



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL ONCOLOGIA”
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



TITULO:

““ FACTORES PRONÓSTICO ASOCIADOS A PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD Y SOBREVIDA EN CANCER DE COLON ETAPA III”

TESIS QUE PRESENTA

DRA DANIELA GARCÍA SOLÍS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLOGICA

TUTOR

DRA. MARIA DE LOURDES RAMIREZ RAMIREZ

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE COLON Y RECTO

HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR FELIX ODILON QUIJANO CASTRO

JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN DE LA SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

DR. SAUL RODRIGUEZ RAMIREZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA

ONCOLOGICA

UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SXXI

DRA. MARIA DE LOURDES RAMIREZ RAMIREZ

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE COLON Y RECTO

UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SXXI

INVESTIGADOR RESPONDABLE (TUTOR PRINCIPAL):

- Nombre : Dra. María de Lourdes Ramírez Ramírez
- Lugar de trabajo : Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Correo electrónico :dulcecandy_lu@hotmail.com, malulys@hotmail.com
- Lugar de trabajo : Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI.,
Medico adscrito a servicio colon y recto
- Nivel académico : subespecialidad cirugía oncológica
- Teléfono : 56276900 ext 22698

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES.

DATOS DEL ALUMNO

- Nombre : Dra Daniela García Solís
- Lugar de trabajo : Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Universidad : Universidad Nacional Autónoma de México
- Facultad : Facultad de medicina. Ciudad Universitaria.
- Correo electrónico: danygarso23@gmail.com
- Especialidad : Cirugía Oncológica
- Teléfono: 5531159253
- Para obtener grado de : Cirugía oncológica

DATOS DE LA TESIS:

Título :“ *FACTORES PRONÓSTICO ASOCIADOS A PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD Y SOBREVIDA EN CANCER DE COLON ETAPA III*”
”

- Número de páginas: 64 páginas
- Año: 2021
- Número de registro: R-2020-3602-017



"Dictamen de Enmienda Aprobada"

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD No. 3602
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA: Lunes, 02 de agosto de 2021

Mtra. MARIA DE LOURDES RAMIREZ RAMIREZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que la enmienda al protocolo de investigación en salud con título "" FACTORES PRONÓSTICO ASOCIADOS A PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD Y SOBREVIDA EN CANCER DE COLON ETAPA 111" y número de registro institucional: R-2020-3602-017 que consiste en:

Modificar Metodología

que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 ENMIENDA APROBADA

ATENTAMENTE

Mtro.


Rafael Me
del COMITÉ LOCAL D

Rafael Me Presidente de OMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD No. 3602

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INDICE

	Pagina
1. Resumen	7
2. Introducción	8
3. Justificación	21
4. Planteamiento del problema	22
5. Objetivos	22
6. Hipótesis	23
7. Material y métodos	23
8. Aspectos éticos	33
9. Recursos humanos , físicos y financieros	34
10.Resultados	35
11.Discusión	43
12.Conclusiones	47
13.Cronograma de actividades	48
14.Bibliografía	50
15.Anexos	56

RESUMEN.

“ FACTORES PRONÓSTICO ASOCIADOS A PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD Y SOBREVIDA EN CANCER DE COLON ETAPA III”

”

El cáncer colorrectal es la tercera causa más común de cáncer y segunda en mortalidad a nivel mundial, representando 1.2 millones de casos nuevos y cerca de 600,000 muertes. Al igual que muchas neoplasias de origen epitelial, en el cáncer colorrectal existen factores pronósticos que modifican la conducta y evolución natural de la enfermedad; cada vez existe más evidencia que la respuesta inflamatoria sistémica juega un papel importante como predictor de progresión de la enfermedad así como periodo libre de enfermedad y sobrevida global. Se estima que las complicaciones postquirúrgicas y sepsis tienen un efecto adverso en cuanto a periodo libre de enfermedad y sobrevida global de un 13 a 31 % y un 18 a un 45 % respectivamente.

Objetivo. Investigar los factores pronósticos asociados a periodo libre de enfermedad y sobrevida en pacientes con cáncer de colon etapa III

Material y métodos: Estudio cohorte longitudinal, observacional, retrospectivo. Pacientes con cáncer de colon tratados en el servicio de colon y recto de enero del 2015 a diciembre del 2019 del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. En este análisis se incluyó etapa clínica III, parámetros bioquímicos como hemoglobina, albúmina, antígeno carcinoembrionario, tipo de cirugía, sangrado transoperatorio, tiempo quirúrgico, transfusión perioperatoria complicaciones postquirúrgicas de acuerdo a escala de Clavien-Dindo, reporte de patología: características histológicas como invasión linfovascular, perineural, número de ganglios positivos, ruptura capsular, números de ganglios disecados, tratamiento adyuvante, semanas para inicio de la QT. Se evaluó el periodo libre de enfermedad y sobrevida global a 5 años.

Resultados: Se estudiaron a 72 pacientes con una media de 62.7 años, con un porcentaje mayor (56.9%) del sexo femenino, el colon derecho es la localización más frecuente de cáncer de colon derecho, con un porcentaje de obstrucción del 70%. El tiempo quirúrgico promedio fue de 4 hrs con una DE +/- 1 hora, el sangrado

transoperatorio fue de 300 ml., la mayoría de los pacientes fueron EC IIIb. La QT fue una variable para recurrencia; la recurrencia global fue de 29.2% y la sobrevida de 75%

Conclusiones: Los factores histológicos como el T y N son factores de sobrevida y recurrencia independientes. El retardo en la quimioterapia fue un factor para el periodo libre de enfermedad, las complicaciones quirúrgicas no fueron un factor para la recurrencia. Un periodo libre de enfermedad se asocia a la sobrevida,

INTRODUCCIÓN.

Marco teórico

“FACTORES PRONÓSTICO ASOCIADOS A PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD Y SOBREVIDA EN CANCER DE COLON ETAPA III”

Se ha tratado de demostrar que las complicaciones postquirúrgicas y sepsis abdominal supone una situación compleja y desafiante para todos los que ejercemos la práctica quirúrgica. En 1992 en Suiza se propuso una clasificación para estadificar las complicaciones quirúrgicas basadas en 4 niveles de severidad basadas en tratamientos dirigidos. Esta clasificación carecía de enfoque de riesgo de vida y complicaciones limitantes permanentes por lo cual en 2004 se publicó una actualización de dicha clasificación con la participación de 144 cirujanos de 10 diferentes centros en la cual se realizó una cohorte prospectiva de 1988a 1997 incluyendo a 6336 pacientes. En esta clasificación resultó simple en un 92%, reproducible en 91%, lógica en 92% de los casos y comprensiva en un 89%. Siendo esta clasificación una herramienta útil y reproducible para la práctica quirúrgica a nivel mundial. La escala de Clavien-Dindo se divide en 5 grados, grado I: cualquier desviación del postquirúrgico normal sin necesidad de tratamiento farmacológico, endoscópico o intervencionista, grado II: necesidad de tratamientos farmacológicos, transfusión de hemoderivados, nutrición parenteral, para fines de nuestro estudio incluiremos a grado III y IV. El grado III requiere manejo quirúrgico ,endoscópico o intervencionista y se subdivide de acuerdo si se

requiere anestesia general o no en a y b. El grado IV: complicación que pone en peligro la vida, manejo en unidad de cuidados intensivos y se subdivide en a si es disfunción de un órgano y b si es múltiple y finalmente el grado V es la muerte del paciente. (1, 2)

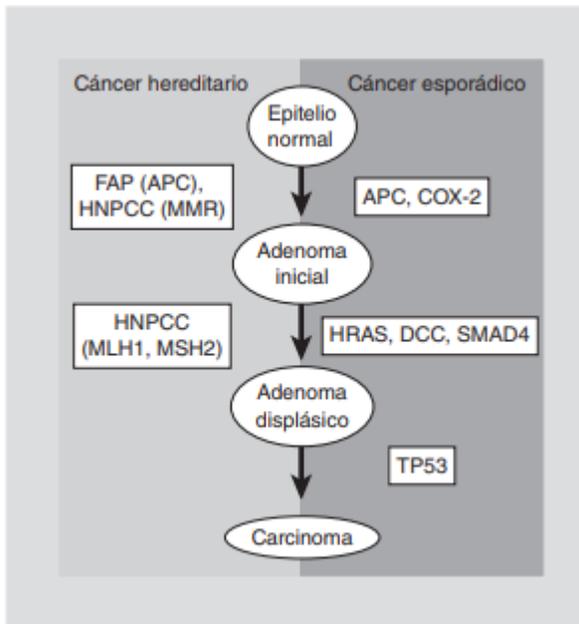
El cáncer colorrectal a nivel mundial es una de las entidades neoplásicas más importantes y afecta tanto a países desarrollados como subdesarrollados. Representa la tercera causa más común de cáncer y segunda de mortalidad a nivel mundial, representando 1.2 millones de casos nuevos y cerca de 600,000 muertes. La incidencia es baja en menores de 50 años pero se incrementa significativamente con la edad. La media de edad al diagnóstico es de 70 años en países desarrollados. (3,4)

En México, en 2002 se registraron un total de 108,064 casos nuevos con diagnóstico histopatológico de cáncer; del total de casos nuevos, 3,791 (3.5%) correspondieron a cáncer de colon (2.3%) y cáncer de recto (1.2%), situación que motivó que esta neoplasia se ubique dentro de las primeras 10 causas de morbilidad por neoplasias malignas. De los casos nuevos de Cáncer de colon y recto existe un relación directamente proporcional con la edad; casi la mitad de los casos nuevos se presentan en la población de 60 y más años de edad. En 1985 el cáncer de colon produjo 1,004 defunciones en ambos sexos. En 2002, el número de casos registrados fue un poco más del doble (2,178 defunciones), situación que da como resultado una tendencia ascendente. Del total de defunciones registradas para el 2002 (58,612), el 4.48% (2,602) correspondieron a cáncer de colon (2,178) y a cáncer de recto (424), lo que representó una tasa de 2.1 y 0.4 por 100,000 habitantes, respectivamente. (5,6,7)

Patogénesis

Se reconoce la progresión del adenoma al carcinoma pero también existen otras vías de la carcinogénesis. Los 2 mecanismos más estudiados son la inestabilidad del microsatélite e inestabilidad genética. Hasta el 80% del cáncer colorrectal es esporádico y esta se caracteriza principalmente por las pérdidas alélicas del brazo corto del cromosoma 17 y cromosoma 8. Estas pérdidas alélicas están asociadas con mutaciones en los genes TP53, APC, SMAD2 y SMAD 4.

En 1990, Fearon y Vogelstein, propusieron un modelo genético de tumorigénesis como proceso secuencial, llamado secuencia adenoma-carcinoma, que propone que la acumulación de mutaciones germinales y somáticas condiciona las características del tumor. (8)



Patrón de diseminación

El cáncer de colon presentará metástasis ganglionares regionales al momento del diagnóstico de un 40 a 70% de los casos y van a debutar con metástasis distantes de un 20 a un 30% de los casos; siendo lo más común en hígado en un 40%, cavidad peritoneal en un 30% y pulmón hasta en un 30%. (8,9)

Factores pronósticos

Al igual que muchas neoplasias de origen epitelial, en el cáncer colorectal existen factores pronósticos que modifican la conducta y evolución natural de la enfermedad, los más estudiados toman en cuenta el TNM que es la profundidad de invasión de pared del colon, metástasis ganglionares, presencia de perforación, obstrucción o sangrado

de forma preoperatoria, margen quirúrgico, resección ganglionar menor a 12, diferenciación tumoral y metástasis distantes. (10)

Dentro de los factores histopatológicos encontramos el grado de diferenciación el cual desde 1999 se estableció como un parámetro en el cual se divide en grado 1 bien diferenciado, grado 2 moderadamente diferenciado, grado 3 pobremente diferenciado. Los otros factores histopatológicos incluyen la invasión linfovascular la cual en un estudio realizado por Stranberg en 2002 demostró que los pacientes que presentaban esta característica presentaban una peor sobrevida global a 5 años, así como mayor riesgo de metástasis hepáticas. La invasión perineural se encuentra hasta en un 33% de los casos de cáncer colorrectal, Krasna y colaboradores en un estudio Danés que incluyeron a 468 pacientes demostraron que la presencia de metástasis se presentó en un 72.7% de los pacientes con invasión peri neural en comparación con un 27% con los pacientes que no presentan esta característica, así mismo se vio que la sobrevida global a 5 años para los pacientes con invasión perineural fue de un 27% contra un 78% de los pacientes que no presentaron esta característica. (11,12,13)

Un factor de mal pronóstico que se ha estado estableciendo en los últimos años es el retraso en el tratamiento de quimioterapia adyuvante, esto puede ser por varios factores propios del paciente como lo son complicaciones quirúrgicas incluidas cirugía de urgencias, fuga de anastomosis y sepsis, otros factores incluyen el retraso en el envío a centros integrales de atención. Bos y colaboradores en 2015 evaluaron a 6620 pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de colon etapa III de los cuales el 14% de los pacientes recibieron el tratamiento 8 semanas posterior al evento quirúrgico teniendo como resultados que los pacientes recibían el tratamiento en las primeras 4 semanas tenían sobrevida de 75%, 5-6 semanas 76%, 7-8 semanas 72 %, 9-10 semanas 64%, 11-12 semanas 61%,13-16 semanas 54% siendo estadísticamente significativo la reducción en sobrevida a partir de las 8 semanas concluyendo que el tiempo ideal para el inicio de la quimioterapia adyuvante en cáncer de colon etapa III es durante estas primeras 8 semanas.(14,15)

Yancik indico que, si bien el estadio tumoral al momento del diagnóstico es un factor fundamental para pronosticar la evolución, la existencia de enfermedades concomitantes ocasiona paralelamente complejidad al tratamiento del cáncer y afectan la sobrevida del paciente, siendo la obstrucción intestinal un factor a tomar en cuenta. En otro estudio se encontró que los pacientes con cáncer colorrectal y con edad mayor de 75 años tienen más alta incidencia de tumores oclusivos o subocclusivos (32%) y la mortalidad postoperatoria encontrada para pacientes menores de 41 años es del 2%, entre 41 y 75 años es del 5% y en mayores de 75 años, es del 11%. En la sobrevida, si bien dichos autores encuentran que ésta es mayor en el grupo etario comprendido entre los 41 y 75 años en comparación con aquellos pacientes con edad menor de 41 y más de 75 años (75% vs 67% respectivamente), las diferencias no son estadísticamente significativas.(16,17)

Pese a los avances técnicos en las cirugías con la descripción de la escisión mesocolónica, la recurrencia local de esta neoplasia todavía ocurre de un 5 a un 10% de los casos, por lo cual la importancia de establecer factores pronósticos es una realidad. Los procedimientos quirúrgicos en la cirugía colorrectal son altamente invasivos y se pueden presentar complicaciones severas que produzcan respuesta inflamatoria severa, siendo de preocupación inmediata, pero sin darle un valor pronóstico en la sobrevida a largo plazo, por lo cual; diversos autores se han dado a la tarea de investigar y de demostrar la respuesta inflamatoria como un factor pronóstico. (18)

Además de los factores pronósticos previamente descritos, cada vez existe más evidencia que la respuesta inflamatoria sistémica juega un papel importante como predictor de progresión de la enfermedad, así como periodo libre de enfermedad y sobrevida global en paciente con cáncer colorrectal sometidos a cirugía. La influencia de la respuesta inflamatoria secundaria a complicaciones postquirúrgicas también es un papel que se ha estudiado en varios tipos de cáncer incluyendo el cáncer colorrectal, diversos autores han determinado un peor pronóstico en cuanto a periodo libre de enfermedad y sobrevida global de un 13 a 31% y un 18 a un 45% respectivamente. (19,20)

En una revisión sistemática y metaanálisis donde incluyeron a 21,902 pacientes encontraron que la fuga de anastomosis se asocia a mayor recurrencia local y peor sobrevida global con un OR 2.05 con CI 2.51-2.8 y OR 1.75 con CI 1.47-2.1 respectivamente .La fuga de anastomosis ocurre en aproximadamente un 2-17 % de los casos, desencadenando en diversos mecanismos de respuesta inflamatoria sistémica; entre lo que destaca la sobreexpresión de IL1, IL6 factor de necrosis tumoral alfa, ciclooxigenasa 2, matriz de metaloproteasas, factor nuclear kappa b y factor de crecimiento endotelial, todos ellos conocidos como promotores de proliferación tumoral ,progresión, metástasis y resistencia a tratamientos sistémicos (20,21)

Aunado a esto pese a que las transfusiones de hemoderivados en ocasiones son indispensables en condiciones donde el sangrado amenaza la vida, también se ha demostrado que las transfusiones de hemoderivados representan un peor pronóstico oncológicos en estos pacientes, esto teniendo en cuenta que al presentar transfusión perioperatoria nos dice que se trata de un cuadro que presenta con mayor deterioro de pacientes, así como generalmente un comportamiento más agresivo. (22,23)

Joris J.Harlarr y colaboradores en un estudio multicéntrico en el cual se incluyeron a 475 pacientes se evaluaron si la transfusión sanguínea perioperatoria representaba un factor de riesgo independiente en sobrevida en pacientes con cáncer colorrectal . Ellos evaluaron que la sobrevida global a 20 años fue menor 21 % en comparación con un 28% de los pacientes que se transfundieron perioperatoriamente contra los que no, así mismo; la sobrevida a 10 años fue de un 48 % y un 60% respectivamente tendiendo peso estadístico, esto dando pie a otros estudios que también evalúan la transfusión sanguínea como un factor independiente. (23)

El Antígeno carcinoembrionario es una glucoproteína de superficie compuesta en 50-75% por carbohidratos y el resto por proteínas; tiene un peso molecular con rangos entre 180 kDa y 370 kDa localizado en el cromosoma 19q13.2. Se expresa en los tejidos de adultos sanos así como durante el desarrollo fetal, siendo su principal origen el colon. Otros sitios donde se ha encontrado expresión del ACE son las células del estómago, células epiteliales escamosas de la lengua, esófago y cérvix, el epitelio

secretor y las células epiteliales de la próstata. La elevación del ACE en pacientes con CCR no se debe a una mayor producción, sino que en las células malignas el ACE se encuentra distribuido en toda la superficie celular por la pérdida de su polaridad y al desprenderse se libera directamente al torrente sanguíneo, detectando así cifras superiores a las normales. En general se acepta que, a mayor nivel de ACE preoperatorio, el paciente tendrá un estadio anatomopatológico más avanzado, aunque no existen puntos de corte que correlacionen generalmente utilizando niveles superiores a 5 ng/ml. Los valores altos de ACE se asocian con menor supervivencia en pacientes con CCR. (24,25)

Estadificación

La estadificación del carcinoma colorrectal es imprescindible para establecer tratamiento y pronóstico. Utilizado actualmente es el TNN de la AJCC 8va edición 2017, por lo que involucra a este trabajo se puede resumir con lesión independientemente de la extensión tumoral que presenta ganglios positivos sin metástasis a distancia y se subdivide en etapas IIIa, IIIb y IIIc, con definición extensa en anexos.(26,27)

Principios de tratamiento

El principal abordaje de tratamiento en el cáncer de colon etapa III es quirúrgico como se habla en el documento existen factores pronósticos tanto quirúrgicos como propios del paciente y las características de la neoplasia. Se debe realizar una resección mesocolónica completa para aumentar el número de cosecha ganglionar así como para garantizar la resección completa, esto traduciendo en un aumento en supervivencia global a 5 años de un 15% de acuerdo a los estudios realizados por Nicholas P. West y colaboradores en el 2010.(28,29)

Quimioterapia

En el contexto de cáncer de colon la quimioterapia juega un papel principalmente adyuvante en todas las etapas III y en algunas etapas II que tengan mal pronóstico, a diferencia del cáncer de recto a quimioterapia neoadyuvante se prefiere para pacientes con etapas avanzadas o con tumores con infiltración a estructuras u órganos adyacentes. En el tratamiento adyuvante del cáncer de colon etapa III, se han realizado estudios acerca de si el tiempo que transcurre de la cirugía al inicio de la quimioterapia y si este influye en el periodo libre de enfermedad y sobrevida, llegando a la conclusión que es un factor pronóstico. (30,31)

En un estudio McSorley y colaboradores en el 2016 evaluaron a 377 pacientes con cáncer colorrectal y evaluaron la respuesta inflamatoria sistémica mediante el uso de proteína C reactiva y la escala de Clavien-Dindo con el objetivo de identificar e impacto que tienen las complicaciones y la respuesta inflamatoria sistémica en la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global, sus resultados fueron que un índice de complicaciones de 3-4 se asocia a un periodo libre de enfermedad menor con un intervalo HR de 1.66 y un CI de 1.13-2.43, así como los niveles de proteína C reactiva al cuarto día postquirúrgico mayor a 150mg/L con un HR 2.53 y un CI 1.43 -4.48. Por otro lado el grado de complicaciones no demostró resultados estadísticamente significativos en la sobrevida global lo cual si se reprodujo con los niveles de proteína c reactiva mayor a 150mg/L al cuarto día postoperatorio con un HR 2.02 con un CI 1.27-3.20, concluyendo que el grado de respuesta inflamatoria sistémica es un factor independiente del grado de complicaciones y el TNM. (32)

Una de las mayores preocupaciones de las neoplasias en general consiste en determinar de manera oportuna y correcta los factores pronósticos y si estos pueden ser modificados para mejores resultados. Uno de los puntos más importantes de esta investigación engloba a la respuesta inflamatoria sistémica. Previamente con diversos estudios se ha tomado la importancia que tiene la respuesta inflamatoria en la diseminación del cáncer colorrectal esto por diversos mediadores de inflamación como lo son factores de necrosis tumoral, interleucinas, citosinas entre otras, lo cual es una predisposición para tener un periodo libre más corto, independientemente de la etapa clínica y los otros factores pronósticos previamente descritos. Teniendo una forma de evaluar la respuesta inflamatoria mediante mediciones de leucocitos pre y

postquirúrgicos, así como los niveles de proteína C reactiva. Tratando de establecer estos como un factor pronóstico de respuesta inflamatoria para el cáncer colorrectal. (32,33)

Se han estudiado diversos tipos celulares asociadas a la respuesta inflamatoria sistémica en esta neoplasia, en un estudio de indonesia en el 2013 se analizaron a 117 muestras de pacientes con cáncer colorrectal y se utilizó el Klintrup–Mañkinen (K–M) score de inflamación peritumoral en donde 0 es no incremento de células inflamatorias, 1 incremento moderado, 2 infiltrado en banda y destrucción de los islotes de cáncer y 3 reacción inflamatoria prominente siendo grado 0-1 bajo grado, 2 y 3 alto grado. Se evaluó el grado de respuesta inflamatoria que tenían estos pacientes y se identificó que niveles altos de CD3, CD83, Fox P3 y neutrófilos aumentaban el riesgo de recurrencia en comparación del grupo de bajo grado lo que le da un peso aún más importante en la respuesta inflamatoria sistémica. (34)

Desde el año 1935 en que Rous y Bear describieron la progresión a carcinomas de los papilomas inducidos por virus en conejos. Desde entonces se ha estudiado en diversas patologías incluyendo el cáncer colorrectal, Vogelstein y colaboradores en 1988 describieron el modelo de adenoma carcinoma, de ahí varios factores se han estudiado. El que concierne a nuestro estudio es la inflamación. Múltiples citosinas pro inflamatorias se han asociado entre ellas la interleucina 6 parece tener un papel muy importante. La interleucina 6 fue descrita en 1986 la cual es producida por varios tipos celulares incluidos monocitos, macrófagos, fibroblastos, queratinocitos, células endotelial, células b y t así como algunas células tumorales. La interleucina 6 se une a su ligando receptor de membrana producen dos tipos de señalización: señalización clásica que es únicamente en las células que expresan receptor de membrana IL6 alfa y glicoproteína 130, hepatocitos y algunos leucocitos. Por otro lado, se encuentra la señalización trans que depende de la metaloproteína ADAM17 en células que no expresen mL-6R o gp130. Todo esto traduciendo en sobrevida de las células tumorales, proliferación celular, angiogénesis, metástasis, adhesión celular e inflamación. En la actualidad la interleucina 6 se conoce como un importante promotor tumorales en varios tipos de cáncer incluyendo glioma, linfoma, melanoma, mama, ovario, páncreas, próstata, renal y por su puesto cáncer colorrectal. (35)

Los neutrófilos representan los leucocitos predominantes en la circulación representando del 50 al 70% del total. Desde de la década de los 80 se ha estudiado sobre su papel en asociación al cáncer. Es bien conocido que los neutrófilos tienen un papel bien establecido en la defensa del organismo ya que realizan fagocitosis y matan microorganismos invasores, además de liberar citosinas (factor de necrosis tumoral, interleucinas, interferones). Algunas citosinas liberadas por los neutrófilos pudieran tener un papel importante en el desarrollo de cáncer y estos con peor pronóstico, existe liberación de factores de crecimiento endotelial, células mieloides derivadas granulocíticas supresoras, interleucinas entre otras. Además, existe una modificación al microambiente celular que propicia el crecimiento tumoral. (36)

Papel de las complicaciones postquirúrgicas

Se estima que en centros de referencia se presenten complicaciones postquirúrgicas en aproximadamente un 20 % de los pacientes sometidos a cirugía curativa de cáncer colorrectal. Excluyendo las complicaciones metabólicas en las que englobamos las complicaciones respiratorias, cardiovasculares, genitourinarias encontramos a las complicaciones propias de la cirugía en las cuales podemos hacer referencia a las fugas de anastomosis, absceso residuales, dehiscencias de heridas, sangrados, lesiones a órganos otros órganos en las cuales diversos autores han tratado de demostrar su impacto en el pronóstico específicamente en el cáncer colorrectal, en las cuales si se ha demostrado que estas tienen un impacto oncológico adverso esto asociándolo a otros factores como son la edad la etapa clínica avanzada y el número de comorbilidades. De ahí que surgen varios estudios que están tratando de demostrar que las complicaciones postquirúrgicas en cáncer colorrectal son un factor pronóstico adverso. (36,37)

Uno de estos estudios evaluó factores de riesgo de complicaciones sobre todo en cuanto a la edad y dividió a 2 grupos uno con 235 pacientes mayores de 65 años y otro de 211 pacientes menores de 65 años con cáncer de colon. En este estudio demostraron que el grupo de mayores de 65 años presentaron mayor porcentaje de

complicaciones infecciosas locales de igual manera presentaron más complicaciones metabólicas incluidas cardiovasculares, renales y respiratorias (de un 4.7% en comparación a 10.6%). Como resultado a esto los pacientes menores de 65 años presentaron mayor sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en comparación de los de mayor edad que presentaron complicaciones. (38)

Cada vez resulta más importante el papel de las complicaciones postquirúrgicas no solo para el pronóstico a corto plazo si no a largo plazo. Se define como complicaciones postquirúrgicas a cualquier desviación de lo normal del curso postoperatorio. Se han descrito varios estudios en los cuales las complicaciones severas tienen un impacto pronóstico en el cáncer colorrectal. Además de los leucocitos, se ha visto la utilidad de la PCR como marcador de respuesta inflamatoria en la cual niveles superiores de 190 mg/L en el primer días postquirúrgico, 170 mg/l en el segundo día, 145 en el 4 día se puede asociar a complicaciones infecciosas. En otras series se tiene como punto de corte niveles superiores a 150 mg/L. Los mecanismos exactos de la relación entre el peor pronóstico y la respuesta inflamatoria están en estudio y se piensa que la activación de la respuesta inflamatoria sistémica puede suprimir la inmunidad citotóxica y promover la progresión tumoral.

(39)

Además, existe el score pronóstico de Glasgow en el cual combina elevación de PCRE por arriba de 1mg/dl e hipoalbuminemia y se clasifica como Glasgow 0 cuando se tienen niveles normales de estos, Glasgow 1 anormalidad en uno de estos y Glasgow de 2 cuando hay anormalidad en ambos y en diversos estudios incluyendo una grado 2 tanto previo a la cirugía como posterior incrementa el riesgo de complicaciones postquirúrgicas. Otro parámetro que se estudia es la relación neutrófilo linfocito y se calcula en sangre dividiendo los neutrófilos totales entre los linfocitos totales un rango alto es superior a 2.5 mientras un rango bajo es inferior a 2.5. (40)

Los neutrófilos juegan un papel clave en la progresión tumoral, produciendo diversos ligandos que inducen el crecimiento tumoral y la invasión, promoviendo además el incremento de la vascularidad del tumor al liberar citosinas proangiogénicas y otros

factores de crecimiento. La principal causa de recurrencia posterior a una posible cirugía curativa se debe a las micrometástasis, las cuales ante una continua respuesta inflamatoria sistémica crea un ambiente favorable para el crecimiento de las mismas, unos niveles elevados de neutrófilos posterior a la cirugía están considerado como un factor de riesgo para recurrencia temprano, por otro lado los linfocitos juegan un papel en la respuesta inmune antitumoral, por lo que un decremento en los niveles de linfocitos también se considera un factor de riesgo para recurrencia. Tomando en cuenta estos factores, los niveles elevados de neutrófilos con niveles bajos de linfocitos también se consideran un factor importante para la recurrencia del cáncer colorrectal. (41,42)

El mecanismo de la persistente activación de la respuesta inflamatoria sistémica aun no está claro, en diversos estudios se correlaciona la pérdida sanguínea durante la cirugía como un factor asociado a elevación de neutrófilos, esto sugiere que los niveles elevados de neutrófilos se relacionan a mayor estrés quirúrgico, sin embargo el sangrado masivo y el tiempo quirúrgico no son los únicos factores como es el tiempo transcurrido en el diagnóstico, el empleo de agentes citotóxicos o cuadros infecciosos previos sin llegar a ser concluyentes. En un estudio del 2015 se evaluaron 254 pacientes sometidos a cirugía curativa para cáncer colorrectal etapa clínica II y III en la cual además de los factores pronósticos ya descritos se utilizó la relación neutrófilo linfocitos y el Score pronóstico de Glasgow y se evaluaron 2 semanas previas a la cirugía y en la primer visita posterior al egreso hospitalario en promedio 29 días y se demostró que una relación neutrófilo linfocítica de alto grado es un factor pronóstico independiente para complicaciones y para pronóstico. (42)

En un estudio fase III del 2017 en el cual se incluyeron a 5530 pacientes en un periodo del 2005 a 2007 incluyeron a pacientes con cáncer colon etapa clínica IIb/III en donde dividieron a los pacientes en 2 grupos quienes no presentaron complicaciones y quienes si las presentaron el objetivo era identificar si los pacientes con complicaciones presentan peor pronóstico en sobrevida global y periodo libre de enfermedad. El 70 % de los pacientes enlistados fueron de cáncer de colon se presentaron complicaciones en un 15.6%. Los pacientes que presentaron complicaciones postquirúrgicas presentaron una sobrevida global de 68.9% y periodo libre de enfermedad de 74.8% a

5 años en comparación del grupo que no presento complicaciones postquirúrgicas quienes presentaron una sobrevida global de 75.8% y periodo libre de enfermedad de 82.2% siendo estadísticamente significativos en ambos grupos. (43)

Con la finalidad de disminuir los riesgos de complicaciones postquirúrgicas se han evaluado factores asociados a las complicaciones con el objetivo de disminuir estas y que se vea afectado pronóstico independiente de la enfermedad. Se pueden dividir en factores no influenciados e influenciados. Entre los factores no influenciados que más influyen son edad mayor a 70 años, evaluación de riesgo ASA superior a III, si se trata de cirugía de urgencia, antecedente de adherencias por cirugía previa, pérdida de peso mayor a 10 del peso total, hematocrito menor a 30 %, albumina sérica menor a 3.5 mg/dl y creatinina mayor a 1.4. Por otro lado, los factores influenciados son la obesidad con un índice de masa corporal superior a 25, desnutrición, la ausencia de preparación intestinal, la experiencia del cirujano y la anemia preoperatoria. (44 ,42)

Como se puede observar las complicaciones postquirúrgicas y la respuesta inflamatoria sistémica representa un factor pronóstico y tienen una relación, influyen diversos factores entre los que incluyen las citocinas pro inflamatorias, factores de crecimiento endotelial entre otros favoreciendo un ambiente óptimo para el crecimiento tumoral. Cabe señalar que, pese a las estrategias para disminuir las complicaciones postquirúrgicas y la respuesta inflamatoria, resulta muy complejo ya que los pacientes con cáncer en general en gran medida se encuentran en un estado de respuesta inflamatoria crónica. (45)

El objetivo de este estudio es identificar cuáles son los factores pronósticos en cáncer de colon etapa III, así como encontrar la relación entre la sepsis y periodo libre de enfermedad, recurrencia y sobrevida, el cual hasta el momento aun no está completamente establecido.

JUSTIFICACIÓN.

El cáncer colorrectal es un problema de salud pública a nivel mundial, mismo que se ve reflejado en nuestro hospital, por tal motivo; en el servicio de colon y recto del hospital de oncología CMN SXXI, se realizan un gran número de cirugía para tratar el cáncer de colon, sin embargo; aun no se ha establecido si las complicaciones postquirúrgicas y la sepsis o algún otro factor pronóstico tiene asociación en el mal pronóstico oncológico de estos pacientes.

De acuerdo a la literatura global, hay varios factores de mal pronóstico, pero en ninguno hace referencia específicamente a pacientes con etapa III de colon que son 2 tercios de los pacientes tratados en el hospital de oncología por cáncer de colon, lo cual conlleva a grandes gastos en recursos para tratar recurrencias y persistencias de la enfermedad. Desconocemos si hay algún factor por si solo que le dé un factor pronóstico independiente de todos, las complicaciones postquirúrgicas en el cáncer colorrectal se presentan en aproximadamente un 20 % de los casos. La dehiscencia de anastomosis en cirugía colorrectal va de un 0.5% a un 10 % aproximadamente, en el hospital de oncología del CMN siglo XXI de acuerdo con el periodo revisado; varia de un 0.5 al 5% y del 2011 a la actualidad incrementó hasta en un 45% de acuerdo a una tesis reportada en el servicio. Dada la asociación de sepsis en sus diferentes modalidades, de acuerdo con Clavien-Dindo la clasificación III y IV son las que pueden tener un impacto en el curso de la enfermedad, en nuestro hospital no existe ningún estudio que sugiera o lo corrobore. El retraso en el inicio de la quimioterapia adyuvante por complicación o por otros motivos o el no recibirla impacta en el pronóstico, por tal motivo se decide llevar a cabo este protocolo para identificar las características de los pacientes con cáncer de colon etapa III.

Se espera que con los resultados de este proyecto se pueda tener mayor cuidado en la selección de pacientes y en los cuidados trans y postquirúrgicos para disminuir el índice de recurrencia y no incrementar en el retraso al tratamiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Ya que este es un centro de referencia nacional para el cáncer colorrectal el pensamos que hay varios factores que están implicados en la recurrencia a corto y largo plazo. De igual manera pensamos que se pueden identificar factores modificables para evitar que se presente recurrencia y modifique de antemano el periodo libre de enfermedad e impacte en la sobrevida global, por lo tanto, mejorando el pronóstico. En pacientes con etapa III no hay nada descrito y en nuestro servicio no se han realizado estos estudios, por lo cual es importante conocer todo factor que influye en el periodo libre de enfermedad y sobrevida. Hemos tomado poco en cuenta la quimioterapia y desconocemos si el retraso del inicio o no recibirla influyen negativamente en el pronóstico.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son los factores pronóstico que influyen en la recurrencia, periodo libre de enfermedad y sobrevida de pacientes con cáncer de colon Etapa III?

OBJETIVO.

GENERAL.

Evaluar los factores pronósticos asociados a periodo libre de enfermedad y sobrevida en pacientes con cáncer de colon etapa III

ESPECÍFICOS.

1. Determinar el número de pacientes operados en el servicio por cáncer de colon en un periodo de 5 años
2. Determinar el número de pacientes con etapa III
3. Evaluar y describir todos los factores de mal pronóstico en pacientes con etapa III

4. Evaluar el número de complicaciones en base a la escala de Clavien-Dindo y evaluar si ésta tiene un impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad
5. Evaluar de acuerdo con la subdivisión de cáncer de colon etapa III, los factores pronóstico que influyen en el periodo libre de enfermedad.
6. Realizar un análisis de asociación de factores de mal pronóstico y variables confusoras con recurrencia, periodo libre de enfermedad y sobrevida.
7. Medir la sobrevida en relación con las diferentes variables analizadas
8. Evaluar la recurrencia local, regional y sistémica o mixta de acuerdo con los factores pronósticos y subgrupo de la etapa III de cáncer de colon.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Por ser un estudio retrospectivo observacional, no se requiere de una hipótesis

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se trata de una cohorte retrospectiva, longitudinal, observacional en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de enero 2015 a diciembre del 2019

Los criterios de inclusión son:

- Pacientes de ambos géneros
- 17 a 80 años
- Con cáncer de colon etapa III
- Sometidos a cirugía electiva y de urgencia
- Operados en el servicio de colon y recto
- Adenocarcinoma corroborado por histopatología.

Los criterios de exclusión son:

- Pacientes con etapa I, II y IV
- Pacientes que se trataron en otras unidades.
- Histología diferente a adenocarcinoma

Tamaño de muestra

Por ser un estudio retrospectivo puede no se realizó tamaño de muestra.

DESCRIPCION DE VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operativa	Escala de medición	Tipo de variable	1. Unidades de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la muerte del mismo	Edad cumplida en años desde el nacimiento hasta la consulta	Cuantitativa continua.	Independiente	Años
Género	Conjunto de características que definen al ser humano como hombre y mujer	Conjunto de características que definen al ser humano como hombre y mujer	Cualitativa	Independiente	2. Femenino 3. Masculino

Localización del tumor por Colonoscopia	Resultados analíticos previos a procedimiento de la localización del tumor con respecto al margen anal	Localización en centímetros del tumor con respecto al margen anal	Cuantitativa (continua)	Independiente	En centímetros
Etapa patológica	Código utilizado internacionalmente para gradificar de forma sistematizada y universal la extensión del cáncer colorectal	Se utiliza el sistema de la American Joint Committee on Cancer staging system, séptima edición. Ver anexo 2 y tabla 1.	Cualitativa Ordinal	Independiente	Etapa patológica IIIa Etapa patológica IIIb Etapa patológica IIIc
Valor preoperatorios de leucocitos	Resultados analíticos previos a procedimiento quirúrgico de leucocitos	Niveles del leucocitos antes del último evento quirúrgico	Cuantitativa (continua)	Independiente	Gramos/dL
Valor preoperatorios de	Resultados analíticos previos a procedimiento	Niveles del linfocitos antes del último evento quirúrgico	Cuantitativa	Independiente	Gramos/dL

Linfocitos	ento quirúrgico de linfocitos		(continua)		
Valor preoperatorios de Neutrofilos	Resultados analíticos previos a procedimiento quirúrgico de neutrofilos	Niveles del neutrofilos antes del último evento quirúrgico	Cuantitativa (continua)	Independiente	Gramos/dL
Valor preoperatorios de hemoglobina	Resultados analíticos previos a procedimiento quirúrgico de hemoglobina	Niveles del hemoglobina antes del último evento quirúrgico	Cuantitativa (continua)	Independiente	Gramos/dL
Tiempo de inicio de quimioterapia	Variable de tiempo transcurrido entre el evento quirúrgico y el inicio de la quimioterapia	Tiempo de inicio de quimioterapia posterior al evento quirúrgico	Cualitativa	Independiente	Menor a 8 semanas Mayor a 8 semanas
Características histopatológicas	Tipo de diferenciación que presenta el paciente	Grado de diferenciación celular que presenta la neoplasia	Cualitativa	Independiente	Bien Diferenciado Moderadamente diferenciado Pobrementemente Diferenciado

Invasión linfovascular	Presencia de esta característica en reporte de patología	Si el reporte de patología reporta invasión linfovascular o la ausencia de la misma	Cualitativa	Independiente	Si No
Invasión perineural	Presencia de esta característica en reporte de patología	Si el reporte de patología reporta invasión perineural o la ausencia de la misma	Cualitativa	Independiente	Si No
Valor preoperatorios de plaquetas	Resultados analíticos previos a procedimiento quirúrgico de plaquetas	Niveles del plaquetas antes del último evento quirúrgico	Cuantitativa (continua)	Independiente	Gramos / dL
Valor preoperatorios de albúmina	Resultados analíticos previos a procedimiento quirúrgico de albúmina	Niveles del albúmina antes del último evento quirúrgico	Cuantitativa (continua)	Independiente	Gramos / dL
Valor preoperatorios de antígeno carcinoembrionario	Resultados analíticos previos a procedimiento quirúrgico de antígeno	Niveles del antígeno carcinoembrionario antes del último evento quirúrgico	Cuantitativa (continua)	Independiente	Nanogramos/ml

	carcinoe mbrionari o				
Comorbil idades	Enfermed ades asociada s del paciente	Presencia de enfermedades asociadas ; diabetes mellitus , insuficiencia renal , neumopatía , cardiopatía	Cuali tativa	Si No	Diabetes mellitus Hipertensión arterial Enfermedad renal crónica Neumopatía Otros
Tipo de cirugía	Término utilizado para definir el tipo de procedimi ento quirúrgico	Se definirán Hemicolectomía derecha, Hemicolectomía izquierda, Sigmoidectomía, resecciones multiestructurales	Cuali tativa dicot ómica	Independie nte	Hemicolectom íaderecha Hemicolectom ía izquierda Resecciones multiestructura les
Anastom osis	Define si se realizó unión entre 2 segmento s de intestino, colon o recto	Se realizó conexión intestinal en el mismo procedimiento quirúrgico	cualit ativa	independie nte	Si no
Tipo de anastom osis	Tipo de unión que se realizó entre 2 segmento s de intestino, colon o recto	La forma de realizar la unión entre los segmentos de acuerdo al material utilizado	cualit ativa	independie nte	Manual Mecánica

Sangrado transoperatorio	Término utilizado para definir la pérdida hemática durante el procedimiento quirúrgico.	Se definirá en mililitros.	Cuantitativa continua	Independiente	Mililitros
Necesidad de transfusión transoperatoria	Término utilizado para definir la necesidad de transfusión de hemoderivados durante el procedimiento quirúrgico.	Se define como si se transfundieron hemoderivados durante la cirugía o no	cualitativa	Independiente	Si No
Cuantos paquetes se transfundieron	Numero de hemoderivados transfundidos durante la cirugía	Cantidad de concentrados hematológicos que se administraron durante la cirugía	Cuantitativa continua	Independiente	1,2,3 ,4,5 así continuamente
Tiempo de cirugía	Término utilizado para definir la duración del procedimiento	Se definirá en horas y minutos a partir de la hoja de anestesiología.	Cuantitativa continua	Independiente	Minutos Horas

	quirúrgico				
Complicaciones transoperatorias	Término utilizado para definir las reacciones adversas o los daños colaterales asociados al tratamiento	Se define como las complicaciones que se presentan durante el procedimiento quirúrgico	Cualitativa	Independiente	Si no
Complicaciones postoperatorias	utilizado para definir las reacciones adversas o los daños colaterales asociados al tratamiento quirúrgico	Se utilizara la escala de Clavien y las complicaciones presentadas	Cualitativa dicotómica	Independiente	Grado IIIa Grado IIIb Grado IVa Grado IVb
Manejo adyuvante	Tratamiento complementario al quirúrgico, que puede consistir en	Tratamiento oncológico administrado posterior a la cirugía	Cualitativa ordinal	Dependiente	Si No

	teleterapia y/o quimioterapia				
Esquema de QT	Tipo de quimioterapia recibida	Tratamiento con quimioterapia implementada	Cualitativa	Independiente	- Oxaliplatino/capecitabine -5 Fu/Oxaliplatino Capecitabine solo -Otro
Ciclos de QT	Numero de ciclos de quimioterapia utilizada	Total de ciclos recibidos	Cualitativa	Independiente	-6 meses 8 ciclos -menos de 6 meses 8 ciclos -mas de 6 meses 8 ciclos -Otro
Periodo libre de enfermedad	Recurrencia de la enfermedad documentada histopatológicamente después del termino del tratamiento.	Tiempo en meses que transcurre entre el tratamiento oncológico y la documentación histopatológica de enfermedad (recurrencia) por cáncer colon	Cuantitativa continua	Dependiente	Meses

Recurrencia	Porcentaje de pacientes que presentan la recurrencia por la enfermedad	Porcentaje de pacientes con demostración histopatológica de recurrencia por cáncer colon	Cuantitativa continua	Dependiente	Porcentaje
Sitio de recurrencia. Tratamiento de recurrencia	Lugar donde ocurrió la recurrencia del cáncer	Localización anatómica en donde se presenta la recurrencia del cáncer	Cualitativa	Independiente	Local Regional Distante
En Estado actual de paciente	Las condiciones en la cual se encuentra el paciente de acuerdo a la enfermedad	Condiciones actuales del paciente	Cualitativa	Independiente	Vivo sin enfermedad Vivo por con enfermedad Muerto por enfermedad Muerto por otras causas de la enfermedad

Análisis estadístico.

Descriptivo. Para las *variables cuantitativas* se exploró el tipo de distribución y de acuerdo con esto si es normal se utilizó media y su desviación estándar, si es libre distribución se utilizó mediana, mínimos y máximos, para las variables cualitativas se usaron porcentajes.

Bivariado: Para asociación de variables se utilizó la prueba X^2 , o la prueba exacta de Fisher según corresponda. La sobrevida y su asociación se evaluó con curvas de Kaplan-meire y la diferencias con Long Rank.

El multivariado utilizamos regresión de Cox con sus respectivos HR .

ASPECTOS ÉTICOS.

El riesgo de la investigación de acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud es sin riesgo, ya que no utiliza radiación ionizante, ni medio de contraste y está exenta de complicaciones.

El procedimiento propuesto se apega a la normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas; así como a los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la Investigación Clínica.

No requiere carta de consentimiento informado

La contribución que se esperó de este estudio, toda la información recabada solo está disponible para el Investigador principal, misma que está resguardada en un archivo bajo llave y ante alguna emergencia si fuera solicitada, podrá ser revisada por el Cuerpo de Gobierno de este Hospital.

Se reclutaron pacientes de la consulta externa, urgencias y hospitalización que pudieron ser incluidos de acuerdo con los criterios de inclusión y se les invitó a participar en el protocolo de investigación. También se llevó a cabo la revisión de los expedientes clínicos de los últimos 5 años al 2019 para recabar la información necesaria.

RECURSOS Y FINANCIAMIENTO.

Recursos humanos: Médicos adscritos y médicos residentes del Servicio de colon y recto del Hospital de oncología del CMN SXXI que recabaron los datos necesarios para la investigación, médicos adscritos del Servicio de anatomía patológica.

Recursos físicos: Censos de los pacientes del Servicio de colon y recto, expedientes clínicos, equipos de cómputo para visualizar imágenes

No se requiere de apoyo financiero para el desarrollo de este protocolo.

RESULTADOS:

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes EC III de cáncer de colon

Variables	n= (%)
Edad	62.7 +/-11.4
Género	
Masculino	31 (4.1%)
Femenino	41 (56.9%)
Comorbilidades	
DM	17 (23.6%)
HAS	23 (31.9%)
Cardiopatía	4 (5.6%)
Antecedente de cáncer	4 (5.6)
Otros	12 (16.7%)
Sintomatología	
Sangrado	45 (62.5%)
Dolor	54 (75%)
Diarrea	42 (58.3%)
Anemia	15 (20.8%)
Perforación	2 (2.8%)
Oclusión	3 (4.2%)
Otros	7 (9.9%)
Localización	
Colon derecho	36 (50%)
Transverso	1 (1.4%)
Colon izquierdo	7 (9.7%)
Sigmoides	24 (33.3%)
Sincrónicos	4 (5.6%)
Porcentaje de obstrucción	70 +/-19.4

Laboratorios	
Hg	11.1 +/- 3
Leucocitos	8.7 +/- 3.5
Neutrófilos	4.7 +/- 1
Linfocitos	4.5 +/- 2
Plaquetas	364 +/- 160
Albúmina	3.7 +/- 0.7
Fibrinogeno	589.6 +/- 140.6
ACE	4.1 (0.7- 913)
Etapa	
IIIa	4 (5.6%)
III b	41 (56.9%)
III c	27 (37.5%)
T	
T0	1 (1.4%)
T2	2 (2.8%)
T3	40 (55.6%)
T4a	19 (26.4%)
T4b	9 (12.5%)
N	
N1a	14 (19.4%)
Ni1b	25 (34.7%)
N1c	4 (5.6%)
N2a	12 (16.7%)
N2b	17 (23.6%)
M0	72
Ganglios disecados	27.6 +/- 10
Ganglios positivos	15 +/-7

Tabla 2. Características del tratamiento de pacientes de cáncer de colon EC III

VARIABLE	N= (%)
Tipo de cirugía	
Hemicolectomía derecha	36 (50%)
Transversectomía	1 (1.4%)
Hemicolectomía izquierda	7 (9.7%)
Resección anterior	24 (33.3%)
Multivisceral	13 (18.1%)
Colectomía total	4 (5.6%)
Tiempo quirúrgico	4 hrs +/-1
Sangrado transoperatorio	300 +/- 50
Transfusión perioperatoria	
Si	12 (16.7%)
No	60 (80.3%)
Complicaciones transoperatorias	0
Complicaciones postoperatorias	
Si	3 (4.2%)
No	
Tipo de complicaciones	
Fistula pancreática	1 (1.4%)
Absceso pélvico	1 (1.4%)
Fistula duodenal	1 (1.4%)
Reoperaciones	
Si	2 (2.8%)
No	
Semanas para QT	8.6 +/- 2
Quimioterapia	
Si	64 (89.6%)
No	8 (11.2%)

Tabla 3. Asociación de variables para recurrencia

VARIABLES	RECURRENCIA n= 2/ (%)	NO RECURRENCIA n5= (%)	P
Edad			
<60	10 (47%)	17 (33%)	0.2
>60	11 (53%)	34 (67%)	
Género			
Masculino	11 (53%)	20 (39.2%)	0.4
Femenino	10 (47%)	31 (60.8%)	
ACE			
<5	10 (47%)	32 (62.7%)	0.2
>5	11 (53%)	19 (37.3%)	
Hg			
<10	9 (42.8%)	18 (35.3%)	0.5
>10	12 (57.2%)	33 (64.7%)	
Plaquetas			
<420 mil	16 (76.2%)	35 (68.6%)	0.5
>420 mil	5 (23.8%)	16 (31.4%)	
Albúmina			
<3	5 (23.8%)	9 (17.6%)	0.5
>3	16 (76.2%)	42 (82.4%)	
Fibrinógeno			
<370	2 (9.5%)	2 (3.9%)	0.3
>370	19 (90.5%)	49 (96%)	
Ganglios disecados			
<24	15 (71.4%)	29 (56.8%)	0.2
>24	6 (28.6%)	22 (43.2%)	
Ganglios+			
<10	14 (66.6%)	45 (88.2%)	0.03
>10	7 (33.4%)	6 (11.8%)	
Etapa			
IIIa	1 (4.7%)	3 (5.9%)	0.04
IIIb	8 (38%)	33 (64.7%)	

IIIc	12 (57.2%)	15 (29.4%)	
T			
T0	1 (4.7%)	0 (0%)	0.2
T1	0 (0%)	1 (1.9%)	
T2	0 (0%)	2 (4%)	
T3	9 (42.7%)	31 (61%)	
T4a	6 (28.7%)	13 (25.4%)	
T4b	5 (23.8%)	4 (7.7%)	
N			
1a	2 (9.5%)	12 (23.5%)	0.08
1b	7 (33.3%)	18 (35.2%)	
1c	1 (4.7%)	3 (5.9%)	
2a	3 (14.3%)	9 (17.7%)	
2b	8 (38.2%)	9 (17.7%)	
Quimioterapia			
Si	21 (100%)	44 (86.2%)	0.07
No	0 (0%)	7 (13.8%)	
Semanas p/ QT			
< 11	6 (28.6%)	6 (11.8%)	0.02
>11	15 (71.4%)	45 (88.2%)	
Factores de mal pronóstico			
Si	18 (85.7%)	35 (68.6%)	0.1
No	3 (14.3%)	16 (31.4%)	
Complicaciones			
Si	2 (9.5%)	14 (27.4%)	0.1
No	19 (90.5%)	35 (68.6%)	

Tabla 4. Patrón de recurrencia

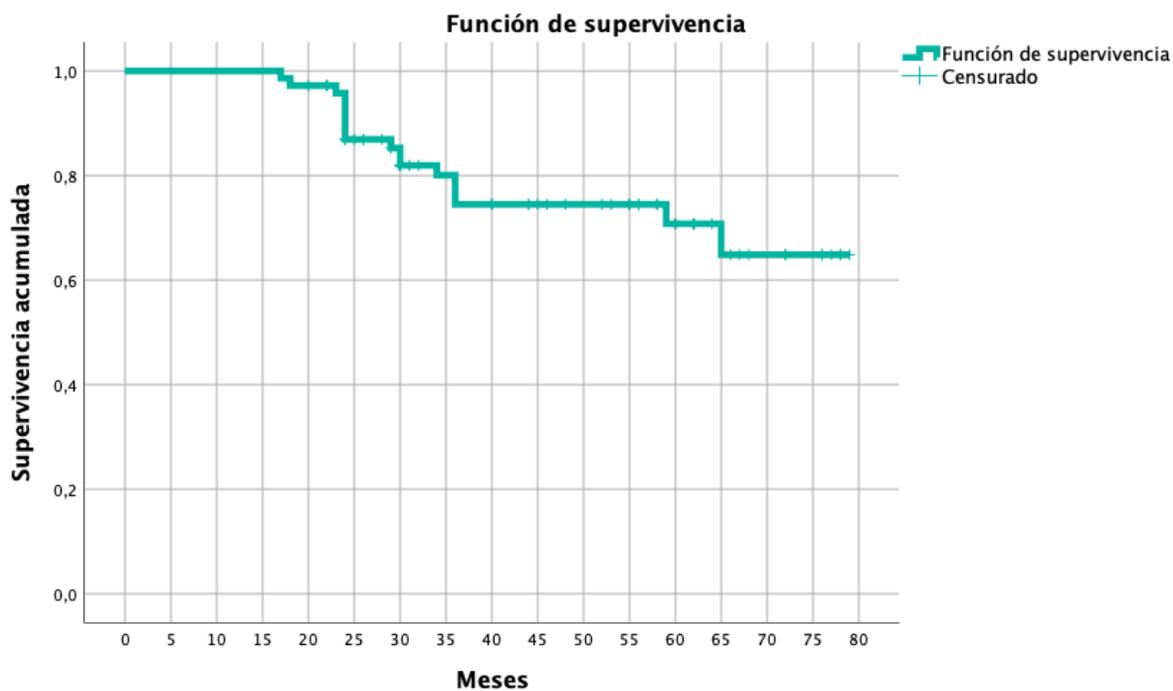
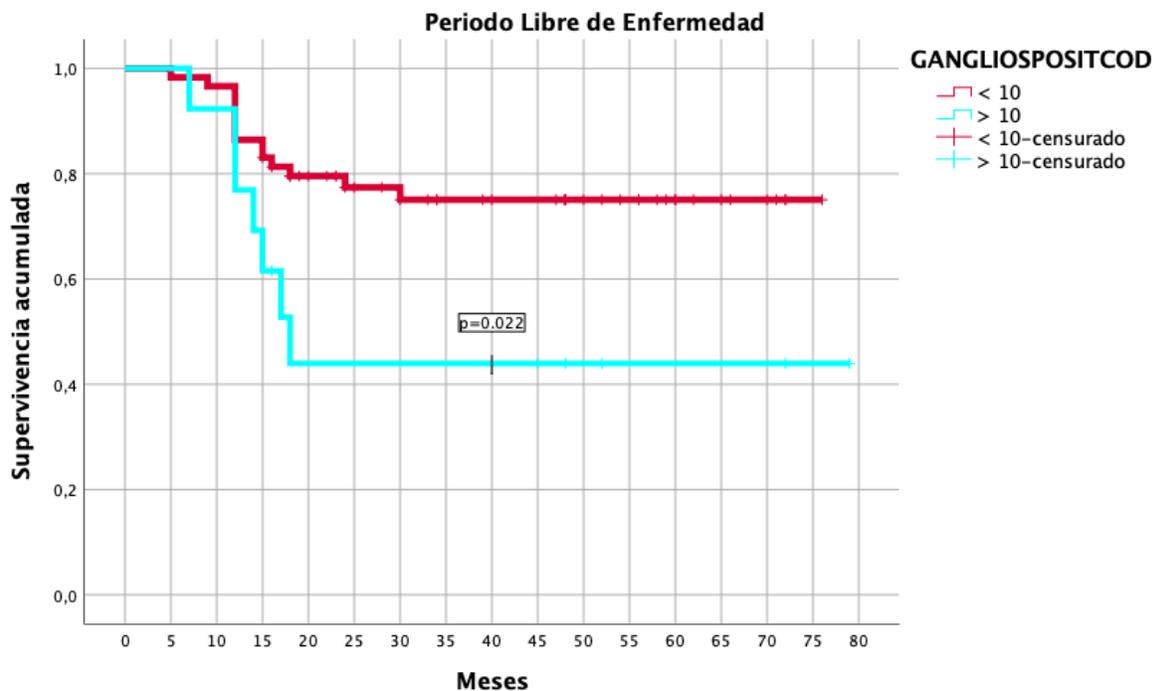
Sitio	n= (%)
Local Anastomosis	3 (14.3)
Regional Mesocolon	1 (4.7)
Sistémica Hígado Pulmón Retroperitoneo Carcinomatosis	9 (38.1)
Regional y sistémica Regional-hígado Retroperitoneal/carcinomatosis Pulmonar/hígado Retroperitoneal/óseo Anastomosis/carcinomatosis	8 (28.6)

Recurrencia global es de 29.2 %

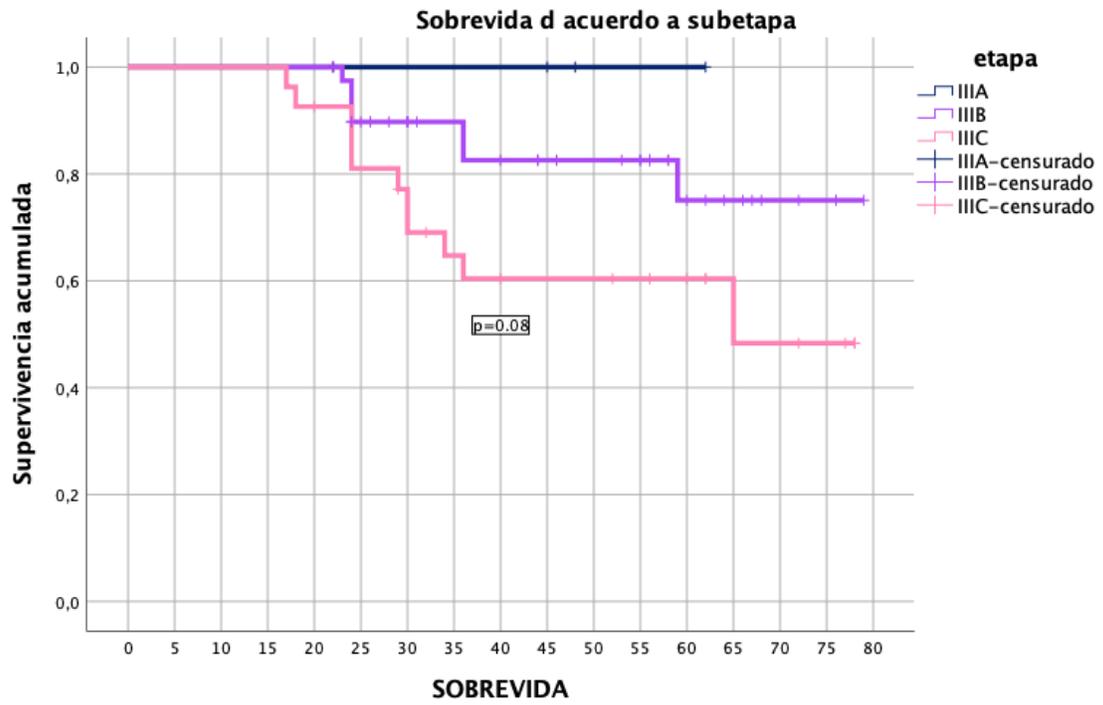
Tabla 5. Análisis multivariado. Factores que influyen en la supervivencia de pacientes con etapa III

Variable	H	IC95%	p
Recurrencia	48.2	14.3-60.8	0.000027
ACE	0.5	0.1-1.5	0.26
Ganglios disecados	0.3	0.07-1.2	0.085
Ganglios +	7.4	1.5-36	0.013
Semanas p/QT	1.5	0.3-7.1	0.56

La media del Periodo Libre de Enfermedad es de 36 meses con un mínimo de 7 y máximo de 43 meses



Sobrevida Global 75,0%. Con una media de 45 meses un mínimo de 17 y máximo de 79 meses



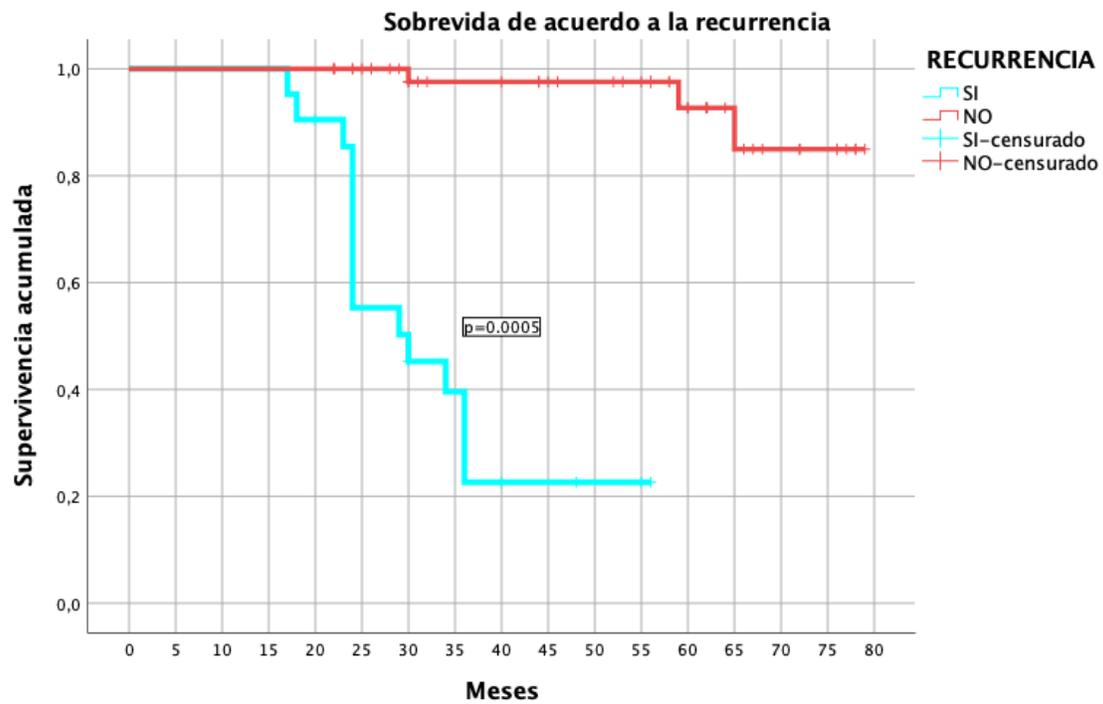
% de Supervivencia por subetapa

IIIA 100,0%

IIIB 82,9%

IIIC 59,3%

Global 75,0%



% de sobrevida de acuerdo con recurrencia

SI	21	28,6%
NO	51	94,1%
Global	72	75,0%

DISCUSIÓN

El cáncer colorrectal es una de las entidades más frecuentes a nivel mundial, por lo que este estudio se diseñó para identificar los factores pronósticos de sobrevida y del periodo libre de enfermedad.

Se estudiaron a 72 pacientes con una media de edad de 62.7 años correspondiendo a la literatura donde se menciona que la edad media de presentación es a los 70 años, con un porcentaje mayor (56.9%) del sexo femenino, lo que si difiere de la literatura donde se observa con mayor frecuencia en hombres. (46) La tercera parte de los pacientes presentó alguna comorbilidad, se sabe que factores como el tabaquismo la DM tipo 2 pueden ser factores de riesgo para cáncer de colon (47) y en la mayoría el sangrado, dolor y diarrea fueron los síntomas principalmente reportados.

En nuestro estudio encontramos que el colon derecho es la localización más frecuente de cáncer de colon derecho, lo que no corresponde con la literatura, donde se comenta que el lado más frecuente es el lado izquierdo (48), con un porcentaje de obstrucción del 70% y, por lo tanto el procedimiento que con mayor frecuencia se realizó fue la hemicolectomía derecha seguido de la resección anterior. La mayoría de los pacientes analizados tuvieron una etapa clínica IIIb, con una adecuada estadificación ya que la media de ganglios disecados fue de 27.6 con una desviación estándar de +/- 10. El tiempo quirúrgico promedio fue de 4 hrs con una DE +/- 1 hora, el sangrado transoperatorio fue de 300 ml y solo en 12 pacientes (16.7%) se requirió de transfusión sanguínea. No se encontró ninguna complicación transoperatoria y en cuanto a las posoperatorias solo el 4.2% de los pacientes lo presentaron, mucho menor que la reportada en artículos. (36) éstas derivadas de resecciones multiestructurales y solo el 2.8% (2 pacientes) requirió una re intervención quirúrgica.

El 89.6% (64 pacientes) recibió tratamiento adyuvante con una media de semanas para el inicio del tratamiento de 8 semanas con una DE +/- 2.

La edad y la presencia de una respuesta inflamatoria tomando en cuenta los niveles de neutrófilos, linfocitos, fibrinógeno y albúmina, no se asociaron a la recurrencia. Hay varios estudios donde si se observó que la respuesta inflamatoria en la diseminación del cáncer colorrectal es una predisposición para tener un periodo libre más corto, independientemente de la etapa clínica y los otros factores pronósticos. (32,33)

En ensayo Intergroup INM-0089 demostró que un aumento en la cantidad de ganglios disecados se asocia con una mayor supervivencia, en nuestro estudio no se observó

que tuviera una asociación para la recurrencia, pero si se encontró una significancia estadística para el número de ganglios positivo, así como una mayor recurrencia en los pacientes en etapa clínica IIIc. (49)

Dentro de los factores histopatológicos como el grado de diferenciación, la invasión linfovascular y perineal, Stranberg en 2002 demostró que los pacientes que tenían estas característica presentaban una peor sobrevida global a 5 años, así como mayor riesgo de metástasis hepáticas, en nuestro estudio los factores de mal pronóstico que fueron la invasión linfovascular, perineural y grado 3 no se asociaron a una recurrencia. (11,12,13)

En cuanto al tratamiento adyuvante del cáncer de colon etapa III, se han realizado estudios acerca de si el tiempo que transcurre de la cirugía al inicio de la quimioterapia y si este influye en el periodo libre de enfermedad y sobrevida, llegando a la conclusión que es un factor pronóstico. (30,31). En nuestro estudio el retardo en la quimioterapia fue una variable para la recurrencia del cáncer, sin embargo, no influyó para la sobrevida de los pacientes en etapa clínica III.

En la literatura se comenta que las complicaciones severas tienen un impacto pronóstico en el cáncer colorrectal, en nuestro estudio solo se encontraron complicaciones posoperatorias en 3 pacientes (4.2%) sin significancia estadística para la recurrencia.

En nuestro estudio se encontró que los pacientes presentaron en un mayor porcentaje recurrencia sistémica en 9 pacientes (38.1%), y recurrencia combinada regional y sistémica en 8 pacientes que representan el 28.6% con una recurrencia global del 29.2%, menor que la reportada en la literatura donde se comenta que Casi el 50% de los pacientes con CCR desarrollarán metástasis y el sitio más común de metástasis de cáncer colorrectal es el hígado, seguido de los pulmones y el peritoneo. (50). La menor frecuencia de recurrencia podría deberse al tiempo de seguimiento de los pacientes operados en los años 2018 y 2019, ya que la JSCRR comenta que más del 80% de las recurrencias se detectan dentro de los 3 años posteriores a la cirugía, y más del 95%

de las recurrencias se detectaron dentro de los 5 años posteriores a la cirugía, con una presentación del 30% en etapa clínica III. (51)

Los factores que influyeron en la sobrevida de los pacientes etapa clínica III fueron los ganglios disecados y los ganglios positivos; el ACE y las semanas de inicio de quimioterapia no tuvieron significancia estadística. Esto podría deberse a que el análisis de más ganglios linfáticos permite una estadificación más precisa, aunque varios artículos no concuerdan con esta idea y si apoyan la existencia de otros factores asociados a la obtención de los ganglios linfáticos que ayuden a la supervivencia como por ejemplo la extensión y al calidad de la resección quirúrgica. (52).

La media del Periodo Libre de Enfermedad de nuestro estudio es de 36 meses con un mínimo de 7 y máximo de 43 meses con una p significativamente estadística. Una revisión sistemática y metaanálisis de 33 estudios que incluían a más de 75 000 pacientes de cáncer colorrectal con afección ganglionar concluyó que una relación de ganglios linfáticos más grande se asociaba de manera significativa a una SG y periodo libre de enfermedad más corta. (53)

En el cáncer colorrectal existen factores pronósticos que modifican la conducta y evolución natural de la enfermedad, como el TNM que toma en cuenta la profundidad de invasión de pared del colon, metástasis ganglionares, (10). La sobrevida global en nuestro estudio fue de 75% con una media de 45 meses, un mínimo de 17 y máximo de 79 meses. Las subetapas también son pronósticas como lo refiere la clasificación de TNM de la AJCC, en la etapa IIIa la sobrevida es 83.6% siendo en nuestro estudio del 100%, en la etapa IIIb de 56.3% y en nuestro estudio de 82.9% y por último en la etapa IIIc la sobrevida es de 28%, encontrando en nuestro estudio que fue de 59.3% mayor que la reportada en la literatura, esto podría deberse al igual que la recurrencia, los pacientes operados del 2018 y 2019 cuentan con menor tiempo de seguimiento.

Los pacientes que presentaron recurrencia tuvieron una menor sobrevida con base a las curvas de Kaplan-meire con 28.6% de los que presentaron versus 94.1% de los que

no presentaron recurrencia con un porcentaje de sobrevida global del 75% con significancia estadística.

CONCLUSIÓN

En este estudio se identificó que los factores histológicos como el T y N son factor de sobrevida y recurrencia independientes. La edad y la presencia de una respuesta inflamatoria tomando en cuenta los niveles de neutrófilos, linfocitos, fibrinógeno y albúmina, no se asociaron a la recurrencia ni tampoco los factores de mal pronóstico.

Se observó que el retardo en la quimioterapia fue un factor para el periodo libre de enfermedad, sin embargo, no influyó para la sobrevida de los pacientes en etapa clínica III. Las complicaciones quirúrgicas no fueron un factor para la recurrencia.

Se encontró que los pacientes presentaron en un mayor porcentaje recurrencia sistémica en 9 pacientes (38.1%), y recurrencia combinada regional y sistémica en 8 pacientes que representan el 28.6% con una recurrencia global del 29.2%, semejante a la literatura.

La presencia de ganglios positivos y la recurrencia se encontraron como factores independientes para la sobrevida en el análisis multivariado. Se concluye que los pacientes con cáncer de colon etapa clínica III presentan un periodo libre de enfermedad asociado a la sobrevida, ya que a mayor recurrencia la sobrevida disminuyó.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

En Febrero 2020 se completa la elaboración de protocolo posteriormente se identificaron a pacientes con criterios de inclusión en los censos del servicio de colon y recto de los últimos 5 años al 2019. Posteriormente se revisaron los expedientes seleccionados y se inicia el vaciamiento de los datos en las hojas de recolección. Posteriormente se verificaron los datos obtenidos. Finalmente se completó el análisis estadístico y se imprimió la tesis.

Cronograma de actividades

Actividad	Febrero 2020	Marzo 2020	Abril 2020	Mayo 2020	Agosto 2021	Septiembre 2021	Octubre 2021
Elaboración del protocolo:	X						
Registro del protocolo:		x					
Colección de Información:					A partir de su aprobación de enmienda por el CLIES.		

Captura de datos:						x	
Análisis de datos:							x
Interpretación de resultados:							x
Formulación de reporte:							x

BIBLIOGRAFÍA.

1. Clavien P, Sanabria J, Strasberg S. Proposed classification of complication of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*. 1992;111:518–526.
2. Dindo, D., Demartines, N., & Clavien, P.-A. (2004). Classification of {Surgical} {Complications}. *Annals of Surgery*, 240(2), 205–213.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90.
4. Bosetti C, Levi F, Rosato V, Bertuccio P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Recent trends in colorectal cancer mortality in Europe. *Int J Cancer*. 2010 Sep 7
5. Brenner, H., Kloor, M., & Pox, C. P. (2014). Colorectal cancer. In *The Lancet* (Vol. 383, pp. 1490–1502). Lancet Publishing Group
6. Jack S. Screening for colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37: 97-115.
7. Tirado-Gomez L, Mohar A. Epidemiología del cáncer de colon y recto. *GAMO* 2008;7(Supl.)4: 3-10.
8. surveillance in cancer. *Semin Cancer Biol*. 2012; 22 (1): 23- 32
9. O.J. Finn. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 8): viii6–viii9, 2012 doi:10.1093/annonc/mds256
10. Cappell, M. S. (2005, January). The pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis of colon cancer and adenomatous polyps. *Medical Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2004.08.011>
11. Talbot, I.C; Ritchie, S; Leighon M.H, A.O .The clinical significance of invasion of veins by rectal cancer .*Br.J Surg*.1980,67,439-442
12. Stenberg ,A.; Amar , M.; Alfici,R.; Groisman , G. Conclusions from a study of venous invasion in stage IV colorectal adenocarcinoma .*J.Clin.Pathol*.202 ,55,17-21
13. Krasna,M.J.; Flancbaum,L.; Cody,R.P; Shneibaum,S.; Ben Ari , G . Vascular and neural invasion in colorectal carcinoma. Incidence and prognostic significance . *Cancer* 1988,61,1018-1023
14. Bos AC, van Erning FN, van Gestel YR, Creemers GJ, Punt CJ, van Oijen MG, Lemmens VE. Timing of adjuvant chemotherapy and its relation to survival

- among patients with stage III colon cancer. *Eur J Cancer*. 2015 Nov;51(17):2553-61. doi: 10.1016/j.ejca.2015.08.016. Epub 2015 Sep 7.
15. Peng Gao, Xuan-zhang Huang, Yong-xi Song, Jing-xu Sun, Xiao-wan Chen, Yu Sun, Yu-meng Jiang Zhen-ning Wang Impact of timing of adjuvant chemotherapy on survival in stage III colon cancer: a population-based study *BMC Cancer* volume 18, Article number: 234 (2018)
 16. Vaccaro C, Bonaeo F, Benati M, Ojea G, Telenta M. Influencia de la edad en el cáncer colorectal. *Revista Argentina Cir* 1994; 67: 102-10.
 17. Yancik R, Wesley MN, Ries L. Comorbidity and age as predictors of risk for early mortality of male and female colon carcinoma patients. A Population –based Study. *Cáncer* 1998; 82: 2123-2134.
 18. Joel de León 1, Arturo Pareja 1 Inmunología del cáncer I: bases moleculares y celulares de la respuesta inmune antitumoral. *HorizMed* 2018; 18(3): 80-89 <http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2018.v18n3.11>
 19. Lukejohn W. Day , Fernando Velayos (2015) Colorectal Cancer Screening and Surveillance in the Elderly: Updates and Controversies. *Gut and Liver*, Vol. 9, No. 2, March 2015, pp. 143-151
 20. Kulendran, M., Stebbing, J. F., Marks, C. G., & Rockall, T. A. (2011, June). Predictive and prognostic factors in colorectal cancer: A personalized approach. *Cancers*. <https://doi.org/10.3390/cancers3021622>
 21. Tanaka, M., Kanemitsu, Y., Shida, D., Ochiai, H., Tsukamoto, S., Nagino, M., & Moriya, Y. (2017). Prognostic Impact of Intra-abdominal/Pelvic Inflammation After Radical Surgery for Locally Recurrent Rectal Cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*, 60(8), 827–836. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000853>
 22. Van de putte, D., Van Daele, E., Willaert, W., Pattyn, P., Ceelen, W., & Van Nieuwenhove, Y. (2017). Effect of abdominopelvic sepsis on cancer outcome in patients undergoing sphincter saving surgery for rectal cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 116(6), 722–729. <https://doi.org/10.1002/jso.24706>
 23. Acheson AG, Brookes MJ, Spahn DR. Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2012;256:235–244.
 24. Cata JP, Wang H, Gottumukkala V, et al. Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions. *Br J Anaesth*. 2013;110:690–701.

25. Harlaar, J. J., Gosselink, M. P., Hop, W. C. J., Lange, J. F., Busch, O. R. C., & Jeekel, H. (2012). Blood Transfusions and Prognosis in Colorectal Cancer. *Annals of Surgery*, 256(5), 681–687. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318271cedf>
26. Duffy, M. J. (2001). Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: Is it clinically useful? *Clinical Chemistry*. <https://doi.org/10.1084/jem.121.3.439>
27. Screatton, R. A., Penn, L. Z., & Stanners, C. P. (1997). Carcinoembryonic antigen, a human tumor marker, cooperates with Myc and Bcl-2 in cellular transformation. *The Journal of Cell Biology*, 137(4), 939–52. <https://doi.org/10.1083/jcb.137.4.939>
28. Mahul B. Amin, MD, FACP. American Joint Committee on Cancer Staging Manual (7th Edition). 251-274
29. Nasir Meshikhes, A.-W. (2016). Current Surgical Treatment of Colorectal Cancer. *Gastroenterol Hepatol Open Access*, 4(41), 1–3. <https://doi.org/10.15406/ghoa.2016.04.00085>
30. Ramos, R. F., dos-Reis, L. C. S., Teixeira, B. E. B., Andrade, I. M., Sulzbach, J. S., & Leal, R. A. (2017). Colon cancer surgery in patients operated on an emergency basis. *Revista Do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 44(5), 465–470. <https://doi.org/10.1590/0100-69912017005007>
31. Nicholas P. West, Werner Hohenberger, Klaus Weber, Aristoteles Perrakis, Paul J. Finan, and Philip Quirke Complete Mesocolic Excision With Central Vascular Ligation Produces an Oncologically Superior Specimen Compared With Standard Surgery for Carcinoma of the Colon. *J Clin Oncol* 28:272-278. © 2009 by American Society of Clinical Oncology
32. Meyerhardt, J. A., & Mayer, R. J. (2005). Systemic Therapy for Colorectal Cancer. *N Engl J Med*, 352(5), 476–87. <https://doi.org/10.1056/NEJMra040958>
33. Health, D. of. (2016). Colon Cancer. *NCCN Evidence Blocks*, 1–2. <https://doi.org/10.1093/med/9780199664535.003.0012>
34. McSorley, S. T., Watt, D. G., Horgan, P. G., & McMillan, D. C. (2016). Postoperative Systemic Inflammatory Response, Complication Severity, and Survival Following Surgery for Colorectal Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 23(9), 2832–2840. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5204-5> [doi]

35. Shibutani, M., Maeda, K., Nagahara, H., Ohtani, H., Iseki, Y., Ikeya, T., ... Hirakawa, K. (2015). The prognostic significance of a postoperative systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer. *World Journal of Surgical Oncology*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s12957-015-0609-3>
36. Väyrynen, J. P., Tuomisto, A., Klintrup, K., Mäkelä, J., Karttunen, T. J., & Mäkinen, M. J. (2013). Detailed analysis of inflammatory cell infiltration in colorectal cancer. *British Journal of Cancer*, 109(7), 1839–1847. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.508>
37. Maximilian J. Waldner, Sebastian Foersch, Markus F. Neurath. Interleukin-6 – A Key Regulator of Colorectal Cancer Development *Int. J. Biol. Sci.* 2012, 8 :1248-1253. doi: 10.7150/ijbs.461
38. Zvi G. Fridlender, Steven M. Albelda. Tumor-associated neutrophils: friend or foe? *Carcinogenesis* vol.33 no.5 pp.949–955, 2012 March 16, 2012 doi:10.1093/carcin/bgs123
39. Aoyama, T., Oba, K., Honda, M., Sadahiro, S., Hamada, C., Mayanagi, S., ... Yoshikawa, T. (2017). Impact of postoperative complications on the colorectal cancer survival and recurrence: analyses of pooled individual patients' data from three large phase III randomized trials. *Cancer Medicine*, 6(7), 1573–1580. <https://doi.org/10.1002/cam4.1126>
40. Grosso, G., Biondi, A., Marventano, S., Mistretta, A., Calabrese, G., & Basile, F. (2012). Major postoperative complications and survival for colon cancer elderly patients. *BMC Surgery*, 12(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1186/1471-2482-12-S1-S20>
41. McSorley, S. T., Watt, D. G., Horgan, P. G., & McMillan, D. C. (2016). Postoperative Systemic Inflammatory Response, Complication Severity, and Survival Following Surgery for Colorectal Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 23(9), 2832–2840. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5204-5> [doi]
42. Shibutani, M., Maeda, K., Nagahara, H., Ohtani, H., Iseki, Y., Ikeya, T., ... Hirakawa, K. (2015). The prognostic significance of a postoperative systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer. *World Journal of Surgical Oncology*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s12957-015-0609-3>

43. Aoyama, T., Oba, K., Honda, M., Sadahiro, S., Hamada, C., Mayanagi, S., ... Yoshikawa, T. (2017). Impact of postoperative complications on the colorectal cancer survival and recurrence: analyses of pooled individual patients' data from three large phase III randomized trials. *Cancer Medicine*, 6(7), 1573–1580. <https://doi.org/10.1002/cam4.112>
44. Kirchhoff, P., Clavien, P.-A., & Hahnloser, D. (2010). Complications in colorectal surgery: risk factors and preventive strategies. *Patient Safety in Surgery*, 4(1), 5. <https://doi.org/10.1186/1754-9493-4-5>
45. Grosso, G., Biondi, A., Marventano, S., Mistretta, A., Calabrese, G., & Basile, F. (2012). Major postoperative complications and survival for colon cancer elderly patients. *BMC Surgery*, 12(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1186/1471-2482-12-S>.
46. Global Cancer Observatory (2020). Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020. <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars>
47. Constance M Johnson, Caimiao Wei, Joe E Ensor, et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control* 2013 Jun;24(6):1207-22. doi: 10.1007/s10552-013-0201-5.
48. Claire Gallois, Simon Pernot, Aziz Zaanani, Julien Taieb. Colorectal Cancer: Why Does Side Matter?. *Drugs*. 2018 Jun;78(8):789-798. doi: 10.1007/s40265-018-0921-7.
49. T.E. Le Voyer, E.R. Sigurdson, 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 Aug 1;21(15):2912-9. doi: 10.1200/JCO.2003.05.062.
50. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25:1-9.
51. Toshiaki Watanabe, Kei Muro, Yoichi Ajioka, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2018; 23 (1): 1–34. doi: 10.1007 / s10147-017-1101-6
52. Sandra L Wong, Hong Ji, Brent K Hollenbeck, Arden M Morris, Onur Baser, John D Birkmeyer. Hospital lymph node examination rates and survival after resection for colon cancer. *JAMA* 2007 Nov 14;298(18):2149-54. <http://ncbi.nlm.nih.gov/18000198>

53. Ana L. Gleisner, Harveshp Mogal, Rebecca Dodson, et. al. Number of lymph nodes examined, and lymph node ratio: what defines prognosis after resection of colon adenocarcinoma?. J Am Coll Surg, 2013 Dec;217(6):1090-100. <http://ncbi.nlm.nih.gov/24045143/>

ANEXOS 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



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

Nombre del estudio:

“FACTORES PRONÓSTICO ASOCIADOS A PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD Y SOBREVIVIDA EN CANCER DE COLON ETAPA III”

NOMBRE : _____ NSS : _____

TELEFONO : _____ EDAD : _____

ANTECEDENTES : DM2 _____ HAS _____ CARDIOPATIA _____ CANCER PREVIO _____ OTROS _____

SINTOMATOLOGIA : SANGRADO _____ DOLOR _____ DIARREA _____ ANEMIA _____ PERFORACION _____ OCLUSION _____ PERFORACION _____ OTROS _____

LABORATORIOS :

HB _____ LEUCOCITOS _____ NEUTROFILOS _____ LINFOCITOS _____ PLAQUETAS _____ ALBUMINA _____ FIBRINOGENO _____

ACE PRE TRATAMIENTO : _____

GABINETE

RX TORAX _____ TAC _____ USG _____ RESONANCIA MAGNETICA _____

COLONOSCOPIA

DISTANCIA _____ OBSTRUCCION _____ LESIONES AGREGADAS _____

BIOPSIA : _____

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

RT : _____ INICIO _____ CICLOS : _____ FINALIZA _____ TOXICIDAD RELACIONADA _____ TIEMPO PREVIO A CIRUGIA _____

QUIMIOTERAPIA : _____ INICIO _____ CICLOS : _____ FINALIZA _____ TOXICIDAD RELACIONADA _____ TIEMPO PREVIO A CIRUGIA _____

TRATAMIENTO QUIRURGICO :FECHA DE CIRUGIA: _____

HEMICOLECTOMIA DERECHA _____ HEMICOLECTOMIA IZQUIERDA : _____ COLECTOMIA DE TRASVERSO : _____ COLECTOMIA TOTAL _____ COLECTOMIA SEGMENTARIA _____ OTROS : _____

HALLAZGOS : _____

TIEMPO QUIRURGICO : _____ SANGRADO : _____ TRANSFUSION : _____ REQUIRIO MANEJO EN UCI :NO / SI CAUSA : _____

COMPLICACIONES TRANSOPERATORIAS : _____ TIPO DE COMPLIACION : _____

COMPLICACIONES POSOPERATORIAS INMEDIATAS : _____ TIPO DE COMPLIACION : _____ TRATAMIENTO : _____

ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA : _____

COMPLICACIONES POSOPERATORIAS 30 DIAS : _____ CUAL : _____

COMPLICACIONES POSOPERATORIAS 90 DIAS : _____ CUAL : _____

ETAPA PATOLOGICA :

T : _____ N : _____ M : _____ ETAPA CLINICA : _____ IENUMERO DE GANGLIOS TOTALES : _____ NUMERO DE GANGLIOS POSITIVOS : _____

FACTORES DE MAL PRONOSTICO : _____

TRATAMIENTO ADYUVANTE :

QUIMIOTERAPIA : _____ INICIO _____ CICLOS : _____ FINALIZA _____ TOXICIDAD RELACIONADA _____

RECURRENCIA : NO / SI TIEMPO DE LA RECURRENCIA : _____ TRATAMIENTO : _____

ESTADO ACTUAL :

VSAT : _____ PSAT : _____ MSAT : _____ MCAT : _____ VCAT : _____ PCAT : _____

ANEXO 2.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
COMITÉ LOCAL DE ETICA EN INVESTIGACIÓN**

TÍTULO DE LA TESIS

**“ FACTORES PRONÓSTICO ASOCIADOS A PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD
Y SOBREVIDA EN CANCER DE COLON ETAPA III”**

**CARTA CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES/AS, y/o CO-
INVESTIGADORES/AS**

Ciudad de México , a 04 de _Agosto de _2021_

Yo María de Lourdes Ramírez Ramírez y Daniela García Solís del HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, hago constar, en relación al protocolo No. **R-2020-3602-017** titulado: “***FACTORES PRONÓSTICO ASOCIADOS A PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD Y SOBREVIDA EN CANCER DE COLON ETAPA III***” que me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, contratos, convenios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, o en el cual participo como co-investigador/a, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Distrito Federal, y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

A t e n t a m e n t e

(firma y nombre del Investigador/a

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
COMITÉ LOCAL DE ETICA EN INVESTIGACIÓN**

TÍTULO DE LA TESIS

““ FACTORES PRONÓSTICO ASOCIADOS A PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD Y SOBREVIDA EN CANCER DE COLON ETAPA III”

”

**CARTA COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD DESEMPEÑANDO FUNCIONES
COMO: Revisor(a) De Expedientes Clínicos/Otros)**

Yo, Daniela García Solís , en mi carácter de REVISOR DE EXPEDIENTES CLÍNICOS, entiendo y asumo que, de acuerdo al Art.16, del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, es mi obligación respetar la privacidad del individuo y mantener la confidencialidad de la información que se derive de mi participación en el estudio: **“TÍTULO DE LA TESIS: “FACTORES PRONÓSTICO ASOCIADOS A PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD Y SOBREVIDA EN CANCER DE COLON ETAPA III”** y cuya investigadora responsable es **María de Lourdes Ramírez Ramírez**.

Asimismo, entiendo que este documento se deriva del cumplimiento del Art. 14 1 de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares a la que está obligado todo(a) investigador(a).

Por lo anterior, **me comprometo a no comentar ni compartir información obtenida a través del estudio mencionado, con personas ajenas a la investigación**, ya sea dentro o fuera del sitio de trabajo, con pleno conocimiento de que la violación a los artículos antes mencionados es una causal de despido de mis funciones.

(Nombre)

(Firma)

(Fecha)

1 “El responsable velará por el cumplimiento de los principios de protección de datos personales establecidos por esta Ley, debiendo adoptar las medidas necesarias para su aplicación. Lo anterior aplicará aún y cuando estos datos fueren tratados por un tercero a solicitud del responsable. El responsable deberá tomar las medidas necesarias y suficientes para garantizar que el aviso de privacidad dado a conocer al titular, sea respetado en todo momento por él o por terceros con los que guarde alguna relación jurídica”

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
COMITÉ LOCAL DE ETICA EN INVESTIGACIÓN**

TÍTULO DE LA TESIS

“FACTORES PRONÓSTICO ASOCIADOS A PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD Y SOBREVIDA EN CANCER DE COLON ETAPA III”

”

COMPROMISO DE MANEJO ANONIMIZADO DE LA BASE DE DATOS

Este estudio es retrospectivo, por lo cual no requiere de consentimiento informado.

Además la información recolectada de los expediente clínicos y electrónicos se registrará en una base de datos que será manejada de forma anonimizada.

Nombre del proyecto: FACTORES PRONÓSTICO asociados a periodo libre de enfermedad y sobrevida EN CANCER DE COLON etapa III

Al ser un diseño retrospectivo donde no existe ningún riesgo físico para el paciente o catalogarse como riesgo menor que el mínimo según la NOM, así como el hecho de que la información se mantendrá en completo anonimato mediante el uso de identificadores numéricos que serán manejados por los investigadores. Por lo tanto, se considera que es un estudio que no necesita un consentimiento informado.

ANEXO 3 .CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Febrero 2020	Marzo 2020	Abril 2020	Mayo 2020	Agosto 2021	Septiembre 2021	Octubre 2021
Elaboración del protocolo:	X						
Registro del protocolo:		x					
Colección de Información:					A partir de su aprobación de enmienda por el CLIES.		
Captura de datos:						x	
Análisis de datos:							x
Interpretación de resultados:							x

Formulación de reporte:							x
----------------------------	--	--	--	--	--	--	---

ANEXO 4 .Estadificación

Estadificación cáncer colon AJCC 2018

Tis	Carcinoma in situ, intramucoso	EC I T1, T2, N0, M0
T1	Invade la submucosa	EC IIA T3, N0, M0
T2	Invade la muscular propia	EC IIB T4a, N0, M0
T3	Invade la muscular propia y tejidos pericólicos	EC IIC T4b, N0, M0
T4	Invade peritoneo visceral o tejidos adyacentes	EC IIIA T1-T2, N1-N1c, M0, T1 N2a M0
T4a	Invade el peritoneo visceral	EC IIIB T3-T4a, N1-N1c M0, T2-T3, N2a, M0 T1-T2, N2b, M0
T4b	Invade tejidos adyacentes	EC IIIC T4a, N2a, M0, T3-T4a, N2b, M0 T4b, N1-N2, M0
N0	Sin ganglios	EC IVA cualquier T, N, M1a
N1a	1 ganglio	EC IVB Cualquier T, N, M1b
N1b	2-3 ganglios	EC IVC Cualquier T, N, M1c
N1c	Tumor depositado en serosa, mesenterio o tejido perirrectal	
N2a	4-6 ganglios	
N2b	>7 ganglios	
M1a	Metástasis en 1 órgano sin metástasis en peritoneo	

M1b	Metástasis en 2 o más órganos sin metástasis a peritoneo	
M1c	Metástasis en peritoneo con o sin metástasis en algún órgano	

ANEXO 5 . Clasificación de complicaciones quirúrgicas *Clavien-Dindo*

Clasificación de complicaciones quirúrgicas <i>Clavien-Dindo</i>	
Grado I	Cualquier desviación del postquirúrgico normal sin necesidad de tratamiento farmacológico , endoscópico o intervencionista
Grado II	Necesidad de tratamientos farmacológicos ,transfusión de hemoderivados , nutrición parenteral
Grado III	Requiere manejo quirúrgico ,endoscópico o intervencionista
Grado IIIa	Intervención que no requiere anestesia general
Grado IIIb	Intervención bajo anestesia general
Grado IV	Complicación que pone en peligro la vida , manejo en unidad de cuidados intensivos
Grado IVa	Disfunción de un solo órgano
Grado IV b	Múltiples órganos
Grado V	Muerte de paciente

ANEXO 6 . Ejemplos de complicaciones quirúrgicas *Clavien-Dindo*

Ejemplos de complicaciones quirúrgicas <i>Clavien-Dindo</i>		
Grado I	Cardiaco	Fibrilación auricular que mejora con corrección de potasio
	Respiratorio	Atelectasias manejadas con fisioterapia
	Neurológico	

Grado II	Gastrointestinal	Confusión temporal que no requiere manejo
	Renal	Diarrea no infecciosa
	Otros	Elevación transitoria de azoados
		Infección de herida que se trata con apertura de la misma
	Cardiaco	Taquiarritmia ameritando beta bloqueador
	Respiratorio	Neumonía tratada con antibióticos comunes
Grado IIIa	Neurológico	Evento isquémico transitorio tratado con anticoagulantes
	Gastrointestinal	Diarrea infecciosa tratada con antibióticos
	Renal	Infección urinaria tratada con antibióticos
	Otros	Igual que grado I pero con antibióticos
	Cardiaco	Bradiarritmia tratada con marcapasos con anestesia local
	Neurológico	Equivalente a Grado IV
Grado IIIb	Gastrointestinal	Biloma que requiere drenaje percutáneo
	Renal	Estenosis ureteral
	Otros	Dehiscencia no infectada de herida
	Cardiaco	Tamponade cardiaco
	Respiratorio	Fistulas broncopleurales
	Neurológico	Equivalente a Grado IV
Grado IVa	Gastrointestinal	Fuga de anastomosis requiriendo manejo quirúrgico
	Renal	Estenosis ureteral ameritando manejo quirúrgico
	Otros	Infección de herida con eventración intestinal
	Cardiaco	Falla cardiaca
	Respiratorio	Falla respiratoria ameritando intubación
Grado IVb	Neurológico	Ataque isquémico o hemorragia
	Gastrointestinal	Pancreatitis necrotizante
	Renal	Insuficiencia renal ameritando diálisis
	Cardiaco	IVa con falla renal
	Respiratorio	IVa con falla renal
Grado IVb	Neurológico	IVa con falla respiratoria
	Gastrointestinal	IVa con inestabilidad hemodinámica
	Renal	IVa con inestabilidad hemodinámica

