

Universidad Europea De Valencia

Facultad De Ciencias De La Salud



TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

Título: "Análisis de la evolución ponderal de pacientes con cáncer colorrectal con debut metastásico."

Autor: Adriana Alcaraz Soler

Tutor: Luis Cabañas Alite

Curso 2023 – 2024

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
1.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS NEOPLASIAS DE COLON	5
1.2. ETIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL	6
1.3. ELECCIÓN DE TRATAMIENTOS.....	6
1.4. EFECTOS EN EL ESTADO NUTRICIONAL	7
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	9
2.1. OBJETIVOS.....	9
2.2. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN	10
2.3. BRECHAS EN LA INVESTIGACIÓN ACTUAL Y NECESIDAD DEL PRESENTE ESTUDIO.....	10
3. METODOLOGÍA.....	10
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	10
3.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO, CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	11
3.3. VARIABLES Y MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	12
3.4. TAMAÑO MUESTRAL Y JUSTIFICACIÓN	13
3.5. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	13
3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	14
3.7. MÉTODOS DE ANÁLISIS	16
3.8. CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS PARA CONTROLAR SESGOS Y ERRORES.....	16
4. RESULTADOS	17
4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA	17
4.2. ANÁLISIS DE VARIABLES CONTINUAS	17
4.3. ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN PONDERAL	19
4.4. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES RELACIONADAS CON EL SOPORTE NUTRICIONAL.....	21
5. DISCUSIÓN.....	21
5.1. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS EN EL CONTEXTO DE LA LITERATURA EXISTENTE	21
5.2. IMPLICACIONES CLÍNICAS DE LOS HALLAZGOS.....	22
5.3. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO.....	24
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	25
6.1. RESUMEN DE LOS HALLAZGOS PRINCIPALES.....	25
6.2. IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA Y LA INVESTIGACIÓN.....	26

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 27

1. Introducción

El cáncer colorrectal (CCR), es el cáncer gastrointestinal más común, la tercera neoplasia más frecuente y la tercera causa principal de muerte relacionada con el cáncer en el mundo. Esta enfermedad se ha convertido en una de las neoplasias más prevalentes a nivel mundial, ejerciendo una carga considerable tanto en términos de morbilidad como de mortalidad [1].

A pesar de los avances en los programas de cribado y en las opciones terapéuticas, la mortalidad sigue siendo elevada, particularmente en pacientes con CCR metastásico, que representan aproximadamente un tercio de los casos diagnosticados [2].

Este subgrupo de pacientes enfrenta un pronóstico desafiante, con una supervivencia global a cinco años que apenas alcanza el 15% [2].

El impacto del estado nutricional en los pacientes con CCR metastásico es de alta importancia, ya que la desnutrición y la sarcopenia son complicaciones comunes que afectan negativamente la calidad de vida y los resultados del tratamiento. La desnutrición en estos pacientes no solo se asocia con una mayor toxicidad de los tratamientos oncológicos, sino también a una menor supervivencia. La sarcopenia, caracterizada por la pérdida de masa y función muscular, es particularmente prevalente y se ha identificado como un factor clave que influye en la tolerancia al tratamiento y en el pronóstico general de los pacientes [3,4,5,6].

En este contexto, la evaluación de la evolución ponderal de los pacientes con CCR metastásico y la identificación del momento óptimo para la intervención nutricional son aspectos esenciales para mejorar el manejo clínico de estos pacientes [7].

Este estudio se propone analizar la evolución del peso corporal a lo largo del proceso oncológico y determinar cómo y cuándo deben implementarse las intervenciones nutricionales para prevenir el deterioro nutricional y mitigar su impacto en la progresión de la enfermedad.

La identificación temprana de la desnutrición y la implementación de estrategias nutricionales personalizadas pueden ser determinantes para mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes con CCR metastásico.

El presente estudio busca aportar evidencia en este campo, destacando la importancia de un enfoque multidisciplinario que integre la nutrición clínica como un componente central en el tratamiento del CCR metastásico.

1.1. Epidemiología de las neoplasias de colon

El cáncer colorrectal (CCR) se posiciona como la tercera neoplasia más común a nivel mundial, con una estimación de 1.931.590 casos (10.7%) en 2022, y la segunda causa de mortalidad más alta, con 935.173 defunciones (9.4%) en 2020 [1]. En 2024, se estima que se diagnosticarán 44.294 nuevos casos de cáncer colorrectal en nuestro país [8].

La tasa de incidencia de cáncer colorrectal ha experimentado un aumento en los últimos años, especialmente en individuos menores de 50 años [8,9]. Esta tendencia ejerce un impacto significativo en la esperanza y calidad de vida de los pacientes, así como una considerable presión sobre los recursos del sistema de salud. Este incremento en la incidencia puede estar relacionado con factores de riesgo modificables, como la obesidad, el sedentarismo y el consumo de tabaco, así como con cambios en los hábitos dietéticos en los países desarrollados [9].

Aproximadamente el 33% de los pacientes con CCR presentarán metástasis en el momento del diagnóstico o durante el transcurso de la enfermedad [2]. Con frecuencia, la enfermedad metastásica no es curable y la supervivencia global a los 5 años es aproximadamente del 15% [2]. A pesar de los avances en la detección precoz y los tratamientos personalizados, la mortalidad sigue siendo alta, subrayando la importancia de las intervenciones tempranas y eficaces [10,11].

1.2. Etiología del cáncer colorrectal

La mayoría de los casos son esporádicos (75-80%), mientras que aproximadamente el 20% muestran agregación familiar. Solo el 5-7% de los casos se deben a variantes genéticas en la línea germinal que causan enfermedades hereditarias conocidas, como el síndrome de Lynch y la poliposis adenomatosa familiar (PAF) [2, 12].

Entre los factores de riesgo para el CCR esporádico, el envejecimiento es el más destacado y ha experimentado un aumento exponencial a lo largo de los años. Otros factores relacionados incluyen enfermedades inflamatorias intestinales y factores ambientales, algunos de los cuales son modificables, como la obesidad, el sedentarismo, una dieta rica en carnes rojas y/o procesadas y baja en fibra, y el consumo de alcohol y tabaco [13,14,15].

1.3. Elección de tratamientos

El tratamiento del CCR implica una variedad de enfoques terapéuticos que incluyen cirugía, quimioterapia, terapia biológica, radioterapia e inmunoterapia. Según las guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) y la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), el diagnóstico y manejo del mCRC deben personalizarse, basándose en factores moleculares y clínicos que guíen la elección del tratamiento [10,11].

- Diagnóstico y evaluación molecular

Al momento del diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico (CCRm), se recomienda realizar pruebas para detectar el estado de los genes de reparación del ADN (dMMR) o la inestabilidad de microsatélites (MSI), y las mutaciones en los genes KRAS, NRAS y BRAF. Estos biomarcadores son esenciales para seleccionar la terapia de primera línea más adecuada, ya que influyen en la eficacia de los tratamientos con anticuerpos monoclonales anti-EGFR (*anti-epidermal growth factor receptor*), como cetuximab o panitumumab, que solo son efectivos en tumores RAS wild-type (sin mutaciones) y en casos seleccionados según el tipo de tumor [10,11].

- Estrategias de tratamiento

Para pacientes con CRCm resecable, la resección quirúrgica de las metástasis sigue siendo el tratamiento estándar con potencial curativo, especialmente cuando se logra una resección completa (R0). En aquellos con enfermedad potencialmente resecable, se puede considerar la terapia sistémica preoperatoria (neoadyuvante) para reducir el tamaño tumoral y facilitar la cirugía. La quimioterapia basada en oxaliplatino y fluoropirimidinas (FOLFOX) es comúnmente utilizada en este contexto [10,11].

En pacientes con CRCm no resecable, el tratamiento sistémico es la piedra angular. Las combinaciones de quimioterapia con agentes biológicos, como el bevacizumab (anti-VEGF (*anti-vascular endothelial growth factor*) o los anticuerpos anti-EGFR, son estándares de primera línea dependiendo del estado molecular del tumor y su localización (colon izquierdo o derecho). En tumores MSI-H o dMMR, la inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunitario es el tratamiento de elección [10,11].

- Manejo de la enfermedad oligometastásica

Para los pacientes con enfermedad oligometastásica (presencia limitada de metástasis), las guías recomiendan considerar tratamientos locales adicionales a la terapia sistémica, como la ablación térmica o la radioterapia estereotáctica corporal (SBRT), que pueden ofrecer control local de la enfermedad y mejorar los resultados a largo plazo [10,11].

- Seguimiento y reevaluación

La reevaluación periódica mediante pruebas de imagen de TAC toraco-abdominal es de suma importancia para evaluar la efectividad del tratamiento, especialmente en pacientes que responden al tratamiento inicial y pueden ser candidatos a una cirugía curativa posterior. Para optimizar el manejo de los pacientes con CCRm, es fundamental la colaboración multidisciplinaria que incluye la participación de oncólogos médicos, cirujanos y radiólogos, con el fin de poder dar la mejor atención médica posible y mejorar los resultados del tratamiento oncológico [10,11].

1.4. Efectos en el estado nutricional

El estado nutricional de los pacientes con cáncer es un factor crucial que influye significativamente la calidad de vida y en el pronóstico de la enfermedad [7]. La desnutrición, frecuentemente subestimada en los pacientes con cáncer colorrectal

metastásico, puede agravar la morbilidad y aumentar la mortalidad, siendo necesario realizar una correcta evaluación e intervención nutricional en la práctica clínica [3].

El cáncer colorrectal metastásico conlleva una serie de desafíos nutricionales derivados tanto de la propia enfermedad como de los efectos secundarios del tratamiento. Estos pacientes suelen experimentar una pérdida de peso significativa, que en muchos casos está relacionada con síndromes como la sarcopenia y la caquexia, que impactan de manera negativa en su evolución clínica [3,4].

La sarcopenia se define como la pérdida progresiva y generalizada de masa muscular esquelética, acompañada de una disminución en la fuerza y el rendimiento físico. Este síndrome no solo se asocia con el envejecimiento, sino que también es común en pacientes con cáncer, incluyendo aquellos con cáncer colorrectal metastásico. La presencia de sarcopenia en estos pacientes se ha relacionado con un peor pronóstico, incluyendo un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias, una peor supervivencia específica del cáncer, y una menor supervivencia libre de enfermedad [4].

En la actualidad, la evaluación de la sarcopenia se optimizado con el uso de tecnologías como la tomografía computarizada (CT), que permite medir con precisión la cantidad y calidad del músculo esquelético. Sin embargo, la variabilidad en los puntos de corte diagnósticos y la falta de estandarización siguen siendo desafíos importantes [4].

Por otro lado, la caquexia es un síndrome metabólico multifactorial caracterizado por una pérdida severa de peso corporal, masa muscular y grasa, acompañada de anorexia y una inflamación sistémica. Es particularmente prevalente en las etapas avanzadas del cáncer y está asociada con un aumento de la mortalidad. A diferencia de la sarcopenia, la caquexia no es únicamente una manifestación de la pérdida de masa muscular, sino que incluye alteraciones metabólicas profundas con efectos sistémicos, lo que la convierte en un estado clínico difícil de revertir [4].

La caquexia también puede ser exacerbada por los tratamientos oncológicos, como la quimioterapia y la radioterapia, que pueden contribuir a la inflamación y la desnutrición [13]. Es fundamental reconocer este síndrome de manera temprana para implementar intervenciones nutricionales y terapéuticas adecuadas que puedan mejorar el estado general del paciente y su respuesta al tratamiento [3,4,7].

Debido a la fuerte correlación entre la pérdida de masa muscular, la caquexia y los resultados clínicos adversos, se recomienda una intervención nutricional temprana, especialmente en pacientes con cáncer colorrectal metastásico [7]. La guía de la ESPEN (*European Society Clinical Nutrition and Metabolism*) enfatiza la importancia de la nutrición clínica en el manejo de estos pacientes, sugiriendo que una evaluación regular del estado nutricional y la implementación de estrategias personalizadas de soporte nutricional pueden mejorar significativamente la calidad de vida y los resultados del tratamiento [7].

En resumen, el manejo nutricional es una parte integral del tratamiento de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico. La identificación temprana y el tratamiento adecuado de la sarcopenia y la caquexia pueden mejorar considerablemente el pronóstico de estos pacientes, subrayando la necesidad de un enfoque multidisciplinario en la práctica clínica [7].

2. Hipótesis y objetivos

2.1. Objetivos

Objetivo primario:

- Evaluar la evolución ponderal de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a lo largo del proceso oncológico, con el fin de informar sobre los cambios en el peso corporal durante el curso de la enfermedad.

Objetivos secundarios:

- Identificar los factores asociados a una mayor pérdida ponderal en pacientes con cáncer colorrectal metastásico a lo largo del tratamiento.

- Evaluar la relación entre el momento de la intervención nutricional y la evolución ponderal de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico
- Determinar la influencia de la evolución ponderal en la supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

2.2. Hipótesis de investigación

A medida que progresa la enfermedad en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, se observa una mayor pérdida ponderal. Esta pérdida de peso progresiva sugiere la necesidad de instaurar un seguimiento y valoración nutricional más frecuente y sistemática para prevenir el deterioro nutricional en estos pacientes.

2.3. Brechas en la investigación actual y necesidad del presente estudio

La evolución ponderal de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico varía a lo largo de la enfermedad. Esta variación está influenciada por múltiples factores, incluyendo la progresión de la enfermedad, los tipos de tratamiento recibidos y el estado nutricional inicial de los pacientes. Además, se postula que la identificación temprana de la desnutrición y la implementación de intervenciones nutricionales protocolizadas pueden contribuir a prevenir el deterioro del peso corporal y mejora la calidad de vida de estos pacientes durante el curso de la enfermedad.

3. Metodología

3.1. Diseño del estudio

El presente estudio es un análisis observacional retrospectivo, el cual se llevará a cabo en la Unidad de Cáncer de Colon de un hospital de tercer nivel. Se utilizará un diseño observacional retrospectivo debido a que no se manipulará la intervención y se recopilarán datos de pacientes previamente atendidos, sin interferir en su tratamiento ni seguimiento.

La recopilación de datos se realizará mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes y el programa informático de gestión de los tratamientos oncológicos.

El objetivo del presente estudio será evaluar la evolución ponderal de los pacientes afectados de cáncer colorrectal metastásico a lo largo del transcurso de la enfermedad.

Además, se recogerán variables otras variables como: supervivencia, localización del tumor, sexo, edad al diagnóstico, si ha sido valorado por la Unidad de Soporte Nutricional (USN) del hospital y en qué momento, si ha tomado o no suplementación nutricional, entre otras.

Este diseño permitirá obtener información relevante sobre la evolución ponderal de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico, así como identificar factores asociados a cambios en la evolución ponderal. Además, al ser un estudio observacional, se minimizará el riesgo de interferir en el tratamiento y seguimiento de los pacientes, lo que garantizará la validez externa de los resultados.

3.2. Población de estudio, criterios de inclusión y exclusión

La población de estudio estará compuesta por pacientes con cáncer colorrectal metastásico atendidos en la Unidad de Cáncer de Colon del Servicio de Oncología Médica de un hospital de tercer nivel.

- Los criterios de inclusión serán:
 - Diagnóstico histológico de cáncer colorrectal con debut metastásico.
 - Edad mayor de 18 años.
 - Disponibilidad de datos de peso y talla en al menos en tres momentos dentro de los primeros 15 meses de enfermedad.
 - Que participasen en ensayos clínicos o proyectos de investigación anteriores, otorgando su consentimiento informado para que sus datos fueran utilizados en estudios retrospectivos para una mejora del proceso terapéutico.

- Los criterios de exclusión serán:
 - Pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal no metastásico.
 - Pacientes con diagnóstico de otra enfermedad oncológica activa.
 - Pacientes con datos incompletos o insuficientes para el análisis.

La selección de la población de estudio se realizará mediante un proceso de revisión de historias clínicas, utilizando los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos.

Se incluirán todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y no presenten criterios de exclusión. La revisión de historias clínicas será realizada por un investigador entrenado, quien verificará la disponibilidad de datos de peso y talla en al menos tres momentos dentro de los primeros quince meses desde el diagnóstico.

3.3. Variables y métodos de recolección de datos

- Variables del estudio:

Variable dependiente:

- **Evolución ponderal** (variable continua): Se medirá el cambio en el peso corporal de los pacientes a lo largo del tiempo, expresado la evolución ponderal en kilogramos (kg) y calculando el porcentaje de pérdida ponderal (%pp) en los siguientes momentos: peso al diagnóstico, peso 1 mes tras diagnóstico, a los 3 meses, a los 6 meses, a los 12 meses y a los 15 meses. Es decir, en un total de 5 momentos.

Variables independientes:

- **Edad al diagnóstico** en años (variable continua).
- **Sexo** (variable categórica nominal): hombre/mujer.
- **Supervivencia en meses** (variable de tiempo hasta evento).
- **Localización del tumor** (variable categórica nominal): colon derecho, izquierdo, transversal y recto.
- **Visita a soporte nutricional** (variable categórica dicotómica): si vs. no. Y en qué momento (variable continua, temporal): en meses desde el diagnóstico.
- **Suplementación nutricional** (variable categórica dicotómica): si vs. no.
- Estado nutricional inicial (variable continua): Se evaluará a través de calcular el **Índice de Masa Corporal (IMC)** al diagnóstico.

-

- Métodos de recolección de datos:

Dado que la recolección de datos es completamente retrospectiva, se utilizarán exclusivamente los registros médicos y las historias clínicas de los pacientes. No se realizarán nuevas mediciones ni evaluaciones nutricionales adicionales a las ya registradas en los documentos existentes.

Historias clínicas y registros médicos: Se accederá a las historias clínicas y registros médicos de los pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal metastásico en la unidad de cáncer de colon del hospital de tercer nivel. Se accederá a las historias clínicas y registros médicos de los pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal metastásico en la unidad de cáncer de colon del hospital de tercer nivel.

Se recopilarán datos demográficos, características clínicas y patológicas, tratamiento recibido y evolución de la enfermedad.

Se utilizarán los registros existentes de mediciones antropométricas y evaluaciones nutricionales realizadas durante las consultas médicas y visitas de seguimiento.

- Validación de datos:

Se implementarán procedimientos de validación de datos para garantizar la precisión y la integridad de la información recopilada. Esto incluirá la revisión exhaustiva de los registros médicos por parte de investigadores capacitados para verificar la consistencia de los datos y resolver discrepancias si las hubiera.

3.4. Tamaño muestral y justificación

El tamaño muestral del presente estudio es de **36 pacientes** afectados de cáncer colorrectal que cumplen con todos los criterios de inclusión y no cumplen ningún criterio de exclusión. Todos los pacientes han sido tratados en un único centro de salud y por la misma unidad de Cáncer de Colon, lo que asegura una atención uniforme y elimina sesgos derivados de diferencias en la práctica clínica.

Considerando la bibliografía publicada, apoya el uso de tamaños muestrales similares para obtener resultados significativos en estudios de evolución ponderal y nutrición en cáncer [14, 15]. Sin embargo, consideramos oportuno remarcar que este análisis es un análisis de prueba de concepto, y que se pretende, en un futuro, realizar un estudio más exhaustivo y con mayor tamaño muestral.

3.5. Consideraciones éticas

El presente estudio se llevará a cabo de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki (1964). El protocolo de estudio ha sido diseñado para garantizar

los cuatro principios bioéticos principales de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia. Todos los beneficios de la investigación se distribuirán de manera justa, asegurando que ningún grupo o clase de persona asuma mayores riesgos o cargas. Los criterios de inclusión y exclusión del estudio no se basan en razones potencialmente discriminatorias como la raza, el origen étnico, el sexo, la edad o el estatus económico. Al ser un estudio observacional retrospectivo, solo se incluirán a pacientes que previamente hayan dado su consentimiento para utilizar sus datos clínicos con fines de investigación.

La elaboración de este estudio retrospectivo ha sido aprobada por el Comité de Ética del Hospital (código PR(AG)653/2023) donde se ha llevado a cabo la búsqueda, ya que este estudio observacional forma parte de un estudio observacional más extenso que se está llevando a cabo en el hospital.

En caso de cambios significativos en las condiciones del estudio o la aparición de nueva información relevante, se informará al Comité de Ética del Hospital y se solicitará su aprobación.

El personal implicado en el estudio, investigadores y personal de gestión de datos recibirán una formación adecuada al comienzo del estudio para garantizar la privacidad y seguridad de los datos obtenidos, la realización de prácticas clínicas éticas y adecuadas.

Todos los resultados obtenidos serán reconocidos y publicados, incluidos los negativos y no concluyentes. Se declararán todos los conflictos de intereses. Los investigadores y patrocinadores brindarán oportunidades justas para permitir la coautoría consistente con requisitos de autoría reconocidos, como los del Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas (ICMJE).

3.6. Análisis estadístico

- Análisis descriptivo:

Se han calculado las frecuencias y los porcentajes de las variables categóricas como: el sexo de los pacientes y la localización del tumor. Estas permiten obtener una visión general de las características de la muestra.

- **Localización del tumor:** se han calculado las frecuencias absolutas y relativas de las diferentes localizaciones del tumor (colon derecho, izquierdo, transverso y recto).
 - **Sexo:** se ha indicado la distribución del sexo en términos de frecuencia absoluta y porcentaje, indicando la proporción de hombres y mujeres en la muestra.
- Análisis de variables continuas:

Para las variables continuas se ha calculado las siguientes medidas estadísticas, tanto para la población total (37 pacientes) como desglosadas por sexo:

- **Edad al diagnóstico, edad al fallecimiento, supervivencia en meses, evolución ponderal y del IMC.** El peso y el IMC se calculó al diagnóstico, a 1 mes post diagnóstico, a 3 meses, a 6 meses, a 12 meses y a 15 meses post diagnóstico.

Los cálculos estadísticos calculados para las variables continuas incluyen:

- **Media:** Para obtener una medida central del peso y del IMC en los distintos momentos del estudio.
 - **Desviación Estándar:** Para evaluar la dispersión de los datos alrededor de la media.
 - **Intervalo de Confianza al 95% (IC95%):** Para proporcionar un rango en el cual se espera que se encuentre el verdadero valor de la media con un 95% de confianza.
 - **Mediana:** Para identificar el valor central en la distribución de los datos.
 - **Percentiles 25 (P25) y 75 (P75):** Para comprender la dispersión de los datos y los rangos intercuartílicos.
- Análisis de la evolución ponderal:

El porcentaje de pérdida de peso se calculó en cada uno de los momentos de seguimiento: 1 mes, 3 meses, 6 meses, 12 meses y 15 meses. Este cálculo permitió evaluar cómo varió el peso de los pacientes a lo largo del tiempo, proporcionando una medida del impacto de la enfermedad y el tratamiento en el peso corporal

- Cálculo de la **evolución ponderal en porcentaje de pérdida ponderal (%PP):**

- Análisis de las variables relacionadas con el soporte nutricional:

Se ha analizado si los pacientes estudiados fueron valorados y/o seguidos por la Unidad de Soporte Nutricional y si recibieron suplementación nutricional oral (SON) o no.

- **Visitas a la Unidad de Soporte Nutricional (USN):** Se ha calculado la n de pacientes que tuvo acceso a este servicio de nutrición. Además, se ha analizado en qué momento estos fueron visitados por un dietista-nutricionista experto para investigar su posible efecto en la evolución ponderal de los pacientes.
- **Suplementación Nutricional Oral (SON):** Se ha cuantificado cuantos pacientes de los que fueron visitados por la USN precisaron de suplementación en algún momento dentro de los primeros 15 meses desde el diagnóstico, obteniendo así la frecuencia con la que la suplementación es necesaria para los pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

3.7. Métodos de análisis

El análisis estadístico ha sido realizado a través del programa informático *Excel*, el cual ha permitido el cálculo preciso de las estadísticas descriptivas y el análisis de la evolución ponderal. Las pruebas estadísticas se seleccionaron de acuerdo con la naturaleza de los datos y los objetivos del estudio, asegurando la validez de los resultados obtenidos.

3.8. Consideraciones estadísticas para controlar sesgos y errores

Para minimizar sesgos y asegurar la precisión en el análisis, se tomaron diversas medidas. En particular, en los casos donde no se disponía del peso inicial al diagnóstico, se asumió que este correspondía al peso habitual o al último peso registrado en la historia clínica del paciente. Esta decisión permitió incluir a todos los sujetos en el análisis de la evolución ponderal, evitando la exclusión de datos valiosos. Además, se utilizaron métodos estadísticos adecuados y se estandarizaron las mediciones para reducir la variabilidad y los errores de medición.

4. Resultados

4.1. Análisis descriptivo de la muestra

La muestra analizada consta de 36 pacientes afectados de cáncer colorrectal con debut metastásico diagnosticados y tratados por la Unidad de Cáncer Colorrectal de un hospital de tercer nivel. En cuanto a la distribución por **sexo**, 16 pacientes son hombres, representando un 44,44% de la población de estudio y 20 sujetos son mujeres, representando el 55,56% de la muestra.

En la Tabla 1 se presenta la distribución de las **localizaciones tumorales** en la muestra de 36 pacientes. Se observa que los tumores se distribuyen principalmente entre el colon derecho y el colon izquierdo, con un 41,67% de los casos en cada una de estas localizaciones, lo que sugiere una prevalencia similar en ambas partes del colon. El recto se identifica como la localización menos frecuente, con un 11,11% de los casos, seguido del colon transversal, que presenta un 5,56% de los tumores.

Localización del tumor	N Pacientes	%
Colon Derecho	15	41,67
Colon Izquierdo	15	41,67
Recto	4	11,11
Transverso	2	5,56
N total	36	100

Tabla 1: Localización tumoral

4.2. Análisis de variables continuas

En la tabla 2 muestra que la **edad** promedio al **diagnóstico** de los pacientes fue de 63 años, con una desviación estándar de aproximadamente 13 años, lo que refleja una variabilidad moderada en las edades de diagnóstico. La mediana de edad al diagnóstico fue de 66 años, con un 50% de los pacientes diagnosticados entre los 53 y 75 años. En cuanto a la **edad al fallecimiento**, la media fue de 66 años, también con una desviación estándar de 13 años, lo que indica una dispersión similar a la observada en la edad al

diagnóstico. La mediana de edad al fallecimiento fue de 68 años, con un rango intercuartílico que oscila entre los 57 y 77 años. La **supervivencia** media fue de 25 meses, con una desviación estándar de 18 meses, lo que evidencia una amplia variabilidad en el tiempo de supervivencia de los pacientes. La mediana de supervivencia fue de 19 meses, con el 50% de los pacientes sobreviviendo entre 13 y 28 meses. Estos resultados indican una considerable dispersión en la edad al diagnóstico, la edad al fallecimiento y la supervivencia, reflejando la diversidad en las experiencias clínicas de los pacientes estudiados.

Edad diagnóstico (años)	Media \pm (DE)	62,98 \pm (12,95)
	Mediana (P25-P75)	66,37 (52,66 – 75,03)
Edad fallecimiento (años)	Media \pm (DE)	65,63 \pm (13,06)
	Mediana (P25-P75)	68,18 (57,23 – 77,08)
Supervivencia (meses)	Media \pm (DE)	25,01 \pm (18,46)
	Mediana (P25-P75)	18,86 (13,34 – 28,09)

Tabla 2: Edad de diagnóstico, edad de fallecimiento y supervivencia en meses.

La tabla 3 recoge la **evolución ponderal** de los pacientes y muestra cómo el **porcentaje de pérdida de peso (%PP)** aumenta de manera constante a lo largo de los primeros 15 meses después del diagnóstico. Inicialmente, al mes del diagnóstico, la media del %PP es de 2,16%, pero este valor se incrementa progresivamente hasta alcanzar un 10,62% a los 15 meses. Este patrón de pérdida de peso es consistente tanto en hombres como en mujeres, aunque los hombres tienden a experimentar una mayor pérdida de peso en promedio, especialmente en los meses posteriores.

Además, la variabilidad en la pérdida de peso entre los pacientes también aumenta con el tiempo, lo que indica que mientras algunos pacientes pierden una cantidad significativa de peso, otros lo hacen en menor medida. Esta tendencia subraya la importancia de un monitoreo nutricional continuo, ya que la pérdida de peso progresiva podría tener un impacto negativo en el estado de salud general y la calidad de vida de los pacientes. El análisis de los presentes datos sugiere que la pérdida de peso es un

desafío común y creciente en esta población, especialmente a medida que avanza la enfermedad, lo que hace crucial el apoyo nutricional durante todo el tratamiento.

	N total	Media ± (DE)	Mediana (P25-P75)	Hombres (n16)	Media ± (DE)	Mediana (P25-P75)	Hombres (n16)	Media ± (DE)	Mediana (P25-P75)
IMC1	24	25,03 ± (4,06)	23,78 (22,71 - 27,77)	IMC1	26,12 ± (4,87)	24,16 (23,05 - 30,48)	IMC1	24,25 ± (3,34)	23,70 (22,55 - 26,88)
%PP1	21	2,16 ± (4,44)	1,64 (0,00 - 5,09)	%PP1	2,00 ± (2,99)	0,91 (0,00 - 4,05)	%PP1	2,25 ± (5,25)	1,64 (0,00 - 6,67)
IMC3	27	24,85 ± (3,33)	24,16 (22,91 - 26,95)	IMC3	26,34 ± (3,44)	24,86 (23,98 - 27,77)	IMC3	23,65 ± (2,80)	23,42 (21,52 - 25,23)
%PP3	21	3,20 ± (5,41)	2,90 (0,00 - 5,56)	%PP3	2,21 ± (5,32)	3,91 (0,00 - 4,55)	%PP3	3,94 ± (5,58)	2,86 (0,00 - 5,94)
IMC6	26	24,21±(3,47)	24 (22,07 - 26,64)	IMC6	26,15 ± (3,68)	24,16 (23,62 - 29,01)	IMC6	23,18 ± (2,97)	23,43 (21,80 - 24,54)
%PP6	21	4,07 ± (7,49)	2,86 (0,38 - 8,06)	%PP6	5,92 ± (5,04)	4,87 (2,15 - 9,65)	%PP6	2,94 ± (8,67)	2,86 (0,00 - 5,94)
IMC12	22	23,52 ± (3,86)	23,36 (20,53 - 24,71)	IMC12	24,42 ± (4,34)	23,36 (21,14 - 26,25)	IMC12	22,77 ± (2,52)	23,36 (20,47 - 24,56)
%PP12	15	9,72 ± (9,33)	10 (3,96 - 17,43)	%PP12	11,61 ± (10,28)	13,70 (1,82 - 20,12)	%PP12	8,06 ± (8,77)	8,33 (4,33 - 13,48)
IMC15	12	23,50 ± (1,86)	23,35 (22,31 - 25,09)	IMC15	23,39 ± (2,56)	23,44 (22,02 - 25)	IMC15	23,58 ± (1,39)	23,26 (22,33 - 24,71)
%PP15	6	10,62 ± (11,53)	7,94 (4,59 - 18,85)	%PP15	15,56 ± (15,27)	15,56 (10,16 - 20,96)	%PP15	8,15 ± (10,92)	7,82 (2,28 - 13,69)

Tabla 3: IMC y porcentaje de pérdida ponderal a 1 mes post diagnóstico, a 3 meses, a 6 meses, a 12 meses y a 15 meses del diagnóstico.

4.3. Análisis de la evolución ponderal

La tabla 4 recoge el % de **pérdida ponderal (%PP) acumulado** a lo largo de los 15 meses desde el diagnóstico de la enfermedad y el **grado de este**, pudiéndose clasificar según su gravedad en 3 grupos: pérdida del 0-5%, pérdida del 5-10% pérdida de >10% del peso inicial.

En esta se evidencia el aumento progresivo de la pérdida ponderal acumulada en pacientes con cáncer colorrectal metastásico a medida que avanza el tiempo desde el diagnóstico. Al mes, la mitad de los pacientes no muestra pérdida significativa, pero a

los 6 meses solo 4 de 20 pacientes mantienen su peso, con 2 ya perdiendo más del 10%. Esta tendencia se intensifica a los 12 meses, donde 6 de 14 pacientes pierden más del 10% de su peso. A los 15 meses, aunque el número de pacientes es menor, la mayoría ha sufrido pérdidas importantes, con 3 de 5 pacientes en esta categoría. Comparando por sexo, los hombres muestran una tendencia a perder más peso con el tiempo, especialmente a los 15 meses, donde todos presentan algún grado de pérdida, y 1 de 2 hombres ha perdido más del 10% de su peso, mientras que, en mujeres, 2 de 3 también alcanzan pérdidas significativas en este punto. Esto subraya la gravedad del deterioro nutricional a lo largo del tiempo y la necesidad de intervenciones tempranas y continuas, especialmente en los hombres, quienes parecen más afectados en las fases tardías.

Total					
	% de pérdida ponderal acumulado (%PP)				
	N pacientes	No PP (=o>0)	0-5%	5-10%	>10%
1 mes	20	10	5	5	0
3 meses	20	8	7	5	0
6 meses	20	4	9	5	2
12 meses	14	3	3	2	6
15 meses	5	1	1	0	3
Mujeres					
	% de pérdida ponderal acumulado (%PP)				
	N pacientes	No PP (=o>0)	0-5%	5-10%	>10%
1 mes	12	6	2	4	0
3 meses	11	5	3	3	0
6 meses	12	4	5	2	1
12 meses	7	1	2	2	2
15 meses	3	1	0	0	2
Hombres					
	% de pérdida ponderal acumulado (%PP)				
	N pacientes	No PP (=o>0)	0-5%	5-10%	>10%
1 mes	8	4	3	1	0
3 meses	9	3	4	2	0
6 meses	8	0	4	3	1
12 meses	7	2	1	0	4
15 meses	2	0	1	0	1

Tabla 4: Grado de pérdida ponderal a 1 mes, 3 meses, 6 meses, 12 meses y 15 meses del diagnóstico

4.4. Análisis de las variables relacionadas con el soporte nutricional

Por último, la tabla 5 indica que número de los sujetos estudiados había recibido seguimiento y/o valoración por la Unidad de Soporte Nutricional (USN) del hospital y en qué momento lo hicieron. De los 36 pacientes analizados, 23 fueron visitados por la Unidad de Soporte Nutricional (USN), mientras que 13 no recibieron esta atención. Los pacientes que fueron evaluados por la USN, la gran mayoría (21 de 23) recibió suplementación nutricional oral, mientras que solo 2 pacientes no la recibieron. Es importante destacar que, en promedio, transcurrieron aproximadamente 11,6 meses desde el diagnóstico hasta que los pacientes fueron valorados por la USN. Este retraso considerable sugiere que la intervención nutricional podría estar ocurriendo en una etapa avanzada de la enfermedad, lo que podría limitar su eficacia en la prevención del deterioro nutricional asociado a la progresión del cáncer metastásico.

N no visitada por USN	13
N sí visitada por USN	23
Si suplementación oral	21
No suplementación oral	2
Promedio meses del dx hasta USN	11,61

Tabla 5: Pacientes visitados por USN, toma o no de suplementación y tiempo transcurrido desde el diagnóstico a la valoración por USN

5. Discusión

5.1. Interpretación de los resultados en el contexto de la literatura existente

Los resultados de este estudio confirman y amplían lo que ya se ha reportado en la literatura sobre la evolución ponderal y la intervención nutricional en pacientes con cáncer colorrectal metastásico [12,14,15]. La pérdida ponderal significativa observada en la mayoría de los pacientes durante los primeros 15 meses desde el diagnóstico está en línea con estudios previos que han identificado la caquexia y la sarcopenia como complicaciones comunes en este grupo de pacientes [13]. Esta pérdida de peso progresiva es particularmente preocupante, ya que se ha demostrado que está asociada con un peor pronóstico y una mayor mortalidad, lo cual coincide con las observaciones realizadas por otros autores en contextos similares [12,14,15].

El retraso en la intervención nutricional, evidenciado por el promedio de 11,6 meses transcurridos desde el diagnóstico hasta la evaluación por la Unidad de Soporte Nutricional, subraya una brecha significativa en el manejo clínico de estos pacientes. Esto es consistente con estudios que han señalado la necesidad de intervenciones nutricionales más tempranas para prevenir la desnutrición y sus consecuencias adversas [11,12,14,15]. A pesar de que la mayoría de los pacientes evaluados eventualmente recibió suplementación nutricional, el tiempo transcurrido antes de esta intervención puede haber limitado su efectividad, tal como lo han sugerido investigaciones que resaltan la importancia de la intervención precoz en el manejo del cáncer avanzado [11].

Por otro lado, la variabilidad observada en la pérdida de peso, especialmente entre hombres y mujeres, también encuentra apoyo en la literatura. Estudios han indicado que factores como el sexo y el estado nutricional inicial pueden influir en la evolución ponderal, lo que resalta la necesidad de una evaluación personalizada y un seguimiento continuo [11,12,14,15]. Esta variabilidad también sugiere que algunos pacientes podrían beneficiarse más de las intervenciones nutricionales si se ajustan de acuerdo con sus características clínicas individuales, una recomendación que ha sido discutida en guías clínicas recientes [11].

En resumen, los hallazgos de este estudio no solo corroboran lo que se ha reportado previamente sobre la importancia de la intervención nutricional en el cáncer colorrectal metastásico, sino que también destacan áreas clave donde se podría mejorar el manejo clínico, como la implementación de un seguimiento nutricional más temprano y personalizado. Estos resultados reafirman la necesidad de revisar y optimizar los protocolos actuales para mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes.

5.2. Implicaciones clínicas de los hallazgos

Los resultados de este estudio ponen de manifiesto la significativa pérdida ponderal experimentada por los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a lo largo de los primeros 15 meses tras el diagnóstico. Esta tendencia resalta la necesidad urgente de

implementar estrategias de intervención nutricional más tempranas y sistemáticas en esta población oncológica.

En particular, el hallazgo de que la mayoría de los pacientes no reciben una evaluación nutricional hasta, en promedio, 11,6 meses después del diagnóstico, sugiere un retraso en la atención que podría estar contribuyendo al deterioro nutricional observado. Este retraso en la intervención no solo puede agravar la desnutrición, sino que también podría aumentar la toxicidad relacionada con la quimioterapia y, en última instancia, impactar negativamente en la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes.

Por tanto, se recomienda una revisión de los protocolos actuales para asegurar que todos los pacientes con cáncer colorrectal metastásico reciban una evaluación nutricional dentro de los primeros meses tras el diagnóstico. Dado que la pérdida ponderal se acentúa con el tiempo y puede ser más pronunciada en hombres, es esencial realizar un seguimiento regular y ajustar las intervenciones nutricionales de manera dinámica, adaptándolas a las necesidades cambiantes de los pacientes.

Además, el alto porcentaje de pacientes que requirieron suplementación nutricional oral (91,3% de los evaluados por la USN) subraya la importancia de que estas intervenciones se inicien antes de que ocurra una pérdida de peso significativa. La suplementación nutricional no solo debería ser una práctica estándar, sino que también debería ser personalizada en función del estado nutricional inicial del paciente y el estado de la enfermedad.

En resumen, la evidencia obtenida en este estudio sugiere que una intervención nutricional temprana y proactiva podría desempeñar un papel crucial en la mejora de los resultados clínicos de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico, minimizando la pérdida ponderal, potencialmente reduciendo la toxicidad de los tratamientos y mejorando la calidad de vida de los pacientes.

5.3. Limitaciones y fortalezas del estudio

Una de las principales limitaciones de este estudio es su diseño retrospectivo, que podría introducir sesgos en la recopilación de datos debido a la dependencia de registros médicos previos. Este enfoque limita la capacidad de controlar todas las variables potencialmente influyentes y la precisión de algunas mediciones, como el peso corporal y las evaluaciones nutricionales, que no siempre se registraron de manera uniforme o en los mismos intervalos de tiempo.

Otra limitación significativa es el tamaño muestral relativamente pequeño (36 pacientes), lo cual podría afectar la generalización de los resultados a una población más amplia. La muestra limitada también restringe la capacidad de realizar análisis más detallados de subgrupos, como la comparación entre diferentes regímenes de tratamiento o la variabilidad en la respuesta nutricional según el perfil clínico de los pacientes.

Además, el estudio se ha llevado a cabo en un solo centro de atención médica, lo que, aunque contribuye a la uniformidad en la atención, también limita la representatividad de los resultados. Las prácticas clínicas y los recursos disponibles pueden variar significativamente entre diferentes instituciones, lo que podría influir en la evolución ponderal de los pacientes.

A pesar de las limitaciones, el estudio presenta distintas fortalezas. En primer lugar, la homogeneidad de la población estudiada, tratada en un único centro y por el mismo equipo médico, reduce la variabilidad en la atención clínica recibida y asegura un enfoque consistente en el manejo del cáncer colorrectal metastásico. Esto permite una evaluación más precisa de los efectos de la intervención nutricional y la evolución ponderal de los pacientes.

Otra fortaleza del estudio es la evaluación detallada de la evolución ponderal a lo largo de un período prolongado de 15 meses. Este seguimiento exhaustivo proporciona una visión clara de las tendencias de pérdida de peso en los pacientes con cáncer colorrectal

metastásico y subraya la importancia de las intervenciones nutricionales en diferentes etapas del tratamiento oncológico.

Además, el análisis incluye una evaluación del momento en que los pacientes fueron derivados a la Unidad de Soporte Nutricional, lo que aporta información valiosa sobre los tiempos de intervención y su impacto en la evolución ponderal. Este aspecto del estudio tiene implicaciones prácticas directas y sugiere áreas clave para mejorar los protocolos de atención.

Finalmente, el enfoque en un grupo de pacientes con un diagnóstico específico y un tratamiento uniforme aporta información relevante que podría ser útil para futuras investigaciones y para la optimización de las estrategias de soporte nutricional en pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

6. Conclusiones y recomendaciones

6.1. Resumen de los hallazgos principales

Este estudio ha evidenciado la relevancia crítica de la evaluación y la intervención nutricional en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Los resultados demuestran que estos pacientes experimentan una pérdida ponderal significativa a lo largo de los primeros 15 meses tras el diagnóstico, con una tendencia clara al aumento de esta pérdida conforme progresa la enfermedad.

Se identificó que la intervención nutricional suele retrasarse, ya que la mayoría de los pacientes no fueron evaluados por la Unidad de Soporte Nutricional (USN) hasta aproximadamente un año después del diagnóstico. Este retraso podría estar asociado a una mayor pérdida de peso, lo que sugiere que el momento de la intervención es crucial para mitigar el deterioro nutricional.

Además, se observó que la implementación de la suplementación nutricional oral fue necesaria en la mayoría de los pacientes evaluados por la USN, subrayando la importancia de un soporte nutricional continuo y precoz. Sin embargo, la variabilidad en la evolución ponderal según el sexo y el tiempo desde el diagnóstico sugiere que ciertos factores pueden influir en la severidad de la pérdida de peso, destacando la necesidad

de intervenciones personalizadas y ajustadas a las características individuales de cada paciente.

En conjunto, estos hallazgos apoyan la hipótesis de que una intervención nutricional temprana y sistemática es esencial para prevenir el deterioro ponderal en esta población, lo cual podría mejorar el manejo general de la enfermedad y reducir las complicaciones asociadas a la malnutrición.

6.2. Implicaciones para la práctica clínica y la investigación

Los hallazgos de este estudio tienen varias implicaciones importantes para la práctica clínica. En primer lugar, resaltan la necesidad de una intervención nutricional temprana y proactiva para prevenir la pérdida ponderal significativa que se observa en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico. La implementación de evaluaciones nutricionales sistemáticas desde las primeras etapas del tratamiento podría mejorar la calidad de vida de los pacientes y potencialmente reducir la toxicidad relacionada con los tratamientos oncológicos.

En el ámbito de la investigación, estos resultados sugieren que existe una necesidad crítica de desarrollar y validar protocolos nutricionales específicos para esta población. Además, es fundamental explorar el impacto de diferentes tipos de intervenciones nutricionales en la evolución ponderal y la supervivencia de los pacientes, así como investigar las posibles diferencias en la respuesta a las intervenciones según el perfil clínico de los pacientes.

7. Referencias bibliográficas

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49.
2. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet*. 2019 Oct 19;394(10207):1467-1480.
3. Barreiro Domínguez E, Sánchez Santos R, Ballinas Miranda JR, Carrera Dacosta E, Pérez Corbal L, Diz Jueguen S, Mallo Ferrer F. Factores pronósticos de desnutrición en pacientes con cáncer colorrectal [Prognostic factors for malnutrition in patients with colorectal cancer]. *Nutr Hosp*. 2022 Dec 20;39(6):1306-1315. Spanish.
4. Kirk B, Cawthon PM, Arai H, et al. The Conceptual Definition of Sarcopenia: Delphi Consensus from the Global Leadership Initiative in Sarcopenia (GLIS). *Age and Ageing*. 2024 Mar;53(3):afae052.
5. ELopes JP, de Castro Cardoso Pereira PM, dos Reis Baltazar Vicente AF, Bernardo A, de Mesquita MF. Nutritional status assessment in colorectal cancer patients. *Nutr Hosp*. 2013 Mar-Apr;28(2):412-8.
6. Ziętańska M, Krawczyk-Lipiec J, Kraj L, Zaucha R, Małgorzewicz S. Nutritional status assessment in colorectal cancer patients qualified to systemic treatment. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2017;21(2):157-161.
7. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, Hütterer E, Isenring E, Kaasa S, Krznaric Z, Laird B, Larsson M, Laviano A, Mühlebach S, Oldervoll L, Ravasco P, Solheim TS, Strasser F, de van der Schueren M, Preiser JC, Bischoff SC. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr*. 2021 May;40(5):2898-2913.
8. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2024. Enero, 2024. SEOM.
9. Sinicrope FA. Increasing Incidence of Early-Onset Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Apr 21;386(16):1547-1558.
10. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(1):10–32.
11. Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, Benson AB 3rd, Cercek A, Cho M, Ciombor KK, Cremolini C, Davis A, Deming DA, Fakih MG, Gholami S, Hong TS, Jaiyesimi I, Klute K, Lieu C, Sanoff H, Strickler JH, White S, Willis JA, Eng C. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2023 Jan 20;41(3):678-700.
12. Boland PM, Yurgelun MB, Boland CR. Recent progress in Lynch syndrome and other familial colorectal cancer syndromes. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(3):217–31.

13. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2765–78.
14. Cai S, Li Y, Ding Y, Chen K, Jin M. Alcohol drinking and the risk of colorectal cancer death: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*; 23: 532–39. Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ* 2017; 356: j477.
15. Chan DS, Lau R, Aune D, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2011; 6: e20456.