

## **Título del Trabajo Final:**

Análisis de la supervivencia en pacientes intervenidos quirúrgicamente por neoplasia de ángulo esplénico de colon.

### **Nombre Estudiante**

Aleix Martínez Pérez

### **Plan de Estudios**

Máster Universitario en Bioinformática y Bioestadística UOC-UB

### **Área del trabajo final:**

16 Estadística y Bioinformática

### **Nombre del Consultor**

Santiago Pérez Hoyos

### **Nombre del Profesor responsable**

Alexandre Sánchez Pla

### **Fecha Entrega**

5/6/2018



Esta obra está sujeta a una licencia de Reconocimiento-No Comercial-SinObraDerivada [3.0 España de Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/)

## FICHA DEL TRABAJO FINAL

<b>Título del trabajo:</b>	<i>Análisis de la supervivencia en pacientes intervenidos quirúrgicamente por neoplasia de ángulo esplénico de colon.</i>
<b>Nombre del autor:</b>	<i>Aleix Martínez Pérez</i>
<b>Nombre del consultor:</b>	<i>Santiago Pérez Hoyos</i>
<b>Nombre del PRA:</b>	<i>Alexandre Sánchez Pla</i>
<b>Fecha de entrega (mm/aaaa):</b>	06/2018
<b>Titulación:</b>	<i>Máster Universitario en Bioinformática y Bioestadística UOC-UB</i>
<b>Área del Trabajo Final:</b>	<i>16- Estadística y Bioinformática.</i>
<b>Idioma del trabajo:</b>	<i>Español</i>
<b>Palabras clave</b>	<i>Colon cancer Splenic flexure Surgery</i>

### Abstract

#### Background

Splenic flexure carcinomas (SFC) account as 2-8% of total colorectal cancers.

#### Aim

- 1) To assess the factors influencing recurrence and survival after surgical procedures performed to treat those tumors and to establish a prognostic score for the patients.
- 2) To compare perioperative and long-term outcomes between the different settings of presentation (i.e. elective vs. emergency).

**Methods**

A retrospective multi-centric study was conducted including perioperative and follow-up data of the patients receiving surgical resection due to SFC.

**Findings**

Surgical treatment of SFC is a complex procedure associated with high rate of perioperative adverse events. Moreover, emergency presentation for SFC is associated with significant worse early postoperative outcomes than for those performed in elective setting. Cancer-related survival seems to be also significantly poor for patients undergoing emergency procedures.

Patient's age, comorbidities, together with metastatic disease or presentation with venous invasion are the best predictors for overall survival in patients receiving surgical resection for SFC. A prognostic score has been created, obtaining an AUC of 0.78.

# Índice

1. Introducción	pág. 1
1.1 Contexto y justificación del Trabajo	
1.2 Objetivos del Trabajo	
1.2.1 Objetivos generales	
1.2.2 Objetivos específicos	
1.3 Enfoque y método seguido	
1.4 Planificación del Trabajo	
1.4.1. Tareas	
1.4.2. Calendario	
2. Interés del problema	pág. 8
2.1 Introducción	
2.2 Cirugía de urgencia por SFC	
2.3 Seguimiento a largo plazo tras cirugía de SFC	
3. Métodos	pág. 11
3.1 Criterios de inclusión y de exclusión	
3.2 Variables a estudio	
3.3 Análisis estadístico	
3.3.1. Estudio descriptivo	
3.3.2. Análisis de la supervivencia	
4. Resultados	pág.14
4.1 Características demográficas y clínicas preoperatorias	
4.2 Características tumorales y bioquímicas preoperatorias	
4.3 Resultados clínicos perioperatorios	
4.4 Resultados patológicos postoperatorios	
4.5 Análisis de la supervivencia en la muestra global y en función de las diferentes formas de presentación	
4.5.1 Supervivencia libre de recidiva local (LRR)	
4.5.2 Supervivencia libre de enfermedad (DFS)	
4.5.3 Supervivencia global (OS)	
4.5.4 Supervivencia por cáncer (CRS)	
4.6 Análisis de los factores asociados a la supervivencia	
4.6.1 Supervivencia libre de enfermedad (DFS)	
4.6.2 Supervivencia global (OS)	
4.6.3 Creación de score pronóstico para la supervivencia global	
4.6.4 Diagnóstico del score de supervivencia global	
4.6.5 Calidad del score realizado	
5. Discusión	pág. 37
5.1 Resultados del procedimiento quirúrgico	
5.2 Efecto de la cirugía de urgencia por SFC	
5.3 Resultados del seguimiento a largo plazo	
5.4 Aspectos que permanecen en controversia	
6. Conclusiones	pág. 43
7. Glosario	pág. 45
8. Bibliografía	pág.46

## Lista de figuras y tablas

Tabla 1. Demographic and clinical characteristics.

Tabla 2. Preoperative radiologic and biochemical parameters.

Tabla 3. Operative and postoperative outcomes.

Tabla 4. Pathologic outcomes.

Tabla 5. Prognostic factors for disease-free survival (DFS).

Tabla 6. Prognostic factors for overall survival (OS)

Figura 1: Supervivencia libre de recidiva local en la muestra a estudio

Figura 2: Supervivencia libre de recidiva local en función de la presentación

Figura 3: Supervivencia libre de enfermedad en la muestra a estudio

Figura 4: Supervivencia libre de enfermedad en función de la presentación

Figura 5: Supervivencia global en la muestra a estudio

Figura 6: Supervivencia global en función de la presentación

Figura 7: Supervivencia por cáncer en la muestra a estudio

Figura 8: Supervivencia por cáncer en función de la presentación

Figura 9. Test de Schonefeld

Figura 10. Observaciones influyentes

Figura 11. Outliers

Figura 12. No linealidad



# 1. Introducción

## 1.1 Contexto y justificación del Trabajo

Las neoplasias de ángulo esplénico de colon aparecen en hasta un 10% de los pacientes con cáncer colorectal, que es actualmente el tercero en frecuencia a nivel mundial. Este subtipo se asocia a peor pronóstico debido al riesgo aumentado de presentarse en obstrucción, estadios avanzados, y con invasión linfática al diagnóstico.

Los escasos trabajos centrados en los factores pronósticos a largo plazo fueron publicados hace más de 20 años. Dada la dedicación profesional del alumno como especialista en cirugía colorectal, con un interés particular previo en este tema, y la escasez de evidencia científica en el momento actual, este trabajo puede contribuir a dar luz sobre los factores pronósticos de este particular tipo tumoral.

## 1.2 Objetivos del Trabajo

### 1.2.1 Objetivos generales:

1. Obtener una muestra multicéntrica con seguimiento a largo plazo de pacientes intervenidos quirúrgicamente cáncer de ángulo esplénico de colon.
2. Evaluar los factores asociados a la supervivencia en la muestra obtenida.



### 1.2.2 Objetivos específicos:

1. Elaborar una base de datos que incluya los diferentes abordajes quirúrgicos posibles para su tratamiento, y las diferentes formas de presentación tumoral.
2. Evaluar las diferencias en las características tumorales y el devenir postoperatorio en función del tipo de presentación.
3. Determinar la supervivencia de los pacientes en función de su forma de presentación.
4. Evaluar los factores que influyen en la supervivencia de los pacientes en cada uno de los contextos indicados.
5. Tratar de establecer un score pronóstico a largo plazo para los pacientes intervenidos por neoplasias de ángulo esplénico de colon.

### **1.3 Enfoque y método seguido**

El Trabajo de Fin de Máster consiste en un estudio multicéntrico sobre el seguimiento a largo plazo de pacientes intervenidos quirúrgicamente por cáncer de colon localizado en el ángulo esplénico. El trabajo es de carácter retrospectivo y alcanza los últimos diez años.

Para la correcta realización del estudio se pretendía obtener una muestra con seguimiento a largo plazo de pacientes intervenidos quirúrgicamente por neoplasias de ángulo esplénico para abordar el estudio de los factores pronósticos y su relación con la supervivencia.

Los condicionantes fundamentales para la elección del método de investigación fueron:

- ✓ Presupuesto económico: 0 \$
- ✓ Tiempo disponible para realización: 3-4 meses.
- ✓ Necesidad de obtener datos de seguimiento varios años después de las intervenciones a evaluar.
- ✓ Ausencia de registros prospectivos estandarizados entre centros, comunidades autónomas o servicios de salud.
- ✓ Necesidad de obtener una muestra de al menos 100 pacientes.

Dados los determinantes previos, quedaron excluidos los estudios de tipo prospectivo debido a las características de las variables de interés y a la limitación temporal para la finalización del presente trabajo. De entre las diferentes opciones para obtener una muestra retrospectiva de pacientes, quedaron también excluidas aquellas basados en registros (europeos, nacionales, autonómicos, locales...), ya que estos no existen en la actualidad.

En consecuencia, la muestra debía proceder necesariamente de los centros que tratan a los pacientes. A la luz de la escasa prevalencia (relativa) de la enfermedad, y a la obligatoriedad de obtener un adecuado tamaño muestral, se incluyeron pacientes tratados en varios centros europeos.

## **1.4 Planificación del Trabajo**

### 1.4.1. Tareas

1. Recogida de datos y confección de la base de datos definitiva.  
2 meses

2. Análisis estadístico.

15 días

3. Confección de memoria y preparación de defensa pública.

15 días

#### 1.4.2. Calendario

<b>marzo 2018</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Definición de objetivos del trabajo.</li><li>➤ Planificación del trabajo.</li><li>➤ Recogida de datos.</li></ul>
<b>1-30 abril 2018</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Recogida de datos.</li><li>➤ Análisis descriptivo preliminar.</li></ul>
<b>1-15 mayo 2018</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Confección de base de datos.</li><li>➤ Análisis estadístico.</li></ul>
<b>15-30 mayo 2018</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Realización de la memoria.</li></ul>
<b>junio 2018</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Entrega de la memoria.</li><li>➤ Defensa pública.</li></ul>

### 1.4.3. Hitos:

- *Entrega PEC 1 - Plan de trabajo (9/3/2018):*

Se presentó el plan de trabajo consensuado con el Profesor responsable.

- *Entrega PEC 2 - Desarrollo del trabajo Fase 1 (23/04/18):*

Se remitió un documento con información acerca del grado de cumplimiento de los objetivos del estudio, y de los resultados previstos en el plan de trabajo. Se justificaron los cambios necesarios introducidos durante la realización del trabajo. También se presentó la revisión de la literatura actual.

- *Entrega PEC 3 - Desarrollo del trabajo Fase 2 (21/05/18):*

Se entregó un documento con los resultados preliminares del estudio, junto a figuras y tablas.

- *Entrega PEC 4 – Memoria (5/6/2018):*

Actual. Entrega de la memoria.

- *Entrega PEC 5a - Presentación del trabajo (13/5/2018)*

- *Entrega PEC 5b - Defensa pública del trabajo (26/5/2018)*

#### 1.4.4. Ajuste de temporalidad.

Los potenciales inconvenientes derivados de trabajar una base de datos multi-céntrica fueron previamente comentados en el plan de trabajo (PEC 1). Entre ellos estaban las posibles demoras en las entregas y por el procesamiento de las diferentes bases de los centros participantes.

En este sentido, se requirió de una desviación temporal en el curso planificado del trabajo, ya que hubo una demora en la recepción de los datos de varios centros. A fin de no modificar el cronograma original, el periodo de obtención de datos se limitó al 15 de mayo de 2018.

### **1.5 Breve resumen de productos obtenidos**

- Revisión sistemática de la literatura hasta abril de 2018 para orientar el análisis posterior.
- Tablas descriptivas de la muestra estudiada (epidemiológicas, perioperatorias, histopatológicas, y de seguimiento a largo plazo).
- Curvas de supervivencia de la muestra completa, y de las diferentes formas de presentación de la enfermedad.
- Modelos de Cox y análisis de residuos.
- Score pronóstico.

## **1.6 Breve descripción de los otros capítulos de la memoria**

### Capítulo 2

Estado actual de la evidencia sobre los factores pronósticos de los SFC, así como de la influencia de la urgencia en los resultados postoperatorios.

### Capítulo 3:

Exposición de variables estudiadas y los métodos estadísticos empleados

### Capítulo 4: Resultados del estudio

### Capítulo 5: Discusión

### Capítulo 6: Conclusiones

### Capítulo 7: Glosario

### Capítulo 8: Bibliografía

## 2. Interés del problema

### 2.1 Introducción

Los carcinomas de ángulo esplénico de colon (SFC) se definen como aquellos tumores que se originan en la porción de colon que va del colon transversal distal al colon descendente proximal [1]. No obstante, autores más recientes han añadido a la definición la distancia de 10 cm del eje de la flexura esplénica [2, 3]. El ángulo esplénico del colon se sitúa embriológicamente entre la porción terminal del *midgut* y el inicio del *hindgut*, y se nutre gracias a las arterias mesentéricas superior e inferior [4].

Los SFC suponen un 2 - 8% de los cánceres colorectales (CRC) [5-7] y están asociados a peor pronóstico que otras localizaciones tumorales debido al riesgo aumentado de presentarse como cuadros de oclusión intestinal, así como en estadios avanzados o con invasión linfática en el momento del diagnóstico [8, 9, 6]. En las grandes series de pacientes publicadas, y comparados con cánceres de colon derecho o sigmoide, los SFC se diagnostican más frecuentemente en varones, a menor edad, y son más frecuentemente obstructivos y de estirpe mucinosa [10].

Un estudio observacional sobre 29568 pacientes encontró que aquellos carcinomas de colon localizados en el ciego (52.3%) y los SFC (51%) mostraron la mayor proporción de estadios III y IV sobre el resto de localizaciones [9]. Además, en un estudio con 171 pacientes, los SFC fueron el subtipo que con mayor frecuencia presentó mutaciones del gen K-RAS (40%) y menor del BRAF (6.7%) [11].

Conseguir una resección completa y oncológicamente adecuada para los SFC ha sido considerado tradicionalmente como una de las intervenciones más demandantes técnicamente de entre los procedimientos quirúrgicos colorectales. No extrañamente, la sola movilización del ángulo esplénico durante los procedimientos se ha asociado con mayor pérdida de sangre y más complicaciones intraoperatorias [12]. En otro trabajo se cuantificó el grado de dificultad y la dificultad de cada uno de los gestos individuales en la realización de procedimiento laparoscópicos de colon y recto, siendo la movilización de este ángulo la que consiguió mayor puntuación [13].

## **2.2 Cirugía de urgencia por SFC**

El CRC es el tercer tumor maligno más frecuente a nivel mundial, y se asocia a un enorme coste económico para los sistemas sanitarios, debido a sus elevados costes diagnósticos, terapéuticos, y del seguimiento de los pacientes [14]. A pesar de que las intervenciones quirúrgicas electivas son el tratamiento de elección para los CRCs, hasta un 30% se presentan como emergencias [15-17].

La cirugía de urgencia por CRC aumenta la morbimortalidad postoperatoria, la estancia hospitalaria, y los costes procedurales [15, 16, 18]. Además, la tasa de resecciones curativas es significativamente menor, con tasas mayores de realización de colostomías entre aquellos pacientes que reciben procedimientos urgentes al compararlos con aquellos que reciben electivos. Por si fuera poco, la supervivencia a cinco años (tanto la global como la específica para cáncer) han mostrado ser peores tras intervenciones urgentes por CRC [17].



Es un hecho conocido que los SFC se presentan más frecuentemente en situaciones de emergencia que el resto de localizaciones del cáncer de colon, sobre todo como cuadros de obstrucción intestinal. En un estudio se objetivó que la tasa de los SFC era sensiblemente superior a los del otro ángulo del colon, el hepático (29,6 vs. 13,7%) [7].

No obstante, los resultados de sólo 76 pacientes con este tipo de tumor e intervenidos de urgencia habían sido presentados en las series dedicadas al manejo de este tipo de tumores [19]. De este modo, los resultados de estos tratamientos, técnicamente más complejos debido a la localización tumoral, y en un ambiente como el de urgencia, asociado a peores postoperatorios, han sido clásicamente infra-estudiados.

### **2.3 Seguimiento a largo plazo tras cirugía de SFC**

El seguimiento a largo plazo de los pacientes intervenidos cánceres de ángulo esplénico ha sido poco estudiado hasta la actualidad. De hecho, sólo 7 estudios se han publicado describiendo los resultados del seguimiento de estos pacientes [20-26], mientras que sólo uno ha intentado determinar factores pronósticos de supervivencia en ellos [10].

Antes de la realización del presente trabajo eran necesarios, por tanto, estudios que intentaran evaluar la recidiva tumoral y la supervivencia de los pacientes con SFC. Del mismo modo, el análisis de los factores predictores de su supervivencia puede guiar futuros estudios para tratar de mejorar los resultados de los diferentes procedimientos terapéuticos disponibles para estos pacientes.

## 3. Métodos

### 3.1 Criterios de inclusión y de exclusión

- ***Criterio de inclusión***

Pacientes adultos diagnosticados de adenocarcinoma de colon localizado en el ángulo esplénico con estadíos I-IV, que recibieron resección quirúrgica del tumor.

- **Criterios de exclusión.**

- Edad inferior a 18 años.
- Presencia de otros tumores sincrónicos.
- Histologías diferentes a adenocarcinoma.
- Lesiones preneoplásicas (adenoma).
- Historia previa de cáncer colorectal.

### 3.2 Variables a estudio

Se han escogido cuatro variables para realizar el análisis de la supervivencia. Las dos primeras tienen como objeto evaluar el tiempo hasta la detección de recidiva tumoral local (LRR) y recidiva en global (DFS) en aquellos pacientes en los que se realiza seguimiento oncológico, es decir, en aquellos que sobreviven al periodo postoperatorio.

La variable LR.FU es el tiempo a LRR para los que presentan LR.YN=1, y el tiempo hasta la muerte o al final del seguimiento en los LR.YN=0. La variable DFS tiene una consideración similar, no obstante, de entre los pacientes con enfermedad metastática preoperatoria sólo se estudian aquellos en los que la resección quirúrgica de las metástasis devolvía el estado de libre de enfermedad.

También se emplearon dos variables más con objeto de evaluar la muerte por cáncer, estas fueron la supervivencia global (OS) que incluye mortalidad por todas las causas y la supervivencia por cáncer (CRS) en la que CRS.YN=1 es la muerte causada por la enfermedad.

Se han recogido además variables epidemiológicas radiológicas, histopatológicas y clínicas perioperatorias para determinar su asociación con las previas.

### **3.3 Análisis estadístico**

#### **3.3.1. Estudio descriptivo**

Se especifican valores absolutos i frecuencias para variables discretas. Para variables continuas se especifican media y desviación estándar. El contraste de hipótesis se ha realizado con el test de chi<sup>2</sup> o el de Fisher (F) para variables discretas, i con el U-Mann Withney test o t de student (T) para continuas. La significación estadística se estableció mediante una  $p < 0,05$ .

### 3.3.2. Análisis de la supervivencia

La selección de las variables para el análisis multivariante se ha hecho tras seleccionar las de interés con un modelo de Cox univariante. Aquellas variables con significación estadística ( $p < 0,05$ ) se han incluido en un modelo de Cox Multivariante. Para la supervivencia libre de recidiva local (LRR) y libre de enfermedad (DFS) se calcula la supervivencia a 1 y 3 años. Para la supervivencia global (OS) y relacionada con el cáncer (CRS) se calcula la supervivencia a 1, 3, y 5 años.

Para testar la hipótesis de riesgos proporcionales (PH) se han empleado test estadísticos y diagnósticos gráficos basados en los residuos escalados de Schoenfeld. En principio, estos residuos son independientes del tiempo. Así pues, un gráfico que muestra un patrón no aleatorio con el tiempo es una evidencia de la violación de la asunción de PH.

La función *cox.zph* proporciona la solución para testar PH para cada covariable incluida en el modelo Cox. Para cada covariable *cox.zph* correlaciona el correspondiente conjunto de residuos de Schoenfeld con el tiempo, para evaluar su independencia. Adicionalmente, también realiza un test global para el modelo en conjunto. La asunción de PH se apoya en una relación no significativa entre los residuos y el tiempo, y queda refutada si es significativa.

Con la función *ggcoxdiagnostics* se indagará acerca de la presencia de observaciones influyentes. La determinación de los outliers se realizará visualizando los residuos de las desviaciones. Se realizan también gráficos de los residuos de Martingale contra las covariables continuas. Para este fin se emplea la función *ggcoxfunctional*. Para evaluar la calidad del modelo se ha empleado el estimador Chambless and Diao's of cumulative/dynamic área under curve (AUC) for right-censored time-to-event data del paquete *SurvAUC*.

## 4. Resultados

### 4.1 Características demográficas y clínicas preoperatorias de los pacientes incluidos

La muestra consta de 111 pacientes (78 hombres y 33 mujeres) con una edad media de 64 (15,43) años. El 74,8% de ellos presentaba alguna comorbilidad importante. 78 pacientes fueron intervenidos de forma electiva, mientras que 33 recibieron una intervención urgente por obstrucción intestinal. Tanto la edad como la presencia de comorbilidades fueron más significativamente más frecuentes en el grupo de pacientes intervenidos de urgencia [Tabla 1].

**Table 1. Demographic and clinical characteristics.**

	Total (n=111)	Elective (n=78)	Emergency (n=33)	p value
<b>Male/Female</b>	78/33	55/23	23/10	1
<b>Age*</b>	64,90 (15,43)	63,44 (15,43)	78 (11,31)	0,027 (T)
<b>BMI (Kg/m2)*</b>	27,34 (4,67)	27,46 (4,79)	26,25 (4,59)	0,317 (T)
<b>Comorbidity</b>	83 (74,8)	52 (66,7)	31 (93,9)	0,002 (F)
<b>Charlson score</b>	5,05 (2,56)	4,78 (2,55)	7,5 (0,71)	0,600
<b>P. status (OMS)</b>				0,248
0				
1	73	54	19	
2	39	16	13	
3	6	6	1	
4	2	2	0	
	1	1	0	
<b>ASA Score 1</b>				0,113
1	14	12	2	
2	39	31	39	
3	55	33	55	
4	3	2	3	
<b>Weight loss&gt;10%</b>	22 (19,8)	15 (19,2)	7 (21,2)	0,811

## 4.2 Características tumorales y bioquímicas preoperatorias de los pacientes incluidos

En la Tabla 2 también se aprecia que aquellos pacientes intervenidos de urgencia presentan un peor estado nutricional y cifras mayores de reactantes de fase aguda.

**Table 2. Preoperative radiologic and biochemical parameters.**

	<b>Total</b> (n=111)	<b>Elective</b> (n=78)	<b>Emergency</b> (n=33)	<b>p value</b>
<b>CEA diagnosis*</b>	8,95 (12,7)	9,43 (13,34)	4,6 (2,26)	0,604
<b>Albumin</b>	3,74 (0,61)	3,76 (0,65)	3,55 (0,07)	0,010
<b>Leukocytes</b>	7,69 (2,81)	7,43 (2,84)	10 (0,99)	0,000
<b>Lymphocytes</b>	1,68 (0,65)	1,73 (0,58)	1,25 (1,34)	0,003
<b>Neutrophil</b>	5,53 (2,62)	5,25 (2,52)	8 (2,96)	0,000
<b>Platelet</b>	263 (91,67)	263,83 (96,23)	258,5 (45,96)	0,167
<b>Hemoglobin*</b>	12,25 (1,48))	12,16 (1,43)	13,05 (2,33)	0,069
<b>CRP*</b>	35,23 (47,1)	34,97 (49,68)	37,55 (13,50)	0,272
<b>Tumor location</b>				0,429
Distal Transver	19 (17,1)	14(17,9)	5(15,2)	
Splenic Flexure	64 (55,7)	42 (53,8)	22 (66,7)	
Proximal Desc.	29 (25,2)	22 (28,2)	6 (18,2)	
<b>cT</b>				0,016
0	9	9	0	
1	3	3	0	
2	22	18	22	
3	61	35	61	
4	16	13	16	
<b>cN+</b>	48 (44,4)	34 (44,2)	14(45,2)	0,924
<b>cM+</b>	13 (17,7)	8 (10,3)	5 (15,2)	0,464

\* n total para CEA de 86, y de 41 para PCR.

Debe ser tenido en cuenta el hecho de que existen dos variables que presentan potenciales factores de confusión. La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda que se eleva en presencia de complicaciones y no forma parte del análisis bioquímico de rutina para pacientes electivos. Pasa lo contrario con el marcador tumoral antígeno cárcino-embriionario (CEA), que no forma parte de los test sanguíneos realizados en situaciones de emergencia. En la tabla también se aprecia como los pacientes intervenidos en la urgencia presentan tumores con mayor extensión, que además son más frecuentemente metastásicos.

### **4.3 Resultados clínicos perioperatorios**

En lo referente a la intervención quirúrgica, un 73,1% de los pacientes electivos recibió una intervención mediante abordaje laparoscópico. La tasa de conversión a cirugía abierta fue del 18,6%. A la mayoría de los pacientes de urgencia se les realizó una colectomía derecha ampliada. Precisamente a estos últimos pacientes fueron los únicos en los que se realizaron las resecciones de mayor magnitud (colectomías totales). La distribución de las intervenciones programadas estuvo repartida entre los otros tres abordajes [Tabla 3].

La tasa de anastomosis primarias fue significativamente inferior en cirugías urgentes. La tasa de complicaciones (en general y graves), junto con la estancia hospitalaria fueron significativamente mayores en estos pacientes. La mortalidad a 90 días fue de 8,1%, sin encontrarse diferencias entre los dos escenarios de presentación.

**Table 3. Operative and postoperative outcomes.**

	<b>Total</b> (n=111)	<b>Elective</b> (n=78)	<b>Emergency</b> (n=33)	<b>p value</b>
<b>Laparoscopy</b>	58 (52,3)	57 (73,1)	1 (3)	0,000 (F)
<b>Conversion</b>	11(18,6)	11 (19)	0 (0)	1 (F)
<b>Procedure</b>				0,000
LSC	21	20	1	
LH	28	27	1	
ERC	56	31	25	
TC	6	0	6	
<b>Operative time</b>	180,55 (40,02)	186,94 (36,82)	123 (4,23)	0,029
<b>1ry anastomosis</b>	106 (95,5)	77 (98,7)	29(87,9)	0,027 (F)
<b>Hemos. splenect.</b>	6 (6,4)	3 (3,8)	3 (9,1)	0,360 (F)
<b>IO Complications</b>	24 (21,6)	17 (21,8)	7 (21,2)	0,946
<b>PO Complications</b>	66 (59,6)	39 (50)	27 (81,2)	0,002
<b>CCI</b>	8,3 (13,82)	8,29 (14,6)	8,7	0,000
<b>Clavien-Dindo</b>				0,005
0	42	36	6	
1	11	8	3	
2	22	17	5	
3a	5	3	2	
3b	15	5	10	
4a	5	2	3	
4b	3	3	0	
5	8	4	4	
<b>C-D 3+</b>	36 (32,4)	17 (21,8)	19 (57,6)	0,000
<b>Anastomotic leak</b>	12 (11,3)	8 (10,4)	4 (13,8)	0,721 (F)
<b>Reoperation</b>	20(18)	9 (11,5)	11 (33.3)	0,006
<b>Hospital Stay</b>	9,8 (6,41)	9,56 (6,4)	12 (8,48)	0,001
<b>90d mortality</b>	9 (8,1)	5 (6,4)	4 (12,1)	0,447 (F)



#### 4.4 Resultados patológicos postoperatorios

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las dos formas de presentación entre las variables dependientes del estudio histopatológico de la pieza [Tabla 4].

**Table 4. Pathologic outcomes.**

	<b>Total</b> (n=111)	<b>Elective</b> (n=78)	<b>Emergency</b> (n=33)	<b>p value</b>
<b>pT</b>				0,452
0	7	7	0	
1	4	4	0	
2	14	9	5	
3	64	43	21	
4	22	15	7	
<b>LN retrieved</b>	15,05 (9,1)	14,28 (9,28)	22 (4,24)	0,220
<b>pN+</b>	39 (35,1)	25(32,1)	14 (42,4)	0,295
<b>LVI</b>	25 (22,5)	16 (20,5)	9 (27,3)	0,436
<b>VNI</b>	16 (14,4)	9 (11,5)	7 (21,2)	0.185
<b>PNI</b>	12 (10,2)	7 (9)	5 (15,2)	0,338

## 4.5 Análisis de la supervivencia en la muestra global y en función de las diferentes formas de presentación

### 4.5.1 Supervivencia libre de recidiva local (LRR)

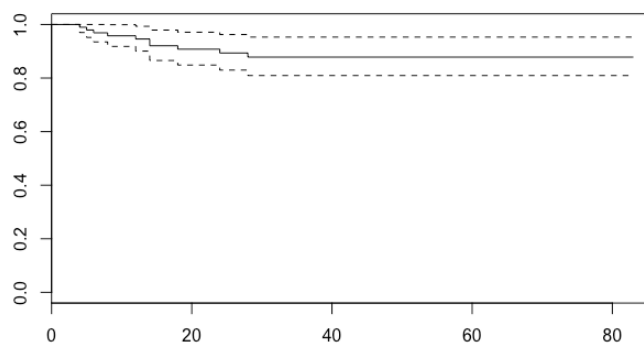
La supervivencia libre de recidiva local en la muestra a estudio fue del 95,8% (IC95% 91,8-99,9) al año, y del 87,8% (IC 95% 80,9-95,3) a los 3 años [Figura 1]. El test de log-Rank no mostró diferencias significativas entre aquellos pacientes intervenidos de forma electiva y urgente ( $p=0,106$ ) [Figura 2].

```
> SFC_TFM$E.E <- as.factor(SFC_TFM$Elective_Emergency)
> LRRSVF=survfit(Surv(LR.FU,LR.YN)~1)
> summary(LRRSVF)
Call: survfit(formula = Surv(LR.FU, LR.YN) ~ 1)
```

```
42 observations deleted due to missingness
time n.risk n.event survival std.err lower 95% CI upper 95% CI
 4   98    1  0.990 0.0102    0.970    1.000
 5   96    1  0.979 0.0144    0.952    1.000
 6   93    1  0.969 0.0176    0.935    1.000
 8   87    1  0.958 0.0207    0.918    0.999
12   80    1  0.946 0.0236    0.901    0.993
14   75    2  0.921 0.0290    0.866    0.979
18   72    1  0.908 0.0312    0.849    0.971
24   64    1  0.894 0.0338    0.830    0.962
28   58    1  0.878 0.0366    0.809    0.953
```

```
> plot(LRRSVF)
```

*Figura 1: Supervivencia libre de recidiva local en la muestra a estudio*



```

> LRRSVFE=surfit(Surv(LR.FU,LR.YN)~E.E)
> summary(LRRSVFE)
Call: survfit(formula = Surv(LR.FU, LR.YN) ~ E.E)

```

42 observations deleted due to missingness

E.E=1

time	n.risk	n.event	survival	std.err	lower 95% CI	upper 95% CI
6	69	1	0.986	0.0144	0.958	1.000
8	63	1	0.970	0.0210	0.930	1.000
12	58	1	0.953	0.0265	0.903	1.000
14	54	1	0.935	0.0313	0.876	0.999
28	44	1	0.914	0.0371	0.844	0.990

E.E=2

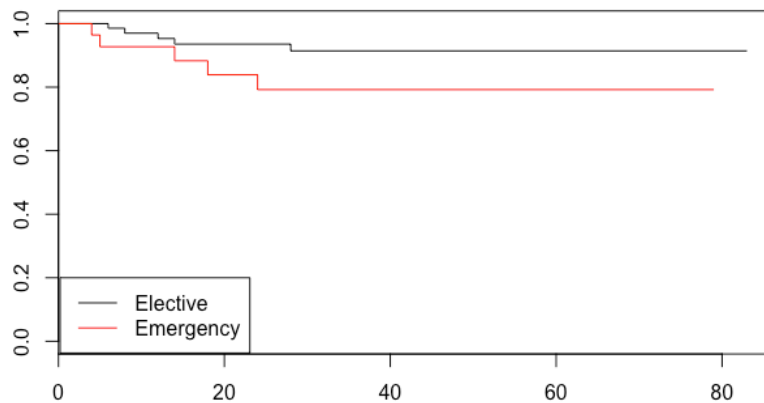
time	n.risk	n.event	survival	std.err	lower 95% CI	upper 95% CI
4	28	1	0.964	0.0351	0.898	1.000
5	26	1	0.927	0.0496	0.835	1.000
14	21	1	0.883	0.0639	0.766	1.000
18	20	1	0.839	0.0744	0.705	0.998
24	18	1	0.792	0.0836	0.644	0.974

```

> plot(LRRSVFE,col=c(1,2))
> legend(0.2, 0.2, c("Elective", "Emergency"), col=c(1,2),lty=c(1,1))

```

Figura 2: Supervivencia libre de recidiva local en función de la presentación



```
> survdiff(Surv(LR.FU,LR.YN)~E.E)
Call:
survdiff(formula = Surv(LR.FU, LR.YN) ~ E.E)
```

n=102, 42 observations deleted due to missingness.

	N	Observed	Expected	(O-E)^2/E	(O-E)^2/V
E.E=1	73	5	7.27	0.711	2.62
E.E=2	29	5	2.73	1.897	2.62

Chisq= 2.6 on 1 degrees of freedom, **p= 0.106**

#### 4.5.2 Supervivencia libre de enfermedad (DFS)

La supervivencia libre de enfermedad en la muestra a estudio fue del 92,4% (IC95% 87,1-98) al año, y del 80,3% (IC 95% 72-89,6) a los 3 años [Figura 3]. El test de log-Rank no mostró diferencias significativas entre aquellos pacientes intervenidos de forma electiva y urgente (p=0,118) [Figura 4].

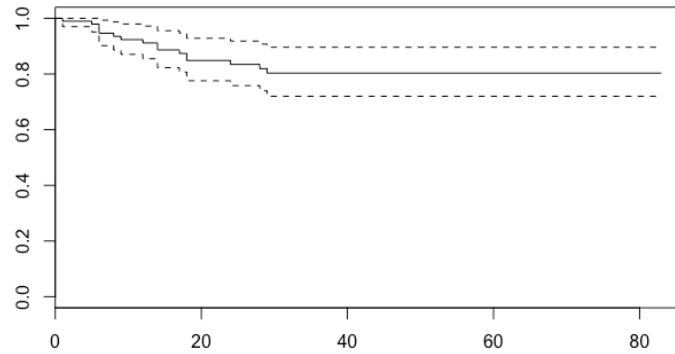
```
> DFSSVF=survfit(Surv(DFS.FU,DFS.YN)~1)
> summary(DFSSVF)
Call: survfit(formula = Surv(DFS.FU, DFS.YN) ~ 1)
```

46 observations deleted due to missingness

time	n.risk	n.event	survival	std.err	lower 95% CI	upper 95% CI
1	98	1	0.990	0.0102	0.970	1.000
5	93	1	0.979	0.0146	0.951	1.000
6	90	3	0.947	0.0233	0.902	0.993
8	83	1	0.935	0.0256	0.886	0.987
9	81	1	0.924	0.0278	0.871	0.980
12	77	1	0.912	0.0299	0.855	0.972
14	73	2	0.887	0.0339	0.823	0.956
17	70	1	0.874	0.0357	0.807	0.947
18	69	2	0.849	0.0389	0.776	0.928
24	60	1	0.834	0.0408	0.758	0.918
28	55	1	0.819	0.0427	0.740	0.907
29	51	1	0.803	0.0448	0.720	0.896

```
> plot(DFSSVF)
```

Figura 3: Supervivencia libre de enfermedad en la muestra a estudio



```
> DFSSVFE=survfit(Surv(DFS.FU,DFS.YN)~Elective_Emergency)
> summary(DFSSVFE)
Call: survfit(formula = Surv(DFS.FU, DFS.YN) ~ Elective_Emergency)
```

46 observations deleted due to missingness

Elective\_Emergency=1

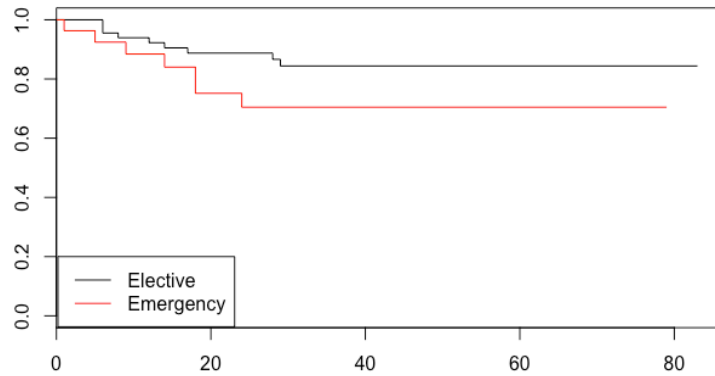
time	n.risk	n.event	survival	std.err	lower 95% CI	upper 95% CI
6	67	3	0.955	0.0253	0.907	1.000
8	60	1	0.939	0.0294	0.883	0.999
12	56	1	0.923	0.0333	0.859	0.990
14	53	1	0.905	0.0370	0.835	0.981
17	51	1	0.887	0.0403	0.812	0.970
28	42	1	0.866	0.0445	0.783	0.958
29	39	1	0.844	0.0486	0.754	0.945

Elective\_Emergency=2

time	n.risk	n.event	survival	std.err	lower 95% CI	upper 95% CI
1	27	1	0.963	0.0363	0.894	1.000
5	25	1	0.924	0.0514	0.829	1.000
9	23	1	0.884	0.0629	0.769	1.000
14	20	1	0.840	0.0737	0.707	0.998
18	19	2	0.752	0.0886	0.597	0.947
24	16	1	0.705	0.0947	0.541	0.917

```
> plot(DFSSVFE,col=c(1,2))
> legend(0.2, 0.2, c("Elective", "Emergency"), col=c(1,2),lty=c(1,1))
```

Figura 4: Supervivencia libre de enfermedad en función de la presentación



```
> survdiff(Surv(DFS.FU,DFS.YN)~Elective_Emergency)
Call:
survdiff(formula = Surv(DFS.FU, DFS.YN) ~ Elective_Emergency)
```

n=98, 46 observations deleted due to missingness.

	N	Observed	Expected	(O-E) <sup>2</sup> /E	(O-E) <sup>2</sup> /V
Elective_Emergency=1	71	9	11.75	0.642	2.44
Elective_Emergency=2	27	7	4.25	1.774	2.44

Chisq= 2.4 on 1 degrees of freedom, **p= 0.118**

#### 4.5.3 Supervivencia global (OS)

La supervivencia global en la muestra a estudio fue del 86,6% (IC95% 80,3-93,4) al año, del 76,5% a 3 años (IC 95% 68,1-85,9) a los 3 años, y del 56,2% a 5 años (IC95% 43,5-72,4) [Figura 5]. El test de log-Rank no mostró diferencias significativas entre aquellos pacientes intervenidos de forma electiva y urgente (p=0,203) [Figura 6].

```

> OSSVF=surfit(Surv(OS.FU,OS.YN)~1)
> summary(OSSVF)
Call: survfit(formula = Surv(OS.FU, OS.YN) ~ 1)

```

```

33 observations deleted due to missingness
time n.risk n.event survival std.err lower 95% CI upper 95% CI
 1  110    8  0.927 0.0248   0.880   0.977
 5   96    1  0.918 0.0263   0.867   0.971
 6   94    1  0.908 0.0278   0.855   0.964
 7   89    1  0.898 0.0293   0.842   0.957
 8   88    1  0.887 0.0307   0.829   0.950
11   84    2  0.866 0.0334   0.803   0.934
12   81    3  0.834 0.0369   0.765   0.910
13   77    1  0.823 0.0380   0.752   0.901
24   67    1  0.811 0.0394   0.737   0.892
32   53    1  0.796 0.0415   0.718   0.881
35   51    2  0.765 0.0454   0.681   0.859
41   42    1  0.746 0.0478   0.658   0.846
43   37    1  0.726 0.0506   0.634   0.832
44   35    1  0.705 0.0532   0.608   0.818
47   33    1  0.684 0.0557   0.583   0.803
49   31    1  0.662 0.0581   0.557   0.786
55   21    1  0.631 0.0634   0.518   0.768
56   20    1  0.599 0.0676   0.480   0.747
57   16    1  0.562 0.0730   0.435   0.724

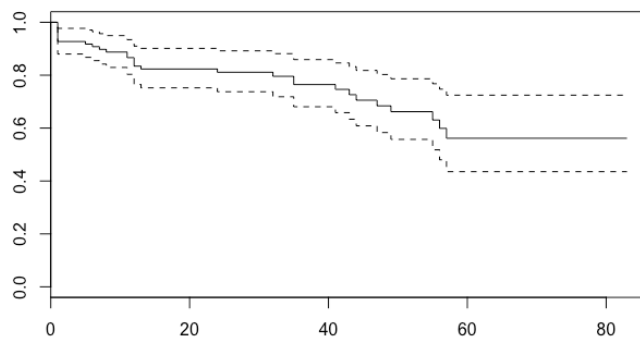
```

```

> plot(OSSVF)

```

*Figura 5: Supervivencia global en la muestra a estudio*



```

> OSSVFE=survfit(Surv(OS.FU,OS.YN)~Elective_Emergency)
> summary(OSSVFE)
Call: survfit(formula = Surv(OS.FU, OS.YN) ~ Elective_Emergency)

```

33 observations deleted due to missingness

Elective\_Emergency=1

time	n.risk	n.event	survival	std.err	lower 95% CI	upper 95% CI
1	77	4	0.948	0.0253	0.900	0.999
5	69	1	0.934	0.0284	0.880	0.992
6	68	1	0.921	0.0311	0.862	0.984
11	61	2	0.890	0.0367	0.821	0.965
12	58	2	0.860	0.0414	0.782	0.945
32	38	1	0.837	0.0461	0.751	0.932
35	36	2	0.791	0.0540	0.692	0.904
41	31	1	0.765	0.0579	0.660	0.887
43	27	1	0.737	0.0623	0.624	0.870
44	25	1	0.707	0.0664	0.588	0.850
55	14	1	0.657	0.0786	0.519	0.830
56	13	1	0.606	0.0873	0.457	0.804

Elective\_Emergency=2

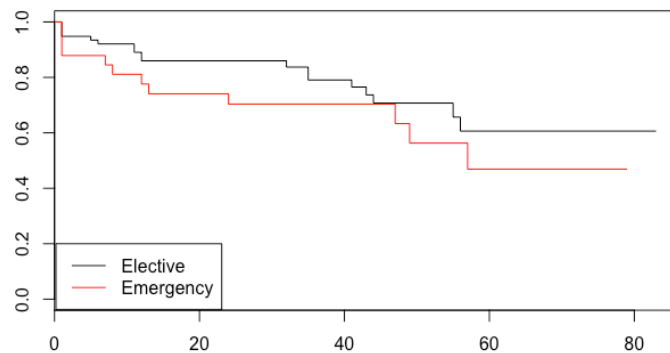
time	n.risk	n.event	survival	std.err	lower 95% CI	upper 95% CI
1	33	4	0.879	0.0568	0.774	0.998
7	26	1	0.845	0.0639	0.729	0.980
8	25	1	0.811	0.0697	0.685	0.960
12	23	1	0.776	0.0751	0.642	0.938
13	22	1	0.741	0.0795	0.600	0.914
24	20	1	0.704	0.0837	0.557	0.888
47	10	1	0.633	0.1007	0.464	0.865
49	9	1	0.563	0.1114	0.382	0.830
57	6	1	0.469	0.1263	0.277	0.795

```

> plot(OSSVFE,col=c(1,2))
> legend(0.2, 0.2, c("Elective", "Emergency"), col=c(1,2),lty=c(1,1))

```

Figura 6: Supervivencia global en función de la presentación





```
> survdiff(Surv(OS.FU,OS.YN)~Elective_Emergency)
Call:
survdiff(formula = Surv(OS.FU, OS.YN) ~ Elective_Emergency)
```

n=111, 33 observations deleted due to missingness.

	N	Observed	Expected	(O-E)^2/E	(O-E)^2/V
Elective_Emergency=1	78	18	21.14	0.467	1.62
Elective_Emergency=2	33	12	8.86	1.114	1.62

Chisq= 1.6 on 1 degrees of freedom, p= **0.203**

#### 4.5.4 Supervivencia por cáncer (CRS)

La supervivencia por cáncer en la muestra a estudio fue del 86,8% (IC95% 80,6-93,5) al año, del 81,8% a 3 años (IC 95% 74,3-90), y del 73,5% a 5 años (IC95% 63,8-84,7) [Figura 7]. El test de log Rank mostró diferencias significativas entre aquellos pacientes intervenidos de forma electiva y urgente (p=0.0384), siendo la supervivencia por cáncer inferior en los pacientes intervenidos de urgencia [Figura 8].

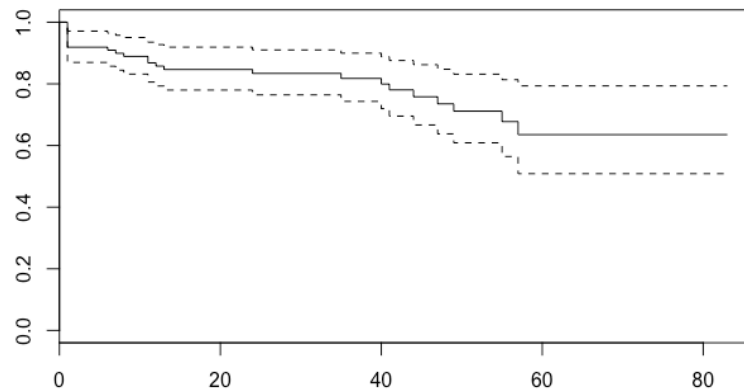
```
> CRSSVF=survfit(Surv(CRS.FU,CRS.YN)~1)
> summary(CRSSVF)
Call: survfit(formula = Surv(CRS.FU, CRS.YN) ~ 1)
```

33 observations deleted due to missingness

time	n.risk	n.event	survival	std.err	lower 95% CI	upper 95% CI
1	111	9	0.919	0.0259	0.870	0.971
6	95	1	0.909	0.0274	0.857	0.965
7	90	1	0.899	0.0289	0.844	0.958
8	89	1	0.889	0.0303	0.832	0.950
11	85	2	0.868	0.0330	0.806	0.935
12	82	1	0.858	0.0342	0.793	0.927
13	78	1	0.847	0.0355	0.780	0.919
24	67	1	0.834	0.0372	0.764	0.910
35	51	1	0.818	0.0399	0.743	0.900
40	45	1	0.799	0.0429	0.720	0.888
41	42	1	0.780	0.0459	0.695	0.876
44	35	1	0.758	0.0497	0.667	0.862
47	33	1	0.735	0.0533	0.638	0.847
49	31	1	0.711	0.0566	0.609	0.831
55	21	1	0.677	0.0632	0.564	0.813
57	16	1	0.635	0.0721	0.509	0.793

```
> plot(CRSSVF)
```

Figura 7: Supervivencia por cáncer en la muestra a estudio



```
> CRSSVFE=survfit(Surv(CRS.FU,CRS.YN)~Elective_Emergency)
> summary(CRSSVFE)
Call: survfit(formula = Surv(CRS.FU, CRS.YN) ~ Elective_Emergency)
```

33 observations deleted due to missingness

Elective\_Emergency=1

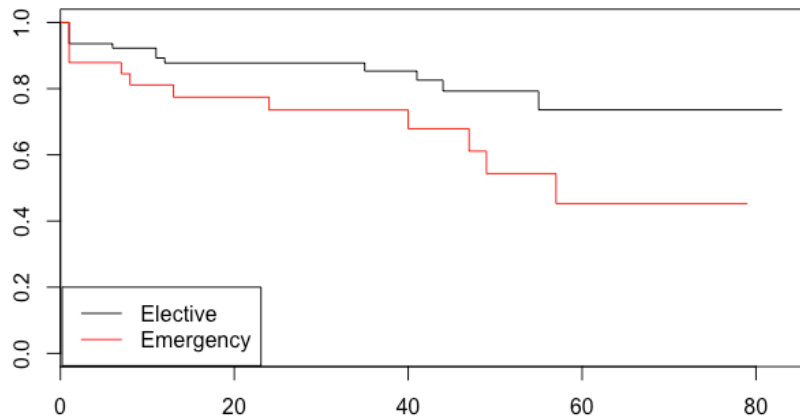
time	n.risk	n.event	survival	std.err	lower 95% CI	upper 95% CI
1	78	5	0.936	0.0277	0.883	0.992
6	69	1	0.922	0.0305	0.865	0.984
11	62	2	0.893	0.0360	0.825	0.966
12	59	1	0.877	0.0385	0.805	0.956
35	36	1	0.853	0.0444	0.770	0.945
41	31	1	0.826	0.0508	0.732	0.931
44	25	1	0.793	0.0585	0.686	0.916
55	14	1	0.736	0.0770	0.599	0.903

Elective\_Emergency=2

time	n.risk	n.event	survival	std.err	lower 95% CI	upper 95% CI
1	33	4	0.879	0.0568	0.774	0.998
7	26	1	0.845	0.0639	0.729	0.980
8	25	1	0.811	0.0697	0.685	0.960
13	22	1	0.774	0.0757	0.639	0.938
24	20	1	0.736	0.0812	0.593	0.913
40	13	1	0.679	0.0926	0.520	0.887
47	10	1	0.611	0.1053	0.436	0.857
49	9	1	0.543	0.1134	0.361	0.818
57	6	1	0.453	0.1256	0.263	0.780

```
> plot(CRSSVFE,col=c(1,2))
> legend(0.2, 0.2, c("Elective", "Emergency"), col=c(1,2),lty=c(1,1))
```

Figura 8: Supervivencia por cáncer en función de la presentación



```
> survdiff(Surv(CRS.FU,CRS.YN)~Elective_Emergency)
Call:
survdiff(formula = Surv(CRS.FU, CRS.YN) ~ Elective_Emergency)
```

n=111, 33 observations deleted due to missingness.

	N	Observed	Expected	(O-E) <sup>2</sup> /E	(O-E) <sup>2</sup> /V
Elective_Emergency=1	78	13	17.65	1.22	4.29
Elective_Emergency=2	33	12	7.35	2.94	4.29

Chisq= 4.3 on 1 degrees of freedom, **p= 0.0384**

## 4.6 Análisis de los factores asociados a la supervivencia

### 4.6.1 Supervivencia libre de enfermedad (DFS)

La afectación ganglionar tumoral, los tumores pT4, y la invasión venosa tumoral fueron los factores que presentaron una asociación significativa con la DFS ( $p < 0,05$ ). Entre ellas, la única que mantuvo la significación en el análisis multivariante fue el Estadio pT4 tumoral [Tabla 5].

**Table 5. Prognostic factors for disease-free survival (DFS).**

	<i>Univariate analysis</i>		<i>Multivariate analysis</i>	
	HR (IC 95%)	p (Wald)	HR (IC 95%)	P
<b>Age</b>	1.012 (0.9704 - 1.055)	0.587		
<b>Gender</b>	1.899 (0.70 - 5.10)	0.2039		
<b>BMI</b>	0.9173 (0.818 - 1.029)	0.1395		
<b>Charlson</b>	1.069 (0.874 - 1.308)	0.5144		
<b>Diabetes</b>	2.868 (0.65 - 12.62)	0.1634		
<b>W.L.&gt;10%</b>	0.5781 (0.18 - 1.79)	0.3428		
<b>CEA</b>	0.9921 (0.9264 - 1.063)	0.8212		
<b>Emergency</b>	2.153 (0.80 - 5.78)	0.1282		
<b>pN-</b>	0.2661 (0.09 - 0.73)	<b>0.01041</b>	0.4525 (0.15891 - 1.2886)	0.137517
<b>No pT4</b>	0.0887 (0.03 - 0.25)	<b>8.548e-06</b>	0.1231 (0.03998 - 0.3789)	<b>0.000261</b>
<b>No LVI</b>	0.4117 (0.15 - 1.1)	0.07832		
<b>No VNI</b>	0.2409 (0.08 - 0.69)	<b>0.00868</b>	0.4868 (0.15727 - 1.5065)	0.211632
<b>No PVI</b>	1.09 (0.24 - 4.79)	0.9094		

#### 4.6.2 Supervivencia global (OS)

La edad, la comorbilidad mediada con el score de Charlson, la presencia de enfermedad metastásica al diagnóstico, y la invasión venosa tumoral fueron los factores que presentaron una asociación significativa con la supervivencia global ( $p < 0,05$ ). Entre ellas, la edad y la presencia de metástasis mantuvieron la significación en el análisis multivariante fue el Estadio pT4 tumoral [Tabla 6].

**Table 6. Prognostic factors for overall survival (OS).**

	<i>Univariate analysis</i>		<i>Multivariate analysis</i>	
	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>p (Wald)</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b>Age</b>	1.05 (1.01 - 1.08)	<b>0.002773</b>	1.0456 (1.01 - 1.08)	<b>0.01790</b>
<b>Gender</b>	1.247 (0.59 - 2.62)	0.5598		
<b>BMI</b>	0.9865 (0.915 - 1.06)	0.7218		
<b>Charlson</b>	1.244 (1.09 - 1.42)	<b>0.001074</b>	1.0304 (0.86 - 1.23)	0.73894
<b>Diabetes</b>	0.959 (0.43 - 2.09)	0.9164		
<b>W.L.&gt;10%</b>	0.6511 (10.28 - 1.46)	0.3002		
<b>CEA</b>	0.9998 (0.95 - 1.05)	0.9936		
<b>cM</b>	4.941 (2.25 - 10.83)	<b>6.626e-05</b>	4.5327 (1.79 - 11.44)	<b>0.00138</b>
<b>Emergency</b>	1.605 (0.77 - 3.33)	0.205		
<b>pN-</b>	0.672 (0.32 - 1.38)	0,2812		
<b>No pT4</b>	0.4755 (0.22 - 1.01)	0.05534		
<b>No LVI</b>	0.7518 (0.34 - 1.6)	0.4745		
<b>No VNI</b>	0.4758 (0.20 - 1.11)	<b>0.08666</b>	0.5561 (0.23 - 1.33)	0.18936
<b>No PVI</b>	4.566 (0.62 - 33.56)	0.1357		

### 4.6.3 Creación de score pronóstico para la supervivencia global

Se han incluido aquellas variables con significación estadística en el análisis univariante (edad, Charlson score, cM e invasión venosa tumoral). El modelo es significativo con concordancia de 77.8% y R2 de 0,19.

```
> cox.OSsup.m <- coxph(OSsup ~ Age + Charlson_score + cM + Venous_invasion.)
> summary(cox.OSsup.m)
Call:
coxph(formula = OSsup ~ Age + Charlson_score + cM + Venous_invasion.)
```

```
n= 111, number of events= 30
(33 observations deleted due to missingness)
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z )
Age	0.04462	1.04563	0.01885	2.368	0.01790 *
Charlson_score	0.02997	1.03043	0.08995	0.333	0.73894
cM	1.51133	4.53274	0.47248	3.199	0.00138 **
Venous_invasion.	-0.58675	0.55613	0.44705	-1.312	0.18936

---  
Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
Age	1.0456	0.9564	1.0077	1.085
Charlson_score	1.0304	0.9705	0.8639	1.229
cM	4.5327	0.2206	1.7955	11.443
Venous_invasion.	0.5561	1.7981	0.2315	1.336

```
Concordance= 0.778 (se = 0.06 )
Rsquare= 0.19 (max possible= 0.894 )
Likelihood ratio test= 23.4 on 4 df, p=0.0001055
Wald test = 25.1 on 4 df, p=4.805e-05
Score (logrank) test = 29.72 on 4 df, p=5.588e-06
```

#### 4.6.4 Diagnóstico del score de supervivencia global

a) Hipótesis de riesgos proporcionales (PH).

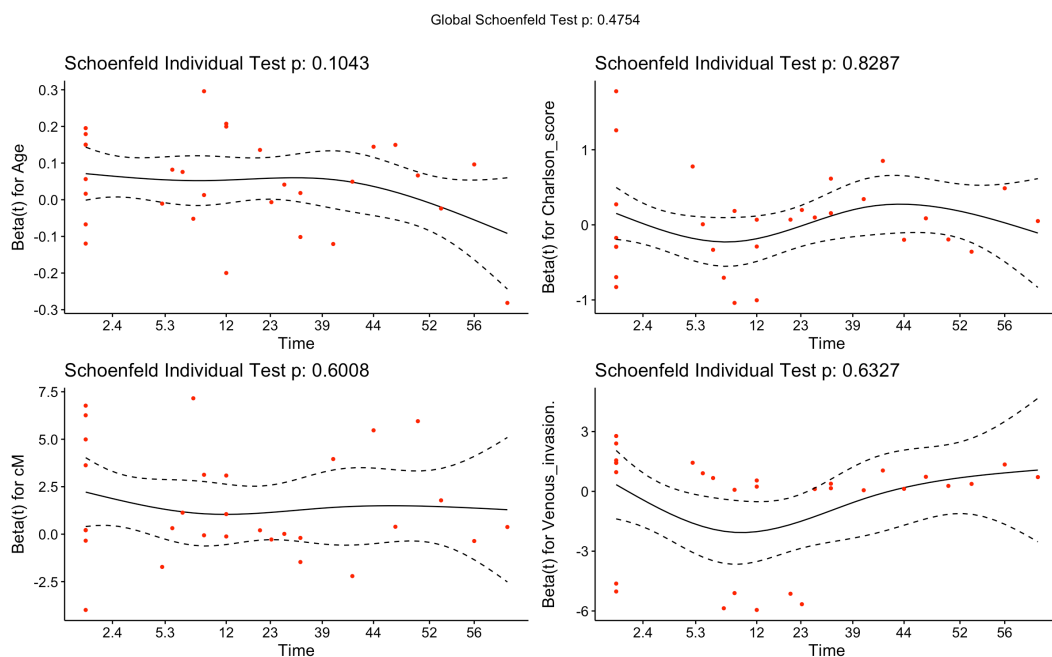
```
> test.ph <- cox.zph(cox.OSsup.m)
```

```
> test.ph
```

	rho	chisq	p
Age	-0.2400	2.6392	0.104
Charlson_score	0.0316	0.0468	0.829
cM	-0.0877	0.2738	0.601
Venous_invasion.	0.0790	0.2284	0.633
GLOBAL	NA	3.5163	0.475

Dados los resultados obtenidos, el test es estadísticamente no significativo para cada una de las covariables. Además, el test global tampoco es significativo. Por lo tanto, podemos asumir PH para nuestro modelo. La función `ggcoxzph()`, que produce los gráficos con los residuos de Schonefeld contra el tiempo [Figura 9].

*Figura 9. Test de Schonefeld*

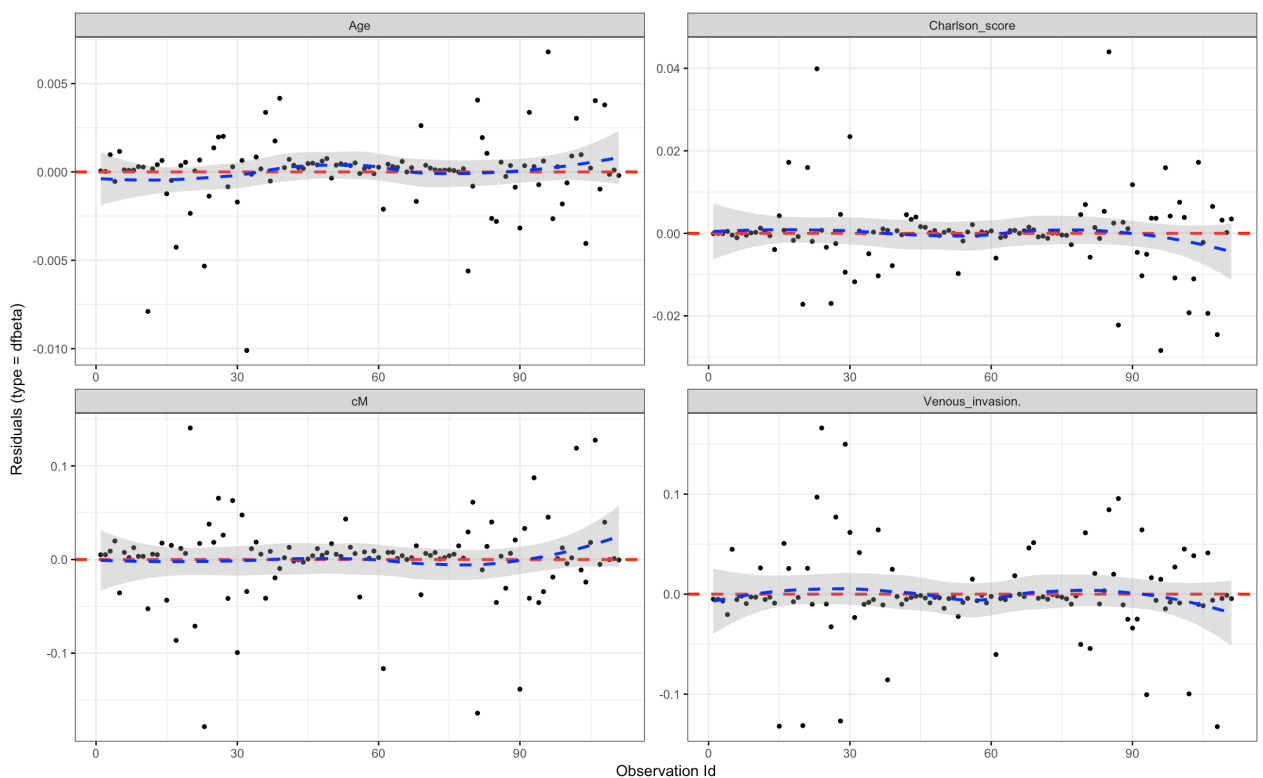


En la figura previa, la línea sólida es bastante horizontal para las cuatro covariables. Las líneas discontinuas representarn  $\pm 2$  errores estándar sobre el modelo. Podemos asumir que no hay patrones con el tiempo, y los riesgos proporcionales son apoyados por las covariables incluidas.

## b) Observaciones influyentes

```
> ggcoxzph(test.ph)
> ggcoxdiagnostics(cox.OSsup.m, type = "dfbeta",
+   linear.predictions = FALSE, ggtheme = theme_bw())
```

*Figura 10. Observaciones influyentes*

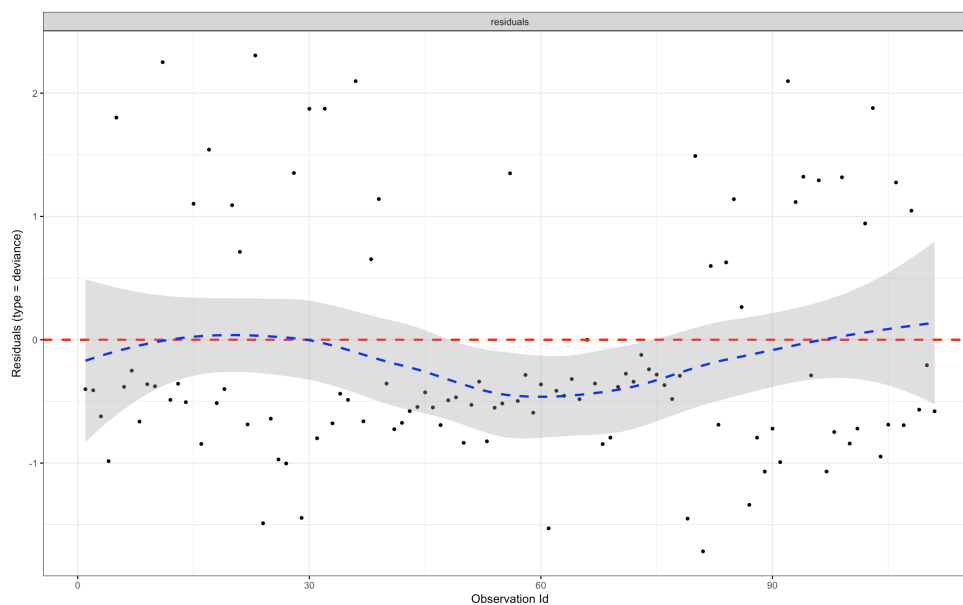




Los gráficos muestran los cambios estimados en los coeficientes de regresión tras eliminar cada observación por turno. Se puede observar que comparando las magnitudes de los mayores valores  $df\beta$  con los coeficientes de regresión, se sugiere que ninguna de las observaciones está muy influenciada individualmente. No obstante, algunos de los valores  $df\beta$  para la edad son mayores comparados con los otros.

c) Búsqueda de outliers

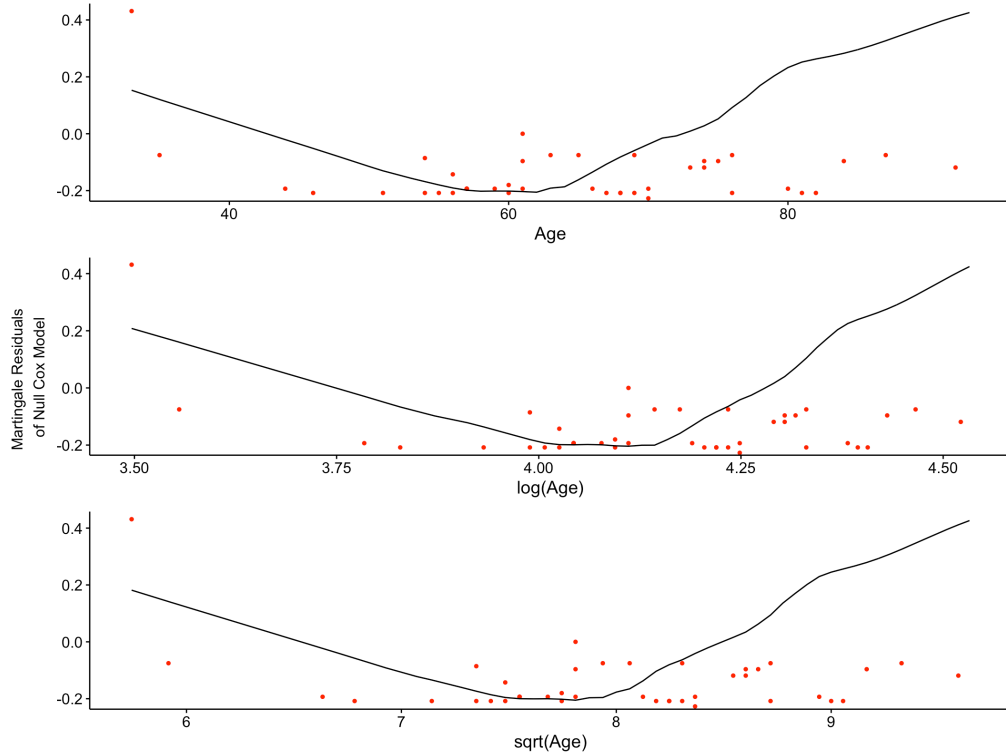
*Figura 11. Outliers*



La figura 11 muestra que el patrón parece ser bastante simétrico sobre el 0.

d) Evaluación de la no linealidad

Figura 12. No linealidad



En la Figura 12 apreciamos que existe una cierta no linealidad, hecho que podría cuestionar PH. No obstante, en el gráfico se aprecia que esta es debida a la primera observación, que presenta un residuo muy grande. La no linealidad no es muy valorable en los extremos, ya que existen menos observaciones. En la figura también observamos que en los dos gráficos inferiores (donde se representan las transformaciones), una forma es similar a la de la primera, lo que también es debido a los primeros puntos que presentan mayores desviaciones.

#### 4.6.5 Calidad del score realizado

Obtenemos un AUC de 78,4%, por lo que podemos concluir que nuestro score consigue predecir un aceptable número de casos.

```
> TR <- SFC_TFM[1:54,]
> TE <- SFC_TFM[55:110,]
> train.fit2 <- coxph(Surv(OS.FU, OS.YN) ~ Age + Charlson_score + cM + Venous_invasion,
+                   x=TRUE, y=TRUE, method="breslow", data=SFC_TFM)
> lp <- predict(train.fit2)
> lpnew <- predict(train.fit2, newdata=TE)
> Surv.rsp.new <- Surv(TE$OS.FU, TE$OS.YN)
> Surv.rsp <- Surv(TR$OS.FU, TR$OS.YN)
> times <- seq(10, 1000, 10)
> AUC_CD1 <- AUC.cd(Surv.rsp, Surv.rsp.new, lp, lpnew, times)
> AUC_CD1
$auc
 [1] 0.7825275 0.7857476 0.7864499 0.7871128 0.7877423 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488
[10] 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488
[19] 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488
[28] 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488
[37] 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488
[46] 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488
[55] 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488
[64] 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488
[73] 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488
[82] 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488
[91] 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488 0.7883488
[100] 0.7883488

$times
 [1] 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180
[19] 190 200 210 220 230 240 250 260 270 280 290 300 310 320 330 340 350 360
[37] 370 380 390 400 410 420 430 440 450 460 470 480 490 500 510 520 530 540
[55] 550 560 570 580 590 600 610 620 630 640 650 660 670 680 690 700 710 720
[73] 730 740 750 760 770 780 790 800 810 820 830 840 850 860 870 880 890 900
[91] 910 920 930 940 950 960 970 980 990 1000

$iauc
 [1] 0.7840446

attr(,"class")
 [1] "survAUC"
```

## 5. Discusión

### 5.1 Resultados del procedimiento quirúrgico

Como se ha comentado previamente, la movilización del ángulo esplénico del colon es uno de los gestos más complejos de la cirugía colorectal, tanto convencional como mínimamente invasiva [12, 13]. Por este motivo, los SFC has sido habitualmente excluidos de los grandes estudios aleatorizados evaluando el uso de la cirugía mínimamente invasiva colorectal [27-30]. En esta perspectiva, una reciente revisión sistemática encontró solo 12 series de casos [31, 32, 21, 23, 26, 33] o estudios comparativos retrospectivos [20, 22, 34, 35, 24, 25] enfocados en estos tumores. Entre ellos se incluyeron un total de 569 pacientes intervenidos quirúrgicamente [19].

En la serie de pacientes estudiada, podemos apreciar que los resultados de los procedimientos realizados reflejan la dificultad que supone la resección quirúrgica en esta localización. El tiempo operatorio para estas intervenciones fue de casi tres horas, y se produjeron un importante número de complicaciones postoperatorias (60%), de las cuales casi la mitad (32.4% del total) fueron graves. La estancia media postoperatoria fue de casi 10 días, y la mortalidad a 90 días sobrepasa el 8%. La elevada tasa de conversión del abordaje laparoscópico en los procedimientos electivos también es indicativa de la complejidad del procedimiento, independientemente de su presentación o no como emergencia.

En los últimos años se ha sugerido que la cirugía robótica podría ser especialmente efectiva para la movilización del ángulo esplénico en el tratamiento electivo de estos tumores [36]. Se le supone que la manipulación más precisa y fina durante la intervención podría reducir el riesgo de una de las complicaciones intraoperatorias más frecuentes, la lesión esplénica [32].

## 5.2 Efecto de la cirugía de urgencia por SFC

En el apartado “Introducción” se ha dado referencia de la escasez de datos disponibles sobre pacientes con este tumor como emergencia. Los resultados del presente estudio reflejan que la colectomía subtotal es la opción preferida para los SFC intervenidos en situaciones de urgencia, debido a que estos pacientes suelen presentar distensiones cecales masivas, incluso con laceraciones o perforaciones a dicho nivel, que hacen preferible su resección a fin de evitar potenciales complicaciones postoperatorias [37].

En nuestro estudio, los pacientes de intervenidos de urgencia presentaron una tasa significativamente más alta de complicaciones postoperatorias, tanto graves como a nivel global y de necesidad de reintervención quirúrgica. Este grupo también tuvo una estancia hospitalaria significativamente más prolongada.

Es importante recordar, que los resultados del presente estudio también ofrecen el dato de que los pacientes intervenidos de urgencia presentaban mayor edad y presencia de comorbilidades que los electivos. Es bien conocido que estos dos parámetros se relacionan con un postoperatorio más desfavorable después de cualquier intervención quirúrgica.

Shah y colaboradores publicaron recientemente un estudio empleando una base de datos sobre pacientes con CRC, y separando aquellos con diagnósticos que precisaran de una intervención quirúrgica urgente (incluyendo perforación intestinal, perforación u obstrucción). Estos últimos pacientes precisaron de un 51.9% más de días de estancia hospitalaria, unos costes un 68.3% superiores, y casi cuatro veces más riesgo de fallecer durante el ingreso [16].

De las cuatro variables estudiadas en el análisis de la supervivencia, solo la supervivencia por cáncer fue significativamente menor para el ámbito urgente, probablemente por escasez de tamaño muestral. La presentación electiva o urgente tampoco alcanzó la significación en la regresión de Cox, y no pudo ser incluida en el score final. Estudios futuros deberían diseñarse para evaluar si esta presentación podría ser considerada como un predictor negativo de la supervivencia en pacientes con SFC [38, 39].

Existen diferentes medidas para intentar reducir la incidencia del CRC en situaciones de urgencia. Los stents metálicos auto-expandibles (SEMS) como puente de situaciones de urgencia a electivas, constituyen una alternativa para cánceres de colon izquierdo y transverso. Un meta-análisis reciente que incluía 8 estudios aleatorizados controlados encontró un menor riesgo de complicaciones postoperatorias, y una menor tasa de formación de estomas en pacientes tratados con SEMS [40]. No obstante, y a pesar de su potencial utilidad, su uso para SFC ha sido limitado debido a la dificultad que añade esta localización tumoral para su colocación.

La medida con mayor impacto potencial para reducir el CRC urgente es la implementación y mejora de los programas de detección del cáncer en pacientes en riesgo y asintomáticos, el screening. Este permite identificar crecimientos anormales antes del desarrollo del cáncer, o detectarlo en estadios precoces, lo que seguramente mejoraría su pronóstico [15].

### 5.3 Resultados del seguimiento a largo plazo

La supervivencia global (OS) en la muestra a estudio fue del 86,6% al año, del 76,5% a 3 años a los 3 años, y del 56,2% a 5 años. El test de log-Rank no mostró diferencias significativas entre aquellos pacientes intervenidos de forma electiva y urgente ( $p=0,203$ ). Sin embargo, la supervivencia por cáncer (CRS) fue del 86,8% al año, del 81,8% a los 3 años, y del 73,5% a 5 años. En este caso el test de log Rank mostró diferencias significativas entre aquellos pacientes intervenidos de forma electiva y urgente ( $p=0.0384$ ), siendo pues la supervivencia por cáncer inferior en los pacientes intervenidos de urgencia.

En las diferentes publicaciones al respecto, las cifras de supervivencia a cinco años oscilan entre el 49 y el 72,8% [19], encontrándose la presente muestra a estudio situada en el rango alto la literatura. Kim y colaboradores publicaron una serie de 167 pacientes con SFC, que no presentaron diferencias en las tasas de supervivencia al compararlos con cánceres de colon derecho y sigmoide. Además, determinaron que la edad mayor de 60 años, la afectación tumoral ganglionar y metastática eran factores de riesgo independientes para la supervivencia global [10].

En el presente estudio, los factores independientemente asociados fueron la edad y la presencia metástasis al diagnóstico. Además, se ha creado un score pronóstico, en el que añadiendo la comorbilidad cuantificada con el score de Charlson y la presencia de invasión venosa tumoral, se consigue una AUC cercana al 80%. Siendo por tanto, una herramienta de potencial utilidad para el manejo de estos pacientes.

## 5.4 Aspectos que permanecen en controversia

Una de las controversias principales que envuelven el tratamiento quirúrgico de los SFC es el abordaje quirúrgico de elección. Así pues, desde hace décadas existen dos alternativas para su resección. Estas se basan en la reseca el ángulo junto al colon derecho y transverso (colectomía derecha) o junto al colon descendente y/o sigmoide (colectomías izquierdas).

Estas controversias surgen en relación al aporte vascular de esta parte del colon, que ha demostrado variar entre pacientes [41, 13]. Un estudio pionero de 1956 apreció que el aporte arterial de esta zona depende mayoritariamente de tributaries de la arteria mesentérica inferior en la mayoría de los casos, pero en aproximadamente el 11% de los casos el riego procedía de arteria mesentérica superior, via las ramas izquierdas de la arteria cólica media [41].

Estudios histopatológicos posteriores demostraron que la mayoría de las metásis ganglionares por SFC se localizaban a lo largo de la arcada paracólica y la arteria cólica izquierda [23], pero otros apoyaron la presencia de ganglios afectos en la raíz de las arterias cólica media y mesentérica superior [10, 42]. Para complicar más las cosas, recientes estudios también han sugerido la existencia de nuevas rutas metastáticas para los SFC, que podrían incluir los ganglios infrapancreáticos, de la arcada gastro-epiploica, del omento mayor, y del hilio esplénico [10, 43, 44].

Algunos autores abogan por resecciones extendidas que incluyan la resección de todos los ganglios dependientes de la arteria mesentérica superior (colectomía subtotal), incluso asociando esplenectomías o resecciones de cola pancreática [8, 42]. Otros, sin embargo, prefieren la realización de técnicas más conservadoras, como la colectomía izquierda, que evita la teóricamente innecesaria resección de las arterias cólicas media y derecha [32, 10, 23, 26].



El tratamiento ideal de entre los disponibles permanece aún en discusión [20, 22, 24, 45], y dada la escasez de evidencia disponible en el momento actual, son necesarios estudios prospectivos enfocados a determinar cuál debe ser el gold standard para la resección quirúrgica de los SFC.

## 6. Conclusiones

- El tratamiento quirúrgico de los adenocarcinomas de ángulo esplénico de colon es un procedimiento complejo, asociado a una elevada tasa de complicaciones postoperatorias.
- Cuando estos tumores se presentan como emergencias, los resultados postoperatorios inmediatos son significativamente peores que para los realizados en un ambiente electivo. La supervivencia relacionada con el cáncer también parece ser inferior en estos pacientes.
- La edad, comorbilidades, y la presentación con enfermedad metastática o con invasión venosa parecen ser los mejores predictores de la supervivencia global para los pacientes intervenidos por estos tumores. La creación de un score pronóstico con ellos consigue una AUC superior a 0.78.

### **Grado de cumplimiento de los objetivos inicialmente planteados**

Se ha logrado cumplir con todos los objetivos principales que fueron establecidos al inicio del proyecto. No obstante, en el planteamiento del trabajo se sugirió la posible realización de un análisis de los factores de riesgo de morbimortalidad postoperatoria, y también un análisis por separado para evaluar los diferentes abordajes quirúrgicos que se emplean en estas neoplasias. Estos últimos análisis, dada la escasez de tiempo y de muestra disponible para una ulterior división, fueron descartados.

## **Breve análisis crítico**

Aunque con pequeñas desviaciones de días sobre el cumplimiento de los plazos planteados en un inicio para las diferentes partes del trabajo, se han presentado todos los entregables parciales a tiempo, y con un contenido muy similar al previamente planteado. La metodología prevista (estudio multicéntrico retrospectivo) ha sido probablemente la más acertada.

No obstante, la multicentricidad del trabajo ha supuesto un problema añadido a su realización. Este se ha explicado previamente en el apartado 1.4.4. Demoras en las entregas de las bases de datos de los diferentes centros implicados, unidos a la limitación temporal asociada al desarrollo de un trabajo de fin de máster supusieron la exclusión de pacientes procedentes de centros que no entregaron sus datos a tiempo.

Errores y discrepancias entre los investigadores de los centros también pueden ser una fuente potencial de sesgos. Otra limitación del estudio también sería el sesgo de selección de los pacientes que tienen una supervivencia diferente de la población menos seleccionada. Pese a ser de más de 100 pacientes, la muestra final podría ser considerada como escasa, por lo que la validez externa del análisis podría estar comprometida.

## **Futuras líneas de trabajo**

Deberían enfocarse a tratar de evaluar el efecto de los diferentes tipos de abordajes para el tratamiento quirúrgico de estos cánceres. Para su evaluación y establecer el procedimiento de elección deberían ser tenidos en cuenta los factores pronósticos objetivados en el presente trabajo.

## 7. Glosario

SFC: Carcinomas de ángulo esplénico de colon

CRC: Cáncer colorectal

LRR: Recidiva tumoral local

DFS: Recidiva tumoral global

OS: Supervivencia global

CRS: Supervivencia por cáncer

PH: Riesgos proporcionales

AUC: Área bajo la curva

PCR: Proteína C reactiva

CEA: Antígeno cárcino-embriionario

## 8. Bibliografía

1. Fukuoka A, Sasaki T, Tsukikawa S, Miyajima N, Ostubo T. Evaluating distribution of the left branch of the middle colic artery and the left colic artery by CT angiography and colonography to classify blood supply to the splenic flexure. *Asian J Endosc Surg.* 2017;10(2):148-53. doi:10.1111/ases.12349.
2. Kim MK, Lee IK, Kang WK, Cho HM, Kye BH, Jalloun HE et al. Long-term oncologic outcomes of laparoscopic surgery for splenic flexure colon cancer are comparable to conventional open surgery. *Ann Surg Treat Res.* 2017;93(1):35-42. doi:10.4174/astr.2017.93.1.35.
3. Beisani M, Vallribera F, Garcia A, Mora L, Biondo S, Lopez-Borao J et al. Subtotal colectomy versus left hemicolectomy for the elective treatment of splenic flexure colonic neoplasia. *Am J Surg.* 2017. doi:10.1016/j.amjsurg.2017.06.035.
4. Matsuda T, Sumi Y, Yamashita K, Hasegawa H, Yamamoto M, Matsuda Y et al. Anatomical and embryological perspectives in laparoscopic complete mesocolic excision of splenic flexure cancers. *Surg Endosc.* 2018;32(3):1202-8. doi:10.1007/s00464-017-5792-6.
5. Levien DH, Gibbons S, Begos D, Byrne DW. Survival after resection of carcinoma of the splenic flexure. *Dis Colon Rectum.* 1991;34(5):401-3.
6. Nakagoe T, Sawa T, Tsuji T, Jibiki M, Nanashima A, Yamaguchi H et al. Carcinoma of the splenic flexure: multivariate analysis of predictive factors for clinicopathological characteristics and outcome after surgery. *J Gastroenterol.* 2000;35(7):528-35.

7. Shaikh IA, Suttie SA, Urquhart M, Amin AI, Daniel T, Yalamarthi S. Does the outcome of colonic flexure cancers differ from the other colonic sites? *Int J Colorectal Dis.* 2012;27(1):89-93. doi:10.1007/s00384-011-1292-7.
8. Aldridge MC, Phillips RK, Hittinger R, Fry JS, Fielding LP. Influence of tumour site on presentation, management and subsequent outcome in large bowel cancer. *Br J Surg.* 1986;73(8):663-70.
9. Benedix F, Schmidt U, Mroczkowski P, Gastinger I, Lippert H, Kube R et al. Colon carcinoma--classification into right and left sided cancer or according to colonic subsite?--Analysis of 29,568 patients. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37(2):134-9. doi:10.1016/j.ejso.2010.12.004.
10. Kim CW, Shin US, Yu CS, Kim JC. Clinicopathologic characteristics, surgical treatment and outcomes for splenic flexure colon cancer. *Cancer Res Treat.* 2010;42(2):69-76. doi:10.4143/crt.2010.42.2.69.
11. Benedix F, Meyer F, Kube R, Kropf S, Kuester D, Lippert H et al. Influence of anatomical subsite on the incidence of microsatellite instability, and KRAS and BRAF mutation rates in patients with colon carcinoma. *Pathol Res Pract.* 2012;208(10):592-7. doi:10.1016/j.prp.2012.07.003.
12. Akiyoshi T, Kuroyanagi H, Oya M, Ueno M, Fujimoto Y, Konishi T et al. Factors affecting difficulty of laparoscopic surgery for left-sided colon cancer. *Surg Endosc.* 2010;24(11):2749-54. doi:10.1007/s00464-010-1039-5.
13. Jamali FR, Soweid AM, Dimassi H, Bailey C, Leroy J, Marescaux J. Evaluating the degree of difficulty of laparoscopic colorectal surgery. *Arch Surg.* 2008;143(8):762-7; discussion 8. doi:10.1001/archsurg.143.8.762.
14. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-86. doi:10.1002/ijc.29210.

15. Haider AH, Obirize A, Velopulos CG, Richard P, Latif A, Scott VK et al. Incremental Cost of Emergency Versus Elective Surgery. *Ann Surg.* 2015;262(2):260-6. doi:10.1097/SLA.0000000000001080.
16. Shah NA, Halverson J, Madhavan S. Burden of emergency and non-emergency colorectal cancer surgeries in West Virginia and the USA. *J Gastrointest Cancer.* 2013;44(1):46-53. doi:10.1007/s12029-012-9455-5.
17. McArdle CS, Hole DJ. Emergency presentation of colorectal cancer is associated with poor 5-year survival. *Br J Surg.* 2004;91(5):605-9. doi:10.1002/bjs.4456.
18. Kelly M, Sharp L, Dwane F, Kelleher T, Comber H. Factors predicting hospital length-of-stay and readmission after colorectal resection: a population-based study of elective and emergency admissions. *BMC Health Serv Res.* 2012;12:77. doi:10.1186/1472-6963-12-77.
19. Martinez-Perez A, Brunetti F, Vitali GC, Abdalla S, Ris F, de'Angelis N. Surgical Treatment of Colon Cancer of the Splenic Flexure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2017;27(5):318-27. doi:10.1097/SLE.0000000000000419.
20. de'Angelis N, Hain E, Disabato M, Cordun C, Carra MC, Azoulay D et al. Laparoscopic extended right colectomy versus laparoscopic left colectomy for carcinoma of the splenic flexure: a matched case-control study. *Int J Colorectal Dis.* 2016;31(3):623-30. doi:10.1007/s00384-015-2469-2.
21. Fiscon V, Portale G, Migliorini G, Frigo F. Splenic flexure colon cancers: minimally invasive treatment. *Updates Surg.* 2015;67(1):55-9. doi:10.1007/s13304-015-0282-7.
22. Gravante G, Elshaer M, Parker R, Mogekwu AC, Drake B, Aboelkassem A et al. Extended right hemicolectomy and left hemicolectomy for colorectal cancers between the distal transverse and proximal descending colon. *Ann R Coll Surg Engl.* 2016;98(5):303-7. doi:10.1308/rcsann.2016.0112.

23. Nakagoe T, Sawai T, Tsuji T, Jibiki M, Ohbatake M, Nanashima A et al. Surgical treatment and subsequent outcome of patients with carcinoma of the splenic flexure. *Surg Today*. 2001;31(3):204-9.
24. Odermatt M, Siddiqi N, Johns R, Miskovic D, Khan O, Khan J et al. Short- and long-term outcomes for patients with splenic flexure tumours treated by left versus extended right colectomy are comparable: a retrospective analysis. *Surg Today*. 2014;44(11):2045-51. doi:10.1007/s00595-013-0803-2.
25. Okuda J, Yamamoto M, Tanaka K, Masubuchi S, Uchiyama K. Laparoscopic resection of transverse colon cancer at splenic flexure: technical aspects and results. *Updates Surg*. 2016;68(1):71-5. doi:10.1007/s13304-016-0352-5.
26. Pisani Ceretti A, Maroni N, Sacchi M, Bona S, Angiolini MR, Bianchi P et al. Laparoscopic colonic resection for splenic flexure cancer: our experience. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:76. doi:10.1186/s12876-015-0301-7.
27. Group CS. COLOR: a randomized clinical trial comparing laparoscopic and open resection for colon cancer. *Dig Surg*. 2000;17(6):617-22. doi:51971.
28. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;365(9472):1718-26. doi:10.1016/S0140-6736(05)66545-2.
29. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taura P, Pique JM et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9325):2224-9. doi:10.1016/S0140-6736(02)09290-5.
30. Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, Jeekel J, Kazemier G, Bonjer HJ et al. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2005;6(7):477-84. doi:10.1016/S1470-2045(05)70221-7.



31. Carlini M, Spoletini D, Castaldi F, Giovannini C, Passaro U. Laparoscopic resection of splenic flexure tumors. *Updates Surg.* 2016;68(1):77-83. doi:10.1007/s13304-016-0357-0.
32. Ceccarelli G, Biancafarina A, Patriti A, Spaziani A, Bartoli A, Bellochi R et al. Laparoscopic resection with intracorporeal anastomosis for colon carcinoma located in the splenic flexure. *Surg Endosc.* 2010;24(7):1784-8. doi:10.1007/s00464-009-0853-0.
33. Roscio F, Bertoglio C, De Luca A, Frattini P, Clerici F, Scandroglio I. Totally laparoscopic resection of the splenic flexure for tumor. *Updates Surg.* 2012;64(3):185-90. doi:10.1007/s13304-012-0162-3.
34. Han KS, Choi GS, Park JS, Kim HJ, Park SY, Jun SH. Short-term Outcomes of a Laparoscopic Left Hemicolectomy for Descending Colon Cancer: Retrospective Comparison with an Open Left Hemicolectomy. *J Korean Soc Coloproctol.* 2010;26(5):347-53. doi:10.3393/jksc.2010.26.5.347.
35. Nakashima M, Akiyoshi T, Ueno M, Fukunaga Y, Nagayama S, Fujimoto Y et al. Colon cancer in the splenic flexure: comparison of short-term outcomes of laparoscopic and open colectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2011;21(6):415-8. doi:10.1097/SLE.0b013e31823aca96.
36. Aghayeva A, Baca B, Atasoy D, Bayraktar O, Ozben V, Erguner I et al. Robotic Complete Mesocolic Excision for Splenic Flexure of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2016;59(11):1098. doi:10.1097/DCR.0000000000000691.
37. Morgan WP, Jenkins N, Lewis P, Aubrey DA. Management of obstructing carcinoma of the left colon by extended right hemicolectomy. *Am J Surg.* 1985;149(3):327-9.
38. Sjo OH, Lunde OC, Nygaard K, Sandvik L, Nesbakken A. Tumour location is a prognostic factor for survival in colonic cancer patients. *Colorectal Dis.* 2008;10(1):33-40. doi:10.1111/j.1463-1318.2007.01302.x.

39. Slim K, Panis Y, Alves A, Kwiatkowski F, Mathieu P, Manton G et al. Predicting postoperative mortality in patients undergoing colorectal surgery. *World J Surg.* 2006;30(1):100-6. doi:10.1007/s00268-005-0081-2.
40. Arezzo A, Passera R, Lo Secco G, Verra M, Bonino MA, Targarona E et al. Stent as bridge to surgery for left-sided malignant colonic obstruction reduces adverse events and stoma rate compared with emergency surgery: results of a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc.* 2017;86(3):416-26. doi:10.1016/j.gie.2017.03.1542.
41. Griffiths JD. Surgical anatomy of the blood supply of the distal colon. *Ann R Coll Surg Engl.* 1956;19(4):241-56.
42. Sadler GP, Gupta R, Foster ME. Carcinoma of the splenic flexure--a case for extended right hemicolectomy? *Postgrad Med J.* 1992;68(800):487.
43. Perrakis A, Weber K, Merkel S, Matzel K, Agaimy A, Gebbert C et al. Lymph node metastasis of carcinomas of transverse colon including flexures. Consideration of the extramesocolic lymph node stations. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29(10):1223-9. doi:10.1007/s00384-014-1971-2.
44. Stelzner S, Hohenberger W, Weber K, West NP, Witzigmann H, Wedel T. Anatomy of the transverse colon revisited with respect to complete mesocolic excision and possible pathways of aberrant lymphatic tumor spread. *Int J Colorectal Dis.* 2016;31(2):377-84. doi:10.1007/s00384-015-2434-0.
45. Rouffet F, Hay JM, Vacher B, Fingerhut A, Elhadad A, Flamant Y et al. Curative resection for left colonic carcinoma: hemicolectomy vs. segmental colectomy. A prospective, controlled, multicenter trial. French Association for Surgical Research. *Dis Colon Rectum.* 1994;37(7):651-9.