

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

Invasión linfoscavular como factor pronóstico de sobrevivencia actuarial a cinco años en pacientes con cáncer de colon resecable.

Área de investigación:

Cáncer y enfermedades no transmisibles.

Autor:

Gonzáles Dávila, Arthur Stiven.

Jurado evaluador

Presidente: Diaz Plasencia, Juan Alberto

Secretario: Valencia Mariñas, Hugo David

Vocal: Idrogo Regalado, Teofilo

Asesor:

Yan Quiroz, Edgar Fermín.

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9128-4760>

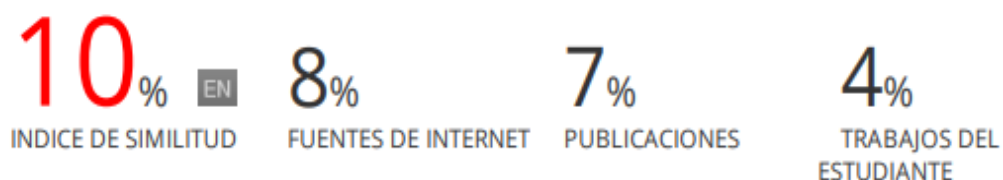
TRUJILLO - PERU

2023

Fecha de sustentación: 22/07/2023

INVASIÓN LINFOVASCULAR COMO FACTOR PRONÓSTICO DE SOBREVIDA ACTUARIAL A CINCO AÑOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE COLON RESECABLE.

INFORME DE ORIGINALIDAD



ENCONTRAR COINCIDENCIAS CON TODAS LAS FUENTES (SOLO SE IMPRIMIRÁ LA FUENTE SELECCIONADA)

4%
★ www.researchsquare.com
Fuente de Internet

Excluir citas	Activo	Excluir coincidencias	Apagado
Excluir bibliografía	Apagado		

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Yo, Yan Quiroz, Edgar Fermín, docente del Programa De Estudio De Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada “Invasión linfocelular como factor pronóstico de supervivencia actuarial a cinco años en pacientes con cáncer de colon resecable”, autor Gonzáles Dávila, Arthur Stiven, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 10%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 24/07/2023.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.


Lugar y fecha: Trujillo – La libertad 24 de Julio del 2023


Edgar Fermín Yan Quiroz
CIRUJANO ONCÓLOGO
CMP. 41041 RNE. 30405

Yan Quiroz, Edgar Fermín.

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9128-4760>

DNI: 18138813


Autor
Gonzales Davila, Arthur Stiven.
DNI: 74456185

Gonzáles Dávila, Arthur Stiven

DNI: 74456185

DEDICATORIA

A mi asesor de tesis, el Dr. Edgar Fermín Yan Quiroz por su constancia, pragmatismo, intensa dedicación y excelente dirección en el campo de la cirugía oncológica como de la investigación científica.

Al Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta con mención al área de Anatomía Patológica por permitir que la experiencia de esta institución sea representada en este trabajo; además de su disposición para brindar la información necesaria y hacerme comprender que forman parte de la toma de decisiones clínicas.

A mi familia, mis padres y hermanos; que con su apoyo incondicional me brindaron las mejores oportunidades para continuar este largo camino y me permitieron llegar hasta este momento. Homenaje a mi padre por haberme transmitido el interés hacia la medicina, compartirme su sabiduría como persona así como la responsabilidad de la profesión.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Privada Antenor Orrego y a mis compañeros de estudio de la carrera de Medicina Humana por formar parte indirectamente de este trabajo continuo y esfuerzo diario.

ÍNDICE

	Página.
ABSTRACT	4
RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	6
MATERIAL Y MÉTODOS	9
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN	21
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
ANEXOS	29

ABSTRACT

OBJECTIVE: It is to evaluate the prognostic value of the lymphatic and/or vascular infiltrate in actuarial survival at five years in patients with resectable colon cancer treated at the Virgen de la Puerta de Trujillo High Complexity Hospital during the period from 2015 to 2020. o evaluate the prognostic value of the lymphatic and/or vascular infiltrate in the five-year actuarial survival in patients with resectable colon cancer treated at the Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta de Trujillo during the period from 2015 to 2020.

MATERIALS AND METHODS: Actuarial survival was analyzed through a predictive and ambispective correlational study, gathering 140 patients diagnosed with resected colon cancer between 2015 and 2020. The analysis was performed using the Kaplan-Meier method; survival curves were compared with the Log Rank statistic. The multivariate analysis was performed using the Cox Regression model to determine the Hazard Ratio (HR).

RESULTS: Analysis of the presence of the lymphovascular infiltrate determined a lower five-year survival compared to patients without the infiltrate (30.025% as opposed to 58.807%, p 0.0002). Likewise, the multivariate analysis supports the lymphovascular infiltrate as a factor associated with mortality (p 0.007; HR 5.5; 95% CI 1.59-18.98). In our study, the multivariate analysis of lymph node stages (p 0.484), tumor stages (p 0.855) and clinical stages (p 0.967) did not represent a greater risk of mortality.

CONCLUSIONS: The lymphovascular infiltrate is an unfavorable predictor of actuarial survival at five years in patients with colon cancer, additionally it is a risk factor associated with mortality. There was no evidence of clinical stages, tumor stages and lymph node stages as risk factors.

KEY WORDS: "Colonic Neoplasms" AND "Survival Analysis" AND "lymphovascular invasion" AND "Prognosis".

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar el valor pronóstico del infiltrado linfático y/o vascular en la sobrevida actuarial a cinco años en pacientes con cáncer de colon resecable atendidos en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta de Trujillo durante el periodo del año 2015 al 2020.

MATERIAL Y MÉTODO: Se analizó la sobrevida actuarial mediante un estudio correlacional predictivo y ambispectivo, reuniéndose a 140 pacientes con diagnóstico de cáncer de colon resecado entre los años 2015 y 2020. El análisis se realizó con el método de Kaplan – Meier; las curvas de supervivencia se compararon con el estadístico Log Rank. El análisis multivariable se realizó mediante el modelo de Regresión de Cox para determinar el Hazard Ratio (HR).

RESULTADOS: El análisis de la presencia del infiltrado linfovascular determinó una menor supervivencia a cinco años a comparación de los pacientes que no presentan el infiltrado (30,025% a contraposición de 58,807%, $p < 0,0002$). Así mismo, el análisis multivariable avala el infiltrado linfovascular como factor asociado a la mortalidad ($p < 0,007$; HR 5,5; IC 95% 1,59-18,98). En nuestro estudio el análisis multivariable de los estadios ganglionares ($p < 0,484$), estadios tumorales ($p < 0,855$) y estadios clínicos ($p < 0,967$) no representaron mayor riesgo de mortalidad.

CONCLUSIONES: El infiltrado linfovascular es un predictor desfavorable de sobrevida actuarial a cinco años en pacientes con cáncer de colon, adicionalmente es un factor de riesgo asociado a mortalidad. No se evidenció a los estadios clínicos, estadios tumorales y estadios ganglionares como factores de riesgo.

PALABRAS CLAVES: Neoplasia de colon, análisis de supervivencia, invasión linfovascular, factor pronóstico.

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de colon conforme a lo presentado por la Organización Mundial de la Salud con fuente en GLOBOCAN 2020 (1) da a conocer la incidencia a nivel mundial (10%) que lo posiciona en tercer lugar, antecedido por el cáncer de pulmón con 11,4% y el cáncer de mama con 11,7%. En el año 2020 el cáncer de colon y recto presentaron un total de 1,9 millones de casos nuevos, de los cuales 7% son de Latinoamérica, 9,3% de América del Norte, 26,9% de Europa y 52,3% de Asia (1,2). Al evaluar la tasa de mortalidad se le atribuye al cáncer de colon y recto el segundo lugar con 9,4%, precedido por el cáncer de pulmón con 18%. Además se evidencia que la tasa de mortalidad en estos pacientes ubica a Latinoamérica en tercer lugar con 7,4%, antecedido por Europa con 26,2% y Asia con 54,2% (1,3).

El cáncer de colon en América se sitúa en tercer lugar en incidencia, reportándose 246 mil casos anuales y 112 mil muertes (1). En Perú cada año se reporta una incidencia de 4 mil casos y una mortalidad de 2 600, a comparación de; México que presenta una incidencia de 15 mil, Chile que refiere una incidencia de 6 219 casos con una mortalidad de 3 150 en el año 2020 y Argentina con una incidencia de 13 500 con una mortalidad de 7 000 (4–6). El Ministerio de Salud de Perú(6), ha documentado al cáncer de colon en el año 2020, como el tercero en frecuencia en hombres, antecedido por el cáncer de próstata en segundo lugar y el cáncer de pulmón en primer lugar. Para las mujeres se ubica en el segundo lugar después del cáncer de mama. El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (7) reportó una incidencia de cáncer de colon en el año 2019 de 338 casos.

La Sociedad de Gastroenterología del Perú (8) dio a conocer en el año 2017 que; Lima representa el 60,3% de los casos de cáncer de colon y recto, así mismo patentiza que el cáncer de colon constituye el 63,7% de los cánceres de colon y recto. Además a nivel nacional se ha registrado anualmente alrededor de 4600 casos y 2635 defunciones, principalmente en Lima y Callao. En la libertad entre los años 2006-2011 el cáncer de colon tenía una prevalencia de 3,9%, actualmente las cifras están en aumento(9).

En los sujetos afectados por cáncer de colon que son sometidos a la resección del tumor primario el informe de anatomía patológica concede datos sobre la invasión de células tumorales al espacio linfático y/o sanguíneo, siendo esta una de las principales vías de diseminación (10). Además se ha visto relacionada a resultados desfavorables en diversas neoplasias, planteándose su uso como factor pronóstico y predictor de compromiso de ganglios linfáticos así como de recurrencia de la enfermedad asociado a baja tasa de sobrevida (11,12). La invasión linfovascular (ILV) es representada por la presencia de células cancerosas en vasos sanguíneos y/o linfáticos, o en los vasos sanguíneos dentro del tumor primario, siendo estas una de las principales vías de metástasis a ganglios linfáticos y su posterior diseminación (13). Se ha demostrado la presencia de invasión linfovascular en pacientes con cáncer colorrectal desde 4,1% a 89,5% (14).

Históricamente la ausencia de invasión cancerosa ganglionar ha sido utilizada como indicador de factor pronóstico favorable, es así como la ausencia de metástasis ganglionar permite pronosticar una sobrevida mayor (15,16). Sin

embargo, el estudio de ganglios con enfermedad cancerosa negativa (N0 según TNM, anexo 01) ha puesto en evidencia un subgrupo de pacientes que terminan muriendo, evento que muestra la importancia de conocer un factor que permita diferenciar el riesgo mayor de fallecer en estos pacientes(16,17). Omitir el impacto de esta información en el cáncer de colon condiciona que las medidas de seguimiento no sean óptimas reflejándose en una mayor mortalidad y menor supervivencia libre de enfermedad (18). Es así como se ha agregado un creciente interés por conocer si la presencia del infiltrado linfático y/o sanguíneo predeciría una baja tasa de supervivencia, en especial cuando no hay enfermedad ganglionar (19).

Wang et al (2021); ejecutaron una cohorte retrospectiva en el Hospital Wuhan Union entre los años 2013 y 2017, en 1474 pacientes con cáncer de colon y/o recto, con el fin de demostrar la importancia pronóstica del infiltrado linfovascular mediante un análisis de regresión logística y el método estadístico de Cox. El hallazgo principal presenta que el infiltrado linfovascular es un biomarcador de supervivencia general independiente desfavorable (HR 2,25, IC 95% 1,70-3.12, $p < 0,0001$). Es así como presentan al infiltrado linfovascular como indicador significativo de estadio avanzado y peor pronóstico (20).

Bianchi et al (2021); investigaron mediante un análisis retrospectivo demográfico clínico e histológico a 2652 pacientes con cáncer de colon y/o recto del Hospital Universitario de Parma entre los años 2002 y 2018 con el objetivo de evidenciar la invasión linfovascular como predictor de mala evolución. Descubriendo que la sobrevida global de los pacientes a 5 años fue de 62,6%, la presencia de infiltrado linfovascular ($p 0,009$) se asocia a una sobrevida menor de 44,9% (44 meses) frente a 64,1% (104 meses). Evidenciando en definitiva que el infiltrado linfovascular se asocia con cáncer colon y/o recto más agresivo, y refiriéndose como predictor de resultados desfavorable (21).

Yahyazadeh et al (2019); realizaron un estudio transversal observacional, en Milad General Hospital entre los años 2012 y 2017 en 547 pacientes donde identificaron las variables clínicas y patológicas, asociadas al infiltrado linfático y/o vascular, en pacientes con cáncer de colon y/o recto. Apreciando que los pacientes con infiltrado linfovascular positivo tenían significativamente mayor probabilidad de tener un estadio tumoral más alto ($p 0,01$), tamaño de tumor mayor o igual a 5 cm ($p 0,01$), mayor probabilidad de tener enfermedad grado II o III (OR 23,87, IC 8,49-67,07 y OR 2,05, IC 1,02-4,13). Es así como concluyen que los pacientes con carcinoma de colon y/o recto con infiltrado linfovascular positivo presentan mayor probabilidad de tener un tumor más grande y un estadio clínico mayor (22).

Jiang et al (2019); llevaron a cabo un análisis de cohorte retrospectivo en el Hospital Ruijin y el Hospital Popular Zhuji entre los años 2007 y 2010, con un total de 1219 pacientes con adenocarcinoma de colon y/o recto. Determinando como puntos principales que el infiltrado linfovascular se asocia a grados histológicos más alto y estadio tumoral avanzado ($p < 0,001$), riesgo de muerte 1,77 veces mayor (IC 95% 1,4-2,25, $p < 0,001$) con una tasa de supervivencia general a los 5 años significativamente menor ($p < 0,001$). Evidenciando en definitiva que el infiltrado linfovascular es un predictor independiente de supervivencia en el cáncer de colon y/o recto (23).

Skandcke et al (2019); realizaron una revisión retrospectiva de la base de datos nacional del cáncer comprendida entre los años 2010 a 2014, que incluyó a 32 493 pacientes con adenocarcinoma de colon, los cuales se analizaron mediante el método de regresión de Cox. Apreciando que la supervivencia a cinco años en pacientes con invasión linfovascular es menor (60%) a comparación de los pacientes sin invasión linfovascular (66,1%), además la presencia de invasión linfovascular se asocia a un riesgo 1,14 veces mayor (HR 1,141, IC 1,06 – 1,23). Concluyendo que la invasión linfovascular tiene un impacto negativo en la supervivencia (24).

Se justifica el estudio de la infiltración linfática y/o vascular como factor pronóstico a largo plazo de supervivencia debido a que proporciona data significativa de una menor tasa de supervivencia en los pacientes con infiltrado linfovascular, conocimiento que permite mejorar la actitud terapéutica y seguimiento. Además es trascendental para el aporte teórico y antecedentes para futuros estudios. (20) El objetivo general del análisis es demostrar la invasión linfovascular como factor pronóstico de sobrevida actuarial a cinco años y evaluar su capacidad de asociación como factor de riesgo en la población con cáncer de colon resecable, atendidos durante los años 2015 y 2020 en Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta de Trujillo – Perú.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA CIENTÍFICO

¿Es la invasión linfovascular un factor pronóstico de sobrevida actuarial a cinco años en la población con cáncer de colon resecable del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo de años del 2015 al 2020?

OBJETIVOS

a. Objetivo general.

Demostrar la invasión linfovascular como factor pronóstico de sobrevida actuarial a cinco años en la población con cáncer de colon resecable atendidos en Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta de Trujillo – Perú.

b. Objetivos específicos.

- Identificar mediante la realización de un análisis univariado si la infiltración linfovascular es un factor pronóstico de supervivencia a largo plazo en pacientes con cáncer de colon resecable atendidos en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta de Trujillo durante el periodo de años comprendidos entre el 2015 y 2020.
- Explorar variables pronósticas que intervienen en la supervivencia mediante un análisis multivariado de la infiltración linfovascular, estadio clínico, estadio del tumor y la presencia de enfermedad ganglionar, en pacientes con cáncer de colon resecable atendidos en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta de Trujillo durante el periodo de años comprendidos entre el 2015 y 2020.

HIPÓTESIS.

a. Hipótesis nula.

La invasión linfovascular NO ES UN FACTOR PRONÓSTICO de sobrevida actuarial a largo plazo en pacientes con cáncer de colon resecable atendidos en Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta de Trujillo.

b. Hipótesis alterna.

La invasión linfovascular ES UN FACTOR PRONÓSTICO de sobrevida actuarial a largo plazo en pacientes con cáncer de colon resecable atendidos en Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta de Trujillo.

POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO.

a. Población universo.

La población universo estuvo constituida por todos los pacientes operados por cáncer de colon.

b. Población accesible.

Pacientes operados por cáncer de colon atendidos en el hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta de Trujillo – Perú durante el periodo de los años 2015 a 2020.

Criterios de selección de inclusión.

1. Pacientes de ambos sexos con edad mayor o igual a 18 años.
2. Diagnóstico por anatomía patológica de cáncer de colon.
3. Se les realizó cirugía electiva para cáncer de colon.

Criterios de selección de exclusión.

1. Pacientes que tengan historia clínica incompleta, que no cuentan con informe de patología completo.
2. Pacientes a los cuales no se les pudo hacer un seguimiento durante el estudio.
3. Pacientes con otra enfermedad neoplásica además de cáncer de colon y/o metástasis.
4. Los que se sometieron a cirugía paliativa o terapia neoadyuvante.
5. Mortalidad posoperatoria inmediata (menor a una semana).
6. Pacientes mayores de 80 años.
7. Enfermedades asociadas que disminuyan la supervivencia.

c. Unidad de Análisis.

Constituido por cada uno de los pacientes adultos (considerados aquellos con edad mayor o igual a 18 años) con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de colon, que cumplan con los criterios de selección, en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta de Trujillo atendidos desde el año 2015 hasta febrero del 2020.

d. Tamaño de muestra.

Se determinó mediante la ecuación para tamaño de muestra para un estudio de supervivencia denominado comparación de dos curvas de supervivencia. El tamaño de muestra total es de 140 pacientes con cáncer de colon resecable, se necesitaron 52 pacientes con cáncer de colon resecable con infiltración linfovascular, asignados como grupo 01, y 88 pacientes con cáncer de colon resecable sin infiltración linfovascular, asignados como grupo 02. Se calculó con una razón entre las muestras de 1,70 teniendo en cuenta un nivel de confianza (IC) de 95% y un margen de error o precisión de 5%.

e. Diseño del estudio.

El estudio corresponde a un análisis de sobrevida actuarial que se realizó en un único nosocomio con diseño observacional analítico longitudinal, correlacional predictivo y ambispectivo.

Tipo de muestreo: no probabilístico.

VARIABLES Y DEFINICIÓN OPERACIONAL.

Variable Independiente: invasión linfovascular.

Variable dependiente: sobrevida actuarial a largo plazo.

Variable interviniente: estadificación TNM (anexo 01)

TABLA N°01 VARIABLES Y ESCALA DE MEDICIÓN.

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADOR	ÍNDICE
Sobrevida actuarial a 5 años.	Cualitativa.	Nominal.	Estado de vivo o muerto, en la historia clínica o RENIEC.	Muerto (1) o Vivo (0).
Invasión linfovascular.	Cualitativa.	Nominal.	Células neoplásicas en vasos sanguíneos y/o linfáticos del tumor de colon.	Presencia o ausencia.
Estadaje TNM (*).	Cualitativa.	Ordinal.	Estadificación TNM.	Estadio I, II, III, IV.

(*) Estadificación TNM en anexo 01.

DEFINICIONES OPERACIONALES

VARIABLE DEPENDIENTE

Sobrevida Actuarial a 5 años

La sobrevida se define como el porcentaje de la población que transcurrido un periodo determinado de tiempo siguen vivos, comúnmente se reporta como una tasa de supervivencia a largo plazo (cinco años). En nuestro estudio está representado por la estimación de la supervivencia mediante el método actuarial y el estimador Kaplan - Meier, el intervalo de tiempo esta dado por el transcurrido desde la cirugía o el diagnóstico anatomopatológico hasta el fallecimiento o censura del paciente (13). La característica de la sobrevida actuarial es que se desconoce la fecha real de fin del evento que permite realizar un análisis de supervivencia. La porción de tiempo fija de seguimiento mínimo es de 12 meses y un seguimiento máximo de 60 meses. (14,23)

VARIABLE INDEPENDIENTE

Invasión Linfovascular

Se definió como la presencia de células tumorales en vasos endoteliales, ya sean sanguíneos o linfáticos del tumor extraído del colon luego de haber sido observados por el patólogo mediante microscopía y tinción con hematoxilina – eosina (3,18,21).

VARIABLE INTERVINIENTE

Estadificación TNM

Se define por medio del sistema de estadificación del tumor, nódulo, metástasis (TNM) estandarizado para clasificar a los pacientes con cáncer de colon y/o recto. Según la Sociedad Americana de Cirugía describe cuanto cáncer hay en el cuerpo para poder conocer la gravedad, así como la opción terapéutica más adecuada. EL anexos 01 muestra la estadificación TNM y la definición de cada estadio de clínico (4,13,16).

PROCESO DE CAPTACIÓN DE INFORMACIÓN.

Los procedimientos se iniciaron con la presentación de una solicitud al Comité de Ética de la Universidad Privada Antenor Orrego y ante el director del Comité de Investigación del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta quienes nos autorizaron revisar historias clínicas del Departamento de Cirugía Oncológica del hospital en archivo así como acceder al reporte operatorio e informe de anatomía patológica mediante su base de datos clasificada con los potenciales participantes del estudio. Es así como obtuvimos la información de todos los pacientes con cáncer de colon resecable desde su base de datos y luego se buscó los números de historias clínicas de dichos pacientes seleccionados en su sistema o en archivo de historias, haciéndonos acreedores de una lista inicial de números de historias clínicas con los cuales se trabajó.

Mediante el muestreo no probabilístico, se obtuvo 140 historias clínicas, en las cuales se procedió a una revisión de historias clínicas en busca de que se logren cumplir los criterios de selección antes mencionados. En la población muestra se procedió a recolectar la información acerca de la población a estudiar, de la presencia de invasión linfovascular en el informe de anatomía patológica del tumor de colon resecado, y el estado final del paciente, expresado como muerto (medido hasta la fecha de la muerte) o vivo (hasta el final del estudio) desde las historias clínicas, en su ausencia se recolectó de la base de datos de la RENIEC. Del mismo modo se recogieron datos de la variable interviniente del estadio de TNM desde las historias clínicas. Estos datos fueron procesados y analizados para dar resultados estadísticos.

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LA INFORMACIÓN.

En la estadística descriptiva para el procesamiento de análisis del presente proyecto se utilizó una Laptop ASUS M409DA-EK606T, procesador RYZEN 5, sistema operativo Microsoft Windows 10. Además, para la realización del procesamiento de los datos se utilizó el paquete Estadístico EPIDAT 4,2. La información y los datos recolectados se registraron en la base de datos IBM SPSS Statistics 26. Posteriormente los resultados se procesaron mediante métodos estadísticos como Kaplan – Meier, Log Rank y Regresión de Cox. Las medidas de tendencia central que se tomarán en cuenta para el desarrollo del proyecto será el promedio o media. La medida de tendencia de dispersión será desviación estándar, además también se obtendrá datos de distribución de frecuencia.

El análisis estadístico se ejecutó con el paquete IBM SPSS Statistics 26. Para la estimación de la curva de supervivencia actuarial entre los que presentan o no invasión linfovascular se realizó el método de supervivencia actuarial Kaplan – Meier, el cual fue estimado con un intervalo de confianza del 95% y un 5% de significancia. Considerándose desde el momento posterior a la cirugía hasta el estado de censurado o fallecido. Los valores de las variables de estado en nuestro estudio serán:

0= censurado. Se consideró censurado cuando siguen vivos en el momento del análisis.

1= muerto.

En el estudio se trabajó con una población de 140 personas con diagnóstico de cáncer de colon resecable que fueron sometidas a cirugía desde el 2015 hasta el 01 de febrero del 2020. Considerándose para el cálculo de la sobrevida actuarial de Kaplan – Meier un seguimiento mínimo de 1 año (hasta 01 de febrero de 2021). Las diferencias entre las curvas de supervivencia se compararon a través del método de Log Rank, Breslow y Tarone - Ware. El análisis estadístico en prueba de dos colas fue considerado significativo estadísticamente con el valor de $p < 0,05$. Además, se analizó la relación de la invasión linfovascular y el estadiaje TNM mediante la Regresión de Cox, calculando las medidas con Hazard Ratio con un intervalo de confianza al 95% y una significancia de 5%.

ASPECTOS ÉTICOS.

El presente estudio contó con la autorización del Comité de Ética de la Universidad Privada Antenor Orrego y el Comité de Investigación del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta de Trujillo. La realización de la tesis respeta la confidencialidad de los datos y honra todos los parámetros que guían las investigaciones biomédicas teniendo en cuenta que desarrollamos una investigación de tipo observacional analítica que no supuso riesgo en la salud de los pacientes.

III. RESULTADOS

El análisis realizado estudió el periodo de años comprendidos entre el 2015 y febrero del 2020, con un periodo de seguimiento mínimo de un año considerando como punto de término del evento Febrero del 2021. Se incluyó en el análisis a 140 pacientes con diagnóstico por anatomía patológica de cáncer de colon, de los cuales 52 presentaron infiltrado linfático y/o vascular, mientras que 88 no presentaron infiltrado linfovascular.

Con respecto al sexo; el masculino incluyo a 66 pacientes representando el 47% de la población, mientras que la mayor proporción fueron 74 pacientes femeninos equivalente al 53% de la población. Vinculado a la edad de los integrantes la media fue de 66,8 años y la moda de 77 años. Concerniente al tipo histológico, el de mayor prevalencia es el Adenocarcinoma presente en el 94% de la población. Así mismo la localizaciones tumorales con mayor prevalencia son el colon derecho y el sigmoides. Alusivo al estadio clínico según TNM, los de mayor frecuencia son II A (32%) y III B (27%). (Tabla 02) Es pertinente mencionar que el estadio ganglionar sin afección (N0) conforma mayoritariamente la población (65%). Con relación al estado de los participantes al final del estudio, se consideró como censurado a 119 pacientes (85%) y fallecidos a 21 pacientes (15%). (Tabla 03)

Se expone una síntesis de los casos procesados, expresando que de los 140 pacientes con cáncer de colon resecable a estudiar según el informe de anatomía patológica; 52 presentaron infiltrado linfático y/o vascular y 88 no tuvieron infiltrado linfático y/o vascular, tomando la denominación del grupo ausente. De la población total fallecieron 21 pacientes que representan un total de 15% de muertos durante el estudio; de los cuales presentaron infiltrado linfovascular 14 que representa el 66,7% de los fallecidos y de los denominados ausentes fallecieron 7 cuya frecuencia porcentual es de 33,3%. Los pacientes censurados son 119 que equivale al 85% de la población estudiada, la presencia de infiltrado linfático y/o vascular estuvo en 38 paciente que es equiparable al 32% de los censurados, así mismo los censurados sin infiltrado linfovascular simbolizan a 81 pacientes, 68% del total de censurados. (Tabla 03)

Mediante la prueba estadística de Kaplan – Meier se evidencia el promedio de los tiempos de espera o supervivencia actuarial a 5 años en función del factor a investigar, la presencia o ausencia del infiltrado linfático y/o vascular. Se pone en manifiesto que la media de supervivencia global es de 54,31% con desviación de error de +- 2,3% (IC 95% 49,84 - 58,78). La estimación media de supervivencia actuarial en pacientes con infiltrado linfovascular es de 30,03 % con desviación de error de +- 1,8 % (IC 95% 26,49 – 33,56) a comparación del grupo que no presenta infiltrado linfovascular que tiene una tasa de supervivencia actuarial a los 5 años de 58,81 % con desviación de error de +- 2,3 % (IC 95% 54,35 – 63,27). (Tabla 04) Esta información expresa que los pacientes con infiltrado linfático y/o vascular presentan un tiempo de supervivencia actuarial a 5 años promedio menor a comparación del grupo ausente de infiltrado linfático y/o vascular.

La estimación de la supervivencia permite sintetizar cronológicamente la proporción acumulada de supervivencia o probabilidad de sobrevivir. Dando a conocer que a medida que se desarrolla la enfermedad la proporción acumulada

de supervivencia disminuye, es factible comprobar que a los 26 meses los pacientes con infiltrado linfovascular presente tienen una proporción acumulada de sobrevivir de 0,662 +- 0,079 a contraposición los pacientes que ausentan el infiltrado linfovascular a los 31 meses ponen de manifiesto una proporción acumulada de supervivencia mayor, 0,926 +- 0,034. (Tabla 05)

Al determinar la gráfica de las funciones de supervivencia (Gráfica 01) actuarial según el infiltrado linfático y/o vascular presente o ausente, se logra evidenciar que el área existente bajo la curva de supervivencia actuarial en el grupo que presenta infiltrado linfovascular es menor que la del grupo que ausenta el infiltrado linfovascular, en la que se aprecia una tasa de supervivencia acumulada mayor. Ante la necesidad de comparar ambas curvas de supervivencia actuarial para conocer si la diferencia es significativa se emplea el método estadístico de Log Rank o Mantel – Cox (Tabla 06), en que se puede objetivar un valor de Chi-cuadrado de 13,462 con un valor de p 0,00024. Siendo estos valores estadísticamente significativos, representando que los pacientes con presencia de infiltrado linfovascular tendrán una supervivencia actuarial menor a los que ausentan el infiltrado linfático y/o vascular.

Sin embargo, se evidencia en la gráfica comparativa que al inicio del evento hay un cruce entre las líneas de supervivencia por lo que origina la necesidad de conocer si la discrepancia en las curvas de supervivencia al inicio del evento se representa estadísticamente como significativas. En consecuencia, se debe analizar este suceso mediante la prueba de Breslow o Generalized Wilcoxon, o el método estadístico de Tarone Ware (Tabla 06), siendo este último el de preferencia. Se constata que; el método de Breslow da a conocer un valor de Chi-cuadrado de 12,217 con un valor de p 0,00047 y por último, el método Tarone – Ware revela un valor de Chi-cuadrado de 13,085 con un valor de p 0,00029. Concluyendo que el análisis de los tiempos de supervivencia actuarial o tasa de sobrevivida a los cinco años ha puesto en evidencia que, los pacientes con presencia de infiltrado linfático y/o vascular exhiben tasas menores a contraposición de los pacientes que ausentan el infiltrado linfático y/o vascular.

Al investigar las curvas de funciones de riesgo (Gráfica 02) se determina que; los pacientes con infiltrado linfático y/o vascular presente en vinculación al tiempo de enfermedad, se correlacionan con mayor riesgo acumulado de fallecer en contraste con los pacientes que ausentan la infiltración linfático y/o vascular. Se logra objetivar que a los 30 meses de seguimiento los pacientes que presentan infiltrado linfovascular tienen un riesgo acumulado de 0,4 en oposición al riesgo acumulado menor a 0,1 en los que ausentan el infiltrado linfático y/o vascular. Sin embargo, el estudio también permite constatar que después de los 30 meses hay un mayor aumento en la función de riesgo acumulado de los pacientes que ausentan el infiltrado linfovascular. Se da a conocer que a los 60 meses los pacientes sin infiltrado linfovascular evidencian un riesgo acumulado de 0,3 en contraste de los pacientes que presentan invasión linfovascular a los 40 meses con un riesgo acumulado de 0,4 (Gráfica 02).

Mediante el análisis multivariable (Tabla 07) usando el modelo estadístico de regresión de Cox para medir el impacto de la mortalidad en; infiltrado linfático y/o vascular, estadios tumorales, estadios ganglionares y estadios clínicos, la única covariable que se asocia con significancia estadística a un mayor riesgo de

muerte es la presencia de infiltrado linfático y/o vascular con un valor de p 0,007 (HR 5,5; IC 95% 1,59-18,98) que exhibe un coeficiente positivo aumentando la posibilidad de fallecer y detecta que la presencia de infiltrado linfovascular otorga 5,5 veces mayor riesgo de mortalidad. Las demás variables factores (Tabla 07) son no significativas estadísticamente, es así como los pacientes sin compromiso ganglionar presentan un valor de p 0,48 y en el grupo con compromiso ganglionar el valor de p 0,71 (HR 0,8; IC 95% 0,31-2,23) sustentando que cualquier comparación es no significativa, revelando que en la población estudiada el compromiso ganglionar no se asoció a un mayor riesgo. Las variables estadio del tumor (p 0,855), en la que se comparó los tumores in situ (p 0,99; HR 0,45) en oposición a los demás estadios tumorales, no mostró comportarse como una variable de riesgo. De igual forma el análisis de los estadios clínicos (p 0,967) mediante la función riesgo para el estadio I (p 0,98; HR 5,08) comparado con los demás estadios clínicos presentó valores de significancia estadística e intervalos de confianza muy elevados que evidencian su limitada asociación a riesgo de muerte. (Tabla 07)

TABLA N° 02: CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

CARACTERES		N°	%	ILV (*) PRESENTE (%) n = 52	ILV (*) AUSENTE (%) n = 88
Sexo.	Hombre.	66	47	19 (29%)	47 (71%)
	Mujer.	74	53	33 (45)	41 (55%)
Edad. (**)	< 60	31	22	15 (29%)	16 (18%)
	>= 60	109	78	37 (71%)	72 (82%)
Tiempo de enfermedad. (***)	< 6	6	4	3 (6%)	3 (3%)
	>= 6	134	96	49 (94%)	85 (97%)
Tipo histológico.	Adenocarcinoma.	132	94	46 (88%)	86 (98%)
	No adenocarcinoma.	8	6	6 (12%)	2 (2%)
	Tis	3	2%	1 (2%)	2 (2%)
	T1	7	5%	1 (2%)	6 (7%)
Estadio del tumor.	T2	18	13%	6 (12%)	12 (14%)
	T3	81	58%	32 (62%)	49 (56%)
	T4a	22	16%	9 (17%)	13 (15%)
	T4b	9	6%	3 (5%)	6 (6%)
Estadio ganglionar.	N 0	91	65%	18 (35%)	73 (83%)
	N 1-2	49	35%	34 (65%)	15 (17%)
Estadio clínico. (****)	I	22	16%	3 (6%)	19 (22%)
	II A	45	32%	4 (8%)	41 (45%)
	II B	12	9%	2 (4%)	10 (12%)
	II C	8	6%	1 (2%)	7 (8%)
	III A	6	4%	3 (6%)	3 (4%)
	III B	38	27%	31 (60%)	7 (8%)
	III C	9	6%	8 (14%)	1 (1%)

(*) ILV: infiltrado linfático y/o vascular.

(**) Edad representada en años, rango de 18 a 80 años. La media es de 66,8.

(***) Tiempo de enfermedad representado en meses, rango de 1 a 120 meses.

(****) Estadio clínico según clasificación de AJCC (anexo 01).

Tabla N°02: se presentan las principales características de la población del estudio. En ella se observa que el sexo más frecuente es el femenino, con un 53% de la población. Asimismo, el 78% de los pacientes son mayores de 60 años y el 96% lleva más de 6 meses con la enfermedad. En cuanto al tipo histológico más frecuente, se trata del adenocarcinoma, presente en el 94% de los casos. Finalmente, el estadio clínico más común es el II A, con un 32% de la población.

TABLA N°03: RESUMEN DE LOS CASOS PROCESADOS.

INFILTRADO LINFOVASCULAR.	N°	(%)	FALLECIDOS		CENSURADO	
	*	**	N°	(%)	N°	(%)
Presente.	52	37,1	14	66,7	38	32
Ausente.	88	62,9	7	33,3	81	68
Global.	140	100	21	100	119	100

(*) Frecuencia absoluta.

(**) Frecuencia porcentual.

Tabla N°03: el estudio se realizó en 140 pacientes, del grupo que presento infiltrado linfovascular fallecieron 14 a contraposición de 7 fallecidos en el grupo que ausento la invasión linfática y/o vascular.

TABLA N°4: MEDIAS PARA EL TIEMPO DE SUPERVIVENCIA.

INFILTRADO LINFO- VASCULAR.	ESTIMACIÓN (**) %.	DESV. DE ERROR.	MEDIA*	
			INTERVALO DE CONFIANZA DE 95% LÍMITE INFERIOR	LÍMITE SUPERIOR
Presente.	30,025	1,803	26,491	33,559
Ausente.	58,807	2,275	54,348	63,266
Global.	54,309	2,282	49,836	58,781

(*) La estimación está limitada al tiempo (meses) de supervivencia más largo, si está censurado.

(**) Test de Kaplan – Meier.

Tabla N° 04: El análisis mediante Kaplan – Meier evidencia que los pacientes con infiltrado linfático y/o vascular presentan una supervivencia menor (30,025%) frente al grupo que ausenta el infiltrado linfovascular (58,807%).

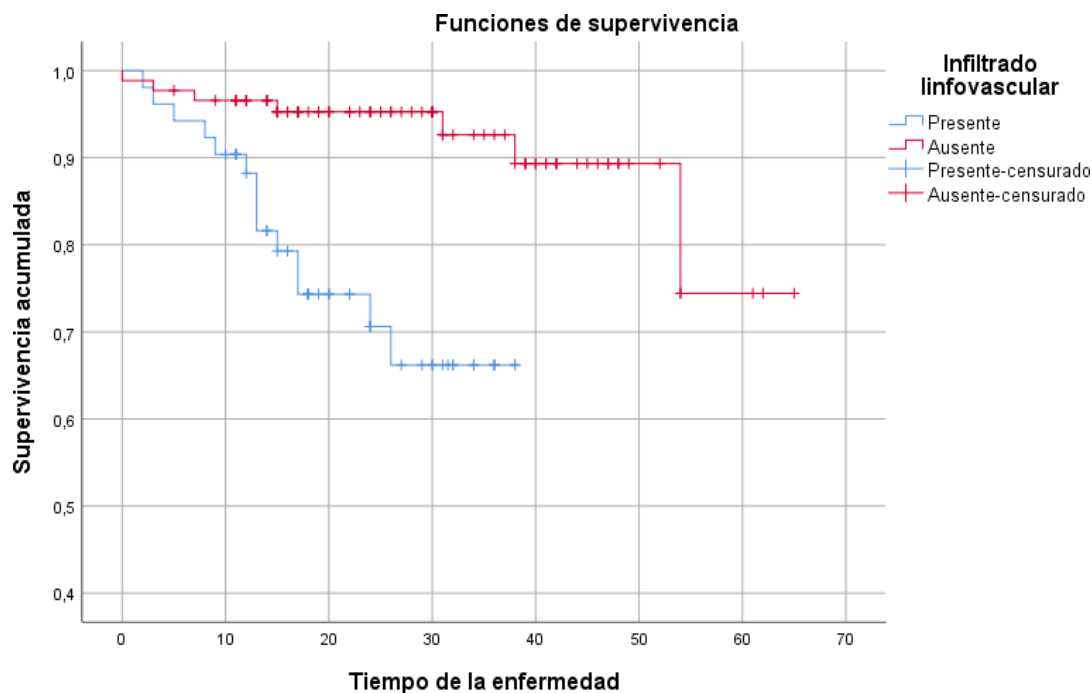
TABLA N°5: ESTIMACIÓN DE SUPERVIVENCIA.

INFILTRADO LINFOVASCULAR.	TIEMPO. (*)	PROPORCIÓN ACUMULADA QUE SOBREVIVE EN EL TIEMPO	
		ESTIMACIÓN	DESV. ERROR.
Presente.	3	0,962	0,027
	15	0,793	0,059
	24	0,706	0,071
	26	0,662	0,079
Ausente.	3	0,977	0,016
	15	0,953	0,023
	31	0,926	0,034
	54	0,744	0,141

(*) El tiempo representa los meses que sobrevivieron.

Tabla N°05: La proporción acumulada de sobrevida es menor en los pacientes que presentaron la invasión linfática y/o vascular a contraposición del grupo que ausento el infiltrado linfovascular.

GRÁFICA N° 01: CURVAS DE FUNCIÓN DE SUPERVIVENCIA ACTUARIAL.



Grafica N° 01: el análisis mediante Kaplan – Meier pone de manifiesto que el área bajo la curva en los pacientes que presentan infiltrado linfático y/o vascular es menor, demostrando una baja tasa de supervivencia acumulada, que discrepa de los pacientes que ausentan el infiltrado linfovascular.

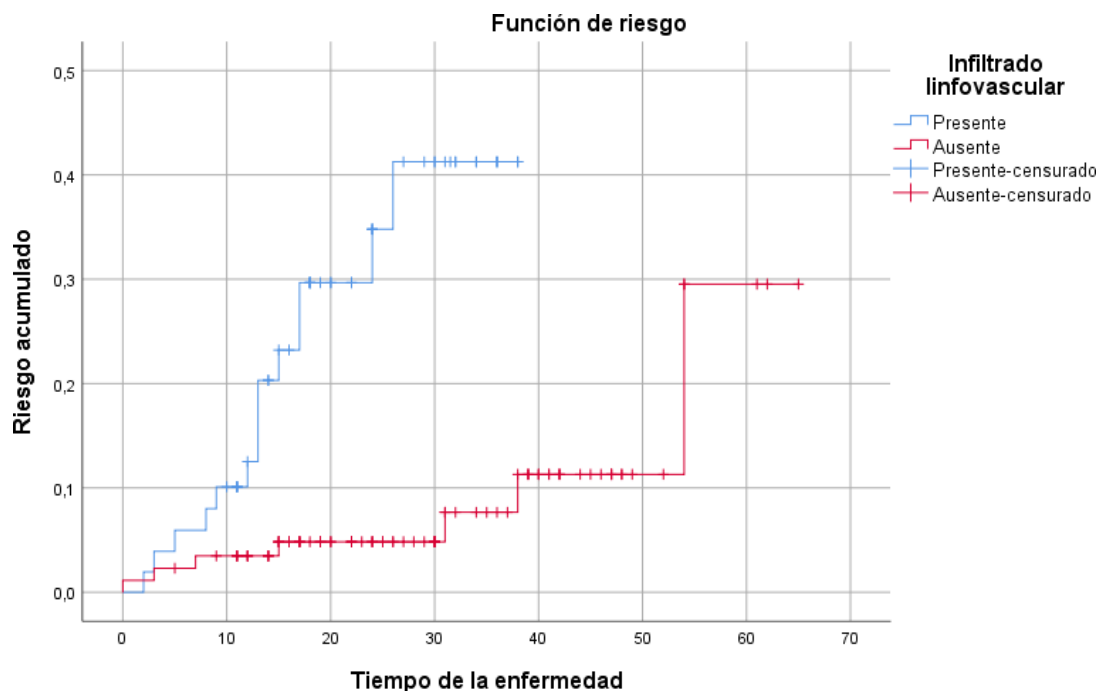
TABLA N° 06: COMPARACIONES GLOBALES.

PRUEBAS (*)	CHI-CUADRADO	gl	p
Log - Rank	13,462	1	0,000
Breslow	12,217	1	0,000
Tarone – Ware	13,085	1	0,000

(*) Pruebas de igualdad de distribución de supervivencia actuarial según la presencia o ausencia del infiltrado linfático y/o vascular.

Tabla N° 06: demuestra que los resultados obtenidos mediante el método de Kaplan – Meier son significativos ($p < 0,005$) al ser comparados con tres analistas estadísticos distintos.

GRÁFICA N° 02: CURVAS DE FUNCIONES DE RIESGOS.



Grafica N°02: el análisis del infiltrado linfático y/o vascular da a conocer un mayor riesgo acumulado a fallecer en los pacientes que presentan en infiltrado linfocelular.

TABLA 07: ANÁLISIS MULTIVARIABLE PARA LA SUPERVIVENCIA ACTUARIAL. (*)

VARIABLES.	p	HR. (**)	INTERVALO DE CONFIANZA 95%.	
			INFERIOR.	SUPERIOR.
Infiltrado linfático y/o vascular.	0,007	5,500	1,594	18,976
	0,855			
Tis	0,991	0,447		
T1	0,914	0,001		
Estadio del tumor.	T2	0,946	0,001	
	T3	0,367	0,272	
	T4a	0,969	0,071	
	T4b	0,973	0,096	
Estadio ganglionar.	N0	0,484		
	N1-2 (***)	0,714	0,832	0,310 2,228
		0,967		
	I	0,981	5,079	
	IIA	0,988	2,891	
Estadio clínico.	IIB	0,914	0,001	
	IIC	0,939	2451	
	IIIA	0,952	1769	
	IIIB	0,949	2544	
	IIIC	0,967	0,023	

(*) Calculado con el estadístico Regresión de Cox.

(**) Hazard ratio o razón de probabilidad.

(***) Presenta compromiso ganglionar.

Tabla N° 07: mediante el método de Regresión de Cox se objetiva que los pacientes con infiltrado linfático y/o vascular presentan un riesgo 5,5 veces mayor. Además da a conocer que las otras variables pronósticas no son estadísticamente significativas.

IV. DISCUSIÓN

El análisis de las características de la población da a conocer que; Zhong et al (13) en el año 2019 desarrollaron un estudio retrospectivo en el que compararon las características clínico-patológicas y la invasión linfovascular de pacientes con cáncer de colon, evidenciando que el sexo masculino constituía el 56,8% y el sexo femenino el 43,2% de una población total de 437 pacientes, información que discrepa con la encontrada en nuestro estudio, donde el sexo mujer representa el 53% frente a 47% de hombres. De igual forma Kataoka et al (16) en el año 2021 realizaron un estudio retrospectivo en 652 pacientes con cáncer de colon en quienes analizaron el impacto de la invasión linfovascular en la sobrevida dando a conocer que; el sexo masculino conforma el 60.8% y el sexo femenino el 39.2%, con una edad promedio de 67 años, similar al valor de 66,8 años encontrada en nuestra población. Referente al tipo histológico, el adenocarcinoma diferenciado se encontró en el 94,4% de los pacientes con invasión vascular, evento que es evidenciado en nuestro análisis con similar proporción (94%). Wang et al (20) en el año 2021 desarrollaron un estudio retrospectivo donde analizaron el impacto de la invasión linfovascular en el pronóstico de pacientes con cáncer de colon, en un total de 1474 pacientes, encontrando que el sexo masculino conforma el 59.6% y el femenino 40.4% de la población. Los pacientes con edad mayor igual a 60 años representan el 51.7% frente a los pacientes menores de 60 años que representan el 48.3% de la población. Data que demuestra la mayor frecuencia de pacientes mayores de 60 años semejante a lo presentado en nuestro estudio, donde el 78% es mayor o igual a 60 años y el 22% es menor de 60 años. Bianchi et al (21) en el año 2021 realizaron un análisis retrospectivo para evidenciar el impacto de la invasión linfovascular en la supervivencia global en 2652 pacientes con cáncer de colon, refirieron que de su población el sexo hombres se encuentra en el 54.1% frente al 45.9% de mujeres. La edad media fue de 71,6 años, siendo este superior a los 66,8 años referido en nuestro estudio. Yahyazadeh et al (22) en el año 2019, estudiaron las variables clínicas y patológicas asociadas al infiltrado linfovascular en 547 pacientes con carcinoma de colon, encontrando que el sexo masculino es el 60% frente a las mujeres con 40% de la población. La edad mayor o igual a 60 se presenta en el 51%, los menores de 60 años son el 49%. Respecto al estadiaje según la AJCC; el más frecuentes es el II con 44%, seguido del III con 41%, el I con 9% y por último el IV con 6%. Proporciones similares a las encontradas en nuestro análisis donde estadio clínico con mayor frecuencia es el II A que conforma el 32% de la población, seguido del III B con 27% y por último el I con 16%.

El análisis univariado de la supervivencia de los pacientes con cáncer de colon que presentan invasión linfática y/o vascular da conocer que según; Bianchi et al (21) en el año 2021 mediante la realización de un estudio retrospectivo, la presencia de infiltrado linfovascular se asocia a una sobrevida de 44,9%, hallazgo menor que en los pacientes sin invasión linfática y/o vascular que tienen una sobrevida de 64.1% (p 0,009). La sobrevida global a los 5 años es de 62,6%. Resultados que son semejantes a los encontrados en nuestro análisis, donde la supervivencia en los pacientes con infiltrado linfovascular presente es de 30% frente a 58,8% en quienes no presentan infiltrado linfovascular (p 0,00024), además de una sobrevida global de 54,3%. Nuestro estudio además de Log –

Rank ($p < 0,00024$) utilizó el método de Breslow ($p < 0,0005$) y el método Tarone-Ware ($p < 0,0003$) concluyendo que los pacientes con infiltración linfática y/o vascular tienen una menor tasa de supervivencia a cinco años en comparación con pacientes que no presentan infiltración linfovascular. De igual forma, Skancke et al (24) en el año 2019 argumentaron mediante una revisión retrospectiva del cáncer de colon que; los pacientes que presentan invasión linfovascular evidencian una supervivencia a los cinco años menor (60%) con un riesgo mayor para la mortalidad del 14% (HR 1,14; IC 95% 1,06-1,23), a contraposición de los pacientes que no presentan invasión linfovascular (66,1%). Así mismo esta evidencia es referida por Zhang et al (25) en el año 2023, que sustentan que la invasión linfática y/o vascular posee la propiedad de brindar pobres resultados en la supervivencia de pacientes con cáncer de colon y/o recto. Su estudio evidenció que la presencia de infiltrado linfovascular se asocia a índices bajos de sobrevida libre de enfermedad a comparación con los pacientes que no presentan el infiltrado linfovascular a los tres años (76,3 % frente a 86,5%; $p < 0,001$). Además, en la sobrevida global los que presentaron infiltrado linfático y/o vascular mostraron índices menores a contraposición de los que no presentan infiltrado linfovascular (89,1% frente a 96%; $p < 0,003$). Concluyendo que el infiltrado linfático y/o vascular es un factor pronóstico desfavorable en el cáncer de colon así como que el uso de la invasión linfática y/o vascular se relaciona adecuadamente con la sobrevida actuarial a largo plazo, considerándose como una etapa temprana en la propagación del cáncer por ser ruta principal para la diseminación. Por lo tanto, argumentamos que el conocer el estado de infiltrado linfático y/o vascular permite proporcionar un mejor manejo, seguimiento y terapias más apropiadas (19).

El riesgo a fallecer es mayor en los pacientes que presentan infiltrado linfático y/o vascular según lo referido por Jiang et al (23) en el año 2019, quienes mediante un análisis retrospectivo de 1219 pacientes con cáncer de colon y/o recto, argumentaron que el infiltrado linfático y/o vascular contribuye a la predicción individual del pronóstico, asociándose su presencia a una mayor probabilidad de tumores pobremente diferenciados o mucinosos ($p < 0,001$) y a un estadio clínico avanzado, encontrándose en el estadio I en 5,5% de pacientes en comparación con el estadio IV en 24,4% de los pacientes ($p < 0,001$). En nuestro estudio se logra objetivos un comportamiento similar debido a que a los 30 meses de seguimiento el riesgo acumulado de mortalidad para los pacientes que presentan el infiltrado linfovascular es de 0,4 en oposición a los pacientes que no presentan el infiltrado linfovascular con un riesgo acumulado menor a 0,1. Concluyendo que el riesgo en pacientes con presencia de infiltrado linfático y/o vascular es mayor, sugiriendo así mismo al infiltrado linfovascular como indicador de la necesidad de una resección quirúrgica más extensa. Eventos desfavorables que han sido respaldados en estudios de cánceres como el de mama, estómago y próstata, por considerar la presencia de infiltrado linfovascular como indispensable para la diseminación del cáncer (26–28).

El análisis multivariable para medir el impacto de la mortalidad en pacientes con cáncer de colon resecable examinando; el infiltrado linfovascular, estadio del

tumor, estadio ganglionar y estadio clínico es evaluado por Wang et al (20) en el año 2021, quienes realizaron una investigación retrospectiva en 2023 pacientes con cáncer de colon donde identificaron que los pacientes que presentaron infiltrado linfático y/o vascular exhibieron un riesgo de muerte 2,25 veces mayor (HR 2,25; IC 95% 1,70-2,96; p 0,001). Valores comparables al riesgo de muerte de 5,5 veces mayor (HR 5,5; IC 95% 1,59-18,98; p 0,007) en los pacientes que presentan invasión linfovascular encontrado en nuestro estudio. Esta data también fue determinada por Yuan et al (29) en el año 2017, mediante un metaanálisis, que incluyó nueve estudios donde evaluaron sistemáticamente la importancia pronóstica del infiltrado linfático y/o vascular. Estudios que sustentaron que el infiltrado linfovascular se asocia a un mal pronóstico (HR 2,15; IC 95% 1,72-2,68; p <0,01) en la sobrevida global de pacientes con cáncer de colon y/o recto en estadios clínicos I y II. De igual modo el análisis de trece estudios informa una asociación entre el infiltrado linfovascular y una menor supervivencia libre de enfermedad (HR 1,73; IC 95% 1,50-1,99; p <0,01). Estos datos acreditan al infiltrado linfático y/o vascular como factor de mal pronóstico en la sobrevida global de los pacientes con cáncer de colon y/o recto. Concerniente al estadio del tumor Yahyazadeh et al (22) en el año 2019 en su estudio multivariable de 547 pacientes con cáncer de colon y/o recto que presentaron invasión linfática y/o vascular dan a conocer que el estadio de tumor T2 a contraposición de los estadios T3 (HR 0,36; IC 95% 0,04-3,13; p 0,36) y T4 (HR 1,42; IC 95% 0,76-2,67; p 0,27) no representan razones de probabilidad significativas para ser considerados factores asociados a riesgo en la sobrevida. Información que se asemeja a la encontrada en nuestro análisis donde el estadio del tumor no es un factor pronóstico con significancia estadística (p 0,86). No obstante, su estudio comprobó que el infiltrado linfático y/o vascular se asoció a estadios tumorales y clínicos más altos (p <0,01). Resultados compartidos por Wang et al (20) quienes en su análisis anteriormente expuesto evidenciaron que la comparación del estadio T1 frente al T2,T3,T4 según TNM, no es estadísticamente significativas. Es así como ponen de manifiesto que el estadio tumoral T2 (HR 0,56; IC 95% 0,27-1,17; p 0,123) y T3 (HR 0,81; IC 95% 0,44-1,49; p 0,493) en el análisis multivariable no se asociaron a un mayor riesgo de mortalidad. La indagación de la supervivencia en el análisis multivariable del compromiso ganglionar según Jung et al (30), quienes fundamentaron su postura en un análisis retrospectivo realizado en 793 pacientes con cáncer de colon no metastásico en el año 2021, dan a conocer que no se observaron diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad (p 0,637) y la sobrevida global (71,6% frente a 72,5%; p 0,697). Determinando que no se encontraron discrepancias en el impacto pronóstico de la invasión vascular y la metástasis a ganglios linfáticos. Del mismo modo en nuestro análisis se exponen que los pacientes con cáncer de colon sin compromiso ganglionar (p 0,48) y con compromiso ganglionar (HR 0,8; IC 95% 0,3-2,2; p 0,71) no delimitan una mayor supervivencia ni se asocian a un mayor riesgo de muerte. Por lo que su uso como factor asociado a la mortalidad es refutado según los casos evaluados en el estudio realizado. No obstante, la investigación previa da a conocer en primer lugar que los pacientes con invasión vascular presentaron metástasis en los nódulos linfáticos en 75,2% a contraposición de aquellos sin invasión vascular con 47,8% (p <0,001). En segundo lugar, la tasa de recurrencia se evidenció en 29,4% de los pacientes con invasión vascular en oposición al 17,7% de los pacientes sin invasión vascular (p 0,004) (30). Es así como; se plantea que la

invasión vascular es una vía de metástasis principal para la propagación de células tumorales de forma más agresiva y rápida que a través del sistema linfático, por no contar con una puerta de entrada como lo son los nódulo linfático. Además se propone que el sistema de estadificación incluya la invasión vascular debido a que es subestimado a contraposición con la metástasis linfática. También se da a conocer que el infiltrado vascular ya ha sido reportado en otros estudios como factor pronóstico con significancia estadística en pacientes con cáncer de colon (31). Por último el análisis multivariado de los estadios clínicos según Wang et al (20); en su estudio precedente dan a conocer que la sobrevida en el estadio clínico I en comparación al estadio II (HR 1,07; IC 95% 0,48-2,38; p 0,863), III (HR 1,27; IC 95% 0,58-2,81; p 0,553), IV (HR 2,66; IC 95% 1,20-5,91; p 0,016) solo se ve afectado por el estadio IV en el que se evidencian metástasis a distancia. Pudiendo concluirse que el estadio clínico II y III no son factores de riesgo asociados a una menor sobrevida. Data que es demostrada en nuestra investigación al determinar que en el estadio clínico (p 0,97) la comparación del I (p 0,98; HR 5,1) frente al IIIC (p 0,967; HR 0,02) no es significativa indicando que en nuestra población no es un factor de riesgo de mortalidad relevante. Aunado a esto cabe mencionar que estadios avanzados (IV) que presentan metástasis a distancia no han sido evaluados en nuestro estudio. Por lo expuesto se niega la relación del estadio clínico como un riesgo para la supervivencia de pacientes con cáncer de colon resecable (20, 31).

LIMITACIONES

La presente investigación se desarrolló en un solo hospital, por lo que puede estar presente el sesgo de información y limitar los resultados a una población específica, por lo que se recomienda una validación con análisis multicéntricos. Segundo, dado que el estudio fue ambispectivo, no se puede descartar el sesgo de selección inherente e involuntario; sin embargo este fue minimizado debido a que los factores clínicos y patológicos afectan equitativamente a toda la población. Tercero, la utilización de la tinción de hematoxilina y eosina podría resultar en una pobre detección de la invasión vascular, por lo que sería necesario un estudio comparativo con la tinción de elastina de van Gieson. En cuarto lugar; el análisis multivariado no fue estadísticamente significativo para el estadio ganglionar, estadio de tumor y estadio clínico por lo que se requiere mayores estudios de su relación con la sobrevida actuarial a largo plazo.

CONCLUSIONES

Mediante el análisis univariado se determinó que la presencia de infiltrado linfático y/o vascular condiciona una menor tasa de supervivencia (30,0% frente a 58,8%, p 0,0002), suceso que permite definirlo como predictor de sobrevida actuarial a cinco años en pacientes con cáncer de colon.

Adicionalmente en el análisis multivariable, la presencia de invasión linfovascular determina un factor de riesgo asociado a la mortalidad, representando 5,5 veces mayor riesgo (HR 5,5; IC 95% 1,59-18,98; p 0,007). El análisis realizado no consiente el estadio clínico, estadio tumoral y estadio ganglionar como factores de riesgo.

RECOMENDACIONES

Ante la necesidad de conocer los factor de riesgo que condicionan desencadenantes desfavorables en la supervivencia de los pacientes con cáncer de colon, proponemos la realización de un estudio multicéntrico que realice un análisis multivariable de pacientes con; infiltrado linfovascular, estadio tumoral, estadio ganglionar y estadio clínico, con representatividad equitativa de las variables que permita sustentar mejores tratamientos y seguimientos adecuados.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The Global Cancer Observatory. Colorectal cancer: GLOBOCAN 2020 [Internet]. World Health Organization. 2020 [cited 2023 May 19]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-factsheet.pdf
2. Sanower H., Hidayah K., Ammar A., Zannat U., Der J. Colorectal Cancer: A Review of Carcinogenesis, Global Epidemiology, Current Challenges, Risk Factors, Preventive and Treatment Strategies. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 Mar 29 [cited 2023 May 19];1732. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/f7aa/f2862052eee1316d14c9a10a45f717ff3c3a.pdf>
3. Loftollahzadeh S, Recio-Boiles A, Cagir B. Colon Cancer. *Encycl Radiat Oncol* [Internet]. 2022 Dec 3 [cited 2023 May 19]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470380/>
4. Sawicki T, Ruszkowska M, Danielewicz A, Niedźwiedzka E, Arłukowicz T, et al. A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 May 19];13(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33922197/>
5. Arnaldo Montiel Roa, Esteban Mendoza, Antonella Dragotto Galván, Miryan Idalina Diaz Benítez, Jessica Pamela Portillo Sosa. Prevalencia del cáncer de colon y su tratamiento quirúrgico en un hospital de alta complejidad durante el periodo enero 2017- diciembre 2018. *Cir parag Vol 43; N° 3 2019* [Internet]. [cited 2023 May 17]; Available from: <http://scielo.iics.una.py/pdf/sopaci/v43n3/2307-0420-sopaci-43-03-10.pdf>
6. Rivas A. CÁNCER COLORRECTAL, EL SEGUNDO CÁNCER DE MAYOR INCIDENCIA EN EL PERÚ - Colegio Médico del Perú - Consejo Nacional [Internet]. Colegio Médico del Perú. 2023 [cited 2023 May 19]. Available from: <https://www.cmp.org.pe/cancer-colorrectal-el-segundo-cancer-de-mayor-incidencia-en-el-peru/>
7. Área de Estadística. Datos epidemiológicos [Internet]. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. [cited 2023 May 19]. Available from: <https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/>
8. Ruiz R, Taxa L, Ruiz E, Mantilla R, Casanova L, et al. Cáncer colorrectal en los jóvenes: factores pronósticos y características clínico patológicas en un instituto del cáncer de Perú. *Rev Gastroenterol del Perú* [Internet]. 2016 [cited 2023 May 19];36(1):35–42. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292016000100005&Ing=es&nrm=iso&tIng=pt
9. Centro Nacional de Epidemiología P y C de E. Análisis de la situación del Cáncer en el Perú, 2018 [Internet]. Ministerio de Salud. . 2020 [cited 2023 May 19]. Available from: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/5158.pdf>
10. Dekker E, Tanis P, Vleugels J, Kasi P, Wallace M. Colorectal cancer. *Lancet* [Internet]. 2019 Oct 19 [cited 2023 May 19];394(10207):1467–80. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673619323190/fulltext>
11. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2023 May 19];31(10):1291–305. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32702383/>
12. Siegel R, Dennis C, Fedewa S, Davis A, Azad N. Colorectal Cancer in the Young: Epidemiology, Prevention, Management. *Gastrointest CANCER—COLORECTAL ANAL* [Internet]. 2020 Mar 17 [cited 2023 May 19]; Available from: <https://fightcolorectalcancer.org/wp-content/uploads/2020/07/CRC-in-the-Young.pdf>
 13. Zhong J, Yang S, Chen R, Zhou Y, Ye M, et al. Prognostic Value of Lymphovascular Invasion in Patients with Stage III Colorectal Cancer: A Retrospective Study. *Med Sci Monit* [Internet]. 2019 Aug 13 [cited 2023 May 19];25:6043–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31408453/>
 14. Trepanier M, Erkan A, Kouyoumdjian A, Nassif G, Albert M, et al. Examining the relationship between lymph node harvest and survival in patients undergoing colectomy for colon adenocarcinoma. *Surgery* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2023 May 19];166(4):639–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31399220/>
 15. Leijssen L, Dinaux A, Taylor M, Deshpande V, Kunitake H, et al. Perineural Invasion Is a Prognostic but not a Predictive Factor in Nonmetastatic Colon Cancer. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2023 May 19];62(10):1212–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31490830/>
 16. Kataoka M, Hirano Y, Ishii T, Kondo H, Asari M, et al. Impact of Lymphovascular Invasion in Patients With Stage II Colorectal Cancer: A Propensity Score-matched Study. *In Vivo (Brooklyn)* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 May 19];35(1):525. Available from: </pmc/articles/PMC7880780/>
 17. Gao S, Cao G, Ding P, Zhao Y, Deng P, et al. Retrospective evaluation of lymphatic and blood vessel invasion and Borrmann types in advanced proximal gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol* [Internet]. 2019 Aug 8 [cited 2023 May 19];11(8):642. Available from: </pmc/articles/PMC6700032/>
 18. AJCC. Lymphovascular Invasion [Internet]. NIH: National Cancer Institute. 2023 [cited 2023 May 19]. Available from: <https://staging.seer.cancer.gov/naaccr/item/cs/02.05.50/1182/?version=/tnm/home/1.8/>
 19. Raden F, Wifanto J. Association between immunoscore with lymphovascular invasion and clinical staging in colorectal cancer. *Bali Med J* [Internet]. 2023 Apr 4 [cited 2023 May 19];12(1):1089–93. Available from: <https://www.balimedicaljournal.org/index.php/bmj/article/view/4036>
 20. Wang X, Cao Y, Ding M, Liu J, Zuo X, et al. Oncological and prognostic impact of lymphovascular invasion in Colorectal Cancer patients. *Int J Med Sci* [Internet]. 2021 [cited 2023 May 21];18(7):1721–9. Available from: <http://www.medsci.org//creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
 21. Bianchi G, Annicchiarico A, Morini A, Pagliai L, Crafa P, et al. Three distinct outcomes in patients with colorectal adenocarcinoma and lymphovascular invasion: the good, the bad, and the ugly. *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 May 21];36(12):2671–81. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00384-021-04004-7>
 22. Yahyazadeh H, Mafi A, Khatooni E, Beheshti M, Abdollahinejad A. Lymphovascular and Perineural Invasions Are Independently Associated with Advanced Colorectal Carcinoma. *Int J Cancer Manag* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2023 May 21];12(11):95540. Available from: <https://brieflands.com/articles/ijcm-95540.html>

23. Jiang H, Zhang Z, Wang X, Tang X, Liu H, et al. Prognostic significance of lymphovascular invasion in colorectal cancer and its association with genomic alterations. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2019 May 28 [cited 2023 May 21];25(20):2489–502. Available from: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v25/i20/2489.htm>
24. Skancke M, Arnott S, Amdur R, Siegel R, Obias V. Lymphovascular invasion and perineural invasion negatively impact overall survival for stage II adenocarcinoma of the colon. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2023 May 29];62(2):181–8. Available from: https://journals.lww.com/dcrjournal/Fulltext/2019/02000/Lymphovascular_Invasion_and_Perineural_Invasion.10.aspx
25. Zhang L, Deng Y, Liu S, Zhang W, Hong Z, et al. Lymphovascular invasion represents a superior prognostic and predictive pathological factor of the duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer patients. *BMC Cancer* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2023 May 27];23(1):1–10. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-022-10416-7>
26. Chen T, Wang M, Cheng X, Wang Y, Jiang Y, et al. The complementary role of lymphovascular invasion and perineural invasion in the TNM staging process of rectal cancer. *Med (United States)* [Internet]. 2022 Sep 30 [cited 2023 May 31];101(39):E30687. Available from: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2022/09300/The_complementary_role_of_lymphovascular_invasion.58.aspx
27. Jun L, Yun D, Jian-Wei X, Jia-Bin W, Jian-Xian L, et al. Combination of lymphovascular invasion and the AJCC TNM staging system improves prediction of prognosis in N0 stage gastric cancer: results from a high-volume institution [Internet]. *BMC Cancer*. 2019 [cited 2023 May 31]. Available from: <https://d-nb.info/1182657842/34>
28. Liu Y, Saraf A, Lee S, Zhong X, Hibshoosh H, et al. Lymphovascular invasion is an independent predictor of survival in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2023 May 31];157(3):555–64. Available from: <https://www.univadis.es/viewarticle/cancer-de-mama-la-invasion-linfovascular-pronostica-una-mala-supervivencia-410455>
29. Yuan H, Dong Q, Zheng B, Hu X, Xu J, et al. Lymphovascular invasion is a high risk factor for stage I/II colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Feb 16 [cited 2023 May 29];8(28):46565–79. Available from: <https://www.oncotarget.com/article/15425/text/>
30. Jung B, Ji K, Bong K, Abdullah A, Chul L, et al. Comparison of Vascular Invasion With Lymph Node Metastasis as a Prognostic Factor in Stage I-III Colon Cancer: An Observational Cohort Study. *Front Surg* [Internet]. 2021 Nov 10 [cited 2023 May 27];8:569. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fsurg.2021.773019/full>
31. Mutabdzic D, O'Brien S, Handorf E, Devarajan K, Reddy S, et al. Evaluating the prognostic significance of lymphovascular invasion in stage II and III colon cancer. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.685 [Internet]. 2019 Jan 29 [cited 2023 May 31];37(4_suppl):685–685. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.685

VI. ANEXOS

ANEXO 01: ESTADIAJE TNM DEL CÁNCER DE COLON SEGÚN AJCC (*).

Etapa AJCC	Agrupamiento para establecer la etapa	Descripción de la etapa*
0	Tis N0 M0	El cáncer se encuentra en su etapa más temprana. Esta etapa también se conoce como carcinoma in situ o carcinoma intramucoso (Tis). No ha crecido más allá de la capa interna (mucosa) del colon o del recto.
I	T1 o T2 N0 M0	El cáncer ha crecido a través de la capa muscular de la mucosa (muscularis mucosae) hasta la submucosa (T1), y también es posible que haya crecido hasta la muscular propia (T2). No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
IIA	T3 N0 M0	El cáncer ha crecido hacia las capas más externas del colon o del recto, pero no ha atravesado estas capas (T3). No ha alcanzado órganos adyacentes. No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
IIB	T4a N0 M0	El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto, pero no ha crecido hacia otros tejidos u órganos adyacentes (T4a). El cáncer aún no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0) ni a sitios distantes (M0).
IIC	T4b N0 M0	El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto y está unido o crece hacia otros tejidos u órganos adyacentes (T4b). El cáncer aún no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0) ni a sitios distantes (M0).
IIIA	T1 o T2 N1/N1c M0	El cáncer ha crecido a través de la mucosa hasta la submucosa (T1) y también es posible que haya crecido hasta la muscular propia (T2). Se propagó a entre 1 y 3 ganglios linfáticos adyacentes (N1) o hacia áreas de grasa cercanas a los ganglios linfáticos, pero no a los ganglios en sí (N1c). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	0	
	T1 N2a M0	El cáncer ha atravesado la mucosa hasta la submucosa (T1). De 4 a 6 ganglios linfáticos cercanos están afectados por la propagación del cáncer (N2a). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	T3 o T4a, N1/N1c M0	El cáncer ha crecido hacia las capas más externas del colon o del recto (T3), o a través del peritoneo visceral (T4a), pero no ha alcanzado los órganos adyacentes. Se propagó a entre 1 y 3 ganglios linfáticos adyacentes (N1a o N1b) o hacia áreas de grasa cercanas a los ganglios linfáticos, pero no a los ganglios en sí (N1c). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	0	

IIIB	T2 o T3 N2a M0	El cáncer ha crecido hacia la muscular propia (T2) o hacia las capas más externas del colon o del recto (T3). De 4 a 6 ganglios linfáticos cercanos están afectados por la propagación del cáncer (N2a). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	O	
	T1 o T2, N2b M0	El cáncer ha crecido a través de la mucosa hasta la submucosa (T1) y también es posible que haya crecido hasta la muscular propia (T2). Se propagó a siete o más ganglios linfáticos adyacentes (N2b). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
IIIC	T4a N2a M0	El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto (incluyendo el peritoneo visceral), pero no ha alcanzado los órganos adyacentes (T4a). De 4 a 6 ganglios linfáticos cercanos están afectados por la propagación del cáncer (N2a). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	O	
	T3 o T4a N2b M0	El cáncer ha crecido hacia las capas más externas del colon o del recto (T3), o a través del peritoneo visceral (T4a), pero no ha alcanzado los órganos adyacentes. Se propagó a siete o más ganglios linfáticos adyacentes (N2b). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	T4b N1 o N2 M0	El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto y está unido o crece hacia otros tejidos u órganos adyacentes (T4b). Se propagó por lo menos a un ganglio linfático cercano o hacia áreas de grasa cercanas a los ganglios linfáticos (N1 o N2). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
IVA	Cualquier T Cualquier N M1a	El cáncer pudo o no haber crecido a través de la pared del colon o del recto (Cualquier T). Podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes. (Cualquier N). El cáncer se propagó a un órgano distante (tal como el hígado o el pulmón) o a un grupo de ganglios linfáticos distantes, pero no se ha propagado a partes distantes del peritoneo (el revestimiento de la cavidad abdominal) (M1a).
IVB	Cualquier T Cualquier N M1b	El cáncer pudo o no haber crecido a través de la pared del colon o del recto (Cualquier T). Podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (Cualquier N). El cáncer se propagó a más de un órgano distante (tal como el hígado o el pulmón) o a un grupo de ganglios linfáticos distantes, pero no se ha propagado a partes distantes del peritoneo (el revestimiento de la cavidad abdominal) (M1b).
IVC	Cualquier T Cualquier N M1c	El cáncer pudo o no haber crecido a través de la pared del colon o del recto (Cualquier T). Podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (Cualquier N). Se ha propagado a partes distantes del peritoneo (el revestimiento de la cavidad abdominal) y puede o no haberse propagado a órganos o a ganglios linfáticos distantes (M1c).

(*) American Joint Committee on Cancer.