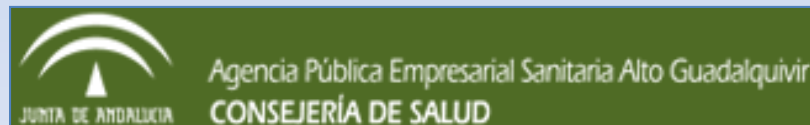


FACTORES DE PROTECCIÓN Y RIESGO ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE CÁNCER COLORRECTAL.

A. Fernández-Suárez¹, D. Fatela Cantillo¹, A. Muñoz Colmenero², J.J. Puente Gutierrez³, J.L. Domínguez Jiménez³ y J.M. Díaz Iglesias¹

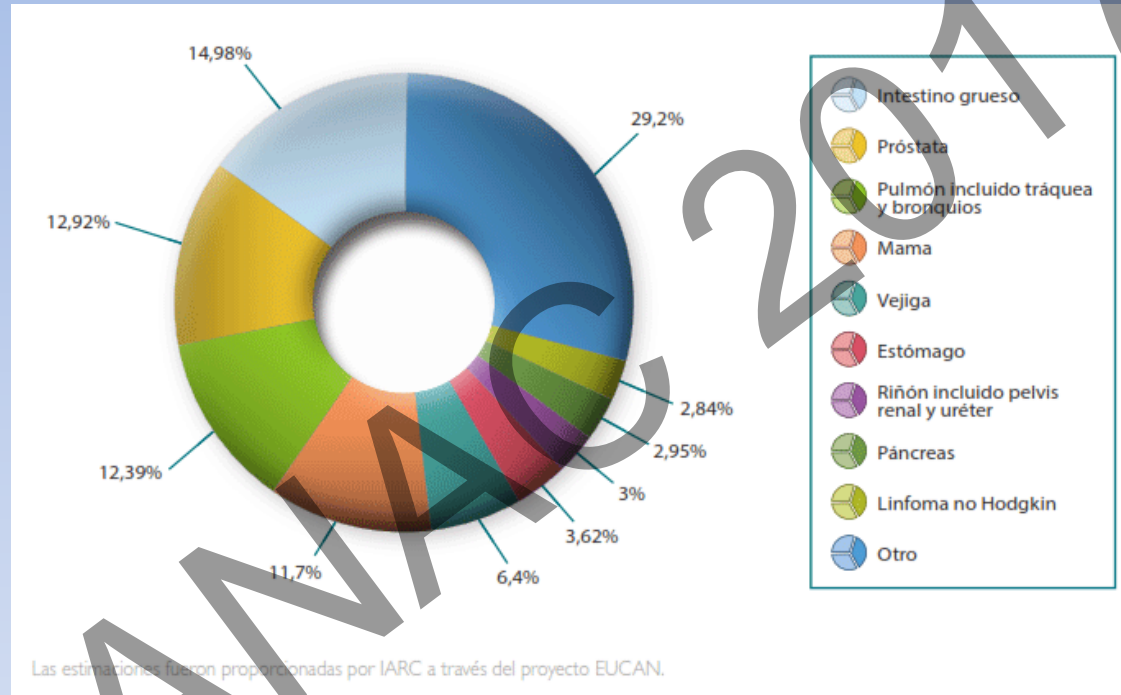
¹Área de Biotecnología y ³Aparato Digestivo, Hospital Alto Guadalquivir, Andújar (Jaén)

²Análisis Clínicos, Hospital San Agustín, Linares (Jaén).



INTRODUCCIÓN – Cáncer Colorrectal

El cáncer colorrectal (CCR) es la primera neoplasia maligna en incidencia en España en el año 2012.



Los tumores responsables del mayor número de fallecimientos en 2012 en España en la población general fueron el cáncer de pulmón (21.118 muertes) y el **cáncer de colon** (14.700 muertes), a gran distancia del resto (mama, páncreas y próstata).



INTRODUCCIÓN – Factores de riesgo y protección en el CCR

Es importante conocer los factores implicados en el desarrollo de esta patología para identificar de forma precoz los grupos de población con mayor riesgo, lo que permitirá realizar labores de prevención y/o detección temprana.

Al investigar e identificar los factores de riesgo que influyen en el desarrollo del CCR se podrán establecer estrategias que los modifiquen, permitiendo:

- Reducir la incidencia y posterior mortalidad.
- Reducir el coste para el sistema sanitario.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2017.01.001>

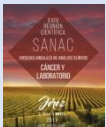
(I: 8644; II: 12765; III: 13075; IV: 44716-68538)

No obstante, es complejo aislar todas las variables (internas y ambientales) que subyacen a todos los resultados expuestos en la literatura a este respecto.



OBJETIVO

Evaluar una combinación de variables clínicas y analíticas para determinar factores de riesgo y de protección en un grupo de pacientes sintomáticos con una posible patología colorrectal.



MATERIAL Y MÉTODOS I – Diseño y estadística

- Estudio prospectivo que incluyó a todos los pacientes sintomáticos (**con sospecha de cáncer colorrectal**) sometidos a una **colonoscopia diagnóstica (abril 2008- julio 2010)**, en el Hospital Alto Guadalquivir de Andújar y los HARE de Alcaudete y Sierra de Segura.
- Todos los pacientes otorgaron su **consentimiento informado** para participar en el estudio.
- Se **excluyeron** los pacientes en los que la colonoscopia era parte de un programa de seguimiento en los casos con antecedentes de CCR y/o aquellos en los que se detectó presencia previa de adenomas. Los pacientes con CCR fueron excluidos.
- Todas las muestras de suero, plasma y heces, se recogieron siempre **antes de la colonoscopia** y las exploraciones complementarias.
- Sobre las variables de estudio se realizó una **regresión logística múltiple**, efectuando la eliminación de variables según el estadístico de Wald (procedimiento de selección metódica hacia atrás; $p \geq 0.15$). La comparación del modelo inicial (incluye las variables eliminadas) y el final se realizó mediante el test de la razón de verosimilitud y la escala de variables continuas fue valorada mediante la prueba de Box-Tidwell. Las variables con una significación superior a 0,05 fueron estudiadas como posibles factores de confusión. La bondad de ajuste se valoró mediante el estadístico de Hosmer-Lemeshow. Como prueba diagnóstica de casos extremos se utilizó la distancia de Cook.



MATERIAL Y MÉTODOS II – Variables consideradas

- Para el análisis se consideró como variable dependiente la presencia de CCR.
- Como variables independientes (junto a sus puntos de corte para dicotomizar cuando proceda) las siguientes: **sexo, edad, presencia de diabetes mellitus (DM) y presencia de adenoma**, además de los siguientes parámetros analíticos que se muestran en la siguiente tabla:

Parámetro	Equipo/Método y/o fabricante	Punto de Corte	Justificación - parámetro/punto de corte
Hemoglobina (Hb)	Contador hematológico, Sysmex	12,0 g/dL	WHO (2011). Haemoglobin Concentrations for the Diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity.
Hemoglobina glicada (HbA1c)	HA-8180, NGSP/DCCT, Menarini	5,0 %	Diabet. Med. (2016) 33(8):1013-25.
Vitamina D [25(OH)D]	cobas®8000, Roche	20,0 ng/mL	Tumor Biol. (2014) 35 (Suppl 1):S35. XXI SANAC (2014).
Interleucina 6 (IL-6)	cobas®6000, Roche	6,7 pg/mL	Inmunología (2010) 29 (Suplemento 1): 53. Tumor Biol. (2014) 35 (Suppl 1):S35.
Antígeno carcinoembrionario (CEA)	cobas®8000, Roche	5,0 ng/mL	Tumor Biol. (2012) 33(3):825-32. XIII Congreso ISOBM (2011). Rev. Andaluza Patología Dig. (2011) 34(5): 268-9 Clin. Chem. (2010) 56(6): A203.
Piruvato quinasa tumoral plasma (pM2-PK)	ELISA, ScheBo Biotech AG	20,5 U/mL	Tumor Biol. (2014) 35 (Suppl 1):S42. Tumor Biol. (2012) 33(3):825-32. XVIII SANAC (2011). XIII Congreso ISOBM (2011). Rev. Andaluza Patología Dig. (2011) 34(5): 268-9. Rev. Esp. Enferm. Dig. (2010) 102 (Supl. I): 62. Clin. Chem. (2010) 56(6): A203.
Piruvato quinasa tumoral heces (hM2-PK)	ELISA, ScheBo Biotech AG	8,5 U/mL	XX SANAC (2013). XIII Congreso ISOBM (2011). Rev. Andaluza Patología Dig. (2011) 34(5): 268-9.
Sangre oculta en heces (SOH)	OC-SENSOR μ , Eiken Chemical	20,0 μ g/hg heces	XX SANAC (2013). XIII Congreso ISOBM (2011). Rev. Andaluza Patología Dig. (2011) 34(5): 264.



RESULTADOS I – Pacientes y diagnósticos

Se incluyeron en el estudio 151 pacientes [edad media 61,1 años (rango 23-93), 52,3% mujeres].

Los hallazgos de las colonoscopias y pruebas diagnósticas fueron:

- 32 pacientes se confirmó el diagnóstico de CCR.
- 27 pacientes presentaron pólipos
- 43 pacientes presentaron enfermedades digestivas benignas.
- 17 pacientes presentaron otras enfermedades benignas.
- 32 pacientes no mostraron ninguna evidencia de enfermedad.



RESULTADOS II – Factores de Riesgo/Protección encontrados

Las variables CEA, DM, pM2-PK, adenoma, hM2-PK, IL-6 y Hb se eliminaron del modelo. No se encontraron interacciones significativas ni factores de confusión. Ningún paciente presentó una distancia de Cook superior a uno.

Tabla 2. Factores protección/riesgo asociados a la presencia de cáncer colorrectal.

Variable	Coefficiente	Error estándar	p (<0,15)	OR	IC 95%
Sexo	-2,084	0,608	0,001	0,124	0,037-0,402
Vitamina D [25(OH)D]	-1,256	0,671	0,061	0,285	0,059-1,024
Edad	0,033	0,021	0,120	1,034	0,991-1,079
Sangre oculta en heces (SOH)	2,854	0,631	0,000	17,363	4,673-55,560
Hemoglobina glicada (HbA1c)	0,978	0,606	0,107	2,658	0,994-10,260
Constante	-2,593	1,607	0,075		

Test de la razón de la verosimilitud=68,382; p<0,0001;
 Estadístico de Hosmer-Lemeshow: C=3,045; p=0,931;
 ABC (CI al 95%) = 0,911 (0,862-0,962)

Ecuación Logística:

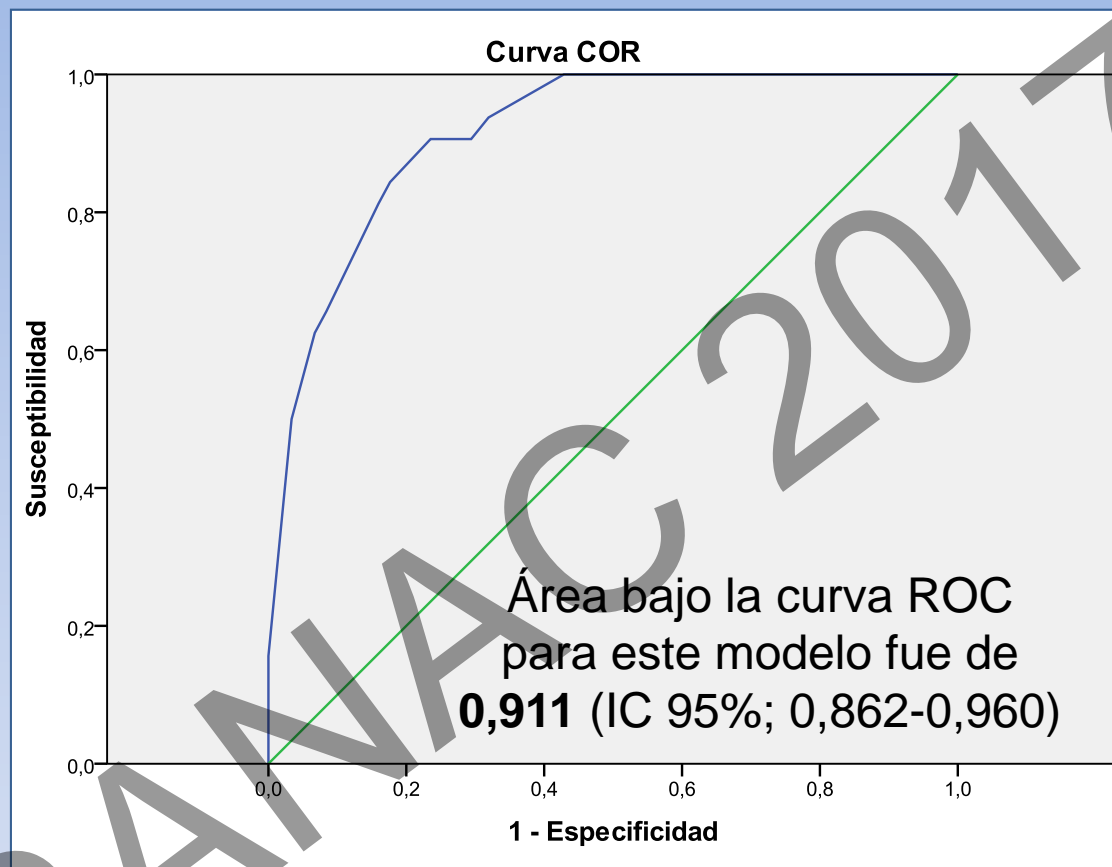
con los coeficientes B obtenidos podemos escribir la ecuación logística

$$p(\text{cáncer}) = 1 / (1 + e^{-z})$$

$$z = \text{logit}(P) = -2,593 - 2,084 \text{ sexo} - 1,256 \text{ 25(OH)D} + 0,033 \text{ edad} + 2,854 \text{ SOH} + 0,978 \text{ HbA1c}$$



RESULTADOS III – Curva ROC



El modelo asociativo mostró un valor predictivo negativo del **93,3%** y un valor predictivo positivo del **56,3%**.



CONCLUSIONES

- El modelo asociativo propuesto posee un elevado valor predictivo negativo para descartar cáncer colorrectal, pudiendo ofrecer una potencial mejora a los procedimientos de cribado existentes.
- El hallazgo de niveles positivos de sangre oculta en heces ($>20 \mu\text{g/g}$ heces) en el modelo incrementa de forma significativa el riesgo de padecer cáncer colorrectal.
- En menor grado, concentraciones de HbA1c mayores del 5%, también aumentan el riesgo de cáncer colorrectal.
- Por el contrario, en la muestra de pacientes analizada ser mujer joven con niveles normales de vitamina D ($>20 \text{ ng/mL}$), son factores protectores para el cáncer colorrectal ya que disminuyen su riesgo de aparición.
- Limitación: tamaño muestral.



ANEXO I - 25(OH)D

No existían diferencias estacionales significativas 25(OH)D.

Descriptivos								
25-hidroxivitamina D (Total) ng/mL								
Trimestre	n	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
ENERO-FEBRERO-MARZO	42	16,6188	9,42302	1,45400	13,6824	19,5552	2,99	38,29
ABRIL-MAYO-JUNIO	77	14,9160	7,32863	,83517	13,2526	16,5794	2,99	35,37
JULIO-AGOSTO-SEPTIEMBRE	28	16,7579	12,52718	2,36742	11,9003	21,6154	3,36	65,91
OCTUBRE-NOVIEMBRE-DICIEMBRE	35	18,5106	10,37383	1,75350	14,9470	22,0741	2,99	42,58

ANOVA					
25-hidroxivitamina D (ng/mL)					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	328,617	3	109,539	1,248	,294
Intra-grupos	15618,468	178	87,744		
Total	15947,085	181			



ANEXO I - 25(OH)D

Justificación de la inclusión

Niveles adecuados de vitamina D disminuyen el riesgo de desarrollo de diversos tumores, al inhibir la proliferación celular y la angiogénesis. Por el contrario, estados de deficiencia de esta vitamina parecen asociarse con incidencia y mortalidad elevadas.

Estudios epidemiológicos prospectivos y retrospectivos indican que niveles de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] por debajo de 20 ng/mL están asociados con un mayor riesgo de incidencia de CCR, próstata, mama, junto a una mayor mortalidad.

Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2011. 51:311–36

No obstante, la literatura ofrece resultados contradictorios en este aspecto.



ANEXO II - CEA

No se podía subir el punto de corte más de 5 ng/mL, porque no había casos con concentraciones superiores.

Presencia de Cáncer CCR * CEA según punto corte 5 ng/mL
Crosstabulation

Count

		CEA según punto corte 5 ng/mL		Total
		< o = 5 ng/mL	> 5 ng/mL	
Presencia de Cáncer CCR	NO	108	11	119
	SI	25	7	32
Total		133	18	151

De los 18 casos con valores mayores de 5 ng/mL el rango fue de 5,10-15,41.

Sólo 3 valores fueron mayores de 10 ng/mL.



ANEXO III – HbA1c y DM

- Los casos de diabetes son muy escasos y no se encuentran en el grupo de cáncer.
- 5/8 estudios mostraron incrementos del riesgo niveles >5%; sólo 1 con <5%.

Presencia de Cáncer CCR * Diabetes mellitus

Count

		Diabetes mellitus		Total
		NO	SI	
Presencia de Cáncer CCR	NO	101	18	119
	SI	25	7	32
Total		126	25	151

Diabetes mellitus * HbA1c segun punto corte 5 %

Count

		HbA1c segun punto corte 5 %		Total
		< o= 5 %	> 5 %	
Diabetes mellitus	NO	68	58	126
	SI	6	19	25
Total		74	77	151

Presencia de Cáncer CCR * HbA1c segun punto corte 5 %

Count

		HbA1c segun punto corte 5 %		Total
		< o= 5 %	> 5 %	
Presencia de Cáncer CCR	NO	66	53	119
	SI	8	24	32
Total		74	77	151



ANEXO IV - SEXO

Datos España 2012

INCIDENCIA POR TUMORES			
	Ambos Sexos	Hombres	Mujeres
1º	Colon	Pulmón	Mama
2º	Próstata	Próstata	Colorrectal
3º	Pulmón	Colorrectal	Pulmón
4º	Mama	Estómago	Cérvix
5º	Vejiga	Hígado	Estómago

MORTALIDAD POR TUMORES			
	Ambos Sexos	Hombres	Mujeres
1º	Pulmón	Pulmón	Mama
2º	Colon	Colon	Colon
3º	Mama	Próstata	Pulmón
4º	Páncreas	Vejiga	Páncreas
5º	Próstata	Estómago	Estómago



ANEXO V – Otros datos

- El tiempo medio de **seguimiento** de los pacientes fue de **23,91 meses** (desviación estándar de 14,09 meses).
- La IL-6 puede estar influida por la microbiota intestinal, cuando esta se altera y provoca un aumento de los fenómenos inflamatorios y la génesis de tumores.

	Frecuencia	%
Estadio 0 y I	17	11,3
Estadio superior a II	15	9,9
No cáncer (sin estadio)	119	78,8
Total	151	100,0

