

---

# **Influencia de la infección del sitio quirúrgico en el pronóstico oncológico tras cirugía con intención curativa del cáncer colorrectal**

---

**Tesis Doctoral**  
**José Manuel Lorente Herce**

**Sevilla, 2019**







Facultad de Medicina  
Departamento de Cirugía

---

# **Influencia de la infección del sitio quirúrgico en el pronóstico oncológico tras cirugía con intención curativa del cáncer colorrectal**

---

**Tesis presentada por José Manuel Lorente Herce para  
la obtención del grado de Doctor en Medicina y Cirugía**

**Dirigida por: Dr. Pablo Parra Membrives**

Sevilla, 2019



A Laura, Elena y Ángela,  
Sois mi vida y motivación.

A mi madre y mis tíos, Anamari y Fernando,  
por cuidar de mis niñas durante el camino.



Quiero empezar mi agradecimiento hacia la persona que encendió en mí el deseo de comenzar esta andadura, el Dr. Pablo Parra Membrives. He tenido el privilegio de tenerte como tutor durante la residencia, como compañero en mis primeros pasos como especialista, me acogiste en el equipo de HBP y ahora has sido tutor y director de mi tesis doctoral. Gracias por tus enseñanzas, por trabajar cada día para que sea mejor cirujano y por dedicarme tantas y tantas horas.

A Darío, mi amigo y mi maestro. Gracias por haberme ayudado a ser, tanto a nivel profesional como personal, la persona que soy hoy.

A mi compañero de guardias y gran amigo Jesús. No sé cómo agradecerte todo lo que he aprendido de ti desde que llegaste a Valme. Y gracias por no permitir nunca que desfalleciera hasta que este proyecto llegara a su fin.

A los compañeros de la Unidad de Coloproctología del Hospital Nuestra Señora de Valme, porque, al fin y al cabo, sin su inestimable labor este trabajo no habría sido posible.

A Félix, mi hermano. Gracias por dedicar tantas horas de tu tiempo libre en conseguir que la tesis quede perfecta. Parte de este trabajo es también tuyo.

Y, en general, a todas las personas que en algún momento me han sufrido, escuchado y acompañado durante este tiempo.

A todos, GRACIAS.

# Abreviaturas

---

<b>ADN</b>	Ácido Desoxirribonucleico
<b>AJCC</b>	American Joint Committee on Cancer
<b>antiEGFR</b>	Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors
<b>APC</b>	Adenomatous Polyposis Coli
<b>ARN</b>	Ácido Ribonucleico
<b>ASA</b>	American Society of Anesthesiologists
<b>BRAF</b>	B-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
<b>Ca 19.9</b>	Carbohydrate antigen 19.9
<b>CCD</b>	Cáncer de Colon Derecho
<b>CCI</b>	Cáncer de Colon Izquierdo
<b>CCR</b>	Cáncer Colorrectal
<b>CDC</b>	Centers for Disease Control and Prevention
<b>CEA</b>	Antígeno Carcinoembrionario
<b>cTNM</b>	clinical TNM
<b>EGFR</b>	Epidermal Growth Factor Receptor
<b>EII</b>	Enfermedad Inflamatoria Intestinal
<b>FA</b>	Fuga Anastomótica
<b>FOLFOX</b>	Ácido Folínico + Fluoruracilo + Oxaliplatino
<b>HBPM</b>	Heparina de Bajo Peso Molecular
<b>ISQ</b>	Infección del Sitio Quirúrgico
<b>KRAS</b>	Kirsten RAt Sarcoma viral oncogene homolog
<b>LOH</b>	Loss Of Heterozygosity
<b>M</b>	Metástasis clasificación TNM

<b>MEC</b>	Matriz Extracelular
<b>MSI</b>	Inestabilidad de Microsatélites
<b>N</b>	Afectación ganglionar clasificación TNM
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NK</b>	Natural Killer
<b>NNIS</b>	National Nosocomial Infection Surveillance
<b>PAF</b>	Poliposis Adenomatosa Familiar
<b>PCR</b>	Proteína C Reactiva
<b>PET</b>	Positron Emission Tomography
<b>pTNM</b>	pathological TNM
<b>RM</b>	Resonancia Magnética
<b>RPC</b>	Respuesta Patológica Completa
<b>SEER</b>	Surveillance, Epidemiology, and End Results
<b>SISQ</b>	Sin Infección del Sitio Quirúrgico
<b>T</b>	Invasión tumoral clasificación TNM
<b>TC</b>	Tomografía Computarizada
<b>TME</b>	Total Mesorectal Excision
<b>TNM</b>	Tumour-Nodes-Metastasis
<b>UICC</b>	International Union Against Cancer
<b>VEGF</b>	Vascular Endothelial Growth Factor
<b>XELOX</b>	Capecitabina + Oxaliplatino
<b>yTNM</b>	TNM after neoadjuvant therapy



# Índice

---

<b>Resumen</b>	<b>15</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>21</b>
1.1 Infección del Sitio Quirúrgico	23
1.2 Factores asociados a la Infección del Sitio Quirúrgico en la cirugía del Cáncer Colorrectal	26
1.3 Carcinogénesis en el Cáncer Colorrectal e Inmunidad	32
1.4 Factores de riesgo y pronósticos en el Cáncer Colorrectal. Influencia sobre el Sistema Inmune	38
1.5 Implicación de la Infección del Sitio Quirúrgico en el Cáncer Colorrectal.	47
<b>2. Hipótesis de trabajo</b>	<b>51</b>
<b>3. Objetivos</b>	<b>55</b>
<b>4. Material y Método</b>	<b>59</b>
4.1 Diseño del estudio	61
4.1.1 Tipo de estudio	61
4.1.2 Población de estudio	61
4.1.3 Muestra del estudio	62
4.1.4 Criterios de inclusión y de exclusión	62
4.1.4.1 Criterios de inclusión	62
4.1.4.2 Criterios de exclusión	62
4.1.5 Recogida de datos	63
4.1.6 Criterios de retirada del estudio	63
4.1.7 Protocolo quirúrgico y oncológico	64
4.1.7.1 Cuidados perioperatorios	64
4.1.7.2 Técnica quirúrgica	65
4.1.7.3 Seguimiento al alta hospitalaria	66
4.1.7.4 Adyuvancia	67
4.1.8 Detección de la Infección del Sitio Quirúrgico	67
4.1.8.1. Infección de la herida quirúrgica	67
4.1.8.2 Infección órgano/espacio	67

4.2	Variables del estudio	69
4.2.1	Variable principal	69
4.2.2	Variables secundarias	70
4.2.2.1	Variables preoperatorias	70
4.2.2.2	Variables intraoperatorias	71
4.2.2.3	Variables postoperatorias	71
4.3	Análisis Estadístico	72
4.3.1	Análisis descriptivo de la muestra. Frecuencias, medidas de tendencia central y dispersión	72
4.3.2	Homogeneidad de la muestra para las variables principales del estudio	72
4.3.3	Efecto de las variables principales del estudio respecto de la variable <i>recidiva</i> (análisis univariante)	73
4.3.4	Análisis multivariante de la variable principal y los factores pronósticos del CCR respecto de la variable <i>recidiva</i>	73
4.3.5	Tablas de vida y de supervivencia	74
4.3.6	Significación estadística	74
<b>5.</b>	<b>Resultados</b>	<b>77</b>
5.1	Características de la muestra	79
5.1.1	Características epidemiológicas y preoperatorias	79
5.1.2	Características perioperatorias	80
5.1.3	Descripción de la Infección del Sitio Quirúrgico	82
5.2.	Homogeneidad de la muestra para las variables de estudio	82
5.2.1.	Homogeneidad de la muestra para la variable <i>infección del sitio quirúrgico</i>	82
5.2.2.	Homogeneidad de la muestra para la variable <i>infección de la herida quirúrgica</i>	84
5.2.3.	Homogeneidad de la muestra para la variable <i>infección órgano/espacio</i>	86
5.2.4.	Homogeneidad de la muestra para la variable <i>fuga anastomótica</i>	88
5.2.5.	Homogeneidad de la muestra para la variable <i>infección intraabdominal</i>	90
5.3.	Recidiva	92
5.3.1	Análisis Univariante	92
5.3.1.1	Análisis Univariante de las variables principales de estudio respecto a la variable <i>recidiva</i>	92
5.3.1.2	Análisis Univariante de los factores pronósticos de CCR respecto a la variable <i>recidiva</i>	94
5.3.2	Análisis multivariante de la variable principal y los factores pronósticos del CCR respecto de la variable <i>recidiva</i>	95
5.4	Tablas de vida y de supervivencia	96
5.4.1.	Infección del Sitio Quirúrgico	96
5.4.1.1	Supervivencia global	96

5.4.1.2 Supervivencia libre de enfermedad	97
5.4.2. Infección de la herida quirúrgica	98
5.4.2.1 Supervivencia global	98
5.4.2.2 Supervivencia libre de enfermedad	99
5.4.3. Infección órgano/espacio	100
5.4.3.1 Supervivencia global	100
5.4.3.2 Supervivencia libre de enfermedad	101
5.4.4 Fuga anastomótica	102
5.4.4.1 Supervivencia global	102
5.4.4.2 Supervivencia libre de enfermedad	103
5.4.5 Infección intraabdominal	104
5.4.5.1 Supervivencia global	104
5.4.5.2 Supervivencia libre de enfermedad	105
<b>6. Discusión</b>	<b>107</b>
6.1 Acerca de la relación del sistema inmune sobre la carcinogénesis del cáncer colorrectal	109
6.2 Acerca del efecto de la infección del Sitio Quirúrgico sobre el pronóstico oncológico en el cáncer colorrectal	112
6.3 Posibles limitaciones de nuestro estudio	116
6.4 Implicaciones de nuestro trabajo en la práctica clínica y la investigación	117
<b>7. Conclusiones</b>	<b>119</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>123</b>
<b>Anexos</b>	<b>145</b>
Anexo 1. Informe favorable del Comité Ético	147



# Resumen





## Introducción

Una respuesta inflamatoria exagerada en pacientes con Infección del Sitio Quirúrgico podría favorecer un ambiente en el que células tumorales viables residuales presentes en el lecho quirúrgico, torrente circulatorio o micrometástasis ocultas puedan sobrevivir y progresar para producir recurrencia local o a distancia. En este sentido, la infección postquirúrgica podría ser un importante factor influyente de progresión de la enfermedad.

El propósito de este trabajo es intentar esclarecer si la Infección del Sitio Quirúrgico tiene un impacto negativo sobre el pronóstico oncológico del cáncer colorrectal.

## Material y Método

Se realizó un estudio observacional unicéntrico de cohorte para estimar la influencia de la Infección del Sitio Quirúrgico y sus diferentes tipos (infección de la herida quirúrgica, infección órgano/espacio, fuga anastomótica e infección intraabdominal) sobre la recidiva y supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes intervenidos quirúrgicamente de adenocarcinoma de colon o recto mediante resección con intención curativa en el H.U. Nuestra Señora de Valme de Sevilla entre el día 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2013.

## Resultados

Durante el período de recogida de datos, un total de 138 pacientes reunieron los requisitos y, por tanto, fueron seleccionados para constituir la cohorte de estudio. Los pacientes que sufrieron una Infección del Sitio Quirúrgico presentaron un mayor porcentaje de recidivas aunque no significativo (25,5% vs. 19,5%,  $p = 0,413$ ). Analizados de forma independiente los diferentes tipos de infección estudiados, la infección órgano/espacio también demostró una mayor tasa de recurrencias no significativa (33,3% vs. 18,5%,  $p = 0,082$ ). Considerando solo la infección intraabdominal, sí se observaron diferencias significativas (46,2% vs. 19,2%,  $p = 0,025$ ). Sin embargo, el análisis multivariante no confirmó las diferencias observadas en el análisis univariante ( $p = 0,424$ ).

La supervivencia global y libre de enfermedad observada después de una ISQ no se

vio empeorada de forma significativa. Sin embargo, sí se observó una menor supervivencia libre de enfermedad tras una infección órgano/espacio ( $p = 0,044$ ) y una infección intraabdominal ( $p = 0,026$ ).

## Conclusiones

Aunque nuestro estudio no ha podido demostrar que la Infección del Sitio Quirúrgico sea un factor de riesgo independiente de mal pronóstico oncológico probablemente por un poder estadístico insuficiente y difícil de alcanzar, si se vislumbra de forma clara que dicha relación existe, y esté probablemente influenciada por la severidad de la infección.





BLOQUE 1

# Introducción

---



## 1.1

# Infección del Sitio Quirúrgico

---

La infección postquirúrgica sigue siendo una importante fuente de problemas clínicos y económicos para los sistemas de salud. Ocupa el segundo lugar entre las infecciones nosocomiales y es la más frecuente en los pacientes quirúrgicos, con índices del 2% al 7%<sup>1</sup>. En 2002, la tasa de infección relacionada con el procedimiento quirúrgico registrada en España se encontraba en el 7,7%<sup>2</sup>. La prevalencia en cirugía abdominal varía entre 6,7-8,5% según las distintas series publicadas, con un porcentaje específico en cirugía colorrectal del 3-30%<sup>3,4</sup>. Cada infección relacionada con la cirugía añade 11 días de ingreso y un coste medio de 4.000 € a la hospitalización<sup>5</sup>. Además, la infección está directamente relacionada con la mortalidad postoperatoria<sup>1,6</sup>.

Hasta el siglo XIX, las infecciones de herida tenían consecuencias devastadoras y una importante mortalidad. La introducción de los principios de la antisepsia por Joseph Lister en 1867 y los trabajos de Louis Pasteur sobre la teoría de los gérmenes permitieron un enfoque científico de la infección quirúrgica, y obtuvieron una disminución sustancial en la mortalidad y en las complicaciones infecciosas postoperatorias<sup>6</sup>. El progresivo control de la infección postquirúrgica ha permitido el desarrollo de la cirugía moderna a lo largo de los últimos ciento cincuenta años. El mejor control de las causas externas de la infección ha otorgado relevancia al manejo de la herida quirúrgica en sí misma, como componente principal en la asistencia y en la educación médica<sup>6</sup>.

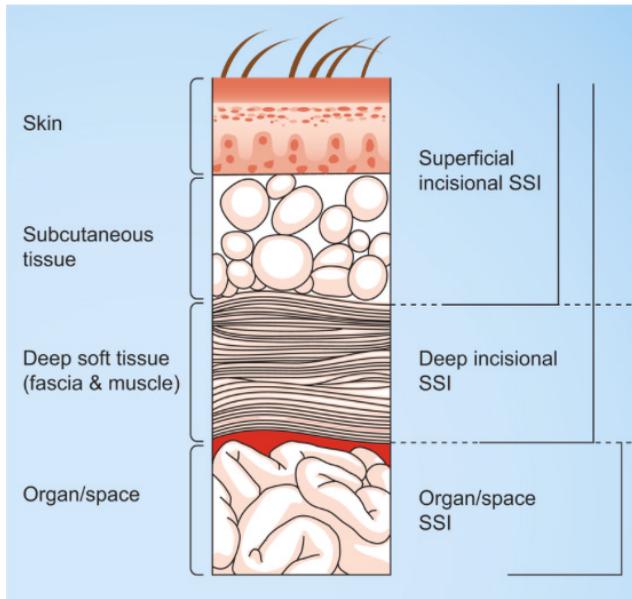
Los criterios de infección postquirúrgica han variado ampliamente a lo largo del tiempo. En 1964, se difundió la clasificación del National Research Council, Ad Hoc Committee on Trauma de los procedimientos quirúrgicos según su riesgo de infección en las categorías de *cirugía limpia*, *limpia-contaminada*, *contaminada* y

sucia. Dicha clasificación, que predice la probabilidad de infección quirúrgica basada en el grado de contaminación bacteriana intraoperatoria, ha sido ampliamente utilizada y ha demostrado poseer una aceptable correlación con el porcentaje de ISQ<sup>7</sup>. A partir de trabajos sobre control de infección, se han identificado factores intrínsecos asociados a un incremento del riesgo que han permitido el desarrollo de clasificaciones que predicen con mayor exactitud la probabilidad de infección postoperatoria.

La comunidad quirúrgica ha adoptado en la actualidad las definiciones de infección publicadas por los Centros de Control de Enfermedades Infecciosas (CDC, en sus siglas inglesas) de los Estados Unidos<sup>1</sup>. El concepto de infección de herida quirúrgica fue revisado en 1992 por la Surgical Infection Task Force<sup>8</sup>, que agrupaba representantes de los CDC, la Society for Hospital Epidemiology of America, la Association of Practitioners in Infection Control y la Surgical Infection Society, cambiando la definición antigua de Surgical Wound Infection por la de Surgical Site Infection (SSI), que se ha traducido al español por “Infección del Sitio Quirúrgico” (ISQ). Una ISQ es aquella infección relacionada con el procedimiento operatorio que ocurre en los 30 días postoperatorios (o hasta un año si se ha dejado un implante)<sup>8</sup> (figura 1)

Una ISQ es aquella infección relacionada con el procedimiento operatorio que ocurre en los 30 días postoperatorios.

Figura 1. Clasificación de la Infección del Sitio Quirúrgico



Sección de la pared abdominal que muestra la clasificación de la Infección de Sitio Quirúrgico. Tomado de Horan TC et al. *CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections*<sup>12</sup>.

Aunque la clasificación es hoy día bien conocida, para poder generalizarla y disminuir la subjetividad, conviene analizar con detalle los criterios que definen cada tipo de infección.

La **infección de la herida quirúrgica** es la generada en la propia incisión. La clasificación diferencia dos tipos: superficial y profunda. Mientras que la infección superficial de la herida quirúrgica solo afecta a piel y tejido celular subcutáneo, la profunda incluyen también a fascia y paredes musculares.

Para confirmar la presencia de una infección superficial debe hallarse: un drenaje purulento a través de la incisión superficial; el aislamiento de un microorganismo en el cultivo de un líquido o tejido procedente de la incisión superficial; o la observación de los cuatro signos de la inflamación (dolor, calor, tumefacción y eritema). En cambio, el diagnóstico de una infección profunda exige: el drenaje purulento de la zona profunda de la incisión; la dehiscencia espontánea o apertura deliberada de la incisión profunda por la presencia de fiebre de 38°C, dolor o hipersensibilidad; o el hallazgo mediante observación directa, reintervención, o examen radiológico, de un absceso que afecte a la incisión profunda.

Llamamos **infección órgano/espacio** a aquella que afecta a cualquier estructura anatómica manipulada durante la intervención y distinta de la incisión. Su diagnóstico requiere: un drenaje purulento a partir de un tubo de drenaje que se coloca en un órgano o espacio a través de una incisión; el aislamiento de organismos de un cultivo obtenido asépticamente de fluidos o tejidos del órgano o espacio; o bien, la presencia de un absceso u otra evidencia de infección que involucren al órgano o espacio, ya sea por observación directa, durante una reintervención, o mediante examen histológico o radiológico.

Especial mención merece, como una de las principales causas de Infección órgano/espacio de la cirugía gastrointestinal y especialmente en la cirugía colorrectal, la **fuga anastomótica** (FA). La FA es una de las complicaciones quirúrgicas más temidas, con cifras de mortalidad asociadas en torno al 10-30%<sup>9-11</sup>. Su incidencia es muy variable en la literatura, siendo el rango que podemos encontrar del 3-16%<sup>12</sup>. Esta variabilidad se debe, entre otras causas, a la disparidad de criterios y definiciones de FA y a la inclusión conjunta de patología colorrectal tanto maligna como benigna (enfermedad inflamatoria o diverticular) en los análisis.

La mayoría de las definiciones de FA consisten en la sospecha clínica basada en los síntomas y confirmada posteriormente a través de pruebas de imagen o durante una exploración quirúrgica. Sin embargo, la mayoría de autores no proporciona ningún grado de severidad de FA. Rahbari y col.<sup>13</sup> en 2010 propusieron una definición y clasificación de FA que permitiera una mejor comprensión de la complicación y facilitar un consenso para poder hacer comparables los resultados de los estudios. Aunque dicha definición se propuso para anastomosis colorrectales tras resección anterior de recto, ésta es extrapolable a las anastomosis realizadas en la cirugía por cáncer colo-

rrrectal (CCR) en general. Establece denominar la FA como la comunicación entre los compartimentos intra y extraluminales debidos a un defecto en la integridad de la pared intestinal a nivel de la anastomosis. También se recomienda que los abscesos perianastomóticos, o muy próximos a ésta, sean considerados como FA<sup>10, 14-16</sup>. Por otra parte, sugiere clasificar la FA según su grado de severidad en 3 grandes grupos: las fugas *radiológicas*, que son un simple hallazgo, no comprometen al individuo y no requieren tratamiento; las FA que requieren una actuación terapéutica diferente, como la adición de antibioterapia o realización de drenaje, pero sin requerir una reintervención quirúrgica; y aquellas fugas anastomóticas que comprometen seriamente la vida del enfermo y requieren de una reintervención para su resolución<sup>13</sup>.

## 1.2

# Factores asociados a la Infección del Sitio Quirúrgico en la cirugía del cáncer colorrectal

La contaminación por gérmenes se produce en individuos susceptibles, generalmente debido a una alteración de sus mecanismos de defensa sistémicos.

Los tres determinantes principales de la infección son el personal sanitario, el patógeno y el propio paciente.

La gran mayoría de las ISQ se inician en el momento de la cirugía<sup>17</sup>. La determinación de los factores relacionados con la ISQ en Cirugía General es un tema controvertido, como prueba la existencia de múltiples publicaciones no concluyentes y con resultados contradictorios. Por esta razón, no hay un consenso claro del perfil de paciente con riesgo alto de sufrir una ISQ. Para que la contaminación por gérmenes dé lugar a una infección es preciso que la persona sea susceptible, generalmente debido a una alteración de sus mecanismos de defensa sistémicos. Son numerosos los que se han considerado de riesgo a lo largo de la historia, pero pocos han acumulado la suficiente evidencia científica para ser calificados como tal (figura 2). No obstante, parece claro que los tres determinantes principales de la infección son el **personal sanitario**, el **patógeno** y el **propio paciente**, probablemente por este orden.

Figura 2. Factores de riesgo de Infección del Sitio Quirúrgico

Factores endógenos (individuales del paciente)	Evidencia
Edad avanzada	+++
Existencia de comorbilidad	+++
Diabetes mellitus	++
Obesidad	+++
Inmunosupresión	++
Corticosteroides	++
Tabaquismo	+++
Desnutrición	+
Noeplasia	+
Factores exógenos (generales en todo paciente)	
Estancia preoperatoria	+++
Duración de la intervención	+++
Laparoscopia	+++

### Factores dependientes del personal sanitario

Muchos de los factores locales que favorecen la contaminación bacteriana del sitio quirúrgico están bajo el control del personal sanitario, destacando la figura del **cirujano**<sup>18</sup>. El cirujano ha sido considerado incluso como un inmunomodulador, por su capacidad para estimular o inhibir el sistema inmunitario del paciente mediante su influencia sobre determinados factores. Es bien sabido, además, que la especialización del cirujano en coloproctología no solo disminuye la tasa de FA y la tasa global de complicaciones en el postoperatorio sino que mejora la tasa de reseccabilidad y de cirugía preservadora de esfínteres y facilita la exéresis total del mesorrecto de forma satisfactoria con un adecuado margen circunferencial, lo que se traduce en menores tasas de recidiva local y una mayor supervivencia global<sup>19-21</sup>.

Pero no solo el cirujano actúa como determinante. Cuando hablamos de factores exógenos dependientes del cirujano se incluye también al conjunto de personas que interactúan con el enfermo en el ámbito hospitalario durante el tiempo perioperatorio. Por un lado, se encuentra el anestesiólogo y su correcta praxis en el control de la homeostasis, una adecuada infusión de líquidos intravenosos, administración de drogas vasoactivas o esteroides y control de la hipoxia, hipotermia e hiperglucemia intraoperatoria. Por otro, se encuentra el personal sanitario (médicos, personal de enfermería, auxiliares y celadores), cuya actuación, ya sea mediante la curas de la

El cirujano actúa como inmunomodulador estimulando o inhibiendo el sistema inmunitario.

herida, recambio de lencería o la forma del rasurado de la piel, puede influir en mayor o menor medida en la aparición de ISQ. Son, por tanto, numerosos los factores modulados por el cirujano y el resto del personal sanitario involucrado en el cuidado del enfermo durante su estancia. No obstante, pocos han demostrado evidencia suficiente para ser considerados determinantes en el riesgo de ISQ.

Podemos diferenciar dichas medidas en aquellas que favorecen la colonización bacteriana y en las pretenden evitarla. Una de las medidas más importantes en la prevención de la ISQ es la **profilaxis antibiótica**<sup>22, 23</sup>, con eficacia probada y que se encuentra dentro de las recomendaciones de la OMS para el control de las infecciones relacionadas con la intervención quirúrgica. Esta medida se ha convertido hoy en el estándar en la cirugía colorrectal.

La **eliminación del vello** previo a la cirugía ha sido práctica habitual durante muchos años. La evidencia relativamente reciente de su relación con el desarrollo de ISQ ha cambiado la rutina de muchos centros hospitalarios. Y es que el menor riesgo se obtiene **no** eliminando el vello, o si su eliminación se ve necesaria, realizarlo con maquinilla eléctrica con cabezal desechable lo más cerca posible del inicio de la intervención quirúrgica<sup>24</sup>. Sin embargo, la disponibilidad de este tipo de rasuradoras durante años no ha sido factible en centros hospitalarios como el nuestro, en los que a pesar de dichas recomendaciones, nos hemos visto obligados a continuar con la tradición de rasurar con cuchilla desechable minutos antes de la intervención quirúrgica.

Como medida preventiva, y de gran importancia, también se encuentra la desinfección del campo quirúrgico con soluciones yodadas o alcohólicas, que consiguen minimizar la colonización por la flora cutánea de la región sobre la que se va a realizar la incisión quirúrgica.

El **uso de drenajes** cada día está más en duda no solo en la cirugía colorrectal sino en la gran mayoría de intervenciones quirúrgicas<sup>25</sup>. Sin embargo, su uso sigue arraigado en la práctica habitual de muchos cirujanos quizás por la “falsa seguridad” que les ofrece, a pesar de que son muchas las publicaciones que demuestran que los drenajes no consiguen un diagnóstico más precoz de una complicación ni evitan una reintervención quirúrgica<sup>25-30</sup>. En caso de utilizarse, la recomendación es la de abandonar los drenajes pasivos, no exteriorizarlos nunca a través de la herida y optar por drenajes aspirativos, unidireccionales y cerrados y retirarlos tan pronto como sea posible<sup>31</sup>.

Por otro lado, encontramos aquellos **factores o medidas** dependientes de los profesionales sanitarios que de un modo directo o indirecto **alteran la inmunidad, favoreciendo el desarrollo de ISQ**.

La influencia de una **estancia hospitalaria prolongada** sobre la tasa de ISQ se podría deber a múltiples causas, como son el cambio de la flora normal por la hospitalaria y la mayor exposición a infecciones. Sin embargo, esta mayor proporción de infecciones podría no ser más que el reflejo de enfermos con una mayor comorbilidad y, por tanto, con una inmunidad ineficaz<sup>5, 32</sup>. Además, el desarrollo de una infección postquirúrgica requiere generalmente un control hospitalario hasta conseguir

resolver o estabilizar la propia infección y sus consecuencias, lo que conlleva una prolongación de su estancia.

La asociación entre **transfusión perioperatoria** de componentes sanguíneos y el incremento en la tasa de complicaciones infecciosas postquirúrgicas se cree también debido a una **inmunodepresión inducida**. Aunque los mecanismos de esta inmunodepresión han sido sólo parcialmente analizados, la evidencia científica es más que suficiente para aconsejar la prudencia en las transfusiones. Sorprendentemente, la transfusión de sangre autóloga no confiere mejores resultados en términos de **riesgo de infección o recidiva neoplásica**. Por todo, las recomendaciones van encaminadas a aplicar estrategias perioperatorias disponibles como son la estimulación medular, la administración de hierro intravenoso o el uso de sistemas de recuperación, además de minimizar la pérdida sanguínea operatoria para evitar al máximo la transfusión<sup>33</sup>.

La inserción de cualquier tipo de **prótesis** también posee un efecto **negativo sobre las defensas del huésped** debido a que se precisa un menor inóculo bacteriano para producir infección sobre un implante que sobre un tejido natural<sup>34</sup>.

Se sabe que la **hipotermia** intraoperatoria **altera la función inmunitaria**, especialmente la función oxidativa de los neutrófilos, reduce la función plaquetaria, produce vasoconstricción en la herida cutánea y reduce el flujo sanguíneo en el campo quirúrgico, lo que ocasiona un descenso de la tensión tisular de oxígeno, favoreciendo así un ambiente para el desarrollo de infección. Además, se han descrito otros efectos beneficiosos del mantenimiento de la normotermia sobre la incidencia de alteraciones cardíacas, pérdida sanguínea y necesidad de transfusión. Por todo ello, se recomienda monitorizar la temperatura corporal y mantenerla en 36.5°C durante la intervención<sup>35-37</sup>, aunque no haya demostrado evidencia clara en los trabajos publicados para considerarla como factor de riesgo de ISQ.

Las **técnicas laparoscópicas y endoscópicas** reducen el índice de ISQ hasta el punto de que han sido necesarios cambios en la evaluación de la incidencia de las ISQ<sup>38, 39</sup>. A partir de 2004, el National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) incorporó la laparoscopia como nueva variable en el cálculo del índice de riesgo de ISQ en cuatro intervenciones (vesícula biliar, colon, estómago y apéndice). Se piensa que el **estrés quirúrgico influye negativamente sobre la inmunidad celular** del organismo<sup>40-42</sup>. El desarrollo de la cirugía mínimamente invasiva ha permitido cambios importantes en el tratamiento quirúrgico de diversas enfermedades malignas, como la cirugía del CCR, especialmente porque limita el trauma quirúrgico, al existir menos manipulación que en cirugía abierta, y por tanto, **inducir una menor respuesta inflamatoria del huésped**<sup>43</sup>.

Otros factores que han demostrado influir en la incidencia de ISQ son la **duración de la cirugía**, pudiendo multiplicar el riesgo de ISQ por dos por cada hora de intervención<sup>34, 37</sup>, y la aplicación de protocolos de **restricción de líquidos intravenosos** durante la cirugía colorrectal, que ha mostrado una reducción de las complicaciones relacionadas con la cicatrización tisular y menor tasa de ISQ<sup>44</sup>.

---

El factor dependiente del patógeno es la cantidad de inóculo bacteriano, el tipo y virulencia del organismo agresor.

---

Los bacilos gramnegativos son los principales patógenos, E.coli en un 50%, Klebsiella en un 20% y Proteus en el 15%.

---

Muchos de los factores relacionados con el paciente tienen influencia en la inmunidad del individuo.

### Factores dependientes del patógeno

El factor dependiente del patógeno implicado en el desarrollo de ISQ es la **cantidad de inóculo bacteriano** presente en el sitio quirúrgico, además del **tipo y virulencia del organismo agresor**. Las bacterias endógenas son la causa más importante de ISQ. De acuerdo con los datos del NNIS, la distribución de patógenos aislados no ha variado sustancialmente durante la última década. En relación con la microbiología de las ISQ en cirugía colorrectal, se ha observado que hasta un 75% de éstas son polimicrobianas o mixtas, siendo solo un 10% causadas exclusivamente por bacterias aerobias y un 15% por anaerobias. Los bacilos gramnegativos son los principales patógenos aislados en las muestras analizadas, hallándose E.coli en un 50%, Klebsiella en un 20% y Proteus en el 15%. Por otro lado, la distribución de los agentes anaerobios aislados es de un 60% para Bacteroides spp, 20% Peptoestreptococos, 12% Clostridios y 5% Fusobacterium<sup>45</sup>.

### Factores dependientes del paciente

Además de requerirse de una serie de condiciones relacionadas con el ambiente y personal que rodea al **paciente** y que, tanto el tipo de patógeno como el inóculo permitan la infección, éste debe presentar unas características endógenas que lo hagan susceptible. Éstos atributos son individuales y suelen ser imposibles o difíciles de controlar en el preoperatorio. La **comorbilidad** asociada es uno de ellos, factor independiente de ISQ<sup>7</sup> que encontramos reflejada habitualmente según la puntuación de la American Society of Anesthesiologists (ASA).

Por otra parte, muchos de los factores relacionados con el paciente tienen influencia en la inmunidad del individuo. La **falta de inmunidad celular**, determinada por la disminución o ausencia de respuesta a la inyección intradérmica de antígenos y denominada anergia, se asocia con una susceptibilidad incrementada a la infección ante la cirugía. La anergia preoperatoria se acompaña de un elevado índice de complicaciones sépticas postoperatorias como son abscesos intraabdominales, neumonía y sepsis. Publicaciones recientes confirman la relación entre anergia e ISQ descrita en la década de los 70 y 80. Se ha hallado también **relación entre las tasas de infección postoperatoria** y otros parámetros inmunológicos, como la expresión de **ciertas clases de antígenos humanos leucocitarios o polimorfismos genéticos**<sup>34</sup>. Ésta relación resulta muy interesante puesto que, como veremos más adelante, existen hipótesis que relacionan la infección, como modulador de la inmunidad del huésped, con la recurrencia tumoral. Y es que se conoce que la **enfermedad neoplásica** puede incrementar el riesgo de complicaciones infecciosas postoperatorias mediante la **alteración del sistema de defensa** por la propia enfermedad y por complicaciones primarias del tumor, como la ruptura de la barrera cutáneo-mucosa<sup>34</sup>.

La **edad** es uno de los factores endógenos más importantes. Y es que el anciano

tiene de dos a cinco veces más riesgo de adquirir una infección hospitalaria que los jóvenes. Sin embargo, las razones que explican la asociación observada entre la edad avanzada y el riesgo de ISQ son realmente multifactoriales, como son los cambios fisiológicos y morfológicos asociados al envejecimiento, la presencia concomitante de enfermedades crónicas y debilitantes, la mayor incidencia de neoplasias, las alteraciones nutricionales y una mayor tasa de hospitalización prolongada. Todo ello tiene un efecto negativo sobre la inmunidad, que resulta ineficaz para la defensa del organismo frente a las agresiones infecciosas<sup>46</sup>.

Otro ejemplo del efecto de la infección sobre la inmunidad la observamos en la **desnutrición proteica**. La malnutrición deprime la producción de anticuerpos, la función de las células fagocíticas y los niveles de complemento. También afecta la respuesta mediada por linfocitos T de manera adversa, lo cual se asocia con un aumento de la susceptibilidad a las infecciones por virus y hongos<sup>47, 48</sup>. Las personas con un **consumo abusivo de alcohol** presentan un estado de malnutrición asociado. Éstos han demostrado tener una susceptibilidad mayor a la ISQ<sup>49, 50</sup>. De igual forma, la **obesidad** se ha llegado a considerar como un factor de riesgo de ISQ tan importante como la clasificación de la intervención quirúrgica. El riesgo de infección se incrementa sustancialmente en la obesidad mórbida, y en general se cree debido a la necesidad de incisiones más extensas, la mala vascularización del tejido subcutáneo y las alteraciones de la farmacocinética de los antibióticos profilácticos en el tejido graso<sup>49, 50</sup>.

Durante años se ha aceptado la idea de que el mantenimiento o incremento del aporte de oxígeno a la herida podría reducir la incidencia de ISQ<sup>51, 52</sup>. Y es que la incisión operatoria es un entorno hipóxico y existen evidencias experimentales de que la **presión de oxígeno en el tejido de la herida** predice el riesgo de ISQ. En este sentido, existen factores relacionados con el paciente que pueden dificultar la oxigenación de los tejidos y, por tanto, favorecer el desarrollo de infección. El tabaco es un claro ejemplo. Existe evidencia de que el consumo de tabaco aumenta el riesgo de fuga anatómica y, por tanto, de ISQ. El consumo habitual de tabaco condiciona un menor aporte de oxígeno a la sangre, con la secundaria caída de la presión arterial de oxígeno a nivel de la anastomosis inducida por el monóxido de carbono y posterior disminución del depósito de colágeno. Además, produce alteraciones de la microcirculación sanguínea local, incluyendo aumento de la adhesividad y agregabilidad plaquetaria. Estos efectos podrían explicar el mayor número de fugas en los fumadores<sup>53</sup>.

La complicación postoperatoria más frecuente del **diabético** operado es la infección de herida. Durante años se ha intentado hallar una alteración específica o de deficiencia inmune adquirida en los pacientes diabéticos, pero es posible que sean sólo sus elevados niveles de glucosa en sangre los responsables de su mayor riesgo de ISQ. Niveles promedio de glucosa superiores a 200-230 mg/dl durante la intervención y en el postoperatorio inmediato, pueden asociarse a un incremento del riesgo de infección postquirúrgica. La estricta regulación de los niveles de glucemia es un

determinante importante de la morbilidad en la herida operatoria. La hiperglucemia predispone a las infecciones bacterianas y fúngicas; las alteraciones vasculares motivan isquemia, hipoxia y limitan los mecanismos de defensa del organismo; la neuropatía favorece las lesiones por presión que pueden ulcerarse e infectarse; y los niveles de catecolaminas, corticosteroides y hormona del crecimiento están aumentados, inhibiendo la liberación de oxígeno en la herida<sup>54</sup>. Un análisis retrospectivo en cirugía general y vascular establece que cada aumento de 40 mg/dl de glucemia por encima de 110 mg/dl representa un aumento del 30% de riesgo de ISQ<sup>55</sup>.

La administración de **quimioterapia o corticoides** antes de la operación puede asociarse a una mayor incidencia de ISQ, pero los datos que apoyan esta relación son contradictorias y no concluyentes<sup>56, 57</sup>. Los corticoides, los fármacos quimioterápicos y los inmunosupresores tienen en común su actuación sobre la cascada inmune, con el fin de inhibir la respuesta inmune del organismo favoreciendo de este modo un ambiente en el que los microorganismos no encuentran dificultades para la infección.

## 1.3

# Carcinogénesis en el Cáncer Colorrectal e Inmunidad

---

Para una mejor comprensión de los mecanismos que podrían explicar un peor pronóstico oncológico en presencia de ISQ, es necesario conocer, aunque sea de una forma general, las diferentes etapas de la carcinogénesis en el CCR. El desarrollo del CCR es un complejo proceso biológico que incluye numerosos aspectos poco conocidos. Es una secuencia de etapas interrelacionadas denominada cascada invasión-metástasis<sup>58, 59</sup> que se inicia con el **crecimiento tumoral inicial**, le sucede una fase de **invasión local** (en el que juega un papel fundamental el microentorno), posteriormente la **diseminación linfática y hematogena**, o proceso metastásico, la **invasión del órgano diana** y finalmente el **establecimiento y crecimiento progresivo** en dicho órgano.

El primer paso en la historia natural de la carcinogénesis comienza con la transformación maligna de las células como consecuencia de una serie de alteraciones genéticas y fenotípicas<sup>60</sup>. Como toda neoplasia, el CCR es un proceso secuencial

en el que cada paso resulta normalmente en la activación de un oncogen. Éstos inducen la proliferación celular o en la inactivación de un gen supresor de tumores que codifican para proteínas que inhiben la proliferación celular o promueven la apoptosis<sup>61</sup>. Estos cambios alteran el comportamiento normal de la célula y le proporcionan ventajas selectivas que favorecen su expansión clonal y su evolución hacia un fenotipo malignizado<sup>62</sup>. Este fenotipo se caracteriza por presentar una serie de manifestaciones fisiológicas entre las que destacan la capacidad de producir señales propias de crecimiento, la insensibilización ante las señales antiproliferativas, la resistencia a la apoptosis, la adquisición de un potencial replicativo infinito y la capacidad de inducir angiogénesis y metástasis<sup>63</sup>. Sin embargo, la acumulación de estas alteraciones genéticas en el epitelio colónico requiere algunos años, normalmente décadas.

Este modelo genético propuesto por Fearon y Vogelstein<sup>64</sup> en 1990, unido al descubrimiento de las bases moleculares de los síndromes de CCR hereditario, han permitido elaborar una teoría de la carcinogénesis colorrectal, que hoy se utiliza como paradigma para explicar el desarrollo de la mayoría de las neoplasias epiteliales<sup>61</sup>.

En la mayor parte de los CCR esporádicos y en los que se desarrollan en personas con poliposis adenomatosa familiar (PAF), la alteración genética inicial parece ser la inactivación del gen APC, seguida de la acumulación de mutaciones en oncogenes y genes oncosupresores.

El síndrome de CCR hereditario no polipósico y aproximadamente el 15% de los CCR esporádicos, están causados por la inactivación de los genes que codifican las enzimas encargadas de supervisar y corregir las mutaciones que se producen durante la replicación del ADN. Su inactivación tiene como resultado la acumulación de mutaciones en secuencias repetitivas, que están distribuidas uniformemente en el genoma y se conocen como microsátélites. Las variaciones de longitud en dichas secuencias entre el ADN normal y tumoral se conoce como inestabilidad de microsátélites (MSI). La MSI contribuiría en el proceso de carcinogénesis colorrectal, a través de la acumulación de mutaciones en oncogenes y genes supresores, y otros genes involucrados en las vías moleculares reguladoras de la proliferación y muerte celular.

Sin embargo, la enfermedad tumoral no se puede entender como un proceso caracterizado exclusivamente por la acumulación de alteraciones genéticas en las células cancerígenas, ignorándose el papel clave que juega el microentorno y su interacción con el epitelio cancerígeno en el inicio y la progresión del mismo<sup>63,65</sup>. Se conoce como microentorno al conjunto de fibroblastos, células del sistema inmune e inflamatorias (linfocitos B, linfocitos T y Natural Killers, células dendríticas, macrófagos, mastocitos y neutrófilos), células de los vasos sanguíneos (células endoteliales, pericitos) y matriz fibrilar (matriz extracelular (MEC)) y membrana basal) que rodean a las células cancerígenas.

En condiciones normales, las interacciones epitelio-estroma regulan el correcto funcionamiento y desarrollo del tejido. Sin embargo, el inicio del **desarrollo tumoral**,

La enfermedad tumoral no solo se caracteriza por la acumulación de alteraciones genéticas en las células cancerígenas. También en la interacción del epitelio cancerígeno con el microentorno.

---

La activación del estroma favorece los procesos de angiogénesis y respuesta inflamatoria, que facilitarán a su vez, la progresión tumoral.

---

Las células cancerígenas son capaces de desarrollar algunos mecanismos que les permiten evadir la actuación del sistema inmune y continuar con la progresión tumoral.

de manera similar a como ocurre en los procesos de curación de heridas<sup>66</sup>, va a provocar la **activación del estroma** a través de la acción paracrina de factores de crecimiento, citoquinas, quimioquinas, etc., secretados por las células cancerígenas. Estos factores inducen la alteración de la homeostasis del tejido normal y **favorecen**, entre otros, **los procesos de angiogénesis y respuesta inflamatoria**, que **facilitarán** a su vez, la **progresión tumoral**<sup>65, 67</sup>. Así, se ha observado que el carcinoma invasivo está asociado con la expansión del estroma tumoral y el incremento de la deposición de MEC, proceso conocido como desmoplasia<sup>68</sup>. En algunos tumores, el estroma conforma la mayor parte de la masa tumoral<sup>69</sup>, siendo su composición y volumen definido por la respuesta frente a la activación de los fibroblastos y leucocitos<sup>70</sup>.

Se cree que durante las fases iniciales del desarrollo tumoral, el sistema inmune actúa detectando y eliminando las células cancerígenas<sup>71</sup>. Diariamente se generan en el organismo células con transformaciones potencialmente malignas, que debido a un proceso denominado **inmunovigilancia**, son eliminadas sin llegar a evolucionar como tumores establecidos. Estudios llevados a cabo en tumores colorrectales han demostrado la existencia de una elevada respuesta adaptativa en la región tumoral capaz de controlar e inhibir la progresión del mismo, lo que se correlaciona con un buen pronóstico<sup>72</sup>. Sin embargo, durante la fase de progresión tumoral, las células cancerígenas son capaces de desarrollar algunos mecanismos que les permiten evadir la actuación del sistema inmune y continuar con la progresión tumoral. Mecanismos tales como: inducir alteraciones en los procesos de presentación de antígenos<sup>73-76</sup>; resistencia tumoral a la apoptosis<sup>77-79</sup>; activación de mecanismos para destruir las células del sistema inmune<sup>80, 81</sup>; o la posibilidad de segregar moléculas inmunosupresoras capaces de provocar la apoptosis de los linfocitos T<sup>82, 83</sup> y de modificar la respuesta inmunológica impidiendo el rechazo tumoral<sup>84</sup>.

Otro de los componentes del microentorno con un papel fundamental en el proceso de la carcinogénesis son los **fibroblastos**. Destaca su capacidad para la remodelación de la MEC y hacer posible la incorporación de nuevas células y secreción de factores que facilitan la adaptación de las células cancerígenas al nuevo microentorno durante los procesos metastásicos. Asimismo, participa en la regulación de los procesos de inflamación mediante la liberación de quimioquinas y en la regulación de la angiogénesis a través de la secreción del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Además, poseen un papel en la estimulación de la proliferación, la supervivencia y el incremento del poder invasivo de las células cancerígenas mediante la secreción de numerosos factores de crecimiento<sup>85-87</sup>. Se piensa que los fibroblastos del estroma pueden ser producto de los procesos de transición epitelio-mesénquima que las células cancerígenas tienen que sufrir para que puedan llevar a cabo procesos de movilización, invasión y metástasis<sup>88, 89</sup>.

Pero para que el proceso cancerígeno se produzca, además de la activación del estroma y la participación de los fibroblastos, se requiere de una respuesta inmune ineficaz y de la degradación de la MEC. Como es sabido, la inflamación es

un proceso fisiológico que se produce en respuesta a situaciones de daño, infección o invasión tisular, en el que el organismo tratará de eliminar el agente causante del daño y reparar el tejido. Estas acciones defensivas se llevan a cabo mediante la atracción de células especializadas como los macrófagos, mastocitos y células de respuesta inmune además de la liberación de mediadores solubles. Sin embargo, la ineficacia de la respuesta inflamatoria en determinadas situaciones, va a llevar a la cronificación de la propia respuesta, que se convierte así en ineficaz y contraproducente, favoreciendo en determinados casos el desarrollo tumoral. Ocurre así en la enfermedad de Crohn, cuyo riesgo de desarrollar CCR es mayor que el de la población general<sup>90</sup>.

Durante el desarrollo tumoral, las células cancerígenas van a secretar una serie de factores inflamatorios implicados en la activación y atracción de monocitos, mastocitos, leucocitos, células del sistema inmune (linfocitos T) y fibroblastos a la zona tumoral, activando así la respuesta inflamatoria<sup>91,92</sup>. Diversas series han observado que la composición celular de la respuesta inflamatoria, está relacionada con el pronóstico clínico. Así, mientras que un alto grado de infiltración linfocitaria podría ser beneficiosa y estar asociados con buen pronóstico<sup>93,94</sup>, un alto grado de infiltración de macrófagos y mastocitos se asocia con angiogénesis y mal pronóstico<sup>92</sup>.

En los tumores, la respuesta inflamatoria está mediada en gran parte por la respuesta de los macrófagos y, en menor medida, por el resto de células inflamatorias (neutrófilos y mastocitos). Las principales funciones en las que participan todas estas células son la de favorecer el desarrollo del tumor al activar una respuesta tipo M2 que se asocia con la remodelación tisular, la angiogénesis, la inhibición de la respuesta inmune y el crecimiento tumoral. En contraposición, la respuesta M1 está asociada con la inflamación y moléculas microbianas. La respuesta M2 induce además la respuesta inmune Th2 (inmunosupresora) en perjuicio de la Th1 (inhibidora de la progresión tumoral y relacionada con la respuesta M1)<sup>95-97</sup>. Por otra parte, esta respuesta inflamatoria se asocia a una amplificación de la respuesta inflamatoria<sup>98</sup>, formación de un nicho pre-metastásico<sup>99</sup> o la movilización de células inflamatorias<sup>100</sup> desde el tumor primario que favorecen la migración de las células cancerígenas al sitio de la metástasis.

**La matriz extracelular** está compuesta por proteínas, proteoglicanos y glicoproteínas de adhesión que dan soporte estructural y mecánico a las células y tejidos<sup>101</sup>. Se encuentra principalmente constituida por colágeno I, III, V y fibronectina. La MEC, dependiendo de su integridad estructural y de su ensamblaje puede favorecer o inhibir el desarrollo tumoral. La degradación de la membrana basal va a suponer, ante todo, la eliminación de la barrera que limita la migración celular. Va a ser primordial en los procesos de angiogénesis, ya que va a promover la proliferación y migración de las células endoteliales vasculares, además de liberar factores de crecimiento implicados en la generación de nuevos vasos<sup>102</sup>. Todo esto tendrá un gran impacto en los procesos de supervivencia, proliferación y migración celular<sup>103</sup>.

Una vez en el torrente circulatorio, las células tumorales deben hacer frente al

---

La ineficacia de la respuesta inflamatoria va a llevar a la cronificación de la propia respuesta, que se convierte así en ineficaz y contraproducente, favoreciendo en determinados casos el desarrollo tumoral.

sistema inmunitario para poder acceder al órgano diana. Posiblemente uno de los medios empleados sería la unión a los linfocitos T<sup>104</sup>. Por su parte, el antígeno carcinoembrionario (CEA) actuaría como una molécula de adhesión, facilitando la unión de las células tumorales entre sí y entre las células del huésped.

El flujo linfático comienza en los capilares linfáticos de la submucosa y a través de los vasos eferentes se distribuyen hacia la periferia a través de las capas circulares y longitudinales de la muscular propia comunicándose con un plexo subseroso claramente definido. El flujo linfático de la red subserosa es principalmente circunferencial, limitándose la diseminación linfática intramural longitudinal a 2 cm (de aquí la norma general de obtener un margen de resección intestinal proximal y distal de 5 cm). La mayoría de los vasos linfáticos subserosos pasan a los ganglios linfáticos paracólicos mesentéricos. El flujo linfático, a partir de aquí, seguirá una distribución central y ordenada, con vasos linfáticos colectores de menores a mayores. El flujo se dirige en dirección central, estrechamente relacionados con los pedículos vasculares, a través de la vía más cercana (o más accesible) hacia el ápex del mesenterio. Por lo tanto, es posible describir las vías del flujo linfático en relación con el pedículo vascular correspondiente, encontrándose las vías ileocólica, cólica derecha y cólica media del sistema mesentérico superior por un lado, y las vías cólica izquierda, sigmoidea y rectal superior del sistema mesentérico inferior por el otro<sup>105</sup>.

Aunque existen muchas variaciones en la disposición de los ganglios linfáticos a lo largo de las vías de flujo, es posible identificar tres grupos más o menos diferenciados. Los ganglios linfáticos del primer escalón son los paracólicos y se asocian al vaso marginal de Drummond. Estos ganglios son los más numerosos y, en términos quirúrgicos, los más importantes. Los ganglios del segundo escalón o intermedios se localizan en el mesenterio, a nivel de la división de los vasos sanguíneos del tronco principal en ramas periféricas. Los ganglios del tercer escalón, representados por los ganglios centrales o principales, son los más cercanos a la raíz del mesenterio y se asocian al origen de los pedículos vasculares principales. Los émbolos carcinomatosos suelen seguir la vía más directa hacia los ganglios linfáticos regionales. Ésto da lugar a una progresión escalonada: centralmente desde los ganglios paracólicos adyacentes al tumor, a los ganglios intermedios a lo largo del pedículo vascular mesentérico más próximo y, por último, hacia los ganglios principales en el vértice del mesenterio. Sin embargo, existen variaciones y metástasis “saltatorias” o discontinuas. Estas metástasis se deben al flujo linfático retrógrado, secundario a la obstrucción tumoral de los principales canales linfáticos eferentes. Las localizaciones atípicas frecuentes de las metástasis ganglionares comprenden el epiplon gástrico, asociado a lesiones del colon transverso y los ganglios paracólicos a distancia del tumor primario. Teniendo en cuenta la naturaleza extensa de la enfermedad ganglionar, las metástasis discontinuas generalmente indican un mal pronóstico<sup>105</sup>.

En el recto, alrededor de 7 a 8 cm por encima del margen anal y aproximadamente a la altura de la válvula media de Houston, existe una “línea divisoria del

drenaje linfático”. En otras palabras, todos los ganglios del recto situados por encima de este punto drenan hacia arriba a lo largo de los vasos hemorroidales superiores, y por debajo de este nivel, el drenaje es doble. Aunque la dirección del flujo es principalmente superior, puede haber un drenaje independiente o asociado lateralmente a lo largo de los vasos hemorroidales medios hasta la cadena ganglionar ilíaca interna y de allí a través de vasos retroperitoneales hasta los ganglios paraaórticos. Las lesiones muy distales pueden drenar a lo largo de los vasos linfáticos perineales superficiales, y en este caso, el flujo se dirige hacia los ganglios inguinales superficiales<sup>106</sup>.

El paso final de la cascada metastásica es la evasión de las defensas del huésped, creación de un red vascular que favorezca el desarrollo de un tumor secundario y colonización. Para conseguirlo, en los capilares del órgano a metastatizar, las células tumorales contactan y crean una unión con las células endoteliales gracias a las moléculas de adhesión, entre la que destaca la E-selectina, presente en concentraciones más elevadas en el CCR con metástasis hepáticas. Las células tumorales después de completar la unión a las células endoteliales, deben extravasarse y atravesar la MEC, en un proceso inverso al de la invasión, pero en el que participan los mismos tipos de moléculas: moléculas de adhesión y enzimas proteolíticas<sup>107</sup>.

A pesar de los efectos devastadores sobre el huésped, el proceso metastásico encuentra muchas dificultades para su conclusión. Menos del 1% de las células tumorales radiomarcadas sobreviven en el torrente circulatorio a las 24 horas y de éstas, menos del 0.1%, son capaces de metastatizar<sup>108</sup>. Para que todas las etapas de la cascada metastásica se presenten, las células malignas deben adquirir una serie de propiedades, pero la ausencia o fracaso de alguna cancela toda la cascada. La función de los mecanismos inmunológicos en la defensa antitumoral es cada vez más evidente. Particularmente, éstos son más efectivos durante las etapas iniciales del establecimiento del tumor y en el control de las micrometástasis. Una vez que el tumor ha logrado contrarrestar la oposición que le ofrece el sistema inmune y se establece en el organismo, aumentando su tamaño, infiltrando tejidos vecinos o invadiendo sitios distantes, generando además mecanismos que inhiben la respuesta inmune, entonces, esta respuesta es mucho menos eficiente.

Las metástasis se localizan frecuentemente en los ganglios linfáticos regionales, hígado, pulmones y peritoneo. Dado que el drenaje venoso del tracto intestinal es a través del sistema venoso portal, el primer lugar de diseminación hematógena suele ser el hígado, seguido de los pulmones, hueso y otras localizaciones menos frecuentes como el cerebro. Sin embargo, los tumores que se originan en recto distal pueden metastatizar inicialmente en los pulmones, al drenar la vena rectal inferior en la vena cava inferior en lugar del sistema venoso portal.

La elevada prevalencia de las metástasis hepáticas se debe, como ya se ha comentado, al gran aporte sanguíneo del sistema portal y sistémico que recibe el hígado. Pero además, juegan un papel importante las fenestraciones del endotelio sinusoidal hepático que facilitan la penetración de las células tumorales en el parén-

---

Una vez que el tumor ha logrado contrarrestar la oposición del sistema inmune y se establece en el organismo, la respuesta del propio sistema inmune es mucho menos eficiente.

quima hepático, los factores humorales y celulares que promueven la diseminación hepática y la localización geográfica del hígado, que permite la invasión directa desde otros órganos intraabdominales.

Es importante destacar que, como ya se ha comentado, el proceso de carcinogénesis no sería posible si el individuo no fuera susceptible a ello. Y para serlo, existen una serie de determinantes que favorecen el inicio del proceso en mayor proporción que las personas que no los presentan. Son los factores de riesgo relacionados con el cáncer.

## 1.4

# Factores de riesgo y pronósticos en el Cáncer Colorrectal. Influencia sobre el Sistema Inmune

---

El CCR presenta una clara asociación con **factores genéticos**. Existen determinantes comprobados como son los antecedentes personales o familiares de CCR, adenomas o pólipos colorrectales, la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) o una edad mayor de 50 años. Sin embargo, casi las dos terceras partes de los CCR se desarrollan en personas sin ninguna predisposición conocida.

Los CCR no hereditarios se denominan esporádicos y representan el 75-80% de los casos. El **pólipo adenomatoso**, o adenoma, es considerado generalmente como la lesión precursora y la secuencia adenoma-carcinoma prevalece como el elemento esencial de la etiología del CCR<sup>64</sup>. Primero, porque estudios longitudinales han demostrado que no extirpar los pólipos aumenta el riesgo de desarrollar CCR y extirparlos lo disminuye<sup>109</sup>. Segundo, porque se han encontrado focos de carcinoma en pólipos adenomatosos así como fragmentos de glándulas adenomatosas en especímenes de carcinoma<sup>110</sup>. Y tercero, porque individuos afectos de síndromes que predisponen al desarrollo de adenomas, como la PAF, invariablemente desarrollan CCR en la tercera o cuarta décadas de la vida si no se les realiza colectomía preventiva<sup>111</sup>.

Sin embargo, no todos los adenomas progresan a cáncer. Se estima que adenomas mayores de 1 cm tienen un 15% de posibilidades de progresar a carcinoma en un

periodo de 10 años<sup>112</sup>. La probabilidad de enfermedad invasiva derivada de un pólipo colorrectal no solo se asocia al tamaño de la lesión sino también a la morfología y la histología. Éstos se pueden clasificar en tubulares, vellosos o tubulovellosos. Los pólipos vellosos grandes son los que más probabilidad presentan de malignización (alrededor del 50% de las lesiones vellosas mayores de 2 cm).

La enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) presentan un riesgo elevado de desarrollar CCR. Este mayor riesgo es, muy probablemente, resultado de la inflamación crónica de la mucosa gastrointestinal que de cualquier predisposición genética. Mientras que, en el caso de los CCR esporádicos, el precursor es habitualmente un adenoma y, en general, solo requiere polipectomía endoscópica, en la EII pueden desarrollar lesiones displásicas que pueden ser polipoideas, planas, localizadas o multifocales y con frecuencia requieren una exéresis quirúrgica de todo el colon y recto. Estas diferencias morfológicas y de conducta biológica de las lesiones plantean la importante cuestión de cómo **la inflamación crónica contribuye al desarrollo del CCR**.

La inflamación crónica inducida por la EII promueve la inestabilidad de microsatélites y cromosómica. Además, produce un estrés oxidativo que causa daño celular a nivel de los procesos de regulación del ADN, ARN, proteína y lípidos y favorece la liberación de mediadores proinflamatorios relacionados con el desarrollo y crecimiento del CCR<sup>113-115</sup>. En concordancia con esta afirmación, los enfermos con EII con mayor riesgo de desarrollar CCR son aquellos con mayor duración de la colitis, con un incremento anual del riesgo del 0,5-1%<sup>116</sup>, los que presentan una colitis extensa o aquellos que sufren una colangitis esclerosante primaria, caracterizada por una inflamación crónica de la vía biliar<sup>117</sup>. Algunos estudios han mostrado que los fármacos antiinflamatorios, en particular, la Mesalazina y corticosteroides, reducen la posibilidad de desarrollar CCR en la EII<sup>117</sup>.

Otro grupo de individuos susceptibles son aquellos con factores familiares y hereditarios, presentes hasta en el 25% de los CCR. Casi el 100% de los pacientes con PAF y el 80% de los que tienen el síndrome de Lynch desarrollan CCR en algún momento de su vida. En caso de antecedentes familiares, el riesgo se duplica al tener un familiar de primer grado con CCR y aumenta casi al triple al tener dos o más familiares de primer grado afectos. Además, se asocian a una menor edad en el momento del diagnóstico, lo que sugiere una predisposición genética<sup>118</sup>.

Además de la predisposición genética, los individuos pueden verse expuestos a **factores extrínsecos** relacionados con estilos de vida y dietéticos<sup>119</sup> que aumentan el riesgo de padecer CCR. Existen evidencias experimentales, epidemiológicas y clínicas que demuestran que la dieta influye en el desarrollo del CCR. Los alimentos pueden contener múltiples mutágenos y carcinogénicos derivados de la cocción de alimentos o en el caso de la carne roja al incrementar la formación de nitrosaminas. El consumo de alcohol y tabaco así como la obesidad y haber recibido radioterapia para otros tumores pélvicos también han mostrado relación con el desarrollo de CCR.

Por otra parte, la enfermedad neoplásica se asocia a determinados **factores**

---

La enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) presentan un riesgo elevado de desarrollar CCR, resultado de la inflamación crónica de la mucosa gastrointestinal.

---

Los fármacos antiinflamatorios reducen la posibilidad de desarrollar CCR en la EII.

La histología del tumor es uno de los predictores de mayor relevancia y se encuentra muy influenciado por la calidad de la cirugía.

**pronósticos y predictivos** bien establecidos y su conocimiento es primordial para una mejor comprensión de los posibles mecanismos implicados en la carcinogénesis.

La histología del tumor, que determinará las características del tumor, el estadio y la extensión de los márgenes quirúrgicos libres, es uno de los predictores de mayor relevancia y se encuentra muy influenciado por la calidad de la cirugía.

### Estudio histológico

Con el objetivo de establecer grupos basados en las características histopatológicas de los tumores y con ello hacer una aproximación pronóstica, se han ido realizando distintas clasificaciones a lo largo de la historia. En un principio, el sistema de clasificación utilizado era el elaborado por Dukes en 1932, modificado posteriormente por Astler-Coller y por otros autores a lo largo de los años. En la actualidad, el sistema de estadificación del CCR utilizado por la comunidad médica es el sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) y de la International Union Against Cancer (UICC)<sup>120</sup> (figura 3.1 y figura 3.2). Este sistema es sencillo y valora independientemente la penetración del tumor en la pared del intestino (T), el compromiso ganglionar (N) y la presencia de metástasis (M). La clasificación TNM<sup>120</sup> puede basarse en la evaluación clínica y radiológica obtenida antes del tratamiento (cTNM) o en el análisis anatomopatológico postquirúrgico (pTNM), y contempla también las modificaciones introducidas por el tratamiento coadyuvante preoperatorio (yTNM)<sup>121</sup>.

El grado de invasión del tumor en la pared es el aspecto más importante en la estadificación del CCR. Los tumores que no alcanzan la serosa (T1 y T2) se consideran lesiones tempranas, con buen pronóstico tras resección curativa, de tal manera que algunas series describen un riesgo de afectación linfática del 10–14% en T1 y un 17–18% en T2<sup>122</sup>. Sin embargo, en aquellos tumores que invaden la grasa pericólica (T3) o incluso estructuras vecinas (T4), el riesgo de afectación linfática es de hasta un 60–85%<sup>123</sup>.

Además del grado de invasión tumoral de la pared colónica, la evaluación cuantitativa de los ganglios linfáticos ha sido repetidamente validada como una importante herramienta para determinar el pronóstico oncológico en el CCR. En particular, el número absoluto de ganglios positivos se ha identificado como un predictor altamente eficaz de resultado oncológico adverso, como demuestra el empeoramiento del pronóstico con el aumento del número de ganglios linfáticos afectados<sup>120, 124</sup>. Los ganglios linfáticos positivos son el principal determinante para el uso de la quimioterapia adyuvante. La evaluación adecuada del grado de afectación ganglionar depende del número total de ganglios linfáticos resecados disponibles para la evaluación histológica. Según las recomendaciones de Fielding<sup>125</sup>, el número mínimo ideal se establece en al menos 12 ganglios resecados, ya que por debajo de este valor existe un alto riesgo de falsos positivos<sup>124</sup>. Esta recomendación ha sido adoptada por la clasificación AJCC/UICC TNM y ha sido incluida en varias guías de práctica clínica<sup>126–129</sup>.

Figura 3.1 y 3.2 Sistema TNM del AJCC/UICC

<b>Tumor primario (T)</b>	
Tx	Tumor primario no evaluable
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor invade la submucosa
T2	Tumor invade la muscular propia
T3	Tumor invade la grasa perirrectal
T4a	Tumor penetra la superficie del peritoneo visceral
T4b	Tumor invade o se adhiere a órganos o estructuras adyacentes
<b>Linfonodos regionales (N)</b>	
Nx	No se puede determinar
N0	Sin linfonodos comprometidos
N1	Compromiso de 1-3 linfonodos
N1a	Compromiso de 1 linfonodo
N1b	Compromiso de 2-3 linfonodos
N1c	Depósitos tumorales en subserosa, mesenterio, tejidos pericólico o perirrectal no cubiertos por peritoneo
N2	Compromiso de 4 o más linfonodos
N2a	Compromiso de 4-6 linfonodos
N2b	Compromiso de 7 o más linfonodos
<b>Metástasis a distancia (M)</b>	
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Con metástasis a distancia
M1a	Metástasis confinada a un órgano o sitio
M1b	Metástasis en más de un órgano o sitio

Figura 3.1

Adaptado de AJCC cancer staging manual. 7th ed. de la American Joint Committee on Cancer<sup>120</sup>.

<b>EstadioT</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	
0	Tis	N0	M0
I	T1-2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-4a	N1/N1c	M0
	T2-3	N2a	M0
	T1-2	N2b	M0
IIC	T4a	N1a	M0
	T3-T4a	N1b	M0
	T4b	N1-2	M0
IVa	Cualquier T	Cualquier N	M1a
IVb	Cualquier T	Cualquier N	M1b

Figura 3.2

Adaptado de AJCC cancer staging manual. 7th ed. de la American Joint Committee on Cancer<sup>120</sup>.

Los estadios I y II, en general, no son subsidiarios de quimioterapia adyuvante.

En los últimos años se ha estudiado la presencia de micrometástasis ganglionares (0.2-2 mm) como factor pronóstico al observarse una recurrencia locorregional y a distancia del 10% para estadio I y de 15-30% para estadio II, que, según el manejo oncológico actual, no son subsidiarios de quimioterapia adyuvante<sup>130</sup>.

En un estudio realizado en Estados Unidos con 119.363 pacientes diagnosticados de cáncer de colon recogidos del Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute<sup>131</sup>, se analizó la supervivencia relacionada con el cáncer a los 5 años por estadios según la clasificación TNM. Los pacientes con estadio I de la enfermedad presentaban una supervivencia global del 93%, del 72-85% para el estadio II, del 44-83% para el estadio III y del 8% para el IV<sup>121</sup>. Basándonos en los resultados de LiverMetSurvey, que recoge 13.334 pacientes con metástasis hepáticas tratados quirúrgicamente en 330 centros de 58 países diferentes, las tasas de supervivencia específica para el estadio IV se incrementa de forma significativa con respecto a los datos del SEER (42% a los 5 años y 25% a los 10 años)<sup>132</sup>. Estos datos han sido confirmados posteriormente en una reciente revisión sistemática de 142 trabajos publicados entre 1999 y 2010, mostrando una supervivencia a 5 años tras resección hepática por metástasis hepáticas del 16%-71% (mediana 38%)<sup>133</sup>.

Por otro lado, el pronóstico oncológico se correlaciona bien con el grado de diferenciación. Los tumores con un menor grado de diferenciación asocian un mayor riesgo de afectación tanto locorregional (grado de afectación de la pared y de ganglios linfáticos) como de metástasis a distancia<sup>123</sup>, tienen mayores tasas de recidiva y menor supervivencia<sup>134</sup>. Además, dentro de las clases histológicas definidas por la OMS, los tumores con células en anillo de sello, los tumores mucinosos y los carcinomas de células pequeñas han sido las relacionadas con mal pronóstico<sup>135</sup>.

La **afectación del margen quirúrgico** tiene un gran valor en el estudio anatomopatológico. Cuando la distancia del tumor al margen transversal más cercano (proximal o distal) es superior a 5 cm, las recurrencias en la anastomosis son muy raras, y se puede obviar el examen microscópico de los bordes de la pieza, así como de los rodetes de resección, como se recoge en la guía del Royal College of Pathologists<sup>136</sup>. En las piezas de resección anterior baja por carcinomas rectales, dada las particulares limitaciones anatómicas, se acepta como adecuado un margen transversal de 2 cm, que puede ser de 1 cm en tumores T1 y T2. En el carcinoma rectal, el margen radial ha demostrado ser el factor de riesgo más importante para las recurrencias locales, lo que a su vez se relaciona directamente con la supervivencia. Publicaciones más recientes sugieren que existe una relación similar entre el margen radial en colon y las recurrencias locales<sup>137</sup>. Por esto se recomienda que se mida e informe el margen radial en todos los CCR. Las últimas recomendaciones indican que un margen radial de 2 mm o inferior debe ser considerado positivo. El riesgo de recurrencias locales baja cuando este margen es superior a 2 mm<sup>138</sup>.

La **respuesta patológica completa** (RPC) en cáncer de recto tratado con neoadyuvancia mediante quimiorradioterapia se asocia a mejores resultados clínicos<sup>139-141</sup>, y mejores tasas de supervivencia global y libre de enfermedad, menor riesgo de recidiva local y de metástasis a distancia<sup>142-144</sup>. Está presente en un 9%-27% de los casos.

En los últimos años, al estudio histológico habitual se han ido incorporando nuevas determinaciones que han mostrado tener valor pronóstico. El análisis preciso de la invasión vascular es de particular importancia en la identificación de pacientes en estadio II de alto riesgo que pueden beneficiarse de tratamiento adyuvante<sup>127, 137, 145-147</sup>. En caso de cáncer pT1 resecado endoscópicamente que presentan invasión vascular tienen mayor riesgo de metástasis ganglionares, por lo que puede ayudar a la hora de decidir una resección segmentaria<sup>148, 149</sup>. Existen dos vertientes diferentes a considerar: la invasión de los vasos sanguíneos (generalmente venosa, raramente arterial) y la invasión de los vasos linfáticos, ambas con diferentes implicaciones clínicas. La invasión venosa se asocia con la presencia de metástasis viscerales<sup>149, 150</sup> y la invasión linfática se correlaciona bien con la afectación ganglionar<sup>151, 152</sup>. La incidencia de invasión venosa varía entre el 11% y el 89,5% debido a que los informes anatomopatológicos no siempre reflejan este dato.

La invasión perineural también se ha mostrado como factor pronóstico independiente<sup>153-156</sup>, pero su identificación y registro en los informes anatomopatológi-

cos es igual de variable que el registro de la invasión vascular, con tasas que oscilan entre 6% y 31%<sup>157</sup>. La invasión linfovascular, un bajo grado de diferenciación y el “budding” tumoral suelen asociarse<sup>153, 154, 156</sup>. El “budding” tumoral hace referencia a la presencia de células tumorales indiferenciadas aisladas o en pequeños grupos en el margen de invasión del tumor. Es un factor pronóstico adverso independiente en CCR y predictor de afectación ganglionar, invasión venosa y linfática, recurrencia local, metástasis y suele asociarse a pobres tasas de supervivencia libre de enfermedad<sup>148, 158-164</sup>. Tiene especial interés clínico en caso de invasión submucosa o pT1 de CCR al ser un predictor independiente de metástasis ganglionares<sup>165-168</sup>. En combinación con otras características clínicas y patológicas con valor pronóstico ayudan a estratificar e identificar pacientes que requerirán una resección segmentaria con linfadenectomía. En estadios II se asocia con un pronóstico oncológico desfavorable<sup>158, 160, 161</sup> y puede guiar las decisiones sobre el uso de la quimioterapia adyuvante en estos enfermos. A pesar de las pruebas que demuestran su significación pronóstica, aun no se ha establecido como parte de los informes patológicos estándar de CCR. Esto se debe en gran medida a la falta de un sistema estandarizado de puntuación y la ausencia de suficiente evidencia de reproducibilidad. Por todo ello, el budding tumoral no es parte de la clasificación TNM a día de hoy<sup>169</sup>.

El patrón de infiltración tumoral, además de significación pronóstica independientemente del estadio, puede ser predictor de metástasis hepáticas. Un patrón de infiltración irregular o digitiforme se asocia a una menor supervivencia libre de enfermedad. En cambio, los CCR con márgenes expansivos y respuesta inflamatoria entre el tumor y el tejido circundante tienen mejor pronóstico<sup>170</sup>.

Son, por tanto, numerosas las características histopatológicas que han mostrado valor pronóstico en el CCR, aunque su análisis en todos los casos no está generalizado. El estudio histológico de la pieza quirúrgica permitirá, entre otras, la identificación de pacientes con un estadio III y estadio II de alto riesgo como son los tumores T4, obstruidos, perforados, pobremente diferenciados, invasión vascular, linfática o perineural, y la obtención de menos de 12 ganglios. Este grupo de pacientes se beneficiará de un **tratamiento adyuvante** en términos de supervivencia global y libre de enfermedad<sup>171-173</sup>.

### Sistema Inmune

Como ya se ha mencionado anteriormente, el **sistema inmune** tiene una participación fundamental en el proceso de la carcinogénesis mediante diversos mecanismos, pudiendo ser considerado un factor pronóstico en si mismo<sup>63, 174</sup>. Una gran mayoría de factores de riesgo asociados al CCR influyen sobre los tumores y su pronóstico a través de la alteración del normal funcionamiento del sistema inmune, ya sea por estimulación del mismo de forma crónica o exagerada o por ineficacia de éste, **consiguiendo así un ambiente favorable para el desarrollo, crecimiento y diseminación tumoral**<sup>175-179</sup>.

---

El tratamiento adyuvante en pacientes con estadio II de alto riesgo mejora la supervivencia global y libre de enfermedad.

---

Muchos factores de riesgo asociados al CCR influyen sobre los tumores y su pronóstico a través de la alteración del normal funcionamiento del sistema inmune.

El efecto de las **transfusiones de sangre** perioperatorias como factor pronóstico de recurrencias ha sido objeto de estudio. Ésta podría deberse a la **inducción de inmunodepresión**, ya que se conoce que las transfusiones reducen los niveles de linfocitos Th y células Natural Killer (NK)<sup>180</sup>. En la última revisión de la Cochrane en 2006 se observó un incremento del riesgo de recurrencia tras cirugía del CCR con intención curativa, tanto en el cáncer de colon como en el de recto. A pesar de estas observaciones, debido a la heterogeneidad de los diferentes trabajos publicados hasta la fecha, no se ha podido establecer una relación causal clara entre transfusión sanguínea y recidiva tumoral<sup>180</sup>.

El **dolor** en sí mismo podría **suprimir la inmunidad celular** al inhibir la actividad de las células NK y además, favorecer la progresión tumoral<sup>181</sup>. De hecho, existe evidencia experimental de que el control analgésico eficaz puede atenuar la inmunosupresión postoperatoria. Los **opioides** utilizados en anestesia general para aliviar el dolor perioperatorio, **modulan también el microambiente tumoral y la inflamación**, al aumentar la permeabilidad del endotelio, favorecer la supervivencia y la migración de las células tumorales e inhibir las células NK<sup>181</sup>. Sin embargo, un reciente metaanálisis publicado en 2015, no ha demostrado la existencia de dichos beneficios oncológicos<sup>182</sup>.

La **edad** también ha demostrado tener un factor pronóstico en el CCR<sup>183</sup>. Los jóvenes (<50 años) tienen un peor pronóstico atribuido a la combinación de diversas causas, como el retraso en el diagnóstico que se traduce en estadios más avanzados, mayor proporción de casos sobre colitis ulcerosa, y mayor número de tumores de tipos histológicos de peor pronóstico como son los de células en anillo de sello y los mucinosos<sup>184</sup>. A pesar de ello, presentan mayor supervivencia que los ancianos (>80 años). Probablemente sea debido a una mayor morbilidad asociada en estos últimos que contribuye a un **estado nutricional más deteriorado y un sistema inmune menos eficaz**, y a que el tratamiento de los tumores en individuos jóvenes suele ser más agresivo<sup>185</sup>. En relación al **sexo**, en general las mujeres presentan un pronóstico significativamente mejor que los varones, especialmente en el grupo de edad más joven gracias al efecto protector de los estrógenos en el desarrollo del CCR<sup>186</sup>.

La relación entre el cáncer y la **malnutrición** es bidireccional. Por un lado, la malnutrición, en muchas de sus variantes, está involucrada en la carcinogénesis. Por otro, la presencia de un tumor maligno conlleva una alteración del estado nutricional. La causa más frecuente de inmunodeficiencia secundaria en el mundo es la desnutrición proteico-energética debido a que la mayoría de los componentes moleculares del sistema inmune son proteínas (inmunoglobulinas, elementos del complemento, citocinas, algunos reactantes de fase aguda)<sup>187, 188</sup>. Este sistema se encuentra ampliamente distribuido por todo el organismo y la mayoría de sus componente recirculan continuamente, condición que supone un alto consumo energético y de nutrientes para mantener el correcto funcionamiento.<sup>189</sup> Por tanto, el estado nutricional juega un papel fundamental tanto en la producción como en el funcionamiento

de los componentes del sistema inmune.

En los últimos años se han dedicado grandes esfuerzos en identificar **marcadores tumorales moleculares** con capacidad pronóstica y predictiva. Estos marcadores podrían además describir de forma objetiva y cuantificable el comportamiento de los tumores colorrectales. El objetivo es disponer de parámetros que ayuden al estadio tumoral en la identificación de los grupos de riesgo y en la selección del tratamiento. En este sentido, se han identificado múltiples marcadores moleculares que podrían estar relacionados tanto con la evolución de la enfermedad como con la capacidad predictiva de respuesta al tratamiento quimioterápico en el CCR entre los que destacan las células tumorales circulantes, el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), Timidilato Sintasa, p53, LOH 18q, inestabilidad de microsátelites, CEA, KRAS y BRAF<sup>190-196</sup>. Sin embargo, hasta el momento, no se dispone de ningún marcador totalmente validado que nos ayude a determinar quien necesitará o no quimioterapia o a seleccionar fármacos específicos para el tratamiento adyuvante. La única excepción se ha producido en el uso del CEA, que sigue siendo el marcador prototípico de tumor sólido. A pesar de su falta de especificidad, la determinación del CEA es un dato adicional para el proceso de decisiones clínicas en pacientes con diagnóstico de CCR. Sin embargo, no es una prueba de cribado apropiada y no se puede emplear para el diagnóstico de un proceso maligno colónico. No obstante, el seguimiento de los niveles de CEA postoperatorios continúa siendo el mejor factor pronóstico independiente y para la detección de recurrencia<sup>197, 198</sup>. Por otro lado, los valores de CEA asociados a la expresión de Ca 19.9 han demostrado ser factores independientes asociados a metástasis pulmonares en CCR<sup>199</sup>. Además, cuando las concentraciones de CEA se determinan antes de la resección del tumor primario, pueden tener valor pronóstico adicional, especialmente en estadio II, en los que un nivel preoperatorio elevado de CEA es un marcador de mal pronóstico y puede influir en la decisión de indicar quimioterapia adyuvante.

Recientemente se han incorporado las mutaciones del KRAS y BRAF, oncogenes implicados en la carcinogénesis del CCR<sup>200-202</sup>, como factores pronósticos y predictivos. La mutación de KRAS se ha detectado en un 30-40% de todos los CCR, mientras que la mutación de BRAF se ha detectado en el 5-15%, y ambas se asocian a mal pronóstico<sup>203-205</sup>. Además, ambas mutaciones son excluyentes mutuamente<sup>206-208</sup>. Sin embargo, y aunque el papel de KRAS en la patogénesis y progresión del CCR está ampliamente aceptado, no hay acuerdo sobre el valor pronóstico independiente de estos oncogenes en CCR. Por otro lado, parece que el receptor para el EGFR juega un papel importante en la patogénesis del CCR al ser un elemento crucial en la regulación del crecimiento celular, proliferación, migración, angiogénesis, invasión y apoptosis<sup>209</sup>. Las mutaciones que llevan a la sobreexpresión del EGFR se han observado en el 80% de los CCR, convirtiéndose en objetivo de las nuevas terapias oncológicas con la creación de anticuerpos antiEGFR como Cetuximab y Panitumumab<sup>210</sup>.

Probablemente un análisis conjunto de diversos factores genéticos, enzimáticos

El seguimiento de los niveles de CEA postoperatorios continúa siendo el mejor factor pronóstico independiente.

y angiogénicos podría ayudar a la creación de un perfil biológico pronóstico en el futuro. Actualmente, existen numerosos sistemas de evaluación de múltiples genes comercializados, pero tienen utilidad pronóstica y no predictiva. Por lo tanto, no tienen un punto de corte para decidir quién se beneficiará o no de la quimioterapia. Por esta razón, no se han incorporado a las guías de práctica clínica de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y en este momento no se recomiendan<sup>211</sup>.

Por último, la **localización del tumor primario** podría estar relacionada también con el pronóstico oncológico<sup>212</sup>. Los segmentos colónicos proximal y distal tienen un origen embriológico diferente y parecen presentar características oncológicas diferentes: el cáncer de colon derecho (CCD) suele ser exofítico, diploide y mucinoso; el colon izquierdo (CCI) suele ser infiltrante, se presenta con obstrucción más frecuentemente y con aneuploidía<sup>213</sup>. Además, el CCD es más frecuente en personas de mayor edad, y por este motivo no suelen ser candidatos para quimioterapia adyuvante<sup>214</sup>. También se caracteriza por presentar con más frecuencia la mutación del oncogen BRAF. Por todo, en términos de supervivencia global, se ha observado que los pacientes con CCD tienen un pronóstico significativamente peor que los de CCI en un 14%<sup>212</sup>.

## 1.5

# Implicación de la Infección del Sitio Quirúrgico en el Cáncer Colorrectal

Ante la sospecha surgida en los últimos años de una posible relación entre la infección quirúrgica y el riesgo de recidiva tumoral, se han propuesto diferentes hipótesis que intentan explicar los posibles mecanismos responsables de la asociación entre infección y recurrencia, en la que el sistema inmune juega un papel fundamental. Una de las hipótesis desarrolladas se basa en la creencia de que los pacientes con una infección postoperatoria desarrollan una **reacción inflamatoria desmesurada** que inactiva la apoptosis favoreciendo la proliferación de células tumorales implantadas y de metástasis ocultas<sup>215</sup>. Para el organismo, la intervención quirúrgica supone un

La infección postoperatoria induce una inflamación incontrolada y perpetuada que podría contribuir a la carcinogénesis y la progresión tumoral.

daño tisular además de un importante estrés, fenómenos que ponen en marcha una serie de mecanismos inflamatorios. Durante la respuesta inflamatoria normal tras el daño tisular, una red multifactorial de señales inflamatorias provoca la activación y migración de leucocitos, proliferación de fibroblastos y células endoteliales. Sin embargo, una inflamación incontrolada y perpetuada podría contribuir a la carcinogénesis y la progresión tumoral mediante el suministro de diferentes moléculas al microentorno tumoral como son factores de crecimiento, inhibidores de la apoptosis y proangiogénicos que facilitan la angiogénesis, invasión y metástasis<sup>67</sup>. Por tanto, ante una infección postquirúrgica en el contexto de una enfermedad neoplásica, se generaría una respuesta inflamatoria exagerada que podría favorecer, mediante la estimulación de las vías de la angiogénesis, un ambiente en el que células tumorales viables residuales presentes en el lecho quirúrgico, torrente circulatorio o micrometástasis ocultas puedan sobrevivir y progresar para producir recurrencia local o a distancia<sup>179</sup>. En este sentido, el postoperatorio inmediato, que es el periodo en el que se produce la complicación infecciosa, podría tener una importante influencia en la progresión de la enfermedad<sup>67, 216</sup>. Se ha observado que valores elevados en suero de VEGF, capaz de estimular la proliferación de las células endoteliales y favorecer la permeabilidad microvascular, se asocia con un menor tiempo libre de enfermedad y una menor supervivencia global en el CCR<sup>217</sup>. Es bien conocido que uno de los principales inductores de la angiogénesis es la respuesta inflamatoria a la agresión quirúrgica, y ésta se incrementa en presencia de una infección peritoneal. Aunque la activación de la angiogénesis durante el postoperatorio debe ser considerada como parte del proceso de curación de las heridas, una respuesta amplificada podría tener un efecto negativo en individuos con cáncer. En un modelo experimental combinado de cáncer de colon e infección órgano/espacio no sólo se observó que ésta inducía una mayor recurrencia tumoral sino que también se asociaba a una mayor angiogénesis y expresión de VEG<sup>178</sup>. Posteriormente, los resultados preliminares de una cohorte con controles apareados en pacientes con CCR mostraron que una mayor angiogénesis postoperatoria se relacionaba con mayores porcentajes de recurrencia en aquellos que sufrían una FA en el postoperatorio<sup>216</sup>. Además de la angiogénesis, el crecimiento tumoral y el desarrollo de metástasis se han asociado a la infección postoperatoria y la recurrencia tumoral. Se piensa que la respuesta inflamatoria inducida por la infección puede mejorar las características de las células cancerosas residuales inducidas por el tumor mediante la estimulación de la proliferación, migración y capacidad invasiva de las células tumorales, y este fenómeno podría estar mediado por leucocitos de sangre periférica<sup>216, 218</sup>.

La fuga anastomótica proporciona una entrada para que las células tumorales puedan implantarse en la superficie extraluminal.

Centrándonos en el caso concreto de la cirugía del CCR, además de las teorías anteriormente comentadas, se han descrito otras hipótesis que intentan dar explicación a la influencia de la ISQ sobre el pronóstico oncológico. Trabajos recientes han observado la presencia de células tumores exfoliadas viables tanto intraluminales como en la línea de sutura de la anastomosis. Mediante este mecanismo, la fuga

anastomótica, además de retrasar la cicatrización de la mucosa, podría proporcionar una entrada para que dichas células tumorales puedan implantarse en la superficie extraluminal, lo que supondría un mayor riesgo para la recidiva local de la enfermedad<sup>219-221</sup>. Asimismo, varios modelos experimentales han demostrado que las superficies de la cavidad abdominal afectadas por la cirugía o la inflamación son zonas de adherencia preferenciales para las células de CCR<sup>222, 223</sup>.

Por otra parte, la exposición continua a las endotoxinas resulta en una tolerancia y una respuesta inmunitaria reducida del huésped que impide una actividad tumoricida efectiva. Este fenómeno supone la creación de un microambiente permisivo que permite que células tumorales circulantes progresen hacia la recidiva local y metástasis, posiblemente a través de la oncotaxis<sup>224-226</sup>. Otros autores han atribuido esta relación a vías inmunológicas relacionadas con la inflamación<sup>13, 220, 227</sup>.

Además de todas las teorías propuestas, es innegable que la morbilidad postoperatoria asociada a la FA suele retrasar en más de 2 meses el tratamiento quimioterápico y en ocasiones, incluso, llega a impedir su administración<sup>228-231</sup>. El retraso en su aplicación puede suponer una disminución del 14% de la supervivencia general y libre de enfermedad por cada 4 semanas de demora de la administración inicial<sup>232</sup>.

Aunque en la actualidad no se puede establecer que existe una relación de causalidad entre la infección y la recurrencia tumoral, los resultados obtenidos en los trabajos publicados hasta la fecha sugieren que existe una relación entre inflamación y carcinogénesis. Por tanto, podríamos suponer que la amplificación de la respuesta inflamatoria y angiogénica podría ser uno de los mecanismos por los que la ISQ afecta de forma negativa al pronóstico oncológico del CCR<sup>216</sup>. Demostrada la existencia de la asociación de inflamación y cáncer y a su vez de ISQ e inflamación, nuestro estudio pretende analizar si la ISQ también implica un mayor riesgo de recurrencia y una supervivencia reducida.



**BLOQUE 2**

# **Hipótesis de trabajo**

---

Conocida la influencia del sistema inmune sobre la carcinogénesis, asumimos que la ISQ, como inductor de una respuesta inflamatoria, podría tener un impacto negativo sobre el pronóstico oncológico al ocasionar un mayor riesgo de recurrencia y una menor supervivencia.

Proponemos analizar el efecto de la ISQ y sus diferentes tipos sobre el pronóstico oncológico de los pacientes intervenidos de cáncer colorrectal con intención curativa.

## 01

**Hipótesis nula ( $H_0$ )**

La *Infección del Sitio Quirúrgico* no aumenta la tasa de recidivas neoplásica en pacientes intervenidos quirúrgicamente de adenocarcinoma de colon o recto.

---

La *Infección del Sitio Quirúrgico* no disminuye la supervivencia global en pacientes intervenidos quirúrgicamente de adenocarcinoma de colon o recto.

---

La *Infección del Sitio Quirúrgico* no disminuye la supervivencia libre de enfermedad en pacientes intervenidos quirúrgicamente de adenocarcinoma de colon o recto.

---

Los pacientes intervenidos quirúrgicamente de adenocarcinoma colorrectal que sufren *infección de la herida quirúrgica* no presentan una mayor tasa de recidivas neoplásicas.

---

Los pacientes intervenidos quirúrgicamente de adenocarcinoma colorrectal que sufren *infección de la herida quirúrgica* no muestran una disminución de la supervivencia global.

---

Los pacientes intervenidos quirúrgicamente de adenocarcinoma colorrectal que sufren *infección de la herida quirúrgica* no muestran una disminución de la supervivencia libre de enfermedad.

---

Los pacientes intervenidos quirúrgicamente de adenocarcinoma colorrectal que sufren *infección órgano/espacio* no presentan una mayor tasa de recidivas neoplásicas.

---

Los pacientes intervenidos quirúrgicamente de adenocarcinoma colorrectal que sufren *infección órgano/espacio* no muestran una disminución de la supervivencia global.

---

Los pacientes intervenidos quirúrgicamente de adenocarcinoma colorrectal que sufren *infección órgano/espacio* no muestran una disminución de la supervivencia libre de enfermedad.

## 02

**Hipótesis alternativa ( $H_1$ )**

La *Infección del Sitio Quirúrgico* aumenta la tasa de recidivas neoplásica en pacientes intervenidos quirúrgicamente de adenocarcinoma de colon o recto.

---

La *Infección del Sitio Quirúrgico* disminuye la supervivencia global en pacientes intervenidos quirúrgicamente de adenocarcinoma de colon o recto.

---

La *Infección del Sitio Quirúrgico* disminuye la supervivencia libre de enfermedad en pacientes intervenidos quirúrgicamente de adenocarcinoma de colon o recto.

---

Los pacientes intervenidos quirúrgicamente de adenocarcinoma colorrectal que sufren *infección de la herida quirúrgica* presentan una mayor tasa de recidivas neoplásicas.

---

Los pacientes intervenidos quirúrgicamente de adenocarcinoma colorrectal que sufren *infección de la herida quirúrgica* muestran una disminución de la supervivencia global.

---

Los pacientes intervenidos quirúrgicamente de adenocarcinoma colorrectal que sufren *infección de la herida quirúrgica* muestran una disminución de la supervivencia libre de enfermedad.

---

Los pacientes intervenidos quirúrgicamente de adenocarcinoma colorrectal que sufren *infección órgano/espacio* presentan una mayor tasa de recidivas neoplásicas.

---

Los pacientes intervenidos quirúrgicamente de adenocarcinoma colorrectal que sufren *infección órgano/espacio* muestran una disminución de la supervivencia global.

---

Los pacientes intervenidos quirúrgicamente de adenocarcinoma colorrectal que sufren *infección órgano/espacio* muestran una disminución de la supervivencia libre de enfermedad.



**BLOQUE 3**

# Objetivos

---



## Objetivo Primario

---

Estudiar la influencia de la Infección del Sitio Quirúrgico sobre el pronóstico oncológico en una cohorte de pacientes sometidos a cirugía oncológica por cáncer colorrectal con intención curativa, fundamentado en el análisis de las recidivas y de la supervivencia global y libre de enfermedad.

## Objetivos Secundarios

---

### 01

Analizar el efecto de la infección de la herida quirúrgica sobre el pronóstico oncológico en una cohorte de pacientes sometidos a cirugía oncológica por cáncer colorrectal con intención curativa, fundamentado en el análisis de las recidivas y de la supervivencia global y libre de enfermedad.

### 02

Evaluar el impacto de la infección órgano/espacio (fuga anastomótica e infección intraabdominal) sobre el pronóstico oncológico en una cohorte de pacientes sometidos a cirugía oncológica por cáncer colorrectal con intención curativa, fundamentado en el análisis de las recidivas y de la supervivencia global y libre de enfermedad.



**BLOQUE 4**

# **Material y método**

---



## 4.1

# Diseño del estudio

---

### 4.1.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional unicéntrico de cohorte de base hospitalaria para estimar la influencia de la Infección del Sitio Quirúrgico sobre el riesgo de recidiva tumoral en pacientes intervenidos quirúrgicamente de adenocarcinoma de colon o recto mediante resección con intención curativa en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme de Sevilla.

### 4.1.2. Población de estudio

La cohorte fue obtenida de una población compuesta por todos los pacientes intervenidos quirúrgicamente de adenocarcinoma colorrectal, por vía abierta o laparoscópica, siendo todas las intervenciones llevadas a cabo por la Unidad de Coloproctología del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme de Sevilla, entre el día 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2013.

El diagnóstico principal de adenocarcinoma colorrectal pudo realizarse en diferentes servicios, que remitieron al paciente al Servicio de Cirugía para su estadificación reglada y tratamiento, o fueron diagnosticados tras acudir al Servicio de Urgencias por un proceso agudo secundario a complicación neoplásica, desconocida previamente. Todos los casos, excepto aquellos intervenidos con carácter urgente, fueron discutidos en el Comité de tumores colorrectales de nuestro centro, compuesto por digestólogos, cirujanos del equipo de cirugía coloproctológica, radiólogos y oncólogos. En todo caso, siguieron los circuitos y tratamientos estandarizados establecidos por el Comité de Tumores y la Unidad de Coloproctología del Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme. Según la localización tumoral y el estadio clínico, algunos fueron remitidos a los Servicios de Oncología Médica y Oncología Radioterápica para recibir tratamiento neoadyuvante de forma previa a la cirugía o adyuvante tras la cirugía. El equipo multidisciplinar encargado del diagnóstico y tratamiento proporcionó información sobre las características del paciente y de su tumor. Esta información quedó recogida en la base de datos creada a propósito de este trabajo.

### 4.1.3. Muestra del estudio

La cohorte se seleccionó mediante reclutamiento secuencial siguiendo el orden de llegada al Servicio de Cirugía del Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme. No se ha realizado aleatorización, de modo que han sido incluidos todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión.

El periodo de reclutamiento de los participantes fue entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2013.

### 4.1.4. Criterios de inclusión y de exclusión

#### 4.1.4.1 Criterios de inclusión

Los pacientes que se incluyeron en la cohorte debían presentar, como criterios para su inclusión, un diagnóstico histológico de adenocarcinoma de colon o recto y que hubieran sido sometidos a cirugía urgente o electiva, con intención curativa, bien mediante resección y anastomosis, con o sin estoma de protección o mediante amputación abdominoperineal con colostomía terminal.

La resección con intención curativa se define como la extirpación del tumor sin evidencia macroscópica de enfermedad residual local ni bordes afectados en el examen anatomopatológico de la pieza quirúrgica y sin enfermedad a distancia (metástasis sincrónicas). La definición utilizada para el diagnóstico de metástasis sincrónica fue la establecida en 2015 por un panel internacional de expertos(86), que determinó que debían denominarse sincronas únicamente a aquellas lesiones detectadas en el momento o antes del diagnóstico del tumor primario.

Para establecer que la cirugía había sido realizada con intención curativa, ésta debía cumplir una serie de requisitos:

- Previo a la cirugía debía confirmarse la ausencia de metástasis a distancia mediante tomografía axial computerizada con contraste intravenoso torácica y abdominal y, en caso de ser necesario, PET. En caso de duda diagnóstica de afectación hepática u ósea se efectuó una resonancia magnética hepática o gammagrafía ósea.
- Debían ser sometidos a una cirugía que cumpliera los criterios de resección oncológica: resección del cáncer de colon con un margen de tejido macroscópicamente sano de al menos 5 cm proximal y distal al tumor, y en el caso del cáncer de recto, con al menos 2 cm distal, junto con la excisión total del mesocolon/mesorrecto; y comprobarse la ausencia de enfermedad intraabdominal a distancia por parte del cirujano durante la intervención, mediante exploración visual, palpación y, en caso de duda, ecografía intaroperatoria.
- Certificación de la ausencia de afectación tumoral de los bordes de resección (resección R0) por el servicio de Anatomía Patológica en el análisis postoperatorio de la pieza quirúrgica.

Para determinar el estadio TNM preoperatorio, todos los pacientes fueron remitidos al comité de tumores para su evaluación portando una colonoscopia completa o colonoscopia virtual en su defecto, una biopsia confirmatoria de adenocarcinoma, bioquímica completa con marcadores y un estudio de extensión con TC torácico y abdominal y resonancia pélvica en caso de tumor rectal.

#### **4.1.4.2 Criterios de exclusión:**

Se excluyeron los siguientes casos, aun cumpliendo los criterios de inclusión anteriormente referidos:

- Resección de cáncer de colon o recto pero sin la realización de una anastomosis exceptuando los pacientes sometidos a amputación abdominoperineal. Por tanto, quedaron excluidos las intervenciones de Hartmann e ileostomía definitivas tras resecciones colorrectales. Se decidió incluir los pacientes a los que se realizó una amputación abdominoperineal aun sin presentar anastomosis puesto que debido a la comunicación de la cavidad peritoneal con el espacio extraperitoneal mesorrectal resultante de la resección del recto, es posible observar infecciones de herida perineal, complicación cuya incidencia en la literatura se encuentra en torno al 25-60%<sup>57, 233</sup>, como manifestación de una infección intraabdominal.
- Antecedentes personales de cáncer de cualquier origen.
- Diagnóstico histológico distinto de adenocarcinoma colorrectal.
- Éxito en los primeros 90 días postoperatorios.

#### **4.1.5. Recogida de datos**

Los datos disociados y anonimizados fueron almacenados y tratados estadísticamente mediante el programa SPSS 22.0® versión para Mac (SPSS Inc., Chicago. IL. EEUU).

La información de los pacientes incluidos durante el periodo de reclutamiento comprendido entre 2010 y 2012 fue recogida de forma prospectiva hasta mayo de 2012 por el autor. Los participantes del periodo comprendido entre junio de 2012 hasta 31 de diciembre de 2013, así como la información relativa al seguimiento de la cohorte, fueron recogidos de forma retrospectiva obteniendo los datos de sus Historias Clínicas electrónicas, con acceso a toda la información clínica, radiológica, anatomopatológica y analítica, tanto a nivel hospitalario como ambulatorio, hasta alcanzar el periodo de seguimiento, establecido el día 31 de diciembre de 2017.

#### **4.1.6. Criterios de retirada del estudio**

Fueron retirados los pacientes que no cumplieran los criterios de inclusión/exclusión o su Historia Clínica carecía de los datos necesarios para determinar si los cumplían.

## 4.1.7. Protocolo quirúrgico y oncológico

### 4.1.7.1 Cuidados perioperatorios

Los cuidados perioperatorios se realizaron de acuerdo con el programa de rehabilitación multimodal instaurado en la Unidad de Cirugía Coloproctológica para intervenciones electivas, y cuyos aspectos más destacados son los siguientes:

#### Fase preoperatoria

Ingreso el día previo a la intervención quirúrgica, en el que recibían dieta líquida sin residuos hasta las 24h. A partir de dicha hora, permanecían en dieta absoluta. Además, se les administraba por un acceso periférico, nutrición parenteral hipocalórica (Isoplasmal<sup>®</sup>, B. Braun Medical SA) a un ritmo de 105 ml/h.

Profilaxis antibiótica: Antes de la intervención quirúrgica, y previo a la inducción anestésica, se les administraba la profilaxis antibiótica con una dosis única de Gentamicina 180 mg y Metronidazol 1500 mg por vía intravenosa. Si en el transcurso de la cirugía se producía contaminación, se mantenía la antibioterapia 5 días, efectuando los controles clínicos y analíticos oportunos.

Preparación colónica: los pacientes recibían bien preparación anterógrada con solución evacuante basadas en polietilenglicol (solución Bohm<sup>®</sup>, Laboratorios Bohm, S.A.) o fosfosoda, o bien retrógrada, con enemas de limpieza, dependiendo de la localización del tumor y la cirugía prevista así como de las características de la lesión. En caso de hemicolectomía derecha no se realizaba ningún tipo de preparación colónica. Para hemicolectomías izquierdas o resección anterior de recto, se preparaban tanto de forma anterógrada como retrógrada. Los pacientes con neoplasias estenosantes únicamente recibían preparación retrógrada.

#### Fase intraoperatoria

La preparación del campo operatorio se realizaba mediante rasurado con cuchilla (en caso de ser necesario) en la sala de quirófano. Posteriormente se aplicaba sobre éste una solución yodada para su desinfección.

En caso de medio y alto riesgo de trombosis venosa profunda se aplicaron medidas de profilaxis mediante medias de compresión progresivas (profilaxis mecánica) en miembros inferiores y administración de Bemiparina (heparina de bajo peso molecular, HBPM) 6h después de la conclusión de la intervención (profilaxis farmacológica). Las medias de compresión eran retiradas a las 24h de la cirugía mientras que la profilaxis farmacológica se mantenía durante 30 días.

#### Cuidados postoperatorios

El protocolo quirúrgico de atención a los pacientes con CCR en nuestro centro incluye la colocación de un catéter epidural para el manejo del dolor postoperatorio

mediante utilización de una pauta de perfusión continua de analgesia compuesta por ropivacaina 0,2% y morfina 0,004%, que era retirada, tras valoración por el Servicio de Anestesiología, a las 48h de la intervención quirúrgica.

El seguimiento postoperatorio era realizado por los miembros del equipo de cirugía coloproctológica, quienes decidían el momento del alta basándose en el cumplimiento de una serie de criterios clínicos y analíticos. Desde el punto de vista clínico, debían presentar tolerancia a la ingesta oral, dolor controlado con analgesia oral no opioide, tránsito intestinal recuperado, movilidad adecuada además de ausencia de fiebre y signos inflamatorios de la herida quirúrgica (tumor, rubor, calor y dolor). A nivel analítico, el día previsto para el alta, se realizaba una analítica que debía presentar normalización, o mejoría significativa respecto a analíticas previas, de los parámetros inflamatorios (PCR y leucocitos), y ausencia de otras alteraciones que requirieran un manejo hospitalario para su manejo.

Los pacientes con infección de la herida quirúrgica fueron alta cuando la herida se encontró estabilizada, requiriendo únicamente curas básicas que podían ser realizadas de forma ambulatoria. En los caso de necesitar drenaje percutáneo por infección órgano/espacio durante el ingreso, fueron alta tras resolución del mismo mediante control TC.

Todos eran dados de alta con dosis profiláctica de HBPM subcutánea que debían continuar durante 30 días para la profilaxis de la trombosis venosa profunda.

#### 4.1.7.2 Técnica quirúrgica

Todas las intervenciones fueron realizadas por los miembros de la Unidad de Cirugía Coloproctológica.

Se consideró técnicamente factible, a juicio del cirujano, realizar el procedimiento por laparoscopia basándose en: las características del paciente, atendiendo a la ausencia de antecedentes quirúrgicos que pudieran dificultar la cirugía debido a las adherencias, y comorbilidad que pudiera suponer una contraindicación absoluta o relativa para la realización de un neumoperitoneo; y las características del tumor, según tamaño o infiltración de estructuras vecinas que pudieran dificultar o contraindicar un abordaje laparoscópico.

La técnica laparoscópica era realizada con 4 o 5 trócares de 5 mm y 12 mm y un neumoperitoneo a 12 mmHg de presión intrabdominal. En los abordajes abiertos se realizó una laparotomía media infraumbilical con prolongación supraumbilical.

La técnica de resección y anastomosis cumplía los mismo criterios tanto en el abordaje abierto como en el laparoscópico. La extensión de la resección de colon y recto se realizó de acuerdo al drenaje linfvascular según la localización del tumor independientemente de la vía de abordaje:

- En caso de neoplasia de ciego, colon ascendente y ángulo hepático se realizó a una hemicolectomía derecha.
- En neoplasias de colon descendente y ángulo esplénico se realizó hemicolecto-

mía izquierda, hemicolectomía derecha ampliada o colectomía subtotal según criterios oncológicos, características del paciente y de la neoplasia, siendo consensuado previamente en el comité multidisciplinar de forma individualizada.

- En neoplasias situadas a nivel de recto, se practicó una resección anterior, resección anterior baja o ultrabaja, aplicando la escisión total del mesorrecto en aquellos tumores que asentaban en su tercio medio e inferior, o una escisión mesorrectal que superara el límite inferior de la tumoración en 5 cm en tumores localizados en el tercio superior. Además, se asoció una ileostomía derivativa cuando se realizó una resección ultrabaja por localización del tumor a menos de 7 cm desde el margen anal.

En los casos de hemicolectomía derecha, en ambos abordajes, se conformaba una anastomosis manual latero-lateral en dos planos con sutura continua de monofilamento reabsorbible 4/0 o discontinua con sutura trenzada 3/0. En las hemicolectomías izquierdas o resecciones de recto, las anastomosis eran todas mecánicas término-terminales con endograpadora circular. Una vez realizada, se comprobaba tanto la integridad de los “donuts” o rodetes, así como la estanqueidad de la misma mediante un test de fuga con aire. Cuando el test resultó positivo para fuga, se reforzó la anastomosis con puntos de sutura monofilamento 4/0 y se realizó una ileostomía lateral de protección.

La extracción de la pieza quirúrgica por vía laparoscopia se realizaba mediante una pequeña laparotomía subcostal derecha en los casos de hemicolectomías derecha. En caso de hemicolectomías izquierdas y resecciones de recto, la pieza era extraída por una reducida laparotomía tipo Pfannenstiel. En todos los casos, los bordes de la laparotomía se protegían para evitar el contacto con la pieza quirúrgica durante la extracción.

Únicamente se utilizaron drenajes intraabdominales, aspirativos o pasivos, próximos a la anastomosis, en los casos de resecciones de recto y hemicolectomías izquierdas.

El cierre de la laparotomía se realizó mediante cierre del plano aponeurótico con sutura de doble filamento sintética reabsorbible.

#### **4.1.7.3 Seguimiento al alta hospitalaria**

El periodo de seguimiento fue establecido, antes del comienzo del estudio, hasta el 31 de diciembre de 2017 con el objetivo de garantizar un seguimiento mínimo de 4 años por paciente.

Fueron revisados en consulta en el primer mes postoperatorio. Se registró si hubo complicaciones, se realizó una valoración clínica y se inició la quimioterapia adyuvante en caso de estar indicada. Seguidamente, se realizaron consultas de cada 6 meses durante los 3 primeros años y posteriormente de forma anual hasta el quinto año. Tras el quinto año de seguimiento eran dados de alta para continuar las revisiones a través de su Médico de Atención Primaria si no existían datos de recidiva.

Las pruebas complementarias solicitadas durante el seguimiento se regían por un protocolo establecido por el Comité Multidisciplinar:

- Analítica con CEA en cada consulta. En caso de elevación de los niveles por encima del rango de normalidad (0,00 - 5,00 ng/ml) se solicitaba una prueba de imagen para descartar recidiva.
- TC tórax-abdomen-pelvis: En los estadios IIA anualmente durante los 5 años. En los estadios IIB y III, en cambio, se realizaban cada 6 meses durante los 3 primeros años postoperatorios y anual el 4º y 5º año.
- Colonoscopia al año de la cirugía y posteriormente, en caso de ser normal, a los 3 y 5 años.

En los casos con complicaciones postoperatorias, recidivas locales o metástasis se estableció un control más estrecho e individualizado por parte del equipo quirúrgico y del servicio de Oncología.

#### 4.1.7.4 Adyuvancia

Los pacientes con adenocarcinoma de colon con estadio II de alto riesgo o III, basados en los hallazgos operatorios y análisis AP de la pieza quirúrgica, recibían 6 meses de quimioterapia con Oxaliplatino y Capecitabina (8 ciclos. Esquema XELOX) o con Oxaliplatino, ácido folínico y 5-fluoruracilo (12 ciclos. Esquema FOLFOX). Se consideran estadio II de alto riesgo una extensión mural T4, perforación u obstrucción colónica, menos de 12 ganglios extirpados, pobre diferenciación histológica (G3,G4), invasión vascular, linfática o perineural o CEA prequirúrgico elevado.

Por otra parte, en diagnósticos de adenocarcinoma de recto, solo los tumores T3-T4 con ganglios positivos en RM o ecografía endorrectal, independientemente de su localización, eran candidatos a tratamiento preoperatorio, que consistía en la administración de quimioterapia con esquema XELOX en una primera fase y posteriormente se les administraba radioterapia con Capecitabina en una segunda fase. Tras la cirugía, y posterior análisis anatomopatológico de la pieza, los pacientes que habían recibido neoadyuvancia con quimiorradioterapia completaban adyuvancia con esquema XELOX en casos ypT3 o ypT4. En casos inferiores, incluida RPC, se individualizaba si XELOX o Capecitabina.

En caso de no administrarse neoadyuvancia, recibían esquema FOLFOX (6 ciclos). Posteriormente recibían RT + capecitabina si pTx N1-2, y 5-Fluoruracilo o capecitabina si se trataba de pT3-4 N0.

#### 4.1.8. Detección de la Infección del Sitio Quirúrgico

La existencia de ISQ fue detectada durante el ingreso por los miembros del equipo de coloproctología, las visitas al Servicio de Urgencias o visitas a Consultas Externas tanto de Cirugía como Oncología, dentro de los primeros 30 días del postoperatorio.

Los criterios utilizados para determinar la existencia de una ISQ fueron los establecidos por Horan et al. en 1997<sup>8</sup>, y varían en función de la localización de la misma:

#### **4.1.8.1. Infección de la herida quirúrgica**

##### **Infección Superficial:**

Infección producida en los 30 días siguientes a la intervención. Debía hallarse uno de los siguientes criterios:

1. Drenaje purulento de la incisión superficial.
2. Aislamiento de un microorganismo en el cultivo de un líquido o tejido procedente de la incisión superficial a partir de una muestra obtenida de forma aséptica.
3. Inflamación (calor, tumefacción, eritema).

##### **Infección Profunda:**

Infección producida en los 30 días siguientes a la intervención y que afecta a los tejidos blandos profundos de la incisión (fascia y paredes musculares). Debía presentarse alguno de los siguientes criterios:

1. Drenaje purulento de la zona profunda de la incisión, pero no de los componentes de órganos o espacios del lugar quirúrgico.
2. Dehiscencia espontánea de la incisión profunda o que es abierta deliberadamente por el cirujano cuando el paciente tiene al menos uno de los siguientes signos o síntomas y en ausencia de cultivo negativo:
  - a. Fiebre mayor de 38°C.
  - b. Hipersensibilidad al tacto o tirantez.
3. Hallazgo de un absceso u otra evidencia de infección que afecte a la incisión profunda, durante un examen directo, una reintervención o mediante examen radiológico o histopatológico.

En caso de infección de la herida perineal tras una amputación abdominoperineal, además, se realizó un TC de abdomen con contraste intravenoso para determinar si se trataba únicamente de una infección profunda de la herida o la manifestación de una infección órgano/espacio.

Se decidió agrupar en una sola variable denominada *Infección de herida quirúrgica* a todos los pacientes que presentaron infección de herida superficial, profunda o de periné (en amputaciones abdomino-perineales).

#### **4.1.8.2. Infección órgano/espacio**

Se denomina así a la infección que involucra cualquier parte de la anatomía diferente a la incisión (órganos o espacios), que hayan sido abiertos o manipulados durante el procedimiento quirúrgico y que se produce en los 30 días siguientes a la intervención. Además se debía encontrar al menos uno de los siguientes criterios:

1. Drenaje purulento a partir de un tubo de drenaje que se coloca en un órgano

o espacio a través de una incisión (si el área que rodea la salida del drenaje se infecta, no se considera una ISQ).

2. Aislamiento de organismos de un cultivo obtenido asépticamente de fluidos o tejidos del órgano o espacio.
3. Absceso u otra evidencia de infección que involucren al órgano o espacio, hallado por examen directo, durante una reintervención, o mediante examen histológico o radiológico.

Para las infecciones intraabdominales se decidió separar por un lado a los pacientes que sufrieron una *Fuga anastomótica* (FA), y por otro, aquellos que sufrieron una *Infección intraabdominal* sin evidencia de FA.

El diagnóstico de FA fue establecido por algún miembro del equipo de coloproctología basándose inicialmente en criterios clínicos (dolor y distensión abdominal con febrícula, junto a un íleo paralítico en las formas leves o fiebre, taquicardia, mal estado general, dolor, defensa y distensión abdominal, con clara irritación peritoneal en las formas más severas), y posteriormente confirmados mediante pruebas radiológicas (extravasación de contraste a través de la anastomosis en un enema con contraste hidrosoluble o TC con contraste rectal, asociado o no a contraste intravenoso y oral) o por la salida de contenido intestinal a través del drenaje o herida. La presencia de una colección abscesificada próxima a la anastomosis, objetivada en pruebas radiológicas, también se consideró una FA. Por contra, en caso de no observarse relación con la anastomosis o proximidad a ésta, se consideró como infección intraabdominal.

Los pacientes que presentaron una infección de herida quirúrgica y una infección órgano/espacio fueron computados en el segundo grupo únicamente.

## 4.2

# Variables del estudio

---

Se recogieron las siguientes variables para su análisis:

### 4.2.1. Variable principal

*Infección del Sitio Quirúrgico* y sus componentes: *Infección de Herida quirúrgica* e *Infección órgano/espacio* (*Fuga anastomótica* e *Infección intraabdominal*) **Variable cualitativa.**

## 4.2.2. Variables secundarias

### 4.2.2.1 Variables preoperatorias

- **Género:** mujer/hombre. *Variable cualitativa*
  
- **Edad:** Se registró la edad, en años, que presentaba en el momento de la intervención quirúrgica. *Variable cuantitativa*
  
- **Valor de CEA preoperatorio:** expresado en ng/ml. El rango de normalidad del laboratorio de Análisis Clínico del Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme está establecido entre 0.00 - 5.00 ng/ml. *Variable cuantitativa*
  
- **Presencia de Diabetes, diagnosticada en el preoperatorio:** se incluyen a todos los diagnosticados tanto de diabetes tipo I insulino dependientes así como tipo II que realizaran, o no, tratamiento médico para su control (insulina, antidiabéticos orales o ambos). *Variable cualitativa*
  
- **Abuso de alcohol:** consideramos, no solo a aquellos diagnosticados de alcoholismo como la enfermedad provocada por la adicción al alcohol, sino también aquellos que presentan un consumo abusivo del mismo (40g de alcohol/día en hombres y 20-30g de alcohol/día en mujeres). *Variable cualitativa*
  
- **Tabaquismo:** tanto si son fumadores activos como exfumadores, independientemente del tiempo que hubiera transcurrido sin fumar, fueron considerados en dicha variable como fumadores. *Variable cualitativa*
  
- **Riesgo anestésico:** Utilizamos el sistema de clasificación que utiliza la ASA para estimar el riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados del paciente: I, II, III, IV, V *Variable cualitativa*
  - Clase I: saludable no sometido a cirugía electiva
  - Clase II: con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. Puede o no relacionarse con la causa de la intervención.
  - Clase III: con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante.
  - Clase IV: con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía.
  - Clase V: se trata del enfermo terminal o moribundo, cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico.
  
- **Preparación colónica preoperatoria:** se registró el tipo de preparación recibida: anterógrada, retrógrada, ambas o ninguna *Variable cualitativa*

#### 4.2.2.2. Variables intraoperatorias

- **Urgente/programada:** Se registró si la intervención quirúrgica fue realizada con carácter urgente o de forma programada. *Variable cualitativa*
  
- **Localización tumoral:** las neoplasias colorrectales fueron agrupadas en 4 localizaciones principales: neoplasias de colon derecho, de colon izquierdo y recto. *Variable cualitativa*
  1. Colon derecho: En las neoplasias de colon derecho se incluyen las localizadas en apéndice, ciego, colon ascendente y flexura hepática.
  2. Colon transversal: neoplasias situadas entre la flexura hepática y esplénica del colon.
  2. Colon izquierdo: agrupa a las neoplasias de la flexura esplénica, el colon descendente y el colon sigmoide.
  3. Recto: se compone de todas las neoplasias localizadas en la unión recto-sigmoidea y el recto.
  
- **Tiempo operatorio:** en minutos. El tiempo operatorio registrado fue el periodo de tiempo comprendido entre el momento de la apertura de piel y el cierre de la misma. Se descarta el tiempo anestésico previo y posterior a la misma. *Variable cuantitativa*
  
- **Cirugía abierta/laparoscópica:** se registran las intervenciones que fueron realizadas mediante abordaje abierto o laparoscópico. Las intervenciones por abordaje laparoscópico que requirieron conversión a cirugía abierta se computaron como abordaje abierto. *Variable cualitativa*
  
- **Transfusión intraoperatoria de hemoderivados:** se registró si habían recibido o no algún tipo de transfusión de hemoderivados durante el procedimiento quirúrgico independientemente del motivo o profesional médico que la indicara. *Variable cualitativa.*
  
- **Drenaje intraabdominal:** se recoge si ha sido utilizado algún tipo de drenaje y si éste ha sido activo o pasivo. *Variable cualitativa*

#### 4.2.2.3. Variables postoperatorias

- **Estadio tumoral:** El estadio tumoral preoperatorio y postoperatorio fue codificada basándonos en las pruebas diagnósticas realizadas para su estadificación así como en el informe emitido por el Servicio de Anatomía Patológica, de acuerdo con la clasificación TNM de la UICC 7ª edición<sup>120</sup>. *Variable cualitativa*
  
- **Seguimiento:** se definió el periodo de seguimiento como el tiempo (en meses)

transcurrido entre la fecha de intervención quirúrgica del CCR y la fecha de último contacto registrada en su Historia Clínica. **Variable cuantitativa**

- **Recidiva:** se consideró recidiva neoplásica tanto a la recidiva local como a distancia. La recidiva local fue establecida mediante confirmación histológica tras biopsia endoscópica, guiada radiológicamente o quirúrgica de una lesión, o imagen altamente sugestiva de malignidad en un PET, en la misma localización que la neoplasia primaria o a nivel de la anastomosis. La recidiva a distancia fue confirmada mediante tomografía axial computerizada con contraste intravenoso torácica y abdominal, PET, resonancia magnética hepática o gammagrafía ósea. La recidiva local y la recidiva a distancia fueron agrupadas en una única variable denominada “recidiva”. **Variable cualitativa**

## 4.3

# Análisis Estadístico

---

### 4.3.1. Análisis descriptivo de la muestra. Frecuencias, medidas de tendencia central y dispersión

En primer lugar, se realizó el análisis descriptivo global y por grupos definidos por la variable Con Infección del Sitio Quirúrgico (ISQ) y Sin Infección del Sitio Quirúrgico (SISQ). Las variables cuantitativas se analizaron determinando medidas de tendencia central y dispersión: calculamos la media y desviación estándar en aquellos grupos con más de 30 individuos; y mediana y rango en aquellos con un número de individuos menor de 30. Las tablas de frecuencias absoluta y porcentajes fueron utilizadas para las variables cualitativas. Se introdujeron representaciones gráficas adecuadas según el tipo de información.

### 4.3.2. Homogeneidad de la muestra para las variables principales del estudio: análisis univariante

Se analizaron los grupos para determinar si eran homogéneos para cada una de las variables analizadas y, por tanto, comparables. Se analizaron especialmente todas

las variables que constituyen factores pronósticos y predictivos conocidos del CCR, como se ha detallado en la introducción de esta tesis. Para ello, en primer lugar, se procedió a determinar la idoneidad de aplicar un test estadístico paramétrico o bien uno del tipo no paramétrico. La aplicación de un test paramétrico exige la existencia de una distribución normal de la variable, así como la igualdad de sus varianzas (homocedasticidad) para los dos grupos estudiados. Para verificar la presencia de estas condiciones se realizó el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk según el número de individuos (Kolmogorov-Smirnov para cada conjunto con tamaño muestral superior a 50 y Shapiro-Wilk en caso de ser menor de 50) y la prueba de Levene para determinar la igualdad de varianzas. Para las variables cuantitativas se estableció realizar una prueba t de Student en caso de verificarse las condiciones necesarias para realizar un test paramétrico o U de Mann-Whitney en caso contrario. Se determinó la homogeneidad de la muestra de igual manera para las variables Infección de herida quirúrgica, Infección órgano/espacio, Fuga anastomótica e Infección intraabdominal.

Posteriormente, se compararon todas las variables cualitativas (género, antecedente de abuso de alcohol y tabaquismo, cirugía previa, diabetes, localización tumoral, riesgo anestésico, neoadyuvancia, estadio TNM, invasión vascular, ganglios resecaos, cirugía urgente-programada, vía de abordaje y adyuvancia) con los dos grupos de estudio (con o sin ISQ) mediante un test Chi-Cuadrado.

### **4.3.3. Efecto de las variables principales del estudio respecto de la variable *recidiva*: análisis univariante**

Se realizó un análisis, mediante un test Chi-Cuadrado, de los factores pronósticos de CCR analizados con respecto a la *recidiva* para determinar si existía asociación.

De igual manera, se realizó con las variables principales *ISQ*, *Infección de Herida Quirúrgica*, *Infección Órgano/espacio*, *Fuga Anastomótica* e *Infección Intraabdominal*.

### **4.3.4. Análisis multivariante de la variable principal y los factores pronósticos del CCR respecto de la variable *recidiva*.**

El modelo de Cox de riesgos proporcionales fue aplicado para estimar el efecto de la *ISQ* en la supervivencia libre de enfermedad, incluyendo aquellas variables que mostraron en el análisis univariante un valor  $p < 0.1$  además de las variables edad y género.

#### **4.3.5. Tablas de vida y de supervivencia**

Se realizaron curvas de supervivencia actuarial, tanto global como libre de enfermedad, empleando test de Kaplan Meier respecto la variable principal (ISQ) y sus componentes y se calculó la significación estadística de las diferencias mediante una prueba de Mantel-Cox (también llamado Log-Rank). Asimismo, se calcularon las tablas de vida con un intervalo de 12 meses hasta los 5 años de seguimiento estratificadas para los dos valores de la variable principal (con o sin ISQ), así como para los diferentes tipos de ISQ analizados: infección de herida quirúrgica, infección órgano/espacio, fuga anastomótica e infección intraabdominal.

#### **4.3.6. Significación estadística**

Se consideró que se alcanzaba la significación estadística cuando el test estadístico realizado mostró una  $p < 0.05$ .





**BLOQUE 5**

# **Resultados**

---



# 5.1

## Características de la muestra

### 5.1.1 Características epidemiológicas y preoperatorias

Durante el período de recogida de datos, un total de 138 pacientes reunieron los requisitos de admisión en el estudio y, por tanto, fueron seleccionados para constituir a cohorte. Las características epidemiológicas y preoperatorias de la muestra se resumen en la [tabla 5.1](#). De éstos, el 28% fueron mujeres y el 72% hombres. La edad media global de la población fue de  $68 \pm 11$  años.

Cabe destacar la presencia en la muestra de 58 (42%) fumadores y 20 (14,5%) de personas con un consumo abusivo de alcohol. Además, se registró un total de 34 (23,8%) éxitos a lo largo del seguimiento. El mediana de seguimiento fue de 61 meses con un rango de 0-85 meses.

**Tabla 5.1 Características epidemiológicas y preoperatorias**

<b>Variab</b> les	<b>Número de pacientes (porcentaje)</b>	<b>Rango</b>
Edad (años)	68 ± 11	28-87
Sexo (Mujer/Hombre)		
↳ Mujer	40 (29%)	-
↳ Hombre	98 (71%)	-
Diabetes	40 (29%)	-
Tabaquismo	58 (42%)	-
Abuso de alcohol	20 (14,5%)	-
Antecedente quirúrgico abdominal	44 (31,9%)	-

*Las variables cuantitativas se expresan como media, desviación típica y rango.*

*Las variables cualitativas como frecuencia absoluta y porcentaje*

## 5.1.2 Características perioperatorias

El tipo de intervenciones realizadas por el Servicio de Cirugía General durante el periodo de estudio figuran en la [tabla 5.2](#). Localización tumoral: hubo 37 (25,9%) pacientes cuya neoplasia se localizó en colon derecho; 6 (4,2%) en colon transverso; 40 (28%) en colon izquierdo; y 60 (42%) en recto.

El 98,6% (n = 136) de las intervenciones fueron programadas, mientras que el 1,4% (n = 2) restante tuvieron carácter urgente. Se recogió el tiempo operatorio en 92 pacientes siendo el tiempo medio de  $187 \pm 64$  minutos (rango 60 - 360). De los 111 pacientes en los que se registró el tipo de anastomosis, en el 62,2% (n = 69) se realizó una anastomosis mecánica, mientras que en el 37,8% (n = 42) manual. En 120 (83,9%) se registró la utilización o no de drenaje quirúrgico. Éste fue utilizado en 77 (64,1%), siendo de tipo abierto y pasivo en 46 (38,3%) de los mismos, mientras que en 31 (25,8%) fueron drenajes cerrados de tipo aspirativo. En cuanto a la necesidad de transfusiones, únicamente 4 (3,5%) requirieron algún tipo de transfusión sanguínea.

**Tabla 5.2. Características perioperatorias**

<b>Variables</b>	<b>Frecuencia: n (Porcentaje*)</b>
Riesgo Anestésico	n: 103
↳ ASA I	9 (8,7%)
↳ ASA II	54 (52,4%)
↳ ASA III	33 (32%)
↳ ASA IV	7 (6,8%)
Valor CEA prequirúrgico (ng/dl)	6,65 ± 11,06
Localización tumor	
↳ Colon	79 (57,2)
↳ Derecho	34 (24,6%)
↳ Transverso	6 (4,3%)
↳ Izquierdo	39 (28,3%)
↳ Recto	59 (42,8%)
Estadio Tumoral (TNM)*	
↳ Estadio I	40 (29%)
↳ Estadio II	49 (35,5%)
↳ Estadio III	49 (35,5%)
Tipo de abordaje	
↳ Abierta	64 (46,4%)
↳ Laparoscópica	74 (53,6%)

<b>Variables</b>	<b>Frecuencia: n (Porcentaje*)</b>
Cirugía urgente/programada	
↳ Urgente	2 (1,4%)
↳ Programada	136 (98,6%)
Nº ganglios resecaados	21 ± 12, 0-66
Tiempo operatorio (min)	186 ± 64
Seguimiento (meses)	56 ± 19
Anastomosis	n: 113
↳ Mecánica	69 (62,2%)
↳ Manual	42 (37,8%)
Cierre aponeurosis	n: 69
↳ Monofilamento	53 (76,8%)
↳ Trenzado	16 (23,2%)
Transfusión	4 (3,6%)
Drenaje	n: 117
↳ Sin drenaje	42 (35,9%)
↳ Aspirativo	31 (26,5%)
↳ Pasivo	44 (37,6%)
Estoma	36 (25,7%)
↳ Protección	10 (7,2%)
↳ Permanente	26 (18,8%)

Las variables cuantitativas se expresan como media, desviación típica y rango.

Las variables cualitativas como frecuencia absoluta y porcentaje.

\* sistema TNM del AJCC/UICC<sup>120</sup>

### 5.1.3 Descripción de la Infección del Sitio Quirúrgico

La ISQ se presentó en 51 (37%) pacientes. Desglosado por tipo específico de infección encontramos que: 21 (15%) pacientes presentaron infección de la herida quirúrgica y 30 (21,7%) infección órgano/espacio. Entre los que presentaron infección órgano/espacio, 17 (12,3%) sufrieron una FA y 13 (9,4%) una infección intraabdominal. (tabla 5.3)

**Tabla 5.3 Descripción de la ISQ**

<b>Variables</b>	<b>Frecuencia: n (Porcentaje)</b>
ISQ	51 (37%)
↳ Infección de Herida Quirúrgica	21 (15%)
↳ Infección Órgano/espacio	30 (21,7%)
↳ Fuga Anastomótica	17 (12,3%)
↳ Infección intraabdominal	13 (9,4%)

## 5.2

# Homogeneidad de la muestra para las variables de estudio

### 5.2.1. Homogeneidad de la muestra para la variable *Infección del Sitio Quirúrgico*

El análisis univariable determinó diferencias significativas para las variables *Edad* (grupo ISQ:  $65 \pm 11$  vs. grupo sin ISQ:  $69 \pm 11$   $p = 0,017$ ) y *Estadio tumoral* ( $p=0,001$ ). (tabla 5.4)

*Las variables cuantitativas se expresan como media, desviación típica y rango. Las variables cualitativas como frecuencia absoluta y porcentaje.*

\* sistema TNM del AJCC/UICC<sup>120</sup>

Tabla 5.4 Homogeneidad de la muestra para la variable *Infección del Sitio Quirúrgico*

<b>Variables</b>	<b>Infección del Sitio Quirúrgico (ISQ) n = 51 (37%)</b>	<b>Sin infección del Sitio Quirúrgico (SISQ) n = 87 (63%)</b>	<b>Valor p</b>
Edad (años)	65 ± 11	69 ± 11	0,017
Sexo (Mujer/Hombre)			
↳ Mujer	13 (25,5%)	27 (31%)	0,488
↳ Hombre	38 (74,5%)	60 (69%)	
Diabetes	13 (25,5%)	27 (31%)	0,488
Tabaquismo	21 (41,2%)	37 (42,5%)	0,877
Abuso de alcohol	11 (21,6%)	9 (10,3%)	0,071
Antecedente quirúrgico abdominal	18 (35,3%)	26 (29,9%)	0,51
Riesgo anestésico n = 103	n = 38	n: 65	
↳ ASA I	3 (7,9%)	6 (9,2%)	0,568
↳ ASA II	20 (52,6%)	34 (52,3%)	
↳ ASA III	14 (36,8%)	19 (29,2%)	
↳ ASA IV	1 (2,6%)	6 (9,2%)	
Valor CEA prequirúrgico (ng/ml)	7,49 ± 12,02	6,17 ± 10,53	0,066
Localización tumor			0,317
↳ Colon	32 (62,7%)	47 (54%)	
↳ Recto	19 (37,3%)	40 (46%)	
Localización en colon n = 79	n = 32	n = 47	
↳ Colon Derecho	14 (27,5%)	20 (23%)	0,124
↳ Colon Transverso	0	6 (6,9%)	
↳ Colon Izquierdo	18 (35,3%)	21 (24,1%)	
Estadio Tumoral*			
↳ Estadio I	23 (45,1%)	17 (19,5%)	0,001
↳ Estadio II	10 (19,6%)	39 (44,8%)	
↳ Estadio III	18 (35,3%)	31 (35,6%)	
Abordaje			
↳ Abierta	27 (52,9%)	37 (42,5%)	0,236
↳ Laparoscópica	24 (47,1%)	50 (57,5%)	
Cirugía urgente/programada			
↳ Urgente	1 (2%)	1 (1,1%)	0,7
↳ Programada	50 (98,0%)	86 (98,9%)	
Nº ganglios resecaados	22 ± 13	21 ± 12	0,604
Quimioterapia adyuvante	23 (45,1%)	49 (56,3%)	0,203
Invasión vascular	13 (25,5%)	14 (16,1%)	0,179

## 5.2.2. Homogeneidad de la muestra para la variable *Infección de la herida quirúrgica*

En el análisis univariante solo se observaron diferencias significativas para la variable *Estadio tumoral* ( $p=0,008$ ). (tabla 5.5)

*Las variables cuantitativas se expresan como media, desviación típica y rango. Las variables cualitativas como frecuencia absoluta y porcentaje.*

\* sistema TNM del AJCC/UICC<sup>120</sup>

Tabla 5.5 Homogeneidad de la muestra para la variable *Infección de la herida quirúrgica*

<b>Variables</b>	<b>Infección herida quirúrgica n = 21 (15%)</b>	<b>Sin infección herida quirúrgica n = 117 (85%)</b>	<b>Valor p</b>
Edad (años)	65 ± 9	68 ± 11	0,069
Sexo (Mujer/Hombre)			
↳ Mujer	5 (23,8%)	35 (29,9%)	0,57
↳ Hombre	16 (76,2%)	82 (70,1%)	
Diabetes	8 (38,1%)	32 (27,4%)	0,318
Tabaquismo	8 (38,1%)	50 (42,7%)	0,692
Abuso de alcohol	2 (9,5%)	18 (15,4%)	0,482
Antecedente quirúrgico abdominal	8 (38,1%)	36 (30,8%)	0,507
Riesgo anestésico n = 103	n = 17	n = 86	
↳ ASA I	1 (5,9%)	8 (9,3%)	0,544
↳ ASA II	7 (41,2%)	47 (54,7%)	
↳ ASA III	8 (47,1%)	25 (29,1%)	
↳ ASA IV	1 (5,9%)	6 (7%)	
Valor CEA prequirúrgico (ng/ml)	5,38 ± 4,45	6,88 ± 11,90	0,487
Localización tumor			0,154
↳ Colon	15 (71,4%)	64 (54,7%)	
↳ Recto	6 (28,6%)	53 (45,3%)	
Localización en colon n = 79	n = 15	n = 64	0,134
↳ Colon Derecho	9 (42,9%)	25 (21,4%)	
↳ Colon Transverso	0	6 (5,1%)	
↳ Colon Izquierdo	6 (28,6%)	33 (28,2%)	
Estadio Tumoral*			0,008
↳ Estadio I	12 (57,1%)	28 (23,9%)	
↳ Estadio II	4 (19%)	45 (38,5%)	
↳ Estadio III	5 (23,8%)	44 (37,6%)	
Abordaje			
↳ Abierta	10 (47,6%)	54 (46,2%)	0,901
↳ Laparoscópica	11 (52,4%)	63 (53,8%)	
Cirugía urgente/programada			0,546
↳ Urgente	0	2 (1,7%)	
↳ Programada	21 (100%)	115 (98,3%)	
Nº ganglios resecaos	19 ± 9	21 ± 13	0,866
Quimioterapia adyuvante	9 (42,9%)	63 (53,8%)	0,353
Invasión vascular	3 (14,3%)	24 (20,5%)	0,508

### 5.2.3. Homogeneidad de la muestra para la variable *Infección órgano/espacio*

Tras el análisis univariante únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas para las variables *Abuso de alcohol* (grupo infección: 30% vs. grupo sin infección: 10,2%;  $p = 0,006$ ) e *Invasión vascular* (grupo infección: 33,3% vs. grupo sin infección; 15,7%;  $p=0,032$ ). (tabla 5.6)

*Las variables cuantitativas se expresan como media, desviación típica y rango. Las variables cualitativas como frecuencia absoluta y porcentaje.*

\* sistema TNM del AJCC/UICC<sup>120</sup>

5.6 Homogeneidad de la muestra para la variable *Infección órgano/espacio*

<b>Variables</b>	<b>Infección órgano/ espacio n = 30 (21,7%)</b>	<b>Sin infección órgano/espacio n = 108 (78,3%)</b>	<b>Valor p</b>
Edad (años)	65 ± 12	69 ± 10	0,071
Sexo (Mujer/Hombre)			
↳ Mujer	8 (26,7%)	32 (29,6%)	0,752
↳ Hombre	22 (73,3%)	76 (70,4%)	
Diabetes	5 (16,7%)	35 (32,4%)	0,093
Tabaquismo	13 (43,3%)	45 (41,7%)	0,87
Abuso de alcohol	9 (30%)	11 (10,2%)	0,006
Antecedente quirúrgico abdominal	10 (33,3%)	34 (31,5%)	0,847
Riesgo anestésico n = 103	n = 21	n = 82	
↳ ASA I	2 (9,5%)	7 (8,5%)	0,501
↳ ASA II	13 (61,9%)	41 (50%)	
↳ ASA III	6 (28,6%)	27 (32,9%)	
↳ ASA IV	0	7 (8,5%)	
Valor CEA prequirúrgico (ng/ml)	8,85 ± 14,82	6,01 ± 9,72	0,066
Localización tumor			0,942
↳ Colon	17 (56,7%)	62 (57,4%)	
↳ Recto	13 (43,3%)	46 (42,6%)	
Localización en colon n = 79	n = 17	n = 62	0,21
↳ Colon Derecho	5 (16,7%)	29 (26,9%)	
↳ Colon Transverso	0	6 (5,6%)	
↳ Colon Izquierdo	12 (40%)	27 (25%)	
Estadio Tumoral*			0,133
↳ Estadio I	11 (36,7%)	29 (26,9%)	
↳ Estadio II	6 (20%)	43 (39,8%)	
↳ Estadio III	13 (43,3%)	36 (33,3%)	
Abordaje			
↳ Abierta	17 (56,7%)	47 (43,5%)	0,201
↳ Laparoscópica	13 (43,3%)	60 (56,5%)	
Cirugía urgente/programada			
↳ Urgente	1 (3,3%)	1 (0,9%)	0,329
↳ Programada	29 (96,7%)	107 (99,1%)	
Nº ganglios resecaos	23 ± 14	20 ± 12	0,55
Quimioterapia adyuvante	14 (46,7%)	58 (53,7%)	0,495
Invasión vascular	10 (33,3%)	17 (15,7%)	0,032

#### **5.2.4. Homogeneidad de la muestra para la variable *Fuga anastomótica***

El análisis univariable únicamente determinó diferencias significativas para la variable *Quimioterapia adyuvancia* (grupo FA: 23,3% vs. grupo sin FA: 56,2%;  $p = 0,012$ ). (tabla 5.7)

*Las variables cuantitativas se expresan como media, desviación típica y rango. Las variables cualitativas como frecuencia absoluta y porcentaje.*

*\* sistema TNM del AJCC/UICC<sup>120</sup>*

Tabla 5.7 Homogeneidad de la muestra para la variable *Fuga anastomótica*

<b>Variables</b>	<b>FA n = 17 (12,3%)</b>	<b>Sin FA n = 121 (87,7%)</b>	<b>Valor p</b>
Edad (años)	64 ± 14	68 ± 10	0,264
Sexo (Mujer/Hombre)			
↳ Mujer	4 (23,5%)	36 (29,8%)	0,596
↳ Hombre	13 (76,5%)	85 (70,2%)	
Diabetes	4 (23,5%)	36 (29,8%)	0,596
Tabaquismo	7 (41,2%)	51 (42,1%)	0,939
Abuso de alcohol	5 (29,4%)	15 (12,4%)	0,062
Antecedente quirúrgico abdominal	6 (35,3%)	38 (31,4%)	0,747
Riesgo anestésico n = 103	n = 13	n = 90	
↳ ASA I	2 (15,4%)	7 (7,8%)	0,278
↳ ASA II	9 (69,2%)	45 (50%)	
↳ ASA III	2 (15,4%)	31 (34,4%)	
↳ ASA IV	0	7 (7,8%)	
Valor CEA prequirúrgico (ng/ml)	12,99 ± 20,25	5,84 ± 9,17	0,057
Localización tumor			0,235
↳ Colon	12 (70,6%)	67 (55,4%)	
↳ Recto	5 (29,4%)	54 (44,6%)	
Localización en colon n = 80	n = 12	n = 67	
↳ Colon Derecho	3 (17,6%)	31 (25,6%)	0,102
↳ Colon Transverso	0	6 (5%)	
↳ Colon Izquierdo	9 (52,9%)	30 (24,8%)	
Estadio Tumoral*			0,067
↳ Estadio I	9 (52,9%)	30 (25,6%)	
↳ Estadio II	4 (23,5%)	45 (37,2%)	
↳ Estadio III	4 (23,5%)	45 (37,2%)	
Abordaje			
↳ Abierta	10 (58,8%)	55 (44,6%)	0,272
↳ Laparoscópica	7 (41,2%)	66 (55,4%)	
Cirugía urgente/programada			
↳ Urgente	1 (5,9%)	1 (0,8%)	0,102
↳ Programada	16 (94,1%)	120 (99,2%)	
Nº ganglios resecaados	27 ± 16	20 ± 12	0,082
Quimioterapia adyuvante	4 (23,3%)	68 (56,2%)	0,012
Invasión vascular	6 (35,3%)	21 (17,4%)	0,081

### **5.2.5. Homogeneidad de la muestra para la variable *Infección intraabdominal***

El análisis univariante demostró diferencias significativas para la variable *Estadio Tumoral* ( $p=0,028$ ). (tabla 5.8)

*Las variables cuantitativas se expresan como media, desviación típica y rango.*

*Las variables cualitativas como frecuencia absoluta y porcentaje.*

*\* sistema TNM del AJCC/UICC<sup>120</sup>*

Tabla 5.8 Homogeneidad de la muestra para la variable *Infección intraabdominal*

<b>Variables</b>	<b>Infección intraabdominal n = 13 (9,4%)</b>	<b>Sin Infección intraabdominal n = 125 (90,6%)</b>	<b>Valor p</b>
Edad (años)	64 ± 10	68 ± 11	0,102
Sexo (Mujer/Hombre)			
↳ Mujer	4 (30,8%)	36 (28,8%)	0,882
↳ Hombre	9 (69,2%)	89 (71,2%)	
Diabetes	1 (7,7%)	39 (31,2%)	0,075
Tabaquismo	6 (46,2%)	52 (41,6%)	0,752
Abuso de alcohol	4 (30,8%)	16 (12,8%)	0,08
Antecedente quirúrgico abdominal	4 (30,8%)	40 (32%)	0,928
Riesgo anestésico n = 103	n = 9	n = 94	
↳ ASA I	0	9 (9,5%)	0,526
↳ ASA II	4 (50%)	50 (52,6%)	
↳ ASA III	4 (50%)	29 (30,5%)	
↳ ASA IV	0	7 (7,4%)	
Valor CEA prequirúrgico (ng/ml)	4,70 ± 3,48	6,89 ± 11,66	0,597
Localización tumor			0,15
↳ Colon	5 (38,5%)	74 (59,2%)	
↳ Recto	8 (61,5%)	51 (40,8%)	
Localización en colon n = 79	n = 5	n = 74	
↳ Colon Derecho	2 (15,4%)	32 (25,6%)	0,486
↳ Colon Transverso	0	6 (4,8%)	
↳ Colon Izquierdo	3 (23,1%)	36 (28,8%)	
Estadio Tumoral*			0,028
↳ Estadio I	2 (15,4%)	38 (30,4%)	
↳ Estadio II	2 (15,4%)	47 (37,6%)	
↳ Estadio III	9 (69,2%)	40 (33%)	
Abordaje			
↳ Abierta	7 (53,8%)	57 (45,6%)	0,57
↳ Laparoscópica	6 (46,2%)	68 (54,4%)	
Cirugía urgente/programada			
↳ Urgente	0	2 (1,6%)	0,646
↳ Programada	13 (100%)	124 (98,4%)	
Nº ganglios resecaos	18 ± 10	21 ± 13	0,291
Quimioterapia adyuvante	10 (76,9%)	62 (49,6%)	0,061
Invasión vascular	4 (30,8%)	23 (18,4%)	0,285

## 5.3

# Recidiva

### 5.3.1 Análisis univariante

#### 5.3.1.1 Análisis univariante de las variables principales de estudio respecto a la variable *recidiva*

##### Infección del Sitio Quirúrgico

Los pacientes que sufrieron una ISQ mostraron un mayor porcentaje de recidivas respecto a los pacientes que no presentaron ningún tipo de infección, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas en el análisis univariante. (tabla 5.9)

**Tabla 5.9 / Análisis univariante ISQ y recidiva**

ISQ			
Recidiva	Sí (n=51)	No (n=87)	Sig.
Sí	13 (25,5%)	17 (19,5%)	p = 0,413
No	38 (74,5%)	70 (80,5%)	

##### Infección de la herida quirúrgica

Se observó un menor porcentaje de recidivas en los pacientes con Infección de la herida quirúrgica frente a los que no la presentaron, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas tras el análisis univariante. (tabla 5.10)

**Tabla 5.10 / Análisis univariante Infección de herida quirúrgica y recidiva**

Infección herida			
Recidiva	Sí (n=21)	No (n=117)	Sig.
Sí	3 (14,3%)	27 (23,1%)	p = 0,368
No	22 (85,7%)	90 (76,9%)	

### Infección órgano/espacio

Los pacientes que desarrollaron una infección órgano/espacio mostraron un mayor porcentaje de recidivas frente a los pacientes que no la presentaron, aunque las diferencias no resultaron estadísticamente significativas tras el análisis univariante. (tabla 5.11)

**Tabla 5.11 / Análisis univariante Infección órgano/espacio y recidiva**

Infección órgano/espacio			
Recidiva	Sí (n=30)	No (n=108)	Sig.
Sí	10 (33,3%)	20 (18,5%)	p = 0,082
No	20 (66,7%)	88 (81,5%)	

### Fuga anastomótica

No se observó relación estadísticamente significativa entre la FA y la tasa de recidivas. (tabla 5.12)

**Tabla 5.12 / Análisis univariante Fuga anastomótica y recidiva**

Fuga anastomótica			
Recidiva	Sí (n=17)	No (n=121)	Sig.
Sí	4 (23,5%)	26 (21,5%)	p = 0,848
No	13 (76,5%)	95 (78,5%)	

### Infección intraabdominal

La Infección intraabdominal mostró un mayor porcentaje de recidivas estadísticamente significativo con respecto a los que no presentaron dicha complicación. (tabla 5.13)

**Tabla 5.13 / Análisis univariante Infección intraabdominal y recidiva**

Infección intraabdominal			
Recidiva	Sí (n=13)	No (n=125)	Sig.
Sí	6 (46,2%)	24 (19,2%)	p = 0,025
No	7 (53,8%)	101 (80,8%)	

### 5.3.1.2 Análisis Univariante de los factores pronósticos de CCR respecto a la variable *recidiva*

Las variables que mostraron tener un efecto sobre la recidiva fueron *Abuso de alcohol* ( $p = 0,043$ ), *Localización tumoral colon/recto* ( $p = 0,015$ ), *Estadio tumoral* ( $p = 0,001$ ) y *Quimioterapia adyuvante* ( $p = 0,009$ ). (tabla 5.14)

**Tabla 5.14 / Análisis univariante de los factores pronósticos respecto a la recidiva**

Variables	Recidiva		Valor p
	sí (n = 30)	no (n = 108)	
Edad (años)	72 ± 9	66 ± 11	0,716
Sexo (Mujer/Hombre)			
↳ Mujer	7 (23,3%)	33 (30,6%)	0,441
↳ Hombre	23 (76,7%)	75 (69,4%)	
Diabetes	9 (30%)	31 (28,7%)	0,89
Tabaquismo	15 (50%)	43 (39,8%)	0,317
Abuso de alcohol	8 (26,7%)	12 (11,1%)	0,032
Antecedente quirúrgico abdominal	9 (30%)	35 (32,4%)	0,802
Riesgo anestésico n = 103	n = 10	n = 93	0,975
↳ ASA I	1 (10%)	8 (8,6%)	
↳ ASA II	5 (50%)	49 (52,7%)	
↳ ASA III	3 (30%)	30 (32,3%)	
↳ ASA IV	1 (10%)	6 (6,5%)	
Valor CEA prequirúrgico (ng/ml)	5,50 ± 4,39	7,03 ± 12,53	0,169
Localización tumor			0,015
↳ Colon	23 (76,7%)	56 (51,9%)	
↳ Recto	7 (23,3%)	52 (48,1%)	
Localización en colon n = 79	n = 23	n = 56	0,052
↳ Colon Derecho	10 (33,3%)	24 (22,2%)	
↳ Colon Transverso	3 (10%)	3 (2,8%)	
↳ Colon Izquierdo	10 (33,3%)	29 (26,9%)	
Estadio Tumoral*			0,001
↳ Estadio I	3 (10%)	37 (34,3%)	
↳ Estadio II	8 (26,7%)	41 (38%)	
↳ Estadio III	19 (63,3%)	30 (27,8%)	

<b>Variables</b>	<b>sí (n = 30)</b>	<b>no (n = 108)</b>	<b>Valor p</b>
Abordaje			0,706
↳ Abierta	13 (43,3%)	53 (47,2%)	
↳ Laparoscópica	17 (56,7%)	57 (52,8%)	
Cirugía urgente/programada			0,329
↳ Urgente	1 (3,3%)	1 (0,9%)	
↳ Programada	29 (96,7%)	107 (99,1%)	
Nº ganglios resecaados	23 ± 14	20 ± 12	0,113
Quimioterapia adyuvante	22 (73,3%)	50 (46,3%)	0,009
Invasión vascular	9 (30%)	18 (16,7%)	0,103

Las variables cuantitativas se expresan como media, desviación típica y rango.

Las variables cualitativas como frecuencia absoluta y porcentaje.

\* sistema TNM del AJCC/UICC<sup>20</sup>

### 5.3.2 Análisis multivariante de la variable principal y los factores pronósticos del CCR respecto de la variable recidiva.

El análisis multivariable reveló que las variables *Edad* (OR 1,05, IC 95%: 0,99-1,10; p=0,050), *Estadio tumoral* (OR 0,213, IC 95% 0,082-0,556; p=0,002), *Localización tumoral* (OR 2,88, IC 95%:1,16-7,14; p=0,022) y *Abuso de alcohol* (OR 0,321, IC 95%: 0,10-0,975; p=0,045) tuvieron un efecto independiente sobre la tasa de recidiva. En cambio, las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas para las variables *Infección órgano/espacio* (OR 1,97, IC 95%: 0,55-7,09; p=0,269) e *Infección intraabdominal* (OR 1,84, IC 95%: 0,41-8,27; p=0,424). (tabla 5.15)

**Tabla 5.15 / Análisis multivariante de la variable principal y los factores pronósticos del CCR analizados sobre la variable recidiva**

<b>Variables</b>	<b>Análisis multivariante</b>	
	<b>OR (95% IC)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Edad (años)</b>	1,05 (1,00-1,10)	0,05
<b>Género</b>	1,77 (0,64-4,88)	0,268
<b>Abuso alcohol</b>	0,321 (0,10-0,975)	0,045
<b>Localización tumor (colon)</b>	2,88 (1,16-7,14)	0,022
<b>Estadio Tumoral (estadio III)</b>	0,21 (0,08-0,56)	0,002
<b>Adyuvancia</b>	0,37 (0,13-1,07)	0,067
<b>Invasión vascular</b>	1,35 (0,52-3,52)	0,531
<b>Infección órgano/espacio</b>	1,97 (0,55-7,09)	0,269
<b>Infección intraabdominal</b>	1,84 (0,41-8,27)	0,424

## 5.4

# Tablas de vida y de supervivencia

## 5.4.1 Infección del Sitio Quirúrgico

### 5.4.1.1 Supervivencia global

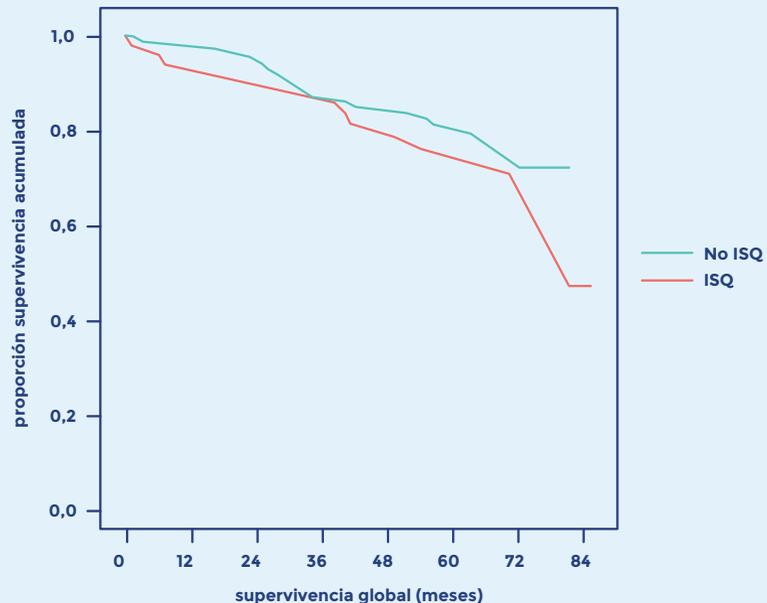
No se observó peor supervivencia global en los pacientes que presentaron ISQ respecto a los que no la presentaron. (tabla 5.16, 5.17)

#### 5.16 Supervivencia global estimada para paciente con y sin ISQ

Supervivencia (meses)		
	Media (IC 95%)	Log-Rank (Mantel-Cox)
Con ISQ	70 (63-77)	p = 0,502
Sin ISQ	71 (67-75)	

#### 5.17 Análisis Kaplan-Meier de la supervivencia global con y sin ISQ

Seguimiento postoperatorio (meses)					
	12	24	36	48	60
Con ISQ	48 (94%)	46 (90%)	43 (88%)	33 (81%)	23 (76%)
Sin ISQ	86 (99%)	83 (95%)	76 (87%)	74 (85%)	52 (81%)



### 5.4.1.2. Supervivencia libre de enfermedad

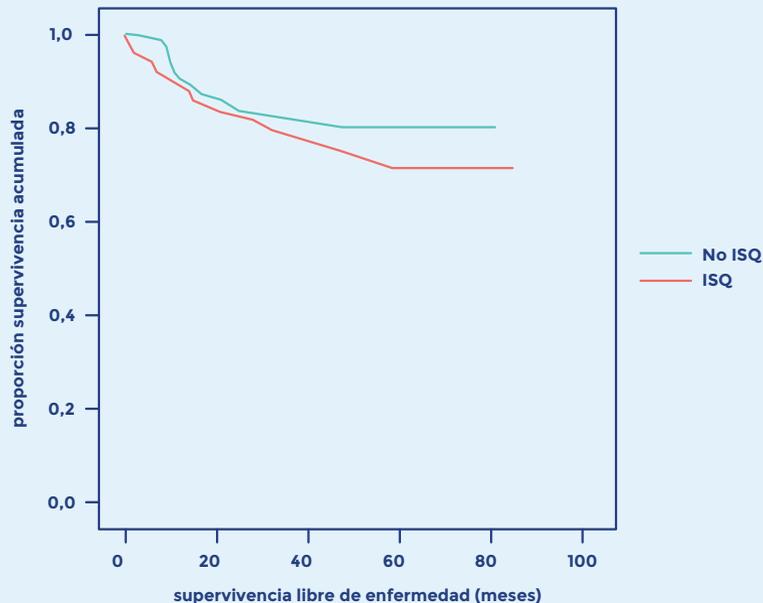
No se observó peor supervivencia libre de enfermedad en los pacientes que presentaron ISQ con respecto a los que no la presentaron. (tabla 5.18, 5.19)

#### 5.18 Supervivencia libre de enfermedad estimada para paciente con y sin ISQ

Supervivencia libre de enfermedad (meses)		
	Media (IC 95%)	Log-Rank (Mantel-Cox)
Con ISQ	68 (59-76)	p = 0,334
Sin ISQ	69 (63-74)	

#### 5.19 Análisis Kaplan-Meier de la supervivencia libre de enfermedad con y sin ISQ

Seguimiento postoperatorio (meses)					
	12	24	36	48	60
Con ISQ	44 (90%)	41 (84%)	38 (80%)	30 (77%)	19 (71%)
Sin ISQ	79 (92%)	73 (86%)	69 (82%)	67 (81%)	48 (80%)



## 5.4.2 Infección de la herida quirúrgica

### 5.4.2.1 Supervivencia global

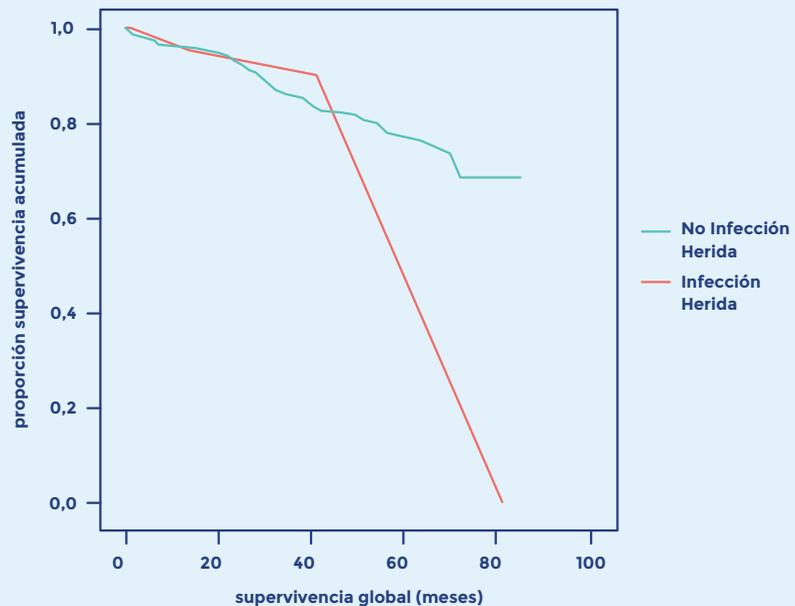
No se observó peor supervivencia global en los pacientes que presentaron Infección de la herida quirúrgica con respecto a los que no presentaron dicha complicación. (tabla 5.20, 5.21)

#### 5.20 Supervivencia global estimada para paciente con y sin Infección de herida quirúrgica

Supervivencia (meses)		
	Media (IC 95%)	Log-Rank (Mantel-Cox)
con Infección herida	76 (67-84)	p = 0,305
sin Infección herida	72 (67-76)	

#### 5.21 Análisis Kaplan-Meier de la supervivencia global con y sin Infección de herida quirúrgica

Seguimiento postoperatorio (meses)					
	12	24	36	48	60
con Infección herida	21 (100%)	20 (95%)	19 (95%)	16 (90%)	12 (90%)
sin Infección herida	113 (97%)	109 (93%)	100 (86%)	91 (83%)	63 (78%)



### 5.4.2.2. Supervivencia libre de enfermedad

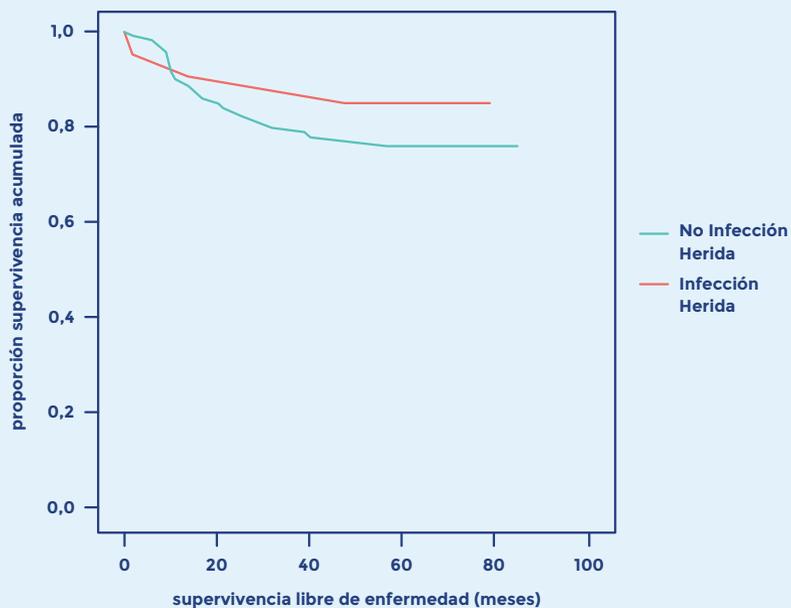
No se observó peor supervivencia libre de enfermedad en los pacientes que sufrieron Infección de la herida quirúrgica con respecto a los que no la presentaron. (tabla 5.22, 5.23)

#### 5.22 Supervivencia libre de enfermedad estimada para paciente con y sin Infección de herida quirúrgica

Supervivencia libre de enfermedad (meses)		
	Media (IC 95%)	Log-Rank (Mantel-Cox)
con Infección herida	70 (61-80)	p = 0,369
sin Infección herida	69 (64-75)	

#### 5.23 Análisis Kaplan-Meier de la supervivencia libre de enfermedad con y sin Infección de herida quirúrgica

Seguimiento postoperatorio (meses)					
	12	24	36	48	60
con Infección herida	20 (95%)	19 (90%)	18 (90%)	16 (90%)	11 (84%)
sin Infección herida	103 (90%)	95 (84%)	89 (80%)	81 (78%)	56 (76%)



## 5.4.3 Infección órgano/espacio (Fuga anastomótica + Infección intraabdominal)

### 5.4.3.1 Supervivencia global

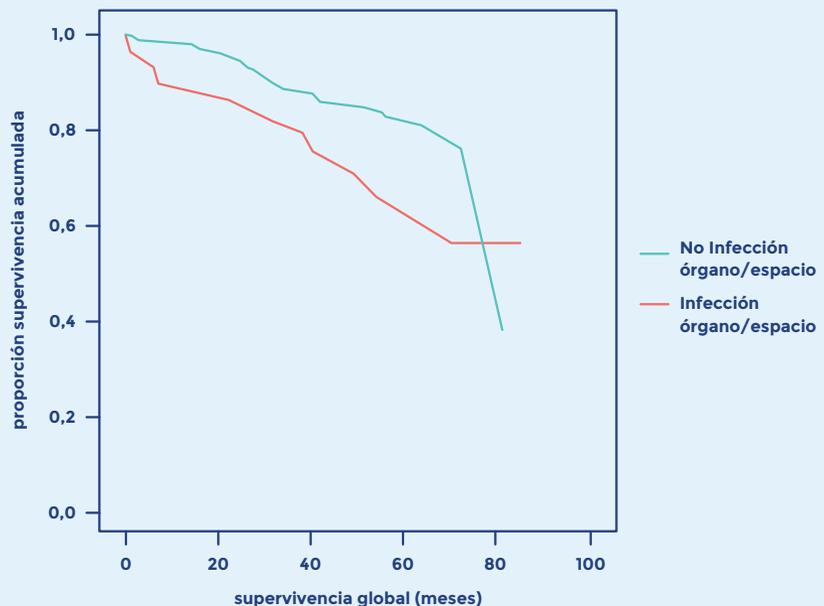
Los pacientes con Infección órgano/espacio no mostraron peor supervivencia global que aquellos que no la presentaron. (tabla 5.24, 5.25)

#### 5.24 Supervivencia global estimada para paciente con y sin Infección órgano/espacio

Supervivencia (meses)		
	Media (IC 95%)	Log-Rank (Mantel-Cox)
con Infección órgano/espacio	65 (54-75)	p = 0,076
sin Infección órgano/espacio	72 (68-76)	

#### 5.25 Análisis Kaplan-Meier de la supervivencia global con y sin Infección órgano/espacio

Seguimiento postoperatorio (meses)					
	12	24	36	48	60
con Infección órgano/espacio	27 (90%)	26 (87%)	24 (83%)	17 (76%)	11 (65%)
sin Infección órgano/espacio	107 (99%)	103 (95%)	95 (89%)	90 (86%)	64 (83%)



### 5.4.3.2 Supervivencia libre de enfermedad

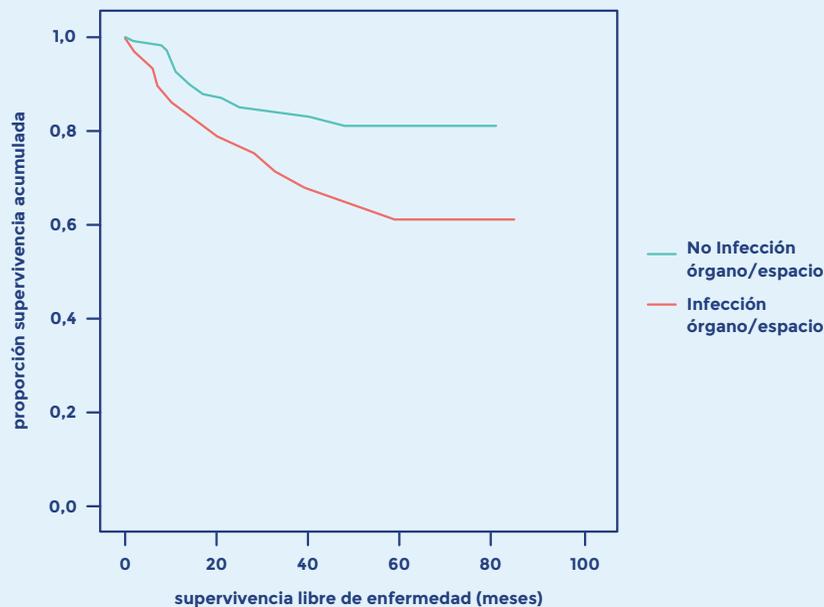
Los pacientes que sufrieron una Infección órgano/espacio mostraron una peor supervivencia libre de enfermedad con diferencias estadísticamente significativas. (tabla 5.26, 5.27)

#### 5.26 Supervivencia libre de enfermedad estimada para paciente con y sin Infección órgano/espacio

Supervivencia libre de enfermedad (meses)		
	Media (IC 95%)	Log-Rank (Mantel-Cox)
con Infección órgano/espacio	62 (50-74)	p = 0,044
sin Infección órgano/espacio	69 (65-74)	

#### 5.27 Análisis Kaplan-Meier de la supervivencia libre de enfermedad con y sin Infección órgano/espacio

Seguimiento postoperatorio (meses)					
	12	24	36	48	60
con Infección órgano/espacio	24 (86%)	22 (79%)	20 (72%)	14 (68%)	8 (62%)
sin Infección órgano/espacio	99 (93%)	92 (87%)	87 (84%)	83 (83%)	59 (81%)



## 5.4.4 Fuga anastomática

### 5.4.4.1 Supervivencia global

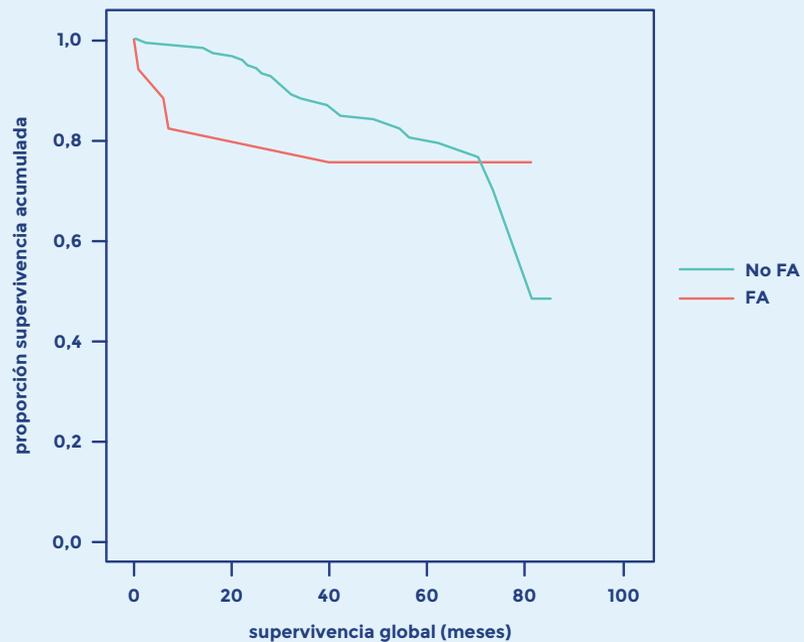
Los pacientes con FA no mostraron peor supervivencia libre de enfermedad con respecto a los que no la presentaron. (tabla 5.28, 5.29)

#### 5.28 Supervivencia global estimada para paciente con y sin Fuga anastomática

Supervivencia (meses)		
	Media (IC 95%)	Log-Rank (Mantel-Cox)
con FA	65 (50-79)	p = 0,623
sin FA	72 (69-77)	

#### 5.29 Análisis Kaplan-Meier de la supervivencia global con y sin Fuga anastomática

Seguimiento postoperatorio (meses)					
	12	24	36	48	60
con FA	14 (82%)	14 (82%)	14 (82%)	8 (75%)	5 (75%)
sin FA	120 (99%)	115 (95%)	105 (88%)	99 (85%)	70 (80%)



#### 5.4.4.2 Supervivencia libre de enfermedad

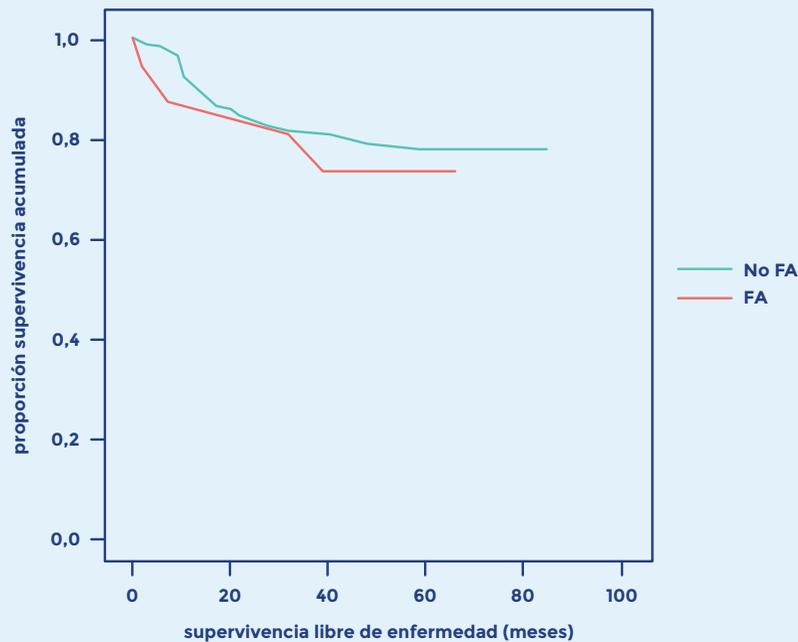
No se observó peor supervivencia libre de enfermedad en los pacientes que sufrieron una FA con respecto a los que no la presentaron. (tabla 5.30, 5.31)

##### 5.30 Supervivencia libre de enfermedad estimada para paciente con y sin Fuga anastomótica

Supervivencia (meses)		
	Media (IC 95%)	Log-Rank (Mantel-Cox)
con FA	54 (43-64)	p = 0,590
sin FA	71 (66-76)	

##### 5.31 Análisis Kaplan-Meier de la supervivencia libre de enfermedad con y sin Fuga anastomótica

Seguimiento postoperatorio (meses)					
	12	24	36	48	60
con FA	13 (88%)	13 (88%)	12 (81%)	6 (72%)	3 (72%)
sin FA	110 (92%)	101 (85%)	95 (82%)	91 (81%)	64 (78%)



## 5.4.5 Infección intraabdominal

### 5.4.5.1 Supervivencia global

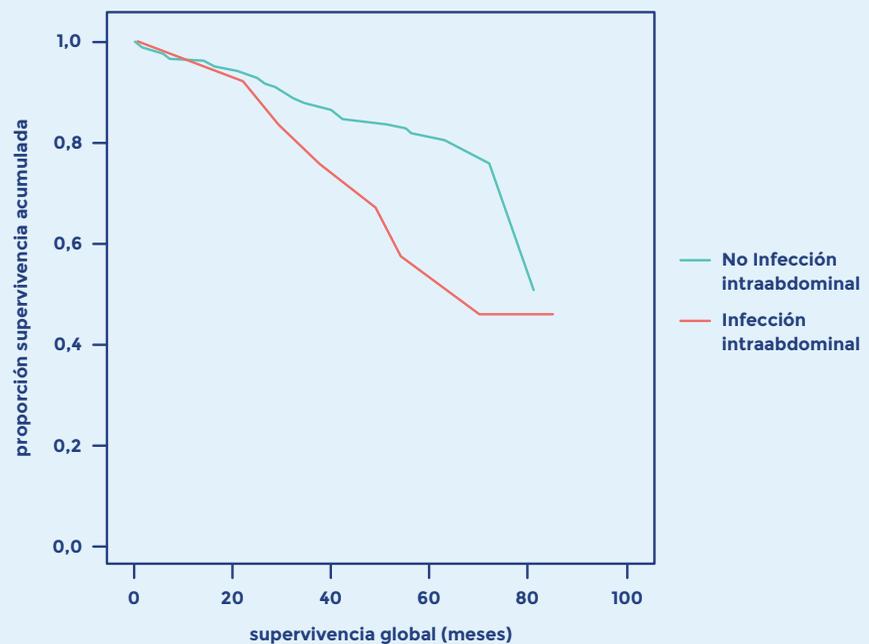
Los pacientes que sufrieron una Infección intraabdominal mostraron peor supervivencia global con diferencias muy próximas a la significación estadística. (tabla 5.32, 5.33)

#### 5.32 Supervivencia global estimada para paciente con y sin Infección intraabdominal

Supervivencia (meses)		
	Media (IC 95%)	Log-Rank (Mantel-Cox)
con Infección intraabdominal	64 (51-77)	p = 0,059
sin Infección intraabdominal	71 (67-75)	

#### 5.33 Análisis Kaplan-Meier de la supervivencia global con y sin Infección intraabdominal

Seguimiento postoperatorio (meses)					
	12	24	36	48	60
con Infección intraabdominal	13 (100%)	12 (92%)	10 (84%)	9 (76%)	6 (58%)
sin Infección intraabdominal	121 (97%)	117 (94%)	109 (88%)	98 (85%)	69 (82%)



### 5.4.5.2 Supervivencia libre de enfermedad

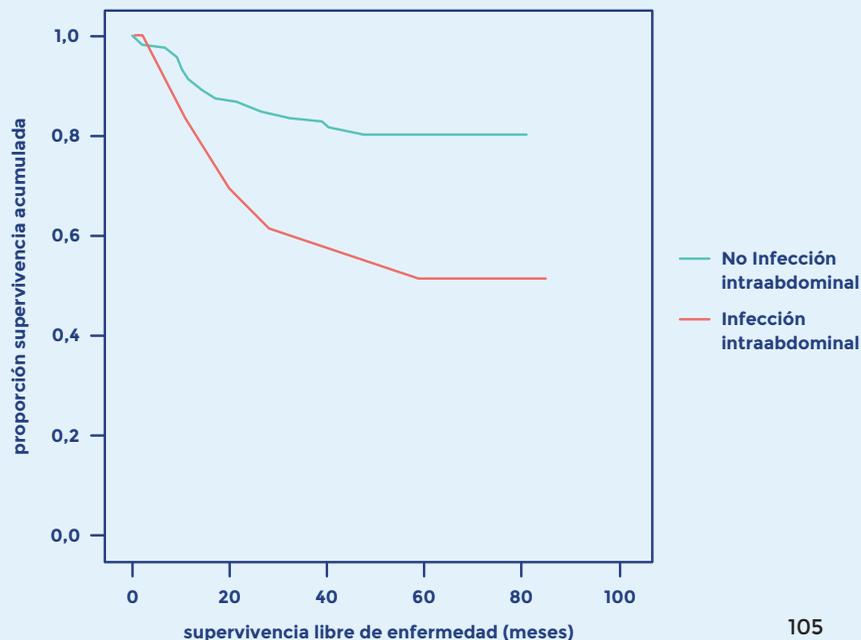
Los pacientes que desarrollaron una Infección intraabdominal mostraron peor supervivencia libre de enfermedad con respecto a los que no la presentaron. (tabla 5.34, 5.35)

#### 5.34 Supervivencia libre de enfermedad estimada para paciente con y sin Infección intraabdominal

	Media (IC 95%)	Log-Rank (Mantel-Cox)
con Infección intraabdominal	56 (38-74)	p = 0,026
sin Infección intraabdominal	68 (64-73)	

#### 5.35 Análisis Kaplan-Meier de la supervivencia libre de enfermedad con y sin Infección intraabdominal.

	Seguimiento postoperatorio (meses)				
	12	24	36	48	60
con Infección intraabdominal	11 (85%)	9 (69%)	8 (62%)	8 (62%)	5 (53%)
sin Infección intraabdominal	112 (92%)	105 (87%)	99 (84%)	89 (82%)	62 (80%)





BLOQUE 6

# Discusión

---



## 6.1

# Acerca de la relación del sistema inmune sobre la carcinogénesis del cáncer colorrectal

El CCR es un problema de salud de primer orden al tratarse del tumor maligno de mayor incidencia en los países desarrollados considerando ambos sexos, con más de un millón de casos diagnosticados al año. Su elevada morbimortalidad la convierten en la primera causa de muerte por cáncer en ambos sexos en países desarrollados y la segunda causa de muerte por cáncer en España, después del cáncer de pulmón en hombres y del cáncer de mama en mujeres<sup>234</sup>. La mortalidad en España muestra una tendencia temporal ascendente, con un incremento medio del 2,6% anual sin modificaciones desde 1975 en hombres y mucho menor, del 0,8% anual, en mujeres. Actualmente es responsable aproximadamente de un 12% de las muertes por cáncer en varones y un 15% en mujeres<sup>119, 235, 236</sup>.

El principal factor determinante de supervivencia en los pacientes en los que es posible realizar una cirugía con intención curativa es la recurrencia tumoral, local y a distancia, que en conjunto oscila entre un 30 y un 40%. A los ya conocidos factores relacionados con la recidiva tumoral, como son la afectación ganglionar, las características anatomopatológicas del tumor primario o la administración de tratamiento adyuvante, es bien conocido que el estado y la respuesta del **sistema inmune** pueden ser considerados como factor pronóstico en si mismo debido a su participación fundamental en el proceso de la carcinogénesis<sup>63, 174</sup>. La EII, la edad avanzada, la transfusión de hemoderivados en el perioperatorio o el estado nutricional, entre otros, **influyen sobre los tumores y su pronóstico** a través de la **alteración del normal funcionamiento del sistema inmune**. Ya sea por estimulación crónica o exagerada del sistema inmunitario del huésped o por ineficacia del mismo, **se genera un ambiente favorable para el desarrollo, crecimiento y diseminación tumoral**<sup>175-179</sup>.

La calidad de la cirugía va a jugar un papel muy importante no sólo por reseca completamente la enfermedad. Una correcta técnica quirúrgica, una preparación adecuada del paciente y el ambiente en el que se desarrollará la cirugía y un estrecho seguimiento postoperatorio permitirán minimizar el desarrollo de una ISQ.

La ISQ se ha mostrado como una de las complicaciones más importantes y frecuentes en la cirugía del CCR, y asociada a una considerable morbilidad y mortalidad. En los últimos años, la mejora en la incidencia de ISQ es uno de los principales

objetivos de las administraciones sanitarias tras haberse demostrado su relación directa con un elevado gasto sanitario a causa de un mayor consumo de recursos y un aumento en la estancia hospitalaria.

La incidencia de ISQ es extremadamente variable en la literatura, llegando a valores que rondan entre el 3% y el 30%. Esta variabilidad es consecuencia principalmente de la ausencia de una definición única de ISQ y, sobre todo, de FA. A pesar de las numerosas publicaciones hasta la fecha sobre los efectos de la infección sobre el pronóstico oncológico, podríamos decir que casi la totalidad de ellos se centran en analizar únicamente un tipo muy específico de ISQ como es la FA, además de establecer su propio criterio para el diagnóstico y la definición de dicha complicación. Esto dificulta la comparación de los trabajos y explica el por qué de los resultados tan dispares que podemos encontrar en la literatura. Por todo ello, para el diseño del estudio, decidimos adoptar el concepto de Infección del Sitio Quirúrgico revisado en 1992 por la Surgical Infection Task Force. Consideramos como ISQ a las infecciones tanto de herida quirúrgica como intraabdominales relacionadas con el procedimiento operatorio<sup>8</sup>. Debido al grado de subjetividad que se podría introducir a la hora de juzgar una herida como infectada o no infectada y superficial o profunda, concluimos en agrupar en una sola categoría todas las infecciones de herida quirúrgica. Por otra parte, con el objeto de hacer comparables nuestros resultados a los publicados por otros grupos, en relación a los pacientes que habían sufrido una Infección órgano/espacio se decidió también analizar por separado aquellos que presentaron una fuga anastomótica y los que desarrollaron una infección intraabdominal no relacionada con fuga anastomótica.

De igual manera que con el concepto de ISQ, la FA no posee una definición única. Una simple revisión de la literatura médica muestra una amplia variedad de términos, obtenidos a partir de la consideración de diferentes aspectos como son la repercusión clínica que produce, el manejo que precisa o el modo en que se presenta, encontrando términos tales como dehiscencia, absceso perianastomótico, fístula, fuga mayor o menor y fuga clínica, subclínica o radiológica, entre otros. Hasta el momento, se han reportado 17 términos y 29 definiciones diferentes para la FA de colon<sup>237</sup>. Ésto genera confusión y dificulta enormemente las comparaciones sobre incidencia, métodos diagnósticos y tratamiento de esta complicación entre las diferentes publicaciones.

En nuestro Servicio, el equipo de Cirugía Coloproctológica se basa para diagnosticar una FA en diferentes aspectos clínicos, analíticos y radiológicos. La sospecha inicial viene dada por una clínica y parámetros analíticos compatibles con infección (irritación peritoneal, fiebre >38°C, taquicardia, leucocitosis >10.000/ $\mu$ l), o por la emisión de gas, pus o heces por los drenajes, incisión quirúrgica o ano. Y posteriormente es confirmada radiológicamente por la presencia de una colección abscesificada próxima a la anastomosis o la extravasación de contraste a través de la misma. Consideramos que esta forma de diagnóstico permite la detección de la

mayoría de casos, si bien puede llegar a infradiagnosticar aquellas fugas que no presentan repercusión clínica ni analítica, denominadas fugas “radiológicas” o “silentes”. Sin embargo, este tipo de fugas creemos que son bastante infrecuentes aunque no se disponga de datos reales que lo confirmen. Además, no tienen aparente repercusión sobre el paciente y por tanto, no inducen una respuesta inmune significativa.

La infección postoperatoria órgano/espacio ha cobrado gran relevancia al relacionarse con un peor pronóstico oncológico tras cirugía con intención curativa por enfermedad neoplásica. A raíz de estas publicaciones, se han propuesto diferentes hipótesis que permitan explicar los posibles mecanismos responsables de la asociación entre infección y recurrencia. Con esta premisa, decidimos diseñar un estudio que intentara demostrar que, si la infección órgano/espacio postoperatoria tenía un impacto negativo sobre el pronóstico oncológico, ésta hipótesis debía cumplirse también en caso de sufrir una Infección del Sitio Quirúrgico tras cirugía abdominal oncológica.

La inflamación parece ser uno de los procesos más importantes involucrados en la recurrencia tumoral asociada a la infección postquirúrgica. Esta teoría fue observada en un modelo experimental combinado de cáncer de colon e infección órgano/espacio, cuyos resultados mostraron que la infección postoperatoria inducía una mayor recurrencia tumoral además de asociarse a una mayor angiogénesis y expresión de VEGF<sup>178</sup>. Es bien conocido que la angiogénesis juega un papel fundamental en el proceso de carcinogénesis y que uno de los principales inductores de la angiogénesis es la respuesta inflamatoria a la agresión quirúrgica, y ésta se incrementa en presencia de una infección peritoneal. Aunque la activación de la angiogénesis durante el postoperatorio debe ser considerada como parte del proceso de curación de las heridas, una respuesta amplificadas y perpetuada podría contribuir a la carcinogénesis y la progresión tumoral mediante el suministro de diferentes moléculas al microentorno tumoral que facilitan la angiogénesis, invasión y metástasis. Se crea así un ambiente en el que células tumorales viables residuales presentes en el lecho quirúrgico, torrente circulatorio o micrometástasis ocultas puedan sobrevivir y progresar para producir recurrencia local o a distancia<sup>67, 179, 215, 217, 218, 224-226</sup>.

Además de la actuación del sistema inmune, existen otros posibles mecanismos que pueden favorecer la recurrencia tumoral tras la infección postoperatoria y es que trabajos recientes han observado la presencia de células tumores exfoliadas intraluminales así como en la línea de sutura de la anastomosis. Esto induce a pensar que cuando se produce una FA, se genera una entrada para que estas células viables puedan implantarse en la superficie extraluminal, lo que supone un mayor riesgo para la recidiva local de la enfermedad<sup>219-221</sup>. Asimismo, varios modelos experimentales han demostrado que las superficies de la cavidad abdominal afectadas por la cirugía o la inflamación son zonas de adherencia preferenciales para las células de CCR<sup>222, 223</sup>.

Todas estas teorías, aunque no confirmadas, explican de forma general cuales podrían ser los mecanismos por los que la infección postoperatoria generaría una

peor pronóstico oncológico. Por tanto, debería poder extrapolarse a cirugías en otras localizaciones, y a otras infecciones y no solo reducirse a la infección abdominal por CCR. En este sentido, se ha observado un peor pronóstico oncológico cuando la infección peritoneal ocurre tras la resección de metástasis hepáticas<sup>238-241</sup>, hepatocarcinoma<sup>242</sup>, colangiocarcinoma intrahepático<sup>243</sup> y cirugía esofágica<sup>244</sup>. Y también tras el desarrollo de otras complicaciones infecciosas<sup>238</sup> y no infecciosas<sup>245, 246</sup> después de diferentes intervenciones por cáncer gastrointestinal.

## 6.2

### **Acerca del efecto de la infección del Sitio Quirúrgico sobre el pronóstico oncológico en el cáncer colorrectal.**

---

Ningún estudio hasta la fecha analiza en conjunto la ISQ como factor de riesgo independiente de mal pronóstico oncológico tras cirugía del CCR. La inclusión de pacientes con ISQ secundaria a un absceso intraabdominal ya sea secundario o no a una FA permite que, a pesar de no incluir los que sufrieron una infección de la herida quirúrgica, sus resultados puedan ser comparados a los obtenidos en nuestro trabajo<sup>247, 248</sup>. En este sentido, Varty y col.<sup>247</sup> revisaron retrospectivamente a 393 casos de cáncer de recto y cáncer localizado en colon izquierdo con un seguimiento medio de 84 meses. No encontraron diferencias en la recurrencia y la supervivencia en los casos con infección órgano/espacio. De igual manera, Eberhardt<sup>248</sup> tampoco observó relación tras analizar una cohorte de pacientes intervenidos de colon. Sin embargo, y a diferencia de las observaciones de Varty, si observó un peor pronóstico en cuanto a recurrencia y supervivencia global y específica en cáncer de recto. No obstante, la inclusión de pacientes con estadio IV, la elevada tasa de recidiva local (11%) y una mortalidad en el primer año del 14,5% para aquellos que sufrieron una FA frente al 5,2% de los que no la presentaron, pueden tener una gran relevancia en los resultados obtenidos.

Si consideramos los trabajos que analizan únicamente la FA como causa de ISQ, el número de publicaciones es mucho mayor y los resultados muy diversos. Por un lado, encontramos estudios que no muestran relación de la infección postquirúrgica con un peor pronóstico oncológico. Karanjia y col.<sup>249</sup> observaron que la FA no mostraba tener un efecto negativo sobre la incidencia de recidivas locales ni

tampoco sobre la supervivencia global y libre de enfermedad a 5 años, respectivamente. Esto datos han sido apoyados posteriormente por otras series con un importante número de pacientes<sup>250-253</sup>. Kressner<sup>254</sup> en 2002 que, de forma similar a nuestro estudio, analizó no solo la infección órgano/espacio sino la infección de la herida perineal tras amputación abdominoperineal, observó una asociación significativa entre la infección de periné y la tasa de recurrencias locales. Sin embargo, no encontró asociación entre infección órgano/espacio y recurrencia tumoral. No obstante, estos trabajos se centran únicamente en resecciones por cáncer de recto. Además, sus periodos de reclutamiento son quizás excesivamente largos: desde los 14 años en la serie de Karanjia<sup>249</sup>, los 19 años del trabajo de Smith<sup>255</sup> o los 20 años del estudio de Kressner<sup>254</sup>. Tener un periodo de reclutamiento tan largo puede influir en los resultados y más si hablamos de una cirugía que ha evolucionado de manera importante en los últimos 20 años. En el aspecto quirúrgico, se ha demostrado el efecto de la excisión total del mesorrecto sobre el pronóstico oncológico y se ha mejorado la calidad de la cirugía, repercutiendo en una estadificación postoperatoria de la enfermedad más adecuada. Además, se han desarrollado nuevas estrategias quimioterápicas y radioterápicas a lo largo del periodo de reclutamiento. Todo ello puede influir en los resultados y conclusiones hallados.

No obstante, encontramos un mayor número de publicaciones a favor de un efecto negativo de la FA sobre la tasa de recidiva de la enfermedad. A diferencia de los trabajos comentados previamente, éstos son en general más recientes e incluyen a enfermos con CCR de cualquier localización. En un estudio prospectivo canadiense sobre 1.722 pacientes intervenidos de forma consecutiva de cáncer de colon y recto se observó una supervivencia global a los 5 años tras FA del 45% en comparación con un 64% en aquellos en los que no ocurrió esta complicación<sup>215</sup>. Además, la FA presentó una asociación independiente negativa con la supervivencia relacionada con el cáncer. Más recientemente, Ptok y col.<sup>256</sup> en una serie de 1.741 pacientes intervenidos por cáncer de recto encontraron un porcentaje de recurrencia local a los 5 años mayor y una supervivencia libre de enfermedad menor tras una FA que precisó tratamiento quirúrgico. Estos datos han sido posteriormente confirmados en un metaanálisis publicado en 2011 que incluyó 21.902 pacientes en 21 estudios<sup>257</sup>. Los autores encontraron que la FA tenía un impacto negativo estadísticamente significativo en las tasas de recidiva local tras resección del cáncer rectal y se asociaba a una reducción significativa de la supervivencia a largo plazo. Además, se observó un mayor número de metástasis tras FA aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. En cambio, Krarup y col. en una cohorte nacional danesa con 9.333 pacientes publicado en 2014<sup>258</sup> si observaron una mayor tasa de metástasis aunque, por contra, no observaron influencia en la recidiva local.

En 2016, Lu y col.<sup>259</sup> publicaron un nuevo metaanálisis incluyendo 11 estudios con 13.655 pacientes. Respecto al metaanálisis de Mirnezami y col.<sup>257</sup>, se excluyeron 12 publicaciones cuyo periodo de estudio se encontraba previo a la implantación de

la Excisión Total del Mesorrecto (TME) con el objeto de evitar un posible factor de confusión debido a la asociación de TME con mayores tasas de FA. Sin embargo, los resultados obtenidos fueron similares a los de Mirnezami y col.<sup>257</sup> encontrando que la FA se asocia a tasas de recidiva local mayores y a una peor supervivencia a largo plazo.

Por otro lado, en 2011, Katoh y col.<sup>260</sup> realizaron un interesante trabajo con 207 pacientes con estadio II de CCR. Observaron que la FA se asociaba a un mayor riesgo de metástasis y peor supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo, en contra de las guías de tratamiento oncológico de no recomendar quimioterapia adyuvante para los CCR en estadio II<sup>128, 129</sup>, excepto los considerados de alto riesgo, hasta un 87% de los participantes recibió quimioterapia adyuvante. En 2018, Sánchez-Velazquez y col.<sup>261</sup> analizaron no solo la influencia de la FA sino también de los abscesos intrabdominales en el estadio II de la enfermedad. A diferencia del trabajo de Katoh<sup>260</sup>, solo recibieron quimioterapia un 12,4%, en concordancia con las recomendaciones de práctica clínica. Observaron que la infección postoperatoria órgano/espacio fue un predictor negativo de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia específica por cáncer.

Los resultados de estas series concuerdan con los obtenidos en publicaciones que analizan el efecto de la ISQ en otras localizaciones. La ISQ ha mostrado tener una influencia negativa en el pronóstico oncológico tras cirugía de la vía biliar extrahepática por neoplasia maligna, en cáncer gástrico o cáncer de pulmón<sup>262, 263</sup>.

En nuestro estudio, en el análisis univariante se observó un mayor porcentaje de recidivas tras una Infección del Sitio Quirúrgico aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas (25,5% vs. 19,5%,  $p = 0,413$ ). Analizados de forma independiente los diferentes tipos de infección estudiados, el análisis univariante de la infección órgano/espacio también demostró una mayor tasa de recurrencias no significativas (33,3% vs. 18,5%,  $p = 0,082$ ). Sin embargo, considerando solo la **infección intraabdominal**, sí se observaron diferencias (46,2% vs. 19,2%,  $p = 0,025$ ). Cabe reseñar, como excepción, a los pacientes con infección de herida, donde se observó una mayor tasa de recidivas y una peor supervivencia cuando no presentaron infección, probablemente explicada por una mayor presencia significativa de estadio II y III (76,1% en grupo sin infección vs. 42,8% en grupo con infección,  $p = 0,008$ ). Sin embargo, el análisis multivariante no pudo confirmar las diferencias observadas en el análisis univariante. Aunque a partir de estos datos no podemos concluir que la ISQ a nivel global, así como los diferentes tipos analizados, fueran un factor de riesgo independiente de recidivas tras cirugía del CCR con intención curativa, el resultado del análisis multivariante podría estar en parte sesgado. Y es que el resultado obtenido podría deberse al hecho de haber incluido un número elevado de variables en su análisis, para lo que haría falta un tamaño muestral algo mayor. Sin embargo, también puede reflejar simplemente que la ISQ sea un factor coadyuvante, en lugar de independiente, para el peor pronóstico oncológico.

Por otra parte, la supervivencia global observada en los pacientes que presentaron algún tipo de **ISQ** no se vio empeorada de forma significativa con respecto a

los que no presentaron ISQ (70 meses, rango 63-77 vs. 71 meses, rango 67-75  $p = 0,502$ ). El análisis de los diferentes tipos de ISQ demostró una peor supervivencia global tanto en el caso de **infección órgano/espacio** (65 meses, rango 54-75 vs. 72 meses, rango 68-76,  $p = 0,076$ ) como en el de **infección intraabdominal** (64 meses, rango 51-77 vs. 71 meses, rango 67-75,  $p = 0,059$ ), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Además, se observó una menor supervivencia libre de enfermedad tras infección órgano/espacio (62 meses, rango 50-74 vs. 69 meses, rango 65-74,  $p = 0,044$ ) e infección intraabdominal (56 meses, rango 38-74 vs. 68 meses, rango 64-73,  $p = 0,026$ ).

Se ha sugerido que el riesgo de recurrencia tumoral se encuentra relacionado proporcionalmente con la severidad de la infección postquirúrgica<sup>264</sup>. Ésta hipótesis, observada por Markar y col.<sup>244</sup> podría explicar por qué en nuestro trabajo, la infección órgano/espacio y sobre todo, la infección intraabdominal mostraron una mayor tasa de recidiva tumoral y una supervivencia libre de enfermedad menor. Creemos que el hecho de sufrir una Infección del Sitio Quirúrgico no es suficiente para tener un efecto sobre el pronóstico oncológico sino que debe inducir una importante respuesta inflamatoria, que es, en definitiva, el proceso que se encuentra involucrado en la carcinogénesis como ya se ha comentado anteriormente. La infección de la herida quirúrgica, en general, solo genera una reacción inflamatoria local y suele resolverse con un drenaje de la misma, motivo por el cual, en nuestros resultados, no se observa una relación de la infección de la herida con un peor pronóstico oncológico. Sin embargo, esta hipótesis parece no cumplirse en caso de FA. No obstante, en nuestra cohorte incluimos en este grupo tanto a pacientes que sufrieron una FA que requirió reintervención así como a los que solo requirieron drenaje percutáneo o antibioterapia, que inducen una respuesta inflamatoria mucho menor y que podría justificar los resultados obtenidos. Creemos que un tamaño muestral mayor permitiría estratificar los grupos de estudio por severidad y podrían observarse diferencias significativas en los casos de FA grave.

Como ya se ha comentado, el estadio tumoral es uno de los factores pronósticos más importantes en el CCR. A pesar de que nuestra cohorte fue obtenida de forma consecutiva durante el periodo de reclutamiento establecido, podemos observar que la distribución por estadio tumoral de los pacientes con ISQ difiere de forma significativa, encontrando un porcentaje mayor de estadios I que entre los que no sufrieron ningún tipo de infección (45,1% vs. 19,5%,  $p = 0,001$ ). Este hecho, a priori, indicaría un menor riesgo de recidiva. Sin embargo, la tasa de recidivas fue mayor, lo que nos refuerza aun más la idea del impacto negativo de la infección postquirúrgica sobre el pronóstico oncológico. Esta desigualdad en la proporción de estadio I se repite también en los que presentaron infección de herida quirúrgica (57,1% vs. 23,9%,  $p = 0,008$ ) y FA (52,9% vs. 25,6%,  $p = 0,067$ ). Sin embargo, es importante reseñar que en el grupo de infección intraabdominal, el porcentaje de estadio III era mayor que los que no presentaron tal complicación (69,2% vs. 33%,  $p = 0,028$ ) lo que podría suponer un factor de confusión.

## 6.3

# Posibles limitaciones de nuestro estudio

---

Es evidente que los pacientes que sufre una ISQ, especialmente aquellos con una mayor severidad y requieren una reintervención, prolongarán de forma significativa su estancia hospitalaria con la consiguiente repercusión en el comienzo de la quimioterapia. De esta manera, el retraso, la suspensión o la administración incompleta de quimioterapia adyuvante pueden actuar como un factor de confusión. Sería importante considerar para futuros estudios analizar mejor la influencia de la ISQ sobre la administración de quimioterapia adyuvante.

Con el tamaño muestral del que disponemos se podrían detectar diferencias estadísticamente significativas de algo más de un 20%. Sin embargo, con un test para contraste de hipótesis bilateral, con un nivel de confianza del 95% ( $1-\alpha$ ), y buscando un poder estadístico del 80% ( $1-\beta$ ), a la luz de los resultados obtenidos en cuanto a la tasa de recidiva en cada grupo de estudio, necesitaríamos 1059 pacientes en cada brazo para poder demostrar nuestra hipótesis. Por tanto, una de las posibles causas de sesgo de este trabajo es la de un poder estadístico insuficiente. Existe por ello la posibilidad de que aumentando el tamaño muestral podamos obtener la significación estadística del aumento de la recidiva tras ISQ. Esto estimula a diseñar estudios multicéntricos a tal fin.

Por otra parte, si bien los datos de ISQ se recolectaron de forma prospectiva, es posible que algunas manifestaciones menores (como pequeñas colecciones perianastomóticas que solo requieren antibióticos) o infecciones de herida de manifestación tardía y manejo ambulatorio hayan pasado inadvertidas. Esto puede ser particularmente cierto en el subconjunto de pacientes que tenían una resección anterior ultrabaja, la mayoría de los cuales tenían un estoma de protección.

Por último, a pesar de realizarse una selección de pacientes de forma consecutiva durante el periodo de reclutamiento, como se ha reseñado anteriormente, el grupo con ISQ, infección de herida e infección intraabdominal no mostraron ser homogéneos para algunas variables como el estadio tumoral y ésto podría explicar en cierta medida las posibles diferencias encontradas en cuanto a recurrencia y supervivencia global.

## 6.4

# Implicaciones de nuestro trabajo en la práctica clínica y la investigación

---

Aunque nuestro estudio no ha podido demostrar que la ISQ sea un factor de riesgo independiente de mal pronóstico oncológico probablemente por un poder estadístico insuficiente y difícil de alcanzar, si se vislumbra de forma clara que dicha relación existe, y esté probablemente influenciada por la severidad de la infección.

Este hecho reforzaría el valor pronóstico del cirujano en la cirugía del CCR y exige, todavía más si cabe, a que la morbilidad postoperatoria se mantenga dentro de los estándares de calidad exigidos. Los futuros esfuerzos en investigación se podrían centrar en la predicción, prevención y detección temprana de la ISQ en un esfuerzo por reducir el impacto clínico de ésta sobre el paciente.

Por otra parte, la influencia negativa de la ISQ sobre el pronóstico oncológico del CCR obligaría a considerar la indicación de tratamiento adyuvante en estos pacientes independientemente del estadio tumoral.

Finalmente, un conocimiento más profundo de los mecanismos implicados en esta asociación podría facilitar la elección de tratamientos dirigidos que permitieran disminuir el riesgo de recurrencia.

En resumen, en nuestra cohorte la presencia de ISQ mostró un mayor porcentaje de recidivas con respecto al grupo que no presentó infección a pesar de que los primeros incluían estadios tumorales significativamente inferiores. Si bien es cierto que este aumento de la recidiva no alcanzó significación estadística, las diferencias encontradas entre los dos grupos (con ISQ y sin ISQ) exigirían al menos mil pacientes en cada brazo para obtener el poder estadístico suficiente. El hecho de que la infección intraabdominal si fuera un factor asociado estadísticamente a la recidiva neoplásica en el análisis univariante (aunque no en el multivariante) y que la supervivencia global y libre de enfermedad fuera significativamente inferior tras una infección órgano/espacio y una infección intraabdominal nos orienta acerca de que la relación de la ISQ aún debe ser analizada en estudios más amplios para llegar a resultados concluyentes.



**BLOQUE 7**

# **Conclusiones**

---



- 01** Los pacientes que sufren una Infección del Sitio Quirúrgico presentan un mayor porcentaje de recidiva tras cirugía del cáncer colorrectal aun teniendo estadios de la enfermedad más bajos, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.
- 
- 02** Los pacientes que desarrollan una infección órgano/espacio tras cirugía del cáncer colorrectal muestran un tasa mayor de recidiva, pero no estadísticamente significativa.
- 
- 03** La infección intraabdominal se asocia a un aumento significativo de la recidiva en el análisis univariante, aunque no haya sido ratificada en el multivariante como factor independiente.
- 
- 04** La infección órgano/espacio y la infección intraabdominal disminuyen de forma significativa la supervivencia libre de enfermedad de pacientes intervenidos de cáncer colorrectal con intención curativa.
- 
- 05** La fuga anastomótica y la infección de la herida quirúrgica no se relacionan de forma independiente con un mayor riesgo de recidiva ni con una menor supervivencia global y libre de enfermedad.
- 
- 06** La infección postoperatoria en cirugía del cáncer colorrectal podría tener una clara influencia en la recurrencia de la enfermedad y la supervivencia y debe ser confirmada en estudios multicéntricos con mayor tamaño muestral.
-



# Bibliografía

---



- 1 National Nosocomial Infections Surveillance S. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *American journal of infection control*. 2004;32(8):470-85.
- 2 Vazquez-Aragon P, Lizan-Garcia M, Cascales-Sanchez P, Villar-Canovas MT, Garcia-Olmo D. Nosocomial infection and related risk factors in a general surgery service: a prospective study. *The Journal of infection*. 2003;46(1):17-22.
- 3 Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Nagawa H. Elective colon and rectal surgery differ in risk factors for wound infection: results of prospective surveillance. *Annals of surgery*. 2006;244(5):758-63.
- 4 Tang R, Chen HH, Wang YL, Changchien CR, Chen JS, Hsu KC, et al. Risk factors for surgical site infection after elective resection of the colon and rectum: a single-center prospective study of 2,809 consecutive patients. *Annals of surgery*. 2001;234(2):181-9.
- 5 Smith RL, Bohl JK, McElearney ST, Friel CM, Barclay MM, Sawyer RG, et al. Wound infection after elective colorectal resection. *Annals of surgery*. 2004;239(5):599-605; discussion -7.
- 6 Sawyer RG, Pruett TL. Wound infections. *The Surgical clinics of North America*. 1994;74(3):519-36.
- 7 Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG, et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med*. 1991;91(3B):152S-7S.
- 8 Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infection control and hospital epidemiology*. 1992;13(10):606-8.
- 9 Alves A, Panis Y, Trancart D, Regimbeau JM, Pocard M, Valleur P. Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analysis of 707 patients. *World journal of surgery*. 2002;26(4):499-502.
- 10 Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Nagawa H. Risk factors for anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer: results of prospective surveillance. *Journal of the American College of Surgeons*. 2006;202(3):439-44.
- 11 Leichtle SW, Mouawad NJ, Welch KB, Lampman RM, Cleary RK. Risk factors for anastomotic leakage after colectomy. *Diseases of the colon and rectum*. 2012;55(5):569-75.
- 12 Pommergaard HC, Gessler B, Burcharth J, Angenete E, Haglund E, Rosenberg J. Preoperative risk factors for anastomotic leakage after resection for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2014;16(9):662-71.
- 13 Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B, Ulrich A, et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery*. 2010;147(3):339-51.
- 14 Chambers WM, Mortensen NJ. Postoperative leakage and abscess formation after colorectal surgery. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2004;18(5):865-80.
- 15 Yeh CY, Changchien CR, Wang JY, Chen JS, Chen

- HH, Chiang JM, et al. Pelvic drainage and other risk factors for leakage after elective anterior resection in rectal cancer patients: a prospective study of 978 patients. *Annals of surgery*. 2005;241(1):9-13.
- 16** Peeters KC, Tollenaar RA, Marijnen CA, Klein Kranenbarg E, Steup WH, Wiggers T, et al. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *The British journal of surgery*. 2005;92(2):211-6.
- 17** Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999;20(4):250-78; quiz 79-80.
- 18** Gislason H, Soreide O, Viste A. Wound complications after major gastrointestinal operations. The surgeon as a risk factor. *Digestive surgery*. 1999;16(6):512-4.
- 19** Archampong D, Borowski D, Wille-Jorgensen P, Iversen LH. Workload and surgeon's specialty for outcome after colorectal cancer surgery. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012(3):CD005391.
- 20** Hohenberger W, Merkel S, Hermanek P. Volume and outcome in rectal cancer surgery: the importance of quality management. *International journal of colorectal disease*. 2013;28(2):197-206.
- 21** Manilich E, Vogel JD, Kiran RP, Church JM, Seyidova-Khoshknabi D, Remzi FH. Key factors associated with postoperative complications in patients undergoing colorectal surgery. *Diseases of the colon and rectum*. 2013;56(1):64-71.
- 22** Tweed C. Prevention of surgical wound infection: prophylactic antibiotics in colorectal surgery. *Journal of wound care*. 2005;14(5):202-5.
- 23** Nelson RL, Gladman E, Barbateskovic M. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(5):CD001181.
- 24** Tanner J, Norrie P, Melen K. Preoperative hair removal to reduce surgical site infection. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(11):CD004122.
- 25** Jesus EC, Karliczek A, Matos D, Castro AA, Atallah AN. Prophylactic anastomotic drainage for colorectal surgery. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2004(4):CD002100.
- 26** Urbach DR, Kennedy ED, Cohen MM. Colon and rectal anastomoses do not require routine drainage: a systematic review and meta-analysis. *Annals of surgery*. 1999;229(2):174-80.
- 27** Petrowsky H, Demartines N, Rousson V, Clavien PA. Evidence-based value of prophylactic drainage in gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analyses. *Annals of surgery*. 2004;240(6):1074-84; discussion 84-5.
- 28** Karliczek A, Jesus EC, Matos D, Castro AA, Atallah AN, Wiggers T. Drainage or nondrainage in elective colorectal anastomosis: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2006;8(4):259-65.
- 29** Zhang HY, Zhao CL, Xie J, Ye YW, Sun JF, Ding ZH, et al. To drain or not to drain in colorectal anastomosis: a meta-analysis. *International journal of colorectal disease*. 2016;31(5):951-60.
- 30** Menahem B, Vallois A, Alves A, Lubrano J. Prophylactic pelvic drainage after rectal resection with extraperitoneal anastomosis: is it worthwhile?

- A meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of colorectal disease*. 2017;32(11):1531-8.
- 31** Alexander JW, Solomkin JS, Edwards MJ. Updated recommendations for control of surgical site infections. *Annals of surgery*. 2011;253(6):1082-93.
- 32** Delgado-Rodriguez M, Bueno-Cavanillas A, Lopez-Gigosos R, de Dios Luna-Castillo J, Guillen-Solvas J, Moreno-Abril O, et al. Hospital stay length as an effect modifier of other risk factors for nosocomial infection. *European journal of epidemiology*. 1990;6(1):34-9.
- 33** Miki C, Hiro J, Ojima E, Inoue Y, Mohri Y, Kusunoki M. Perioperative allogeneic blood transfusion, the related cytokine response and long-term survival after potentially curative resection of colorectal cancer. *Clinical oncology*. 2006;18(1):60-6.
- 34** Cirujanos AAEd. *Infecciones Quirúrgicas* 2006. 579 p.
- 35** Tanner J, Padley W, Assadian O, Leaper D, Kiernan M, Edmiston C. Do surgical care bundles reduce the risk of surgical site infections in patients undergoing colorectal surgery? A systematic review and cohort meta-analysis of 8,515 patients. *Surgery*. 2015;158(1):66-77.
- 36** Silva AB, Peniche Ade C. Perioperative hypothermia and incidence of surgical wound infection: a bibliographic study. *Einstein*. 2014;12(4):513-7.
- 37** Waits SA, Fritze D, Banerjee M, Zhang W, Kubus J, Englesbe MJ, et al. Developing an argument for bundled interventions to reduce surgical site infection in colorectal surgery. *Surgery*. 2014;155(4):602-6.
- 38** Biondo S, Kreisler E, Fraccalvieri D, Basany EE, Codina-Cazador A, Ortiz H. Risk factors for surgical site infection after elective resection for rectal cancer. A multivariate analysis on 2131 patients. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2012;14(3):e95-e102.
- 39** Lorenzon L, La Torre M, Ziparo V, Montebelli F, Mercantini P, Balducci G, et al. Evidence based medicine and surgical approaches for colon cancer: evidences, benefits and limitations of the laparoscopic vs open resection. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(13):3680-92.
- 40** Whelan RL, Franklin M, Holubar SD, Donahue J, Fowler R, Munger C, et al. Postoperative cell mediated immune response is better preserved after laparoscopic vs open colorectal resection in humans. *Surgical endoscopy*. 2003;17(6):972-8.
- 41** Decker D, Schondorf M, Bidlingmaier F, Hirner A, von Ruecker AA. Surgical stress induces a shift in the type-1/type-2 T-helper cell balance, suggesting down-regulation of cell-mediated and up-regulation of antibody-mediated immunity commensurate to the trauma. *Surgery*. 1996;119(3):316-25.
- 42** Ishikawa M, Nishioka M, Hanaki N, Miyauchi T, Kashiwagi Y, Miki H. Hepatic resection leads to predominance of the T helper-2 lymphocyte phenotype. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2004;30(2):96-103.
- 43** Huang C, Huang R, Jiang T, Huang K, Cao J, Qiu Z. Laparoscopic and open resection for colorectal cancer: an evaluation of cellular immunity. *BMC gastroenterology*. 2010;10:127.
- 44** Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ording H, Lindorff-Larsen K, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative

- complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Annals of surgery*. 2003;238(5):641-8.
- 45** Cirujanos AEd. Infecciones Quirúrgicas. S.L. Ae, editor2016 2016. 762 p.
- 46** Kaye KS, Schmit K, Pieper C, Sloane R, Caughlan KF, Sexton DJ, et al. The effect of increasing age on the risk of surgical site infection. *The Journal of infectious diseases*. 2005;191(7):1056-62.
- 47** Horie H, Okada M, Kojima M, Nagai H. Favorable effects of preoperative enteral immunonutrition on a surgical site infection in patients with colorectal cancer without malnutrition. *Surgery today*. 2006;36(12):1063-8.
- 48** Windsor A, Braga M, Martindale R, Buenos R, Tepaske R, Kraehenbuehl L, et al. Fit for surgery: an expert panel review on optimising patients prior to surgery, with a particular focus on nutrition. *The surgeon : journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*. 2004;2(6):315-9.
- 49** Gendall KA, Raniga S, Kennedy R, Frizelle FA. The impact of obesity on outcome after major colorectal surgery. *Diseases of the colon and rectum*. 2007;50(12):2223-37.
- 50** Waisbren E, Rosen H, Bader AM, Lipsitz SR, Rogers SO, Jr., Eriksson E. Percent body fat and prediction of surgical site infection. *Journal of the American College of Surgeons*. 2010;210(4):381-9.
- 51** Wetterslev J, Meyhoff CS, Jorgensen LN, Gluud C, Lindschou J, Rasmussen LS. The effects of high perioperative inspiratory oxygen fraction for adult surgical patients. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(6):CD008884.
- 52** Belda FJ, Aguilera L, Garcia de la Asuncion J, Alberti J, Vicente R, Ferrandiz L, et al. Supplemental perioperative oxygen and the risk of surgical wound infection: a randomized controlled trial. *Jama*. 2005;294(16):2035-42.
- 53** Sorensen LT, Karlsmark T, Gottrup F. Abstinence from smoking reduces incisional wound infection: a randomized controlled trial. *Annals of surgery*. 2003;238(1):1-5.
- 54** Turina M, Fry DE, Polk HC, Jr. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects. *Critical care medicine*. 2005;33(7):1624-33.
- 55** Ramos M, Khalpey Z, Lipsitz S, Steinberg J, Panizales MT, Zinner M, et al. Relationship of perioperative hyperglycemia and postoperative infections in patients who undergo general and vascular surgery. *Annals of surgery*. 2008;248(4):585-91.
- 56** Buie WD, MacLean AR, Attard JA, Brasher PM, Chan AK. Neoadjuvant chemoradiation increases the risk of pelvic sepsis after radical excision of rectal cancer. *Diseases of the colon and rectum*. 2005;48(10):1868-74.
- 57** Bullard KM, Trudel JL, Baxter NN, Rothenberger DA. Primary perineal wound closure after preoperative radiotherapy and abdominoperineal resection has a high incidence of wound failure. *Diseases of the colon and rectum*. 2005;48(3):438-43.
- 58** Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell*. 2011;147(2):275-92.
- 59** Ghobrial IM. Myeloma as a model for the process of metastasis: implications for therapy. *Blood*. 2012;120(1):20-30.

- 60** Kumar S, Weaver VM. Mechanics, malignancy, and metastasis: the force journey of a tumor cell. *Cancer metastasis reviews*. 2009;28(1-2):113-27.
- 61** Cirujanos AAEd. Cirugía AEC. Manual de la Asociación Española de Cirujanos. 2º edición 2010. 1227 p.
- 62** Bodmer W, Bishop T, Karran P. Genetic steps in colorectal cancer. *Nature genetics*. 1994;6(3):217-9.
- 63** Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100(1):57-70.
- 64** Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61(5):759-67.
- 65** Mueller MM, Fusenig NE. Friends or foes - bipolar effects of the tumour stroma in cancer. *Nature reviews Cancer*. 2004;4(11):839-49.
- 66** Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *The New England journal of medicine*. 1986;315(26):1650-9.
- 67** Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell*. 1996;86(3):353-64.
- 68** Shekhar MP, Pauley R, Heppner G. Host microenvironment in breast cancer development: extracellular matrix-stromal cell contribution to neoplastic phenotype of epithelial cells in the breast. *Breast cancer research : BCR*. 2003;5(3):130-5.
- 69** Ronnov-Jessen L, Petersen OW, Bissell MJ. Cellular changes involved in conversion of normal to malignant breast: importance of the stromal reaction. *Physiological reviews*. 1996;76(1):69-125.
- 70** Elenbaas B, Weinberg RA. Heterotypic signaling between epithelial tumor cells and fibroblasts in carcinoma formation. *Experimental cell research*. 2001;264(1):169-84.
- 71** Lorusso G, Ruegg C. The tumor microenvironment and its contribution to tumor evolution toward metastasis. *Histochemistry and cell biology*. 2008;130(6):1091-103.
- 72** Galon J, Fridman WH, Pages F. The adaptive immunologic microenvironment in colorectal cancer: a novel perspective. *Cancer research*. 2007;67(5):1883-6.
- 73** Rivoltini L, Carrabba M, Huber V, Castelli C, Novellino L, Dalerba P, et al. Immunity to cancer: attack and escape in T lymphocyte-tumor cell interaction. *Immunological reviews*. 2002;188:97-113.
- 74** Zhou G, Drake CG, Levitsky HI. Amplification of tumor-specific regulatory T cells following therapeutic cancer vaccines. *Blood*. 2006;107(2):628-36.
- 75** Cabrera T, Collado A, Fernandez MA, Ferron A, Sancho J, Ruiz-Cabello F, et al. High frequency of altered HLA class I phenotypes in invasive colorectal carcinomas. *Tissue antigens*. 1998;52(2):114-23.
- 76** Maleno I, Cabrera CM, Cabrera T, Paco L, Lopez-Nevot MA, Collado A, et al. Distribution of HLA class I altered phenotypes in colorectal carcinomas: high frequency of HLA haplotype loss associated with loss of heterozygosity in chromosome region 6p21. *Immunogenetics*. 2004;56(4):244-53.
- 77** Medema JP, de Jong J, Peltenburg LT, Verdegaal EM, Gorter A, Bres SA, et al. Blockade of the granzyme B/perforin pathway through overexpression of the serine protease inhibitor PI-9/SPI-6 constitutes a mechanism for immune escape by tumors.

- Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2001;98(20):11515-20.
- 78** Durrant LG, Chapman MA, Buckley DJ, Spendlove I, Robins RA, Armitage NC. Enhanced expression of the complement regulatory protein CD55 predicts a poor prognosis in colorectal cancer patients. *Cancer immunology, immunotherapy : CII*. 2003;52(10):638-42.
- 79** Igney FH, Krammer PH. Immune escape of tumors: apoptosis resistance and tumor counterattack. *Journal of leukocyte biology*. 2002;71(6):907-20.
- 80** Wolf AM, Wolf D, Steurer M, Gastl G, Gunsilius E, Grubeck-Loebenstien B. Increase of regulatory T cells in the peripheral blood of cancer patients. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2003;9(2):606-12.
- 81** Ghiringhelli F, Larmonier N, Schmitt E, Parcellier A, Cathelin D, Garrido C, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress tumor immunity but are sensitive to cyclophosphamide which allows immunotherapy of established tumors to be curative. *European journal of immunology*. 2004;34(2):336-44.
- 82** O'Hara RJ, Greenman J, MacDonald AW, Gaskell KM, Topping KP, Duthie GS, et al. Advanced colorectal cancer is associated with impaired interleukin 12 and enhanced interleukin 10 production. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 1998;4(8):1943-8.
- 83** O'Connell J, Bennett MW, Nally K, Houston A, O'Sullivan GC, Shanahan F. Altered mechanisms of apoptosis in colon cancer: Fas resistance and counterattack in the tumor-immune conflict. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000;910:178-92; discussion 93-5.
- 84** Pellegrini P, Berghella AM, Del Beato T, Cicia S, Adorno D, Casciani CU. Disregulation in TH1 and TH2 subsets of CD4+ T cells in peripheral blood of colorectal cancer patients and involvement in cancer establishment and progression. *Cancer immunology, immunotherapy : CII*. 1996;42(1):1-8.
- 85** Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. *Nature reviews Cancer*. 2006;6(5):392-401.
- 86** Orimo A, Gupta PB, Sgroi DC, Arenzana-Seisdedos F, Delaunay T, Naeem R, et al. Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion. *Cell*. 2005;121(3):335-48.
- 87** Stetler-Stevenson WG, Liotta LA, Kleiner DE, Jr. Extracellular matrix 6: role of matrix metalloproteinases in tumor invasion and metastasis. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 1993;7(15):1434-41.
- 88** Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in development and pathologies. *Current opinion in cell biology*. 2003;15(6):740-6.
- 89** Lee JM, Dedhar S, Kalluri R, Thompson EW. The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development, and disease. *The Journal of cell biology*. 2006;172(7):973-81.
- 90** Kornfeld D, Ekblom A, Ihre T. Is there an excess risk for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis and concomitant primary sclerosing cholangitis? A population based study. *Gut*. 1997;41(4):522-5.
- 91** Krishnamoorthy S, Honn KV. Inflammation and disease progression. *Cancer metastasis reviews*.

- 2006;25(3):481-91.
- 92** Mantovani A, Schioppa T, Porta C, Allavena P, Sica A. Role of tumor-associated macrophages in tumor progression and invasion. *Cancer metastasis reviews*. 2006;25(3):315-22.
- 93** Wakabayashi O, Yamazaki K, Oizumi S, Hommura F, Kinoshita I, Ogura S, et al. CD4+ T cells in cancer stroma, not CD8+ T cells in cancer cell nests, are associated with favorable prognosis in human non-small cell lung cancers. *Cancer science*. 2003;94(11):1003-9.
- 94** Leffers N, Gooden MJ, de Jong RA, Hoogeboom BN, ten Hoor KA, Hollema H, et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating T-lymphocytes in primary and metastatic lesions of advanced stage ovarian cancer. *Cancer immunology, immunotherapy* : CII. 2009;58(3):449-59.
- 95** Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436-44.
- 96** Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. The Yin-Yang of tumor-associated macrophages in neoplastic progression and immune surveillance. *Immunological reviews*. 2008;222:155-61.
- 97** Le Bitoux MA, Stamenkovic I. Tumor-host interactions: the role of inflammation. *Histochemistry and cell biology*. 2008;130(6):1079-90.
- 98** Apte RN, Voronov E. Is interleukin-1 a good or bad 'guy' in tumor immunobiology and immunotherapy? *Immunological reviews*. 2008;222:222-41.
- 99** Hiratsuka S, Watanabe A, Aburatani H, Maru Y. Tumour-mediated upregulation of chemoattractants and recruitment of myeloid cells predetermines lung metastasis. *Nature cell biology*. 2006;8(12):1369-75.
- 100** Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S, Bramley AH, Vincent L, Costa C, et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature*. 2005;438(7069):820-7.
- 101** Pupa SM, Menard S, Forti S, Tagliabue E. New insights into the role of extracellular matrix during tumor onset and progression. *Journal of cellular physiology*. 2002;192(3):259-67.
- 102** Kalluri R. Basement membranes: structure, assembly and role in tumour angiogenesis. *Nature reviews Cancer*. 2003;3(6):422-33.
- 103** Giancotti FG, Ruoslahti E. Integrin signaling. *Science*. 1999;285(5430):1028-32.
- 104** Araki T, Miki C, Kusunoki M. Biological implications of circulating soluble intercellular adhesion molecule-1 in colorectal cancer patients. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2001;36(4):399-404.
- 105** Herter FP SC. Patterns and significance of lymphatic spread from cancer of the colon. In: Wiess L GH, Ballon SC, editor. *Lymphatic system metastasis*. Boston 1980. p. 275-307.
- 106** Minsky BD, Mies C, Rich TA, Recht A. Lymphatic vessel invasion is an independent prognostic factor for survival in colorectal cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1989;17(2):311-8.
- 107** Raskov H, Pommergaard HC, Burcharth J, Rosenberg J. Colorectal carcinogenesis--update and perspectives. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(48):18151-64.
- 108** Fidler IJ. Metastasis: quantitative analysis of distribution and fate of tumor emboli labeled

- with 125 I-5-iodo-2'-deoxyuridine. *Journal of the National Cancer Institute*. 1970;45(4):773-82.
- 109** Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *The New England journal of medicine*. 1993;329(27):1977-81.
- 110** Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer*. 1975;36(6):2251-70.
- 111** Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *The New England journal of medicine*. 1994;331(25):1694-702.
- 112** Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE, Libbe SD, Ilstrup DM, MacCarty RL. Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology*. 1987;93(5):1009-13.
- 113** Qiu W, Wang X, Leibowitz B, Liu H, Barker N, Okada H, et al. Chemoprevention by nonsteroidal anti-inflammatory drugs eliminates oncogenic intestinal stem cells via SMAC-dependent apoptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(46):20027-32.
- 114** Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. Radical causes of cancer. *Nature reviews Cancer*. 2003;3(4):276-85.
- 115** Marnett LJ. Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis*. 2000;21(3):361-70.
- 116** Solomon MJ, Schnitzler M. Cancer and inflammatory bowel disease: bias, epidemiology, surveillance, and treatment. *World journal of surgery*. 1998;22(4):352-8.
- 117** Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(6):1345-53.
- 118** Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 1994;331(25):1669-74.
- 119** Cirujanos AEd. *Cirugía Colorrectal 2º Edición*. AEC GCdI, editor: ARAN ediciones S.L.; 2012. 416 p.
- 120** Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(6):1471-4.
- 121** O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(19):1420-5.
- 122** Fang WL, Chang SC, Lin JK, Wang HS, Yang SH, Jiang JK, et al. Metastatic potential in T1 and T2 colorectal cancer. *Hepato-gastroenterology*. 2005;52(66):1688-91.
- 123** Derwinger K, Kodeda K, Bexé-Lindskog E, Taflin H. Tumour differentiation grade is associated with TNM staging and the risk of node metastasis in colorectal cancer. *Acta oncologica*. 2010;49(1):57-62.
- 124** Vather R, Sammour T, Kahokehr A, Connolly A, Hill A. Quantitative lymph node evaluation as an independent marker of long-term prognosis in stage III rectal cancer. *ANZ journal of surgery*. 2011;81(12):883-8.
- 125** Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH, Dent O, Gathright B, Hardcastle JD, et al. Clinicopathological

- staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). *Journal of gastroenterology and hepatology*. 1991;6(4):325-44.
- 126** Jass JR, O'Brien J, Riddell RH, Snover DC, Association of Directors of A, Surgical P. Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of colorectal carcinoma: Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *American journal of clinical pathology*. 2008;129(1):13-23.
- 127** Washington MK. Colorectal carcinoma: selected issues in pathologic examination and staging and determination of prognostic factors. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2008;132(10):1600-7.
- 128** Benson AB, 3rd, Arnoletti JP, Bekaii-Saab T, Chan E, Chen YJ, Choti MA, et al. Colon cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2011;9(11):1238-90.
- 129** Benson AB, 3rd, Bekaii-Saab T, Chan E, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, et al. Rectal cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2012;10(12):1528-64.
- 130** Uribarrena-Amezaga R, Ortego J, Fuentes J, Raventos N, Parra P, Uribarrena-Echevarria R. Prognostic value of lymph node micrometastasis in patients with colorectal cancer in Dukes stages A and B (T1-T4, N0, M0). *Revista española de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva*. 2010;102(3):176-86.
- 131** SEER NCIs. Cancer Stat Facts: Colon and Rectum Cancer 2014. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>.
- 132** LiverMetSurvey. International registry of patients operated for colorectal liver metastasis. Available from: [www.livermetsurvey.org](http://www.livermetsurvey.org).
- 133** Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clinical epidemiology*. 2012;4:283-301.
- 134** Cho YB, Chun HK, Yun HR, Kim HC, Yun SH, Lee WY. Histological grade predicts survival time associated with recurrence after resection for colorectal cancer. *Hepato-gastroenterology*. 2009;56(94-95):1335-40.
- 135** Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2003;16(4):376-88.
- 136** Maughan NJ, Morris E, Forman D, Quirke P. The validity of the Royal College of Pathologists' colorectal cancer minimum dataset within a population. *British journal of cancer*. 2007;97(10):1393-8.
- 137** Petersen VC, Baxter KJ, Love SB, Shepherd NA. Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Dukes' B colon cancer. *Gut*. 2002;51(1):65-9.
- 138** Bosch SL, Nagtegaal ID. What is "good quality" in rectal cancer surgery? The pathologist's perspective. Recent results in cancer research *Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer*. 2014;203:41-6.
- 139** Pucciarelli S, Toppan P, Friso ML, Russo V, Pasetto L, Urso E, et al. Complete pathologic response

- following preoperative chemoradiation therapy for middle to lower rectal cancer is not a prognostic factor for a better outcome. *Diseases of the colon and rectum*. 2004;47(11):1798-807.
- 140** Vecchio FM, Valentini V, Minsky BD, Padula GD, Venkatraman ES, Balducci M, et al. The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005;62(3):752-60.
- 141** Valentini V, Coco C, Cellini N, Picciocchi A, Fares MC, Rosetto ME, et al. Ten years of preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, and sphincter preservation in three consecutive studies. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2001;51(2):371-83.
- 142** Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, George C, Evans H, Tekkis P, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(28):3753-60.
- 143** Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rodel C, Kuo LJ, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2010;11(9):835-44.
- 144** Yeo SG, Kim DY, Kim TH, Chang HJ, Oh JH, Park W, et al. Pathologic complete response of primary tumor following preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: long-term outcomes and prognostic significance of pathologic nodal status (KROG 09-01). *Annals of surgery*. 2010;252(6):998-1004.
- 145** Desolneux G, Burtin P, Lermite E, Bergamaschi R, Hamy A, Arnaud JP. Prognostic factors in node-negative colorectal cancer: a retrospective study from a prospective database. *International journal of colorectal disease*. 2010;25(7):829-34.
- 146** Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Kornprat P, Schlemmer A, Rehak P, et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting. *Cancer*. 2012;118(3):628-38.
- 147** Sternberg A, Amar M, Alfici R, Groisman G. Conclusions from a study of venous invasion in stage IV colorectal adenocarcinoma. *Journal of clinical pathology*. 2002;55(1):17-21.
- 148** Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hase K, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(2):385-94.
- 149** Suzuki A, Togashi K, Nokubi M, Koinuma K, Miyakura Y, Horie H, et al. Evaluation of venous invasion by Elastica van Gieson stain and tumor budding predicts local and distant metastases in patients with T1 stage colorectal cancer. *The American journal of surgical pathology*. 2009;33(11):1601-7.
- 150** Sejben I, Bori R, Cserni G. Venous invasion demonstrated by orcein staining of colorectal carcinoma specimens is associated with the development of distant metastasis. *Journal of clinical pathology*. 2010;63(7):575-8.
- 151** Glasgow SC, Bleier JL, Burgart LJ, Finne CO, Lowry AC. Meta-analysis of histopathological features of primary colorectal cancers that predict lymph node metastases. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the*

- Alimentary Tract. 2012;16(5):1019-28.
- 152** Akagi Y, Adachi Y, Ohchi T, Kinugasa T, Shirouzu K. Prognostic impact of lymphatic invasion of colorectal cancer: a single-center analysis of 1,616 patients over 24 years. *Anticancer research*. 2013;33(7):2965-70.
- 153** Liebig C, Ayala G, Wilks J, Verstovsek G, Liu H, Agarwal N, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(31):5131-7.
- 154** Poeschl EM, Pollheimer MJ, Kornprat P, Lindtner RA, Schlemmer A, Rehak P, et al. Perineural invasion: correlation with aggressive phenotype and independent prognostic variable in both colon and rectum cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(21):e358-60; author reply e61-2.
- 155** Peng J, Sheng W, Huang D, Venook AP, Xu Y, Guan Z, et al. Perineural invasion in pT3N0 rectal cancer: the incidence and its prognostic effect. *Cancer*. 2011;117(7):1415-21.
- 156** Ueno H, Shirouzu K, Eishi Y, Yamada K, Kusumi T, Kushima R, et al. Characterization of perineural invasion as a component of colorectal cancer staging. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(10):1542-9.
- 157** Liebl F, Demir IE, Rosenberg R, Boldis A, Yildiz E, Kujundzic K, et al. The severity of neural invasion is associated with shortened survival in colon cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013;19(1):50-61.
- 158** Wang LM, Kevans D, Mulcahy H, O'Sullivan J, Fennelly D, Hyland J, et al. Tumor budding is a strong and reproducible prognostic marker in T3N0 colorectal cancer. *The American journal of surgical pathology*. 2009;33(1):134-41.
- 159** Choi HJ, Park KJ, Shin JS, Roh MS, Kwon HC, Lee HS. Tumor budding as a prognostic marker in stage-III rectal carcinoma. *International journal of colorectal disease*. 2007;22(8):863-8.
- 160** Tanaka M, Hashiguchi Y, Ueno H, Hase K, Mochizuki H. Tumor budding at the invasive margin can predict patients at high risk of recurrence after curative surgery for stage II, T3 colon cancer. *Diseases of the colon and rectum*. 2003;46(8):1054-9.
- 161** Okuyama T, Nakamura T, Yamaguchi M. Budding is useful to select high-risk patients in stage II well-differentiated or moderately differentiated colon adenocarcinoma. *Diseases of the colon and rectum*. 2003;46(10):1400-6.
- 162** Nakamura T, Mitomi H, Kikuchi S, Ohtani Y, Sato K. Evaluation of the usefulness of tumor budding on the prediction of metastasis to the lung and liver after curative excision of colorectal cancer. *Hepato-gastroenterology*. 2005;52(65):1432-5.
- 163** van Wyk HC, Park JH, Edwards J, Horgan PG, McMillan DC, Going JJ. The relationship between tumour budding, the tumour microenvironment and survival in patients with primary operable colorectal cancer. *British journal of cancer*. 2016;115(2):156-63.
- 164** Petrelli F, Pezzica E, Cabiddu M, Coinu A, Borgonovo K, Ghilardi M, et al. Tumour Budding and Survival in Stage II Colorectal Cancer: a Systematic Review and Pooled Analysis. *Journal of gastrointestinal cancer*. 2015;46(3):212-8.
- 165** Choi DH, Sohn DK, Chang HJ, Lim SB, Choi HS, Jeong SY. Indications for subsequent surgery after

- endoscopic resection of submucosally invasive colorectal carcinomas: a prospective cohort study. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(3):438-45.
- 166** Park KJ, Choi HJ, Roh MS, Kwon HC, Kim C. Intensity of tumor budding and its prognostic implications in invasive colon carcinoma. *Diseases of the colon and rectum*. 2005;48(8):1597-602.
- 167** Tateishi Y, Nakanishi Y, Taniguchi H, Shimoda T, Umemura S. Pathological prognostic factors predicting lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal carcinoma. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2010;23(8):1068-72.
- 168** Kye BH, Jung JH, Kim HJ, Kang SG, Cho HM, Kim JG. Tumor budding as a risk factor of lymph node metastasis in submucosal invasive T1 colorectal carcinoma: a retrospective study. *BMC surgery*. 2012;12:16.
- 169** Maguire A, Sheahan K. Controversies in the pathological assessment of colorectal cancer. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(29):9850-61.
- 170** De Smedt L, Lemahieu J, Palmans S, Govaere O, Tousseyn T, Van Cutsem E, et al. Microsatellite instable vs stable colon carcinomas: analysis of tumour heterogeneity, inflammation and angiogenesis. *British journal of cancer*. 2015;113(3):500-9.
- 171** Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(19):3109-16.
- 172** Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, Nowacki MP, Figer A, Maroun J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(1):102-9.
- 173** Sargent D, Shi Q, Yothers G, Van Cutsem E, Cassidy J, Saltz L, et al. Two or three year disease-free survival (DFS) as a primary end-point in stage III adjuvant colon cancer trials with fluoropyrimidines with or without oxaliplatin or irinotecan: data from 12,676 patients from MOSAIC, X-ACT, PETACC-3, C-06, C-07 and C89803. *European journal of cancer*. 2011;47(7):990-6.
- 174** Trinchieri G. Cancer and inflammation: an old intuition with rapidly evolving new concepts. *Annual review of immunology*. 2012;30:677-706.
- 175** Figueredo A, Coombes ME, Mukherjee S. Adjuvant therapy for completely resected stage II colon cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008(3):CD005390.
- 176** Cohen T, Nahari D, Cerem LW, Neufeld G, Levi BZ. Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor. *The Journal of biological chemistry*. 1996;271(2):736-41.
- 177** Akagi Y, Liu W, Xie K, Zebrowski B, Shaheen RM, Ellis LM. Regulation of vascular endothelial growth factor expression in human colon cancer by interleukin-1beta. *British journal of cancer*. 1999;80(10):1506-11.
- 178** Bohle B, Pera M, Pascual M, Alonso S, Mayol X, Salvado M, et al. Postoperative intra-abdominal infection increases angiogenesis and tumor recurrence after surgical excision of colon cancer in

- mice. *Surgery*. 2010;147(1):120-6.
- 179** Allen-Mersh TG, McCullough TK, Patel H, Wharton RQ, Glover C, Jonas SK. Role of circulating tumour cells in predicting recurrence after excision of primary colorectal carcinoma. *The British journal of surgery*. 2007;94(1):96-105.
- 180** Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(1):CD005033.
- 181** Aich A, Gupta P, Gupta K. Could Perioperative Opioid Use Increase the Risk of Cancer Progression and Metastases? *International anesthesiology clinics*. 2016;54(4):e1-e16.
- 182** Cakmakkaya OS, Kolodzie K, Apfel CC, Pace NL. Anaesthetic techniques for risk of malignant tumour recurrence. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(11):CD008877.
- 183** Griffin MR, Bergstralh EJ, Coffey RJ, Beart RW, Jr., Melton LJ, 3rd. Predictors of survival after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Cancer*. 1987;60(9):2318-24.
- 184** Odone V, Chang L, Caces J, George SL, Pratt CB. The natural history of colorectal carcinoma in adolescents. *Cancer*. 1982;49(8):1716-20.
- 185** Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Bielska-Lasota M, Coebergh JW, et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study. *The Lancet Oncology*. 2007;8(9):773-83.
- 186** Grundmann RT, Meyer F. [Gender-specific influences on incidence, screening, treatment, and outcome of colorectal cancer]. *Zentralblatt fur Chirurgie*. 2013;138(4):434-41.
- 187** H U. Inmunonutrición: Enfoque en el paciente quirúrgico. *Rev Chil Cir*. 2010;62(1):87-92.
- 188** SS P. Nutrition and Immunity: Balancing Diet and Immune Function. *Nutr Today*. 2011;46(1):12-7.
- 189** M E. El rol de la nutrición en la etiología del cáncer. *Renut*. 2011;5(18):921-9.
- 190** Allen WL, Johnston PG. Role of genomic markers in colorectal cancer treatment. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(20):4545-52.
- 191** Galizia G, Lieto E, Ferraraccio F, De Vita F, Castellano P, Orditura M, et al. Prognostic significance of epidermal growth factor receptor expression in colon cancer patients undergoing curative surgery. *Annals of surgical oncology*. 2006;13(6):823-35.
- 192** Guastadisegni C, Colafranceschi M, Ottini L, Dogliotti E. Microsatellite instability as a marker of prognosis and response to therapy: a meta-analysis of colorectal cancer survival data. *European journal of cancer*. 2010;46(15):2788-98.
- 193** Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2008;359(17):1757-65.
- 194** Munro AJ, Lain S, Lane DP. P53 abnormalities and outcomes in colorectal cancer: a systematic review. *British journal of cancer*. 2005;92(3):434-44.
- 195** Jen J, Kim H, Piantadosi S, Liu ZF, Levitt RC,

- Sistonen P, et al. Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 1994;331(4):213-21.
- 196** Cohen RM, LeCaire TJ, Lindsell CJ, Smith EP, D'Alessio DJ. Relationship of prospective GHb to glycosylated serum proteins in incident diabetic retinopathy: implications of the glycation gap for mechanism of risk prediction. *Diabetes care*. 2008;31(1):151-3.
- 197** Wang JY, Tang R, Chiang JM. Value of carcinoembryonic antigen in the management of colorectal cancer. *Diseases of the colon and rectum*. 1994;37(3):272-7.
- 198** De Divitiis C, Nasti G, Montano M, Fisichella R, Iaffaioli RV, Berretta M. Prognostic and predictive response factors in colorectal cancer patients: between hope and reality. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(41):15049-59.
- 199** Levy M, Visokai V, Lipska L, Topolcan O. Tumor markers in staging and prognosis of colorectal carcinoma. *Neoplasma*. 2008;55(2):138-42.
- 200** Wiratkapun S, Kraemer M, Seow-Choen F, Ho YH, Eu KW. High preoperative serum carcinoembryonic antigen predicts metastatic recurrence in potentially curative colonic cancer: results of a five-year study. *Diseases of the colon and rectum*. 2001;44(2):231-5.
- 201** Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Holinski-Feder E, Klapdor R, et al. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *European journal of cancer*. 2007;43(9):1348-60.
- 202** Jones S, Chen WD, Parmigiani G, Diehl F, Beerewinkel N, Antal T, et al. Comparative lesion sequencing provides insights into tumor evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;105(11):4283-8.
- 203** Cui D, Cao D, Yang Y, Qiu M, Huang Y, Yi C. Effect of BRAF V600E mutation on tumor response of anti-EGFR monoclonal antibodies for first-line metastatic colorectal cancer treatment: a meta-analysis of randomized studies. *Mol Biol Rep*. 2014;41(3):1291-8.
- 204** Therkildsen C, Bergmann TK, Henrichsen-Schnack T, Ladellund S, Nilbert M. The predictive value of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Acta oncologica*. 2014;53(7):852-64.
- 205** Yuan ZX, Wang XY, Qin QY, Chen DF, Zhong QH, Wang L, et al. The prognostic role of BRAF mutation in metastatic colorectal cancer receiving anti-EGFR monoclonal antibodies: a meta-analysis. *PloS one*. 2013;8(6):e65995.
- 206** Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417(6892):949-54.
- 207** Russo A, Bazan V, Agnese V, Rodolico V, Gebbia N. Prognostic and predictive factors in colorectal cancer: Kirsten Ras in CRC (RASCAL) and TP53CRC collaborative studies. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2005;16 Suppl 4:iv44-9.
- 208** Gattenlohner S, Etschmann B, Kunzmann V, Thalheimer A, Hack M, Kleber G, et al. Concordance of KRAS/BRAF Mutation Status in Metastatic Colorectal Cancer before and after Anti-EGFR Therapy. *Journal of oncology*. 2009;2009:831626.
- 209** Monzon FA, Ogino S, Hammond ME, Halling KC, Bloom KJ, Nikiforova MN. The role of KRAS

- mutation testing in the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2009;133(10):1600-6.
- 210** Porebska I, Harlozinska A, Bojarowski T. Expression of the tyrosine kinase activity growth factor receptors (EGFR, ERB B2, ERB B3) in colorectal adenocarcinomas and adenomas. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2000;21(2):105-15.
- 211** Kerr D GR, Quirke P, Watson D, Yothers G, Lavery I.C, Lee M, O'Connell m.J, Shak S, Wolmark N and Genomic Health and QUASAR Colon Teams A quantitative multigene RT-PCR assay for prediction of recurrence in stage II colon cancer: Selection of the genes in four large studies and results of the independent, prospectively designed QUASAR validation study. *Journal of Clinical Oncology 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2009;27(15S).
- 212** Yahagi M, Okabayashi K, Hasegawa H, Tsuruta M, Kitagawa Y. The Worse Prognosis of Right-Sided Compared with Left-Sided Colon Cancers: a Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2016;20(3):648-55.
- 213** Bufill JA. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Ann Intern Med*. 1990;113(10):779-88.
- 214** Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H, et al. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Diseases of the colon and rectum*. 2010;53(1):57-64.
- 215** Walker KG, Bell SW, Rickard MJ, Mehanna D, Dent OF, Chapuis PH, et al. Anastomotic leakage is predictive of diminished survival after potentially curative resection for colorectal cancer. *Annals of surgery*. 2004;240(2):255-9.
- 216** Alonso S, Pascual M, Salvans S, Mayol X, Mojal S, Gil MJ, et al. Postoperative intra-abdominal infection and colorectal cancer recurrence: a prospective matched cohort study of inflammatory and angiogenic responses as mechanisms involved in this association. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2015;41(2):208-14.
- 217** Cascinu S, Staccioli MP, Gasparini G, Giordani P, Catalano V, Ghiselli R, et al. Expression of vascular endothelial growth factor can predict event-free survival in stage II colon cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2000;6(7):2803-7.
- 218** Salvans S, Mayol X, Alonso S, Messeguer R, Pascual M, Mojal S, et al. Postoperative peritoneal infection enhances migration and invasion capacities of tumor cells in vitro: an insight into the association between anastomotic leak and recurrence after surgery for colorectal cancer. *Annals of surgery*. 2014;260(5):939-43; discussion 43-4.
- 219** Merkel S, Wang WY, Schmidt O, Dworak O, Wittekind C, Hohenberger W, et al. Locoregional recurrence in patients with anastomotic leakage after anterior resection for rectal carcinoma. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2001;3(3):154-60.
- 220** Skipper D, Cooper AJ, Marston JE, Taylor I. Exfoliated cells and in vitro growth in

- colorectal cancer. *The British journal of surgery*. 1987;74(11):1049-52.
- 221** Baskaranathan S, Philips J, McCredden P, Solomon MJ. Free colorectal cancer cells on the peritoneal surface: correlation with pathologic variables and survival. *Diseases of the colon and rectum*. 2004;47(12):2076-9.
- 222** Raa ST, Oosterling SJ, van der Kaaij NP, van den Tol MP, Beelen RH, Meijer S, et al. Surgery promotes implantation of disseminated tumor cells, but does not increase growth of tumor cell clusters. *Journal of surgical oncology*. 2005;92(2):124-9.
- 223** Oosterling SJ, van der Bij GJ, Bogels M, ten Raa S, Post JA, Meijer GA, et al. Anti-beta1 integrin antibody reduces surgery-induced adhesion of colon carcinoma cells to traumatized peritoneal surfaces. *Annals of surgery*. 2008;247(1):85-94.
- 224** Biswas SK, Lopez-Collazo E. Endotoxin tolerance: new mechanisms, molecules and clinical significance. *Trends in immunology*. 2009;30(10):475-87.
- 225** DerHagopian RP, Sugarbaker EV, Ketcham A. Inflammatory oncotaxis. *Jama*. 1978;240(4):374-5.
- 226** Shine T, Wallack MK. Inflammatory oncotaxis after testing the skin of the cancer patient. *Cancer*. 1981;47(6):1325-8.
- 227** McMillan DC, Canna K, McArdle CS. Systemic inflammatory response predicts survival following curative resection of colorectal cancer. *Br J Surg*. 2003;90(2):215-9.
- 228** Smith JD, Butte JM, Weiser MR, D'Angelica MI, Paty PB, Temple LK, et al. Anastomotic leak following low anterior resection in stage IV rectal cancer is associated with poor survival. *Annals of surgical oncology*. 2013;20(8):2641-6.
- 229** Hotta T, Takifuji K, Arii K, Yokoyama S, Matsuda K, Higashiguchi T, et al. Clinical impact of adjuvant chemotherapy on patients with stage III colorectal cancer: l-LV/5FU chemotherapy as a modified RPMI regimen is an independent prognostic factor for survival. *Anticancer Res*. 2006;26(2B):1425-32.
- 230** Quasar Collaborative G, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet*. 2007;370(9604):2020-9.
- 231** Benson AB, 3rd, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(16):3408-19.
- 232** Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2011;305(22):2335-42.
- 233** El-Gazzaz G, Kiran RP, Lavery I. Wound complications in rectal cancer patients undergoing primary closure of the perineal wound after abdominoperineal resection. *Diseases of the colon and rectum*. 2009;52(12):1962-6.
- 234** Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(2):74-108.
- 235** Akerley WL, 3rd, Moritz TE, Ryan LS, Henderson WG, Zacharski LR. Racial comparison of outcomes of male Department of Veterans Affairs patients with lung and colon cancer. *Archives of internal medicine*.

1993;153(14):1681-8.

- 236** Cabanes A P-GB, Aragónés N, Pollán M, López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación; 2009.
- 237** Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairy G, Russell EM, Park KG. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *The British journal of surgery*. 2001;88(9):1157-68.
- 238** Farid SG, Aldouri A, Morris-Stiff G, Khan AZ, Toogood GJ, Lodge JP, et al. Correlation between postoperative infective complications and long-term outcomes after hepatic resection for colorectal liver metastasis. *Annals of surgery*. 2010;251(1):91-100.
- 239** Neal CP, Mann CD, Garcea G, Briggs CD, Dennison AR, Berry DP. Preoperative systemic inflammation and infectious complications after resection of colorectal liver metastases. *Archives of surgery*. 2011;146(4):471-8.
- 240** Pang KS, Gillette JR. Complications in the estimation of hepatic blood flow in vivo by pharmacokinetic parameters. The area under the curve after the concomitant intravenous and intraperitoneal (or intraportal) administration of acetaminophen in the rat. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 1978;6(5):566-76.
- 241** Memeo R, de Blasi V, Adam R, Goere D, Laurent A, deAngelis N, et al. Postoperative Infectious Complications Impact Long-Term Survival in Patients Who Underwent Hepatectomies for Colorectal Liver Metastases: a Propensity Score Matching Analysis. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of*
- 242** the Alimentary Tract. 2018. Margonis GA, Sasaki K, Andreatos N, Nishioka Y, Sugawara T, Amini N, et al. Prognostic impact of complications after resection of early stage hepatocellular carcinoma. *Journal of surgical oncology*. 2017;115(7):791-804.
- 243** Spolverato G, Yakoob MY, Kim Y, Alexandrescu S, Marques HP, Lamelas J, et al. Impact of complications on long-term survival after resection of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer*. 2015;121(16):2730-9.
- 244** Markar S, Gronnier C, Duhamel A, Mabrut JY, Bail JP, Carrere N, et al. The Impact of Severe Anastomotic Leak on Long-term Survival and Cancer Recurrence After Surgical Resection for Esophageal Malignancy. *Annals of surgery*. 2015;262(6):972-80.
- 245** Ito H, Are C, Gonen M, D'Angelica M, Dematteo RP, Kemeny NE, et al. Effect of postoperative morbidity on long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Annals of surgery*. 2008;247(6):994-1002.
- 246** Lerut T, Moons J, Coosemans W, Van Raemdonck D, De Leyn P, Decaluwe H, et al. Postoperative complications after transthoracic esophagectomy for cancer of the esophagus and gastroesophageal junction are correlated with early cancer recurrence: role of systematic grading of complications using the modified Clavien classification. *Annals of surgery*. 2009;250(5):798-807.
- 247** Varty PP, Linehan IP, Boulos PB. Intra-abdominal sepsis and survival after surgery for colorectal cancer. *The British journal of surgery*. 1994;81(6):915-8.
- 248** Eberhardt JM, Kiran RP, Lavery IC. The impact of anastomotic leak and intra-abdominal abscess on

- cancer-related outcomes after resection for colorectal cancer: a case control study. *Diseases of the colon and rectum*. 2009;52(3):380-6.
- 249** Karanjia ND, Corder AP, Bearn P, Heald RJ. Leakage from stapled low anastomosis after total mesorectal excision for carcinoma of the rectum. *Br J Surg*. 1994;81(8):1224-6.
- 250** Bertelsen CA, Andreasen AH, Jorgensen T, Harling H, Danish Colorectal Cancer G. Anastomotic leakage after curative anterior resection for rectal cancer: short and long-term outcome. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2010;12(7 Online):e76-81.
- 251** Eriksen MT, Wibe A, Norstein J, Haffner J, Wiig JN, Norwegian Rectal Cancer G. Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2005;7(1):51-7.
- 252** Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D, Oates J, Dix BR, Iacopetta BJ, et al. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the 'RASCAL II' study. *British journal of cancer*. 2001;85(5):692-6.
- 253** Richards CH, Platt JJ, Anderson JH, McKee RF, Horgan PG, McMillan DC. The impact of perioperative risk, tumor pathology and surgical complications on disease recurrence following potentially curative resection of colorectal cancer. *Annals of surgery*. 2011;254(1):83-9.
- 254** Kressner U, Graf W, Mahteme H, Pahlman L, Glimelius B. Septic complications and prognosis after surgery for rectal cancer. *Diseases of the colon and rectum*. 2002;45(3):316-21.
- 255** Smith JD, Paty PB, Guillem JG, Temple LK, Weiser MR, Nash GM. Anastomotic leak is not associated with oncologic outcome in patients undergoing low anterior resection for rectal cancer. *Annals of surgery*. 2012;256(6):1034-8.
- 256** Ptok H, Marusch F, Meyer F, Schubert D, Gastinger I, Lippert H, et al. Impact of anastomotic leakage on oncological outcome after rectal cancer resection. *The British journal of surgery*. 2007;94(12):1548-54.
- 257** Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, Sasapu K, Sagar P, Finan P. Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis. *Annals of surgery*. 2011;253(5):890-9.
- 258** Krarup PM, Jorgensen LN, Andreasen AH, Harling H, Danish Colorectal Cancer G. A nationwide study on anastomotic leakage after colonic cancer surgery. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2012;14(10):e661-7.
- 259** Lu ZR, Rajendran N, Lynch AC, Heriot AG, Warriar SK. Anastomotic Leaks After Restorative Resections for Rectal Cancer Compromise Cancer Outcomes and Survival. *Diseases of the colon and rectum*. 2016;59(3):236-44.
- 260** Katoh H, Yamashita K, Wang G, Sato T, Nakamura T, Watanabe M. Anastomotic leakage contributes to the risk for systemic recurrence in stage II colorectal cancer. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2011;15(1):120-9.
- 261** Sanchez-Velazquez P, Pera M, Jimenez-Toscano M, Mayol X, Roges X, Lorente L, et al. Postoperative intra-abdominal infection is an independent prognostic factor of disease-free survival and

disease-specific survival in patients with stage II colon cancer. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2018.

- 262** Buettner S, Ethun CG, Poultsides G, Tran T, Idrees K, Isom CA, et al. Surgical Site Infection Is Associated with Tumor Recurrence in Patients with Extrahepatic Biliary Malignancies. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2017;21(11):1813-20.
- 263** Tokunaga M, Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, Terashima M. Poor survival rate in patients with postoperative intra-abdominal infectious complications following curative gastrectomy for gastric cancer. *Annals of surgical oncology*. 2013;20(5):1575-83.
- 264** Artinyan A, Orcutt ST, Anaya DA, Richardson P, Chen GJ, Berger DH. Infectious postoperative complications decrease long-term survival in patients undergoing curative surgery for colorectal cancer: a study of 12,075 patients. *Annals of surgery*. 2015;261(3):497-505.



# Anexos





## ANEXO 1.

### Informe favorable del Comité Ético



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

### Informe Dictamen Favorable Proyecto Investigación Biomédica

C.P. 1631-N-16 - C.I. 1631-N-16

27 de noviembre de 2018

#### CEIC Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme

RAMON MORILLO VERDUGO

Secretario del CEIC Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme

#### CERTIFICA

1º. Que el CEIC Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme en su reunión del día 27/11/2018, acta Reunión 10/18 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título:** EFECTO EN LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD DE LA INFECCIÓN DEL SITIO QUIRÚRGICO EN PACIENTES INTERVENIDOS DE CÁNCER COLORRECTAL

**Código Promotor:** 1631-N-16 **Código Interno:** 1631-N-16

**Promotor:** Investigador

**Fecha Entrada:** 21/11/2018

con el factor de estudio .

1º. Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

3º. Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEIC/Centros por los Investigadores:

CEIC Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme

PABLO PARRA MEMBRIVES

(Endocrinología) Hospital Nuestra Señora de Valme

Lo que firmo en Sevilla, a 27 de noviembre de 2018

Fdo:

RAMON MORILLO VERDUGO

Secretario del CEIC Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme





