



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
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**

DR. LUIS ENRIQUE FREGOSO ARTEAGA

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

---

Fecha de aprobación examen 03-03-2021

Ciudad de México

2022



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](mailto: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 : Dr. Luis Enrique Fregoso Arteaga
- 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 : [luisfreart@gmail.com](mailto:luisfreart@gmail.com)
- Especialidad : Cirugía Oncológica
- Teléfono ; 5566961862
- 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:66
- Año: 2021
- Número de registro: R-2020-3602-017

## AGRADECIMIENTOS

*No podría decir que este logro es mío sin mencionar a tantas personas que han influido y sido parte importante de mi , no solo en formación académica si no que han estado presente en momentos de mi vida , nombrando primero a mi madre María Isabel que ella perdió la batalla contra el cáncer pero ha sido uno de mis mayores motivaciones , ahora veo a la mujer que siempre ha estado a mi lado pese a mis defectos siempre buscando mis virtudes, mi compañera de vida mi güera Fatima . A mis ángeles que son mis abuelos y abuelas , a mi tia Angie , a mi padre que sigue siendo mi consejero y una de las razones por las cual me decidí a emprender esta aventura de la medicina , a mis hermanos Johana, Juan Pablo , Jose Maria , Julieta , Joaquin , Carlos . A mis amigos que tengo que nombrar algunos porque así lo considero importante monse , oscar ( y sus padres ) , raul , Christian , Ludwig ( y sus padres ) , así como mis colegas de cirugía general Enrique , Alfredo , Javier , Octavio , mis compañeros quirúrgicos de oncología Jorge , oscar , Nancy , castillo , Armenta , chamorro , dany , paquito y y zaleta y los demás de otras especialidades , finalmente a mis maestros ( Dra Ramirez , Dr Saul , Dr Gallegos , Dr Garcia Bazan ,Dr Najera , Dr Luis , Dr Felix, Dr Domingo , Dr Resendiz , Dr Jose , Dr, Daniel ,Dr Donaciano , Dr Barrera , Dr Silva , Dr Teodoro , Dr De la Fuente , Dr Victor entre muchos mas) por su paciencia regaños y consejos , a Dios por todas estas bendiciones que me ha dado la vida .*

## INDICE

	<b>Pagina</b>
1. Resumen .....	7
2. Introducción .....	9
3. Justificación .....	22
4. Planteamiento del problema .....	23
5. Objetivos .....	23
6. Hipótesis .....	24
7. Material y métodos .....	24
8. Análisis estadístico .....	34
9. Aspectos éticos .....	35
10. Recursos humanos , físicos y financieros .....	35
11. Resultados .....	36
12. Conclusiones .....	47
13. Discusión .....	48
14. Cronograma de actividades .....	51
15. Bibliografía .....	52
16. Anexos .....	57



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 3602.  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 057  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 00 CEI 022 2017082

FECHA Martes, 25 de febrero de 2020

Mtra. MARIA DE LOURDES RAMIREZ RAMIREZ

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "FACTORES PRONÓSTICO ASOCIADOS A PERÍODO LIBRE DE ENFERMEDAD Y SOBREVIVENCIA EN CÁNCER DE COLÓN ETAPA III" 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 **APROBADO**.

Número de Registro Institucional

R-2020-3602-017

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

  
Sinuhe Barrero Bravo  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3602

imacoinf

## RESUMEN.

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

El cáncer colorectal es la tercera causa mas 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 colorectal existen factores pronósticos que modifican la conducta y evolución natural de la enfermedad; cada vez existe mas 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 sépsis 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 colon y recto de enero del 2010 a diciembre del 2014 del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. En este análisis se incluirán 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 evaluará el período libre de enfermedad y sobrevida global a 3 y 5 años años.



**Resultados:** Se evaluaron un total de 71 pacientes de los cuales tenemos una pérdida de 6 pacientes correspondiente al 8.5%, contemplado en el análisis estadístico. Con una media de edad de 61.8+/- 13.7 % , el genero masculino represento el 32.3% mientras que el femenino 67.7% , se presentaron comorbilidades en un 55.3% de los casos siendo a mas común la hipertensión arterial , el síntoma principal fue dolor abdominal con un 29.2% , se presentaron complicaciones postquirúrgicas en un 26.8 % , el tiempo medio de inicio de quimioterapia fue de 10.9+/- 4.8 semanas . Los principales sitios de recurrencia fue hepática en un 9.2% seguido de peritoneal con un 7.7% . Las variables asociadas a recurrencia fueron ACE preoperatorio mayor 5, numero de ganglios disecados, trombocitosis Albúmina < 4, fibrinógeno mayor a 370 , presencia de obstrucción . En cuanto a complicaciones del 26.8%: 7 fueron clivendindo 3A, 6 3B, 4 4A y 1 paciente clase 5.

**Conclusiones:**

En este estudio los factores histológicos como T, N; no son factores independientes de sobrevida y recurrencia, pero si la respuesta inflamatoria presente en el tumor en su desarrollo. Esto nos permite poder evaluar parte del pronóstico y respuesta al tratamiento desde la primera evaluación clínica de los pacientes. Un factor que encontramos en nuestro estudio es el retraso en el inicio de la QT, la cual como encontramos esta íntimamente relacionada a la presencia de complicación e incremento en la recurrencia. Las complicaciones es un factor independiente de recurrencia.

## **INTRODUCCIÓN.**

### **Marco teórico**

#### ***“ FACTORES PRONÓSTICO ASOCIADOS A PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD Y SOBREVIVENCIA EN CÁNCER DE COLÓN ETAPA III”***

#### **Introducción:**

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 clasificar 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 1988 a 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. 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 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

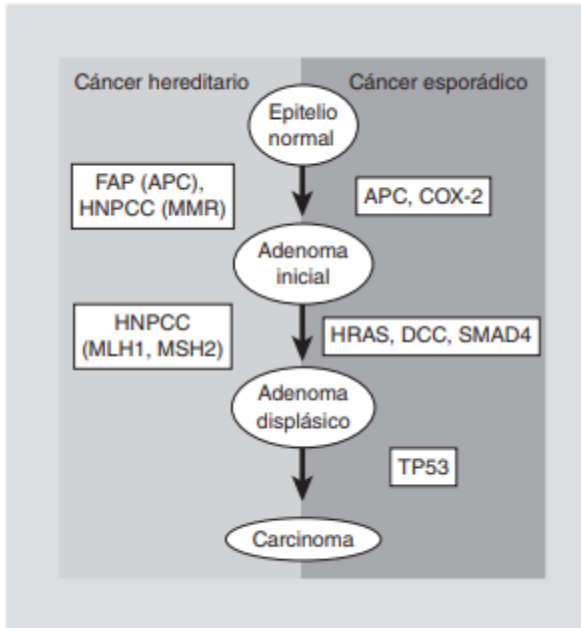
(3,4)

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 una relación directamente proporcional con la edad; casi la mitad de los casos nuevos se presentan en la población de 60 y mas 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 mas estudiados son la inestabilidad del microsatélite e inestabilidad genética Hasta el 80% del cáncer colorectal es esporadico y esta se caracteriza principalmente por las perdidas alélicas del brazo corto del cromosoma 17 y cromosoma 8 . Estas pedidas 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 pronóstico 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 , 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 modernamente 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 colorectal, 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 perineural 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 establecido 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 , 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 indicó que si bien el estadio tumoral al momento del diagnóstico es un factor fundamental para pronosticar la evolución, la existencia de enfermedades concomitantes ocasionan 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 colorectal 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%, 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 colorectal son altamente invasivos y se pueden presentar complicaciones severas que produzcan respuesta inflamatoria severa, siendo de preocupación inmediata pero sin darle un valor pronostico 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 pronostico (18)

Además de los factores pronósticos previamente descritos, cada vez existe mas 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 colorectal 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 colorectal , diversos autores han determinado un peor pronostico 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 presenta 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 del pacientes así como generalmente un comportamiento mas agresivo (22,23)

Joris J.Harlarr y colaboradores en un estudio multicentrico 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 colorectal . 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 mesocolonica completa para aumentar el numero de cosecha ganglionar así como para garantizar la resección completa, esto traduciendo en un aumento en sobrevida 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 pronostico , 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 a cerca 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 colorectal 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 mas 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 colorectal 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 mas corto tapa 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 pronostico de respuesta inflamatoria para el cáncer colorectal. (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 colorectal y se utilizo el Klintrup-Mäkinen (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 aun mas importante en la repuesta 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 colorectal ,Vogelstein y colaboradores en 1988 describieron el modelos 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 lacual 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 metaloproteina 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 colorectal .

(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 defesa 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 colrectal. 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 colrectal, 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 colrectal 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 supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en comparación del grupo de mayor edad que presentaron complicaciones. (38)

Cada vez resulta mas importante el papel de las complicaciones postquirúrgicas no solo para el pronostico 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 pronostico en el cáncer colorectal .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 pronostico y la respuesta inflamatoria esta en estudio y se piensa que la activación del la respuesta inflamatoria sistémica puede suprimir la inmunidad citotoxica y promover la progresión tumoral .(39)

Además existe el escor pronostico 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 1anormalidad 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 neutrofilos 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 proangiogéneicas y otros factores de crecimiento . La principal causa de recurrencia posterior a una posible cirugía curativa se debe a las micrometasis , 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 esta 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 colorectal. (41,42)

El mecanismo de la persistente activación de la respuesta inflamatoria sistémica aun no esta claro , en diversos estudios se correlaciona la perdida sanguínea durante la cirugía como un factor asociad 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 diagnostico , el empleo de agentes citotoxicos o cuadros infecciosos previos sin llegar a ser concluyentes . En un estudio del 2015 se evaluaron 254 pacientes sometidos a cirugía curativa para cáncer colorectal etapa clínica II y III en la cual además de los factores pronósticos ya descritos se utilizo la relación neutrófilo linfocitos y el Score pronostico 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 pronostico 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 pronostico 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 pronostico independiente de la enfermedad . Se pueden dividir en factores no influenciabes e influenciabes . Entre los factores no influenciabes que

mas 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 , perdida de peso mayor a 10 del peso total , hematocrito menor a 30 % , albumina sérica menor a 3.5 m creatinina mayor a 1.4. Por otro lado los factores influenciados . 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 pronostico 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 infamatoria 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 cuales son los factores pronósticos en cáncer de colon etapa III asi como encontrar la relación entre la sépsis y periodo libre de enfermedad, recurrencia y sobrevida , el cual hasta el momento aun no esta completamente establecido .

## JUSTIFICACIÓN.

El cáncer colorectal 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 sépsis 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 grandes gastos en recursos para tratar recurrencias y persistencias de la enfermedad. Desconocemos si hay algún factor por sí solo que le de un factor pronóstico independiente de todos, las complicaciones postquirúrgicas en el cáncer colorectal se presentan en aproximadamente un 20 % de los casos. La dehiscencia de anastomosis en cirugía colorectal va de un 0.5% a un 10 % aproximadamente, en el hospital de oncología del CMN siglo XXI de acuerdo al periodo revisado; varía 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 sépsis en sus diferentes modalidades, de acuerdo a 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 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 colorectal 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 período 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 período 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 pronóstico asociados a periodo libre de enfermedad y sobrevida en pacientes con cáncer de colon etapa III

### **ESPECÍFICOS.**

1. Determinar el numero de pacientes operados en el servicio por cáncer de colon en un periodo de 5 años
2. Determinar el numero de pacientes con etapa III
3. Evaluar y describir todos los factores de mal pronostico en pacientes con etapa III
4. Evaluar el numero 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 a la subdivisión de cáncer de colon etapa III, los factores pronóstico que influyen en el período 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 a las diferentes variables analizadas
8. Evaluar la recurrencia local , regional y sistémica o mixta de acuerdo a 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(Diseños de Investigación Clínicas 3ra, ED, Lippincott; pp57-60)

### **MATERIAL Y MÉTODOS.**

Se trata de una cohorte retrospectiva, longitudinal, observacional en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de enero 2010 a febrero 2014

#### **Los criterios de inclusión son:**

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

#### **Los criterios de exclusión son :**

- Pacientes 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 realizarse tamaño de muestra (Diseños de Investigación Clínicas 3ra, ED, Lippincott; pp57-60)

## DESCRIPCION DE VARIABLES

<b>Variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operativa</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>1. Unidades de medición</b>
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
Etapas patológicas	Código utilizado internacionalmente para gradificar de forma sistematizada y universal la extensión del cáncer colorectal.	Se utiliza el sistema de la American Joint Comitee on Cancer staging system, séptima edición. Ver anexo 2 y tabla 1.	Cualitativa Ordinal	Independiente	Etapas patológicas IIIa Etapas patológicas IIIb Etapas patológicas 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 Linfocitos	Resultados analíticos previos a procedimiento quirúrgico de linfocitos	Niveles del linfocitos antes del último evento quirúrgico	Cuantitativa (continua)	Independiente	Gramos/dL

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 Pobremente 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 carcinoembrionario	Niveles del antígeno carcinoembrionario antes del último evento quirúrgico	Cuantitativa (continua)	Independiente	Nanogramos/ml
Comorbilidades	Enfermedades asociadas del paciente	Presencia de enfermedades asociadas ; diabetes mellitus , insuficiencia renal , neumopatía , cardiopatía	Cualitativa	Si No	Diabetes mellitus Hipertensión arterial Enfermedad renal crónica Neumopatía Otros
Tipo de cirugía	Término utilizado para definir el tipo de procedimiento quirúrgico.	Se definirán Hemicolectomía derecha , Hemicolectomía izquierda , Sigmoidectomía , resecciones multiestructurales	Cualitativa dicotómica	Independiente	Hemicolectomía derecha  Hemicolectomía izquierda  Resecciones multiestructurales

Anastomosis	Define si se realizo unión entre 2 segmentos de intestino , colon o recto	Se se realizo conexión intestinal en el mismo procedimiento quirúrgico	cualitativa	Independiente	Si no
Tipo de anastomosis	Tipo de unión que se realizo entre 2 segmentos de intestino, colon o recto	La forma de realizar la unión entre los segmentos de acuerdo al material utilizado	cualitativa	Independiente	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 quirúrgico.	Se definirá en horas y minutos a partir de la hoja de anestesiología.	Cuantitativa continua	Independiente	Minutos Horas
Complicaciones transoperatorias	Termino 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 dictomica	Independiente	Grado IIIa Grado IIIb Grado IVa Grado IVb



Manejo adyuvante	Tratamiento complementario al quirúrgico, que puede consistir en teleterapia y/o quimioterapia	Tratamiento oncológico administrado posterior a la cirugía	Cualitativa ordinal	Dependiente	Si No
Esquema de qt	Tipo de quimioterapia recibida	Tratamiento con quimioterapia implementada	Cualitativa	Independiente	- Oxaliplatino/capecitabina -5 Fu/Oxaliplatino Capecitabina 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 a 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 explorará el tipo de distribución y de acuerdo a esto si es normal se utilizara media y su desviación estándar, si es libre distribución se utilizara mediana, mínimos y máximos, para las variables cualitativas se usaran porcentajes.

Bivariado .: Para asociación de variables se utilizará la prueba  $X^2$ , o la prueba exacta de Fisher según corresponda. La sobrevida y su asociación será evaluado con curvas de Kaplan-meire y la diferencias con long Rank .

El multivariado utilizaremos regresión de Cox con sus respectivos HR .

## **ASPECTOS ÉTICOS.**

El riesgo de la investigación de acuerdo al 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 esta 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 espera de este estudio,

Toda la información recabada solo estará disponible para el Investigador principal, misma que estará 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 reclutarán pacientes de la consulta externa, urgencias y hospitalización que puedan ser incluidos de acuerdo a los criterios de inclusión y se les invitará a participar en el protocolo de investigación. También se llevará a cabo la revisión de los expedientes clínicos de los últimos 5 años a la fecha actual para recabar la información necesaria.

## **RECURSOS HUMANOS Y FÍSICOS**

Recursos humanos : Médicos adscritos y médicos residentes del Servicio de colon y recto del Hospital de oncología del CMN SXXI que recabarán 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 computo para visualizar imágenes

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

## RESULTADOS

La presente investigación fue diseñada y realizada por el departamento de Cirugía Oncológica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. La finalidad del estudio fue Investigar los factores pronósticos asociados a periodo libre de enfermedad y sobrevida en pacientes con cáncer de colon etapa III. Una vez realizado el análisis de datos se han obtenido los siguientes resultados.

Un total de 61 pacientes fueron integrados en este estudio, de los cuales tenemos un 8.5% de pérdidas (6 pacientes), con datos perdidos de estos pacientes en un gran número de datos, la media de la edad de los pacientes fue de 61.8 años (+/- 14) (Tabla 1). La distribución de género determinó que el 67.7% de los pacientes corresponden al género femenino, mientras que otro 32.3% corresponde al género masculino. El 12.3% presentaron Diabetes Mellitus, 21.5% Hipertensión, 21.5% otras comorbilidades. El grueso de los pacientes tuvieron ASA III (60%).

El síntoma principal fue dolor abdominal con un 29.2%. La localización mas común fue colon derecho 56.9% seguido de colon izquierdo 16.9% . Cuando fue valorada la clasificación TNM, corresponde de la siguiente forma: T2 (12.3%), T3 (56.9%), T4A (13.8%), T4B (16.9%)

Por otro lado, la valoración de la etapa clínica, el IIIc es la más común (47.7%), en segundo lugar IIIb (46.2%), y en tercer lugar se ubica IIIa(6.2%) .La Recurrencia global fue de 42.8% a 24 meses y de 28.5% a 5 años , el paciente que desarrollo recurrencia presentó una mediana de sobrevida de 28 meses . La recurrencia por subetapa fue en etapa IIIa de un 25% presentando la recurrencia a los 42 meses ( con un paciente perdido ) , la etapa IIIb presento una recurrencia de un 30 % en 36 meses y a los 5 años un 6.6% mas recurrió ( 3 pacientes perdidos ) , la etapa IIIc presento recurrencia en un 25.8% a 36 meses y un 3.22 % mas a 5 años ( con un paciente perdido )

Algunos pacientes presentaron recurrencia de la enfermedad, aproximadamente el 42.8%, mientras que el 12.1% registro mortalidad, se presentaron complicaciones postquirúrgicas en un 29.2 % , el tiempo medio de inicio de quimioterapia fue de 10.9+/- 4.8 semanas, el numero de ganglios disecados fue de 26.9+/- 10 , el numero de ganglios positivos fue de 9.1+/-4 . Los principales sitios de recurrencia fue hepática en un 9.2% seguido de peritoneal con un 7.7% .

Una vez realizado el análisis univariado, se procedió a la determinación de asociación entre variables. Las variables que han obtenido un resultado estadísticamente significativo asociado al tiempo libre de la enfermedad son: variables asociadas a recurrencia fueron ACE preoperatorio mayor 5 (p.004), número de ganglios disecados menor a 24 (p 0.022), trombocitosis ( p0.032), hipoalbuminemia (p 0.00004), fibrinógeno mayor a 370 (p 0.008), presencia de obstrucción mayor a 60% (p 0.008) y el retraso mayor a 11 semanas de la adyuvancia (p 0.05).

De la misma forma, se procedió a la determinación de asociación de variables entre el tiempo libre de la enfermedad: género (p 0.26), Diabetes mellitus (p 0.4), Hipertensión (p 0.5), Reintervención (p 0.4), Complicaciones quirúrgicas (p 0.004), Complicaciones a los 30 días (p 0.01)

**Tabla 1 Características demográficas de pacientes Ep III de cáncer de colon.**

<b>Variable</b>	<b>n=65 (%)</b>
Edad	M= 61.8 ± 13.7
Genero masculino femenino	21 (32.3) 44 (67.7%)
ECOG 0 1 2	38 (58%) 19 (29.2%) 8 (12.3%)
ASA 1 2 3 Perdidos	2 (3.1%) 21 (32.3%) 39(60%) 3 (4.6%)
Goldman 1 2 Perdidos	37 (56.9%) 25 (38.5%) 3 (4.6%)

Comorbilidades DM HAS Otras	8 (12.3%) 14 (21.5%) 14 (21.5%)
Tiempo para el diagnóstico	8.74 ± 3.6
Sintomatología anemia dolor abdominal distensión diarrea sangrado ataque al edo. Gral.	15 (23.1%) 19 (29.2%) 7 (10.8%) 13 (20%) 4 (6.2%) 7 (10.8%)
Localización colon derecho transverso colon izquierdo sigmoides sincrónicos	37 (56.9%) 4 (6.2%) 11 (16.9%) 11 (16.9%) 2 (3.1%)
Tamaño del tumor	7.46 ± 3.2
% de obstrucción	67.1 ± 17.3
Laboratorio hb leucos neutros linfos plaquetas albúmina fibrinógeno	8.5 ± 2.3 7.5 ± 3.1 7.8 ± 1.8 2.1 ± 0.5 480 mil ± 180 4.1 ± 0.7 369 ± 150
ACE 0-5 > 5	21.6 ± 8.1 27 ( 41.5%) 38 ( 58.5%)
TNM IIIa IIIb IIIc	4 ( 6.2 %) 30 (46.2%) 31 (47.7%)

T	
2	8 (12.3%)
3	37 (56.9%)
4a	9 (13.8%)
4b	11 (16.9%)
N	
1a	14 (26.5 %)
1b	14 (26.5%)
1c	0
2a	12 (18.5%)
2b	25 (38.5%)
Ganglios disecados	26.9 ± 10
Ganglios +	9.1 ± 4
Factores patológicos	
ILV	42 (64.6%)
IPN	20 (30.7%)
perdidos	5 (7.7%)
Ruptura capsular	31 (47.75)



**Tabla 2 Características del tratamiento de pacientes con cáncer de colon EpIII**

<b>Variable</b>	<b>n= (%)</b>
Tipo de cirugía hemicolectomía derecha transversectomía hemicolectomía izquierda resección anterior multivisceral colectomía total	34 (52.3%) 4 (6.2%) 10 (15.4%) 11 (16.9%) 3 (4.6%) 3 (4.6%)
Anastomosis si no	51 (78.5%) 14 (21.5%)
Tiempo quirúrgico	248.1 ± 100
Sangrado transoperatorio	380 ( 10-3800)
Transfusión perioperatoria no si	29 ( 44.&%) 36 ( 55.4)
preoperatoria transoperatoria postoperatoria	
Complicaciones postoperatorias si no perdidos	19 (29.2%) 40 ( 61.5%) 6 (9.2% )
Reoperaciones si no	14 ( 21.5%) 51 ( 78.5)
Semanas para la QT	10.9 ± 4.8
Quimioterapia si no	57 ( 87.7%) 8 ( 12.3%)
Esquema de quimioterapia 5FU-LV capecitabine XELOX FOLFOX	1 (1.5%) 20 (30.8%) 30 (46.2%) 6 ( 9.2%)

**Tabla 3 Asociación de variables para recurrencia**

<b>Variables</b>	<b>Recurrencia</b>	<b>No recurrencia</b>	<b>P</b>
Edad < 60 > 60	8 (38.1%) 13 (61.9%)	21(40.9%) 29 (59.1%)	0.8
Género masculino femenino	5 (23.8%) 16 (76.2%)	19 (39.4%) 31 (63.3%)	0.31
ACE <5 >5 perdidos	10 (47.6%) 11 ( 52.4%)	17 ( 38.6%) 27 ( 61.4%) 6 (8.5%)	0.04
HB <10 > 10 Perdidos	6 (28.6 %) 15 (71.4 %)	21 (47.7 %) 23 (52.3 %) 6 (8.5%)	0.14
Plaquetas < 420 mil > 420 mil	9 (42.8%) 12 (57.2%)	31 (70,4%) 13 (29.6%)	0.032
Albúmina < 4 > 4	16 ( 76.1%) 5 (23.9%)	7 (15.9%) 37 (84.1%)	0.00004
Fibrinogeno < 370 > 370	4 (19%) 17 (81%)	32 (72.7%) 12 (27.3%)	0.000058
Ganglios disecados < 24 > 24	14 (66.6%) 7. (33.4%)	16 (36.4%) 28 (63.4%)	0.022

Ganglios + < 10 > 10	17 (81%) 4 (19%)	35 (79.5%) 9 (20.5%)	0.8
% de obstrucción < 60 > 60	7 (33.4%) 14 (66.6%)	30 (68.2%) 14 (31.8%)	0.008
Tamaño del Tumor < 7 > 7	11 (52.4%) 10 (47.6%)	21 (47.7%) 23 (52.3%)	0.7
Etapas IIIa IIIb IIIc	1 (4.8%) 11 (52.4%) 9 (42.8%)	3 (6.8%) 19 (43.2%) 22 (50%)	0.7 0.4 0.5
T 2 3 4a 4b	4 (19%) 9 (43%) 4 (19%) 4 (19%)	4 (9.1%) 28 (63.6%) 5 (11.4%) 7 (15.9%)	0.4
N 1a 1b 2a 2b	5 (23.8%) 2 (9.5%) 6 (28.5%) 8 (38.2%)	9 (20.4%) 12 (27.3%) 6 (13.6%) 17 (38.6%)	0.2
Quimioterapia Si no No QT	17 (80.9%) 1 (4.8%) 3 (14.3%)	40 (90.9%) 2 (4.5%) 2 (4.5%)	1.0
Semanas p/QT 1-11 > 11	4 (22.2%) 14 (77.8%)	26 (65%) 14 (35%)	0.05

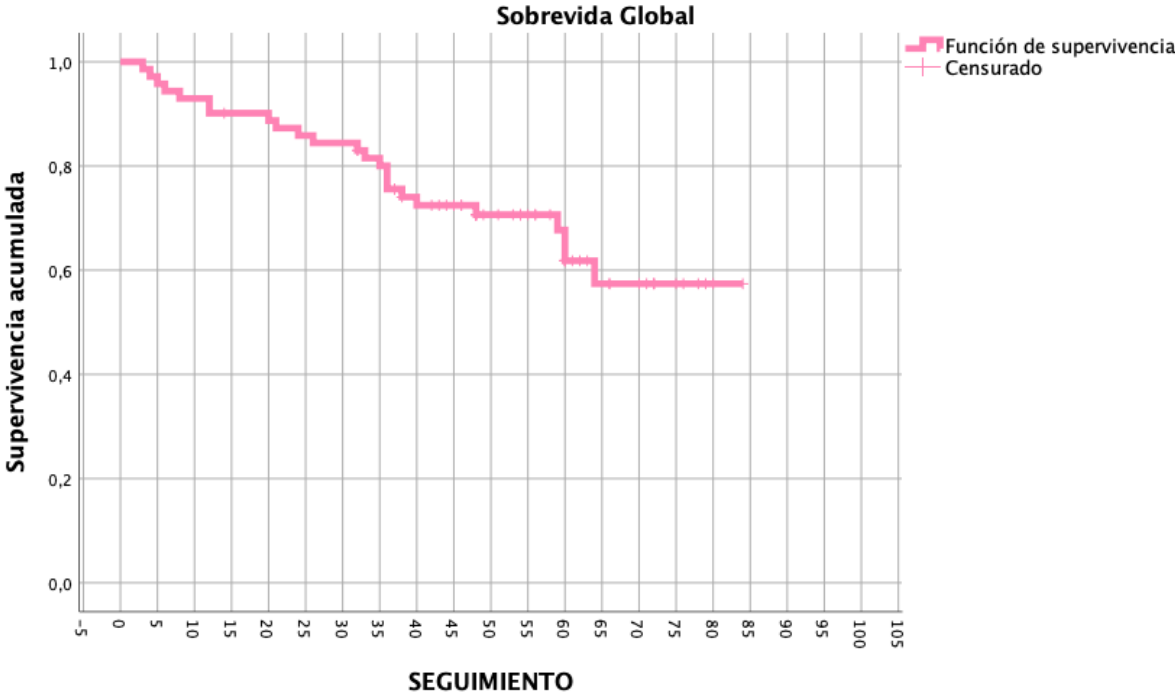
**Tabla 4 Patron de recurrencia**

Local	3 ( 4.6%)
Hígado	6 (9.2%)
Pulmón	3(4.6%)
Retroperitoneo	2(3.1%)
Carcinomatosis	5(7.7%)
Páncreas	1(1.5%)
Retroperitoneo +hueso	1(1.5%)

**Tabla 5 Análisis de recurrencia**

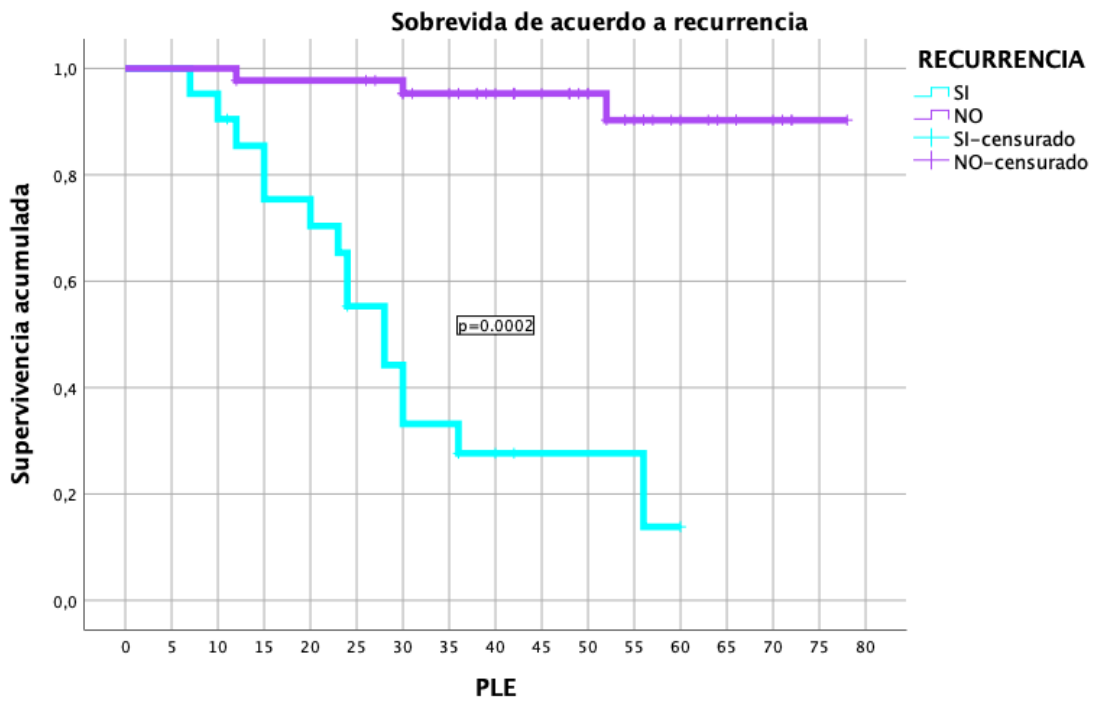
Variables	Univariado			Multivariado		
	OR	IC 95%	p	HR	IC 95%	P
ACE	1.2	1.0-3.6	0.03	0.3	0.09-0.9	0.04
%Obstrucción	1.6	1.085- 2.4	0.008	1.5	0.4-4.7	0.4
Albúmina	5.8	2.4-13.8	0.00009	1.07	1-3.4	0.002
Plaquetas	3.2	2.1-5.7	0.036	1.1	1-2.7	0.005
Fibrinógeno	2.1	1.3-3.3	0.0001	0.8	0.2-3.5	0.8
Ganglios disecados	2.3	1.08-5.01	0.025	2.9	0.7-11	0.1

Gráfica 1 sobrevida global



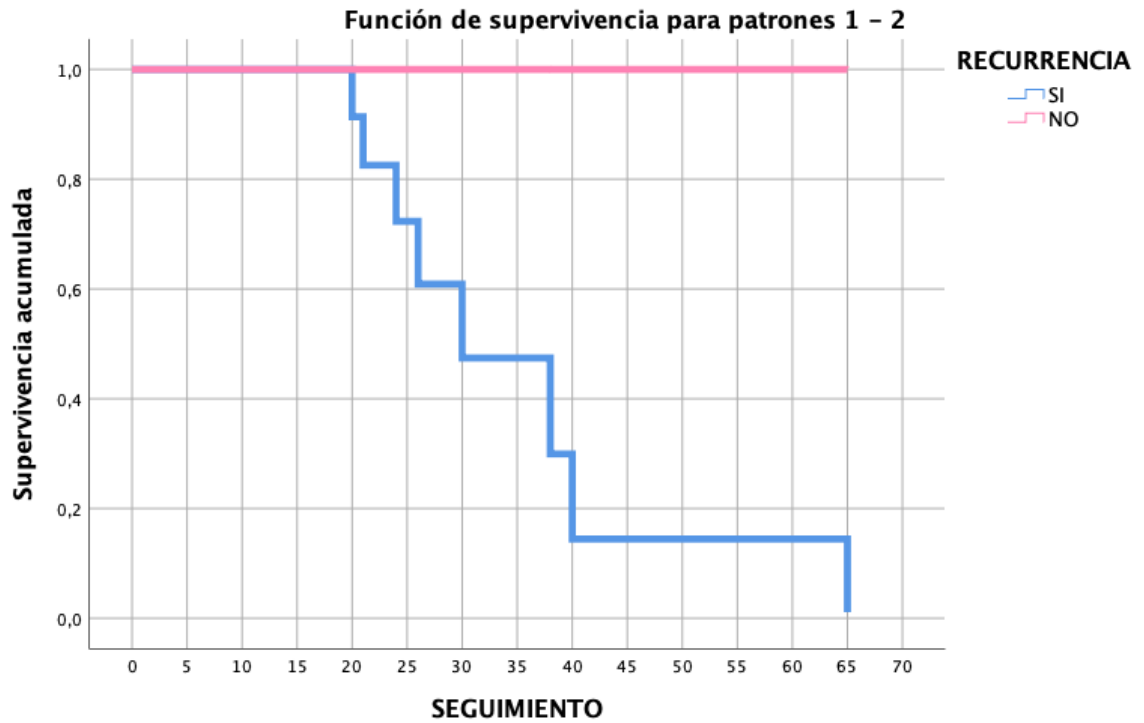
Media 63.4 IC 95% 56.7-70.2

Gráfica 2 Sobrevida de acuerdo a recurrencia

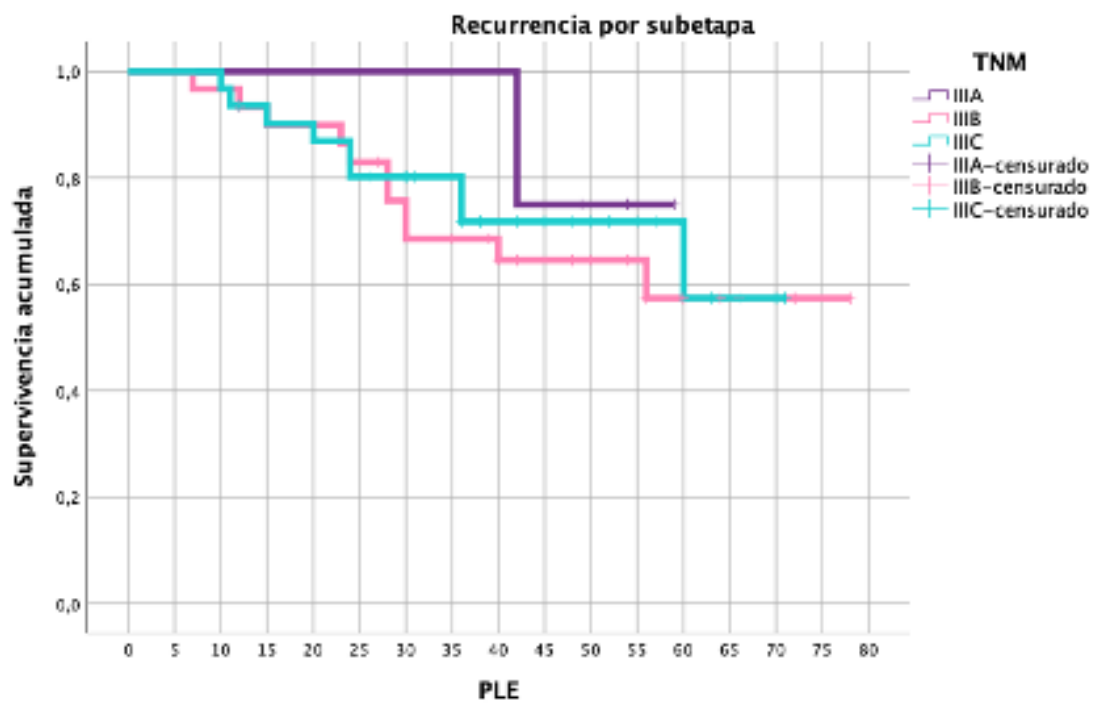


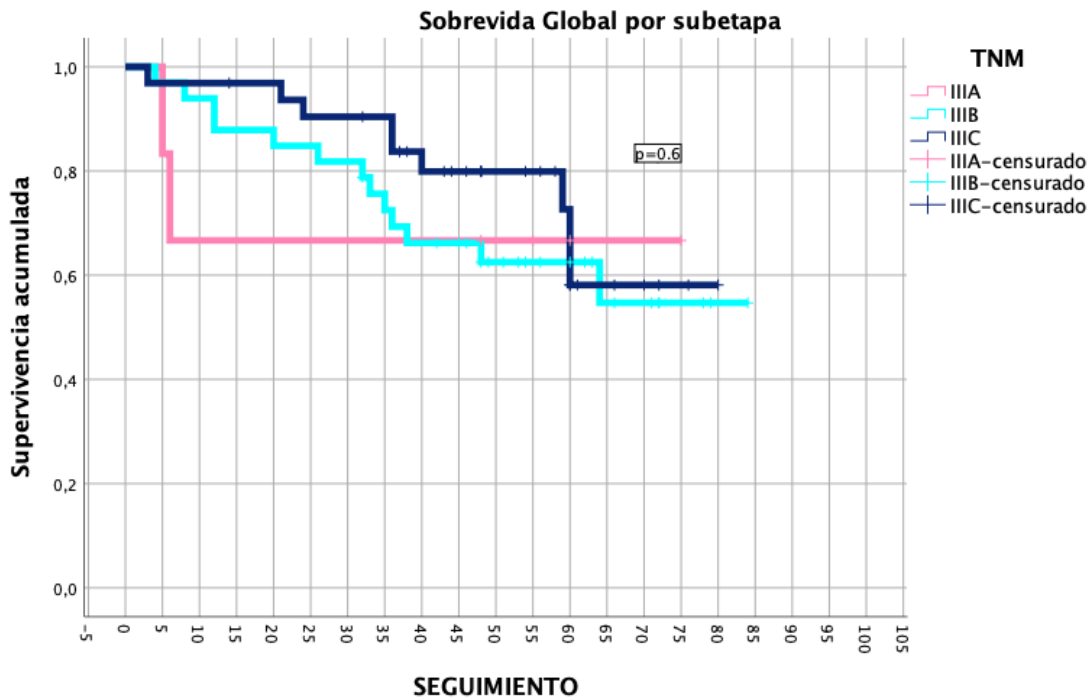
Mediana 28 meses IC 95%. 19.9-36 meses

Gráfico 3



Gráfica 4 Sobrevida Global de acuerdo a subetapa





## CONCLUSIONES

Los factores asociados a recurrencia y sobrevida global en el análisis univariado en este estudio son: Nivel de ACE mayor 5 con una p estadísticamente significaba de 0.04, Marcadores inflamatorios como albúmina <4 p.0004, fibrinógeno >400 p.000058, Plaquetas >400 mil p.032, el numero de ganglios disecados inferior a 24 p.022 ,el retraso mas de 11 semanas de los tratamientos adyuvantes con una p.05, así como la presencia de complicaciones quirúrgicas. Por su parte en el análisis multivariado se encontró que el Nivel de ACE mayor 5 , Marcadores inflamatorios como albúmina <4, fibrinógeno >400, Plaquetas >400 mil, y la presencia de complicaciones resultaron factores asociados para recurrencia.

Un factor que se encontró en este estudio es el retraso en el inicio de la quimioterapia adyuvante mayor a 11 semanas, lo cual tiene impacto significativo en la sobrevida y está íntimamente relacionada a la presencia de complicaciones quirúrgicas. A su vez las complicaciones quirúrgicas son un factor independiente de recurrencia.



De acuerdo a la extensión del TNM de la AJCC en esta población se presentaron con un T2 en un 12.3% y de estos con recurrencia en la mitad de los casos. Con un T3 un 56.9% de los cuales presentaron recurrencia en un 43% de los casos; con un T4a el 13.8% presentando recurrencia en 19% y en el grupo T4b con un 16.9% de los pacientes se presentó recurrencia en el 19%, ninguno de los cuales demostraron ser estadísticamente significativos.

Además, se llega a la conclusión que los pacientes con cáncer de colon etapa III presentan un periodo libre de la enfermedad asociado a mortalidad con una media de 24 meses.

En esta investigación se encontró un sesgo de 8.5 % de pacientes perdidos, de los cuales no se encontró información útil para el desarrollo del estudio, se integraron al análisis en la sobrevida y en los pocos datos encontrados estos no modificaron los resultados. Este porcentaje corresponde a 6 pacientes ya incluidos en los resultados que se presentan. En cualquier investigación se tiene un margen aceptable de pérdidas de casos que corresponde al 10 % de los casos sin que modifique los resultados del estudio. (Diseños de investigación clínicas 3ra ed. Hulley S y col. pp 37-40.

## **DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

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 de cáncer y segunda de mortalidad a nivel mundial<sup>3</sup>. Este estudio fue diseñado para identificar los factores pronósticos de recurrencia y sobrevida.

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. Dentro de los más estudiados y con un impacto en la recurrencia y sobrevida se encuentra la etapificación TNM que incluye la profundidad de invasión de la pared del colon y el número de ganglios disecados y con afectación neoplásica<sup>12</sup>, sin embargo en los resultados de este estudio no se correlacionó como factor pronóstico a diferencia de lo reportado en la literatura. Se reporta una relación directa de las subetapas y el

pronóstico de sobrevida global: en la subetapa IIIa la sobrevida a 3 años es de 83.6% mientras que en nuestro estudio encontramos un 66.6% a 3 años y el mismo porcentaje a 5 años, la recurrencia mayor fue dentro de los primeros 15 meses. En la subetapa IIIb la sobrevida a 3 años en el TNM fue de 59.3% y a 5 años fue de 46.3% , en nuestro estudio encontramos al 66.2% y a 5 años el 54.5%; en la etapa IIIc en el TNM se reporta una sobrevida a 3 años de 39% y a 5 años de 28%, mientras que nosotros encontramos a 3 años 80% y a 5 años 58.1%, lo cual no corresponde con lo reportado en la literatura a nivel mundial, ¿cúal puede ser la causa? probablemente una subetapificación patológica, esto es que en la revisión de patología se esté dando una etapa menor a lo que realmente es, y así la sobrevida esta sobreestimada, y tendría que ver con la revisión de la pieza de patología o la experiencia del patólogo que reporta; otro punto probable es que de los pacientes que recurrieron un 15% se rescataron con cirugía y 5% respondieron a la QT con sobrevivias mayores a 4 años.(46)

Considero importante recalcar que de acuerdo a la extensión del TNM de la AJCC en nuestra población se presentaron con un T2 en un 12.3% con recurrencia en la mitad de los casos , T3 en un 56.9% con recurrencia en un 43% de los casos , T4a el 13.8% con recurrencia en 19% y el grupo T4b únicamente en el 16.9% de los pacientes con recurrencia en el 19% con una p 0.4 ninguno de estos siendo estadísticamente significativos .Esto pudiendo explicar los resultados obtenidos en nuestro estudio ya que como bien se ha establecido en la literatura que los pacientes con T4b tienen una peor sobrevida en general siendo estos un grupo que se presentó en una proporción muy pequeña en este estudio

Un factor de mal pronóstico que se ha establecido en los últimos años y que coincide con lo reportado en nuestros resultados es el retraso en el inicio de quimioterapia adyuvante lo cual puede ser por varios factores propios del paciente como complicaciones quirúrgicas incluidas cirugía de urgencias, fuga de anastomosis o sepsis<sup>14</sup>. En nuestro estudio los pacientes que presentaron retraso a la quimioterapia adyuvante mayor a 11 semanas recurrieron en un 77.8% con una p estadísticamente significativa de 0.05. En un estudio realizado en 2015 se evaluaron a 6620 pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante en cáncer de colon etapa III, teniendo como resultados que los pacientes que recibían el tratamiento en las primeras 4 semanas tenían sobrevida de 75%, los que recibían el tratamiento 5 a 6 semanas posteriores

presentaban sobrevida de 76%, de 7 a 8 semanas posteriores con sobrevida de 72 %, de 9 a 10 semanas 64%, de 11 a 12 semanas de 61% y los que recibieron el tratamiento entre la semana 13 a16 la sobrevida cayó hasta 54%<sup>15</sup>; es decir, que los pacientes que reciben una adyuvancia lo antes posible tendrán un mejor pronóstico en relación con la mortalidad.

Yancik indicó 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<sup>16</sup>. Este hecho ha sido comprobado con este estudio de investigación, confirmando que los pacientes portadores de Diabetes mellitus tipo 2 presentan una media de 30 meses de periodo libre de la enfermedad, mientras que los pacientes no diabéticos presentan una media de 46 meses. Al mismo tiempo los pacientes con Hipertensión Arterial Sistémica tienen una media de 34 meses de periodo libre de enfermedad, comparado con 47 meses de los pacientes que no son hipertensos.

Se estima que en centros de referencia se presenten complicaciones postquirúrgicas en aproximadamente un 20 % de los pacientes sometidos a cirugía curativa de cáncer colorectal y se ha demostrado que estas tienen un impacto oncológico adverso en el pronóstico de sobrevida de estos pacientes, esto además 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 colorectal son un factor pronóstico adverso <sup>36,37</sup>. Otra de las asociaciones que ha obtenido un resultado significativo fueron las complicaciones no quirúrgicas, las cuales se encuentran asociadas al periodo libre de la enfermedad (p 0.004), al igual que las complicaciones quirúrgicas a los 30 días, dentro de las cuales las más destacadas son absceso de cavidad, dehiscencia y sepsis abdominal (p 0.01).

En este estudio los factores histológicos no resultaron factores pronóstico de sobrevida y recurrencia; pero sí la respuesta inflamatoria demostrada por parámetros bioquímicos como lo son la trombocitosis, hipoalbuminemia y elevación de fibrinógeno, entre otros . Esto nos permite evaluar parte del pronóstico y respuesta al tratamiento desde la primera evaluación clínica de los pacientes.

Para finalizar, debemos tomar en cuenta todos los factores tanto patológicos como bioquímicos y quirúrgicos, que nos permiten evaluar tempranamente al paciente y predecir la evolución de aquellos que tienen mayor riesgo de recurrir e incrementar su mortalidad.

### **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.**

Febrero 2020 se completa la elaboración de protocolo posteriormente se identificarán a pacientes con criterios de inclusión en los censos del servicio de colon y recto de los últimos 5 años a la fecha. Posteriormente se revisarán los expedientes seleccionados y se inicia el vaciamiento de los datos en las hojas de recolección. Posteriormente se verificarán los datos obtenidos. Finalmente se completará el análisis estadístico y se imprimirá tesis. Actualmente en espera de revisión de protocolo

#### ***Cronograma de actividades.***

<b>Actividad</b>	<b>Febrero 2020</b>	<b>Marzo 2020</b>	<b>Abri l 2020</b>	<b>May o 2020</b>			
Elaboración del protocolo:	X						
Registro del protocolo:							
Colección de Información:							A partir de su aprobación por el CLIES.

Captura de datos:							A partir de su aprobación por el CLIES.
Análisis de datos:							A partir de su aprobación por el CLIES.
Interpretación de resultados:							A partir de su aprobación por el CLIES.
Formulación de reporte:							A partir de su aprobación por el CLIES.

## 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; Leighton 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, BONADEO F, BENATI M, OJEA G, TELENTA M. Infl uencia 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. *Horiz Med* 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. Screaton, 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 , FCAP . American Joint Comitee on Cancer satging Manua(th Edithion .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*, 3525352, 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-S1-S20>
46. AJCC Cancer Staging Manual. 8a Ed, Springer. Cap 20 pp241-270

## ANEXOS

### ANEXO 1 . HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

<b>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD HOJA DE RECOLECCION DE DATOS</b>	
Nombre del estudio:	<i>FACTORES PRONÓSTICO ASOCIADOS A PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD Y SOBREVIVENCIA EN CÁNCER DE COLÓN ETAPA III*</i>

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 COMPLICACION : \_\_\_\_\_  
 COMPLICACIONES POSOPERATORIAS INMEDIATAS : \_\_\_\_\_ TIPO DE COMPLICACION : \_\_\_\_\_ TRATAMIENTO : \_\_\_\_\_  
 : \_\_\_\_\_  
 ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA : \_\_\_\_\_  
 COMPLICACIONES POSOPERATORIAS 30 DIAS : \_\_\_\_\_ CUAL : \_\_\_\_\_  
 COMPLICACIONES POSOPERATORIAS 90 DIAS : \_\_\_\_\_ CUAL : \_\_\_\_\_  
 ETAPA PATOLOGICA :  
 T : \_\_\_\_\_ N : \_\_\_\_\_ M : \_\_\_\_\_ ETAPA CLINICA : \_\_\_\_\_ NUMERO 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 : \_\_\_\_\_ MCAAT : \_\_\_\_\_ 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 \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Yo María de Lourdes Ramírez Ramírez y Luis Enrique Fregoso Arteaga investigadores del HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, hago constar, en relación al protocolo No. \_\_\_\_\_ 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, Luis Enrique Fregoso Arteaga , 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”

**CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA  
COMITÉ LOCAL DE ETICA EN INVESTIGACIÓN**

**TÍTULO DE LA TESIS  
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: SEPSIS ABDOMINAL COMO FACTOR PRONOSTICO EN PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD EN CANCER DE COLON EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SXXI”

**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 .Estatidicación cáncer colon AJCC 2018

Etapa Agrupamiento para Descripción de la etapa\*  
 AJCC establecer la etapa

Etapa	Agrupamiento para establecer la etapa	Descripción de la etapa*
<b>0</b>	Tis  N0  M0	El cáncer se encuentra en su etapa más temprana. Esta etapa también se conoce como carcinoma in situ o carcinoma intramucoso (Tis). No ha crecido más allá de la capa interna (mucosa) del colon o del recto.
<b>I</b>	T1 o T2  N0  M0	El cáncer ha crecido a través de la capa muscular de la mucosa (muscularis mucosae) hasta la submucosa (T1), y también es posible que haya crecido hasta la muscular propia (T2). No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
<b>IIA</b>	T3  N0  M0	El cáncer ha crecido hacia las capas más externas del colon o del recto, pero no ha atravesado estas capas (T3). No ha alcanzado órganos adyacentes. No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
<b>IIB</b>	T4a  N0  M0	El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto, pero no ha crecido hacia otros tejidos u órganos adyacentes (T4a). El cáncer aún no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0) ni a sitios distantes (M0).

<b>IIC</b>	<b>T4b</b>	El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto y está unido o crece hacia otros tejidos u órganos adyacentes (T4b). El cáncer aún no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0) ni a sitios distantes (M0).
	<b>N0</b>	
	<b>M0</b>	
<b>IIIA</b>	<b>T1 o T2</b>	El cáncer ha crecido a través de la mucosa hasta la submucosa (T1) y también es posible que haya crecido hasta la muscular propia (T2). Se propagó a entre 1 y 3 ganglios linfáticos adyacentes (N1) o hacia áreas de grasa cercanas a los ganglios linfáticos, pero no a los ganglios en sí (N1c). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	<b>N1/N1c</b>	
	<b>M0</b>	
	<b>O</b>	
	<b>T1</b>	El cáncer ha atravesado la mucosa hasta la submucosa (T1). De 4 a 6 ganglios linfáticos cercanos están afectados por la propagación del cáncer (N2a). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	<b>N2a</b>	
	<b>M0</b>	
	<b>T3 o T4a, N1/N1c</b>	El cáncer ha crecido hacia las capas más externas del colon o del recto (T3), o a través del peritoneo visceral (T4a), pero no ha alcanzado los órganos adyacentes. Se propagó a entre 1 y 3 ganglios linfáticos adyacentes (N1a o N1b) o hacia áreas de grasa cercanas a los ganglios linfáticos, pero no a los ganglios en sí (N1c). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	<b>M0</b>	
	<b>O</b>	
<b>T2 o T3</b>	El cáncer ha crecido hacia la muscular propia (T2) o hacia las capas más externas del colon o del recto (T3). De 4 a 6 ganglios linfáticos cercanos están afectados por la propagación del cáncer (N2a). No se ha propagado a sitios distantes (M0).	
<b>N2a</b>		
<b>M0</b>		
<b>O</b>		



<b>IIIB</b>	<b>T1 o T2, N2b</b>	El cáncer ha crecido a través de la mucosa hasta la submucosa (T1) y también es posible que haya crecido hasta la muscular propia (T2). Se propagó a siete o más ganglios linfáticos adyacentes (N2b). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	<b>M0</b>	
<b>IIIC</b>	<b>T4a</b>	El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto (incluyendo el peritoneo visceral), pero no ha alcanzado los órganos adyacentes (T4a). De 4 a 6 ganglios linfáticos cercanos están afectados por la propagación del cáncer (N2a). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	<b>N2a</b>	
	<b>M0</b>	
	<b>O</b>	
	<b>T3 o T4a</b>	El cáncer ha crecido hacia las capas más externas del colon o del recto (T3), o a través del peritoneo visceral (T4a), pero no ha alcanzado los órganos adyacentes. Se propagó a siete o más ganglios linfáticos adyacentes (N2b). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	<b>N2b</b>	
<b>M0</b>		
<b>O</b>		
<b>T4b</b>	El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto y está unido o crece hacia otros tejidos u órganos adyacentes (T4b). Se propagó por lo menos a un ganglio linfático cercano o hacia áreas de grasa cercanas a los ganglios linfáticos (N1 o N2). No se ha propagado a sitios distantes (M0).	
<b>N1 o N2</b>		
<b>M0</b>		
<b>IVA</b>	<b>Cualquier T</b>	El cáncer pudo o no haber crecido a través de la pared del colon o del recto (Cualquier T). Podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes. (Cualquier N). El cáncer se propagó a un órgano distante (tal como el hígado o el pulmón) o a un grupo de ganglios linfáticos distantes, pero no se ha propagado a partes distantes del peritoneo (el revestimiento de la cavidad abdominal) (M1a).
<b>Cualquier N</b>		
<b>M1a</b>		

<b>IVB</b>	<b>Cualquier T</b>	El cáncer pudo o no haber crecido a través de la pared del colon o del recto (Cualquier T). Puede o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (Cualquier N). El cáncer se propagó a más de un órgano distante (tal como el hígado o el pulmón) o a un grupo de ganglios linfáticos distantes, pero no se ha propagado a partes distantes del peritoneo (el revestimiento de la cavidad abdominal) (M1b).
	<b>Cualquier N</b>	
	<b>M1b</b>	
<b>IVC</b>	<b>Cualquier T</b>	El cáncer pudo o no haber crecido a través de la pared del colon o del recto (Cualquier T). Puede o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (Cualquier N). Se ha propagado a partes distantes del peritoneo (el revestimiento de la cavidad abdominal) y puede o no haberse propagado a órganos o a ganglios linfáticos distantes (M1c).
	<b>Cualquier N</b>	
	<b>M1c</b>	

## 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

Ejemplos de complicaciones quirúrgicas <i>Clavien-Dindo</i>		
Grado I	Cardiaco Respiratorio Neurológico Gastrointestinal Renal Otros	Fibrilación auricular que mejora con corrección de potasio Atelectasias manejadas con fisioterapia Confusión temporal que no requiere manejo Diarrea no infecciosa Elevación transitoria de azoados Infección de herida que se trata con apertura de la misma

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

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