



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

TITULO:

**“VALOR PRONÓSTICO DE LA PROPORCIÓN DE GANGLIOS LINFÁTICOS
RESECADOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE COLON”.**

TESIS QUE PRESENTA:

DR. MARIO ALBERTO LÓPEZ RAMÍREZ.

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD EN:

COLOPROCTOLOGÍA.

ASESOR: DR. MOISES FREDDY ROJAS ILLANES.

CIUDAD DE MEXICO

FEBRERO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** ante COFEPRIS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **09/06/2017**

DR. MOISES FREDDY ROJAS ILLANES

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

VALOR PRONÓSTICO DE LA PROPORCIÓN DE GANGLIOS LINFÁTICOS RESECADOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE COLON

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2017-3601-118

ATENTAMENTE

DR. (A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

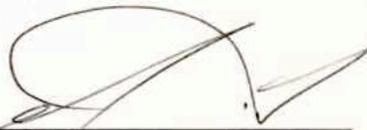
"VALOR PRONÓSTICO DE LA PROPORCIÓN DE GANGLIOS LINFÁTICOS
RESECADOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE COLON".



DOCTORA.

DIANA G. MENEZ DIAZ.

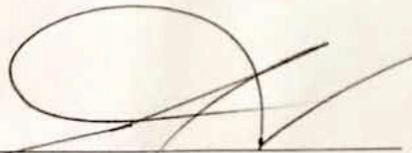
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACIÓN EN SALUD.
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.



DOCTOR.

MOISES FREDDY ROJAS ILLANES.

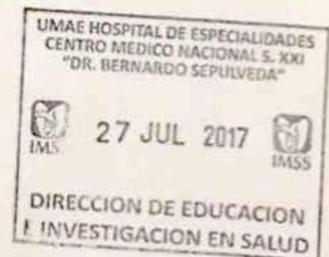
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN
COLOPROCTOLOGÍA.
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.



DOCTOR.

MOISES FREDDY ROJAS ILLANES.

ESPECIALIDAD: COLOPROCTOLOGÍA.
JEFE DEL SERVICIO DE CIRUGIA DE COLON Y RECTO.
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.



AGRADECIMIENTOS:

Quiero dedicar esta tesis de grado de subespecialidad:

A mis padres por estar siempre a mi lado, apoyarme en cualquier circunstancia y permitirme cumplir mis objetivos y sueños.

A mi esposa por ser la persona que siempre me escucha, aconseja, apoya y me da fuerza para seguir adelante.

A mi hija, que es el amor de mi vida, el motor que me impulsa a seguir adelante.

A mis profesores que fueron pieza clave para mi formación personal y profesional.

INDICE.

Resumen estructurado.	5
Marco teórico	7
Justificación	12
Planteamiento del problema	14
a. Pregunta de investigación	14
Objetivo general	16
a. Objetivos específicos	16
Material y métodos	17
a. Diseño.	17
b. Definición variables.	19
c. Criterios de inclusión.	24
d. Criterios de exclusión.	24
e. Criterios de eliminación.	24
f. Análisis estadístico	25
Consideraciones éticas	26
Recursos y financiamiento	27
Resultados	28
Discusión	34
Conclusiones	37
Bibliografía	38
Anexos	
a. Hoja de recolección de datos	42

RESUMEN ESTRUCTURADO.

Título: “Valor pronóstico de la proporción de ganglios linfáticos resecados en pacientes con cáncer de colon”. Rojas I, López R.

Introducción:

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los tumores malignos más comunes en todo el mundo. La linfadenectomía regional proporciona información pronóstica y guía de manejo posoperatorio, como la administración de quimioterapia. La proporción de los ganglios linfáticos positivos con el total de los ganglios linfáticos examinados también se está evaluando para un posible impacto pronóstico.

Objetivo: Determinar si existe asociación entre en la proporción de ganglios linfáticos resecados con el pronóstico en paciente con cáncer de colon, intervenidos en el servicio de cirugía de colon y recto del Hospital de especialidades CMN Siglo XXI.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo, observacional, donde se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de colon sometidos a resección con intento curativo que cumplieron con los criterios de inclusión, en el periodo comprendido de enero del 2012 a diciembre del 2015. Para el análisis descriptivo se utilizaron número de casos, porcentajes, medias, desviación estándar o límites. La asociación entre la proporción de ganglios linfáticos resecados con la supervivencia libre de enfermedad se analizó mediante el método de Kaplan-Meier.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 42 pacientes, del total de pacientes, 24 fueron hombres (57.14%) y 18 mujeres (42.85%) con edad promedio de 64.80 años. Se clasificaron en 3 grupos de acuerdo a la PGL (proporción de ganglios linfáticos): PGL1 < 0.167 se presentó en 4 casos (9.5%), PGL2 0.167-0.562 no se presentó en ningún caso, PGL3 >0.562 se presentó en 2 casos (4.7%). La PGL tuvo una correlación estadísticamente significativa con la supervivencia libre de enfermedad a 48 meses (P=0.048). Además, se encontró correlación estadísticamente significativa (P=000) entre la supervivencia libre de enfermedad y la concentración de antígeno carcinoembrionario preoperatorio (nivel de corte >5 ng/dL).

Conclusiones: La proporción de ganglios linfáticos fue un factor pronóstico independiente para supervivencia libre de enfermedad y podría proporcionar una estratificación pronóstica en pacientes con CCR, sin embargo se necesitan estudios prospectivos adicionales para verificar si la proporción de ganglios linfáticos podría utilizarse para dirigir la terapia adyuvante. De igual forma, nuestro estudio sugiere que el nivel sérico de Antígeno Carcinoembrionario preoperatorio es un predictor confiable de la recurrencia y la supervivencia libre de enfermedad después de la cirugía curativa en pacientes con cáncer de colon.

1. Datos del Alumno.

Apellido Paterno: López
Apellido Materno: Ramírez
Nombre: Mario Alberto.
Teléfono: 5513331364
Universidad: Universidad Nacional Autónoma de México.
Facultad: Facultad de Medicina.
No. de cuenta: 516226033

2. Datos de Asesor.

Apellido Paterno: Rojas
Apellido Materno: Illanes
Nombre: Moisés Freddy.

3. Datos de la Tesis.

Título: “Valor pronóstico de la proporción de ganglios linfáticos resecados en pacientes con cáncer de colon”.

No. De páginas: 56

Año: 2018

Número de Registro: R- 2017- 3601- 118.

MARCO TEORICO.

Epidemiología del cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los tumores malignos más comunes en todo el mundo¹. El cáncer colorrectal (CCR) es la tercera causa más común de muerte por cáncer en los Estados Unidos; se calcula que cada año se diagnostican 135.430 nuevos casos, de los cuales 95.520 son de colon, y el resto de recto².

Los factores ambientales y genéticos pueden aumentar la probabilidad de desarrollar CRC³. Aproximadamente 20% de los casos de cáncer de colon son asociados a historia familiar y los familiares de primer grado de pacientes con cáncer colorrectal invasivo y que tengan adenomas colorrectales tienen mayor riesgo de CCR^{4,5}. El síndrome de Lynch es la forma mas común de predisposición genéticamente determinada para CCR y representan del 2 al 4% de todos los casos de CCR, resulta de mutación germinal en uno de los genes reparadores de los errores de apareamiento de las bases de ADN (Mismatch Repair Genes, MMR), MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2, se caracterizan por aparición a edad temprana y predominio del lado derecho⁶. Otros factores de riesgo para CCR son individuos con enfermedad inflamatoria intestinal, tabaquismo, consumo de carnes rojas y procesadas, consumo de alcohol, diabetes mellitus, pobre actividad física, síndrome metabólico y obesidad⁷.

Diagnóstico y evaluación preoperatoria

El cáncer de colon puede presentarse de tres maneras: una lesión asintomática detectada durante un examen de tamizaje; presencia de síntomas vagos pero sospechosos como cambios en los hábitos intestinales, pérdida de peso y fatiga que conducen a una investigación adicional; y urgencia, con obstrucción, perforación o sangrado gastrointestinal agudo. El aumento en la aceptación de tamizaje ha llevado a diagnosticar mas casos en etapa asintomática, sin embargo la mayoría de los casos de CCR (70-90%) son diagnosticados después de la aparición de los síntomas⁸. La colonoscopia es el estudio diagnóstico mas preciso y versátil para CCR, ya que permite localizar y tomar biopsias, detectar neoplasias sincrónicas y reseca pólipos. Los CCR sincrónicos definidos como dos o mas tumores primarios distintos, diagnosticados dentro de los seis meses de un CCR inicial, separados por intestino normal y no debido a extensión directa o metástasis, se presentan en el 3 a 5% de los pacientes⁹.

Tratamiento y estadificación

La resección quirúrgica es la única modalidad de tratamiento curativo para el cáncer de colon localizado y también puede ser indicada para pacientes seleccionados con enfermedad metastásica potencialmente resecable limitada en el hígado y/o pulmón. Los objetivos de la resección quirúrgica de cáncer de colon primario son la eliminación completa del tumor, ligadura de los vasos mesentéricos cerca del origen y el drenaje linfático en base al segmento de colon afectado. Dos meta-análisis de ensayos aleatorizados demuestran recuperación más rápida sin impacto perjudicial en la recurrencia o supervivencia para la colectomía

laparoscópica comparada con la abierta para el tratamiento del cáncer de colon^{10,11}. La estadificación del cáncer de colon se base en el sistema TNM (tumor, ganglios, metástasis), de la combinación del American Joint Committee on Cancer (AJCC, por sus siglas en ingles)/ Union for International Cancer Control (UICC, por sus siglas en ingles).

TNM para la estadificación del cáncer colorrectal, 7ª. Edición.	
TAMAÑO DEL TUMOR (T)	
TX	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lamina propia
T1	El tumor invade la submucosa
T2	El tumor invade la capa muscular propia
T3	El tumor invade a través de la muscular propia en el tejido pericorectal
T4a	El tumor penetra en la superficie del peritoneo visceral
T4b	El tumor invade directamente o esta adherido a otros órganos o estructuras
AFECCIÓN GANGLIONAR (N)	
NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	Sin metástasis de ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales
N1a	Metástasis en 1 ganglio linfático regional
N1b	Metástasis en 2 a 3 ganglios linfáticos regionales
N1c	Deposito (s) tumoral (es) en la subserosa, mesenterio o tejido perirrectal o pericólico no peritonealizado sin metástasis linfática regional.
N2	Metástasis en 4 o mas ganglios linfáticos regionales
N2a	Metástasis en 4 a 6 ganglios linfáticos regionales
N2b	Metástasis en 7 ó mas ganglios linfáticos regionales
METASTASIS A DISTANCIA (M)	
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Metástasis a un órgano o sitio (por ejemplo, hígado, pulmón, ovario, ganglio linfático no regional)
M1b	Metástasis en mas de un órgano/sitio o en el peritoneo.

El tratamiento para el cáncer de colon estadio clínico I; es la resección quirúrgica sola; para pacientes con ganglios positivos, estadio clínico III, la resección quirúrgica con intento curativo mas quimioterapia adyuvante es el tratamiento estándar. El objetivo de la quimioterapia adyuvante es la erradicación de las micrometástasis, lo que disminuye la recurrencia de la enfermedad y aumenta las tasas de curación^{12,13}. Los beneficios de la quimioterapia adyuvante son menos ciertos para los pacientes con tumores con ganglios negativos (etapa II). Sin embargo, a menudo se recomienda a los pacientes con alto riesgo enfermedad en estadio II (muestreo de ganglios linfáticos inadecuado, lesión primaria T4, perforación tumoral, invasión linfovascular o perineural, histología pobremente diferenciado) a pesar de la falta de datos directos de los ensayos controlados aleatorios para apoyar el beneficio para la quimioterapia adyuvante en este subgrupo de alto riesgo^{13,14}.

Disección linfática

La linfadenectomía regional proporciona información pronostica y guía de manejo posoperatorio, como la administración de quimioterapia. Hay una correlación directa entre el numero de ganglios linfáticos evaluados y la supervivencia después de la resección quirúrgica¹⁵. Además, las guías clínicas recomiendan que al menos 12 ganglios linfáticos sean evaluados para adecuada estadificación¹⁶. La proporción de los ganglios linfáticos positivos con el total de los ganglios linfáticos examinados también se está evaluando para un posible impacto pronóstico. Series de casos sugiere puntos de cortes de 0.1, 0.2 o 0.25 como proporciones de

ganglios linfáticos que son pronósticos para la supervivencia global o la supervivencia libre de progresión^{17,18}. Una revisión sistemática y meta-análisis de 33 estudios que incluyeron mas de 75,000 pacientes con cáncer colorrectal con ganglios positivos, concluyeron que una mayor proporción de ganglios linfáticos se asoció significativamente con supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad mas corta¹⁹.

Enfermedad metastásica

Aproximadamente 50 a 60% de los pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal desarrollan metástasis colorrectales y entre el 80 y 90% de estos pacientes tienen enfermedad hepática metastásica irresecable²⁰. Se ha estimado que más de la mitad de los pacientes que mueren de cáncer colorrectal tienen metástasis hepáticas en la autopsia, siendo la enfermedad metastásica del hígado la causa de muerte en la mayoría de los pacientes²¹. Estudios de pacientes seleccionados sometidos a cirugía para eliminar metástasis hepáticas colorrectales han demostrado que la curación es posible en esta población y debe ser el objetivo para un numero sustancial de estos pacientes²⁰.

JUSTIFICACIÓN.

El Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social es un hospital de tercer nivel y centro de referencia para todas las patologías benignas y malignas de colon, recto y ano, dichos pacientes son adecuadamente protocolizados y se realizan múltiples procedimientos quirúrgicos entre los que destacan resección de cáncer de colon abierto y laparoscópico.

De acuerdo a lo reportado en la literatura, la resección quirúrgica es la única modalidad de tratamiento curativo para el cáncer de colon localizado y los objetivos de la resección quirúrgica; son la eliminación completa del tumor, ligadura de los vasos mesentéricos cerca del origen y el drenaje linfático en base al segmento de colon afectado. Las guías clínicas recomiendan que al menos 12 ganglios linfáticos sean evaluados para adecuada estadificación. Estudios recientes sugieren que el número de ganglios negativos y la proporción entre ganglios linfáticos (ganglios positivos/ganglios totales) podría mejorar la estadificación. Una revisión sistemática y meta-análisis de 33 estudios que incluyeron más de 75,000 pacientes con cáncer colorrectal con ganglios positivos, concluyeron que una mayor proporción de ganglios linfáticos se asoció significativamente con supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad más corta.

Hay múltiples estudios que demuestran que la proporción de ganglios linfáticos es un factor pronóstico independiente, sin embargo no se incluye en las guías clínicas. Por este motivo se ha planteado este trabajo, con la intención de valorar la asociación entre en la proporción de ganglios linfáticos resecados con el pronóstico en pacientes con cáncer de colon, además de conocer los datos demográficos de nuestro grupo de estudio y comparar nuestros resultados con los publicados en la literatura.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Pregunta de investigación:

¿Existe asociación entre en la proporción de ganglios linfáticos resecados con el pronóstico en paciente con cáncer de colon, en pacientes intervenidos en el servicio de cirugía de colon y recto del Hospital de especialidades CMN Siglo XXI.?

HIPOTESIS.

Hipótesis nula.

La mayor proporción de ganglios linfáticos resecados no se asocia con supervivencia libre de enfermedad mas corta.

Hipótesis alterna.

La mayor proporción de ganglios linfáticos resecados se asocia con supervivencia libre de enfermedad mas corta.

OBJETIVOS.

Objetivo general.

- Determinar si la proporción de ganglios linfáticos resecados tiene asociación con el pronóstico en paciente con cáncer de colon, en pacientes sometidos a cirugía con intento curativo.

Objetivos específicos.

- Evaluar las características demográficas de los pacientes con cáncer de colon.
- Identificar el tipo histológico más común.
- Determinar si el tamaño del tumor tiene asociación con el pronóstico en pacientes con cáncer de colon.
- Identificar la asociación del antígeno carcinoembrionario en la recurrencia del cáncer de colon
- Determinar si el abordaje abierto o laparoscópico se relaciona con el pronóstico en nuestra serie.
- Comparar los resultados obtenidos en nuestra población de estudio con los descritos en la literatura mundial.

MATERIAL Y METODOS.

Diseño del estudio:

Observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo y analítico.

Universo de Trabajo:

El estudio se realizó en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del CMN Siglo XXI en el servicio de cirugía de colon y recto. Se estudiaron todos pacientes sometidos a cirugía por cáncer de colon, mediante abordaje abierto o laparoscópico en un periodo comprendido de enero del 2012 a diciembre del 2015.

Metodología:

Previa aprobación del Comité Local de Investigación y de Ética del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de cáncer de colon sometidos a cirugía resectiva con intento curativo mediante abordaje abierto o laparoscópico y se determinó la asociación entre la proporción de ganglios linfáticos resecados con el pronóstico a 36, 48 y 60 meses. La proporción de ganglios se calculó mediante la división los ganglios linfáticos positivos entre el número total de ganglios linfáticos resecados. Se clasificaron en 3 grupos de acuerdo a la PGL (proporción de ganglios linfáticos) PGL1 < 0.167, PGL2 0.167-0.562, PGL3 >0.562.

Los datos se registraron en una hoja de recolección de datos que posteriormente se capturaron en Excel para la fácil identificación de los mismos.

Los datos se almacenaron de forma física y electrónica y procesaron en el programa estadístico SPSS Versión 15.0 (Statistical Package for Social Sciences).

DEFINICION DE VARIABLES.

Variables Dependientes.

Supervivencia libre de enfermedad

- Definición Conceptual: El tiempo que se mide después del tratamiento durante el que no se detecta ningún signo del cáncer.
- Definición operacional: En este estudio se considerará supervivencia libre de enfermedad mediante la demostración por medio de estudios de seguimiento estandarizados en las guías clínicas, en los cuales no se detecta ningún signo de recurrencia, se realizará en 36, 48, y 60 meses.
- Unidad de medida: Presente o Ausente.
- Escala de medición: Nominal.

Recurrencia

- Definición Conceptual: El tiempo transcurrido en el que el cáncer ha vuelto a aparecer después de un periodo en el que no se podía detectar. Puede ser local; que aparece en la misma área que se encontraba el cáncer original, regional; aparece en los ganglios linfáticos u otros tejidos cercanos al sitio original del cáncer, por lo general es por diseminación directa y por ultimo a distancia, que vuelve a aparecer y se ha diseminado a otras partes del cuerpo.
- Definición operacional: En este estudio se considerará la recurrencia mediante la demostración por medio de estudios de seguimiento

estandarizados en las guías clínicas, en los cuales se detecta sitio de recurrencia y tiempo de la misma en meses.

- Unidad de medida: Presente o Ausente.
- Escala de medición: Nominal.

Variables independientes:

Proporción de ganglios linfáticos.

- Definición conceptual: La proporción de ganglios linfáticos resecados se calculará mediante la división de los ganglios linfáticos positivos entre el número total de ganglios linfáticos resecados.
- Definición operacional: En este estudio se clasificaron en 3 grupos de acuerdo a la PGL (proporción de ganglios linfáticos) PGL1 < 0.167, PGL2 0.167-0.562, PGL3 >0.562.
- Unidad de medida: Numérico
- Escala de medición: Cuantitativa

Otras variables:

Edad.

- Definición Conceptual: Tiempo de vida del individuo desde su nacimiento
- Definición Operacional: Tiempo de vida del paciente al realizar su registro para el procedimiento quirúrgico.
- Unidad de Medida: Edad en Años
- Escala de medición: Intervalo.

Genero.

- Definición conceptual: mezcla de rasgos genéticos a menudo dando por resultado la especialización de organismos en variedades femenina y masculina.
- Definición Operacional: Determinado por el fenotipo.
- Unidad de Medida: Masculino (M) o Femenino (F)
- Escala de medición: Nominal.

Comorbilidades.

- Definición conceptual: La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.
- Definición operacional: Presencia de enfermedades que puedan tener efecto sobre el desarrollo satisfactorio de los procedimientos del pre, trans y posoperatorio: DM II, Hipertensión Arterial, Obesidad, Enfermedad Renal Crónica, cardiopatía.
- Unidad de medida: Si o No.
- Escala de Medición: Nominal.

Tiempo de cirugía.

- Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde el inicio de la cirugía hasta su término.
- Definición Operacional: Tiempo estimado desde que se realiza la incisión en abdomen hasta el cierre del mismo
- Unidad de medida: Tiempo en minutos
- Escala de medición: Cuantitativa.

Complicaciones posquirúrgicas.

- Definición conceptual: Curso posoperatorio fuera de lo considerado como normal.
- Definición Operacional: Presencia de una o más de las siguientes: infección herida quirúrgica, infección pulmonar, infección urinaria, fuga clínica menor, fuga clínica mayor.
- Unidad de medida: Si o No.
- Escala de medición: Nominal.

Infección de herida quirúrgica.

- Definición Conceptual: Contaminación, con respuesta inmunológica y daño estructural, causada por un microorganismo patógeno, secundario al daño tisular de un evento quirúrgico.
- Definición Operacional: Presencia hiperemia asociada a dolor intenso, fiebre o leucocitosis. Presencia de colección purulenta en la herida quirúrgica en cualquier momento del curso posoperatorio.
- Definición Operacional/Unidad de Medida: Si o No
- Escala de medición: Nominal.

Reintervención quirúrgica.

- Definición operacional: Nueva intervención quirúrgica secundaria a cualquier complicación que se presente en cualquier momento del curso posoperatorio derivada del procedimiento quirúrgico primario.
- Unidad de Medida: Si o No.
- Escala de medición: Nominal

Sangrado.

- Definición Conceptual: Es la pérdida de sangre dentro o fuera del cuerpo secundario a una herida o como consecuencia de una lesión a un órgano.
- Definición Operacional: Perdida estimada de sangre durante el procedimiento quirúrgico.
- Unidad de medida: Cantidad en mililitros (ml.)
- Escala de medición: Cuantitativa.

Antígeno Carcinoembrionario.

- Definición conceptual: Es una glucoproteína que se encuentra en el epitelio endodérmico embrionario, tiene utilidad en la vigilancia de recurrencia posoperatoria.
- Definición operacional: En este estudio se considerará, se considerada un resultado positivo si es mayor a 5 ng/dL.
- Unidad de medida: valor sérico en sangre
- Escala de medición: Cuantitativa

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se tomó un tamaño de la muestra a conveniencia, donde se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de colon sometidos a cirugía resectiva con intento curativo mediante abordaje abierto o laparoscópico, en el periodo comprendido de enero del 2012 a diciembre del 2015.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Criterios de inclusión.

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de colon de tipo adenocarcinoma
- Pacientes sometidos a cirugía resectiva con intento curativo, ya sea por abordaje abierto o laparoscópico.
- Pacientes que cuenten con informe definitivo de patología.

Criterios de exclusión.

- Pacientes sometidos a cirugía paliativa por cáncer de colon.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento neoadyuvante.

Criterios de eliminación.

- Pacientes sin expediente clínico completo.

ANALISIS ESTADISTICO.

Recolección de datos:

Los datos obtenidos se registraron en la hoja de recolección de datos mostrada en el apéndice.

Organización de datos:

Los datos se vaciaron en una hoja de Microsoft Excel para su rápida identificación de casos especiales.

Análisis de la información:

Se generó una base de datos en tablas de Excel (Microsoft Office M.R.). Las variables categóricas se reportan como valor absoluto y porcentajes. Se probó si la distribución de las variables ordinales o continuas es normal mediante pruebas de Kolmogorov Smirnov. Puesto que la mayoría de las variables no tuvo distribución normal ($p < 0.05$). Los resultados se muestran como mediana (p25-p75). Se calculó la asociación entre la proporción de ganglios linfáticos resecados, estadio clínico y antígeno carcinoembrionario preoperatorio con la supervivencia libre de enfermedad, además mediante prueba de supervivencia de Kaplan-Meier. Los datos se almacenaron de forma física, electrónica y se procesaron en el programa estadístico SPSS Versión 13.0 (Statistical Package for Social Sciences).

Interpretación de datos:

Se consideró una $p \leq 0.05$ como estadísticamente significativa.

CONSIDERACIONES ETICAS.

RIESGO PARA EL PACIENTE: SIN RIESGO.

El presente estudio se basa en los principios de la Declaración de Helsinki y en La Ley General de Salud, Título Segundo, De Los Aspectos Éticos De La Investigación En Seres Humanos, CAPITULO I Disposiciones Comunes.

Artículo 13.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Artículo 16.- En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

El protocolo cumple con las recomendaciones en la Ley General de Salud en su capítulo de investigación en seres humanos. Además se ha observado la normatividad institucional concerniente a la investigación clínica.

Es conveniente enfatizar que en este estudio la unidad de análisis son los expedientes clínicos; por lo que no existe ningún riesgo para los pacientes dando la garantía de que no se identificará a ninguno de ellos ya que la información que se maneja es exclusivamente con un fin académico.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos humanos

Un profesor tutor e investigador asociado, así como médicos titulares del servicio de Colon y Recto. Un alumno tesista, médico residente de segundo año de coloproctología el cual analizo los datos recabados en el periodo comprendido de febrero a junio de 2017, en una base de datos específica donde fueron recopilados todos los datos para la realización del protocolo.

Recursos físicos y materiales.

Consulta externa de cirugía de colon y recto, archivo clínico, base de datos de pacientes estudiados, 1 aula y biblioteca donde se realizó el análisis de información. Dichos recursos ubicados en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.

RESULTADOS.

Se revisaron un total de 56 expedientes, se excluyeron del estudio 9 que correspondieron a pacientes sometidos a cirugía paliativa por Estadio Clínico avanzado (biopsia, derivación), 3 tuvieron expediente incompleto y 2 se excluyeron por no tener consultas de seguimiento. Se incluyeron en el estudio 42 pacientes en el período comprendido, que cumplieron los criterios de inclusión. Del total de pacientes, 24 fueron hombres (57.14%) y 18 fueron mujeres (42.85%) con edad promedio de 64.80 años rango (45-83 años). El promedio de índice de masa corporal fue de 25.15 kg/m² (21.22-35). Dentro de las comorbilidades 12 (28.57%) paciente tenían Diabetes Mellitus tipo 2, 18 (42.85%) con Hipertensión Arterial Sistémica y 10 (23.80%) casos con antecedente de tabaquismo.

La localización del tumor mas frecuente fue en colon sigmoides en 25 casos (59.52%), colon derecho (ciego-colon ascendente) fueron 15 casos (35.71%) y colon transverso 2 casos (4.76%). En cuanto al abordaje quirúrgico 13 (10.95%) pacientes fueron sometidos a procedimiento laparoscópico. El tiempo quirúrgico promedio fue de 266 minutos, con un promedio de sangrado de 350 ml. Todos recibieron profilaxis antibiótica, 3 (7.14%) pacientes presentaron fuga de anastomosis que amerito reintervención. El promedio de estancia intrahospitalaria fue de 8.9 días. En la tabla 1 se muestran los datos demográficos de los pacientes con cáncer de colon sometidos a cirugía.

La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 48 meses. La tasa global de supervivencia libre de enfermedad para esta cohorte a 48 meses fue de 85.71%. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad a 4 años de las etapas I, IIA, IIB, IIC y IIIB fueron 66.67, 91.67, 100, 100 y 75 %, respectivamente. El número total de ganglios linfáticos examinados de los 42 pacientes fue de 826, mientras que el promedio del número de ganglios linfáticos examinados para cada paciente fue de 20.52. El número de ganglios linfáticos con metástasis fue de 28 y solo en 2 (4.76%) pacientes el número de ganglios linfáticos resecados fue <12.

Se clasificaron en 3 grupos de acuerdo a la PGL (proporción de ganglios linfáticos): PGL1 < 0.167 se presentó en 4 casos (9.5%), PGL2 0.167-0.562 no se presentó en ningún caso, PGL3 >0.562 se presentó en 2 casos (4.7%). Mediante análisis de supervivencia por método de Kaplan-Meier se comprobó que la proporción de ganglios linfáticos tuvo una correlación estadísticamente significativa con la supervivencia libre de enfermedad a 48 meses (P=0.048). De igual forma se encontró correlación estadísticamente significativa (P=0.000) entre la supervivencia libre de enfermedad y la concentración sérica del antígeno carcinoembrionario preoperatorio (nivel de corte >5 ng/dL). En esta cohorte no se encontró correlación entre el Estadio clínico y la supervivencia libre de enfermedad a 4 años.

Tabla 1. Datos demográficos de los pacientes con diagnóstico de cáncer de colon		
Género	Hombre 24 (57.14%)	Mujer 18 (42.85%)
Edad (años)	64.80 (45-83)	
IMC (kg/m²)	25.15 (21.22-35)	
Hb preoperatoria	<10	10 (23.80%)
	>10	32 (76.19%)
Albumina preoperatoria	<3.5	6 (14.28%)
	>3.5	36 (85.71%)
ACE preoperatorio	<5	26 (61.90%)
	>5	16 (38.10%)
ASA Score	1	6 (14.28%)
	2	12 (28.58%)
	3	24 (57.14%)
Localización tumor	Sigmoides	25 (59.52%)
	Ciego-ascendente	15 (35.71%)
	Transverso	2 (4.76%)
Tumor (T)	I	2 (4.76%)
	II	4 (9.52%)
	III	22 (52.39%)
	IV	14 (33.33%)
Ganglios (N)	N0	30 (71.43%)
	N1a	2 (4.76%)
	N1b	8 (19.05)
	N1c	0
	N2a	2 (4.76%)
	N2b	0
Estadio clinico (TNM)	I	6 (14.28%)
	IIA	14 (33.33%)
	IIB	8 (19.04%)
	IIC	2 (4.76%)
	IIIA	0
	IIIB	12 (28.58%)

ASA: American Society of Anesthesiologists

ACE: Antígeno carcinoembrionario

Valores expresados como números (porcentajes) y medias

Fuente: Directa

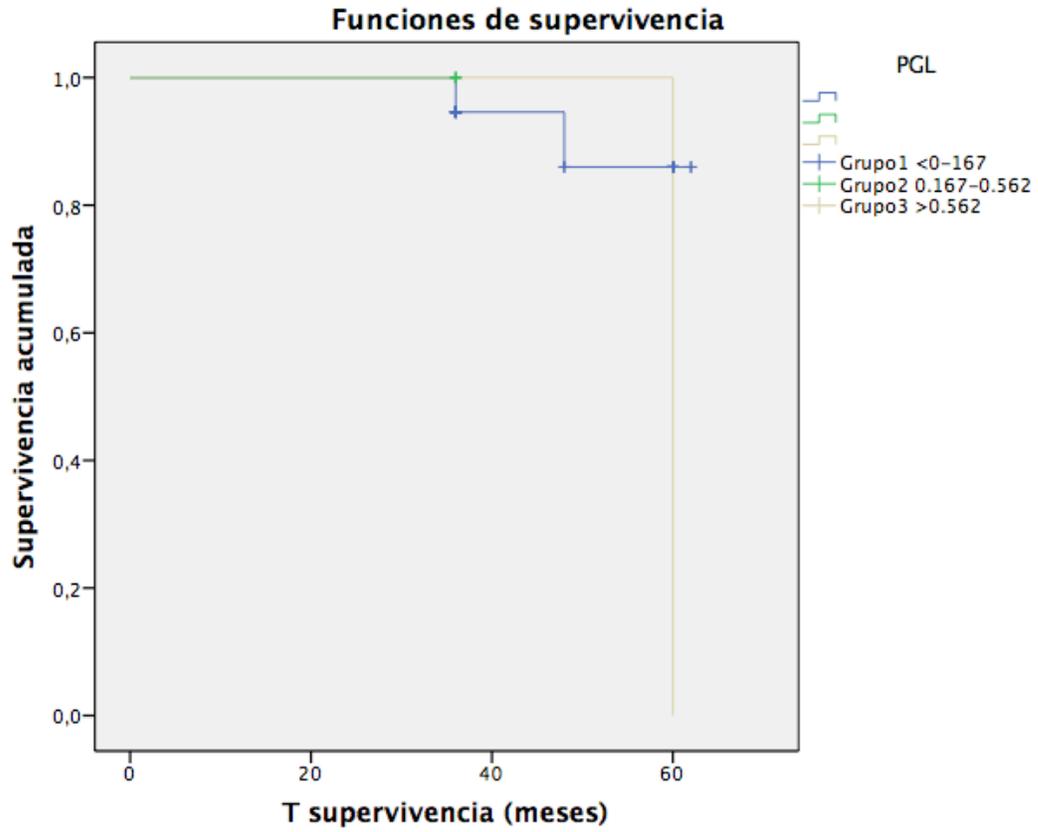


Figura 1. Análisis Kaplan-Meier (supervivencia libre de enfermedad en grupos de acuerdo a la proporción de ganglios linfáticos). P=0.048

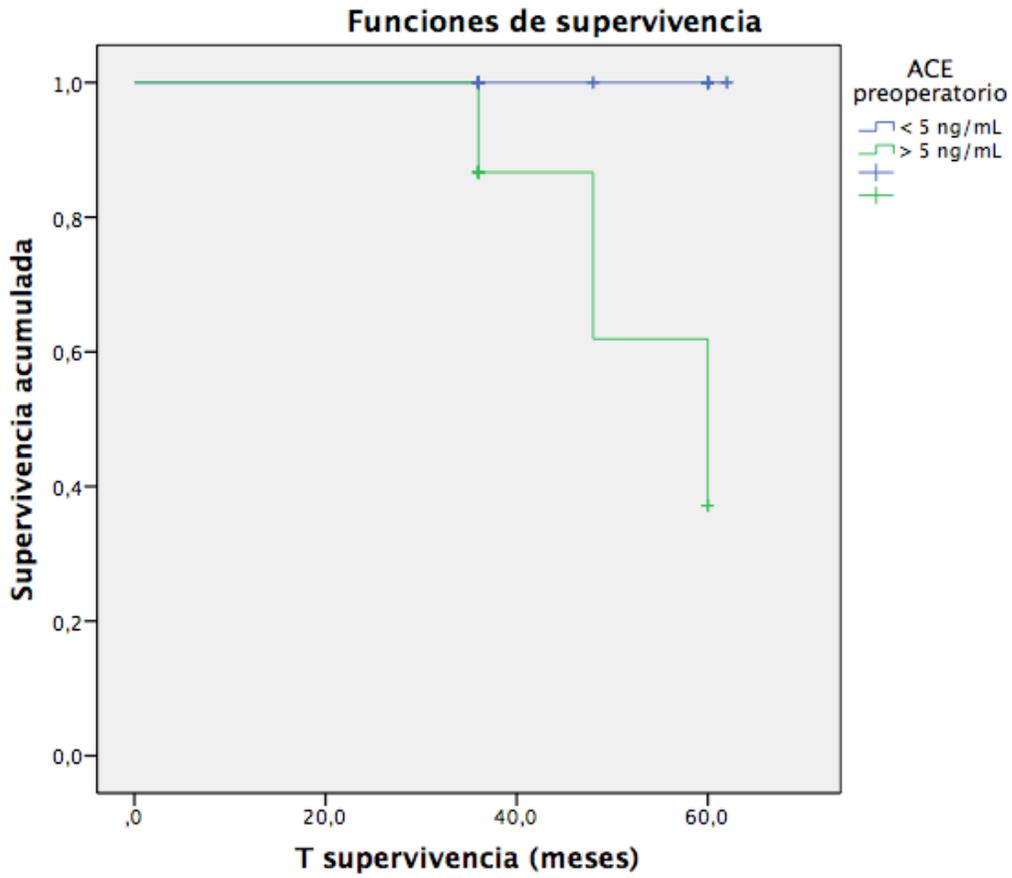


Figura 2. Análisis Kaplan-Meier (supervivencia libre de enfermedad en grupos de concentración sérica de antígeno carcinoembrionario preoperatorio). P=0.000

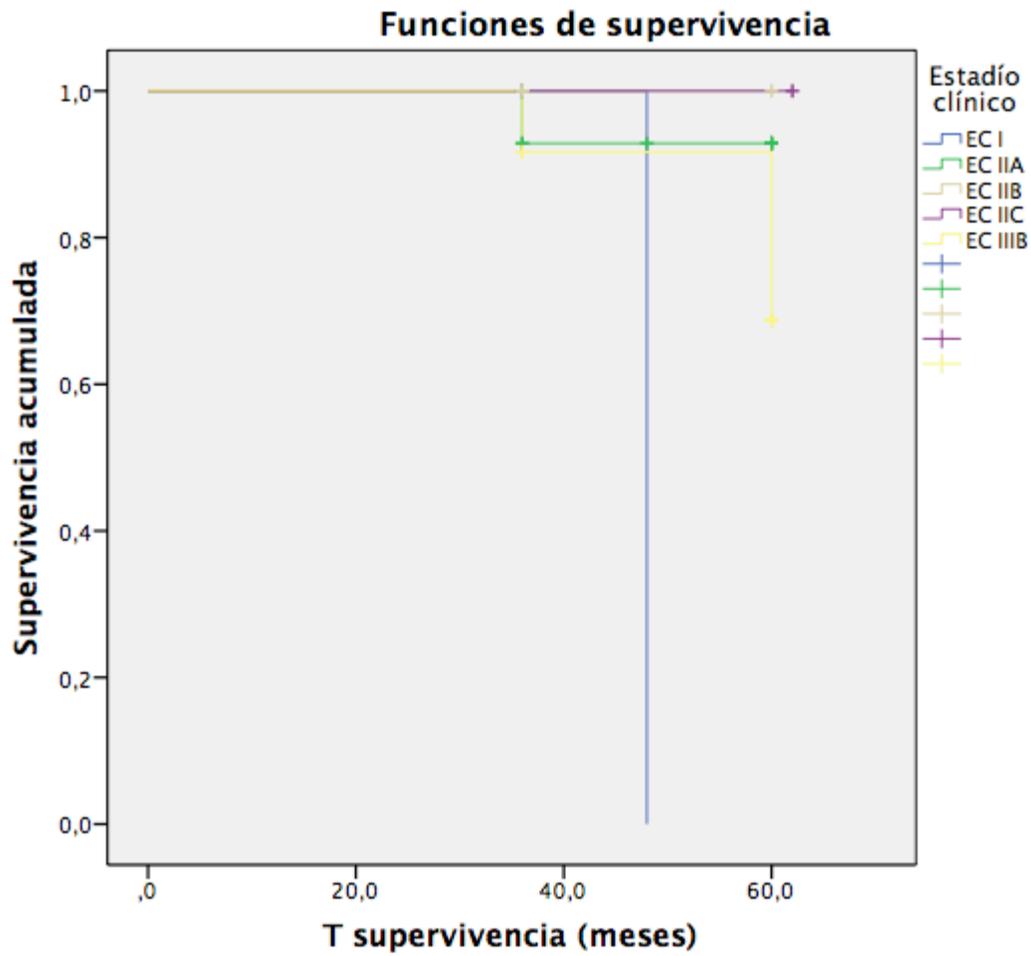


Figura 3. Análisis Kaplan-Meier (supervivencia libre de enfermedad en grupos de acuerdo al Estadio Clínico). $P=0.085$

DISCUSIÓN.

La diseminación metastásica en los ganglios linfáticos locorreionales se ha establecido desde hace mucho tiempo como un factor pronostico importante en la mayoría de los cánceres sólidos. El sistema de estadificación TNM es un punto de referencia mundial de las enfermedades malignas, y es uno de los principales factores pronóstico para predecir el resultado de los pacientes con cáncer. Sin embargo, el sistema de estadificación óptimo todavía representa un tema de intenso debate porque en todo el TNM la definición del estado de Ganglios Linfáticos (N) ha sido siempre afectado por la extensión de la disección de ganglios linfáticos o la recuperación de los ganglios por los Patólogos^{22,23}.

Lee et al.,²⁴ revisaron 519 pacientes que sometidos a resección curativa del cáncer rectal primario entre octubre 2001 y diciembre de 2007. De éstos, 154 pacientes fueron positivos para metástasis a ganglios linfáticos y los dividieron en tres grupos de acuerdo a la proporción de ganglios linfáticos ($\leq 0,15$, $0,16-0,3$, $> 0,3$). Encontraron que la PGL fue un factor pronóstico independiente significativo para supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de recto.

Desde 2006, la recomendación de resecar al menos 12 ganglios linfáticos ha sido adoptada por la Comprehensive Cancer Network (NCCN), American Joint Committee on Cancer (AJCC) y College of American Pathologists (CAP). Está

claro que los cirujanos no pueden contar los ganglios durante su procedimiento, y el número de ganglios linfáticos resecados es necesariamente un dato posoperatorio. A pesar de los esfuerzos del cirujano y el patólogo, otros factores podrían influir en la recuperación de ganglios linfáticos. Generalmente los tumores en el colon derecho están asociados con un mayor número de ganglios examinados; mayor edad y obesidad puede reducir el número de ganglios linfáticos recuperados. Además, el número de ganglios linfáticos recuperados también puede estar relacionado con la respuesta inmune del paciente, y el tamaño y morfología de los ganglios son modificados por la respuesta inmune²⁵. En el presente estudio solo en 2 pacientes (4.76%), el número de ganglios linfáticos resecados fue <12.

En un estudio retrospectivo de Jiang et al.,²⁶ que incluyó 288 pacientes sometidos a resección radical por cáncer colorrectal EC III, dividieron la proporción de ganglios linfáticos en tres grupos de acuerdo cuartiles: PGL1 <0.167 (n=72), PGL2 0.167-0.562 (n=140), y PGL3 >0.562 (n = 76), mediante análisis de supervivencia de Kaplan-Meier concluyeron que la PGL era un potente predictor pronóstico independiente para supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en cáncer colorrectal Estadio III, especialmente para pacientes con menos de 12 ganglios linfáticos examinados. En nuestro estudio también se clasificaron en 3 grupos de acuerdo a la PGL (proporción de ganglios linfáticos): PGL1 < 0.167 se presentó en 4 casos (9.5%), PGL2 0.167-0.562 no se presentó en ningún caso, PGL3 >0.562 se presentó en 2 casos (4.7%). La proporción de ganglios linfáticos tuvo una correlación estadísticamente significativa con la supervivencia libre de enfermedad a 48 meses (P=0.048).

El antígeno carcinoembrionario (ACE) es el marcador tumoral más utilizado y disponible fácilmente para el manejo del cáncer colorrectal. Los niveles séricos elevados de ACE preoperatorio se asocian con un mayor riesgo de recurrencia y de mal pronóstico²⁷. Huh et al.,²⁸ realizaron un estudio retrospectivo de 474 paciente sometidos a resección quirúrgica potencialmente curativa por cáncer de colon no metastásico, dividieron a los pacientes en dos grupos según el nivel preoperatorios de ACE sérico: <5ng/dL y >5 ng/dL, mediante análisis multivariado determinaron que el ACE preoperatorio es un predictor confiable de recurrencia y supervivencia después de la cirugía curativa en pacientes con cáncer de colon, particularmente en aquellos clasificados como de estadio clínico II. Nuestros resultados son similares, reportando correlación estadísticamente significativa (P=000) entre la supervivencia libre de enfermedad y la concentración sérica de antígeno carcinoembrionario preoperatorio (nivel de corte >5 ng/dL).

Por ultimo, cabe mencionar que hay varias limitaciones con este estudio; la primera por ser un estudio retrospectivo y en segundo lugar, nuestro estudio es una experiencia del servicio de cirugía de colon y recto del Hospital de Especialidades, con un tamaño de muestra relativamente pequeño lo que puede haber introducido inevitablemente un sesgo de selección.

CONCLUSIONES.

Los ganglios linfáticos totales identificados y la proporción de los ganglios linfáticos están asociados con resultados oncológicos en pacientes con cáncer colorrectal. Nuestro estudio demostró que la proporción de ganglios linfáticos fue un factor pronóstico independiente significativo para supervivencia libre de enfermedad y podría proporcionar una estratificación pronóstica en pacientes con cáncer colorrectal, embargo se necesitan estudios prospectivos adicionales para verificar si la proporción de ganglios linfáticos podría utilizarse para dirigir la terapia adyuvante.

De igual forma, nuestro estudio sugiere que el nivel sérico de Antígeno Carcinoembrionario preoperatorio es un predictor confiable de la recurrencia y la supervivencia libre de enfermedad después de la cirugía curativa en pacientes con cáncer de colon.

BIBLIOGRAFIA.

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2013;63(2):11–30.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan;67(1):7-30.
3. Doubeni CA, Laiyemo AO, Major JM, et al. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: An analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Cáncer* 2012; 118: 3636.
4. Hemminki K, Chen B. Familial risk for colorectal cancers are mainly due to heritable causes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004 Jul;13(7):1253-6.
5. Quintero E, Carrillo M, Leoz ML et al. Risk of Advanced Neoplasia in First-Degree Relatives with Colorectal Cancer: A Large Multicenter Cross-Sectional Study. *PloS Med*. 2016 May 3;13(5):e1002008.
6. Jenkins MA, Dowty JG, Ait Ouakrim D, et al. Short-term risk of colorectal cancer in individuals with lynch syndrome: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2015; 33:326.
7. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control* (2013) 24:1207–1222.
8. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, et al. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15:67.
9. Mulder SA, Kranse R, Damhuis RA et al. Prevalence and prognosis of synchronous colorectal cancer: a Dutch population-based study. *Cancer Epidemiol*. 2011 Oct;35(5):442-7.

10. Bonjer HJ, Hop WC, Nelson H, et al. Laparoscopically assisted vs open colectomy for colon cancer: a meta-analysis. *Arch Surg* 2007; 142:298.
11. Jackson TD, Kaplan GG, Arena G, et al. Laparoscopic versus open resection for colorectal cancer: a metaanalysis of oncologic outcomes. *J Am Coll Surg* 2007; 204:439.
12. Des Guetz G, Nicolas P, Perret GY, et al. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010; 46:1049.
13. <http://www.nccn.org/index.asp> (Guidelines for cancer cancer) Version 2.2017.
14. O'Connor ES, Greenblatt DY, LoConte NK, et al. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer with poor prognostic features. *J Clin Oncol* 2011; 29:3381.
15. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:433.
16. Otchy D, Hyman NH, Simmang C, et al. Practice parameters for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:1269.
17. Ramos-Esquivel A, Juarez M, Gonzalez I, et al. Prognosis Impact of the Lymph Node Ratio in Patients with Colon Adenocarcinoma: a Single-Centre Experience. *J Gastrointest Canc* (2014) 45:133–136.
18. Sugimoto K, Sakamoto K, Tomiki Y, et al. Proposal of New Classification for Stage III Colon Cancer Based on the Lymph Node Ratio: Analysis of 4,172 Patients from Multi-Institutional Database in Japan. *Ann Surg Oncol* (2015) 22:528–534.

19. Zhang MR, Xie TH, Chi JL et al. Prognostic role of the lymph node ratio in node positive colorectal cancer: a meta-analysis. *Oncotarget* 2016
20. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer*. 2006 Sep;42(14):2212-21.
21. Foster JH. Treatment of metastatic disease of the liver: a skeptic's view. *Semin Liver Dis*. 1984 May;4(2):170-9.
22. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. 7th ed. New York: Wiley; 2009.
23. Polignano F, Henderson N, Alishahi SH, Zito A. Laparoscopic colectomy for cancer and adequate lymphadenectomy. Association between survival and number of lymph nodes. *Surg Endosc*. 2006;20:996–7.
24. Lee SD, Kim TH, Kim DY, et al. Lymph node ratio is an independent prognostic factor in patients with rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy and curative resection. *J of Cancer Surg*. 2012;38:478–83.
25. Sarli L, Bader G, Iusco D, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2005;41:272–9.
26. Jiang K, Zhu Y, Liu Y, et al. Lymph node ratio as an independent prognostic indicator in stage III colorectal cancer: especially for fewer than 12 lymph nodes examined. *Tumor Biol*. (2014) 35:11685–11690.
27. Takagawa R, Fujii S, Ohta M, et al. Preoperative serum carcinoembryonic antigen level as a predictive factor of recurrence after curative resection of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:3433–3439.

28. Huh JW, Oh BR, Kim HR, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen level as an independent prognostic factor in potentially curative colon cancer. *J Surg Oncol.* 2010 Apr 1;101(5):396-400

ANEXOS.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

Título: "VALOR PRONÓSTICO DE LA PROPORCIÓN DE GANGLIOS LINFÁTICOS RESECADOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE COLON".

Nombre del paciente (iniciales). _____ NSS _____

Edad. _____ Género: Masc () Femenino: () ASA Score: _____

IMC _____ Hb _____ Albumina _____
ACE preoperatorio _____ <5 ng/dL _____ > 5 ng/dL _____

Comorbilidades: Si () No ()
Diabetes Mellitus _____ Hipertensión arterial _____ Obesidad _____ Tabaquismo _____ ERC _____

Diagnóstico de ingreso: _____

Cirugía Realizada: _____
Abordaje quirúrgico: (Abierto) _____ (Laparoscopico) _____ Conversion _____
Tipo de anastomosis: _____ (mecánica) _____ Engrapadora: _____ (manual) _____
Tiempo cirugía: _____ min Sangrado: _____ ml.

Complicación postoperatoria: Si () No (). En caso de ser afirmativa especificar:
Herida quirúrgica () Infección pulmonar () Infección urinaria () Otros: _____
Re intervención quirúrgica: Si () No ()

Días de estancia hospitalaria: _____ Profilaxis antibiótica: (SI) _____ (NO) _____

Tamaño del tumor (T)
T1 () T2 () T3 () T4 ()

Ganglios (N)

Ganglios positivos _____ Total de ganglios _____ **Proporcion de ganglios** _____
Metastasis

EC _____

Grado G1/G2 _____ G3 _____
Invasión: Linfovascular Si () No () Neuroinvasión Si () No () Angioinvasión Si () No ()

ACE: de seguimiento _____ Recurrencia _____
Terapia adyuvante: Si () No ()

Tiempo de seguimiento: Meses _____ Fecha de recurrencia _____
Colonoscopia _____ Recurrencia Si () No ()
Tomografía _____ Recurrencia Si () No ()
PET-CT _____ Recurrencia Si () No ()

Recurrencia: Local () Regional () Distancia () Organó _____