de inicio y el período de inducción donde al parecer y tal como lo demuestran distintas publicaciones ⁽¹³⁻¹⁵⁾, estos últimos detalles son más consistentes y sustentan una relación dosis-respuesta positiva. Marcan características basales tales como intensidad del hábito tabáquico antes de los 30 años, más de 20 cigarrillos por día o más de 40 paquetes años como factores determinantes en el impacto del tabaquismo en el cáncer colorrectal y

comparando con nuestra población la mayoría de los pacientes en estudio eran fumadores ligeros (<10 paquetes por año).

El consumo de alcohol fue una de las variables en estudio que también marcó una diferencia entre ambos grupos de acuerdo al hábito tabáquico, tal como se expone en distintas publicaciones ^(8, 10, 12), donde se expresa que si bien el tabaquismo puede ejercer el impacto en el cáncer colorrectal por sí sólo, se plantea que el consumo de alcohol pueden ir al unísono en ésta patología, y podría estudiarse como valor pronóstico agregado en los pacientes con cáncer colorrectal.

La obesidad y el cáncer colorrectal están implicados desde el punto de vista molecular por distintas vías de señalización y se ha evaluado dicha implicación ^(22,23), para explicar los mecanismos que subyacen dicha asociación con el peso corporal. De hecho, en los pacientes no fumadores y en los exfumadores, que son en realidad, la gran mayoría en estudio, se demuestra que alrededor de la mitad de los pacientes se encuentran compartiendo las categorías de sobrepeso y obesidad. Contrario a lo observado en los fumadores actuales donde más de los dos tercios de los pacientes eran normopeso o bajo peso, en concordancia con evaluaciones realizadas previamente ^(13,14), donde el estatus proinflamatorio que es característica basal de los pacientes donde persiste el hábito tabáquico parece explicar el desgaste orgánico en este grupo en particular.

Para los grupos por histología el comportamiento fue bastante similar a lo observado en las revisiones exhaustivas ⁽¹²⁾; siendo el adenocarcinoma no especificado su principal exponente en más de 80% para todos los grupos. En relación al debut clínico por obstrucción intestinal, un factor de mal pronóstico debido a que las implicaciones de una cirugía no planificada en un escenario tan complejo como el cáncer, siendo más relacionado a tumores de colon distal o recto, con gran invasión o mayor tamaño tumoral, poco diferenciados o de histología mucinosa ^(18, 24), donde la intervención de emergencia reduce significativamente las posibilidades de resolución quirúrgica curativa; encontrándose dicho patrón con marcada diferencia en los pacientes que fumaban actualmente. Estas características son similares a lo expuesto previamente ⁽¹³⁾, relacionándolo con las citoquinas proinflamatorias que promueven la aparición de este indicador clínico.

La localización anatómica del tumor no pareció seguir el patrón establecido en distintas publicaciones (8, 9, 12,14), donde el comportamiento dictaba que los fumadores estaban más relacionados con tumores en colon distal o recto. El hallazgo en nuestra investigación se vinculó a que ambos grupos parecían ser lo suficientemente homogéneos, hasta para mostrar en común las localizaciones más frecuentes descritas en general (1). Así también en los estadios de la enfermedad se observó bastante paridad entre ambos grupos, llamando la atención que en la población en estudio el mayor porcentaje se encontraba en estadios III y IV, estadios avanzados con menor posibilidad de cura y menor sobrevida respectivamente, que parece esbozar la situación actual en nuestro país donde los pacientes se diagnostican en etapas tardías. En contraposición a lo estudiado en otras series (12), donde la distribución en estadios I y II parece ser preponderante.

Por último, al evaluar el estatus mutacional del oncogen RAS, factor conocido predictivo en el tratamiento de los pacientes metastásicos, nos percatamos de la determinación limitada en número de pacientes sometidos a esta prueba molecular, no permitió definir si el mismo estaría asociado a un determinado grupo según hábito tabáquico (15-17, 27) y es que usualmente de rutina en nuestra institución sólo se podía obtener en los pacientes con enfermedad metastásica, ya que dependía del patrocinio externo por su elevado costo. Sin embargo las pautas sugieren su realización en todos los pacientes con mayor énfasis en aquellos de alto riesgo, que corresponden según esta investigación a la gran mayoría. Idealmente se debe realizar el RAS expandido y además se recomendaría fervientemente iniciar la categorización molecular más amplia, agregando tanto la determinación de BRAF y sin duda alguna la evaluación de la presencia o no de inestabilidad microsatelital, también relacionados de manera positiva con el hábito tabáquico, a fin de obtener información precisa en los pacientes de nuestras instituciones que conllevarían a la evaluación adecuada del pronóstico y del tratamiento.

En conclusión, el impacto del tabaquismo en el cáncer colorrectal en nuestra población de estudio está relacionado potencialmente a factores clinicopatológicos tales como el género, edad, consumo asociado de alcohol y al debut clínico de obstrucción intestinal. Y las características que parecen tener

mayor importancia en este fenómeno son que el paciente presente aún el hábito tabáquico al momento del diagnóstico; ya que también se evidencia cierta tendencia a influenciar factores tales como el índice de masa corporal. La variable de intensidad del consumo, quizás representa un cambio sustancial en el comportamiento de esta población en particular, y podría plantearse realizar investigaciones futuras marcando esta diferencia, así como también la correlación del tabaquismo en la sobrevida de los pacientes con cáncer colorrectal.

AGRADECIMIENTO

Debo expresar mi más grato reconocimiento a todo el personal del Servicio de Archivo e Historias Médicas del Servicio Oncológico Hospitalario de los Seguros Sociales, por su ardua labor durante el proceso de recolección de datos de esta investigación, facilitando este proyecto en un ambiente de compañerismo y apoyo.

REFERENCIAS



1. Tapia E, Roa S, Manterola D, Bellolio J. Cáncer de colon y recto: descripción morfológica y clínica de 322 casos. *Int. J. Morphol* 2010; 28(2):393-398.
2. Grupo de Trabajo sobre Estadísticas de Cáncer de los EE. UU. *Estadísticas de cáncer en los Estados Unidos. Informe electrónico sobre incidencia y mortalidad 1999–2012*. Atlanta (GA): Departamento de Salud y Servicios Humanos, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades e Instituto Nacional del Cáncer; 2015. <http://www.cdc.gov/uscs> (último acceso 15 de Junio de 2016).
3. Hallal P. Tabaquismo. En: Meneses A (ed.) *Proyecto latinoamericano de investigación en obstrucción pulmonar: PLATINO*. Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT); 2006. 79-92.
4. Organización Mundial de la Salud. You hear about tobacco control and the WHO FCTC, but what are they? <http://www.who.int/features/qa/09/es/> (último acceso 15 de Junio de 2016).
5. Giovannucci E. An Updated Review of the Epidemiological Evidence that Cigarette Smoking Increases Risk of Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2013. Vol. 10, 725–773.
6. American Cancer Society. *Colorectal Cancer Facts & Figures 2011-2013*. Atlanta: American Cancer Society, 2011 <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-028312.pdf> (último acceso 15 de Junio de 2016).
7. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016 (último acceso 15 de Junio de 2016).

8. Tsong W, Koh W, Yuan J, Wang W, Sun C, Yu W. Cigarettes and alcohol in relation to colorectal cancer: the Singapore Chinese Health Study. *British Journal of Cancer* 2007; 96: 821 – 827.
9. Phipps A, Baron J, Newcomb P. Prediagnostic Smoking History, Alcohol Consumption, and Colorectal Cancer Survival. *Cancer* 2011; 1: 4948-4957.
10. Peppone L. Colorectal cancer occurs earlier in those exposed to tobacco smoke: implications for screening. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2008; 134(7): 743–751.
11. Amarillo H, Fourcans S, Katsini R, Manson R. Tabaquismo y cáncer colorrectal. *Revista Mexicana de Coloproctología* 2008; 14(2): 57-62.
12. Zisman AL, Nickolov MA, Brand RE, Gorchow A, Roy HK. Associations between the age at diagnosis and location of colorectal cancer and the use of alcohol and tobacco. *Arch Intern Med* 2006; 166: 629-634.
13. McCleary N, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz L. Impact of smoking on patients with stage III colon cancer: Results from CALGB 89803. *Cancer.* 2010; 116(4): 957–966.
14. Limsui D, Vierkant R, Tillmans L, Wang A, et al. Cigarette smoking and colorectal cancer risk by molecularly defined subtypes. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:1012–102.
15. Diergaarde B, Vrieling A, Kraats A, Muijen G, et al. Cigarette smoking and genetic alterations in sporadic colon carcinomas. *Carcinogenesis* 2003; 24(3): 565–571.
16. Samadder NJ, Vierkant R, Tillmans L, Wang A. Cigarette smoking and colorectal cancer risk by *KRAS* mutation status among older women. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107(5): 782–789.
17. Chen K, Xia G, Zhang C, Sun Y. Correlation between smoking history and molecular pathways in sporadic colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(3):3241-3257.
18. Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG (eds.) American Joint Committee on Cancer. *Cancer Staging Manual.* (7ma ed.); 2010.

19. Organización Mundial de la Salud. Tobacco agriculture and trade of Republic Bolivarian of Venezuela. <http://www.who.int/tobacco/country-fact-sheets/ven.pdf?ua=1> (último acceso 15 de Junio de 2016).
20. Lindsay M, Hannan E, Thun M. The association between cigarette smoking and risk of colorectal cancer in a large prospective cohort from the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18(12).
21. Tsoi K, Pau C, Wu W, Chan F, Griffiths S. Cigarette smoking and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Clinical Gastroenterology And Hepatology.* 2009; 7:682–688.
22. Casimiro C. Factores etiopatogénicos en el cáncer colorrectal. Aspectos nutricionales y de estilo de vida (segunda de dos partes). *Nutr. Hosp.* 2002; XVII(3): 128-138.
23. Giovannucci E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: a review. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(suppl):836S– 42S.
24. Torres N, Fermín E, Díaz J, Burgos O. Factores pronósticos de sobrevida en cáncer colorrectal resecable obstructivo y no obstructivo. *Rev. Gastroenterol.Perú.* 2006; 26:363-372.
25. López J, Hornig A, Molt F, Mariángel P, Avendaño R. Antígeno carcinoembrionario preoperatorio y riesgo de metástasis en el cáncer colorrectal. *Cuad. Cir.* 2005; 19: 22-26.
26. Palacio K, Muñetón C. Bases moleculares del cáncer colorrectal. *Iatreia Vol.* 2012; 25(2): 137 – 148.
27. Phipps A, Shi Q, Newcomb P, Nelson G, Sargent D. Associations between cigarette smoking status and colon cancer prognosis among participants in north central cancer treatment group phase III Trial N0147. *J Clin Oncol* 2013; 31:2016-2023.

ANEXOS

Formulario para la recolección de datos

| | | | | | |
|---|--|---|---|---|--|
|  | | Universidad Central de Venezuela Servicio Oncológico Hospitalario IVSS Postgrado de Medicina Oncológica | |  | |
| RELACIÓN DE CÁNCER COLORRECTAL Y TABAQUISMO | | | | | |
| Ficha N°: | | Fecha: | | N° de historia: | |
| Teléfono: | | Edad: | | Sexo: Femenino <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> | |
| Familiars en primer grado CCR: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> | | Fuma actualmente Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> | | Fumó previamente Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> | |
| En caso afirmativo, edad de inicio: < 15 años <input type="checkbox"/> 15-20 años <input type="checkbox"/> 21-25 años <input type="checkbox"/> > 25 años <input type="checkbox"/> | | | Edad de culminación del hábito tabáquico 15-25 años <input type="checkbox"/> 26-35 años <input type="checkbox"/> 36-45 años <input type="checkbox"/> > 45 años <input type="checkbox"/> | | |
| N° cigarrillos que fuma: (o fumaba) diariamente < 5 Cig/d <input type="checkbox"/> 5-10 Cig/d <input type="checkbox"/> 11-15 Cig/d <input type="checkbox"/> 16-20 Cig/d <input type="checkbox"/> > 20 Cig/d <input type="checkbox"/> N° Paquetes / Año: _____ < 5 <input type="checkbox"/> 6-10 <input type="checkbox"/> 11-20 <input type="checkbox"/> 21-30 <input type="checkbox"/> 31- 40 <input type="checkbox"/> 41-50 <input type="checkbox"/> > 50 <input type="checkbox"/> | | | Consumo de alcohol: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Intensidad del consumo: Esporádicamente <input type="checkbox"/> Fines de Semana <input type="checkbox"/> Regularmente <input type="checkbox"/> Diariamente <input type="checkbox"/> | | |
| Padece otras enfermedades: Sí No • Diabetes Mellitus <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> • Enf. Pulmonar Obstructiva Crónica <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> • Enfermedades Cardiovasculares <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> • Enfermedades Cerebro Vasculares <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> • Enfermedades Gastrointestinales <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> • Enfermedades Renales <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> • Hipertensión Arterial Sistémica <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Otras (Especifique): _____ | | | Peso _____ Talla _____ IMC _____ Clasificación según el IMC: • Bajo Peso <18,5 <input type="checkbox"/> • Normal 18,5-24,99 <input type="checkbox"/> • Sobrepeso 25-29,99 <input type="checkbox"/> • Obesidad leve 30-34,99 <input type="checkbox"/> • Obesidad media 35-39,99 <input type="checkbox"/> • Obesidad severa o mórbida >40 <input type="checkbox"/> | | |

| <p>Valor del CEA al diagnóstico</p> <p><5 ng/ml <input type="checkbox"/></p> <p>6 – 10 ng/ml <input type="checkbox"/></p> <p>11 – 25 ng/ml <input type="checkbox"/></p> <p>26 – 49 ng/ml <input type="checkbox"/></p> <p>>50 ng/ml <input type="checkbox"/></p> | <p>Histología:</p> <p>Mucinoso <input type="checkbox"/></p> <p>Anillo de Sello <input type="checkbox"/></p> <p>ADC no especificado <input type="checkbox"/></p> <p>Distinto al ADC <input type="checkbox"/></p> <p>Especifique: _____</p> | | <p>Debut clínico con Obstrucción:</p> <p>SI <input type="checkbox"/></p> <p>NO <input type="checkbox"/></p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|-------|--|-------|--|-------------|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|--|-----------------------------|--|--|------------------------------|--|--|------------------------------|--|
| <p>Colon:</p> <p>Ascendente <input type="checkbox"/></p> <p>Transverso <input type="checkbox"/></p> <p>Descendente <input type="checkbox"/></p> <p>Sigmoideas <input type="checkbox"/></p> | <p>Tumor</p> <p>1 <input type="checkbox"/></p> <p>2 <input type="checkbox"/></p> <p>3 <input type="checkbox"/></p> <p>4 <input type="checkbox"/></p> <p>X <input type="checkbox"/></p> | <p>Nodo</p> <p>0 <input type="checkbox"/></p> <p>1 <input type="checkbox"/></p> <p>2 <input type="checkbox"/></p> <p>X <input type="checkbox"/></p> | <p>Metástasis</p> <p>0 <input type="checkbox"/></p> <p>1 <input type="checkbox"/></p> | <p>Estadio</p> <p>I <input type="checkbox"/></p> <p>II <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/></p> <p>B <input type="checkbox"/></p> <p>III <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/></p> <p>B <input type="checkbox"/></p> <p>IV <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/></p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Recto: <input type="checkbox"/> Alto</p> <p><input type="checkbox"/> Medio</p> <p><input type="checkbox"/> Bajo</p> | | <table border="0"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">Codón</th> <th colspan="2" style="text-align: center;">Codón</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5" style="vertical-align: middle;">KRAS</td> <td>Mutado <input type="checkbox"/></td> <td>12 <input type="checkbox"/></td> <td>Mutado <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>No mutado <input type="checkbox"/></td> <td>13 <input type="checkbox"/></td> <td>No mutado <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Desconocido <input type="checkbox"/></td> <td>59 <input type="checkbox"/></td> <td>Desconocido <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td></td> <td>61 <input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>117 <input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>146 <input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | | | Codón | | Codón | | KRAS | Mutado <input type="checkbox"/> | 12 <input type="checkbox"/> | Mutado <input type="checkbox"/> | No mutado <input type="checkbox"/> | 13 <input type="checkbox"/> | No mutado <input type="checkbox"/> | Desconocido <input type="checkbox"/> | 59 <input type="checkbox"/> | Desconocido <input type="checkbox"/> | | 61 <input type="checkbox"/> | | | 117 <input type="checkbox"/> | | | 146 <input type="checkbox"/> | |
| Codón | | Codón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| KRAS | Mutado <input type="checkbox"/> | 12 <input type="checkbox"/> | Mutado <input type="checkbox"/> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | No mutado <input type="checkbox"/> | 13 <input type="checkbox"/> | No mutado <input type="checkbox"/> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Desconocido <input type="checkbox"/> | 59 <input type="checkbox"/> | Desconocido <input type="checkbox"/> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 61 <input type="checkbox"/> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 117 <input type="checkbox"/> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 146 <input type="checkbox"/> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Sitio de metástasis</p> <p>Hígado <input type="checkbox"/></p> <p>Peritoneo <input type="checkbox"/></p> <p>Pulmón <input type="checkbox"/></p> <p>Hueso <input type="checkbox"/></p> <p>Ganglios linfáticos <input type="checkbox"/></p> <p>Cerebro <input type="checkbox"/></p> <p>Otros: _____ <input type="checkbox"/></p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Gráfico 1.
Distribución de pacientes de cáncer colorrectal según género.

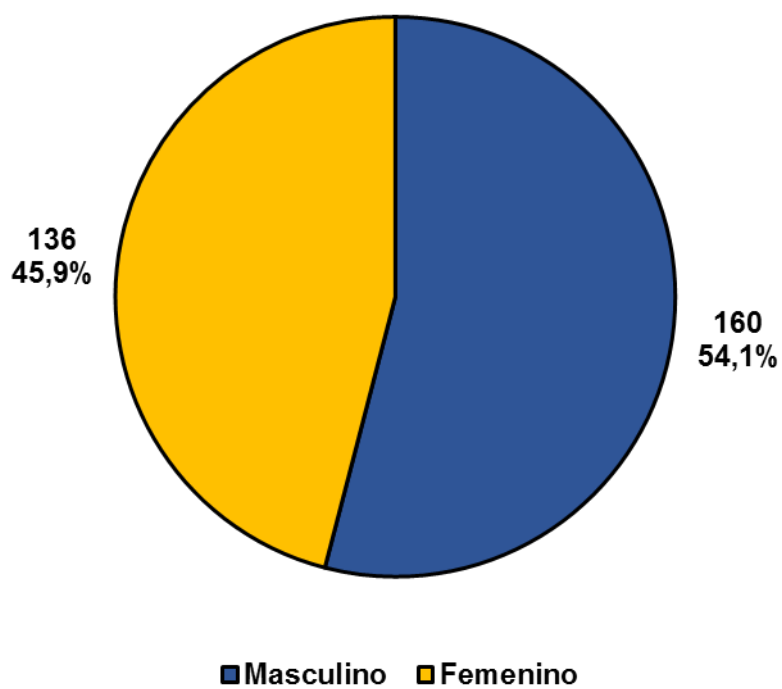


Gráfico 2.
Distribución de pacientes de cáncer colorrectal según edad.

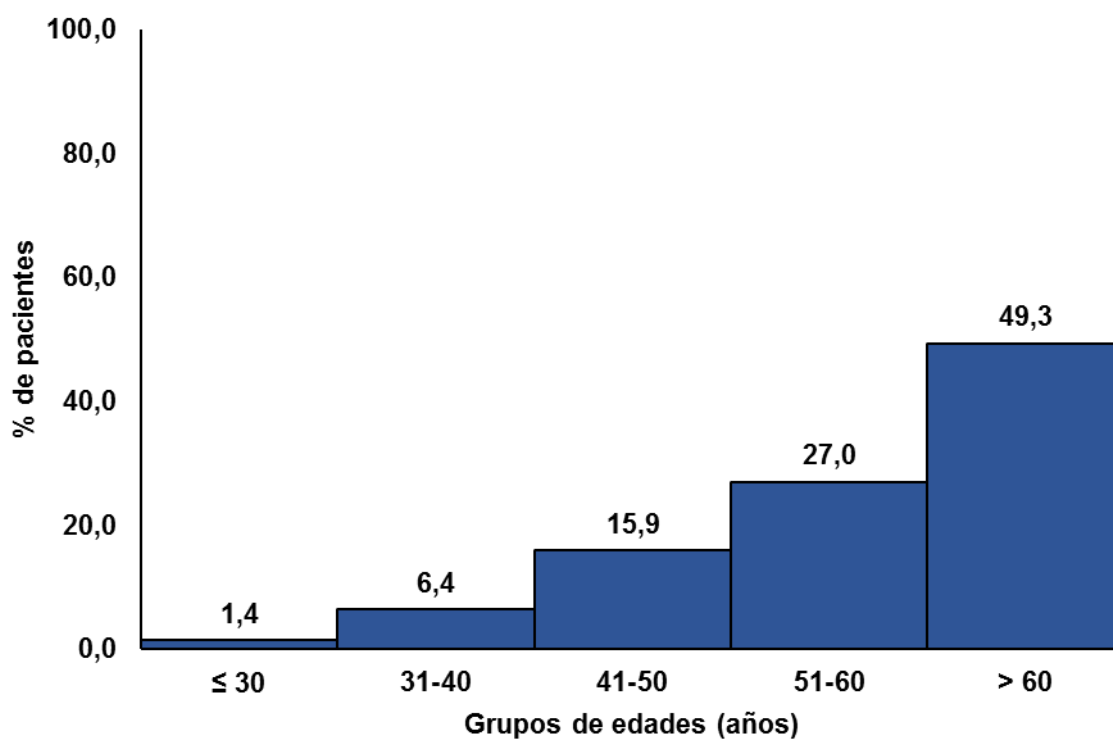


Tabla 1.
Distribución de pacientes según comorbilidades asociadas.

| Comorbilidades | n | % |
|---|----------|----------|
| Hipertensión arterial | 94 | 31,8 |
| Diabetes mellitus | 14 | 4,7 |
| Otras | 11 | 3,7 |
| Enfermedades cardiovasculares | 9 | 3,0 |
| Crecimiento prostático benigno | 6 | 2,0 |
| Asma bronquial | 5 | 1,7 |
| Enfermedades renales | 4 | 1,4 |
| Enfermedades cerebrovasculares | 2 | 0,7 |
| Enfermedad pulmonar obstructiva crónica | 1 | 0,3 |
| Enfermedades gastrointestinales | 1 | 0,3 |

Gráfico 3.
Distribución de pacientes con cáncer colorrectal según hábito tabáquico.

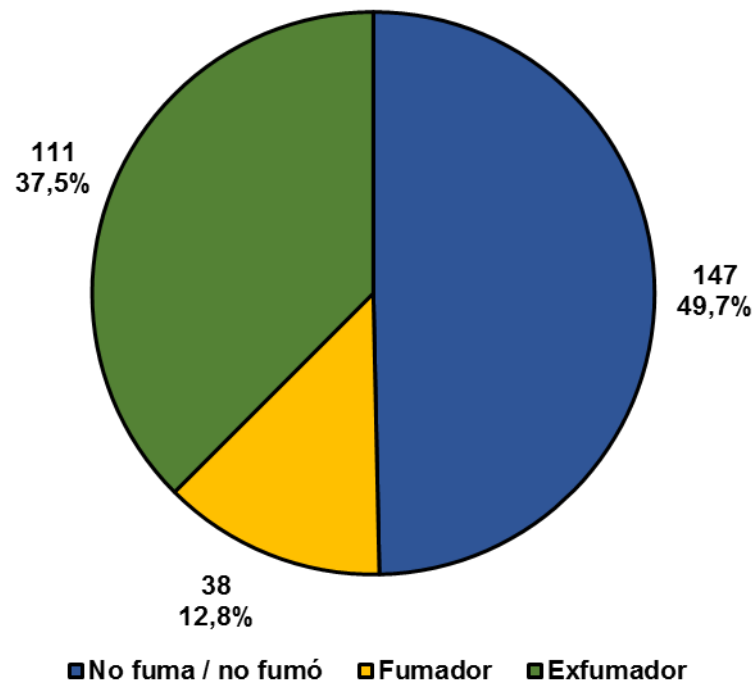


Tabla 2.
Distribución de pacientes según indicadores epidemiológicos y hábito tabáquico.

| Variables | Fumador actual + exfumador | | No fumó / no fuma | |
|---|---------------------------------------|-------|--------------------------|--------|
| N | 149 | | 147 | |
| Edad (años)(*) | 62 ± 11 | | 58 ± 14 | |
| Género | | | | |
| Masculino | 99 | 66,4% | 61 | 41,5% |
| Femenino | 50 | 33,6% | 86 | 58,5% |
| Antecedentes familiares con CCR | 17 | 11,4% | 23 | 15,6% |
| Inicio de hábito tabáquico (años)(*) | 21 ± 8 | | - | |
| Culminación de hábito tabáquico (años)(*) | 45 ± 14 | | - | |
| Número de paquetes/años | | | | |
| No fuma, no fumó | - | - | 147 | 100,0% |
| >0,1 -10 paq/año (ligero) | 68 | 45,6% | 0 | 0,0% |
| 11-20 paq/año (moderado) | 33 | 22,1% | 0 | 0,0% |
| > 20 paq/año (severo) | 47 | 31,5% | 0 | 0,0% |
| Consumo de alcohol | | | | |
| Si | 34 | 22,8% | 19 | 12,9% |
| No | 115 | 77,2% | 128 | 87,1% |
| Intensidad de consumo de alcohol | | | | |
| Esporádicamente | 14 | 41,2% | 12 | 63,2% |
| Fines de semana | 16 | 47,1% | 7 | 36,8% |
| Regularmente | 4 | 11,8% | 0 | 0,0% |

(*) media ± desviación estándar

Edad: p = 0,005

Género: p = 0,001

Antecedentes familiares con CCR: p = 0,286

Inicio de hábito tabáquico: p = n/a

Culminación de hábito tabáquico: p = n/a

Número de paquetes/años: p = 0,001

Consumo de alcohol: p = 0,026

Intensidad de consumo de alcohol: p = 0,155

Tabla 3.
Relación del IMC y hábito tabáquico.

| IMC | No fuma / no fumó | | Fumador Actual | | Exfumador | |
|-------------------|--------------------------|----------|-----------------------|----------|------------------|----------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Bajo peso | 5 | 4,4 | 5 | 15,2 | 5 | 5,6 |
| Normopeso | 51 | 45,1 | 18 | 54,5 | 43 | 47,8 |
| Sobrepeso | 36 | 31,9 | 9 | 27,3 | 30 | 33,3 |
| Obesidad leve | 14 | 12,4 | 1 | 3,0 | 10 | 11,1 |
| Obesidad moderada | 5 | 4,4 | 0 | 0,0 | 2 | 2,2 |
| Obesidad severa | 2 | 1,8 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |

p = 0,298

Tabla 4.
Relación del antígeno carcinoembrionario y hábito tabáquico.

| CEA | Fumador actual + ex fumador | | No fuma / no fumó | |
|-------------|-----------------------------|------|-------------------|------|
| | n | % | n | % |
| ≤ 5 ng/ml | 85 | 69,1 | 94 | 83,2 |
| 6-10 ng/ml | 26 | 21,1 | 23 | 20,4 |
| 11-25 ng/ml | 17 | 13,8 | 15 | 13,3 |
| 26-49 ng/ml | 10 | 8,1 | 4 | 3,5 |
| ≥ 50 ng/ml | 11 | 8,9 | 11 | 9,7 |

p = 0,506

Tabla 5.
Relación de los indicadores clínicos y hábito tabáquico.

| Variables | No fuma / no fumó | | Fumador Actual | | Exfumador | |
|---------------------------------|--------------------------|----------|-----------------------|----------|------------------|----------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Histología | | | | | | |
| Mucinoso | 16 | 10,9 | 5 | 13,2 | 14 | 12,6 |
| Anillo de sello | 5 | 3,4 | 0 | 0,0 | 2 | 1,8 |
| ADC no especificado | 123 | 83,7 | 32 | 84,2 | 95 | 85,6 |
| Tubulo/papilar | 3 | 2,0 | 1 | 2,6 | 0 | 0,0 |
| Clínica inicial por obstrucción | | | | | | |
| Si | 26 | 17,7 | 12 | 31,6 | 14 | 12,6 |
| No | 121 | 82,3 | 26 | 68,4 | 94 | 84,7 |

Histología: $p = 0,617$

Clínica inicial por obstrucción: $p = 0,030$

Tabla 6.
Relación de los indicadores clínicos y hábito tabáquico.

| Variables | Fumador actual + ex fumador | | No fuma / no fumó | |
|-------------------|-----------------------------|------|-------------------|------|
| | N | % | n | % |
| Localización | | | | |
| Colon ascendente | 40 | 26,8 | 27 | 18,4 |
| Colon transverso | 1 | 0,7 | 6 | 4,1 |
| Colon descendente | 13 | 8,7 | 8 | 5,4 |
| Colon sigmoides | 39 | 26,2 | 48 | 32,7 |
| Recto alto | 10 | 6,7 | 10 | 6,8 |
| Recto medio | 15 | 10,1 | 17 | 11,6 |
| Recto bajo | 31 | 20,8 | 31 | 21,1 |
| Estadio | | | | |
| I | 14 | 9,4 | 17 | 11,6 |
| II | 36 | 24,2 | 37 | 25,2 |
| III | 62 | 41,6 | 59 | 40,1 |
| IV | 37 | 24,8 | 34 | 23,1 |

Localización: p = 0,215

Estadio: p = 0,921

Gráfico 4.
Distribución de pacientes con cáncer colorrectal según mutación de KRAS y NRAS.

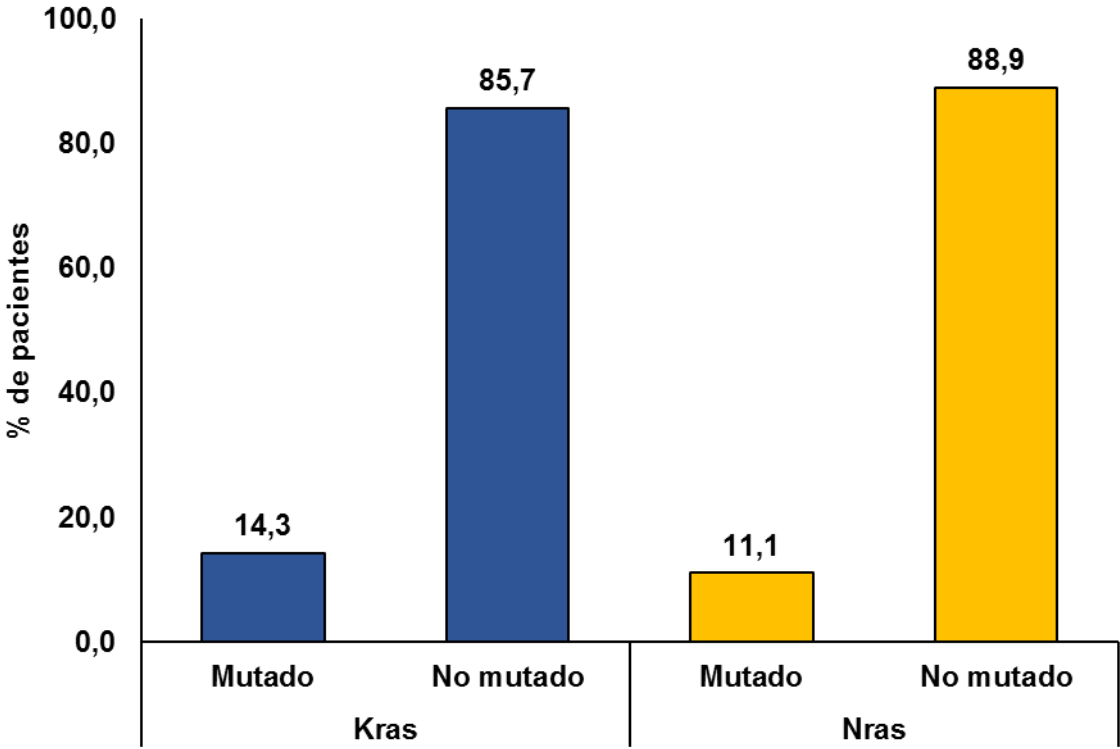


Tabla 7.
Relación de marcadores biológicos y presencia de metástasis con hábito tabáquico.

| Variables | Fumador Actual + ex fumador | | No fuma / no fumó | |
|---------------------|------------------------------------|----------|--------------------------|----------|
| | n | % | n | % |
| Kras | | | | |
| Mutado | 7 | 15,6 | 5 | 12,8 |
| No mutado | 38 | 84,4 | 34 | 87,2 |
| Codones Kras | | | | |
| Codon 12 | 4 | 57,1 | 4 | 80,0 |
| Codon 13 | 4 | 57,1 | 1 | 20,0 |
| Nras | | | | |
| Mutado | 2 | 16,7 | 0 | 0,0 |
| No mutado | 10 | 83,3 | 6 | 100,0 |
| Codones Nras | | | | |
| Codon 13 | 1 | 50,0 | 0 | 0,0 |
| Codon 61 | 1 | 50,0 | 0 | 0,0 |
| Metástasis | | | | |
| Si | 35 | 23,5 | 34 | 23,1 |
| No | 114 | 76,5 | 113 | 76,9 |

Kras: p = 0,721

Codones Kras: p = 1,000

Nras: p = 0,289

Codones Nras: p = n/a

Metástasis: p = 0,942

Gráfico 5.
Distribución de pacientes con cáncer colorrectal según localización de la metástasis.

