



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

TÍTULO
“EL INDICE NEUTROFILOS/LINFOCITOS COMO VALOR PRONOSTICO EN
PACIENTES CON CANCER DE RECTO MEDIO E INFERIOR LOCALMENTE
AVANZADO “”

FOLIO: F-2015-3602-6
REGISTRO: R-2015 3602-11

TESIS QUE PRESENTA
DR. LUIS DAVID PLATA RODRIGUEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
LA ESPECIALIDAD EN
CIRUGIA ONCOLOGICA

ASESORA: DRA MARIA DE LOURDES RAMÍREZ RAMÍREZ



CIUDAD DE MÉXICO

DICIEMBRE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DOCTOR ODILÓN FÉLIX
QUIJANO CASTRO
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN S XXI

DOCTOR
SAUL RODRÍGUEZ RAMIREZ JEFE DEL
SERVICIO DE COLON Y RECTO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CIRUGÍA
ONCOLOGICA UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN
SIGLO XXI

DOCTORA
MARIA DE LOURDES RAMIREZ RAMIREZ
CIRUJANA ONCOLOGA
ASESORA DE TESIS
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI
DOCTOR
SAUL RODRÍGUEZ RAMIREZ VOCAL 1
DOCTOR
JAIME RESENDIZ COLOSIA VOCAL 2
DOCTOR
FÉLIX ODILÓN QUIJANO CASTRO VOCAL 3

DEDICATORIAS:

-A MIS PADRES POR SU INMENSO CARIÑO Y APOYO

-A MI ESPOSA E HIJO PUES SON EL MOTOR DE MI VIDA

-A CADA UNO DE MIS MAESTROS Y JEFES DE SERVICIO DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, POR SU PACIENCIA INVALUABLE Y VOCACIÓN PARA FORMAR CIRUJANOS ONCÓLOGOS

- A LA DRA MARÍA DE LOURDES RAMIREZ RAMIREZ POR SU ENORME DISPOSICIÓN PARA LA ELABORACIÓN DE ESTA TESIS



2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón.

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3602
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 24/03/2015

DRA. MARIA DE LOURDES RAMIREZ RAMIREZ

PRESENTE

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

El Índice Neutrofilos/Linfocitos Como Valor Pronostico En Pacientes Con Cáncer De Recto Medio e Inferior Localmente Avanzado

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

Núm. de Registro
R-2015-3602-11

ATENTAMENTE


DR.(A). PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL



REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación: SUR DF Unidad de adscripción: UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI. IMSS.

Asesor: Nombre: MARIA DE LOURDES RAMIREZ RAMIREZ

Matrícula 11189436

Paterno: PLATA Materno: RODRIGUEZ Nombre: LUIS DAVID

Matrícula: 99387490 Especialidad: CIRUGIA ONCOLOGICA Fecha Grad. 28/02/2015

Título de la tesis:

“EL INDICE NEUTROFILOS/LINFOCITOS COMO VALOR PRONOSTICO EN PACIENTES CON CANCER DE RECTO MEDIO E INFERIOR LOCALMENTE AVANZADO”

Resumen:

El índice neutrófilos/linfocitos (INL), definido como el recuento absoluto de neutrófilos dividido entre el recuento de linfocitos, es un marcador efectivo de inflamación que se está usando cada vez más para evaluar resultados en pacientes quirúrgicos; su utilidad ha sido demostrado en pacientes críticos y algunas enfermedades neoplásicas.

Walsh et al· estudiaron el valor pronóstico de un INL > 5 en CCR, y lo identificaron como un marcador de sobrevida.

Se realizó un estudio retrospectivo en pacientes con adenocarcinoma de recto de tercio medio e inferior locorregionalmente avanzado, quimioradioterapia seguida de cirugía radical en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, de 2001 a 2005.

Se obtuvo una muestra de 222 pacientes, la cual se dividió en 2 grupos de acuerdo con el índice neutrófilos/linfocitos.: alto o bajo.

Se analizaron las variables clásicas, como etapa clínica y patológica de la enfermedad, niveles de antígeno carcinoembrionario, complicaciones del tratamiento y finalmente el índice de neutrófilos/linfocitos, el cual no reveló un impacto estadístico significativo

Palabras Clave:

1) cáncer de recto medio e inferior 2) índice de neutrófilos/linfocitos 3) pronóstico del cáncer de recto medio e inferior tratado Pags. 40 Ilus. 13

(Para ser llenado por el jefe de Educación e Investigación Médica)

Tipo de Investigación: _____ Tipo de Diseño: _____ Tipo de Estudio: _____

INDICE GENERAL

	PAGINA
I.	
DATOS DE AUTORES	6
II.	
INTRODUCCION	7
III	
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
IV	
JUSTIFICACION.....	9
V	
HIPOTESIS.....	10
VI	
OBJETIVOS.....	10
VII	
TIPO DE ESTUDIO.....	10
VIII	
MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
IX	
POBLACION A ESTUDIAR.....	10
VII.I Criterios de Inclusión.....	10
VII.II Criterios de exclusión.....	11
X	
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	11
XI	
VARIABLES.....	12
XII	
ANALISIS ESTADISTICO.....	15
XIII	
CONSIDERACIONES ETICAS.....	16
XIV	
CONSETIMIENTO INFORMADO.....	16
XV	
RECOLECCIÓN DE DATOS.....	16
XVI	
RESULTADOS.....	17
XVII	
DISCUSION.....	34
XVIII	
CONCLUSIONES	35
XIX	
BIBLIOGRAFIA.....	36
XX	
ANEXOS.....	37

INSTITUCION:

Instituto Mexicano Del Seguro Social
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Hospital De Oncología
Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores Tel. 53276900
México D.F.

UNIVERSIDAD:

Universidad Nacional Autónoma de México UNAM

CURSO:

Cirugía Oncológica.

PROYECTO:

El Índice Neutrófilos/Linfocitos Como Valor Pronostico En Pacientes Con Cáncer De Recto Medio e Inferior Localmente Avanzado

Tesis Para Obtener el Título de Especialista en Cirugía Oncológica

Alumno:

Dr. Luis David Plata Rodríguez
Residente de Tercer año de la Especialidad en Cirugía Oncológica
Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI
IMSS
Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores. México D.F. Tel 53276900 ext. 22698
davidplataro@hotmail.com

Asesor de Tesis:

María de Lourdes Ramírez Ramírez
Cirujano Oncólogo adscrita al Servicio de Colon y Recto
Segundo piso "P", Hospital de Oncología
malulys@hotmail.com
Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores. México D.F. Tel. 56276900 ext. 22698

INTRODUCCION

El cáncer colorrectal es el tercero más comúnmente diagnosticado en los Estados Unidos, y corresponde a un 9% del total de los casos en el hombre y la mujer. Es también el tercero en mortalidad en ambos sexos y se estima que se presenten aproximadamente 140,000 nuevos casos en los Estados Unidos, de los cuales alrededor de 40,000 corresponderán exclusivamente a cáncer rectal (1)

En México, el cáncer colorrectal, se encuentra en el sexto lugar en cuanto a incidencia con un 5% aproximado. La mortalidad por cáncer colorrectal, oscila alrededor del 4.4% del total de causas, lo que corresponde a un total de 2602 muertes en un año. (2)

El tratamiento del cáncer de recto en la actualidad puede dividirse en dos grandes grupos, la enfermedad temprana en la cual no existe invasión de la capa muscular del recto, T1-2 de acuerdo a la clasificación de AJCC y ausencia de enfermedad ganglionar (N0). (4)

El segundo grupo lo constituyen los tumores denominados locorregionalmente avanzados, que corresponden a T3-4 o afección ganglionar (N+).

En la actualidad es aceptado que la cirugía en tumores locorregionalmente avanzados, debe ser acompañado de quimiorradioterapia ya sea antes de la cirugía (neoadyuvante o preoperatoria) o posterior a ella (adyuvante o postoperatoria). (3)

Por otro lado en los últimos años, se han tratado de identificar nuevos marcadores histopatológicos y moleculares. (12)

La inflamación y sus efectos en la carcinogénesis han motivado interés y extensa investigación. Últimamente la atención se ha puesto en la inflamación sistémica inducida por los tumores. La concomitante elevación de citocinas y otros mediadores inflamatorios inhibiría la apoptosis tumoral, promovería la angiogénesis y dañaría el DNA. Todos estos factores contribuirían a una mayor probabilidad de recidiva local o sistémica. (8)

La asociación entre marcadores inflamatorios y patología oncológica maligna no es nueva. Virchow, en la mitad del siglo XIX, fue el primero en observar leucocitos en el tejido tumoral, y planteó la hipótesis que la inflamación tiene un rol importante en el desarrollo de tumores malignos. Sin embargo, no fue hasta la presente década que se comenzó a entender el microambiente inflamatorio tumoral, y la respuesta inflamatoria del huésped inducida por el tejido tumoral. La relación entre un INL elevado y malos resultados oncológicos no está completamente comprendida, sin embargo, se han postulado varios mecanismos posibles. Se cree que los neutrófilos son la fuente primaria de factor de crecimiento endotelial (VEGF), al cual se le ha atribuido un rol fundamental en la angiogénesis, proceso que contribuye la diseminación. Dado lo anterior, parece coherente concluir que los pacientes con ILN elevado, es decir, que tienen una neutrofilia relativa, tienen mayor riesgo de recidiva. Por otro lado, está claro que la elevación de los marcadores inflamatorios sistémicos está asociado a linfopenia y una respuesta alterada de los linfocitos T hacia el tumor. La respuesta inmune hacia los tumores está determinada por la inmunidad celular, la cual es

dependiente de la población linfocitaria. Una linfopenia relativa podría afectar el pronóstico. En la misma línea, algunos estudios han demostrado que los pacientes con menos infiltrados linfocitarios en los márgenes tumorales tienen peor pronóstico y un mayor infiltrado linfocitario en el tumor está asociado a una mayor sobrevida. Otros estudios han validado el hecho que un tumor tenga mayor infiltrado inflamatorio, principalmente compuesto por linfocitos, se correlaciona con mejor pronóstico. La integración de ambas hipótesis, neutrofilia y linfopenia, es la que probablemente le confiere al NLR la capacidad de identificar los pacientes en riesgo de complicación y pronóstico más ominoso. (10)

El índice neutrófilos/linfocitos (INL), definido como el recuento absoluto de neutrófilos dividido entre el recuento de linfocitos, es un marcador efectivo de inflamación que se está usando cada vez más para evaluar resultados en pacientes quirúrgicos; su utilidad ha sido demostrado en pacientes críticos y algunas enfermedades neoplásicas. (7)

Walsh, et.al. Estudiaron el valor pronóstico de un $INL > 5$ en CCR, y lo identificaron como un marcador de sobrevida. Sin embargo, todas las etapas oncológicas del cáncer fueron evaluadas en conjunto, y se incluyeron casos de cirugía de urgencia. El INL apareció asociado a la etapa oncológica en este estudio, pero no se logró demostrar como un factor de riesgo independiente de la etapificación de Duke. (5)

Halazun, et. al. Demostraron que un INL elevado fue predictor de recurrencia y peor sobrevida en pacientes con metástasis hepáticas de Cáncer colorrectal. Ambas publicaciones coinciden en un valor de corte de 5 para el INL.

El objetivo de este estudio es evaluar el valor pronóstico de un INL elevado en pacientes con cáncer de recto localmente avanzados con manejo multimodal pretratamiento. Se plantea la hipótesis de que un $NLR > 4$ predice mayor recurrencia y peor sobrevida. (11)

ABREVIATURAS

AJCC =	American Join Comittee on Cancer
NHI =	National Health Institute
QT/RT =	Quimioradioterapia
INF:	INDICE DE NEUTROFILOS/LINFOCITOS

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿CUAL ES EL VALOR PRONOSTICO DEL INDICE DE NEUTROFILOS/LINFOCITOS EN PACIENTES CON CANCER DE RECTO LOCORREGIONALMENTE AVANZADO?

JUSTIFICACION

Tanto la neoadyuvancia como la cirugía forman parte del tratamiento del cáncer de recto medio e inferior localmente avanzado, mismas terapias que no están exentas de complicaciones por lo que es necesaria la búsqueda de un mayor número de biomarcadores séricos que establezcan un pronóstico en los pacientes ya tratados. (13)

Por otro lado en algunas otras neoplasias se ha establecido que la inflamación forma parte fundamental en la carcinogénesis y en el comportamiento biológico del microambiente tumoral. Dicho esto el índice de neutrófilos- linfocitos resulta un marcador de inflamación efectivo que puede evaluar el resultado en pacientes quirúrgicos.

HIPÓTESIS

Por ser un estudio retrospectivo, no es necesario una hipótesis

OBJETIVOS

A) GENERAL

Determinar el valor pronostico del índice neutrófilos-linfocitos en pacientes con cáncer de recto tercio medio e inferior localmente avanzado

B) ESPECIFICOS

Determinar la sobrevida de pacientes con cáncer de recto tercio medio e inferior localmente avanzado en base al índice neutrófilos/linfocitos

Determinar la recurrencia de pacientes con cáncer de recto tercio medio e inferior localmente avanzado en base al índice neutrófilos/linfocitos

TIPO DE ESTUDIO

Se trata de cohorte retrospectiva, longitudinal, Analítica, que se realizara en la Población de estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizara un estudio retrospectivo en pacientes con adenocarcinoma de recto de tercio medio e inferior locorregionalmente avanzado, quimiorradioterapia seguida de cirugía radical en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI . Los datos fueron obtenidos mediante la revisión de expedientes médicos de pacientes incluidos en el registro de cirugías del servicio de Tumores de Colon y Recto. Así como expediente electrónico, radiológico y de laboratorio de dicho hospital, en el periodo de enero del 2005 a diciembre de 2011. Se calculó y comparo el índice de neutrófilos-linfocitos de pacientes tratados con manejo multimodal, a evaluar valor pronóstico mediante sobrevida y recurrencia de los pacientes. Se incluyeron en el estudio los expedientes que cumplieron con los criterios de selección.

POBLACIÓN A ESTUDIAR:

Los pacientes con adenocarcinoma de recto de tercio medio o inferior locorregionalmente avanzado tratados mediante cirugía por el servicio de Tumores de Colon y Recto del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI que recibieron tratamiento neoadyuvante y posteriormente cirugía. Se dividirán a los pacientes en 2 grupos con índice alto o bajo de relación neutrófilos/linfocitos.

Criterios de inclusión

- Todos los expedientes de pacientes tratados de cáncer de recto de tercio medio e inferior locorregionalmente avanzado que recibieron

neoadyuvancia y cirugía entre 17 y 90 años de edad. Se define a los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado aquellos pacientes con tumor voluminoso, ganglios perirrectales positivos y tumores que infiltran la capa muscular del recto, con o sin ganglios positivos.

- De acuerdo a la clasificaciones de la AJCC 7ª edición 2010.
- Expediente clínico, radiológico y de laboratorio completo.
- Pacientes cuyo expediente electrónico de laboratorio completo con niveles séricos basales pretratamiento de hemoglobina, albumina, leucocitos totales, plaquetas, linfocitos y neutrófilos totales
- Pacientes con tratamiento completo de acuerdo a la etapa clínica en período de vigilancia.
- Expedientes de pacientes sin contraindicaciones para recibir quimio o radioterapia así como cirugía.
- Expedientes de pacientes sin antecedentes de segundo cáncer primario.
- Ausencia de metástasis al momento del diagnóstico.

Criterios de exclusión

- Expediente incompleto.
- Presencia de segundas neoplasias.
- Pérdida del seguimiento.
- Se excluye a pacientes con progresión durante el tratamiento
- Etapas IV.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se estudiaron el total de expedientes de pacientes con cáncer de recto de tercio medio e inferior que cumplieron los criterios de inclusión.

El tamaño de muestra idóneo para el estudio se obtiene mediante la fórmula:

$$N = \frac{Z^2PQ}{B^2}$$

Donde

N = número de elementos de la muestra.

P = frecuencia esperada del factor a estudiar.

Q = 1-P

Z = Valor crítico correspondiente al nivel de confianza, 1.96 para el 95% de confianza.

B = Precisión o error admitido (5%)

Con un tamaño de muestra idóneo de 137 pacientes

Poder: 80%,

VARIABLES

Variable	Tipo	Magnitud	Definición
Edad	Cuantitativa continua	Años	El estudio incluye pacientes entre los 17 y 90 años de edad
Genero	Cualitativa dicotómica	Hombre/Mujer	Hombres y mujeres
ECOG	Cualitativa ordinal	1 a 4	Escala de estado funcional del paciente propuesta por el grupo oncológico europeo que va desde el paciente normal (0) al paciente postrado (4)
COMORBILIDADES	Cualitativa		Patologías crónicas – generativas independientes del estado oncológico
TNM, estadio clínico inicial	Cuantitativa continua	AJCC, etapas I a IV	Estadio clínico de la neoplasia al inicio del diagnóstico y pretratamiento
ETAPA PATOLÓGICA	Cuantitativa continua	Etapas 0 a IV	Va de acuerdo al TNM de la AJCC obtenido en la pieza de resección

			quirúrgica, así como el grado de respuesta a la neoadyuvancia
ACE Inicial	Cuantitativa continua	Microgramos por litro	Glucoproteína transmembrana usada como marcador tumoral y de impacto pronóstico. Se expresa en microgramos por litro
Síntomas clínicos	Cualitativa	Obstrucción, sangrado	Manifestaciones subjetivas de la enfermedad.
Distancia al margen anal	Cuantitativa continua	Centímetros	La distancia en centímetros al borde inferior del tumor, en la primera exploración clínica.
Tamaño del tumor	Cuantitativa continua	Centímetros	Longitud en centímetros del eje mayor tumor. (bordes)
Grado de diferenciación tumoral	Cualitativa	Bien, moderada y mal diferenciado	Semejanza que presentan las células tumorales a las células normales. De acuerdo al AJCC van del 1 a 3
Numero de ganglios con metástasis	Cuantitativo	Numero	Factor de mal pronóstico en la mayoría de las neoplasias, se expresa en unidades, lo que confiere una etapa más avanzada
Hemoglobina inicial	Cuantitativa continua	Gramos/decilitro	Proteína de los eritrocitos transportadora de oxígeno, su valor se expresa en gramos sobre decilitro
Plaquetas	Cuantitativa continua	Unidades. X103	Fragmentos de megacariocito cuya acción es fundamental en la hemostasia, se expresa en unidades.
Linfocitos totales	Cuantitativa Continua	Unidades. X103	Conteo absoluto de linfocitos en 10 ml de sangre periférica, pretratamiento
Neutrófilos totales	Cuantitativa Continua	Unidades. X103	Conteo absoluto de linfocitos en 10 ml de sangre periférica, pretratamiento

Índice N/L	Cuantitativa continua	Relación	Conteo total de neutrófilos dividido entre el conteo total de linfocitos totales, medido pretratamiento
Albumina	Cuantitativa continua	Gramos/decilitro	Principal proteína circulante en el plasma, encargada de mantener la presión oncótica, se expresa en gramos sobre decilitro
Terapia neoadyuvante	Cualitativa dicotómica	QT/RT concomitante	Dosis de radioterapia simultaneo con el esquema de quimioterapia previo procedimiento quirúrgico
Tipo de cirugía	Cualitativa	Tipo	Intervención definitiva, puede ser resección anterior baja, resección abdominoperineal, resección transanal
Complicaciones	Cualitativa dicotómica	Si/no/tipo	Eventualidad que ocurre derivada de la intervención quirúrgica, puede ser aguda o tardía
Transfusión concentrados eritrocitarios trans y posoperatoria	Cuantitativa	Unidades	Numero de concentrados eritrocitarios, plasma fresco, crioprecipitados administrados durante o después de la operación
Intervalo de radioterapia con cirugía	Cuantitativa Continua	Semanas	Tiempo entre la conclusión de la última dosis de radioterapia y la fecha de la cirugía. Se expresa en semanas.
Periodo libre de enfermedad	Cuantitativa discontinua	Meses	El tiempo que se mide después del tratamiento durante el que no se detecta ningún signo del cáncer.
Recurrencia de la enfermedad	Cualitativa dicotómica	Si/no	Recaída de la enfermedad ya sea en el sitio quirúrgico, ganglionar o sistémica.
Sitio de recurrencia de la enfermedad	Cualitativa	Local/Sistémica	Ubicación anatómica puede ser local (sitio quirúrgico), regional (ganglionar) sistémica

			(hígado, pulmón, ganglios no regionales)
Supervivencia global	Cuantitativa discontinua	Meses	Inicia con la vigilancia hasta el termino del seguimiento hospitalario

1. VARIABLES INDEPENDIENTES
 - a. NEUTROFILOS TOTALES
 - b. LINFOCITOS TOTALES
 - c. INDICE DE NEUTROFILOS/LINFOCITOS
2. VARIABLES DEPENDIENTES
 - a. SOBREVIDA GLOBAL
 - b. RECURRENCIA
 - c. PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD
3. VARIABLES CONFUSORAS
 - a. TAMAÑO DEL TUMOR
 - b. DISTANCIA DEL MARGEN
 - c. CIRCUNFERENCIA
 - d. HEMOGLOBINA
 - e. ALBUMINA
 - f. PLAQUETAS
 - g. GRADO DE DIFERENCIACION
 - h. ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO
 - i. NEOADYUVANCIA

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico fue realizado mediante el software Statical Package for the Social Sciences (SPSS versión 21), primero realizando una curva ROC para tomar nuestro punto de corte mas optimo en esta cohorte y agrupar a los pacientes en INL bajo e INL alto. Realizamos frecuencias para las características demográficas de los pacientes y como media de tendencia central; utilizaremos mediana y rangos en las variables cuantitativas por presentar libre distribución, en las variables categóricas se reportaran con frecuencias y/o porcentajes. La asociación de las variables categóricas se reportaron

En el análisis bivariado de acuerdo a la normalidad utilizaremos Chi x=2 de Pearson, T exacto de Fisher, test de Fisher de acuerdo a lo que corresponda. Asumiendo significancia con $p < o$ igual a 0.05, para el análisis univariado utilizaremos Kaplan y Meier y para el análisis multivariado el análisis de Cox, con sus respectivos intervalos de confianza y HR.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto se realizará respetando los artículos 16 al 21 de la ley General de Salud en materia de investigación en seres humanos y en particular las normas que rigen la investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social y a la Declaración de Helsinki vigente.

Los datos serán manejados con profesionalismo y confidencialidad. La identidad de los pacientes incluidos será únicamente conocida por los investigadores del estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud, ha establecido los lineamientos y principios a los que deberá someterse la investigación científica y tecnológica destinada a la salud correspondiente a la Secretaria de Salud orientar su desarrollo.

De acuerdo al artículo 23 en materia de investigación para la salud en caso de investigaciones con riesgo mínimo, la Comisión de Ética, por razones justificadas, podrá autorizar que el consentimiento informado se obtenga sin formularse escrito, y tratándose de investigaciones sin riesgo podrá dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado. Por lo anterior y en este caso en particular es un estudio sin riesgo para el paciente por ser retrospectivo, analítico no es necesario obtener consentimiento informado, únicamente la autorización del comité de ética del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

RECOLECCIÓN DE DATOS

Los datos fueron recabados indirectamente por medio del expediente clínico a través de una hoja de recolección de datos.

Las variables estudiadas fueron: edad, tamaño tumoral inicial, distancia al margen anal, estadio clínico inicial, ciclos de quimioterapia, fracciones y dosis de radioterapia recibidos, tipo de cirugía realizada, tamaño tumoral medido en la pieza de patología, número de ganglios resecados, número de ganglios con metástasis, etapa patológica, período libre de enfermedad, sitio de recurrencia de la enfermedad, supervivencia global.

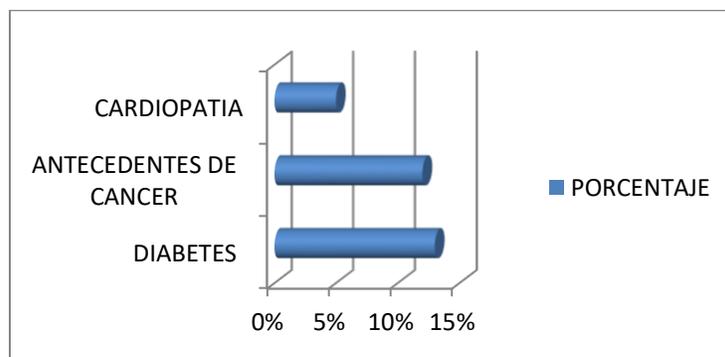
RESULTADOS

Tomando en cuenta que el pronóstico de cualquier neoplasia está definido por la recurrencia y finalmente la sobrevida, se realizó el análisis en base a las variables de mayor relevancia.

ANÁLISIS DEMOGRÁFICO

La edad media encontrada fue de 57 años, con un rango de 18-87 años, 121 hombres y 101 mujeres.

Las comorbilidades se encontraron de la siguiente manera



La diabetes mellitus se encontró hasta en el 13% de la población.

Los síntomas más frecuentes fueron: rectorragia, dolor rectal, diarrea, oclusión intestinal y anemia.

SINTOMATOLOGIA		
	Frecuencia	Porcentaje
RECTORRAGIA	157	70,7
DOLOR	26	11,7
MUCORREA	4	1,8
DIARREA	10	4,5
HECES ASINTADAS	8	3,6
OCLUSION	13	5,9
ANEMIA	4	1,8
Total	222	100,0

PARAMETROS PARACLINICOS

Se incluye el índice de neutrófilos/linfocitos cuya media fue de 3.8

PARAMETRO	MEDIA
HEMOGLOBINA	12.28
LEUCOCITOS	6,700
NUETROFILOS	4,500
LINFOCITOS	1,700
INL	3.8

ALBUMINA	3.7
ACE	14

INDICE DE NEUTROFILOS/LINFOCITOS

INDICE	NO PACIENTES	%
0-4	145	65.3
>4	77	34.7
TOTAL	222	100

ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO

NIVEL ACE	NO PACIENTES	%
0-5	107	48.2
>5	115	51.8
TOTAL	222	100

El 92% de los pacientes contaba con colonoscopia pre tratamiento, encontrando como signo más frecuente la obstrucción en un 62%

El 83% presentaba niveles de albumina por encima de los 3gr/dl y más del 95% hemoglobina superior a 10 gr/dl.

CARACTERISTICAS TUMORALES

El tamaño tumoral promedio fue de 5cm, con rangos de entre 2 y 11 cm, condicionando así en el 59% (131 pacientes) de los casos obstrucción de más del 60% al realizar estudio colonoscópico.

El grado de diferenciación más frecuentemente encontrado fue el G2 (moderadamente diferenciado) con un 66% (148 pacientes)

En el 49% de los casos el tumor se localizó en el recto medio y en el 51% en el tercio inferior.

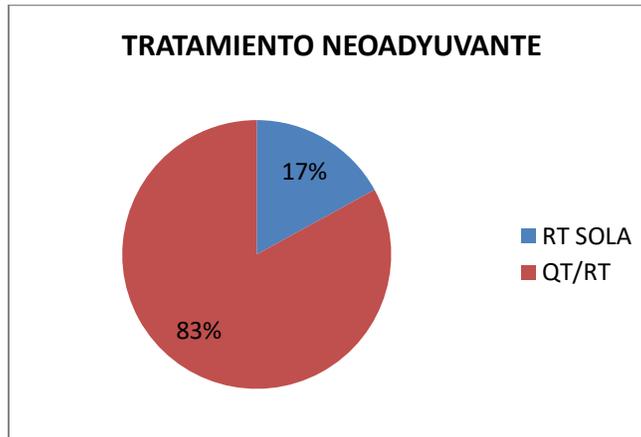
El número de ganglios promedio fue 16. De los cuales en promedio 5 fueron positivos.

18% los pacientes se encontraron en etapa clínica II y el 82% restante en etapa III.

OTRAS CARACTERISTICAS	FRECUENCIA
ILV	2.70%
INVASION NEURAL	5.00%
INVASION LINFATICA	4.10%
RUPTURA	5%

CAPSULAR

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE



Al encontrarse la mayoría de los pacientes en etapa III el 83% recibió QT/RT concomitante neoadyuvante.

ESQUEMA DE QT NEOADYUVANTE

QT	NO. PACIENTES	%
5 FU	17	7.7
5FU-LV	29	13
XELOX	32	14
FOLFOX	14	6
XELODA	3	1.4
OTROS/NO ESP.	2	0.9
NO	125	56
TOTAL	222	

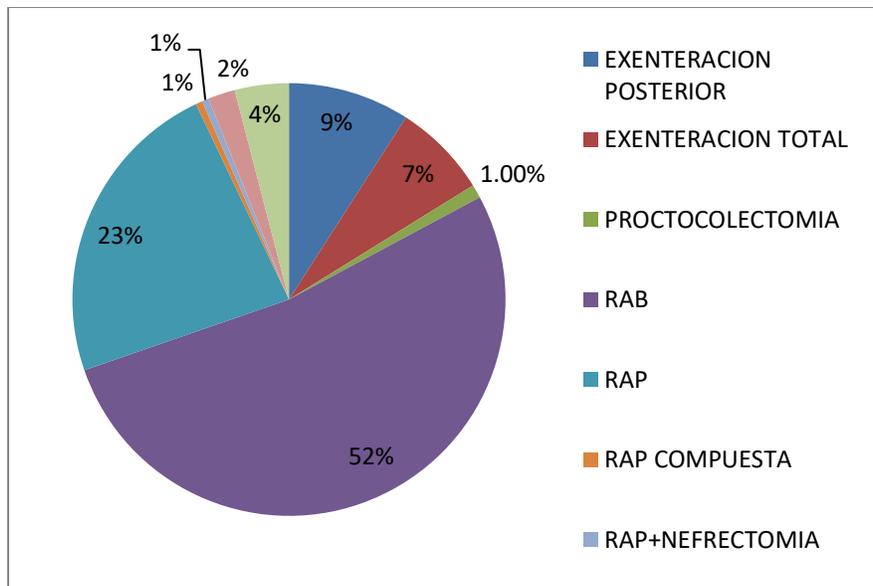
TRATAMIENTO QUIRURGICO

EL 100% de los pacientes fue llevado a cirugía tras la neoadyuvancia con los siguientes resultados.

El 46.4% (103 pacientes) fue llevado a cirugía entre la semana 1 y la 6, tras la neoadyuvancia, el otro 53.4% (119 pacientes) restante fue operado después de la semana 6.

La resección anterior baja (RAB) fue el procedimiento más frecuentemente realizado con un 52% de los casos

TIPO DE CIRUGIA		
	Frecuencia	Porcentaje
	1	,5
EXENTERACION POST	20	9,0
EXENTERACION TOTAL	15	6,8
PROCTOCOLECTOMIA P	1	,5
RAB	116	52,3
RAP	52	23,4
RAP COMPUESTA	1	,5
RAP+NEFRECTOMIA	1	,5
RAP+VAGINECTOMIA	6	2,7
RESECCIÓN TRANSAN	9	4,1
Total	222	100,0



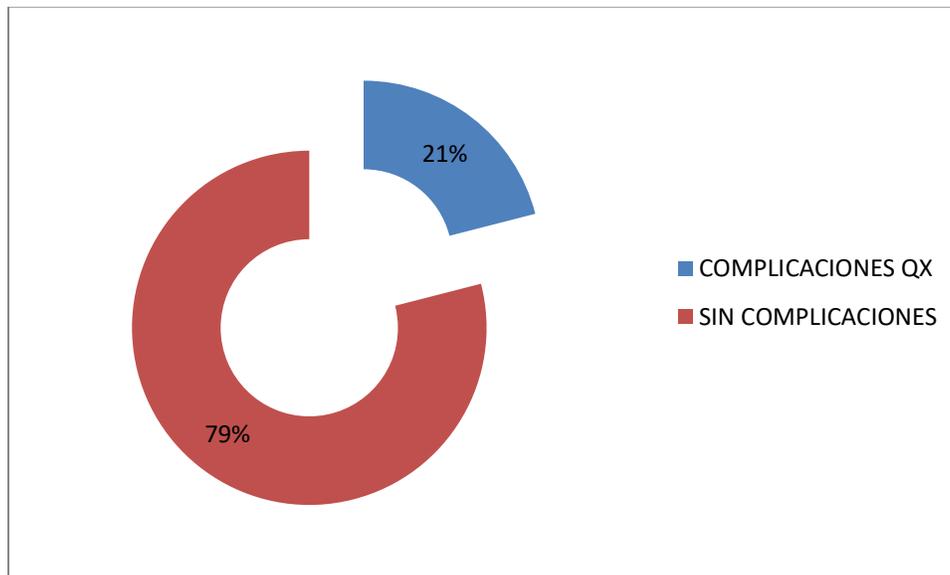
El sangrado transoperatorio promedio expresado en mililitros fue de 611, con rangos de entre 10 y 4000ml.

El tiempo en minutos fue de 334, siendo el menor en 30 y el mayor en 720

El porcentaje de complicaciones en el posquirúrgico fue de 21%, siendo la infección de herida quirúrgica la complicación más frecuente.

El 27% de los pacientes requirió transfusión sanguínea de 1 o más concentrados eritrocitarios.

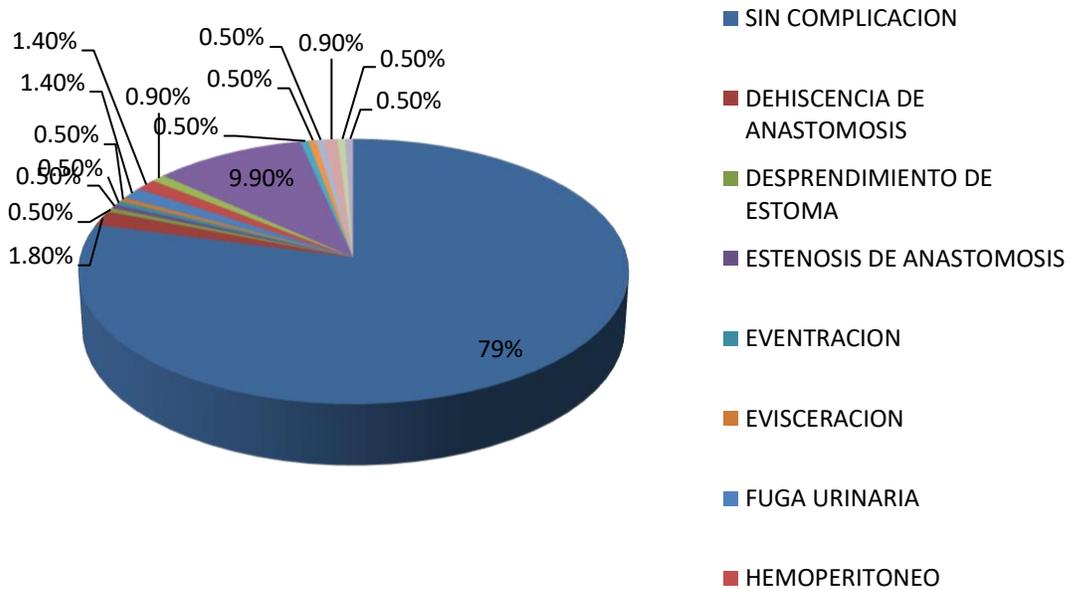
La estancia hospitalaria promedio fue de 5 días, con rangos de 1 hasta 85 días.



COMPLICACIONES POSTQX

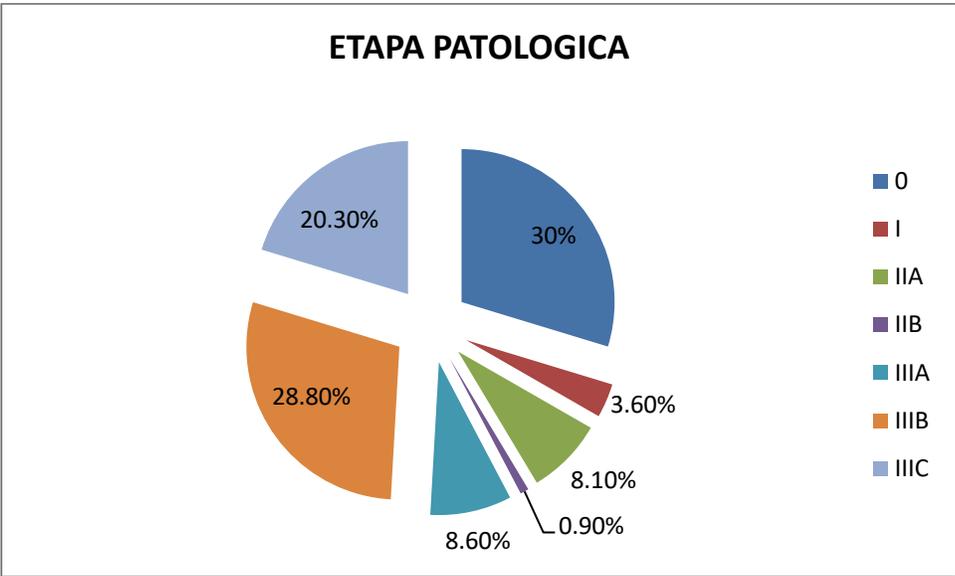
	Frecuencia	Porcentaje
ABSCESO	2	,9
DEHISCENCIA ANAST	4	1,8
DESPRENDIMIENTO ESTOM	1	,5
ESTENOSIS ANASTOMOSIS	1	,5
EVENTRACION	1	,5
EVISCERACIÓN	1	,5
FUGA URINARIA	3	1,4
HEMOPERITONEO	3	1,4
ILEO	2	,9
INF HQX	22	9,9
IVU	1	,5
NECROSIS DEL ESTOMA	1	,5
NEUMONIA	1	,5
NO	175	78,8
SANGRADO	2	,9
TROMBOSIS ARTERIAL MP	1	,5
TROMBOSIS VENOSA P	1	,5
Total	222	100,0

COMPLICACIONES POSQUIRURGICAS



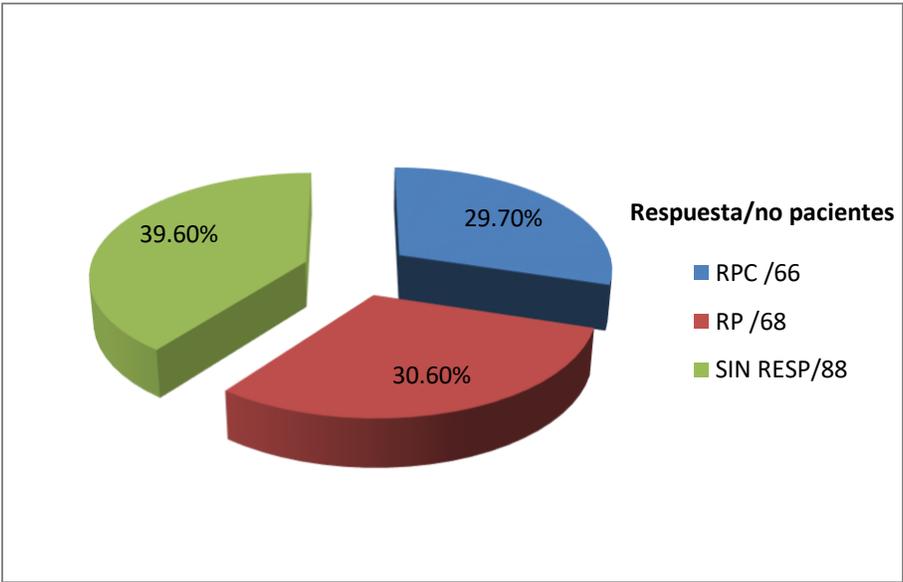
ETAPA PATOLOGICA

	TUMOR		N	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
T0	66	29,7	0	42,8
T1	4	1,8	N1a	26
T2	30	13,5	N1b	32
T3	92	41,4	N1c	6
T4a	10	4,5	N2a	27
T4b	20	9,0	N2b	36
Total	222	100,0	Total	222



RESPUESTA PATOLOGICA A TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

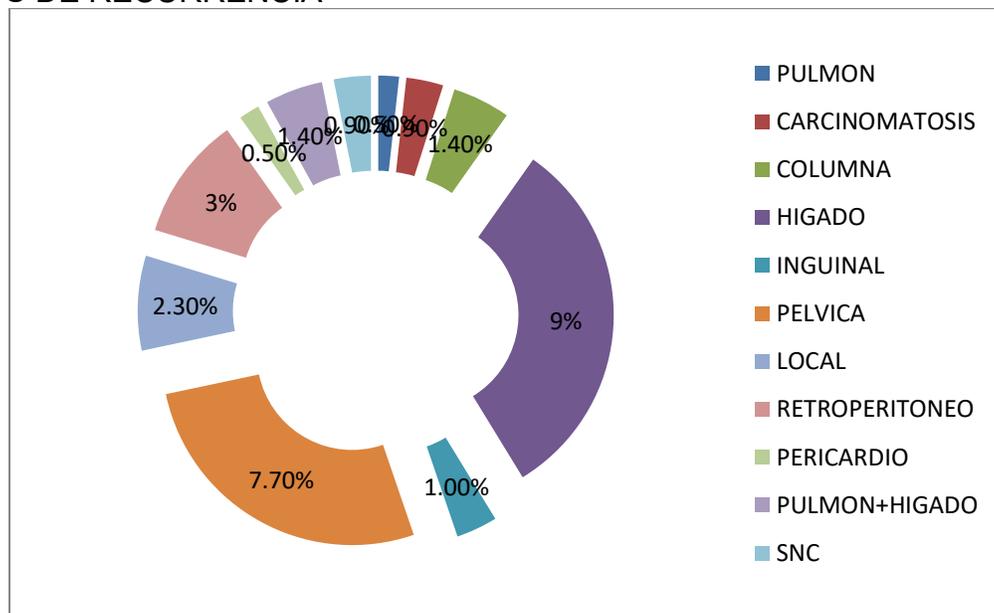
Se clasifico en 3 grupos: respuesta patológica completa (RPC) al tener el 100% de reducción del volumen tumoral y ganglios, respuesta parcial (RP) al disminuir en una 51-99% y sin respuesta al disminuir en menos del 50% del volumen tumoral con los ganglios.



RECURRENCIA

	NO. PACIENTES	%
SIN RECURRENCIA	146	65.8
LOCORREGIONAL	21	9.5
SISTEMICA	51	23
LOCORREGIONAL Y SISTEMICA	4	1.8
TOTAL	222	100%

SITIOS DE RECURRENCIA



TRATAMIENTO DE LA RECURRENCIA

TRATAMIENTO	TIPO DE TRATAMIENTO	NO PACIENTES	%
QT	5FU	6	2.7
	5FU-ADRIAMICINA	1	0.5
	5FU-LV	4	1.8
	FOLFIRI	2	0.9
	FOLFOX	4	0.9
	FOLFOX/BEVACIZUMAB	1	0.5
	FOLFOX/IRINOTECAN	1	0.5
	XELODA	1	0.5
	EXENTERACION TOTAL	2	0.9
CIRUGIA	HEPATECTOMIA DERECHA	1	0.5

COMBINADO RT	METASTASECTOMIA	2	0.9
	CX PALIATIVA	2	0.9
	CIRUGIA+QT	4	0.5
	QT/RT	1	0.7
		6	2.7

Para el tratamiento de la recurrencia en su mayoría requirió quimioterapia y radioterapia solas o combinadas, solo 11 pacientes fueron candidatos a rescate quirúrgico.

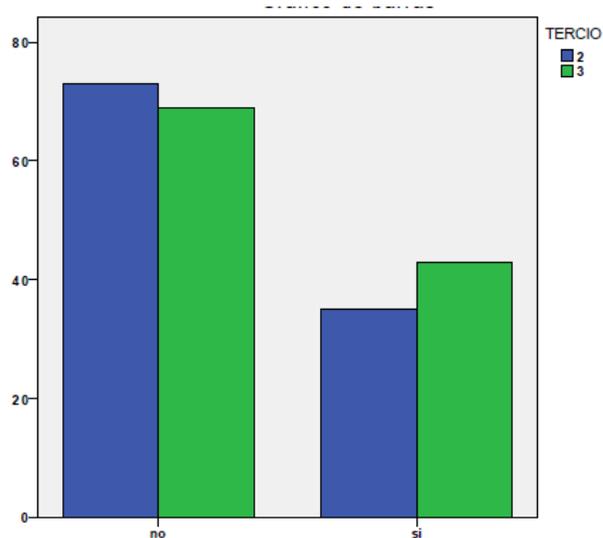
El periodo libre de enfermedad fue de 47 meses, con sobrevida a 5 años del 50%.

ANÁLISIS DE LA RECURRENCIA

De los 120 hombres el 32.5% (39) presento recurrencia, mientras que de las 102 mujeres, fue el 39% (39), del total de pacientes (222) el 35.5% presento recurrencia, el grupo de 60 años o más presento más frecuentemente recurrencia con un 36.3%.

El subsitio del recto que presento mayor recurrencia fue el tercio inferior con un 38.4% contra un 32.4% del tercio medio, recordando que del total de recurrencias solo el 35.5% del total recurrió.

El la gráfica comparativa se muestra dicha proporción



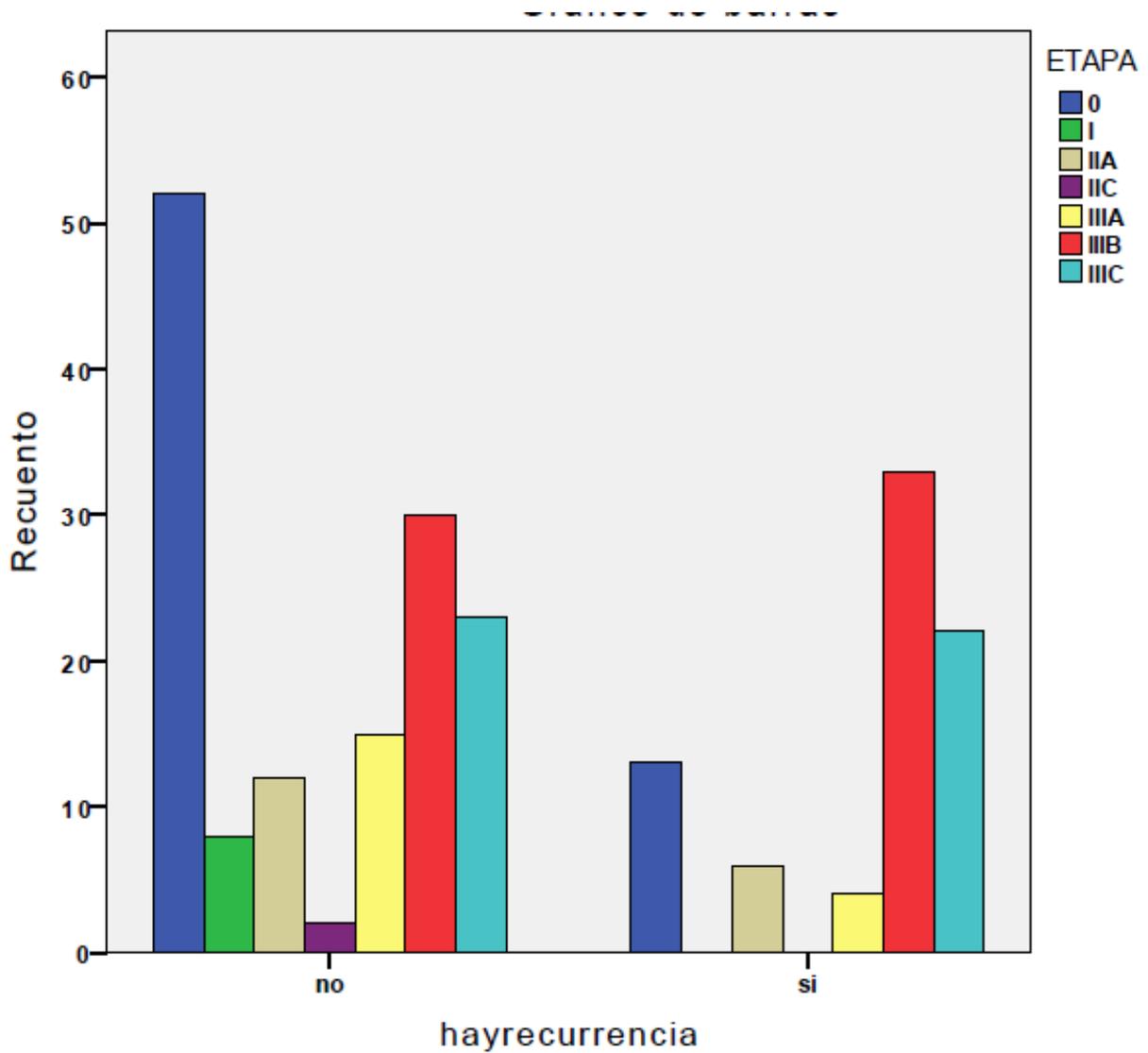
Del total de recurrencias por etapa clínica el 35.4% presentaba etapa III, mientras que el 35.9% se encontraba en etapa II.

Aquellos pacientes que solo recibieron RT neoadyuvante presentaron 58% de recurrencia, mientras que aquellos tratados con QT/RT neoadyuvantes fue del 31%.

De los 222 pacientes tratados con cirugía, 78 presentaron recurrencia, que representa el 35.5% del total, de estos, 210 que fueron llevados a cirugía radical, el 63.8% estuvo libre de recurrencia, mientras que el 36.2% (76) presentó recurrencia.

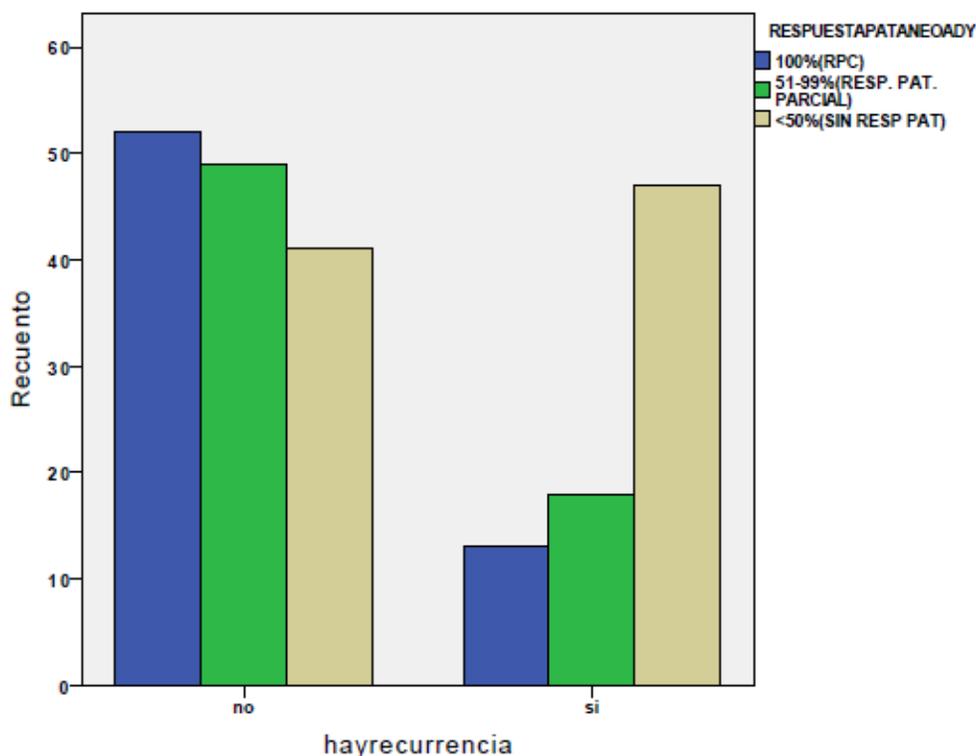
En cuanto a la recurrencia por etapa se desglosa lo siguiente:

ETAPA PATOLOGICA	NO. DE RECURRENCIAS/TOTAL DE PACIENTES	% DENTRO DE LA ETAPA
0	13/65	20
I	0/8	0
IIA	6/18	33
IIB	2/0	0
IIIA	4/19	21.1
IIIB	33/63	52.4
IIIC	22/45	48.9



Recurrencia por porcentaje de respuesta a la neoadyuvancia.

GRADO DE RESPUESTA A LA NEOADYUVANCIA	NO. DE RECURRENCIAS/TOTAL	% DEL TOTAL DE PACIENTES
RESPUETA COMPLETA (100%)	13/65	20
RESPUETA PARCIAL (51-99%)	18/67	26.9
SIN RESPUESTA (<50%)	47/88	53



103 pacientes fueron operados entre la 1ª y la 6ta tras la neoadyuvancia, de estos 40 (38%) presentaron recurrencia. 117 pacientes se operaron después de 6 semanas posterior a neoadyuvancia, de estos 38 (32.5%) presentaron recurrencia. Sin significancia estadística ($p=0.865$)

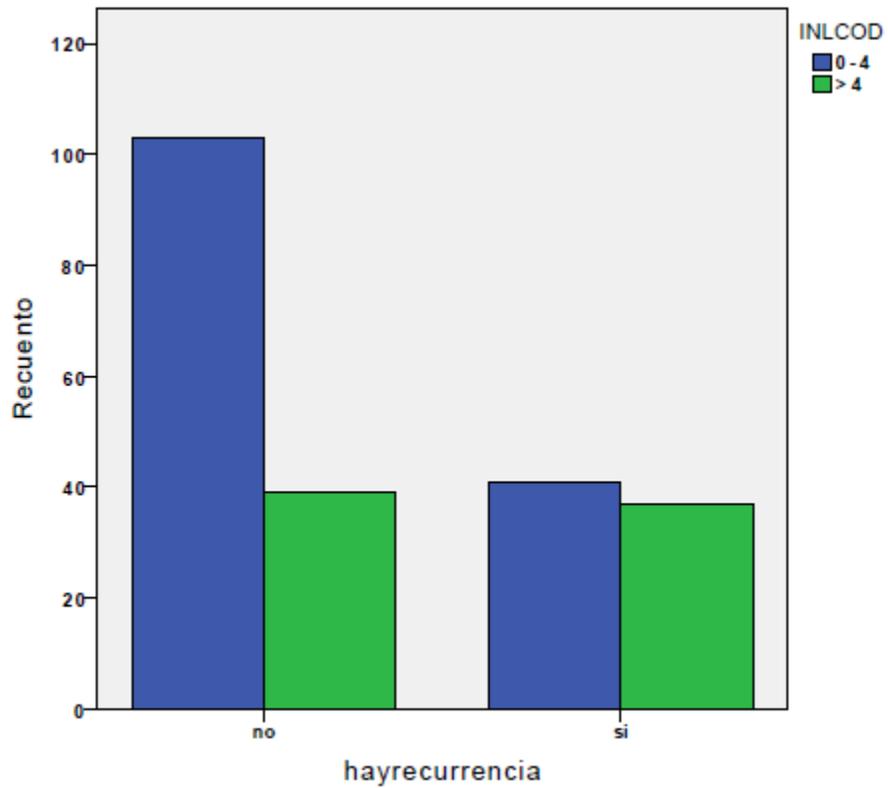
Del total de pacientes (222), 96 pacientes recibieron QT adyuvante (43%), de los cuales 44 presentaron recurrencia (20%) del total, y 45.8% dentro del grupo de pacientes de QT.

El esquema que se usó con mayor frecuencia fue el de capecitabine combinado con oxaliplatino (FOLFOX), y el que mayores recurrencias presentó fue el de 5 Fluoracilo solo con un 75%. (17 pacientes), y el de menores recurrencias fue el combinado 5 Fluoracilo con Leucovorin.

De los 78 pacientes que presentaron recurrencia (35.5%), solo 12 pacientes (8.1%), siguió vivo al final de este estudio.

De estos 78 pacientes, 37 presentaron un índice de neutrófilos/linfocitos por encima de 4, de estos el 48.7% presentó recurrencia, como se muestra en la siguiente tabla:

INL	No. PAC. CON RECURRENCIA /TOTAL DEL GRUPO	% DEL TOTAL DE PACIENTES
0-4	41/144	28.5
>4	37/76	48.5
TOTAL	78/222	35.5



ACE	No. PAC. CON RECURRENCIA /TOTAL	% DEL TOTAL DE PACIENTES	TAMAÑO DEL TUMOR (cm)	No. PAC. CON RECURRENCIA /TOTAL DENTRO DEL GRUPO	% DEL TOTAL DE PACIENTES
0-5	28/105	26.7			
>5	50/115	43.5			
TOTAL	78/222	35.5	1-5	37/118	31.4
			>5	41/104	40.2
			TOTAL	78/222	35.5

NIVEL DE ALBUMINA	No. PAC. CON RECURRENCIA /TOTAL DENTRO DEL GRUPO	% DEL TOTAL DE PACIENTES	NIVEL DE HEMOGLOBINA	No. PAC. CON RECURRENCIA /TOTAL DENTRO DEL GRUPO	% DEL TOTAL DE PACIENTES
0-2	1/2	50	0-10	5/10	50
>2	77/218	35.3	>10	73/212	34.8
TOTAL	78/222	35.5	TOTAL	78/222	35.5

150/222 (67%) de los pacientes no requirió apoyo transfusional durante el transoperatorio, de estos, 51 pacientes (34%) presentaron recurrencia.

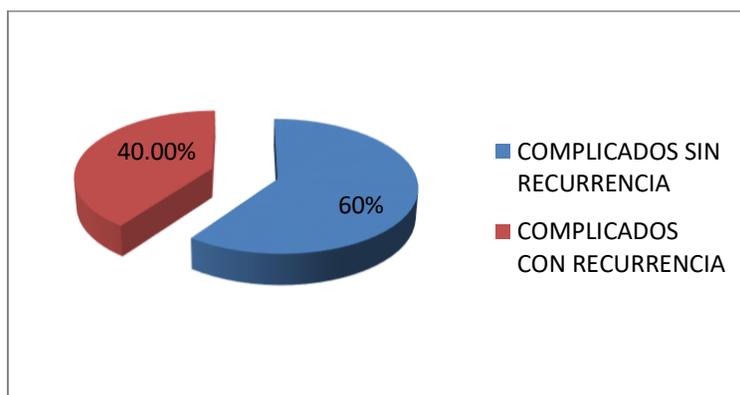
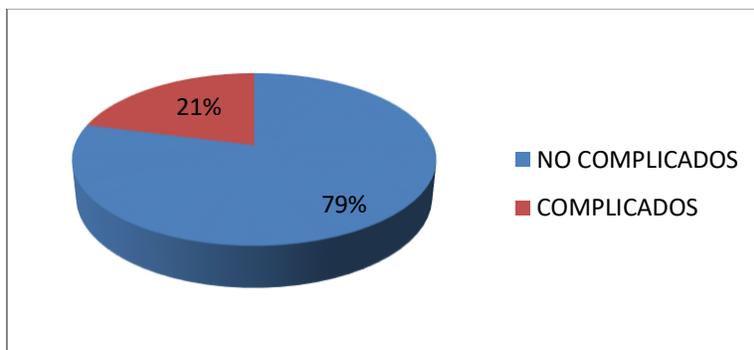
Aquellos pacientes en los que se transfundieron de más de 5 concentrados eritrocitarios no presentaron recurrencia.

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la recurrencia y la terapia transfusional.

De los 222 pacientes, 47 presentaron algún tipo de complicación posoperatoria representando el 21.1% del total, En 19 de estos pacientes (8.5% del total) que presentaron complicaciones tuvieron asociación con la recurrencia. Sin impacto estadísticamente significativo.

Como lo muestra la siguiente gráfica

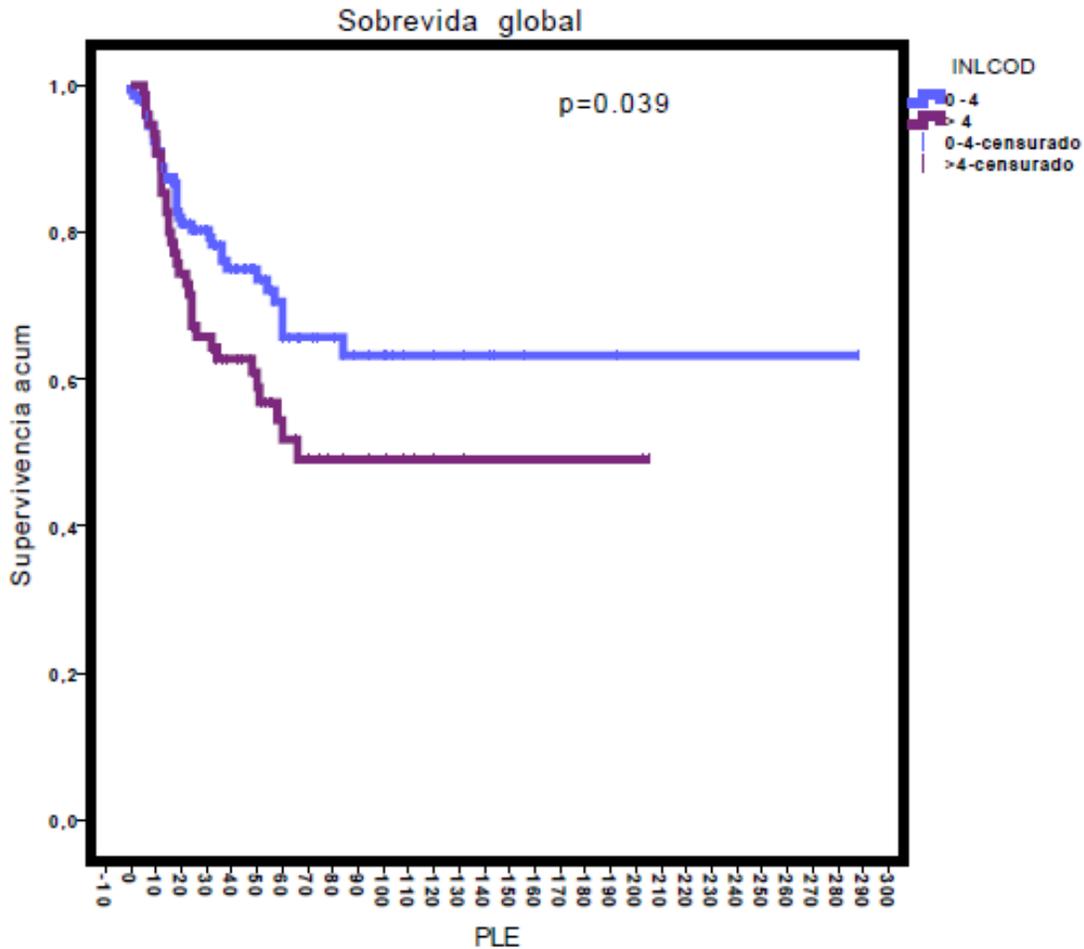
La complicación posquirúrgica asociada a recurrencia más frecuentemente encontrada fue la infección de herida quirúrgica con un total de 22 pacientes, de los cuales el 50% se asoció con recurrencia.



SOBREVIDA INL

Se utilizó el método de Kaplan Meyer para determinar sobrevida y periodo libre de recurrencia .

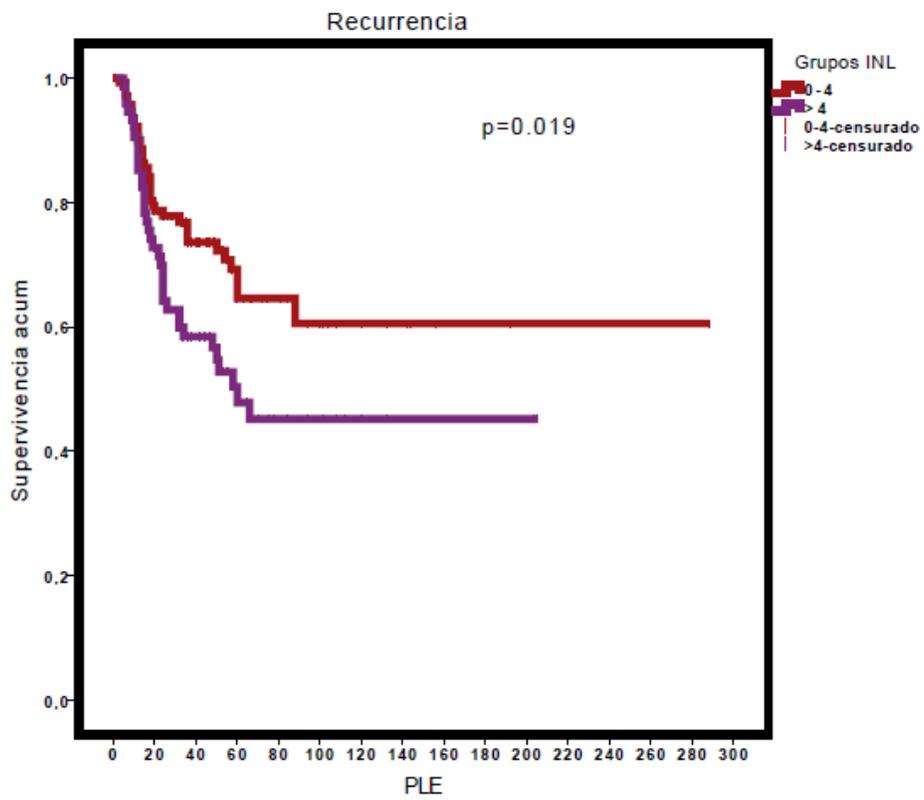
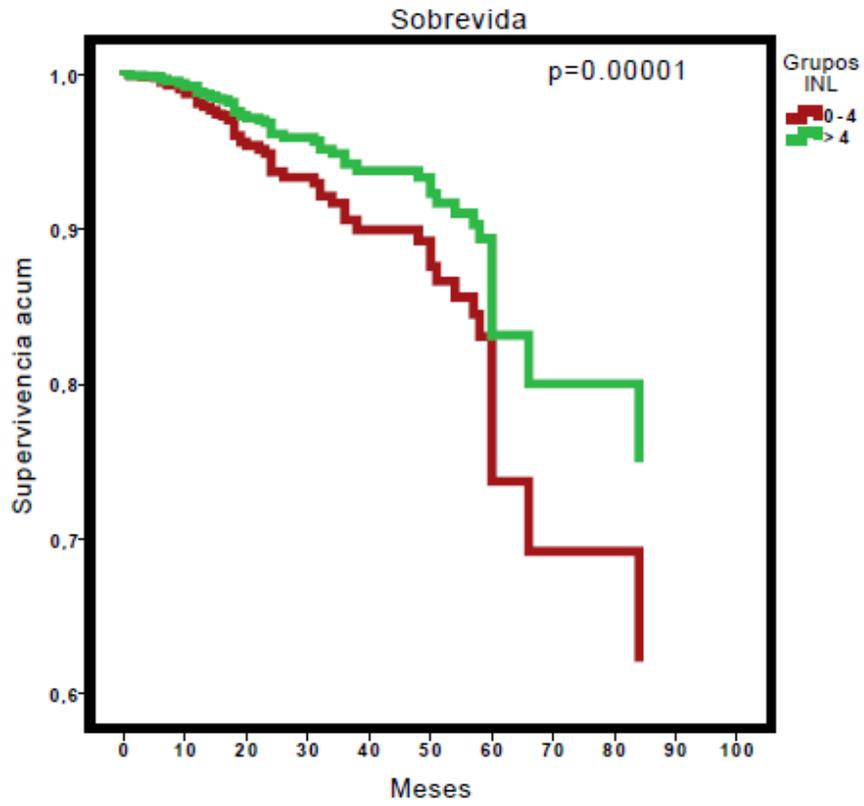
INL	No. PAC. CON RECURRENCIA /TOTAL DEL GRUPO	% DEL TOTAL DE PACIENTES
0-4	41/144	28.5
>4	37/76	48.5
TOTAL	78/222	35.5



Aquellos pacientes con índice neutrófilos-linfocitos menor de 4, tuvieron sobrevividas global mayores que los pacientes con un INL >4, sin embargo esto no fue estadísticamente significativo ($p=0.039$) intervalos de confianza al 95% 0-4 (167-219), >4 (91-137)

SOBREVIDA LIBRE DE RECURRENCIA INL

Aquellos pacientes con índice neutrófilos-linfocitos menor de 4, tuvieron sobrevividas global mayores que los pacientes con un INL >4, tampoco fue estadísticamente significativo ($p=0.019$) intervalos de confianza al 95% 0-4 (159-215), >4 (84-129)



DISCUSION

La inflamación y sus efectos en la carcinogénesis han motivado interés y extensa investigación. Últimamente la atención se ha puesto en la inflamación sistémica inducida por los tumores. La concomitante elevación de citocinas y otros mediadores inflamatorios inhibiría la apoptosis tumoral, promovería la angiogénesis y dañaría el DNA. Todos estos factores contribuirían a una mayor probabilidad de recidiva local o sistémica.

El índice neutrófilos/linfocitos (INL), definido como el recuento absoluto de neutrófilos dividido entre el recuento de linfocitos, es un marcador efectivo de inflamación que se está usando cada vez más para evaluar resultados en pacientes con cáncer colorrectal.

Se realizó de cohorte retrospectiva, longitudinal, Analítica, que incluyo 222 pacientes con adenocarcinoma de recto tercio medio e inferior, etapas II y III de la AJCC, que recibieron QT/RT neoadyuvante con cirugía posterior y adyuvancia.

El análisis estadístico fue realizado mediante el software Statical Package for the Social Sciences (SPSS versión 21), primero realizando una curva ROC para tomar nuestro punto de corte más óptimo en esta cohorte y agrupar a los pacientes en INL bajo e INL alto, con el objeto de determinar si el índice neutrófilos/linfocitos (relación) puede determinar el pronóstico (recurrencia y sobrevida global) en la población mencionada.

La comorbilidad mayormente encontrada fue la diabetes mellitus con un 13%, los síntomas más comunes rectorragia, dolor rectal, diarrea, oclusión intestinal y anemia.

En el 49% de los casos el tumor se localizó en el recto medio y en el 51% en el tercio inferior.

18% los pacientes se encontraron en etapa clínica II y el 82% restante en etapa III, Al encontrarse la mayoría de los pacientes en etapa III el 83% recibió QT/RT concomitante neoadyuvante.

La resección anterior baja (RAB) fue el procedimiento más frecuentemente realizado con un 52% de los casos

El 39% de los pacientes no tuvo respuesta (definida como respuesta patológica menor al 50%) a la neoadyuvancia.

De los 120 hombres el 32.5% (39) presento recurrencia, mientras que de las 102 mujeres, fue el 39% (39), del total de pacientes (222) el 35.5% presento recurrencia, el grupo de 60 años o más presento más frecuentemente recurrencia con un 36.3%.

El subsitio del recto que presento mayor recurrencia fue el tercio inferior con un 38.4% contra un 32.4% del tercio medio.

De los 222 pacientes, 47 presentaron algún tipo de complicación posoperatoria representando el 21.1% del total, En 19 de estos pacientes (8.5% del total) que

presentaron complicaciones tuvieron asociación con la recurrencia. Sin impacto estadísticamente significativo.

Evaluando sobrevida y periodo libre de recurrencia, se agrupo en 2 divisiones, aquellos que tenían un INL menor de 4 y a aquellos mayores a 4.

En el grupo de menos de 4, se encontraron 41 pacientes con recurrencia (28.5%), y en el grupo de más de 4 se encontraron 37 pacientes representando el 48%.

CONCLUSION

Aquellos pacientes con índice neutrófilos-linfocitos menor de 4, tuvieron sobrevidas global mayores que los pacientes con un INL >4, sin embargo esto no fue estadísticamente significativo ($p=0.039$) intervalos de confianza al 95% 0-4 (167-219), >4 (91-137)

Aunque en aquellos pacientes con índice de neutrófilos/linfocitos mayor a 4 se haya identificado mayor recaída no puede demostrarse el valor pronóstico de dicho índice, no así en otros factores pronóstico históricamente conocidos como el nivel de ACE, la permeación vascular, linfática, perineural y la etapa clínico patológica.

BIBLIOGRAFIA

1. Siegel R, Naishdam D, Jemal A. Cancer Statistics, 2013. *CA CANCER J CLIN* 2013;63:11–30.
2. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2008 <http://www-dep.iarc.fr/>.
3. NCCN Guidelines. Rectal Cancer. Version 4.2013. National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2012
4. AJCC: 7ª edición, 2010
5. S:R Walsh; Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a prognostic factor in colorectal cancer; *journal of surgical oncology*, 181-84; 2005
6. Sum Fu; can neutrophil-to-lymphocyte ratio predict the survival of colorectal cancer patients who have received curative surgery electively; *Int J Colorectal Dis* (2012) 27:1347–1357
7. Yavuz ozdemi; Pretreatment Neutrophil/Lymphocyte Ratio as a Prognostic Aid in Colorectal Cancer; *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 15, 201*.
8. LucyJankova; Preoperative neutrophil/lymphocyte ratio predicts overall survival but does not predict recurrence or cancer-specific survival after curative resection of node-positive colorectal cancer; *BMC Cancer* 2013, 13:442
9. Wenzhuo He; Initial neutrophil lymphocyte ratio is superior to plateletlymphocyte ratio as an adverse prognostic and predictive factor in metastatic colorectal cancer; *Med Oncol* (2013) 30:439
10. Mu-Xing; Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis; *Int. J. Cancer*: 134, 2403–2413 (2014)
11. Kalazun A; Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases; *EJSO* 34 (2008) 55-60
12. Urreola G; An elevated neutrophil/lymphocyte ratio is associated with poor prognosis in stage II resected colon cancer; *Rev Med Chile* 2013; 141: 602-608
13. Angelita H; Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiationtherapy for distal rectal cancer: does delayed surgery have an impact on outcome?; *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 71, No. 4, pp. 1181–1188, 2008

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ONCOLOGIA

Autor: Dr. Luis David Plata Rodriguez
Tutor: Dra. María Lourdes Ramírez Ramírez.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

NOMBRE _____
EDAD _____ AFILIACIÓN _____ SEXO _____

ANTECEDENTES.
DM _____ HAS _____ CARDIOPATIA _____ ANT DE CANCER _____
OTROS _____

SINTOMATOLOGIA
RECTORRAGIA _____ DOLOR _____ OCLUSION _____
MUCORREA _____ PUJO Y TENESMO _____

ESTUDIOS.
LABORATORIOS.
HB _____ LEUCOS _____ NEUTROS _____ LINFOS _____ PLAQ _____
FIBRINOGENO _____ ALB _____ ACE _____

GABINETE
COLONOSCOPIA _____ % DE OBST _____ DISTANCIA DEL MA _____
TAMAÑO DEL TUMOR _____

DX HISTOLOGICO _____

TRATAMIENTO.
RT _____
QT _____
SEMANAS POSTRT _____

CIRUGÍA.
FECHA _____
CIRUGÍA _____
TIEMPO QX _____ SANGRADO _____ COMPL _____
TRANSOPERATORIAS _____
TRANSFUSIÓN _____ EIH _____

COMPLICACIONES POP TARDIAS.
1. _____ 2. _____ 3. _____

RHP.

yp T____ N____ M____ # GANGLIOS____ G+____
FACTORES ADVERSOS

- 1 _____
- 2 _____
- 3 _____

TRATAMIENTO ADYUVANTE.

ESQUEMA _____
CÍCLOS _____

PLE _____

RECURRENCIA

LOCAL _____

REGIONAL _____

SISTEMICA _____

AMBAS _____

TRATAMIENTO.

RT _____

QT _____

CIRUGIA _____

2DA. RECURRENCIA _____

TRATAMIENTO _____

ESTADO ACTUAL _____

PLE _____

ANEXO II
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Mes					
	2014		2015			
	NOV	DIC	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL
Ajustes al protocolo		X				
Escrutinio		X				
Análisis por el comité local de Investigación del Hospital de Oncología				X	X	
Codificación, captura y limpieza base datos					X	X
Evaluación pacientes y recolección datos					X	X
Análisis estadístico					X	X
Redacción manuscrito						X
Difusión resultados						X

ANEXO III
 CLASIFICACIÓN TNM DE LA AJCC (17)
 Estadio T

- TX Tumor primario no puede ser evaluado
- T0 Sin evidencia de tumor primario
- Tis Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de lámina propia
- T1 Tumor invade submucosa
- T2 Tumor invade la muscular propia
- T3 Tumor invade a través de la muscular propia hacia los tejidos perirrectales
- T4a Tumor penetra a la superficie del peritoneo visceral
- T4b Tumor invade directamente o se encuentra adherido a otros órganos o estructuras

Estadio N

- NX Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
- N0 Sin metástasis ganglionares regionales.
- N1 Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos.

Estadio M

- M0 Sin metástasis a distancia
- M1 Metástasis a distancia
- M1a Metástasis a un solo órgano o sitio
- M1b Metástasis en más de un órgano/sitio o al peritoneo.

Etapa anatómica Grupos pronóstico.

Etapa	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4	N1-N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIC	T1-T2	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b