



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MEDICO NACIONAL
SIGLO XXI

CURSO UNIVERSITARIO DE POSGRADO EN
CIRUGÍA ONCOLÓGICA ADULTOS

**“LA TRANSFUSIÓN PERI OPERATORIA COMO UN FACTOR DE
RECURRENCIA EN CÁNCER DE COLON ETAPA III”**

REGISTRO PENDIENTE

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO EN LA
SUBESPECIALISTA EN: CIRUGIA ONCOLÓGICA

PRESENTA:

DR. OMAR ISAIAS ZALET A GONZALEZ

TUTOR:

DRA. MARIA DE LOURDES RAMIREZ RAMÍREZ.

INVESTIGADOR ASOCIADO:

DR. RODRIGO SILVA MARTINEZ



CIUDAD DE MÉXICO.

FEBRERO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
UMAE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN
PROGRAMA DE POSTGRADO EN MEDICINA EN LA ESPECIALIDAD DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

Curso Universitario de Postgrado en Cirugía Oncología, UNAM Sede Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Protocolo de tesis: Protocolo

Título: “LA TRANSFUSION PERIOPERATORIA COMO UN FACTOR DE RECURRENCIA EN CÁNCER DE COLON ETAPA III”

Autores:

Alumno

Nombre: Dr. Omar Isaías Zaleta González
Área de adscripción: Centro Médico Nacional Siglo XXI “Hospital de Oncología”
Domicilio: Av. Cuauhtémoc N 330, Colonia Doctores. Del. Cuauhtémoc. C.P. 06720
Teléfono: 78268 88273
Correo electrónico: honorus_kar@hotmail.com

Investigador Responsable:

Nombre: Dra. María de Lurdes Ramírez Ramírez
Área de adscripción: Médico Adscrito al Servicio de Tumores de Colon y Recto Oncología Siglo XXI
Domicilio: Av. Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, Del. Cuauhtémoc. C.P. 06720
Teléfono: 56276900
Correo electrónico: dulcecandy_lu@hotmail.com, malulys@hotmail.com
Área de Especialidad: Médico Especialista en Cirugía Oncológica

Investigador Asociado:

Nombre: Dr. Rodrigo Silva Martínez
Área de adscripción: Médico Adscrito de cirugía oncológica. UMAE Hospital de Oncología. CMN Siglo XXI
Domicilio: Av. Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, Del. Cuauhtémoc. C.P. 06720
Teléfono: 56276900
Correo electrónico: silvando1303@hotmail.com, ro.silva.martinez@gmail.com
Área de Especialidad: Médico Especialista en Cirugía Oncológica

Unidad y departamento donde se realizará el proyecto:

Unidad: Centro Médico Nacional Siglo XXI “Hospital de Oncología”
Departamento: Servicio de Cirugía Oncológica Tumores de Colon y Recto
Dirección: Av. Cuauhtémoc, N 330 Colonia Doctores, Del. Cuauhtémoc. C.P. 06720
Ciudad: Ciudad de México

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ONCOLOGIA**

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR. ODILON FELIZ QUIJANO CASTRO

Director de Educación e Investigación en Salud
UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI

DRA. PATRICIA PÉREZ MARTÍNEZ

Jefe de División de Educación e Investigación en Salud
UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI

DRA. MARÍA DE LOURDES RAMÍREZ RAMÍREZ

Médico Especialista en Cirugía Oncológica
UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI

DR. RODRIGO SILVA MARTINEZ

Médico Especialista en Cirugía Oncológica
UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMAS DE POSGRADO**

TITULO

**“TRANSFUSIÓN PERI OPERATORIA COMO UN FACTOR DE “LA
RECURRENCIA EN CÁNCER DE COLON ETAPA III”**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO EN LA SUBESPECIALIDAD EN:
CIRUGÍA ONCOLÓGICA ADULTOS**

TESISTA

DR. OMAR ISAÍAS ZALET A GONZÁLEZ

Médico Residente de Cirugía Oncológica

UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI

honorus_kar@hotmail.com/Teléfono: 782 8868 273

INVESTIGADOR RESPONSABLE

DRA. MARÍA DE LOURDES RAMÍREZ RAMÍREZ

Médico Especialista en Cirugía Oncológica

UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI

E-mail: dulcecandy_lu@hotmail.com, malulys@hotmail.com

Teléfono: 56276900

INVESTIGADOR ASOCIADO

DR. RODRIGO SILVA MARTINEZ

Médico Especialista en Cirugía Oncológica

UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI

E-mail: silvando1303@hotmail.com, ro.silva.martinez@gmail.com

Teléfono: 56276900

A mis padres por el inmenso apoyo que me han dado y la muestra de que los valores que me enseñaron son la base del éxito bien ganado.

A mi hermano por el ejemplo que me ha mostrado, de que la razón no da cobijo a las dudas ni al temor.

A mi esposa, por las miles de horas que me ha demostrado su amor, por el hogar que ha formado y por la esperanza que tengo de estar siempre a su lado

A mis hermosas hijas, para que los buenos principios inflexibles gobiernen sus vidas

A todos ellos por hacer que esto valga la pena.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud 3001 con número de registro 17 CI 30 193 067 ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA COMBIOÉTICA 30 CEI 003 2018041, UMAE HOS ESPECIALIDA NO 14 VERACRUZ VER

FECHA Martes, 29 de enero de 2019.

**MTRA. MARIA DE LOURDES RAMIREZ RAMIREZ
P R E S E N T E**

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

LA TRANSFUSION PERIOPERATORIA COMO UN FACTOR DE RECURRENCIA EN CÁNCER DE COLON ETAPA III"

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de 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:

No. de Registro
R-2019-3001-012

ATENTAMENTE


DR. MARIO RAMON MUNOZ RODRIGUEZ
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3001

IMSS

SEGURO SOCIAL Y SALUD PÚBLICA

INDICE

- I. MARCO TEORICO
- II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
- III. JUSTIFICACION
- IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN
- V. OBJETIVOS
- VI. HIPOTESIS
- VII. MATERIAL Y MÉTODOS
- VIII. RESULTADOS
- IX. DISCUSIÓN
- X. CONCLUSIONES
- XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS
- XII. ANEXOS

RESUMEN

“LA TRANSFUSION PERIOPERATORIA COMO UN FACTOR DE RECURRENCIA EN CÁNCER DE COLON ETAPA III”

Antecedentes: El cáncer de colon se atiende con frecuencia en el CMN Siglo XXI y en estos pacientes se requiere de tener cifras de hemoglobina adecuadas para el manejo quirúrgico óptimo con el fin de ofrecer una cirugía óptima con el objetivo de realizar un intento curativo, sin embargo se ha identificado a la transfusión sanguínea peri operatoria como un factor importante para la recurrencia de la enfermedad.

Objetivo: Es medir el porcentaje de recurrencia de la enfermedad y sobrevida a 2 años en pacientes transfundidos durante el peri operatorio sometidos a cirugía electiva y compararlo con el porcentaje de los que no fueron transfundidos

Material y Métodos: Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo que se realizará en pacientes con cáncer de colon etapa III del CMN Siglo XXI durante el periodo Enero de 2010-Diciembre 2014 que fueron sometidos a transfusión sanguínea durante el peri operatorio para una cirugía electiva midiendo la recurrencia de la enfermedad y la sobrevida a 2 años y compararlas con el porcentaje de los que no fueron transfundidos. El análisis estadístico será mediante un análisis descriptivo utilizando variables cuantitativas de acuerdo al tipo de distribución: normal; mediante medidas de tendencia central y de dispersión como media y desviación estándar, y libre distribución con mediana y/o rangos o mínimos y máximos. La asociación de las variables se utilizará un análisis bi-variado con χ^2 , la diferencia con long rank, para análisis multivariado utilizaremos Cox con sus respectivos HR. Mediante el sistema SPSS versión 22.

Recursos e infraestructura. No se requieren recursos e infraestructura adicionales a los ya destinados para la atención de los pacientes, la papelería y computadora serán proporcionadas por los investigadores.

Tiempo a desarrollarse. Desde la aprobación del protocolo hasta la entrega del trabajo de tesis se espera completarlo en 1 año.

I.- MARCO TEORICO

Epidemiología y Mortalidad

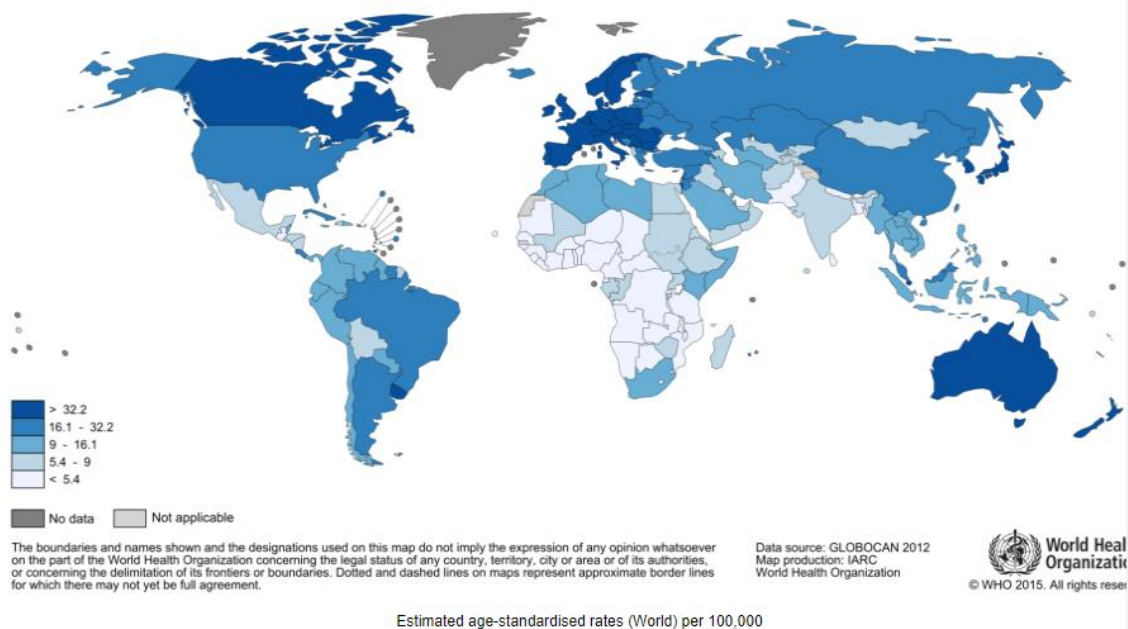
El cáncer de colon ocupa el tercer lugar entre los tipos de cáncer más frecuente y es la segunda causa de muerte a nivel mundial (1). Sin embargo, es importante saber que en Estados Unidos se estima que la incidencia por cada 100 mil personas ha disminuido de 60.5 en 1976 a 46.4 en el 2005, con un 3% por año desde el 2003 al 2012. La tasa de la incidencia reportada en Estados Unidos para el 2011 fue de 40.0 por cada 100 mil personas, así mismo la mortalidad ha disminuido en un 35% desde 1990 al 2007, sin embargo; cabe mencionar que la incidencia de casos en menores de 50 años se ha incrementado. (2)

Esta mejora en las tasas, es el resultado de la prevención y diagnóstico oportuno junto con mejores resultados en los tratamientos. Sin embargo, aún ocupa cerca del 10% del total de muertes por cáncer en Estados Unidos. En los individuos de 50 años o más el 0.5 - 2 % desarrollan un cáncer de colon invasivo, un 7 - 10% desarrollan un adenoma mayor de 1 cm, y 20-40% desarrolla un adenoma de cualquier tamaño (3).

El estilo de vida y la alimentación; así como la raza y etnicidad juegan un papel importante para el desarrollo de cáncer colorectal, por ejemplo en los pacientes con Poliposis Adenomatosa Familiar una mutación en el gen APC confiere un alto riesgo en desarrollar cáncer colorectal, como el que se presenta los judíos Askenazi (4).

Generalmente las mayores tasas de incidencia y mortalidad se documentan en poblaciones económicamente desarrolladas y esto puede estar relacionado con el alto consumo de carne, grasas carne y el estilo de vida (5)

▲ Estimated Colorectal Cancer Incidence Worldwide in 2012: Men



En México las estadísticas son similares que las que se reportan en el resto del mundo.

Etiología y Factores de riesgo

Modelos de carcinogénesis de cáncer colorectal

La base genética del cáncer colorectal se aprecia mejor a la luz de la secuencia de adenoma-carcinoma. El cáncer colorectal surge invariablemente dentro de pólipos precursores benignos que muestran sobre crecimiento epitelial, displasia, diferenciación anormal y, a veces, focos de invasión tisular. Los pólipos pediculados son las lesiones precursoras más importantes, con aquellos de más de 1 cm que albergan alrededor de un 15% de riesgo de progresar a carcinoma en 10 años; la resección endoscópica de estos adenomas reduce la incidencia y la mortalidad por cáncer colorectal (5). La prevalencia de pólipos en los Estados Unidos, estimada en hasta 50% por arriba de los 70 años de edad y disminuye el 6% de riesgo de cáncer colorectal a lo largo de la vida debido a que

pocos adenomas progresan a cáncer invasivo y las aberraciones que promueven la invasión y la malignidad tardan de 1 a 3 décadas en acumularse. Los adenomas pediculados con displasia citológica ocasionalmente evolucionan hacia cáncer colorectal los cuales comúnmente se presentan con inestabilidad cromosómica y mutación KRAS, mientras que los adenomas con lesiones sésiles que carecen de displasia pueden generar cáncer colorectal debido a inestabilidad de micro satélites (MSI-hi), mutación BRAF y abundante metilación de isla CpG. Alrededor del 8% de los cánceres colorectal esporádicos se originan en tales lesiones, esto es en un epitelio pediculado con morfología nuclear característica, y tienen un pronóstico relativamente adverso (6).

Eventos globales en cáncer colorectal

El cáncer colorectal requiere inestabilidad genética en formas estereotipadas que favorecen la acumulación de cientos a miles de aberraciones somáticas, Alrededor del 80% de los tumores muestran ganancias cromosómicas generalizadas, pérdidas y translocaciones, fenómenos que conducen a la amplificación de genes, reordenamientos y deleciones. Estos tumores tienen, en promedio, menos de 100 mutaciones puntuales no sinónimas somáticas. Aproximadamente el 15% de los cánceres de colon aparecen globalmente euploides pero tienen miles de mutaciones puntuales y pequeñas deleciones o inserciones cerca de trectos repetitivos de nucleótidos, este es un defecto designado como MSI-hi. Los mecanismos epigenéticos pueden ser tan importantes como las mutaciones en el cáncer, pero no se comprenden tan bien. Varias modificaciones covalentes de histonas y la metilación de residuos de citosina en el ADN representan modos prominentes de regulación génica (7-8)

Aproximadamente el 20% de los casos está relacionado con antecedentes familiares, y tienen un riesgo mayor sobre todo cuando se tienen antecedentes de adenomas colorectales o cáncer colon rectal invasivo en familiares de primer

grado. La susceptibilidad genética incluye síndromes bien identificados como el síndrome de Lynch y Poliposis adenomatosis familiar. Por lo anterior se recomienda que todos los pacientes con cáncer de colon con historia familiar de esta enfermedad requieran de una valoración y asesoramiento genético (8). Estudios recientes sugieren que en el caso de personas con un familiar de primer grado diagnosticado con cáncer de colon antes de los 50 años o con 2 familiares de primer grado diagnosticado a cualquier edad, se debe de realizar una colonoscopia al menos cada 6 años (9). La Diabetes tipo 2 ha sido previamente implicada en el desarrollo de cáncer de colon, sin embargo ha sido difícil el definir y separarla de otros factores como el estilo de vida y la obesidad, y el uso de tabaco. De esto se sabe que dos meta análisis realizados recientemente, demostraron que la diabetes fue asociada con un incremento de riesgo para el cáncer de colon y el de recto (RR=1.38 y RR=1.20 respectivamente) (10-11)

Cáncer colónico Familiar.

La poliposis adenomatosa familiar constituye cerca del 1 % de todos los casos de cáncer de colon, en donde se presentan con desarrollo de pólipos a edades tempranas alrededor de los 30 años y si no se le realiza una colectomía total el 100% de los pacientes desarrolla cáncer de colon. Así mismo se asocia a otras condiciones malignas como, tumores tiroideos, pólipos en el intestino delgado y gástricos con el 5 al 10% del riesgo de desarrollar adenocarcinomas de ampolla y tumores cerebrales (la asociación particular entre los tumores cerebrales y la presencia de pólipos colónicos es llamado síndrome de Turcot (12-13)

El cáncer colorectal hereditario no poliposico representa aproximadamente el 3% de todos los casos de cáncer colorectal. Las características incluyen menos de 100 pólipos colónicos (de ahí el término no poliposis), preferentemente, aunque no exclusivamente, en el colon derecho o proximal. Hay una tasa acelerada de progresión al cáncer colorectal en estos pólipos diminutos, a veces planos, con

edad media de diagnóstico de 43 años y este se denomina cáncer colorectal hereditario no poliposico (13).

Pronóstico y Factores de Recurrencia

Generalidades:

A pesar de las diferencias en su aspecto general, los cánceres de colon de lado derecho e izquierdo son microscópicamente similares, y parecen tener un pronóstico similar cuando se presentan con enfermedad loco regional (14). Sin embargo, en el contexto de la enfermedad metastásica, al menos algunos datos sugieren un peor pronóstico para aquellos con un tumor primario del lado derecho (15,16).

Los cánceres de colon sincrónicos, definidos como dos o más tumores primarios distintos y separados por intestino normal y no por extensión directa o metástasis, ocurren en 3 a 5 por ciento de los pacientes con cáncer de colon (17,18). La incidencia está más cerca del 2.5 por ciento cuando los pacientes con síndrome de Lynch no están contemplados (19). La presencia de obstrucción intestinal o perforación de la pared intestinal presenta un pronóstico adverso (20, 21).

Histología

La gran mayoría de los tumores del colon son carcinomas. Otros tipos histológicos (neoplasmas neuroendocrinos, hamartomas, tumores mesenquimatosos, linfomas) son relativamente inusuales. De los carcinomas, más del 90 por ciento son adenocarcinomas.

Algunas de estas variantes tienen importancia pronóstica. Como ejemplo, los cánceres de anillo de sello son un subtipo agresivo de adenocarcinoma con un mal pronóstico en general, mientras que el subtipo medular, que a menudo se asocia con proteínas de reparación deficientes para el apareamiento (MMR), tiene un pronóstico relativamente favorable (22).

El adenocarcinoma se puede clasificar además por el grado histológico de diferenciación. En la mayoría de los estudios, la importancia pronóstica del grado cae en el análisis estadístico como una variable de estratificación de dos niveles: grado bajo (bien y moderadamente diferenciado) versus grado alto (poco diferenciado o no diferenciado) (23, 24).

Patrones de diseminación y progresión de la enfermedad

Los cánceres colorectales (CCR) se pueden diseminar de manera linfática y hematológica, así como por diseminación contigua y transperitoneal. Los sitios metastásicos más comunes son los ganglios linfáticos regionales, el hígado y los pulmones. Debido a que el drenaje venoso del tracto intestinal se realiza a través del sistema portal, el primer sitio de diseminación hematológica suele ser el hígado, seguido por los pulmones, el hueso y muchos otros sitios, incluido (raramente) el cerebro (32).

TAMAÑO

Entre los factores que se han estudiado se sabe que no tienen un impacto significativo sobre el pronóstico el tamaño del tumor (32-34). Sin embargo, los datos más recientes sugieren que el tamaño del tumor podría ser un factor pronóstico adverso para el cáncer de colon (36). El tamaño total > 4.5 cm fue un predictor independiente de mal resultado, pero el punto de corte óptimo para el tamaño indicativo de un pronóstico adverso varió con la ubicación anatómica en el colon, disminuyendo de derecha a izquierda.

Tumor Residual

El tumor residual después de la terapia definitiva es un factor pronóstico adverso (10, 25, 29-30). Como ejemplo, Wittekind C, y colaboradores en el 2002 en un informe de 152 pacientes con cánceres de colon T4, la supervivencia libre de recurrencia a los 10 años fue significativamente menor para los 42 pacientes con

cánceres resecados de forma incompleta en comparación con aquellos con enfermedad totalmente resecada independiente de ganglios T4N0 o T4 N+ (19 versus 88 y 58 por ciento, respectivamente) (37).

Ganglios Linfáticos Regionales

La afectación de los ganglios linfáticos regionales es uno de los predictores más fuertes del resultado después de la resección quirúrgica del cáncer de colon, solo superada por la presencia de metástasis a distancia. La diseminación ganglionar es una indicación de terapia adyuvante para el cáncer de colon para reducir el riesgo de recurrencia y de metástasis. La diseminación metastásica a distancia típicamente sigue al drenaje venoso y no linfático, y al menos algunos datos sugieren que las metástasis linfáticas y a distancia surgen de clonas tumorales independientes (38, 39).

Para el cáncer de colon, la incidencia de afectación de los ganglios a nivel regional está relacionada tanto con la profundidad de la invasión transmural del tumor primario como con el grado histológico. Además del número de ganglios afectados, el número total de ganglios linfáticos en la muestra quirúrgica influye directamente en el pronóstico de la enfermedad en estadio II (nodo negativo) y estadio III (nodo positivo) (40-45). El uso de una relación de ganglios linfáticos (que es la proporción de ganglios linfáticos metastásicos con respecto a los examinados) se ha sugerido como un medio para incorporar tanto el número de

Tasa de sobrevida de colon a 5 años para cáncer de colon de acuerdo a la relación de ganglios resecados según el estudio INT-0089				
Punto a evaluar	Numero de Ganglios (total positivos/total examinados)			
	<0.05	0.05-0.19	0.2-0.39	0.4-1.0
Sobrevida general %	79	73	63	52
Sobrevida Causa-especifica, %	84	79	69	57
Sobrevida libre de enfermedad, %	77	70	62	50
Datos de Berger AC et al. J Clin Oncol 2005; 23:8706.				

ganglios afectados como el número total examinado en la estratificación pronosticó. Como ejemplo, las tasas de supervivencia a cinco años según esta relacionen el ensayo INT-0089 se ilustran en la tabla siguiente (46-48).

A pesar de los hallazgos diversos, las directrices de los grupos de expertos recomiendan que se examinen al menos 12 ganglios histológicamente para determinar con precisión el estado ganglionar. (40-41, 49-50).

Micro metástasis ganglionares

Las micro metástasis, por otro lado, se definen como grupos de células tumorales que miden $\geq 0,2$ mm en la dimensión más grande. Sloothaak DA, Sahami S, y colaboradores realizaron un meta análisis que demostró un pronóstico adverso para los pacientes con grupos tumorales de $\geq 0,2$ mm de diámetro, pero no para las CTI. En la clasificación de estadificación TNM 2010, las ITC y las micro metástasis no cuentan como enfermedad ganglionar positiva, aunque la presencia de ITC, ya sea que se detecte mediante técnicas histológicas estándar o inmunohistoquímica (IHC), se codifica como pN0 (i +) y un tumor que es detectado solo por técnicas moleculares especiales como RT-PCR se codifica como pN0 (mol +) (27). Sin embargo, en la última revisión de la octava edición (2017), las micro metástasis nodales (agrupamientos tumorales > 0.2 mm de diámetro) son específicamente designado como positivo, mientras que las células tumorales aisladas no se contemplan en absoluto (31).

Invasión linfovascular

La invasión tumoral en venas o vasos pequeños sin musculo liso que pueden representar linfáticos o vénulas post capilares es un determinante pronóstico importante. La invasión venosa y angiolinfática debe informarse como presente o ausente en todos los tumores, incluidos los pólipos malignos, y la ubicación anatómica especificada como intramural o extramural. El diagnóstico de invasión linfovascular (LVI) requiere la identificación de células tumorales dentro de un canal endotelial o rodeado por una lámina elástica. Tanto la invasión venosa, en

particular de las venas extramurales, como la invasión linfática y representan factores pronósticos adversos independientes. Dada su importancia pronóstica, LVI es uno de los factores clinicopatológicos que se incluye en la definición de cáncer de colon en estadio II de "alto riesgo" de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) (57), y National Comprehensive Cancer Network (NCCN), y Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) (58). La presencia de estas características de alto riesgo podría influir en el uso de la quimioterapia adyuvante en este contexto (10, 28, 51-55).

Invasión peri neural

Existe evidencia de nivel 1 de que la invasión perineural (PNI) se asocia con un mal pronóstico en el análisis multivariado (56,59-65). Dada su importancia pronóstica, la PNI es otro de los factores clinicopatológicos incluidos en la definición de cáncer de colon "en alto riesgo" en estadio II de ASCO, NCCN y ESMO (58). El hallazgo de PNI debe registrarse en el informe de patología y designarse en la forma de estadificación TNM, aunque no influya en la etapa (33, 35,66-69).

Respuesta Inmunitaria del Huésped

Como en muchos otros tipos de cáncer, la presencia de linfocitos infiltrantes de tumores es un factor pronóstico favorable en la mayoría de los estudios. En particular, una alta densidad de células CD8 + y células CD45RO + (linfocitos CD4 + y CD8 + que han estado expuestos a antígenos, es decir, memoria, células) dentro de estas poblaciones linfoides se ha asociado con la ausencia de evidencia patológica de invasión metastásica temprana, etapa y mejor supervivencia del paciente. Estos datos han llevado a algunos a sugerir que esta respuesta indica que los mecanismos del huésped están activos. Sin embargo, no hay datos directos para apoyar tal hipótesis (70-79). Más recientemente, se encontró que una alta densidad de un tipo diferente de linfocitos T reguladores, que se caracterizan por el fenotipo CD4 + CD25 + y que modulan la respuesta

inmune antitumoral tiene una mayor importancia pronóstica en el cáncer de colon (80-81).

A pesar de estos datos convincentes, en la actualidad, aún no se considera que la respuesta inmune del huésped represente un indicador de pronóstico estándar para uso clínico. Con ese fin, se está realizando un esfuerzo multinacional para desarrollar un "inmunoensayo" para cuantificar el infiltrado inmune in situ como un instrumento novedoso para la clasificación del cáncer de colon (82).

Localización del Tumor

En muchos (pero no todos) los estudios, la localización del tumor primario es un factor pronóstico en el cáncer de colon (84-89). Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, y colaboradores en el 2016 realizan un meta análisis de 66 estudios que incluyó a 1.427.846 pacientes con todas las etapas de la enfermedad, la ubicación del tumor primario izquierdo (ubicación del tumor en o más allá de la flexura esplénica) se asoció con un riesgo significativamente menor de muerte (hazard ratio [HR] 0,82; IC 95% 0.79-0.84), y esto fue independiente del estadio (aunque el tamaño del efecto fue mayor para la enfermedad metastásica), raza, uso de quimioterapia adyuvante, año de estudio y calidad de los estudios incluidos (86).

Antígeno Carcinoembrionario CEA (Carcinoembryony antigen)

El CEA sérico preoperatorio

En la mayoría de los estudios (pero no en todos), los niveles altos de suero preoperatorio del marcador del tumor CEA son de importancia pronóstica, aunque se debate el valor de corte óptimo (83). Por ejemplo, Thirunavukarasu P, Sukumar S, y colaboradores encontraron que en una serie de 17,910 pacientes diagnosticados con cáncer de colon de cualquier etapa y reportados a la base de datos SEER en 2004, en un seguimiento medio corto (27 meses), un nivel preoperatorio elevado de CEA se asoció con un riesgo significativamente mayor de la mortalidad global (HR para la muerte 1.60, IC del 95% 1.46-1.76). Un

hallazgo intrigante fue que los pacientes con enfermedad ganglionar negativa y un nivel preoperatorio elevado de CEA tenían un peor pronóstico (HR para muerte 1,75; IC del 95% 1,48-2,09) que aquellos con enfermedad con ganglios positivos y un nivel de CEA preoperatorio normal (HR para la muerte 1,58, IC del 95%: 1,30-1,91). Sin embargo, aunque los pacientes con ganglios negativos y CEA preoperatorio alto, podrían considerarse con un riesgo de recidiva superior al promedio después de la cirugía sola, esto podría influir en la decisión de administrar quimioterapia adyuvante, particularmente si existen otros factores de riesgo (p. Ej., Obstrucción, perforación) están presentes, no hay datos que apoyen directamente el beneficio de la quimioterapia adyuvante en este entorno particular (90-91).

Obstrucción intestinal y / o perforación

Algunas series informan un impacto pronóstico adverso de la obstrucción clínica en el momento del diagnóstico para el cáncer de colon y recto. Aunque muchos de estos informes indican que la obstrucción y / o perforación fueron predictores independientes de peor supervivencia en el análisis multivariado, concluyeron que los pacientes con cáncer de colon que requieren cirugía de emergencia debido a problemas como obstrucción o perforación generalmente muestran un perfil histopatológico más agresivo que los casos electivos (92-106).

Factores de riesgo para la Recurrencia en relación a Hemotransfusión de Cáncer de Colon

La necesidad de transfusión de hemoderivados en los pacientes con cáncer colo rectal es alta y se incrementa con los estadios avanzados de la enfermedad, así mismo es de suma importancia para mejorar las condiciones generales de los pacientes que serán sometidos a procedimiento quirúrgicos de manera electiva con intento curativo. Posiblemente la transfusión sanguínea peri operatoria puede tener un efecto pronóstico adverso para la supervivencia de pacientes con una variedad de tumores sólidos, debido a un efecto inmunomodulador

(107). Se ha observado un pronóstico adverso posterior a una transfusión de sangre, especialmente en pacientes con cáncer colo rectal (108). Aunque las indicaciones de transfusión de hemoderivados ha cambiado con el tiempo, en el contexto de la cirugía de cáncer colo rectal aún está asociada a la necesidad de realizarla en el peri operatorio, mediante transfusiones de sangre alogénicas con una frecuencia reportada de 32% a 68% (109). Heiss et al informaron un riesgo significativamente mayor de recidiva tumoral después de una transfusión de hemoderivados alogénicos con una mediana de seguimiento de 22 meses en 120 pacientes (110).

El tratamiento primario estándar para pacientes con cáncer de colon etapa clínica III, es la resección quirúrgica del tumor primario, mas adyuvancia. Principalmente y debido a los avances en la cirugía, junto con la terapia adyuvante, la tasa de supervivencia global a cinco años del cáncer colo rectal ha aumentado a 64 %, sin embargo un gran porcentaje de los pacientes en el momento de diagnóstico de la enfermedad presentan síndrome anémico que requiere de transfusión previo al tratamiento oncológico. La anemia, definida por la Organización Mundial de la Salud como hemoglobina <13 g / dL en hombres y <12 g / dL en mujeres, está presente en 30 a 67 % de pacientes con cáncer colo rectal en algún momento durante el curso de su enfermedad. Los mecanismos que contribuyen al desarrollo de la anemia incluyen la pérdida de sangre inducida por tumor y la reducción de la captación y utilización de hierro, debido a la sobreexpresión de hepcidina inducida por IL-6, conocida como anemia por enfermedad crónica. La hipoxia causada por la anémica se ha relacionado con la resistencia a la radioterapia y la quimioterapia, ya que el oxígeno es esencial para la actividad citotóxica de estos tratamientos. Además, al inducir cambios proteómicos y genómicos, la hipoxia también puede aumentar el potencial proliferativo y metastásico (111).

Al-Refaie W.B y colaboradores en el 2012 junto con otros estudios señalan que, a pesar de los efectos adversos demostrados de la transfusión sanguínea en los

pacientes con cirugía oncológica, han desafiado estas asociaciones con menor mortalidad peri operatoria, sin embargo; tales resultados no descartan la posibilidad que el impacto adverso de la transfusión sanguínea en pacientes oncológicos, este vinculado a las circunstancias que lo necesitan. Por ejemplo, pacientes sometidos a cirugía de urgencia puede ser más probable que reciba transfusión sanguínea intra operatoria, en comparación con aquellos sometidos a procedimientos electivos y potencialmente confundir la relación entre la transfusión sanguínea y resultados quirúrgicos oncológicos. Además hay que entender que el impacto de la transfusión sanguínea y los resultados oncológicos después de la cirugía se merece investigación adicional más allá de la experiencia de un solo centro. En la perspectiva a corto plazo, los estudios realizados por Wilson MJ y colaboradores demostraron mediante un meta análisis en donde se incluyeron 12 estudios que incluyeron 3588 pacientes para estimar la asociación entre la anemia preoperatoria y la supervivencia general (SG) y la supervivencia sin enfermedad (SSE). En esta metanálisis, incluidos el cáncer de colon y de recto, la anemia preoperatoria se asoció significativamente con una SG deficiente (CRI 1,56; IC del 95%: 1,30 a 1,88; $p < 0,001$). Un metaanálisis de siete estudios también mostró que la anemia preoperatoria se asoció significativamente con una SSE menor (HR 1,34, IC del 95%: 1,11 a 1,61; $p = 0,002$). Restringidos a los estudios exclusivamente en cáncer de colon o cáncer rectal, las HR para OS fueron 1.25 (IC 95% 1.00 a 1.55, $p = 0.05$) y 2.59 (IC 95% 1.68 a 4.01; $p < 0.001$), respectivamente, mientras que los HR para DFS fueron 1,21 (IC del 95%: 0,96 a 1,52; $p = 0,11$) y 1,61 (IC del 95%: 1,18 a 2,21; $p = 0,003$). Estos autores, demostraron que la transfusión de hemoderivados intraoperatoria pareció afectar negativamente los resultados en todos los grupos de edad y en aquellos con niveles de hematocrito normal (111-112)

Schiergens TS en el 2015 demostró que pacientes sometidos a resección hepática para metástasis hepáticas colorectales, la trasfusión fue significativamente asociada con la supervivencia libre de recurrencia menor (RFS; 32 vs. 72 meses; $P = 0.008$). En otra serie que involucra a 483 pacientes

similares sometidos a resección, 27.5% recibieron transfusión sanguínea. La supervivencia general (SG) a cinco años fue inferior en los pacientes transfundidos (45.9% vs. 61.0%; $P > 0.0001$). El periodo libre de enfermedad a cinco años se redujo con la transfusión (15.5% contra 31.6%, $P > 0.0001$). Después del ajuste para los factores pronósticos, la transfusión sanguínea fue independientemente asociada con una disminución de la supervivencia global (hazard ratio [HR], 2,24; Intervalo de confianza del 95% [IC]: 1,60-3,15) y periodo libre de enfermedad (HR, 1,71; IC 95%: 1.28-2.28) (112)

Cuando la incidencia de recurrencia de la enfermedad fue examinada retrospectivamente en pacientes que habían sido sometidos a cirugías potencialmente curativas por cáncer de colon, después del ajuste para otros factores pronósticos iniciales, en la transfusión solo se encontró que se asoció significativamente con recurrencia a corto plazo. Por lo tanto, la transfusión perioperatoria puede conferir un factor de riesgo significativo en el pronóstico del cáncer del colon, con el número de unidades transfundidas fuertemente correlacionadas con un resultado peor como lo demostró Blumberg N, Agarwal MM, Chuang que hubo una ventaja de supervivencia en el grupo no transfundido, de los cuales el 58% estaban vivos al final del estudio en comparación con el 48% de los transfundidos ($X^2 = 3.06$, 1 df; $p = 0.08$). (113) Kim Y, y colaboradores en 2015 encontraron que los pacientes sometidos a cirugía mayor con restricción de transfusión no tienen un mayor riesgo de complicaciones cuando se compara con pacientes transfundidos libremente (115).

En general, los pacientes sometidos a un tratamiento oncológico con intento curativo requieren de una transfusión de manera similar a otros pacientes no oncológicos, teniendo en cuenta que existe una verdadera indicación de transfusión en pacientes sintomáticos sin embargo se debe valorar en pacientes con hemoglobina entre 7-8 g / L en ausencia de síntomas. En ausencia de ensayos aleatorios, los estudios han demostrado que la transfusión ofrece alivio de los síntomas a pacientes con cáncer avanzado (116-117)

El sistema inmune y la relación con la transfusión en pacientes oncológicos

La transfusión de los hemoderivados en relación con la interacción del sistema inmune del receptor se ha reportado que tiene considerables riesgos en relación a la modulación del sistema inmune y comprenden una serie importante de efectos adversos reportados como falla orgánica, desordenes en la coagulación y efectos adversos con respecto a reacciones alérgicas, transmisión de infecciones, que pueden provenir de las células del donador. Sin embargo, uno de los problemas importantes relacionados después de la transfusión es la incidencia del incremento de riesgo del cáncer, en donde el papel de la falla del sistema inmune se categoriza como el principal factor predisponente, sin embargo la transfusión de componentes sanguíneos como punto importante del tratamiento en pacientes con cáncer es necesaria. Existen varios eventos asociados a las causas de inmunosupresión después de una transfusión sanguínea, en donde se ha observado como el “cáncer” adquiere la habilidad de escapar del sistema inmune en donde desde hace unas décadas atrás se ha reportado que la transfusión sanguínea tiene como consecuencia una inmunomodulación inducida, en donde se ha demostrado como existe un claro decremento en la secreción de IL-2, retraso en la respuesta de hipersensibilidad, inactivación de los linfocitos Natural Killer y por lo tanto una disminución de la vigilancia en contra de células tumorales, así mismo se ha reportado una disminución en la tasa de expresión de CD4/CD8 y la función macrófaga, se ha postulado que la inducción de la inmunomodulación causada por la transfusión es casusa por una reacción Antígeno-especifico y/o antígeno no especifico, en donde la reacción de antígeno no especifico es mediada por células T y B mediante la tolerancia a los antígenos-HLA de los leucocitos transfundidos (donador), que también puede ser ocasionado por la anergia de los linfocitos BT. Mientras tanto la respuesta Antígeno-No especifica es mediada por la pérdida de la discriminación de los cambios del sistema inmune, esto es determinado por el decremento de la función de los macrófagos, con baja

expresión de los marcadores CD4/CD8, así como una menor actividad de células NK, todo esto contribuyendo de manera directa o indirecta a una menor vigilancia del sistema inmune, facilitando el crecimiento, proliferación, anclaje y diseminación de las células tumorales (118-119).

Los linfocitos *T* reguladores (o *Tregs*) usados como mecanismo de evasión son la principal arma utilizada por el tumor para prevenir la respuesta inmune, existen muchos factores como la co-expresión de CD24+, CD25+ y FOXP3 que juegan un rol importante en la activación de los *Tregs* en donde se ha observado que la existencia de niveles altos en sangre periférica y tumoral se correlacionan con un pobre resultado, dado que la prevención de la respuesta inmune mediante diferentes mecanismos se ha relacionado *in vivo* e *in vitro*. Se ha observado que estos *Tregs* producen citosinas Inmuno-supresoras como IL-10 y TGF-*B*, así mismo regulan a las células dendríticas e inducen inmunosupresión. Otras observaciones han propuesto que la presencia de *Tregs* promueven la angiogénesis mediante la expresión de VEGF y CCL28. Adicionalmente estos pueden promover las metástasis en cáncer de mama por la expresión del receptor activador ligado factor nuclear *Kappa-B* ligando. Otros como el derivado mielóide de células supresoras existen la medula ósea, sangre y órganos linfoides periféricos, se ha observado un incremento en todo desarrollo tumoral. El desorden en la función inmune causada por la inducción tumoral es afectada por aquellas células que contribuyen a los diferentes mecanismos, que contribuyen al óxido nítrico, interferón gama, secreción del factor TGF-*B*22, IL-4, IL-13 dependientes de la producción de arginasa que contribuyen a la reducción de arginina y producción de especies de oxígeno reactivo. Además el derivado mielóide de células supresoras inducen un desarrollo en la expresión de CD-4+, DC-25+, FOXP3 y *Tregs* *in vivo*, y causan en adición un incremento en la producción de IL-6 que contribuye a la proliferación celular tumoral y a la prevención de la apoptosis. Se ha reportado que los *Macrófagos asociados al tumor* (TAMs) se ha correlacionado con estudios que el número de macrófagos asociados a los tumores sólidos tienen

peor pronóstico y que tienen efectos de inhibición en la función en el compartimiento estromal-tumoral con las células *NK*, promoviendo la proliferación celular, angiogénesis y metástasis (119).

Recurrencia y Vigilancia posterior al tratamiento

Generalidades:

Después de un intento curativo quirúrgico y un tratamiento quimioterapéutico adyuvante, la vigilancia post tratamiento es iniciada para evaluar las posibles complicaciones terapéuticas y encontrar las recurrencias que son potencialmente resecables, Sargent D, Sobrero A y colaboradores realizaron un estudio en el 2009, en donde se observaron 20 898 pacientes y encontraron que el 80% de las recurrencias ocurría en los primero 3 años posterior de la resección quirúrgica del tumor primario, así mismo estudios recientes observaron que el 95% de las recurrencia ocurría en los primero 5 años posteriores al manejo primario (120).

Vigilancia de la Recurrencia

Existen dos tipos de programas para la vigilancia uno intensivo y uno no intensivo. Los programas de vigilancia postoperatoria intensiva se han justificado con la esperanza de que la detección temprana de recurrencias asintomáticas aumente la proporción de pacientes potencialmente elegibles para la terapia curativa. Aunque los ensayos aleatorizados individuales no demuestran un beneficio de supervivencia, los meta análisis sugieren un beneficio de supervivencia modesto pero significativo de la vigilancia intensiva después de la resección de cáncer de colon. La cirugía tiene potencial curativo para algunos pacientes con sitios limitados de enfermedad metastásica, particularmente en el hígado (121-124).

Los estudios muestran que los pacientes con recurrencias asintomáticas y no sintomáticos son más propensos a ser elegibles para la resección potencialmente curativa, así mismo son más propensos a tener enfermedad resecable en una nueva exploración, y tienen significativamente mejores tasas de supervivencia global libre de progresión después de dicha cirugía. El seguimiento intenso se asoció con una probabilidad significativamente mayor, de la detección de la recurrencia asintomática de la enfermedad (RR 2,59, IC del 95% 1,66 a 4,06), y realizar una cirugía con intento de curación al documentarse la recurrencia (RR 1,98, IC del 95% 1,51 a 2,60), y de la supervivencia global (pero no específica de la enfermedad) después de una recurrencia (RR 2.13, IC 95% 1.24-3.69). Sin embargo, debe enfatizarse que las recurrencias sintomáticas no están necesariamente más allá del potencial de tratamiento curativo. En una revisión de la experiencia del Eastern Cooperative Oncology Group con el cáncer de colon recurrente, el 25 por ciento de las recidivas finalmente resecables fueron sintomáticas en la presentación (125).

Estrategias de vigilancia

Si bien se sigue debatiendo el beneficio de una estrategia de vigilancia post tratamiento más intensiva versus menos intensiva, 6 de 12 ensayos aleatorizados y cinco meta análisis separados respaldan un beneficio de supervivencia general ligeramente superior pero significativo para la vigilancia pos tratamiento intensiva, después de la resección potencialmente curativa de cáncer de colon. En el Reino Unido realiza un estudio en el que 1202 pacientes con cáncer de colon y recto resecado en etapas I, II o III fueron asignados aleatoriamente al seguimiento post tratamiento con ACE "solo" (cada tres meses durante los primeros dos años, luego cada seis meses durante tres años, combinado con una tomografía computarizada única a los 18 meses), De los 71 pacientes con una recidiva que fue tratada quirúrgicamente con intención curativa (5,9 por ciento del total), las tasas fueron de tres a cuatro veces mayores en cada uno de los tres grupos de vigilancia más intensiva (6.7%, 8.0% y 6.6%, respectivamente para ACE "solo", solo TAC y un enfoque combinado),

en comparación con solo el 2.3 % en el grupo de seguimiento mínimo. No hubo evidencia de un efecto aditivo del análisis combinado de ACE y TAC, aunque los pacientes en el brazo "solo" de ACE también recibieron una tomografía computarizada única a los 18 meses. A pesar de las tasas más altas de cirugía potencialmente curativa para la enfermedad recurrente, el número de muertes no fue significativamente diferente en el grupo de monitoreo intenso versus el grupo de seguimiento mínimo (18.2 versus 15.9 por ciento, respectivamente, diferencia 2.3 por ciento, IC 95% -2.6 a 7.1 por ciento) (125-127).

. Antígeno carcino embrionario:

Sugerimos obtener niveles séricos de ACE en cada visita de seguimiento en pacientes con cáncer de colon, durante al menos los primeros tres años después de la resección primaria, incluso si los niveles preoperatorios de ACE fueron normales, siempre que el paciente se considere un candidato para terapia agresiva, incluida la cirugía. Esta recomendación es coherente con las directrices de la mayoría de los grupos de expertos, incluidos ASCO, NCCN, la Asociación Médica de Columbia Británica, Cancer Care Ontario y ESMO(128-131).

El papel de las pruebas de ACE como un componente de la vigilancia pos tratamiento en pacientes con cáncer de colon primario resecado, ha sido ampliamente evaluado. La sensibilidad estimada de ACE para detectar la recaída de la enfermedad en pacientes con cáncer de colon completamente resecado depende del valor umbral utilizado. En una revisión Cochrane, la sensibilidad combinada para un valor de corte de 2.5 mcg / L fue del 82 por ciento, pero la especificidad fue solo del 80 por ciento (132). La sensibilidad fue menor para un umbral de 10 mcg / L (68 por ciento), pero la especificidad fue mayor (97 por ciento), lo que refleja menos falsos positivos. Para un límite de 5 mcg / L, las tasas de sensibilidad y especificidad fueron 71 y 88 por ciento, respectivamente. La medición en serie de ACE puede detectar la recurrencia de la enfermedad incluso entre pacientes con un nivel de ACE inicialmente normal,

aunque la sensibilidad es menor (entre el 27 y el 50 por ciento en cuatro estudios separados). Por lo tanto, una elevación del ACE postoperatoria indica recidiva con alta probabilidad, pero un nivel de ACE postoperatorio normal (incluso si fue inicialmente elevado) no es útil para excluir una recurrencia de la enfermedad (133-136)

Los estudios han demostrado un tiempo de anticipación de 1.5 a 6 meses entre la elevación de los niveles séricos de CEA y la detección de enfermedad recurrente por otros medios (137-139).

Argumentos contra las pruebas de ACE en serie:

Los que se oponen a las pruebas de ACE en serie hacen los siguientes argumentos:

- Entre el 30 y el 40 por ciento de todas las recurrencias de cáncer de colon no se asocian con elevaciones evidentes del ACE sérico (140).
- No hay datos que muestren que las pruebas de ACE mejoren la supervivencia (141-142) o la calidad de vida.

Seguimiento por Imagen

Tomografía computarizada: Para pacientes con cáncer de colon o recto en estadio II o III resecado, se sugiere una TAC de exploración anual del tórax y el abdomen durante al menos tres años si el paciente fuera elegible para terapia agresiva, incluida la cirugía de intención curativa. Estas recomendaciones son consistentes con las pautas de ASCO, NCCN (128)

En los estudios de Mortazavi A, y colaboradores el 32 al 44 por ciento de las recaídas se detectaron mediante imágenes y solo entre el 20 y el 22 por ciento de todos los pacientes con recaídas se sometieron a una resección potencialmente curativa. Por lo tanto, es más probable que las tomografías computarizadas posoperatorias rutinarias que las dirigidas (es decir, para la

evaluación de los síntomas) detecten a los pacientes con metástasis hepáticas aisladas potencialmente resecables (143).

Vigilancia endoscópica postoperatoria:

Aunque la cuestión del beneficio de supervivencia no está resuelta, la vigilancia endoscópica post tratamiento periódica es respaldada por grupos principales, incluidos ASCO, ESMO, Cancer Care Ontario, la NCCN, la Sociedad Americana del Cáncer (ACS) y una Sociedad Americana del Cáncer conjunta. / US Multisociety Task Force on Colorectal Cancer (128, 1129)

Las lesiones metacrónicas se desarrollan en 1.5 a 3 por ciento de los pacientes en los primeros tres a cinco años postoperatorios (tasa de 0.35 a 0.5 por ciento por año); el riesgo permanece elevado durante hasta 10 años en algunos pacientes. Más de la mitad de estas lesiones "metacrónicas" surgen dentro de los 24 meses de la resección inicial y pueden representar cánceres sincrónicos que se omitieron inicialmente. Sobre cáncer color rectal, recomiendan una colonoscopia un año después de la resección con el fin de identificar cánceres colorectales aparentemente metacrónicos. Las recurrencias anastomóticas ocurren en 2 a 4 por ciento de los pacientes con cáncer de colon. Al menos el 80 por ciento de las recurrencias anastomóticas se detectan dentro de los 2.5 años posteriores a la resección primaria (144-147).

II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se sabe que la transfusión de hemoderivados alogénicos en los pacientes con cáncer colorectales, tiene efectos adversos en el sistema inmune y se ha reportado que parte de estos efectos está en relación a presentar mayor recurrencia de la enfermedad oncológica y tener una disminución en la sobrevida; comparándolos con los pacientes que no se transfunden durante el peri operatorio. Conocer el comportamiento de la recurrencia de la enfermedad en los pacientes con cáncer de colon EC III que se sometieron a cirugía electiva con intento de curación y recibieron transfusión peri operatoria, es un problema,

ya que se debe de establecer si la realización de esta transfusión de hemoderivados es un factor independiente para recurrencia y/o menor periodo libre de enfermedad.

En la actualidad en nuestra institución desconocemos el porcentaje en cuanto a la recurrencia de la enfermedad de los pacientes con cáncer de colon EC III que se realizó una transfusión sanguínea durante el peri operatorio, y que se sometieron a un tratamiento oncológico con fines curativos, siendo entonces factible la disminución del riesgo de esta recurrencia con base a la selección de los pacientes que requieren de transfusión.

III.- JUSTIFICACIÓN

El cáncer de colon es considerado un problema de salud pública, dado que a nivel mundial ocupa de acuerdo a Globocan 2018, la tercera causa de cáncer a nivel mundial y la segunda causa de muerte por cáncer, en México las cifras son muy similares. En el Hospital de Oncología del CMN SXXI es la segunda causa de atención de primera vez y la tercera causa de muerte, de estas; la etapa III de cáncer de colon ocupa arriba del 50% de los casos tratados en el hospital. La etapa III tiene un pobre pronóstico, con sobrevida global la cual va de un 88-50.3% a 2 años en etapa IIIa a IIIc respectivamente y a 5 años de 73.1 a 28 % a 5 años, estas cifras son modificables de acuerdo a factores relacionados al tumor, ambiente y paciente, dentro de los factores ya descritos previamente; la transfusión es un factor que hasta el momento aún es controversial (108-109, 111-115, 17-118), y efectivamente hay estudios desde los años 80 que apoyan tener un pronóstico adverso en cáncer colorectal, pero ningún estudio enfoca específicamente su papel en el pronóstico propiamente en pacientes con etapa III de cáncer de colon. Asimismo, en nuestro hospital hay un porcentaje no descrito de transfusión en paciente preoperatoriamente por diferentes causas y en el transoperatorio, desconocemos si por causa de sangrado agudo u otras causas, desconocemos el papel de la transfusión en el pronóstico de los pacientes que de por si tienen un pronóstico pobre por etapa, ahora si

agregamos otros factores como transfusión que impacten negativamente, podemos encontrar factores relacionados a la transfusión que nuestro estudio pueda influir en regular el uso de la transfusión

IV.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el impacto pronóstico oncológico de la transfusión peri operatoria en pacientes con cáncer de colon etapa III en el Hospital de Oncología del CMNSXXI?

V.- OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el pronóstico oncológico de pacientes con Cáncer de colon Etapa III, sometidos a transfusión en el peri operatorio en el HO CMN SXXI entre Enero de 2010 y diciembre de 2014.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir la edad promedio en pacientes con diagnóstico de cáncer de colon EC III que se sometieron a cirugía electiva y que requirieron de transfusión sanguínea.
- Describir las características generales y epidemiológicas de los pacientes con cáncer de colon Etapa III
- Describir las comorbilidades más frecuentes en pacientes con diagnóstico de cáncer de colon EC III que recibieron transfusión sanguínea. Describir el tipo de cirugía más frecuente realizada en esta unidad oncológica que se sometieron a transfusión en el peri operatorio.
- Describir la cantidad de hemoderivados transfundidos en el preoperatorio en los pacientes con cáncer de colon EC III
- Describir el número de hemoderivados transfundidos en el transoperatorio
- Describir el número de hemoderivados en el postoperatorio inmediato de los pacientes con cáncer de colon EIII

- Describir las principales causas de transfusión en el peri operatorio en pacientes con cáncer de colon EC III
- Describir las complicaciones más frecuentes en los pacientes que se sometieron a cirugía electiva con cáncer de colon EC III y que ameritaron de transfusión de hemoderivados.
- Cuantificar los días de estancia intrahospitalaria en los pacientes con cáncer de colon EC III que se sometieron a cirugía electiva y que requirieron de hemotransfusión
- Evaluar todos los factores histológicos de los pacientes transfundidos
- Comparar un grupo de pacientes no transfundidos con las mismas características que los pacientes transfundidos.

VI-HIPÓTESIS DEL TRABAJO

La intención de este estudio es describir y comparar, por lo que se considera que no es necesario tener una hipótesis ya que al recabar la información se pretende documentar los resultados y tener abierta la posibilidad de análisis de los mismos.

VII.- MATERIAL Y MÉTODOS (con base en la bibliografía 148, ver anexo)

A. DISEÑO DEL ESTUDIO

Cohorte

B. TIPO DE ESTUDIO

Observacional, Retrospectivo, transversal, comparativo

C. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes con Cáncer de Colon EC III sometidos a tratamiento quirúrgico electivo con y sin transfusión peri operatoria en el servicio de Tumores de Colon y Recto del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI. En un periodo de tiempo de enero del 2010 a diciembre 2014

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Este estudio es analítico por lo que se propone comparar 2 grupos, para determinar si en nuestro medio puede identificarse como factor pronóstico adverso la transfusión sanguínea, para ello hemos decidido conformar nuestro grupo de información en, todos los pacientes comprendidos en el tiempo especificado de enero de 2010 a diciembre de 2014 atendidos en el HO CMN SXXI, en esa medida no proponemos una diferencia pre estipulada y nos limitaremos a describir la posible diferencia obtenida en el análisis de grupos de este estudio, por lo que en este contexto se tomó la decisión de no plantear un cálculo de tamaño de muestra

D. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Ambos géneros
- Pacientes de 18 a 90 años
- Confirmación de adenocarcinoma
- Exclusivamente cáncer de colon
- Etapa patológica III
- Cirugía electiva
- Pacientes tratados en el hospital de oncología entre Enero de 2010 y diciembre de 2014

E. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con tumores sincrónicos y metacrónicos
- Pacientes sometidos a cirugía de urgencia
- Enfermedades terminales distintas al cáncer

F. VARIABLES

- Universales: Edad, Sexo, comorbilidades, sintomatología, Etapa Clínica, Tipo Histológico, sitio del tumor, tamaño, ACE, Leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas, albúmina, Hemoglobina preparatoria, tipo de cirugía, transfusión sanguínea, No. De paquetes transfundidos, complicaciones tempranas y tardías etapa patológica, tratamiento adyuvante. recurrencia de la enfermedad, tratamiento de la recurrencia, periodo libre de enfermedad, sobrevivencia global.

Variable	Definición Conceptual	Definición Operativa	Tipo de Variable	Unidades de medición
Variables Confusoras				
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la muerte del mismo	Edad cumplida en años desde el nacimiento hasta la consulta tomado del expediente clínico	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Conjunto de condiciones anatómicas y fisiológicas que caracterizan a hombres y mujeres	Características anatómicas que diferencian un hombre de una mujer (masculino, femenino)	Cualitativa	1. Femenino 2. Masculino

Comorbilidades	Presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario	Presencia de enfermedades cronicodegenerativas no relacionadas a cáncer de colon tomado del expediente clínico	Cualitativa	Diabetes mellitus Hipertensión arterial Obesidad
Complicación quirúrgica	Todo acontecimiento desfavorable a lo esperado la buena evolución posterior a un evento quirúrgico y que está relacionado directamente con este	Acontecimiento desfavorable a lo esperado después a un acto quirúrgico, tomado del expediente clínico	Cualitativa	1. Si 2. No
Re-intervención quirúrgica	Acción de realizar una o varias cirugías posteriores al tratamiento quirúrgico inicial, con el fin de controlar, mejorar, reparar y/o resolver una complicación ocasionada por la primera cirugía.	Realizar una o varias cirugías para resolver una complicación quirúrgica del tratamiento inicial tomado del expediente clínico	Cualitativa	Unidad

Infección del sitio quirúrgico	Colonización, invasión y multiplicación de la herida por agentes patógenos que condicionan lesiones a los tejidos y pueden ocasionar daño irreversible local y/o sistémico del paciente	Presencia de agentes patógenos en la herida quirúrgica y que amerita acciones para eliminar estos agentes, tomado del expediente clínico	Cualitativa	1. Si 2. no
Defunción	Muerte de una persona	Muerte del paciente tomado del expediente clínico	Cualitativa	1. Si 2. No
Extensión local del tumor (T)	Profundidad de penetración del tumor en los tejidos que le dan origen y que puede extenderse a órganos vecinos, infiltrando su estructura	Profundidad de infiltración del tumor en los tejidos del paciente tomado del expediente clínico	Cualitativa nominal	1- T1 2- T2 3- T3 4- T4a/T4b
Tumor residual	Presencia de tumor en los tejidos sanos posterior a una resección realizada con el fin de retirar completamente el tejido neoplásico, en donde se puede clasificar en: R0:Resección del tumor completa realizada de los tejidos con todos los márgenes	Presencia de tumor residual en los tejidos después de un intento de resección completo tomado del expediente clínico	Cualitativa nominal	1- R0 2- R1 3- R2

	<p>negativos a tumor residual R1:Resección tumoral incompleta con afección microscópica del margen de resección quirúrgica R2:Resección incompleta del tumor con afección macroscópica que no se resecó (incluye tumor primario, ganglios regionales, o local o afección del margen macroscópico de los tejidos)</p>			
<p>Ganglios linfáticos Regionales</p>	<p>Estructura anatomía nodular de dimensiones variables que forma parte del sistema linfático conformado en red e intercomunicado y distribuido de tal forma que dan drenaje a la linfa de las regiones anatómicas de las cuales forman parte.</p>	<p>Nódulo o ganglio regional que se encuentra afectado (infiltrado) con enfermedad neoplásica, tomado del expediente clínico.</p>	<p>Cualitativa ordinal</p>	<p>1- Un ganglio afectado 2- dos a tres ganglios afectados 3- cuatro a seis ganglios afectados 4- más de 7 ganglios afectados</p>
<p>Depósitos Tumorales Extra ganglionar</p>	<p>Células neoplásicas fuera de los ganglios linfáticos y que no</p>	<p>Presencia de células (depósitos) neoplásicas en el tejido local o</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>1- Si 2- No</p>

	necesariamente están en relación al tumor primario , estas se encuentran en el tejido local o regional a la lesión primaria y que no se precisa el mecanismo por el cual se encuentran en esa zona	regional que se documentan la pieza quirúrgica y que no necesariamente se relacionan de manera contigua al tumor primario y/o a los ganglios linfáticos, información tomada del expediente clínico		
Invasión Linfovascular	Es la extensión e invasión de células neoplásicas a los vasos sanguíneos y linfáticos del tumor y/o tejido sano.	Invasión del cáncer a vasos linfáticos y sanguíneos presentes en el tumor y que se toma del expediente clínico	Cualitativa nominal	1- Si 2- No
Invasión peri neural	Es la extensión e invasión de células neoplásicas a los nervios del tumor y/o tejido sano.	Es invasión de células neoplásicas a los nervios del tumor y/o tejido sano, tomado del expediente clínico	Cualitativa nominal	1- Si 2- No
Localización del Tumor	Región anatómica del colon en el cual está presente el tumor primario y presenta afección de los tejidos locales	Región anatómica del colon del cual depende el tumor, tomado del expediente clínico	Cualitativa nominal	1-Ciego 2-Colon ascendente 3-Colon trasverso 4-Colon descendente 5-Sigmoides

<p>Antígeno Carcinoembrionario</p>	<p>Glicoproteína que se produce en el tejido fetal y neoplásico usualmente no detectable en personas sanas y que ésta en relación a la presencia de actividad tumoral bioquímicamente activa. Esta glicoproteína se cuantifica en sangre</p>	<p>Cantidad de Antígeno carcinoembrionario presente en sangre medido de manera secuencial durante las consultas programadas para el seguimiento del paciente, obtenido del expediente clínico</p>	<p>Cuantitativa ordinal</p>	<p>1- Miligramos por</p>
<p>Plaquetas</p>	<p>Las plaquetas son pequeños fragmentos de células sanguíneas. Su función es formar coágulos de sangre que ayuden a sanar las heridas y a prevenir el sangrado. La médula ósea produce las plaquetas.</p>	<p>Elemento formado de la sangre que su función se encuentra en la formación del coagulo sanguíneo. Último número de plaquetas cuantificado previo a la cirugía, tomado del expediente clínico.</p>	<p>Cuantitativa ordinal</p>	<p>$10^3 \times \mu\text{l}$</p>
<p>Leucocitos</p>	<p>Tipo de célula inmunitaria que tiene gránulos (partículas pequeñas) con enzimas que se liberan durante las infecciones, las reacciones alérgicas y el asma. Los neutrófilos, los eosinófilos y los basófilos</p>	<p>Elemento formado de la sangre que su función se encuentra en la inmunidad. Último número de leucocitos cuantificado previo a la cirugía, tomado del expediente clínico.</p>	<p>Cuantitativa ordinal</p>	<p>$10^3 \times \mu\text{l}$</p>

	son leucocitos gr anulares.			
Albumina	La albúmina — en latín: albūmen , ‘clara de huevo’— es una proteína que se encuentra en gran proporción en el plasma sanguíneo, siendo la principal proteína de la sangre, y una de las más abundantes en el ser humano. Se sintetiza en el hígado.	Proteína sanguínea que se sintetiza en el hígado y es relacionada con el estado metabólico y nutricional del paciente así como de manera indirecta al estado inmunitario del paciente. Ultima cantidad de albumina medida previa a la cirugía tomado del expediente clínico.	Cuantitativa ordinal	g/dl
Sangrado Transoperatorio	Cantidad de sangre perdida y cuantificada durante un evento quirúrgico	Cantidad de sangre perdida y cuantificada durante el procedimiento quirúrgico electivo inicial.	Cualitativa ordinal	mililitros

<p>Numero de Concentrado eritrocitarios transfundidos</p>	<p>Se considera como concentrado eritrocitario al número de Hematíes de una única donación de sangre de la que se ha eliminado gran parte del plasma y a la que se añade una solución nutritiva o conservadora. Se entiende como solución aditiva la formulada específicamente para mantener las propiedades beneficiosas de los componentes celulares durante su conservación, que contiene un volumen total aproximado de 250 cc considerado como unidad</p>	<p>Número de unidades de concentrado eritrocitario que se transfunden es tomado del expedientes clínico</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>	<p>Unidad</p>
<p>Transfusión sanguínea per operatoria</p>	<p>Es la transferencia de la sangre o un componente sanguíneo de una persona (donante) a otra (receptor), durante el periodo per operatorio.</p>	<p>Transfusión de concentrado eritrocitario, realizado durante el per operatorio ya sea antes de la cirugía hasta 3 meses previos (pre quirúrgico), durante la cirugía (trasn operatorio) o</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>	<p>Unidad</p>

		posterior a las 24 de cirugía (post operatorio) tomado del expediente clínico.		
Cirujano	Personal de la salud con especialidad en cirugía y/o en alguna de sus sub especialidades, capacitado para realizar procedimientos quirúrgicos en pacientes	Personal de la salud especializado en cirugía oncológica que realiza una cirugía electiva en un paciente tomado del expediente clínico	Cualitativa nominal	Será reportado como cirujano: a, b, c, d.....
Anestesiólogo	Personal de la salud con especialidad en anestesiología y/o en alguna de sus sub especialidades, capacitado para realizar procedimientos anestésicos en pacientes	Personal de la salud con especialidad en anestesiología y/o en alguna de sus sub especialidades, capacitado para realizar procedimientos anestésicos en pacientes tomado del expediente clínico	Cualitativa nominal	Será reportado como anestesiólogo: a, b, c, d.....
Motivo de Transfusión o decisión de transfusión	Condición del paciente que sustente y/o justifique de manera documentada o no, la Indicación de transfusión sanguínea	Causa directa o condición del paciente que resulte en la transfusión sanguínea realizada por una indicación de médica. Tomado del expediente	Cualitativa nominal	Sera reportado como motivo de transfusión sanguínea.

Variables Dependiente

<p>Recurrencia</p>	<p>El cáncer recurrente es aquel que, luego de un período (intervalo libre de enfermedad) durante el cual no podía ser detectado por examen físico-clínico, estudios radiológicos y/o bioquímicos incluso con estudios histológicos, reaparece en sitio primario (local), a nivel ganglionar (regional) y en otros órganos (a distancia) o una combinación de estos sitios.</p>	<p>Presencia de enfermedad neoplasia relacionada al primario colonico, posterior al tratamiento oncológico en cualquier momento hasta los dos años documentado mediante estudios de imagen o biopsia en sitio primario (local) , a nivel ganglionar (regional) y en otros órganos (a distancia) o una combinación de estos sitios. Tomado del expediente clínico</p>	<p>Cuantitativa ordinal</p>	<p>1-Sin recurrencia 2-Local 3-Regional 4-A distancia</p>
<p>Sobrevida global</p>	<p>Cantidad de tiempo vivido posterior al diagnóstico de cáncer hasta la muerte de una persona</p>	<p>Cantidad de tiempo vivido desde el diagnóstico de cáncer de colon hasta la muerte del paciente extraído del expediente clínico</p>	<p>Cuantitativa ordinal</p>	<p>meses</p>

VII. METODOLOGIA

ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico será mediante un análisis descriptivo utilizando variables cuantitativas de acuerdo al tipo de distribución: normal; mediante medidas de tendencia central y de dispersión como media y desviación estándar, y libre distribución con mediana y/o rangos o mínimos y máximos. La asociación de las variables se utilizará un análisis bivariado con χ^2 , la diferencia con long rank, para análisis multivariado utilizaremos Cox con sus respectivos HR. Mediante el sistema SPSS versión 22.0

Para realizar este estudio se tomó en cuenta a todos los pacientes con cáncer de colon etapa III comprendidos entre los años de Enero de 2010 a Enero de 2014 sometidos a cirugía electiva y que requirieron o no de una transfusión peri operatoria definido para este estudio como al periodo comprendido desde los 3 meses previos a la cirugía hasta 24 hrs posteriores al término de la misma.

Si bien existen muchas variables confusoras que pudiesen de alguna manera influir en la recurrencia como resultado final en el estudio, si se tiene contempladas y se le realizara una análisis multivarible para valorar la existencia individual de recurrencia en los pacientes sometidos a transfusión sanguínea peri operatoria , en donde además es importante saber si existe alguna relación directa con el cirujano que opero al paciente , el anestesiólogo que indico la transfusión y el motivo de transfusión, guardando el anonimato en todo momento al tratarse de información sensible.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio se apegará a los principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos establecidos por la Asamblea Médica Mundial en la declaración de Helsinki (1964) y ratificados en Río de Janeiro (2014).

Además, esta investigación se llevará a cabo de acuerdo al marco jurídico de la Ley General en Salud que clasifica la investigación como sin riesgo. Esto debido

a que la información será obtenida únicamente de los expedientes clínicos y archivo electrónico, por lo que no se requiere consentimiento informado.

Se hará uso correcto de los datos y se mantendrá absoluta confidencialidad de los mismos, además la información solo se utilizará para los fines descritos en este proyecto.

El protocolo será sometido para su evaluación y aprobación al Comité Local de Investigación y Ética en Investigación.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos materiales

Se requerirá de Impresiones, copias, empastados, plumas, lápices y computadora portátil.

Recursos humanos

Investigador Responsable. Dra. María de Lourdes Ramírez Ramírez, Adscrito al Centro México Nacional Siglo XXI.

Tesista: Omar Isaías Zaleta González. Médico Residente de 3er Año de la Subespecialidad en Cirugía Oncológica, Adscrito al Centro México Nacional Siglo XXI.

Recursos financieros

Recursos propios de la Institución previamente destinados a la atención de pacientes.

El material de papelería, la laptop y el software serán proporcionados por los investigadores.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
DESGLOSE PRESUPUESTAL PARA PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Título del Protocolo de Investigación:
<u>“LA TRANSFUSION PERIOPERATORIA COMO UN FACTOR PRONÓSTICO EN CÁNCER DE COLON ETAPA III”</u>

Nombre del Investigador Responsable		
Ramírez	Ramírez	María de Lourdes
Apellido Paterno	Materno	Nombre (s)

Presupuesto por Tipo de Gasto			
Gasto de Inversión.			
		ESPECIFICACIÓN	COSTO
1.	Equipo de cómputo:		
	• Laptop HP	1 laptop	4999.00
	• Impresora Samsung láser monocromática p1102w	1 impresora	1499.00
	• Memoria USB SanDisk de 4GB.	1 USB	
	• Hojas blancas	100 hojas	59.00
	• Tinta de impresora	1 cartucho	100.00
	• Copias fotostáticas	100 copias	450.00
	• Plumitas	1 caja	200.00
	• CD	4 discos	39.00
	• Impresiones	100 impresiones	
	• Lápiz	1 caja	60.00
			50.00
			35.00
Subtotal Gasto de Inversión			7,491
Gasto Corriente			
Subtotal Gasto Corriente			

TOTAL	7,491
--------------	--------------

* Para ser llenados únicamente en caso de protocolos de investigación en salud con vinculación con la Industria Farmacéutica o proyectos de Desarrollo Institucional.

NOTA: Para un correcto requisitado de los conceptos y sus montos deberá consultar el anexo 4 de este procedimiento

“Catálogo para la clasificación del gasto de los recursos financieros que administra el Fondo”.

Clave: 2810-009-020

VIII.- RESULTADOS:

Durante el periodo comprendido de Enero de 2010 a Diciembre de 2014 se analizaron un total de 561 pacientes operados en el servicio de colon, sometidos a cirugía inicial, electiva, con el diagnóstico de cáncer de colon.

De estos se encontraron un total de 250 en estadio clínico III, sometidos a cirugía, sin embargo por no contar con criterios de selección previamente estipulados se descartan 195 pacientes ya que se documentó la falta de expediente, la pérdida del seguimiento posterior a la cirugía inicial, así como falta de información en cuanto a la transfusión o no de los derivados. Así como 1 paciente perdido durante el estudio que representa el 1.8% de la población final estudiada.

Por lo que la muestra final es de 55 pacientes recolectados para esta muestra. De los cuales se documenta una población con las siguientes características.

Tabla 1 Características demográficas de los pacientes

VARIABLE	TRANSFUSIÓN n= 36 (%)	NO TRANSFUSIÓN n = 19(%)	TOTAL n=55(%)	P
EDAD	m=59.25 ±15.4	m= 59.3 ± 13.9		0.2
GENERO Masculino Femenino	7 (19.5) 29 (80.5)	5 (26.3) 14 (73.7)	12(21.81) 43(78.18)	0.5
ECOG 0-1 2 o más	33(91.7) 3(8.3)	17(89.5) 2(10.5)	50(90.9) 5(9.0)	0.8
TIEMPO C/SÍNTOMAS HASTA DIAGNÓSTICO(MESES)	8.74±3.6	5.65±2.3	————	0.5
TIEMPO PARA TRANSFUSIÓN (MESES)	5.68±2.41	————	————	
TIEMPO DEL DIAGNÓSTICO PARA LA CIRUGÍA(MESES)	7.09±2.9	5.29±2.03	————	0.9
COMORBILIDADES DM HAS OTROS SIN COMORBILIDADES	5 (13.8) 8 (22.2) 8 (22.2) 15(41.6)	2 (10.5) 4 (21.1) 3 (15.7) 10(52.63)	7(12.72) 12(21.81) 11(20) 25(45.45)	0.4
ASA 1 2 3	1(2.7)) 12 (33.3) 23 (64)	0(0) 6 (31.6) 13 (68.4)	1(1.81) 18(32.72) 26(47.27)	0.1
GOLDMAN 1 2 Perdidos	20 (56) 15 (42) 1 (2)	12 (63.1) 7 (36.9) 0 (0)	32(58.18) 22(40) 1(1.8)	0.5
SINTOMATOLOGÍA Anemia Dolor Oclusión Otros	21(59) 6 (16) 3 (8.3) 6 (16.7)	0(0) 11 (58) 4 (21) 4 (21)	21(38.18) 17(30.90) 7(12.72) 10(18.18)	0.3
HEMOGLOBINA INICIAL	9.8±2	12.9±1.7	————	0.07
HEMOGLOBINA PRETRANSFUSIÓN	8.5± 1.3	12.9± 1.7	————	0.09

Con un total de 12 hombres, 43 mujeres, teniendo un porcentaje de hombres 21.8% y de Mujeres 78.2%, con relación a la edad se encontró con una media de ambos de 61 ± 14.3 años.

Teniendo las dos poblaciones se compararon entre sí con ayuda del programa SPSS 22.0 para saber las diferencias y características, encontrando que no existe una *P* significativa entre las dos poblaciones.

VARIABLE	TRANSFUSIÓN n= 36 (%)	NO TRANSFUSIÓN n = 19(%)	TOTAL n=55(%)	
ACE PREOPERATORIO	28.1± 14	9.9± 7	————	0.8
TAMAÑO DEL TUMOR	7.65± 2.6	6.2± 3.1	————	1.0
LOCALIZACIÓN Colon derecho Transverso Izquierdo Sigmoides Sincrónico	24 (67) 1 (2.8) 7 (19.2) 3 (8.2) 1 (2.8)	5 (26.3) 2 (10.5) 4 (21) 7 38.8) 1 (5.2)	29(52.72) 3(5.45) 11(20) 10(18.18) 23(63)	0.09
ETAPA IIla IIlb IIlc perdidos	1 (2.8) 13 (36.1) 22 (61.1) 1	5 (26.3) 11 (58) 3 (15.7)	6(10.90) 24(43.63) 24(43.63) 1(1.81)	0.4
T 2 3 4a 4b	1 (2.8) 19 (52.8) 8 (22.2) 8 (22.2)	6 (31.6) 12 (63.2) 0 (0) 1 (5.2)	7(12.72) 31(56.36) 8(14.54) 9(16.36)	0.4
N 1a 1b 1c 2a 2b	11 (30.5) 7 (19.4) 2 (5.6) 16 (44.5)	5 (26.3) 8 (42.2) 3 (15.7) 3 (15.7)	16(29.09) 15(27.27) 5(9.09) 19(34.54)	0.7
GANGLIOS DISECADOS	29.2± 14.1	26.9± 9.8	————	0.2
GANGLIOS POSITIVOS	8±3.2	4±1.5	————	0.009
CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS ILV IPN RUPTURA CAPSULAR	21 (51.3) 14 (38.8) 19 (52.7)	8 (42.1) 2 (10.5) 7 (36.8)	29(52.72) 16(29.09) 26(47.27)	0.7

Con esto se encontró que el número de pacientes sometidos a transfusión sanguínea es de 36, y para los pacientes no sometidos a transfusión es de 19. Una de las características de los pacientes que se analizaron en cuanto al estado funcional es que los pacientes con un ECOG de 1 o menos suman un total de 50 que conforman el 90.9% del total de la población estudiada. Así mismo se observó una diferencia en el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico para las dos poblaciones con una media de 8.7 ± 3.6 meses para los transfundidos, y 5.65 ± 2.3 meses para los no transfundidos. Así mismo el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la cirugía para pacientes sometidos a transfusión es de 7.09 ± 2.9 meses, y de 5.29 ± 2.03 meses para los no transfundidos. Para los pacientes sometidos a transfusión se tiene que transcurrió una media de 5.68 ± 2.41 meses desde el inicio de los síntomas hasta la transfusión.

Tabla 2 Características del tratamiento

VARIABLE	TRANSFUSIÓN n= 36 (%)	NO TRANSFUSIÓN n=19 (%)
TIPO DE CIRUGÍA		
HEMICOLECTOMÍA DERECHA	22 (61.1)	5 (26.3)
TRANSVERSECTOMIA	1 (2.7)	2 (10.5)
HEMICOLECTOMÍA IZQUIERDA	7 (19.4)	3 (15.7)
RESECCIÓN ANTERIOR	3 (8.3)	7 (36.8)
COLECTOMIA TOTAL	1 (2.7)	1 (5.3)
MULTIVISCERAL	2 (5.5)	1 (5.3)
ANASTOMOSIS		
Si	25 (69.4)	15(79)
No	10 (27.7)	3 (15.7)
Desconocido	1 (2.8)	1 (5.3)
TIEMPO QUIRÚRGICO	248.11± 100	252.78± 79
SANGRADO OPERATORIO	400 (30-2200)	228 (50-1000)
TRANSFUSIÓN PERIOPERATORIA		
No. De PG preoperatorio	3.1±1.2	_____
No de PG transoperatorio	3.6±1.5	_____
No de PG postoperatorio	1.5±0.6	_____
REOPERACIONES		
SI	4 (11.1)	2 (10.6)
NO	31 (86.1)	17 (89.4)
Perdidos	1 (2.8)	
QUIMIOTERAPIA		
SI	25(69.44)	12(63.15)
NO	10(27.77)	5(26.31)
Incompleto	1(2.77)	2(10.52)
ESQUEMA DE QT		
XELOX	16 (60%)	12(83.4)
FOLFOX	3 (12)	1 (8.3)
CAPECITABINE	7 (28)	1 (8.3)

De los 55 pacientes en el estudio 54.5% presentan una o dos tipos de comorbilidad. Siendo la hipertensión la más significativa con 21.8 % de los pacientes que presentan comorbidos.

TABLA 3 ASOCIACIÓN DE VARIABLES PARA RECURRENCIA

VARIABLE	RECURRENCIA n=14(%)	NO RECURRENCIA n= 41	P n=55
GENERO Masculino Femenino	2 (14.3) 12 (85.7)	10 (24.3) 31(75.6)	0.7
EDAD 18-65 66-90	9 (64.3) 5 (35.7)	23 (56.1) 18 (43.9)	0.7
ACE < 5 > 5	7(50) 7(50)	18(43.90) 23(56.09)	0.6
HB. < 10 > 10	4(28.57) 10(71.42)	21(51.21) 20(48.78)	0.2
ASA 1-2 3 O MAS	7(50) 7(50)	12(29.26) 29(70.73)	0.1
TRANSFUSIÓN SI NO	8(57.14) 6(42.85)	28(68.29) 13(31.70)	0.04
TRANSFUSIÓN PREOPERATORIA TRANSOPERATORIA POSTOPERATORIA	4(28.57) 4(28.57) 3(21.42)	10 (24.39) 10 (24.39) 11 (26.82)	0.05 0.5 0.4
ETAPA PATOLÓGICA IIIa IIIb IIIc	2(14.3) 5(35.7) 7(50)	4(9.7) 19(46.34) 18(43.9)	0.9
T 2 3 4a 4b	2(14.3) 6(42.85) 2(14.3) 4(28.57)	5(12.19) 25(60.97) 6(4.63) 5(12.19)	0.2
N 1a 1b 2a 2b	3(21.42) 4(28.57) 3(21.42) 4(28.57)	13(31.70) 11(26.82) 2(4.87) 15(36.58)	0.7

La gran mayoría de los pacientes presentan una valoración ASA de 3 con un número de 26 dando un total de 47.27%. Por otro lado la Valoración GOLDMAN 1 fue asignada a 32 pacientes que son el 58.18% de la población total estudiada.

Los síntomas que logramos documentar en nuestra investigación se encontró a la anemia como la principal con 21 pacientes que representan el 38.18% del total de la población, seguida del dolor abdominal con 17 pacientes que representan el 30.9% de los pacientes.

VARABLE	RECURRENCIA n=14(%)	NO RECURRENCIA n= 41	P n=55
RUPTURA CAPSULAR SI NO	8(57.14) 6(42.85)	18 (43.9) 23 (56.1)	0.3
ILV SI NO	5(35.7) 9(64.3)	24 (58.5) 17 (41.5)	0.1
IPN SI NO	0(0) 14(100)	16 (39) 25 (61)	0.5
TAMAÑO DEL TUMOR < 8 > 8	11(78.6) 3(21.4)	23 (56.1) 18 (43.9)	0.2
No. DE GANGLIOS DISECADOS <20 >20	8 (57.14) 6 (42.85)	11(26.8) 30 (73.2)	0.039
GANGLIOS POSITIVOS <5 >5	9 (64.3) 5 (35.7)	25 (61) 16 (39)	0.5
QT Si No	8(57.14) 6(42.85)	32(78.4) 9 (21.9)	0.1

La hemoglobina inicial de los pacientes transfundidos cuenta con una media de 9.8 ± 2 gr/dl, y los pacientes no transfundidos de 12.9 ± 1.7 gr/dl. Con una media de hemoglobina pre transfusión de 8.5 ± 1.3 gr/dl. De los pacientes sometidos a transfusión sanguínea presentaron una media de ACE pre operatorio de 28.1 ± 14 , mientras que de los pacientes no transfundidos presentan una media de 9.9 ± 7 . En cuanto a la localización del tumor se encuentra que 29 pacientes del total de la muestra presentan la lesión en el colon derecho es decir un 52.72%, seguido del sigmoides en 18.18% con 10 pacientes.

Dado que la selección de los pacientes es específicamente en la etapa III cabe hacer mención que 24 pacientes se encontraban en una etapa clínica IIIb y IIIc

para un 43.63% en ambas clasificaciones, etapa IIIa se encontraron 6 pacientes para un 10.9% y 1 paciente perdido con el 1.8% del total de los pacientes. En cuanto a la clasificación T de los pacientes se observó lo siguiente, T2 con 7 pacientes, T3 con 31 pacientes, T4a 8 pacientes, T4b 9 pacientes, para corresponder un 12.72%, 56.36%, 14.54%, 16.36% de manera respectiva. En cuanto a la clasificación N encontrada en los pacientes corresponde 1a con 16 pacientes, 1b con 15 pacientes, 1c 5 pacientes y para N2 son 19 pacientes, con un 29.09%, 27.27%, 9.09% y 34.54% de manera respectiva. Con Una media de ganglios disecados de 29 ± 14 , y de 27 ± 10 para los pacientes sometidos a transfusión y los no sometidos a transfusión de manera respectiva, y una media de ganglios positivos de 8 ± 3 y 4 ± 1 para los pacientes sometidos a transfusión y los no transfundidos.

PATRÓN DE RECURRENCIA			
Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
NO	40	72.7	72.7
LOCAL	2	3.6	76.4
LOCORREGIONAL	1	1.8	78.2
PERITONEAL	3	5.5	83.6
HEPÁTICA	3	5.5	89.1
PULMONAR	4	7.3	96.4
RETROPERITONEAL	1	1.8	98.2
PÁNCREAS	1	1.8	100.0
Total	55	100.0	100.0

De las características patológicas encontradas en las piezas se encontró que 29 pacientes presentaron invasión Linfovascular, 16 invasión perineural y 26 con

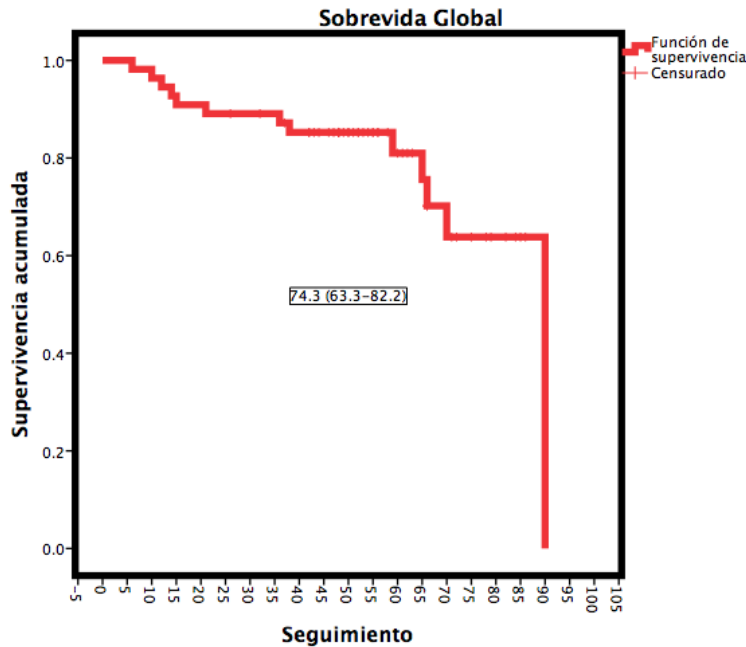
ruptura capsular, con un porcentaje total de la población de 52.72%, 29.09% y 47.27% de manera respectiva.

En cuanto a la relación y las características del tratamiento se realizaron en el grupo de pacientes transfundidos predominó la hemicolectomía derecha con 22 pacientes, seguida de la hemicolectomía izquierda con 7 pacientes, para un total de 61.1% y 19.4% de manera respectiva.

Por lo que respecta al grupo de pacientes no transfundidos el procedimiento más realizado es la resección anterior con 7 pacientes, seguido de la hemicolectomía derecha con 5 pacientes para un total de 36.8% y 26.3% de manera respectiva. Esto para un tiempo medio operatorio de 248.11 ±100 minutos para el grupo de pacientes transfundidos, y de 252.78±79 minutos para el grupo de pacientes no sometidos a transfusión, realizando a la mayoría de los pacientes anastomosis, con una media para el sangrado durante la cirugía de 400 cc y de 228 cc para los pacientes que se transfundieron y un promedio de sangrado de 228 cc para los que no transfundidos.

ANÁLISIS UNIVARIADO.				ANÁLISIS MULTIVARIADO		
VARIABLE	OR	IC 95%	P	HR	IC 95%	P
TRANSFUSIÓN	4.95	3.6-5.7	0.04	9.5	7.7-15.34	0.026
TRANSFUSIÓN PREOPERATORIA	2.9	1.8-10.7	0.05	2.4	1.0-4.7	0.018
GANGLIOS DISECADOS	3.4	2.8-7.9	0.039	4.2	1.9-9.5	0.018
HB < 10	2.6	0.7-9.7	0.2	3	1.0-4.7	0.018

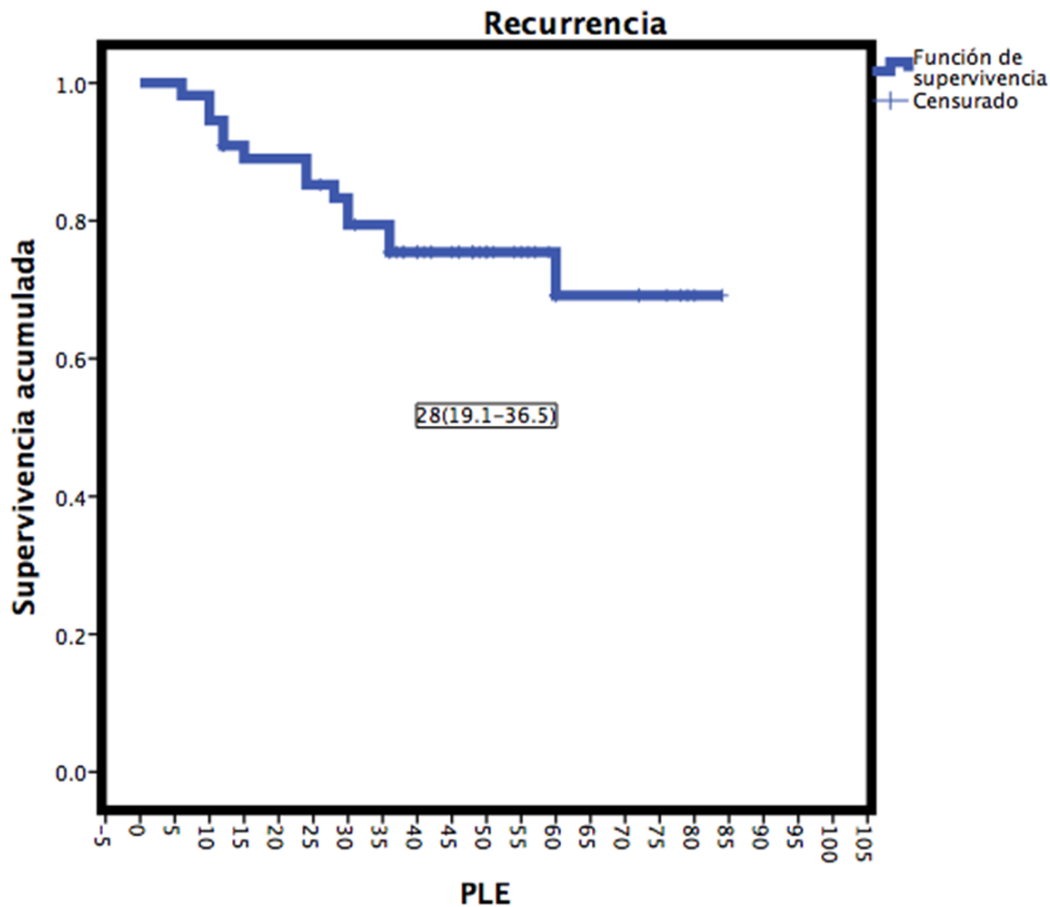
En cuanto a la relación de los pacientes transfundidos se tiene que se utilizaron en el evento pre operatorio de 3.1 ± 1.2 Unidades, en el momento trans operatorio se utilizaron 3.6±1.5 y en el post operatorio 1.5±0.6 Unidades transfundidas.



Para la asociación de las variables con respecto a la recurrencia se encontró que del total de los pacientes analizados solo 14 presentaron recurrencia y 41 pacientes no lo hicieron no existe una diferencia con

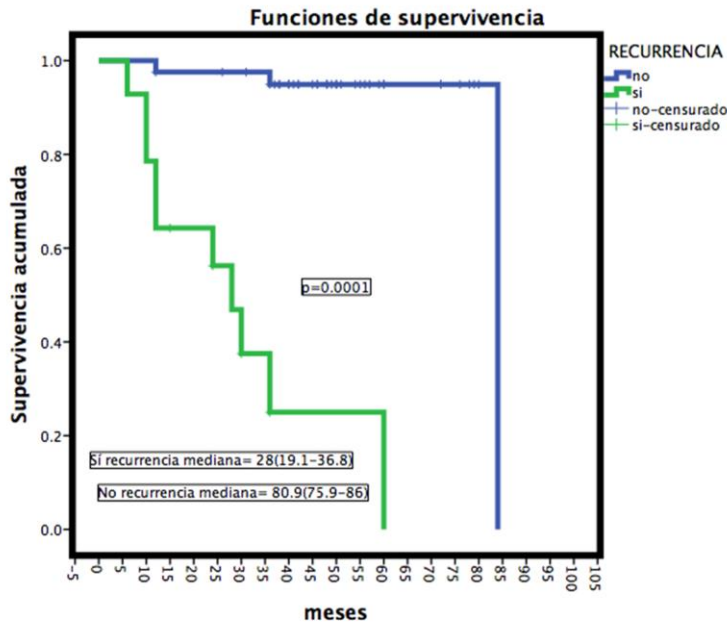
respecto al género, ni la edad demostrados por una P no significativa de 0.7 para cada una de estas variables, el ACE y la HB en estos dos grupos de pacientes presento las mismas tasas de recurrencia con una P no significativa de 0.6 y de 0.2 respectivamente.

En cuanto a los pacientes sometidos a transfusión o no, se encontró que la P es de 0.04, por lo que se realizó un análisis de los pacientes que se sometieron a transfusión separando el momento en que se realizó dicha transfusión, es decir pre quirúrgico, trans quirúrgico y post quirúrgico encontrando que existe una diferencia en los pacientes sometidos de manera pre quirúrgica en relación a la recurrencia o no, teniendo una P de 0.05. NO así para la asociación de la recurrencia con el evento realizado de manera trans operatoria y/o post operatoria.



Por otro lado en cuanto a las características del tumor en relación a la etapa clínica, T y N, no se encontraron P significativas ya que presentaron un resultado de 0.9, 0.2, 0.7 de manera respectiva para la asociación o no con respecto a la recurrencia. Lo mismo ocurrió con otras variables analizadas como son Ruptura capsular, Invasión linfovascular, Invasión peri neural, encontrando P no significativas. Sin embargo al analizar el número de ganglios disecados con un corte de mas y/o menos de 20 (realizado con curvas Rock) se encontró una asociación importante con un resultado de P de 0.039 en relación a la asociación de esta variable con la recurrencia o no de la enfermedad. Por lo anterior se sometió a análisis Univariado y Multivariado los siguientes parámetros: Transfusión sanguínea con un OR de 4.95 (IC95% 3.6-5.7) con una P de 0.04 para el análisis univariado, y de un HR de 9.5 (IC95% 7.7-15.34) con una P de 0.26 para el análisis multivariado. Para la transfusión pre operatoria se

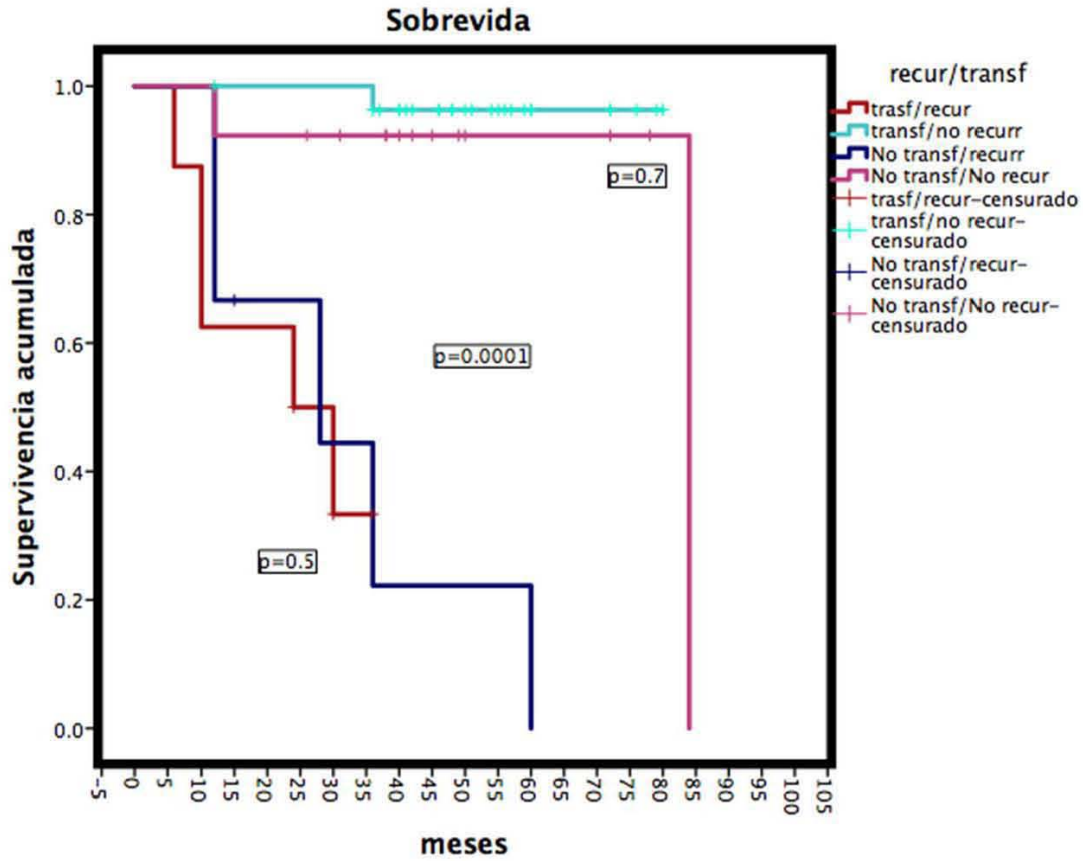
encontró que el análisis Univariado tiene un OR de 2.9 (IC95% 1.8-10.7) con una *P* de 0.05, y en el análisis multivariado un HR de 2.4 (IC95% 1.0-4.7) con una *P* de 0.018.



Para la variable de ganglios disecados se realiza el análisis univariado con un resultado de OR de 3.4 (IC95% 2.8-7.9) con una *P* de 0.039, para el análisis multivariado se tiene un HR de 4.2 (IC95% 1.9-9.5) y una *P* de 0.018.

Para la variable de HB con un parámetro menor de 10gr/dl (realizadas con curvas Rock) se encontró en el análisis univariado que tiene un OR de 2.6 (IC85% 0.7-9.7%) y una *P* de 0.2, sin embargo para el análisis multivariado se encontró con un HR de 3 (IC95% 1.0-4.7) con una *P* de 0.018.

Con los resultados anteriores se realizó mediante curvas de Kaplan-Meier la observación de que la sobrevida en los pacientes con transfusión y recurrencia es de 60 meses aproximadamente vs los pacientes sin transfusión que es de 85 meses aproximadamente llegando a juntar ambas curvas en los extremos.



Variable	12meses	24 mese	36 meses	48 meses	60meses
Transf/recr	87.5%	50%	10%	0%	0%
Trans/No recurr	93.3%	87.6%	80%	80%	75.5%
No transf/Recur	89%	44.4%	22.2%	22.2%	0%
No transf/No recurr	92.3%	90%	90%	89.6%	85%

Sin embargo graficando las variables de transfusión y recurrencia asociada a la sobrevida se tiene que en el resultado de las curvas de Kaplan-Meyer lo siguiente, que los pacientes con recurrencia y transfusión presentan una sobrevida a los 36 meses de 10% vs el 22.2% de los pacientes con recurrencia y no transfusión, así mismo se encuentra con una sobrevida a los 60 meses de 75.5% en los pacientes que presentan sin recurrencia y con transfusión vs 85% en los pacientes sin transfusión y sin recurrencia.

IX Discusión:

Se ha relacionado la transfusión peri operatoria con el incremento de complicaciones y resultados adversos en los pacientes con cáncer de colon (107), así como el incremento en la recurrencia de la enfermedad y metástasis asociadas (109, 110). Sin embargo esta asociación aún no está del todo resuelta y no se ha podido determinar si es del todo cierta y en cuanto proporción (108, 112). Se analizaron los resultados de nuestro estudio, en donde se documentó que la población analizada es de similares características, en donde además es importante señalar que la homogeneidad da fuerza a los resultados obtenidos. En relación a la recurrencia encontrada en nuestro estudio que es de 25.4% de los pacientes se observa similitud en los resultados reportados en la literatura que es de alrededor del 30% estos resultados de manera general. Sargent D, Sobrero A y colaboradores realizaron un estudio en el 2009, en donde se observaron 20 898 pacientes y encontraron que el 80% de las recurrencias ocurría en los primero 3 años posterior de la resección quirúrgica del tumor primario, así mismo estudios recientes observaron que el 95% de las recurrencia ocurría en los primero 5 años posteriores al manejo primario (120). Muchos de los estudios realizados con el fin de saber la relación que existe entre la recurrencia y la transfusión hasta el momento son meta análisis y estudios retrospectivos en donde se calculo de manera inicial obtenida por Vamvakas et al. en su primer metanálisis "cualitativo" un riesgo relativo general no ajustado para la recurrencia de cáncer colorrectal de 1.50 (IC 95%, 1.18 a 1.90), en donde existe algunos factores de confusión en comparación con nuestro

estudio, ya que de manera inicial no es evaluado con el mismo sistema de clasificación actual (107).

En nuestro estudio encontramos que la asociación de las variables para la recurrencia entre los dos grupos asociados a la transfusión no se logró determinar con seguridad, sin embargo existe una tendencia en relación a la transfusión preoperatoria, con una p de 0.05, así mismo en las variables referentes a Hb con una p de 0.2 y el número de ganglios disecados con una p de 0.039, por lo que se le realiza a estas variables análisis univariado, por lo que se le realiza análisis multivariado en relación a la recurrencia encontrando para los ganglios disecados mayor de 20 un HR 3.52 con IC95% 1.55-10.2 con una p 0.046, para la variable de transfusión se encontró con n HR de 25.1 con IC 95% de 0.9-75.1 p de 0.1, lo que no es significativo, presentando un intervalo de confianza amplio, se realiza además este análisis para el número de paquetes transfundidos un HR de 60.5 con IC 95% 0.81-448 con p de 0.062 para más de tres paquetes globulares.

.Betch et al. Documento el aumento en el efecto adverso de las transfusiones alogénicas (OR = 1,85; IC del 95%: 1,22 a 2,82), aunque atribuyeron el mayor riesgo de transfusión a las condiciones que requieren las transfusiones, más que al transfusión per se (108-109). Finalmente, Houbiers et al. mostraron un efecto no significativo del transfusión peri operatoria sobre la recurrencia (OR = 1,23; IC del 95%: 0,87 a 1,73) pero, sorprendentemente, se encontró una diferencia en la supervivencia a favor de los pacientes no transfundidos (108).

Los resultados de nuestro estudio también lograron una interpretación significativa al considerar el efecto transfusión peri operatoria sobre la recurrencia en pacientes estratificados por factores de pronóstico conocidos, como el número de ganglios disecados, no así para otras variables, en comparación a lo reportado en otros estudios con respecto al sitio del tumor, tanto los cánceres rectales como los de colon confirmaron un efecto perjudicial para los pacientes sometidos a transfusión peri operatoria, en contraste con una conclusión de Vamvakas et al. (107).

Una de las observaciones importantes que se pudieron realizar es que en lo correspondiente en la sobrevida y la transfusión peri operatoria se aprecia con un pronóstico desfavorable, ya que los pacientes sin transfusión a pesar de la recurrencia o no, tienen una sobrevida mayor a los pacientes que se sometieron a transfusión, como lo que se observa en las curvas de sobrevida de Kaplan Meyer.

Nuestros resultados también fueron estratificados de acuerdo con otros factores pronósticos que podrían haberse asociado de forma independiente con las transfusiones de sangre y la recurrencia del cáncer. Estas incluían variables como la anemia preoperatoria, el volumen de pérdida de sanguínea, así como la cantidad, el tipo y el momento de la transfusión sanguínea peri operatoria, que se han relacionado con la respuesta inmune deprimida y la recurrencia temprana del cáncer. Estos análisis podrían haber ayudado a aclarar si la transfusión era simplemente una variable de causalidad, que es una variable que alcanza significación estadística a pesar de cualquier falta de causalidad con recurrencia. De hecho, las transfusiones podría ser simplemente un índice de tumores "agresivos y/o avanzados", que causan anemia grave y tienen un mayor riesgo de recurrencia, más que una causa directa de recurrencia en sí.

X.- CONCLUSIONES

El análisis de estas variables con este número de pacientes si bien no logro establecer la relación entre la transfusión y la recurrencia, logro observar que los pacientes sometidos a transfusión sanguínea tienen un peor pronóstico con o sin recurrencia, y que no necesariamente se relacionan con las características tumorales, abriendo la posibilidad que pueda confirmarse la hipótesis considerando que se debe de aumentar el número de pacientes.

XI.- BIBLIOGRAFIA

1. CA Cancer J Clin. 2016 Jan-Feb;66(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21332. Epub 2016 Jan 7
2. Vamvakas EC, Blajchman MA. Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction? *Blood*. 2001;97:1180–1195.
3. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med* 2000;343:162-168.
4. Renehan AG, Flood A, Adams KF, et al. Body mass index at different adult ages, weight change, and colorectal cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Cohort. *Am J Epidemiol* 2012;176:1130-1140.
5. Jones S, Chen WD, Parmigiani G, et al. Comparative lesion sequencing provides insights into tumor evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:4283-4288.
6. Noffsinger AE. Serrated polyps and colorectal cancer: new pathway to malignancy. *Annu Rev Pathol* 2009;4:343-364.
7. Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, et al. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature* 1993;363:558-561.
8. Spring KJ, Zhao ZZ, Karamatic R, et al. High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy. *Gastroenterology* 2006;131:1400-1407.
9. 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;13:e1002008
10. Hennink SD, van der Meulen-de Jong AE, Wolterbeek R, et al. Randomized comparison of surveillance intervals in familial colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015

11. Alesandrova K, Pischon T, Jenab M, et al. Combined impact of healthy lifestyle on colorectal cancer: large European cohort study. *BMC* 2014;12:18168)
12. Guraya SY, Association of type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer : A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2015;21:6026-6031
13. Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med* 1994;331:1694-1702.
14. Weiss JM, Pfau PR, O'Connor ES, et al. Mortality by stage for right- versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results--Medicare data. *J Clin Oncol* 2011; 29:4401.
15. Price TJ, Beeke C, Ullah S, et al. Does the primary site of colorectal cancer impact outcomes for patients with metastatic disease? *Cancer* 2015; 121:830.
16. Loupakis F, Yang D, Yau L, et al. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107.
17. Langevin JM, Nivatvongs S. The true incidence of synchronous cancer of the large bowel. A prospective study. *Am J Surg* 1984; 147:330.
18. Passman MA, Pommier RF, Vetto JT. Synchronous colon primaries have the same prognosis as solitary colon cancers. *Dis Colon Rectum* 1996; 39:329.
19. Fante R, Roncucci L, Di Gregorio C, et al. Frequency and clinical features of multiple tumors of the large bowel in the general population and in patients with hereditary colorectal carcinoma. *Cancer* 1996; 77:2013.
20. Carraro PG, Segala M, Cesana BM, Tiberio G. Obstructing colonic cancer: failure and survival patterns over a ten-year follow-up after one-stage curative surgery. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:243.
21. Kato H, Yamashita K, Wang G, et al. Prognostic significance of preoperative bowel obstruction in stage III colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:2432.
22. Knox RD, Luey N, Sioson L, et al. Medullary colorectal carcinoma revisited: a clinical and pathological study of 102 cases. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:2988.

23. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000; 124:979.
24. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th edition, Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC, et al (Eds) (Eds), Springer, New York 2010. p.143.
25. Frizelle FA, Hobday KS, Batts KP, Nelson H. Adenosquamous and squamous carcinoma of the colon and upper rectum: a clinical and histopathologic study. Dis Colon Rectum 2001; 44:341.
26. Petrelli NJ, Valle AA, Weber TK, Rodriguez-Bigas M. Adenosquamous carcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 1996; 39:1265.
27. Landau MS, Kuan SF, Chiosea S, Pai RK. BRAF-mutated microsatellite stable colorectal carcinoma: an aggressive adenocarcinoma with reduced CDX2 and increased cytokeratin 7 immunohistochemical expression. Hum Pathol 2014; 45:1704.
28. Chu P, Wu E, Weiss LM. Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasms: a survey of 435 cases. Mod Pathol 2000; 13:962.
29. Winn B, Tavares R, Fanion J, et al. Differentiating the undifferentiated: immunohistochemical profile of medullary carcinoma of the colon with an emphasis on intestinal differentiation. Hum Pathol 2009; 40:398.
30. Lin F, Shi J, Zhu S, et al. Cadherin-17 and SATB2 are sensitive and specific immunomarkers for medullary carcinoma of the large intestine. Arch Pathol Lab Med 2014; 138:1015.
31. Jessup JM, Goldberg RM, Asare EA, et al.. Colon and Rectum. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.251.
32. Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. Br J Surg 1985; 72:698.
33. Newland RC, Dent OF, Lyttle MN, et al. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. Cancer 1994; 73:2076.

34. Takahashi Y, Tucker SL, Kitadai Y, et al. Vessel counts and expression of vascular endothelial growth factor as prognostic factors in node-negative colon cancer. *Arch Surg* 1997; 132:541.
35. Michelassi F, Ayala JJ, Balestracci T, et al. Verification of a new clinicopathologic staging system for colorectal adenocarcinoma. *Ann Surg* 1991; 214:11.
36. Kornprat P, Pollheimer MJ, Lindtner RA, et al. Value of tumor size as a prognostic variable in colorectal cancer: a critical reappraisal. *Am J Clin Oncol* 2011; 34:43.
37. Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer* 2002; 94:2511.
38. Markowitz SD. Cancer bypasses the lymph nodes. *Science* 2017; 357:35.
39. Naxerova K, Reiter JG, Brachtel E, et al. Origins of lymphatic and distant metastases in human colorectal cancer. *Science* 2017; 357:55.
40. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:157.
41. 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.
42. Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R, Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:3570.
43. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003; 21:2912.
44. Compton CC. Optimal pathologic staging: defining stage II disease. *Clin Cancer Res* 2007; 13:6862s.
45. Baxter NN, Ricciardi R, Simunovic M, et al. An evaluation of the relationship between lymph node number and staging in pT3 colon cancer using population-based data. *Dis Colon Rectum* 2010; 53:65.

46. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol* 2005; 23:8706.
47. Meyers MO, Hollis DR, Mayer RJ, et al. Ratio of metastatic to examined lymph nodes is a powerful predictor of overall survival in rectal cancer: An analysis of Intergroup 0114 (abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25:165s.
48. Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Prognostic value of the lymph node ratio in stage III colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:2847.
49. National voluntary consensus standards for quality of cancer care from the National Quality Forum available online at www.qualityforum.org/pdf/cancer/txAppA-Specifications_web.pdf (Accessed on May 02, 2011).
50. de Campos-Lobato LF, Stocchi L, de Sousa JB, et al. Less than 12 nodes in the surgical specimen after total mesorectal excision following neoadjuvant chemoradiation: it means more than you think! *Ann Surg Oncol* 2013; 20:3398.
51. Waldman S, Hyslop T, Schulz S, et al. A prospective multicenter study of guanylate cyclase C (GCC), quantified by the reverse transcriptase-polymerase chain reaction (qRT-PCR), as a prognostic marker of occult metastases in lymph nodes of pN0 colorectal cancer patients (abstract). *J Clin Oncol* 2008; 26:580s.
52. Sargent DJ, Shi Q, Gill S, et al. Molecular testing for lymph node metastases as a determinant of colon cancer recurrence: results from a retrospective multicenter study. *Clin Cancer Res* 2014; 20:4361.
53. Paramo JC, Summerall J, Wilson C, et al. Intraoperative sentinel lymph node mapping in patients with colon cancer. *Am J Surg* 2001; 182:40.
54. Bernini A, Spencer M, Frizelle S, et al. Evidence for colorectal cancer micrometastases using reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis of MUC2 in lymph nodes. *Cancer Detect Prev* 2000; 24:72.

55. Bilchik AJ, Nora DT, Sobin LH, et al. Effect of lymphatic mapping on the new tumor-node-metastasis classification for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:668.
56. Quah HM, Chou JF, Gonen M, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 2008; 51:503.
57. Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:3408.
58. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012; 23:2479.
59. Liebig C, Ayala G, Wilks J, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:5131.
60. Peng J, Sheng W, Huang D, et al. Perineural invasion in pT3N0 rectal cancer: the incidence and its prognostic effect. *Cancer* 2011; 117:1415.
61. Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Prognostic value of perineural invasion in patients with stage II colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:2066.
62. Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, et al. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol* 2003; 84:127.
63. Jessup JM, Goldberg RM, Asare EA, et al. Colon and Rectum. In: *AJCC Cancer Staging Manual, 8th*, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.265.
64. Cienfuegos JA, Martínez P, Baixauli J, et al. Perineural Invasion is a Major Prognostic and Predictive Factor of Response to Adjuvant Chemotherapy in Stage I-II Colon Cancer. *Ann Surg Oncol* 2017; 24:1077.
65. Alotaibi AM, Lee JL, Kim J, et al. Prognostic and Oncologic Significance of Perineural Invasion in Sporadic Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2017; 24:1626.
66. Harrison JC, Dean PJ, el-Zeky F, Vander Zwaag R. From Dukes through Jass: pathological prognostic indicators in rectal cancer. *Hum Pathol* 1994; 25:498.

67. Halvorsen TB, Seim E. Association between invasiveness, inflammatory reaction, desmoplasia and survival in colorectal cancer. *J Clin Pathol* 1989; 42:162.
68. Ofner D, Riedmann B, Maier H, et al. Standardized staining and analysis of argyrophilic nucleolar organizer region associated proteins (AgNORs) in radically resected colorectal adenocarcinoma--correlation with tumour stage and long-term survival. *J Pathol* 1995; 175:441.
69. Hyngstrom JR, Hu CY, Xing Y, et al. Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: analysis from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:2814.
70. Canna K, McArdle PA, McMillan DC, et al. The relationship between tumour T-lymphocyte infiltration, the systemic inflammatory response and survival in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Cancer* 2005; 92:651.
71. Pagès F, Berger A, Camus M, et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:2654.
72. Naito Y, Saito K, Shiiba K, et al. CD8+ T cells infiltrated within cancer cell nests as a prognostic factor in human colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58:3491.
73. Prall F, Dührkop T, Weirich V, et al. Prognostic role of CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes in stage III colorectal cancer with and without microsatellite instability. *Hum Pathol* 2004; 35:808.
74. Pagès F, Kirilovsky A, Mlecnik B, et al. In situ cytotoxic and memory T cells predict outcome in patients with early-stage colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:5944.
75. Lee WS, Park S, Lee WY, et al. Clinical impact of tumor-infiltrating lymphocytes for survival in stage II colon cancer. *Cancer* 2010; 116:5188.
76. Mlecnik B, Tosolini M, Kirilovsky A, et al. Histopathologic-based prognostic factors of colorectal cancers are associated with the state of the local immune reaction. *J Clin Oncol* 2011; 29:610.

77. Huh JW, Lee JH, Kim HR. Prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes for patients with colorectal cancer. *Arch Surg* 2012; 147:366.
78. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006; 313:1960.
79. Rozek LS, Schmit SL, Greenson JK, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes, Crohn's-Like Lymphoid Reaction, and Survival From Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108.
80. Zou W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2006; 6:295.
81. Salama P, Phillips M, Grieu F, et al. Tumor-infiltrating FOXP3+ T regulatory cells show strong prognostic significance in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:186.
82. Galon J, Mlecnik B, Bindea G, et al. Towards the introduction of the 'Immunoscore' in the classification of malignant tumours. *J Pathol* 2014; 232:199.
83. Roncucci L, Fante R, Losi L, et al. Survival for colon and rectal cancer in a population-based cancer registry. *Eur J Cancer* 1996; 32A:295.
84. Zhang Y, Ma J, Zhang S, et al. A prognostic analysis of 895 cases of stage III colon cancer in different colon subsites. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30:1173.
85. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, et al. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer* 2017; 70:87.
86. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, et al. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016; 3:211.
87. O'Dwyer PJ, Manola J, Valone FH, et al. Fluorouracil modulation in colorectal cancer: lack of improvement with N -phosphonoacetyl- I -aspartic acid or oral leucovorin or interferon, but enhanced therapeutic index with weekly 24-hour infusion schedule--an Eastern Cooperative Oncology Group/Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 2001; 19:2413.

88. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. *JAMA Oncol* 2016.
89. Loree JM, Pereira AAL, Lam M, et al. Classifying Colorectal Cancer by Tumor Location Rather than Sidedness Highlights a Continuum in Mutation Profiles and Consensus Molecular Subtypes. *Clin Cancer Res* 2018; 24:1062.
90. Konishi T, Shimada Y, Hsu M, et al. Association of Preoperative and Postoperative Serum Carcinoembryonic Antigen and Colon Cancer Outcome. *JAMA Oncol* 2018; 4:309.
91. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5313.
92. Niedzwiecki D, Bertagnolli MM, Warren RS, et al. Documenting the natural history of patients with resected stage II adenocarcinoma of the colon after random assignment to adjuvant treatment with edrecolomab or observation: results from CALGB 9581. *J Clin Oncol* 2011; 29:3146.
93. Faivre-Finn C, Bouvier-Benhamiche AM, Phelip JM, et al. Colon cancer in France: evidence for improvement in management and survival. *Gut* 2002; 51:60.
94. Chen HS, Sheen-Chen SM. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognosis and current trends. *Surgery* 2000; 127:370.
95. Mohd Suan MA, Tan WL, Soelar SA, et al. Intestinal obstruction: predictor of poor prognosis in colorectal carcinoma? *Epidemiol Health* 2015; 37:e2015017.
96. Tougeron D, Sickersen G, Mouillet G, et al. Predictors of disease-free survival in colorectal cancer with microsatellite instability: An AGEO multicentre study. *Eur J Cancer* 2015; 51:925.

97. Hong KD, Um JW, Ji WB, et al. Endoscopic obstruction in rectal cancers: survival and recurrence patterns following curative surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2015; 25:278.
98. Hatano S, Ishida H, Ishibashi K, et al. Identification of risk factors for recurrence in high-risk stage II colon cancer. *Int Surg* 2013; 98:114.
99. Koebrugge B, Vogelaar FJ, Lips DJ, et al. The number of high-risk factors is related to outcome in stage II colonic cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37:964.
100. Ho YH, Siu SK, Buttner P, et al. The effect of obstruction and perforation on colorectal cancer disease-free survival. *World J Surg* 2010; 34:1091.
101. Petersen VC, Baxter KJ, Love SB, Shepherd NA. Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Dukes' B colon cancer. *Gut* 2002; 51:65.
102. Belt EJ, Stockmann HB, Abis GS, et al. Peri-operative bowel perforation in early stage colon cancer is associated with an adverse oncological outcome. *J Gastrointest Surg* 2012; 16:2260.
103. Honoré C, Goéré D, Souadka A, et al. Definition of patients presenting a high risk of developing peritoneal carcinomatosis after curative surgery for colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol* 2013; 20:183.
104. Saha AK, Smith KJ, Sue-Ling H, et al. Prognostic factors for survival after curative resection of Dukes' B colonic cancer. *Colorectal Dis* 2011; 13:1390.
105. Banaszkiwicz Z, Woda Ł, Tojek K, et al. Colorectal cancer with intestinal perforation - a retrospective analysis of treatment outcomes. *Contemp Oncol (Pozn)* 2014; 18:414.
106. Ghazi S, Berg E, Lindblom A, et al. Clinicopathological analysis of colorectal cancer: a comparison between emergency and elective surgical cases. *World J Surg Oncol* 2013; 11:133.
107. Vamvakas EC, Blajchman MA. Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction? *Blood*. 2001;97: 1180–1195.

108. Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD005033
109. Tartter PI. The association of perioperative blood transfusion with colorectal cancer recurrence. *Ann Surg.* 1992;216:633–638.
110. Heiss MM, Mempel W, Delanoff C, et al. Blood transfusion-modulated tumor recurrence: first results of a randomized study of autologous versus allogeneic blood transfusion in colorectal cancer surgery. *J Clin Oncol.* 1994;12:1859– 1867.
111. Wilson MJ, van Haaren M, Harlaar JJ, Park HC, Bonjer HJ, Jeekel J, Zwaginga JJ, Schipperus M, Long-term prognostic value of preoperative anemia in patients with colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis, *Surgical Oncology* (2017), doi: 10.1016/j.suronc.2017.01.005
112. Al-Refaie W.B., Parsons H.M., Markin A., Abrams J., Habermann E.B. Blood transfusion and cancer surgery outcomes: A continued reason for concern(2012) *Surgery (United States)*, 152 (3) , pp. 344-354.
113. Goubran HA, Elemetry M, Radosevich M, Seghatchian J, El-Ekiaby M, Burnouf T. Impact of Transfusion on Cancer Growth and Outcome. *Cancer Growth and Metastasis.* 2016;9:1-8. doi:10.4137/CGM.S32797.
114. Blumberg N, Agarwal MM, Chuang C. Relation between recurrence of cancer of the colon and blood transfusion. *BMJ.* 1985;290:1037–1039.
115. bushKim Y, Spolverato G, Lucas DJ, et al. Red cell transfusion triggers and postoperative outcomes after major surgery. *J Gastrointest Surg.* 2015;19:2062–2073.
116. Gleeson C, Spencer D. Blood transfusion and its benefits in palliative care. *Palliat Med.* 1995;9:307
117. Sciortino AD, Carlton DC, Axelrod A, Eng M, Zhukovsky DS, Vinciguerra V. The efficacy of administering blood transfusions at home to terminally ill cancer patients. *J Palliat Care.* 1993;9:14.
118. Goubran et al. impact of transfusion on Cancer Growth and outcome. *Cancer Growth and Metastasis* 2016;9 1–8 doi:10.4137/CGM.s32797.

119. Kormi SMA, Seghatchian J. Taming the immune system through transfusion in oncology patients. *Transfus Apheresis Sci* (2017)
120. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, y colaboradores. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer. Observation based on individual patient data from 20 898 patients on 18 randomized trial. *J Clin Oncol* 2009;27:872-877.
121. McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, et al. Colorectal lung metastases: results of surgical excision. *Ann Thorac Surg* 1992; 53:780.
122. Saito Y, Omiya H, Kohno K, et al. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognostic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124:1007.
123. Ike H, Shimada H, Ohki S, et al. Results of aggressive resection of lung metastases from colorectal carcinoma detected by intensive follow-up. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:468.
124. Rizk NP, Downey RJ. Resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 14:29.
125. Ovaska J, Järvinen H, Kujari H, et al. Follow-up of patients operated on for colorectal carcinoma. *Am J Surg* 1990; 159:593.
126. Pita-Fernández S, Alhayek-Aí M, González-Martín C, et al. Intensive follow-up strategies improve outcomes in nonmetastatic colorectal cancer patients after curative surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2015; 26:644.
127. Graham RA, Wang S, Catalano PJ, Haller DG. Postsurgical surveillance of colon cancer: preliminary cost analysis of physician examination, carcinoembryonic antigen testing, chest x-ray, and colonoscopy. *Ann Surg* 1998; 228:59.
128. Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, et al. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol* 2013; 31:4465.

129. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28:iv22.
130. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5313.
131. British Columbia Medical Association Guidelines. Followup of colorectal polyps or cancer. http://www.bcguidelines.ca/pdf/colorectal_followup.pdf (Accessed on November 26, 2013).
132. Nicholson BD, Shinkins B, Pathiraja I, et al. Blood CEA levels for detecting recurrent colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD011134.
133. Hara M, Kanemitsu Y, Hirai T, et al. Negative serum carcinoembryonic antigen has insufficient accuracy for excluding recurrence from patients with Dukes C colorectal cancer: analysis with likelihood ratio and posttest probability in a follow-up study. *Dis Colon Rectum* 2008; 51:1675.
134. Zeng Z, Cohen AM, Urmacher C. Usefulness of carcinoembryonic antigen monitoring despite normal preoperative values in node-positive colon cancer patients. *Dis Colon Rectum* 1993; 36:1063.
135. Bhattacharjya S, Aggarwal R, Davidson BR. Intensive follow-up after liver resection for colorectal liver metastases: results of combined serial tumour marker estimations and computed tomography of the chest and abdomen - a prospective study. *Br J Cancer* 2006; 95:21.
136. Park IJ, Choi GS, Lim KH, et al. Serum carcinoembryonic antigen monitoring after curative resection for colorectal cancer: clinical significance of the preoperative level. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:3087.
137. Minton JP, Hoehn JL, Gerber DM, et al. Results of a 400-patient carcinoembryonic antigen second-look colorectal cancer study. *Cancer* 1985; 55:1284.
138. McCall JL, Black RB, Rich CA, et al. The value of serum carcinoembryonic antigen in predicting recurrent disease following curative resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994; 37:875.

139. Hine KR, Dykes PW. Serum CEA testing in the post-operative surveillance of colorectal carcinoma. *Br J Cancer* 1984; 49:689.
140. Benson AB 3rd, Desch CE, Flynn PJ, et al. 2000 update of American Society of Clinical Oncology colorectal cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 2000; 18:3586.
141. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; :CD002200.
142. Treasure T, Monson K, Fiorentino F, Russell C. The CEA Second-Look Trial: a randomised controlled trial of carcinoembryonic antigen prompted reoperation for recurrent colorectal cancer. *BMJ Open* 2014; 4:e004385.
143. Mortazavi A, Shaukat A, Othman E, et al. Postoperative computed tomography scan surveillance for patients with stage II and III colorectal cancer: worthy of further study? *Am J Clin Oncol* 2005; 28:30.
144. Barillari P, Ramacciato G, Manetti G, et al. Surveillance of colorectal cancer: effectiveness of early detection of intraluminal recurrences on prognosis and survival of patients treated for cure. *Dis Colon Rectum* 1996; 39:388.
145. Juhl G, Larson GM, Mullins R, et al. Six-year results of annual colonoscopy after resection of colorectal cancer. *World J Surg* 1990; 14:255.
146. Green RJ, Metlay JP, Propert K, et al. Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of Intergroup 0089. *Ann Intern Med* 2002; 136:261.
147. Obrand DI, Gordon PH. Incidence and patterns of recurrence following curative resection for colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:15.
148. Talavera, Juan O., Rivas-Ruiz, Rodolfo, Investigación clínica X. Del juicio clínico al diseño de cohorte. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* [en línea] 2012, 50 [Fecha de consulta: 14 de agosto de 2018] Disponible en:<<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457745496009>> ISSN 0443-5117

XII.- ANEXO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio: _____

Patrocinador externo (si aplica): _____

Lugar y fecha: _____

Número de registro: _____

Justificación y objetivo del estudio: _____

Procedimientos: _____

Posibles riesgos y molestias: _____

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: _____

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: _____

Participación o no: _____

Privacidad y confidencialidad: _____

En caso de colección de material biológico (si aplica): _____

NO APLICA

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): _____

Beneficios al término del estudio: _____

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: _____

Colaboradores: _____

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS		
Nombre		
NSS:		
Edad		Años
Sexo		
Etapa clínica		
Hemoglobina al momento del diagnóstico oncológico		
Hemoglobina al momento de la primera Transfusión		
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico oncológico y la cirugía		
Tiempo transcurrido desde la primera transfusión y la Cirugía		
Comorbilidad	SI	NO
	Otra	
	DM	
	Hipertensión Arterial	
	Cáncer Meta crónico	
	Inmunosupresión	
Periodo libre de enfermedad desde la cirugía		
Periodo libre de enfermedad		
Muerte	SI	NO
Muerte por enfermedad	SI	NO
Recurrencia	si	No
Tiempo de recurrencia		
Tipo de recurrencia	Locla	
	Regional	
	distancia	
Cirujano		
Anestesiólogo		
Re intervención Quirúrgica	SI	NO
Número de Re intervenciones		
Invasión linfovascular	Si	NO
Invasión perineural	Si	No
Ganglios con metástasis	Si	No
Numero de ganglios examinados		
Numero de ganglios Con metástasis		
Indicación de trasfusión		
Tumor "T"		
Lateralidad del Tumor		
Procedimiento quirúrgico electivo Realizado		
Se realiza anastomosis en la primera cirugía	SI	NO
Se realiza Estoma en la Primera cirugía	SI	NO
Motivo de estoma		
Complicación Posququirurgica	SI	NO
Transfusión peri operatoria	SI Numero de U:	NO
Trasfusión Pre quirúrgica	SI	NO
	Cuantos	
Transfusión trasquirurgica	SI	NO
	Cuantos :	
ECOG:	ASA:	GOLDMAN:

Talavera JO et al. Del juicio clínico al diseño de cohorte

Cuadro I | Características del diseño de cohorte

Diseño	Exp/Obs	Long/Trans	Prol/Retrol	Comp/Desc	Medición
Cohorte	Observacional	Longitudinal	Prol/Retrol/Rp	Comparativo	Incidenia

El enfoque metodológico considera cuatro características: 1. La imposición o no de la maniobra con fines de investigación: estudio experimntal (Exp) u Observacional (Obs), respectivamente. 2. Seguimiento (Long) o no (Trans) del paciente a lo largo del tiempo. 3. Direccionalidad en la obtención de la información: prolectivo (Prol), retrolectivo (Retrol) y retroprolectivo (Rp). 4. La búsqueda o no de asociación de dos o más variables: comparativo (Comp) y descriptivo (Desc), respectivamente. La medición de la ocurrencia del desenlace (Medición), ya sea a través de incidencia, prevalencia o simplemente la proporción caso-control