



Universidad Nacional Autónoma de México

---

---



SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

TITULO

"INCIDENCIA DE MUTACION DE K-RAZ EN CANCER DE COLON  
EN LA UNIDAD DE TUMORES MIXTOS DEL SERVICIO DE  
ONCOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O.D."

Tesis que, en cumplimiento parcial para obtener el Diploma como  
CIRUJANO ONCÓLOGO

Presenta

DR. JORGE E. MONGES JONES

Tutor:

DRA. ROSALVA BARRA MARTINEZ

México, D. F. a julio de 2011

---

---





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



**Universidad Nacional Autónoma de México**

---

---



**SECRETARIA DE SALUD**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

**TITULO**

**"INCIDENCIA DE MUTACION DE K-RAZ EN CANCER DE COLON  
EN LA UNIDAD DE TUMORES MIXTOS DEL SERVICIO DE  
ONCOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O.D."**

**Tesis que, en cumplimiento parcial para obtener el Diploma como  
CIRUJANO ONCÓLOGO  
Presenta**

**DR. JORGE E. MONGES JONES**

**Tutor:**

**Dra ROSALVA BARRA MARTINEZ**

**México, D. F. a julio de 2011**



## **Lista de Firmas.**

---

Dra. ROSALVA BARRA MARTINEZ  
PROFESOR TITULAR DE CURSO UNIVERSITARIO CIRUGIA ONCOLOGICA

---

Dra. ROSALVA BARRA MARTINEZ  
JEFA DE ENSEÑANZA DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA HOPITAL GENERAL  
DE MEXICO

---

Dra. ROSALVA BARRA MARTINEZ  
TUTOR DE TESIS

## **AGRADECIMIENTOS:**

A MIS PADRES Y HERMANOS Y FAMILIARES POR SU APOYO  
A LA DRA. BARRA, DR. HERNEDEZ CULLAR, DR. MARTINEZ Y A  
TODOS MIS PROFESORES POR SUS GRANDES ENSEÑANZAS.  
A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS .....

A TI POR TOMARTE EL TIEMPO DE LEER ESTA TESIS

# ÍNDICE

<b>ANTECEDENTES .....</b>	<b>1</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>17</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>17</b>
<b>JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>18</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>19</b>
<b>HIPÓTESIS .....</b>	<b>19</b>
<b>METODOLOGÍA .....</b>	<b>20</b>
<b>Diseño de estudio.....</b>	<b>20</b>
<b>Criterios de selección .....</b>	<b>21</b>
<b>Fuentes de información.....</b>	<b>21</b>
<b>Plan de análisis.....</b>	<b>22</b>
<b>ÉTICA.....</b>	<b>22</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>23</b>
<b>Descripción de la muestra.....</b>	<b>23</b>
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>29</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>31</b>
<b>LIMITANTES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>32</b>
<b>INDICE DE TABLAS, GRÁFICAS Y FIGURAS.....</b>	<b>33</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>39</b>

## **Antecedentes**

A nivel mundial, el cáncer es la primera causa de muerte. En 2009, murieron en el mundo por alguna neoplasia 7.9 millones de personas lo que representan 13% del total de las defunciones por todas las causa. Estas defunciones se debieron principalmente al cáncer de pulmón (primer lugar entre los hombres), estómago, hígado, colon y mama (primer lugar entre las mujeres) y de acuerdo con las estimaciones de Organización Mundial de la Salud (OMS), se espera que las muertes por neoplasias sigan aumentando hasta alcanzar 12 millones de casos para el año 2030, lo cual nos da una un panorama general del tipo de reto al que se enfrentan los sistemas de salud para el futuro, pero importantemente el día de hoy ya significa una gran carga para los sistemas de salud<sup>1</sup>.

En los varones los egresos hospitalarios por leucemias son la primera causa y muestran un incremento al pasar de 16.9% a 19.4% en el periodo 2004-2007. En segundo lugar se encuentra el cáncer de próstata el cual disminuye entre 2004 y 2006, y se incrementa para 2009.

Los egresos por tumores malignos de tráquea, bronquios y pulmón se ubican en tercer lugar, éstos tienen una tendencia a reducirse de forma constante y para 2007 concentran 5.7% del total de egresos hospitalarios por cáncer entre los hombres.

### Cáncer en México

Para determinar el número de personas enfermas de cáncer en el país es posible realizarlo desde el punto de vista de que la gran mayoría de los pacientes con

cáncer terminaran teniendo alguna atención hospitalaria, por lo que al conocer la morbilidad hospitalaria (número de casos que fueron atendidos en instituciones de salud durante un periodo de tiempo determinado) por esta enfermedad, información la podemos registrar a través de las cifras de egresos hospitalarios por tumores malignos registrados durante un año.

Con la información disponible de 2004 a 2007 se observa que en México, al igual que en el plano internacional, existe un incremento en los casos de cáncer. Durante 2004 se registraron un total de 135 mil 708 egresos hospitalarios, de los cuales 43.7% ocurrieron en varones y 56.3% en mujeres; durante 2005, hay un incremento de 1 429 casos (137 mil 137 en total); se presenta un aumento de 8 mil 008 egresos hospitalarios más por tumores malignos al reportarse 145 mil 145 casos, y en 2007 se registra otro crecimiento en los egresos hospitalarios de 4 mil 375 casos.

Durante el periodo 2004-2007, para las mujeres el cáncer de mama fue la principal causa de egreso hospitalario, de 2004 a 2006 hay un incremento al pasar de 19.2% a 19.8% y con un ligero decremento en 2007 (19.2 por ciento). En segundo lugar se ubican los egresos hospitalarios por tumores en el cuello del útero, que muestran una tendencia a la baja pasando de 15.2 a 11% en el mismo periodo.

En lo respectivo a la mortalidad en el país durante 2008 (539 mil 530), 13 de cada 100 tuvieron como causa principal algún tipo de cáncer (71 mil 074).

De 1998 a 2008, se observó que el porcentaje de defunciones por tumores malignos tiene una tendencia al alza entre 1998 y 2002, donde pasa de 12.4% a 13.4%, porcentaje que se repite en 2003, 2005 y 2007; para 2004 se registra un ligero aumento de 0.2 puntos porcentuales, lo que significa que 14 de cada 100 defunciones ocurrieron como consecuencia de algún tipo de cáncer, esta situación se repite en 2006. Para 2008 hay una disminución en el porcentaje de muertes por cáncer para situarse en 13.2 por ciento<sup>2,3</sup>



En 2006, los porcentajes de mortalidad por cáncer de tráquea, bronquios y pulmón disminuyen, 13 de cada 100 muertes se deben a este tipo de neoplasia. Este tipo de cáncer pasó de 16.1% en 1998 a 12.8% para 2008. Misma situación que se presentó para el caso para aquellos tumores malignos de colon, recto y ano, ya que desde el año 2002, se observa en México un aumento paulatino y permanente de este cáncer el cual paso de tasas de 4.5 hasta 5.9 casos por cada 100 habitantes, siendo el único tipo de cáncer del que se tiene registro que presentan un comportamiento claramente ascendente y que lo ubica dentro de las primeras cinco causas de muerte debidas a tumores malignos<sup>4</sup>, como lo podemos observar en el gráfico No. 1

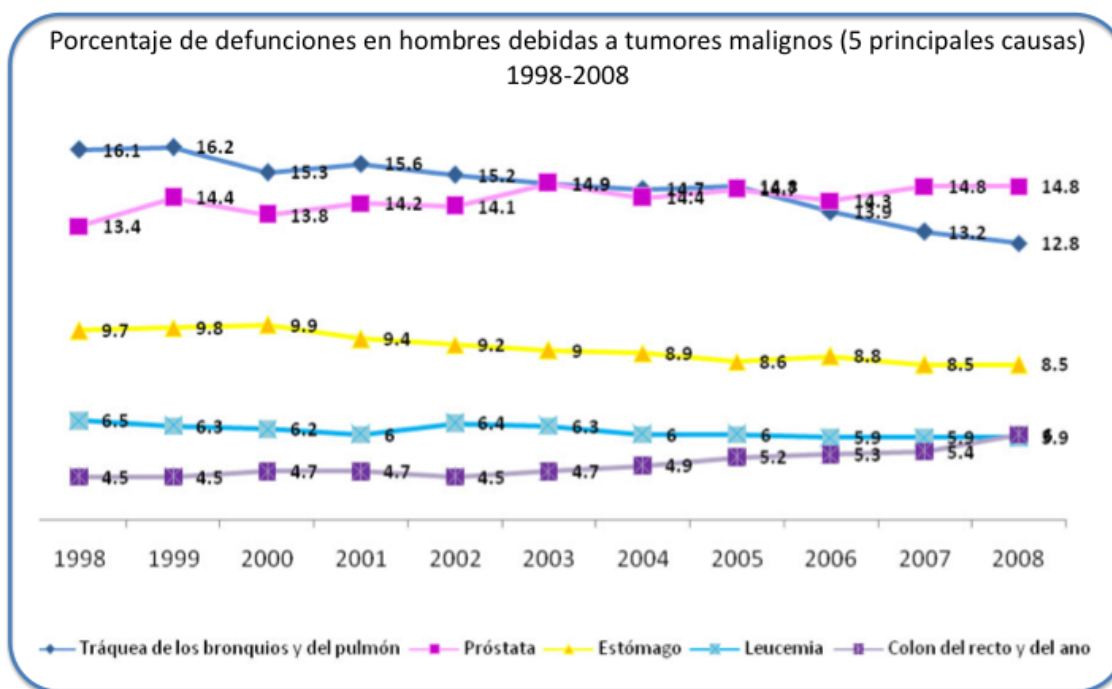


Grafico No.1. Distribución de las primeras cinco causas de defunción por tumores malignos en México

Misma situación sucede respecto a la frecuencia de la presentación, que llama importantemente la atención que los tumores malignos el tercer lugar en frecuencia o ocupe los tumores malignos de Recto sigmoides, recto y año, por encima de los tumores de pulmón y de colon (Cuadro No.1)

Distribución porcentual de egresos hospitalarios por tipo de tumor maligno para cada sexo 2004-2007

Tipo de tumor maligno	Código CIE-10	2004		2005		2006		2007	
		H	M	H	M	H	M	H	M
Del estómago	C16	4.4	2.8	4.6	2.8	4	2.7	4.1	2.5
Del colon	C18	3.3	2.6	3.3	2.6	3.7	2.8	4	2.9
De rectosigmoides, recto y ano	C19-C21	2.3	1.5	2.2	1.5	2.4	1.6	2.3	1.7
Tráquea, bronquios y pulmón	C33-C34	6.7	2.7	6.5	2.7	6	2.6	5.7	2.5
Mama	C50	0.4	19.2	0.3	19.3	0.4	19.8	0.4	19.2
Cuello del útero	C53	NA	15.2	NA	13.3	NA	13.1	NA	11.7
Leucemias	C91-C95	16.9	9.9	18.1	10.8	18.8	11.9	19.4	13.2
Labio, cavidad bucal y faringe	C00-C14	2.7	1.3	2.5	1.2	2.3	1.1	2.4	1.2
Esófago	C15	1.3	0.4	1.3	0.4	1.4	0.4	1.3	0.4
Hígado	C22	2.5	2	2.6	2	2.4	1.9	2.4	2.1
Páncreas	C25	2.1	1.8	2	1.7	1.9	1.5	2	1.7
Melanoma y otros tumores de piel	C43	0.9	0.7	0.9	0.7	0.8	0.8	0.7	0.9
Cuerpo del útero	C54-C55	NA	2.8	NA	3.4	NA	2.8	NA	2.8
Ovario	C56	NA	7.9	NA	7.8	NA	7.3	NA	7
Próstata	C61	8.7	NA	8.1	NA	7.8	NA	8.3	NA
Vejiga	C67	3	1	2.8	0.9	2.9	0.9	3.1	0.9
Otros		44.6	28.4	44.7	29	45.1	28.7	43.9	29.4

Cuadro No.1. Distribución de las primeras causas de egreso por tipo de tumor maligno en México

Es entendible entonces la necesidad de abordar más a fondo el problema del cáncer de colon ya que este es uno de los padecimientos de mayor frecuencia así mismo como ser también uno de tumores malignos con un importante crecimiento.

### Cáncer de colon

El cáncer del colon y recto es la afección cancerosa más común del tubo digestivo. En mujeres ocupa el segundo lugar, sólo después del carcinoma de mama como causa de la mortalidad por cáncer. En varones es tercer cáncer mortal más común, precedido por los carcinomas pulmonar y próstata.

Se estima que durante 1992 se presentaron en Estados Unidos casi 155,000 nuevos casos de cáncer de colon (110,000 de colon y 45,000 de recto) con una mortalidad por la enfermedad aproximada de 58,300 pacientes<sup>5</sup>.

El cáncer rectal es ligeramente más común en varones, en tanto que en mujeres hay una predominancia ligera de cáncer de colon. Un estadounidense tiene casi 55% de probabilidad de desarrollar cáncer colorrectal durante un período de vida de 70 años. Casi todos los casos de esta afección se diagnostican en mayores de 50 años y la frecuencia de la enfermedad aumenta de manera progresiva después de esta edad. A pesar de la relación con el envejecimiento, el cáncer colorrectal no es estrictamente una afección de la edad avanzada; entre 6 y 8% de los casos ocurren en menores de 40 años. Las formas familiar y hereditaria de la afección se inician con la edad mucho más temprana, típicamente alrededor del tercer decenio, en México el cáncer colorrectal es la segunda causa principal de muerte por cáncer en México y el tercero más frecuente dentro de la patología oncológica en la población general, afectando en igual proporción a hombres y mujeres. A pesar de ser una neoplasia ubicada en pacientes de edad avanzada con una media de diagnóstico de 50.8 años, cada día se detectan casos en gente más joven. Esta patología crece exponencialmente en México y el mundo muy probablemente debido a la adopción de malos hábitos dietéticos y se observa modificaciones el perfil de la edad de los pacientes ya que antes la mayor incidencia se ubicaba entre 60 y 65 años de edad, pero actualmente se han descubierto casos en personas de 40, 30 y hasta 20 años. De la misma forma, se ha incrementado su incidencia en mujeres, entre otras causas por el aumento en el tabaquismo en la población femenina<sup>6</sup>.

Una de las principales razones del aumento observado, tanto en el número de casos como en la tasa de mortalidad, se deriva del incremento en la esperanza de vida, mismo que conlleva al envejecimiento de la población. La relación entre cáncer y vejez es muy compleja y conlleva además a diversos factores. Así, el cáncer es un proceso que requiere múltiples alteraciones de tipo genético que ocurren en periodos prolongados; y, si además se le agrega la susceptibilidad a los carcinogénicos, la inmunosupresión, o la comorbilidad, entonces se puede

explicar la razón por la cual el adulto mayor tiene un alto riesgo para desarrollar la enfermedad<sup>7</sup>.

El cáncer de colon y recto (CCR) es una de las neoplasias que se presentan con mayor frecuencia a partir de los 50 años de edad.

En México, se carece de información sobre la tasa de incidencia del CCR ya que no existen registros poblacionales que permitan el cálculo de la misma, sin embargo, se tiene el número de casos nuevos notificados por los patólogos y médicos oncólogos incorporados al RHNM. Debido a la alta letalidad que presenta esta neoplasia maligna, la mortalidad constituye un indicador de gran utilidad para el diseño y desarrollo de programas preventivos y de control de dicha patología. Asimismo, la mortalidad puede permitir la planeación de recursos de atención médica para enfrentar este grave problema de salud a corto y mediano plazo<sup>8</sup>.

### Cuadro Clínico

Los signos y síntomas de cáncer colorrectal son variables e inespecíficos. La presencia de síntomas notables o la forma en que se manifiesta depende un poco del sitio del tumor y la extensión de la enfermedad de la misma forma depende del momento de la presentación que se podrá orientar hacia el diagnóstico.

En la presentación aguda, típicamente los tumores en colon derecho no originan alteraciones en las evacuaciones. Es posible que los pacientes observen heces oscuras o alquitranadas, pero con mayor frecuencia estas neoplasias causan hemorragia oculta verdadera que el enfermo no detecta. Esta hemorragia crónica puede causar anemia ferropenia con la consiguiente fatiga, disnea o palpitaciones. Cuando una mujer en la postmenopausia o un varón adulto presentan anemia ferropriva debe sospecharse cáncer colorrectal y practicarse los estudios diagnósticos apropiados. Las pruebas negativas para sangre oculta en las heces

no descartan la presencia de cáncer de intestino grueso ya que la hemorragia por tumores de colon tiende a ser intermitente. El dolor en abdomen bajo se relaciona con mayor frecuencia con tumores de colon izquierdo más estrecho, este es un dolor tipo cólico que alivia con las defecaciones. Es más probable que estos pacientes noten un cambio en las defecaciones y eliminación de sangre rojo brillante. Los síntomas no agudos menos comunes de cáncer de intestino grueso incluyen pérdida de peso y fiebre. Casi la mitad de los pacientes que tienen otros síntomas también comentan una pérdida de peso, pero casi nunca es la única manifestación de un tumor colorrectal<sup>9</sup>.

Es muy poco común que el síntoma de presentación sea fiebre. En pocas ocasiones hay septicemia, pero puede ocurrir en cualquier etapa de un tumor de intestino grueso; una bacteriemia por *Streptococcus bovis* sugiere firmemente carcinoma colorrectal.

Cuando la presentación es aguda, existen síntomas agudos que indican obstrucción o perforación de intestino grueso. La oclusión de colon sugiere firmemente cáncer, en particular en pacientes de edad avanzada. En menos del 10% de enfermos con cáncer colorrectal ocurre obstrucción completa, pero es una urgencia que requiere diagnóstico y tratamiento quirúrgico de inmediato. Como ideal, esta urgencia quirúrgica se evitaría identificando temprano cambios en las defecaciones. Los pacientes con obstrucción completa se quejan de incapacidad para eliminar flatos o heces, dolor en abdomen tipo cólico y distensión abdominal. El examen descubre un abdomen distendido timpánico; en ocasiones es posible palpar el tumor obstructor como una masa abdominal, si la obstrucción no se alivia y el colon continúa distendido, la presión en la pared intestinal puede exceder la de los capilares, y no llegará sangre oxigenada a la pared del intestino, lo que origina isquemia y necrosis. En estos casos el paciente se quejará de dolor intenso del abdomen y en la exploración se encontrará hipersensibilidad de rebote y disminución o ausencia de ruidos intestinales<sup>10</sup>. Si no se trata de inmediato la necrosis evoluciona hasta la perforación con peritonitis fecal y sepsis. El intestino

grueso también puede perforarse en el sitio del tumor, tal vez porque una neoplasia transmural pierde su riego y se torna necrótica. Estos casos se confunden con facilidad con diverticulitis aguda y el proceso inflamatorio puede limitarse al sitio de la perforación; sin embargo, es posible que en algunos pacientes no se tenga una perforación y origine peritonitis generalizada. En casos raros ocurre la perforación hacia un órgano vecino (por lo general vejiga o vagina) y se manifiesta por hematuria, fecaluria, o drenaje vaginal con características fecales.

Desafortunadamente es posible que los primeros signos de cáncer de colon dependan de una enfermedad metastásica. Las metástasis hepáticas masivas pueden causar prurito e ictericia. La presencia de ascitis, ovarios crecidos y depósitos diseminados en los pulmones en una radiografía de tórax pueden deberse a cáncer de colon por otra parte asintomática. En esta afección avanzada rara vez es útil el tratamiento<sup>11</sup>.

### Diagnóstico

En pacientes con síntomas que sugieren cáncer de colon, el diagnóstico definitivo suele establecerse por endoscopia o enema de bario. Se requieren otros estudios para valorar la extensión de la enfermedad y buscar metástasis.

Los exámenes de colon con bario pueden mostrar la lesión primaria y descubrir un cáncer sincrónico en alguna otra parte del colon. Suele ser necesario restringir la dieta y administrar catárticos. Sin embargo, si se sospecha una obstrucción aguda de colon y las radiografías simples del abdomen muestran un colon dilatado puede hacerse un enema de bario sin proporción, para descubrir la localización y naturaleza de la lesión obstructiva<sup>12</sup>.

En la actualidad, la colonoscopia es el examen más preciso y completo del intestino grueso. La colonoscopia y los estudios de enema con bario deben considerarse complementarios entre sí. El propósito de una valoración completa de colon y recto en pacientes con cáncer de intestino es descartar carcinomas y pólipos sincrónicos.

Es necesario tomar sistemáticamente una radiografía de tórax para descartar metástasis pulmonares. La tomografía computarizada (TAC) del abdomen se utiliza cada vez con mayor frecuencia para valorar el grado de invasión por el tumor y buscar una afección metastásica intraabdominal<sup>13</sup>.

Las pruebas de función hepática, que incluyen fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, bilirrubina y transaminasas, si están elevadas pueden sugerir metástasis hepáticas; estos estudios son útiles en la vigilancia postoperatoria y si muestra valores elevados puede indicar la necesidad de un estudio de TAC para buscar metástasis hepática.

En la valoración de pacientes con cáncer colorrectal es importante el valor sérico del antígeno carcinoembrionario. Este antígeno, una glucoproteína, se encuentra en tejido embrionario y fetal y en los cánceres colorrectales, pero no existe en la mucosa normal del colon de adultos. En quienes el cáncer no ha penetrado la pared intestinal el ACE sérico no suele estar elevado. La prueba es un poco inespecífica ya que puede aumentar en enfermos con tumores de pulmón, estómago o páncreas, lo mismo que en fumadores y pacientes con cirrosis, pancreatitis, insuficiencia renal y colitis ulcerosa. En consecuencia la prueba no es útil para selección<sup>14</sup>.

El aumento de ACE tiene una correlación alta con la recurrencia del tumor y la presencia de metástasis del cáncer colorrectal. Si el ACE está elevado antes de la operación, la frecuencia de recurrencias es alta sin importar la etapa de la enfermedad. Los valores de ACE están elevados antes de la operación, la frecuencia de valores de ACE en el postoperatorio pueden indicar, lo completo de

la resección quirúrgica o la presencia de metástasis oculta.

Un título creciente de ACE después del tratamiento puede indicar una recurrencia antes de que sea obvia la afección clínica. Cuando la valoración de ACE se utiliza aislada tiene una precisión de 70% para predecir el desarrollo de metástasis hepática en el transcurso de un año; combinada con estudios de TC aumenta hasta un 90 por ciento<sup>15</sup>.

### Tratamiento

Preparación Preoperatoria del Intestino. Los problemas comunes después de la cirugía colorrectal eran infecciones de la herida y absceso intraabdominal. La fuente primaria de infección la constituían las bacterias endógenas en la luz del intestino, con E. coli como especie aerobia más común y Bacteroides fragilis como el anaerobio más frecuente relacionados con complicaciones sépticas. No es posible esterilizar por completo el intestino grueso antes de la intervención quirúrgica y el American National Research Council clasifica las operaciones colorrectales como procedimientos “limpios contaminados”; las operaciones durante las cuales se abre el intestino grueso casi siempre exponen el campo quirúrgico a bacterias de colon. En consecuencia, antes de la operación es necesario tomar medidas para reducir la población bacteriana tanto como sea posible. La preparación preoperatoria suele incluir dos componentes: aseo mecánico y administración de antibióticos. No existe consenso absoluto en cuanto a la preparación mecánica intestinal apropiada. Hace un decenio el método más común consistía en un régimen de tres días de dieta de residuo bajo o líquida combinada con laxantes y enema. Sin embargo tomaba tiempo, a menudo se retardaba por la adaptabilidad incompleta del paciente y restringía intensamente la ingestión calórica del enfermo durante tres días antes de una intervención quirúrgica mayor.

El objetivo del tratamiento del carcinoma de colon es extirpar el segmento



canceroso de intestino, su mesenterio que incluye el drenaje linfático y cualquier órgano que haya sido invadido directamente por el tumor. Como los conductos linfáticos del colon siguen al riego principal, la longitud del intestino que se reseca depende de los vasos que riegan el segmento con cáncer. Son esenciales técnicas quirúrgicas que reducen al mínimo el riego del intestino no afectado de manera que sea factible restablecer la continuidad intestinal por anastomosis. Durante la operación se explora cuidadosamente la cavidad peritoneal y se examina el hígado para identificar cualquier metástasis no sospechada. El intestino se circunda con lazos, proximales y distales al tumor, para evitar la diseminación intraluminal de células de cáncer durante su manipulación. Se liga y corta la principal arteria segmentaria que riega el segmento canceroso de intestino, lo que permite reseca el mesenterio en continuidad con él. Si el tumor está adherido a órganos vecinos, como intestino delgado, ovarios, útero o riñón, o los invade, se hace una resección en bloque si resulta técnicamente factible. Con frecuencia las adherencias entre el tumor y órganos contiguos son inflamatorias, pero no es posible determinarlas antes de resecarlas. Si se comprueba que las adherencias son cancerosas y simplemente se cortaron en lugar de resecarlas en bloque, la posibilidad de curación se perderá. Si no es posible extirpar la totalidad del tumor, suele estar indicada una resección paliativa de colon para aliviar los síntomas y evitar obstrucciones y hemorragias futuras por el tumor primario. En los casos raros de una neoplasia no reseca debe pensarse en una operación de derivación para aliviar o prevenir una obstrucción intestinal. Si se encuentran múltiples carcinomas de colon o éste incluye múltiples pólipos neoplásicos debe considerarse una colectomía subtotal (colectomía abdominal total) con anastomosis ileorrectal.

El carcinoma de colon derecho se trata con hemicolectomía derecha, que incluye extirpar unos 10 cm de íleon terminal. Se ligan y cortan las arterias ileocólica, cólica derecha y la rama derecha de la cólica media, y se anastomosan el íleon con el colon transversal izquierdo. La anastomosis puede hacerse manualmente o mediante engrapadoras.

Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con cáncer colorrectal (CCR) tienen metástasis al momento del diagnóstico<sup>1, 2</sup> y una tercera parte de los enfermos diagnosticados con CCR resecable, desarrollaran metástasis durante su vigilancia. La historia del tratamiento sistémico de CCR se puede englobar en 3 periodos:

- La incorporación del 5-Fluoruracilo (5FU) la biomodulación con diferentes fármacos destacando el ácido fólico, y el desarrollo de infusiones prolongadas.
- La introducción de irinotecan y oxaliplatino.
- La adición de las terapias dirigidas a los esquemas de quimioterapia (QT).

El Factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en cáncer de colon y recto metastásico CCR metastásico se asocia a pobre evolución clínica. Se ha identificado que hasta 90% de los tumores metastásicos de CCR, muestran sobreexpresión de EGFR.<sup>3, 4</sup> Retrospectivamente también se describe que los tumores que sobreexpresan EGFR, generalmente son más agresivos. El EGFR es una glicoproteína manométrica transmembrana codificada por el oncogén *erb-B1*<sup>16</sup>.

El EGFR se expresa tanto en células epiteliales del tejido sano como el canceroso. La activación del EGFR está inducida por la unión de sus ligandos naturales, el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o el TGF con la subsecuente homodimerización o heterodimerización con otros receptores miembros de la familia de receptores de factor de crecimiento epidérmico. La dimerización se acompaña de la autofosforilación y subsecuente fosforilación de los sustratos citoplasmáticos que han de continuar la transmisión de la señal. La cascada de señalización incluye varias vías<sup>17</sup>. El EGFR se expresa tanto en células epiteliales del tejido sano como el canceroso. La activación del EGFR está inducida por la unión de sus ligandos naturales, el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o el TGF con la subsecuente homodimerización o heterodimerización con otros receptores miembros de la familia de receptores de factor de crecimiento

epidérmico. La dimerización se acompaña de la autofosforilación y subsecuente fosforilación de los sus- tratos citoplasmáticos que han de continuar la transmisión de la señal. La cascada de señalización incluye varias vías de señales internas, como RAS/RAF, JAK/STAT, proteincinasa activada de mitógeno (MAP). Esto lleva finalmente a la activación de procesos celulares vitales en la transformación maligna, como apoptosis, proliferación, migración y angiogénesis. Basados en los conocimientos de los mecanismos de las vías de EGFR, existen dos métodos de inhibir estas vías: bloqueando la porción extracelular que se une al ligando a través de anticuerpos monoclonales, o el bloqueo de la porción intracelular del sistema de tirosinci- nasas (con moléculas pequeñas).

Dos inhibidores de tirosincinasa se investigaron en el tratamiento del CCR como son gefitinib y erlotinib con pobres resultados.

Los resultados más alentadores se han obtenido con anticuerpos monoclonales dirigidos al receptor de EGFR. Hoy día, se han empleado cetuximab y panitumumab en CCR metastásico después de falla a QT previa.

El Cetuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano/murino tipo inmunoglobulina 1 que inicialmente se desarrolló del anticuerpo m225.9 Su efecto antitumoral se logra gracias a que cuenta con una afinidad más potente que el ligando natural al dominio extracelular del EGFR. Su unión se acompaña de una estimulación negativa de la expresión de EGFR bloqueando múltiples vías de señalización, incluyen- do RAS-RAF-MAP, fosfatidilinositol-3-cinasa, Akt, cinasas JASK/STAT y proteincinasa C. La tumorigénesis se bloquea por diversos mecanismos de acción a través del arresto celular en G1, por activación de moléculas proapoptóticas, inhibición de angiogénesis y regulación negativa de la expresión de VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular)<sup>18</sup>.

Bevacizumab y terapias dirigidas en contra de vegf en crc metastásico. La hipótesis formulada por Folkman en 1971 acerca de que el crecimiento tumoral era

dependiente de angiogé- nesis, condujo al concepto de factores angiogénicos de crecimiento tumoral. Se han identificado varios factores de crecimiento, citocinas y otras proteínas reguladoras que estimulan el crecimiento del endotelio. Entre ellas, el factor de crecimiento endotelial (VEGF) y el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) son clave en la regulación de la angiogénesis<sup>19</sup>.

La importancia de las vías de VEGF como blanco terapéutico se liga directamente a dos factores. Primero, parece que los tumores no pueden crecer más allá de varios mm de medida sin generar nuevos vasos sanguíneos que liberen nutrientes. Los tumores que desarrollan habilidades angiogénicas pueden continuar en su crecimiento y eventualmente progresar a metástasis. En el terreno del cáncer, este proceso involucra la liberación de hormonas y citocinas que actúan como reguladores positivos o negativos de la angiogénesis dentro del microambiente del tumor<sup>20</sup>.

En este punto, el factor que induce la formación de vasos, rebasa los factores inhibitorios intrínsecos, resultando en el estímulo del crecimiento tumoral. La vía del VEGF está implicada en este “switch” angiogénico. El VEGF y su receptor (VGEFR) median esta señal que induce o inhibe este proceso.

También se ha demostrado que la inhibición del VEGF reduce la presión intersticial del tumor, lo cual incrementa la biodisponibilidad de la quimioterapia en el tumor. Por esta razón, estos agentes parecen tener su mejor acción en conjunto con los fármacos de quimioterapia.

### Factores de riesgo

Los factores de riesgo para la presentación de cáncer de colon, de forma genera los podemos enumerar de la siguiente forma:

- Edad
- Alto consumo de grasas y carnes proteínicas

- Colitis ulcerosa
- Diabetes obesidad y tabaquismo
- Carga genética

La edad es un factor de riesgo fundamental ya que la incidencia de cáncer de colon presenta un incremento de la incidencia a partir de los 50 años.

El aumento de la incidencia está muy relacionado con el estilo de vida en los países industrializados, el consumo de grasas y de carnes rojas, sobre todo en conserva, embutidos o carnes preparadas aumenta la presentación de cáncer de diversos tipos incluido el de colon<sup>21</sup>.

La obesidad, el tabaquismo y el consumo elevado de alcohol así como la diabetes asociada a la obesidad. Los pacientes con enfermedad de Crohn y Colitis ulcerosa tiene mayor riesgo con respecto a la población general, sobre todo, en la enfermedad de Crohn cuyos pacientes presentan un riesgo superior a 20 veces el de la población de presentar este padecimiento.

Finalmente la carga genética presenta un factor de riesgo ya que la presencia de un familiar de primer grado que lo haya padecido duplica el riesgo, y lo cuadriplica si el diagnóstico del cáncer se produjo antes de los 60 años de edad.

Esta bien documentado que el cáncer se presenta finalmente como el resultado de alteraciones genéticas que causan un desorden progresivo de los mecanismos normales que controlan el crecimiento celular<sup>22</sup>. Infortunadamente, la aparición de síntomas es con frecuencia indicativa de enfermedad avanzada; por lo que la determinación de factores de riesgo o al menos predisponentes pueden alertar de forma temprana la aparición de este tipo de padecimiento.

## Oncogen K-ras

Uno de los grandes avances en la genética molecular de los tumores colo-rectales fue la identificación de mutaciones en el oncogén K-ras, La mayoría de las mutaciones K-ras identificadas (85%) está confinada a los codones 12 y 13, el resto al codón 61<sup>23</sup>. Las mutaciones en los codones 12 y 13 están asociadas a más del 50% de estos tumores. Las relaciones entre el tipo de mutación K-ras y el pronóstico del cáncer de colon y recto han sido investigadas intensamente<sup>24</sup>. Se ha reportado una clasificación genotípica pronóstica según el tipo de mutación K-ras<sup>25</sup>. La detección de estas mutaciones en estadios tempranos de la secuencia adenoma-carcinoma, permite el seguimiento estricto de los pacientes; la determinación de la relación de las mutaciones con su pronóstico es vital para establecer la secuencia de eventos moleculares que ocurren previos al desarrollo de carcinoma<sup>26</sup> sin embargo, no está bien dilucidado en que porcentaje este gen está asociado al número de pacientes con cáncer de colon por lo que la determinación de su asociación así como la proporción de casos asociados a este son de vital importancia para caracterizar a las poblaciones regionales y aún nacionales donde se presenta, ya que como lo ha sido en el caso de varios reportes de la literatura algunos cánceres se encuentran mayormente asociados a la alteración de ciertos genes en algunas poblaciones, pero en algunas la presencia de las alteraciones en dicho gen no están asociadas a la presencia de cáncer, situación por demás importante para el caso del gen K-ras ya que se ha sugerido una relación en la actividad del gen K-ras con nuevas terapias que podrían ser específicas en pacientes con que presentan cáncer con actividad de K-ras.

## **Planteamiento del problema**

Existe a nivel mundial como en el país, un aumento notable de los casos de cáncer de colon, aparentemente a edades cada vez más tempranas los cuales demandan la prestación de servicios que saturan a los ya de por sí demandados servicios públicos, por lo que métodos que permitan la detección y posibiliten la oportuna atención vía la detección de un factor de riesgo que a su vez pueda detectarse en la población demandante permitirá este objetivo, por lo que nos realizamos la siguiente pregunta de investigación.

## **Pregunta de investigación**

¿Cuál es la incidencia de la mutación de K-raz en pacientes con cáncer de colon?

## Justificación

La posibilidad de conocer la incidencia de casos de cáncer de colon que tienen mutaciones en el gen K-raz, permitirá conocer la frecuencia de presentación de éste evento en la población a quienes damos atención y servicio, facilitará el manejo de posibles medidas de prevención, pero sobre todo permitirá ofrecer a nuestros pacientes la posibilidad de una intervención en aquellos casos en que se detecte tempranamente mutaciones en este gen, beneficiándola directamente. La relación de la actividad del gen K-raz, con nuevas terapias que podrían ser específicas en pacientes con que presentan cáncer con actividad de K-raz.

Es importante señalar la aparición de medicamentos creados contra receptores de factores de crecimiento epidérmico (EGFR), donde la presencia de mutación K-raz ha sido asociada a resistencia a esta droga.



## **Objetivos**

### **General**

Determinar la incidencia de la mutación en el gen K-raz en pacientes con cáncer de colon en la población atendida en este servicio.

### **Específicos**

Estimar la incidencia de cáncer de colon y mutación del gen K-raz de acuerdo al tipo de cáncer

Determinar la incidencia de cáncer de colon en pacientes de acuerdo a sus variables demográficas

## **Hipótesis**

El presente estudio es un estudio descriptivo por lo que plantaremos una hipótesis de trabajo y esta es que.

Existe una incidencia similar a la reportada en la literatura de pacientes con mutación en el gen K-raz y cáncer de colon.

El onogén k-raz mutado contribuye a la progresión del tumor.

# Metodología

## *Diseño de estudio*

Se realizó un estudio descriptivo de las frecuencias de presentación y se determinó la incidencia de casos de cáncer de colon y mutación del gen k-raz en pacientes, por medio de la construcción de proporciones y determinación de la incidencia acumulada.

De la misma forma se realizará una recolección de datos del expediente clínico.

Los pacientes fueron ingresados de forma aleatoria simple al estudio en un número, y sus muestras enviadas al servicio de genética del hospital para la realización de la secuenciación de nucleótidos para poder determinar la presencia de la mutación a partir del DNA genómico de cada participante por medio de la extracción de DNA de células extraídas por medio de una muestra sanguínea, posteriormente se realizó una amplificación por PCR de cada uno de los exones de K-raz, utilizando pares de oligonucleótidos derivados de la secuencia normal de cada exón. Cada reacción de amplificación de PCR tendrá un volumen final de 15 microlitros que contendrá buffer para PCR 1X, de 50-100 ngs de DNA genómico, 0.2 mM de cada uno de los cuatro dNTP's, 2.5 unidades de enzima TaqPolimerasa, 1mM del oligonucleótido correspondiente (sentido y antisentido), MgCl<sub>2</sub> entre 1 y 3 mM y agua bidestilada c.b.p. 25 microlitros.

Para la determinación de la mutación se realizó la secuenciación exón por exón del gen y la mutación responsable fue identificada por medio del programa Polyphen.

Grupo de Estudio

Pacientes con cáncer de colon

### ***Criterios de selección***

#### Criterios de inclusión

- Pacientes con cáncer de colon

#### Criterios de eliminación

No hay

#### Criterios de eliminación

Expediente clínico incompleto

### ***Fuentes de información***

Las fuentes de información serán los expedientes clínicos de los pacientes así como los reportes de biología molecular del departamento de genética.

### ***Tamaño de muestra***

Al ser este un estudio descriptivo, se utilizó la designación de una muestra

“grande” de acuerdo a los criterios de Daniels, en que de acuerdo al teorema del limite central una muestra de 30 individuos seleccionados aleatoriamente nos darán valores cercanos a los estimadores de la población estudiada.

### ***Plan de análisis***

Se realizó una análisis de frecuencias para los datos de la población por medio de medidas de tendencia central y medidas de dispersión, así mismo para la determinación de las incidencias se realizó una análisis de proporciones y la estimación de los intervalos de confianza por medio del software estadístico de la Universidad de Emory, Open-Epi.

Para determinar las poblaciones de referencia nos apoyamos en el anuario estadístico del Hospital General de México<sup>27</sup>.

### **Ética**

De acuerdo con los artículos 96, 100 y 102 de la Ley General de Salud a los que se rige la Secretaría de Salud, este estudio se puede catalogar como de riesgo mínimo para los participantes, ya que no involucra procedimientos que pongan en peligro su salud además que ningún procedimiento realizado fue ex profeso para el estudio ya que las muestras para el DNA fueron obtenidas de muestras sanguíneas utilizadas para los procedimientos de seguimiento habituales en estos pacientes.

Los datos obtenidos fueron de expedientes clínicos, y el manejo de los nombres fue de manera agrupada, confidencial y dado que la información requerida no fue recolectada directamente de algún paciente, a este estudio no aplican otro tipo de consideraciones

## Resultados

### *Descripción de la muestra*

La muestra final fue integrada por 28 pacientes, de las cuales 18 (64.3%) eran varones y 10 (35.7%) casos fueron mujeres.

La edad promedio de los pacientes fue de 54.36 años con una desviación estándar de 14.7 años, siendo la edad mínima de presentación un paciente de 20 años y la edad del paciente con más edad fue de 82 años. Estos datos se comportaron de forma similar a una normal, como lo podemos ver en el Grafico No.2

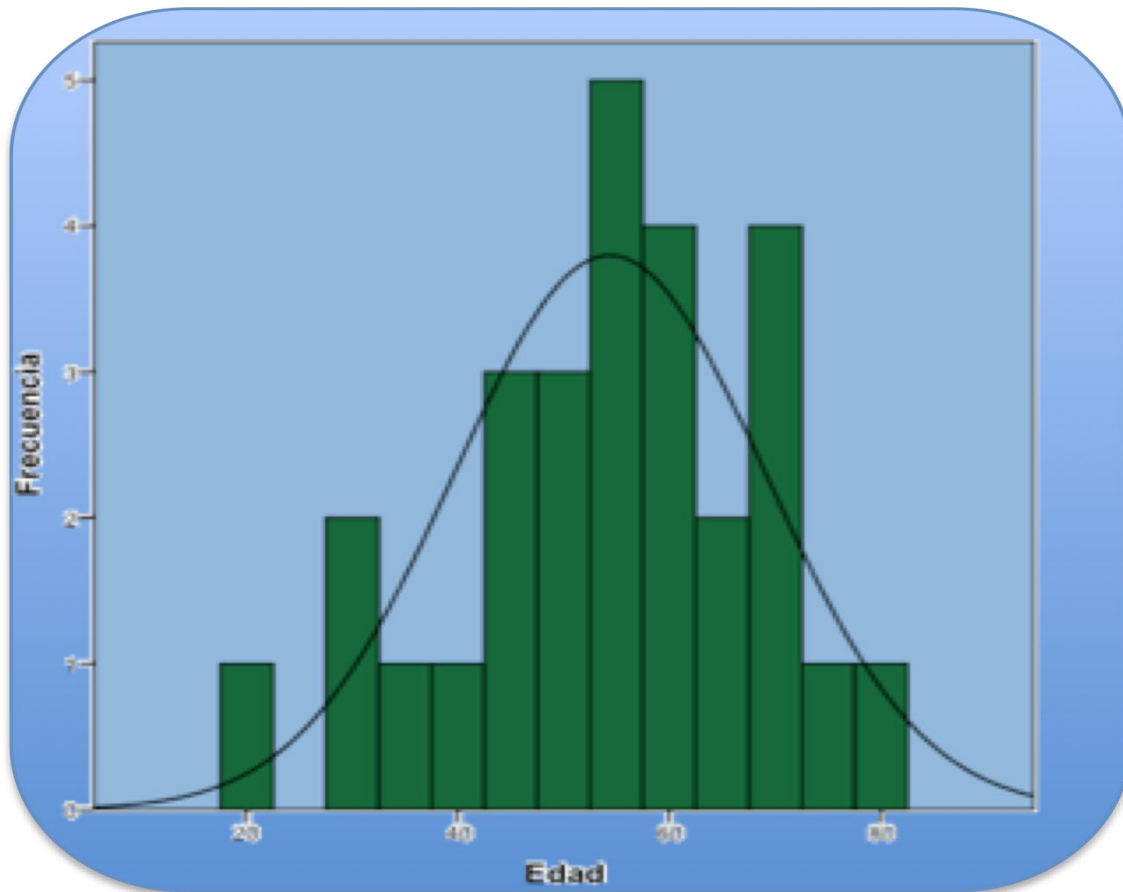


Grafico No.2. Distribución de las edades de los pacientes con cáncer de colon.

Respecto del antecedente heredo familiar de cáncer el 75 % de los pacientes no reportó a familiar alguno con cáncer, y del restante 25% dos de ellos (7.2%) tenían un antecedente familiar de cáncer de colon (grafico No.3).

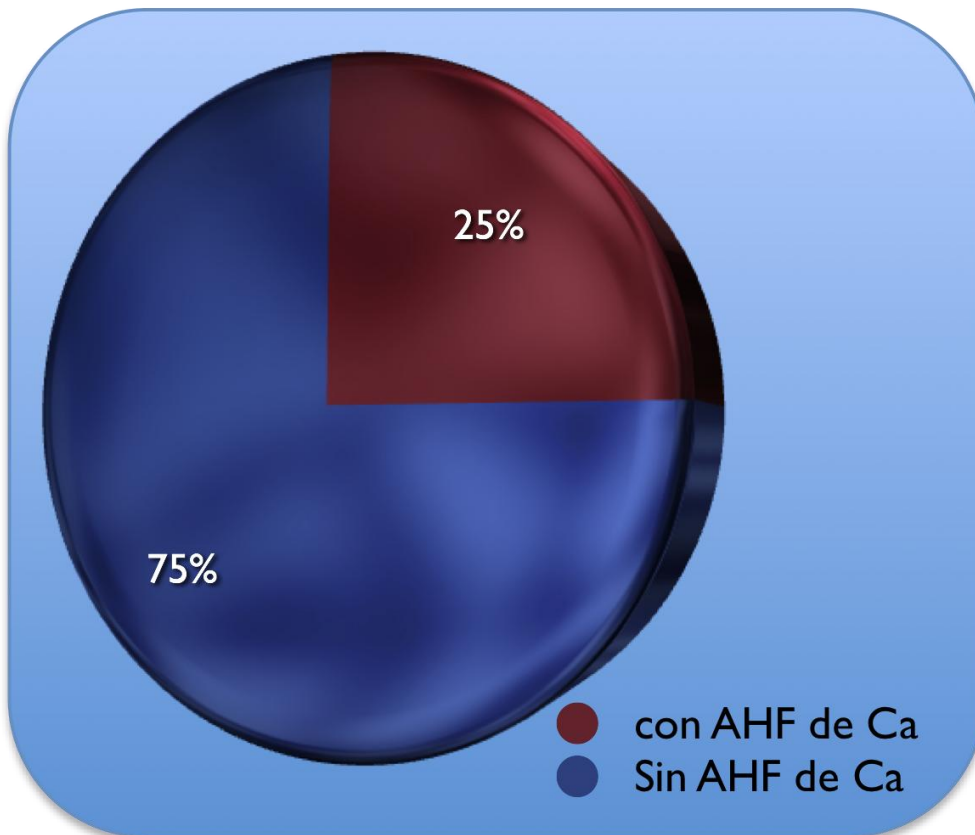


Grafico No.3. Distribución del antecedente heredofamiliar de cáncer .

En lo respectivo a la estirpe celular el adenocarcinoma moderadamente diferenciado (50%), seguida del adenocarcinoma poco diferenciado (10.7%), fueron las estirpes más frecuentes (grafico No.4)

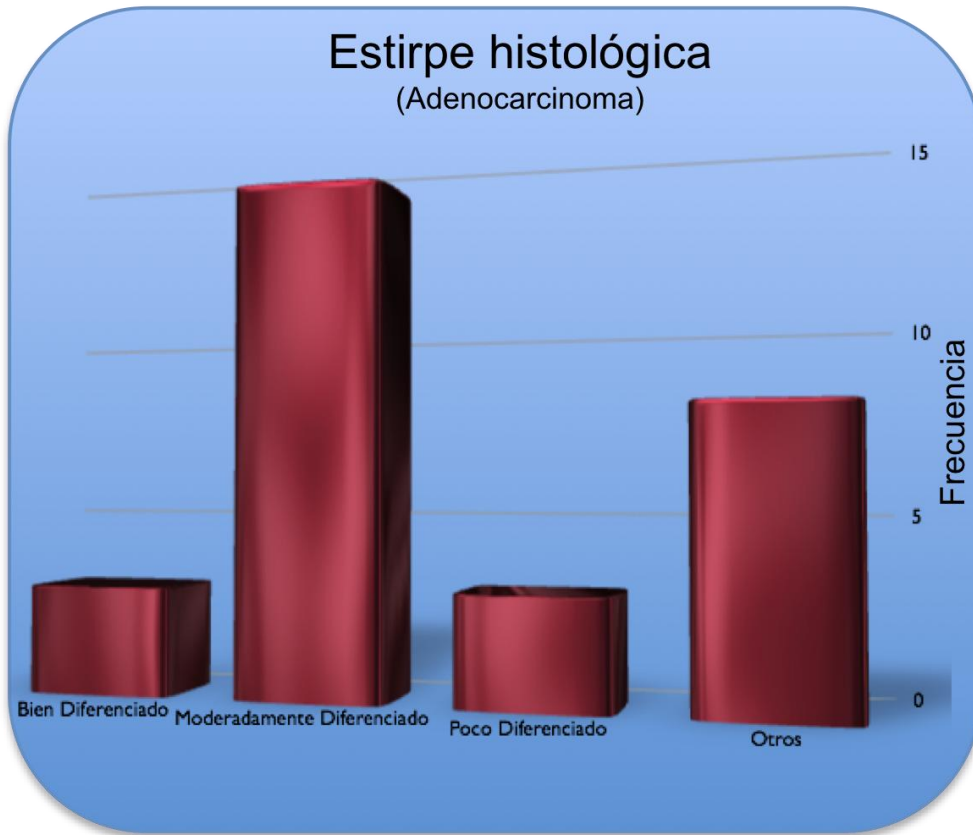


Grafico No.4. Distribución de la estirpe histológica de los casos de cáncer de colon

De acuerdo a la Etapa clínica de los pacientes el mayor porcentaje de los pacientes se encontraba en la etapa IV (28.66%), seguidos por los pacientes en LA 10.7% y por los pacientes en etapa IIA (T3 N0 M0) con un 7.1%. como lo podemos observar en el cuadro No.1.

Etapa Clínica	Frecuencia	Porcentaje
IV	8	28,6
LA	3	10,7
IIA (T3 N0 M0)	2	7,1
IIB (T4a N0 Mx)	2	7,1
IIIA(T3 N1a M0)	2	7,1
IIIB (T3 N1b M0)	2	7,1
IV (T3 N2a M1)	2	7,1
IIIB (T3 N1b M0)	1	3,6
IIIB (T3 N2a M0)	1	3,6
IIIB (T4a N1Mx)	1	3,6
IIIB (T4A N2B M0)	1	3,6
IIIC (T3 N2b M0)	1	3,6
IV (T4 Nx M1)	1	3,6
LA - IIIA (T2 N1 M0)	1	3,6
Total	28	100,0

Cuadro No.1. Distribución de la etapa clínica de los casos de cáncer de colon

La presentación de mutación del gen K-raz se dio en cinco ( 18%) de los 28 casos, 3 de ellas fueron en 12D (10.7%), 13C (3.6%) y 13D (3.6%).

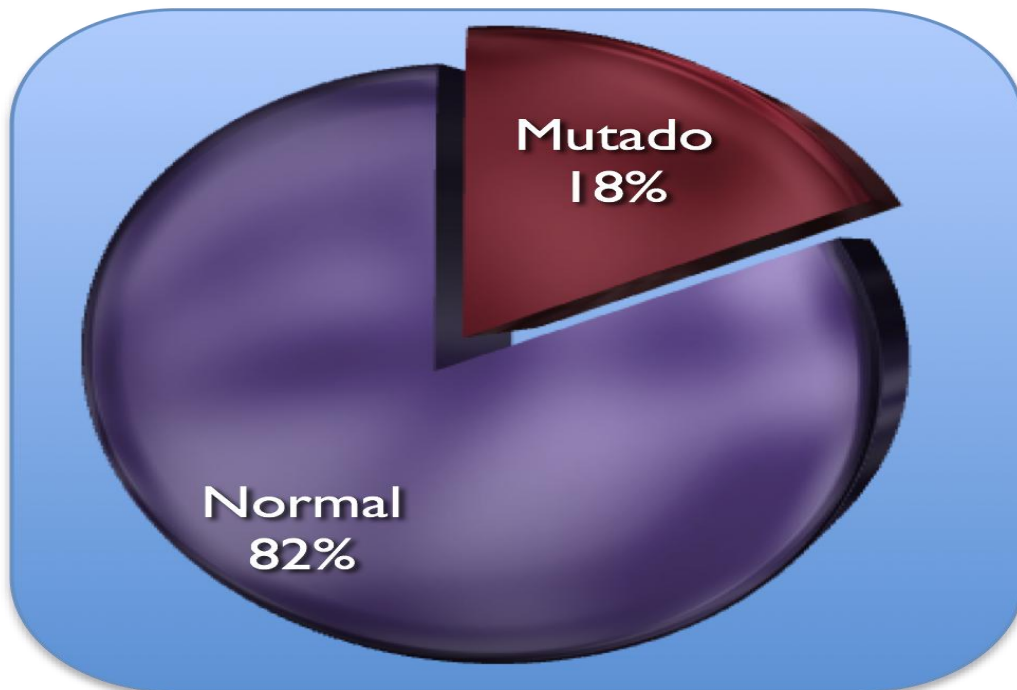


Grafico No.5. Distribución de presentación de la mutación del gen K-raz de cáncer de colon



## Análisis

Para la determinación de la edad del paciente y la presencia de la mutación se realizó una prueba de hipótesis (t de student ya que las variables se comportaron de manera normal) encontrando que no había relación entre la edad del paciente, la misma relación se busco con el sexo de los pacientes así como los antecedentes heredofamiliares y el estadio clínico, pero en ningún caso se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Variable	prueba	valor	p
Edad	t de student	0.312	0.75
Sexo	Chi cuadrada	0.49	0.825
AHF	Chi cuadrada	10.4	0.16
EC	Chi cuadrada	11.8	0.54

Cuadro No.2. Valores de las pruebas de hipótesis para las variables de los pacientes con cáncer de colon

Construcción de la incidencia de casos.

Los casos mutados fueron 5 sobre una base de 28 casos encontrando una tasa de 1.7 casos mutados por cada 10 pacientes con cáncer de colon.

Casos	Población	Tasa	Intervalo de confianza 95%	
			inf	sup
5	28	1.7 *	0.6*	3.5*

\* Pacientes con la mutación en K-raz mutados por cada 10 casos

Cuadro No.3. Construcción de la incidencia acumulada para pacientes con cáncer de colon con la mutación den K-raz.

En esta proporción de casos se estimo la incidencia de acuerdo a los egresos hospitalarios por cáncer encontrando que el cáncer de colon representa en

promedio un 3% de los casos de cáncer estimamos un valor 107 egreso de cáncer de colon por lo que de acuerdo a la proporción de casos mutados en este tipo de cáncer se estimó una valor de 18 pacientes con la mutación.

Casos	Población	Tasa	Intervalo de confianza 95%	
			inf	sup
18	3,418	5.2 *	3.2*	8.1*

\* Pacientes con la mutación en K-raz mutados por cada 100 egresos de oncología

Cuadro No.4. Construcción de la incidencia acumulada para pacientes con cáncer de colon con la mutación den K-raz en el total de los egresos hospitalarios del servicio de oncología.

Finalmente para estimar la incidencia acumulada sobre el total de las atenciones del Hospital General utilizamos el valor del total de los egresos (18 casos) , sobre el total de las consultas otorgadas por el Hospital ( 775,810).

Casos	Población	Tasa	Intervalo de confianza 95%	
			inf	sup
18	775,810	2.3 *	1.4*	3.4*

\* Pacientes con la mutación en K-raz mutados por cada 1,000 atenciones del Hospital general.

Cuadro No.5. Construcción de la incidencia acumulada para pacientes con cáncer de colon con la mutación den K-raz.

## Discusión

La muestra fue constituida de forma exploratoria para estimar los parámetros de la mutación en los pacientes con cáncer de colon ya que como sabemos K-raz esta asociado también a otros tipos de cáncer.

La población estudiada presentaba un importante sesgo hacia el sesgo masculino, al ser k-raz un gen con herencia autosómica suponemos que el sexo no es un factor que sesgue nuestro estudio, aunque si observamos un importante porcentaje de varones en nuestro estudio.

Al ser un gen que presenta mutaciones desde las líneas germinales K-raz no tendría que influir el término de la edad sin embargo, si influye al realizarse el diagnóstico , por lo que era importante saber si aquellos que presentaban el gen mutado presentaban el cuadro a edades más tempranas, pero encontramos que no había diferencia estadísticamente significativas, en las edades promedio de los pacientes con cáncer de colon que presentaban mutaciones en el gen y en quienes no.

Respecto al antecedente heredo familiar de cáncer a pesar de que un 25% de los casos tenia el antecedente lo que podría hacer pensar en algún tipo de herencia, no se encontraron diferencias estadísticas para las proporciones de casos que con el antecedente presentaran o no mutaciones en el gen.

Respecto a la estirpe histológica encontrada el mayor porcentaje de casos fueron los moderadamente diferenciados pero esto no fue significativo respecto a la presencia del gen mutado, misma situación que sucedió para el estadio clínico en que fueron reportados los pacientes.

El porcentaje de casos en que se encontró la mutación así como en el exon que

fueron encontrados ( casi 18% de los casos) si explica una buena parte del padecimiento por lo que podemos pensar dicha situación prácticamente como un factor pronostico en aquellos que presente la mutación en dicho gen.

Para la construcción de la incidencia del la mutación en los casos así como en los egresos del departamento de oncología obtuvimos valores que van desde un 17% para los casos de cáncer hasta de un 0.0023% respecto al total de las atenciones que otorga el hospital general por lo que podemos pensar que esta mutación puede presentarse en un alto número de personas, lo que es posible que explique en parte el aumento del numero de casos de cáncer de colon en el país.

## Conclusiones

Podemos concluir que la mutación del gen K-raz tiene una incidencia importante dentro de los casos de cáncer de colon en la población a la que damos atención por lo que sería importante la implementación de medidas para diagnosticar esta mutación en pacientes con riesgos elevados y de esta forma poder dar seguimiento y atención oportuna en caso de presentarse un cáncer de colon.

Este estudio proporciona nuevos argumentos que dan soporte a la hipótesis que el oncogén k-raz mutado contribuye a la progresión del tumor y en conjunción con otras investigaciones provee evidencia que asocia la activación mutacional K-raz, con estadio precoz de la secuencia adenoma –carcinoma. La mutaciones del oncogén K-raz, se asocia con otros parámetros clínicos e histopatológicos tales como edad, estadio clínicos, tipo histológicos grado de diferenciación tumoral y localización del tumor primario y logra evidencia su importancia como factor pronostico independiente.

## **Limitantes y Recomendaciones**

El presente estudio fue constituido por una muestra exploratoria, pero aún así se encontró evidencia de una incidencia importante de la mutación del gen en los casos de cáncer de colon, por lo que sería importante conducir un estudio de asociación que permita determinar el riesgo de tener cáncer de colon en las personas con mutaciones y de la misma forma saber si hay interacciones con otras variables.

# INDICE DE TABLAS, GRÁFICAS Y FIGURAS

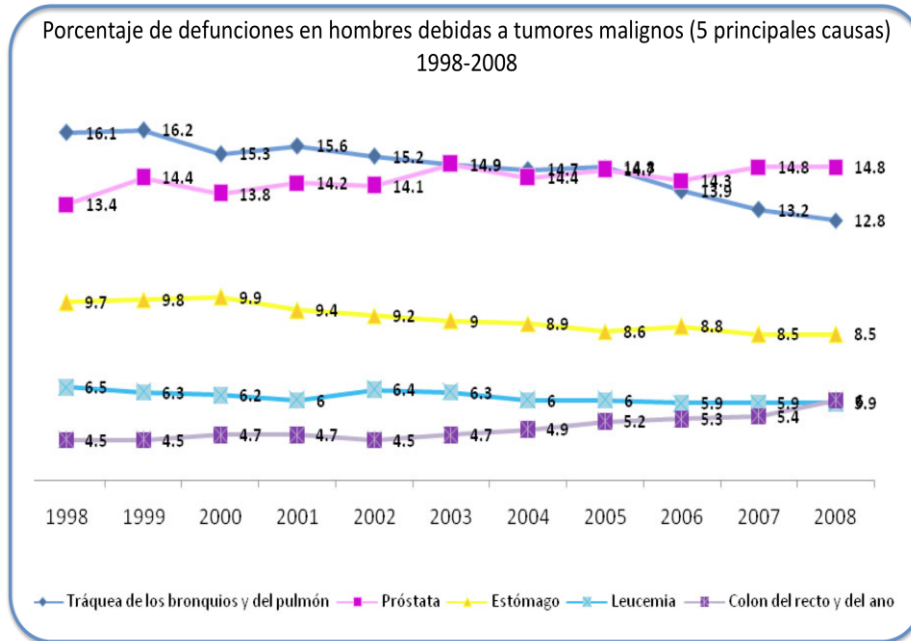


Grafico No.1. Distribución de las primeras cinco causas de defunción por tumores malignos en México

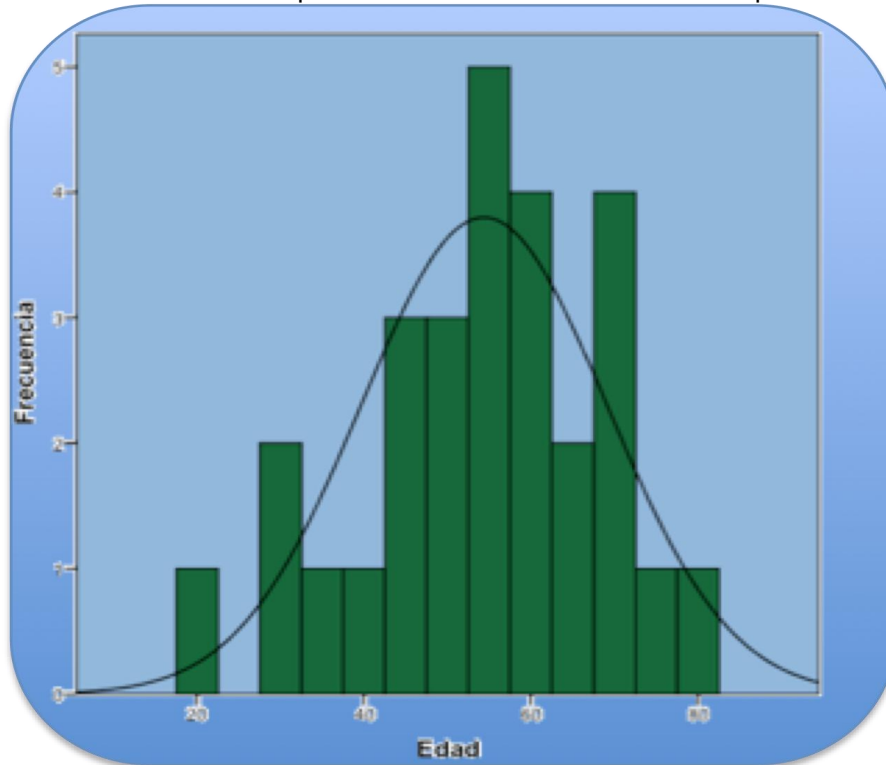


Grafico No.2. Distribución de las edades de los pacientes con cáncer de colon.

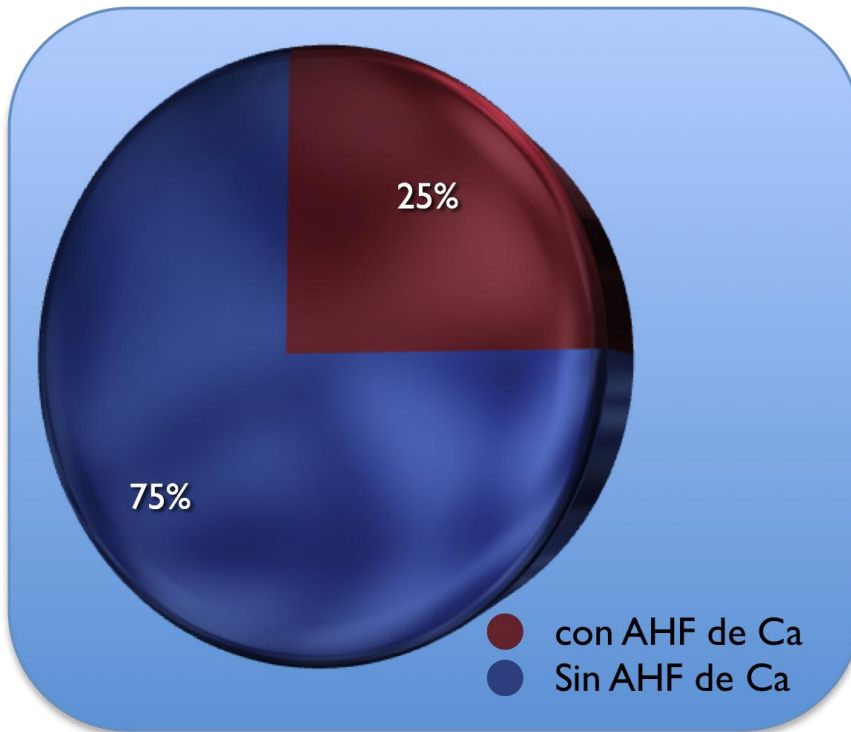


Grafico No.3. Distribución del antecedente heredofamiliar de cáncer .

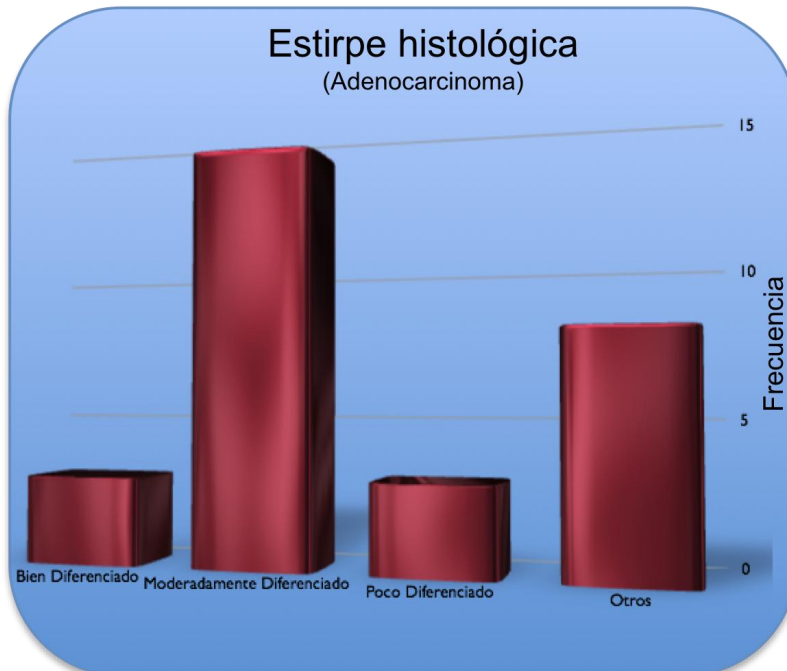


Grafico No.4. Distribución de la estirpe histológica de los casos de cáncer de colon



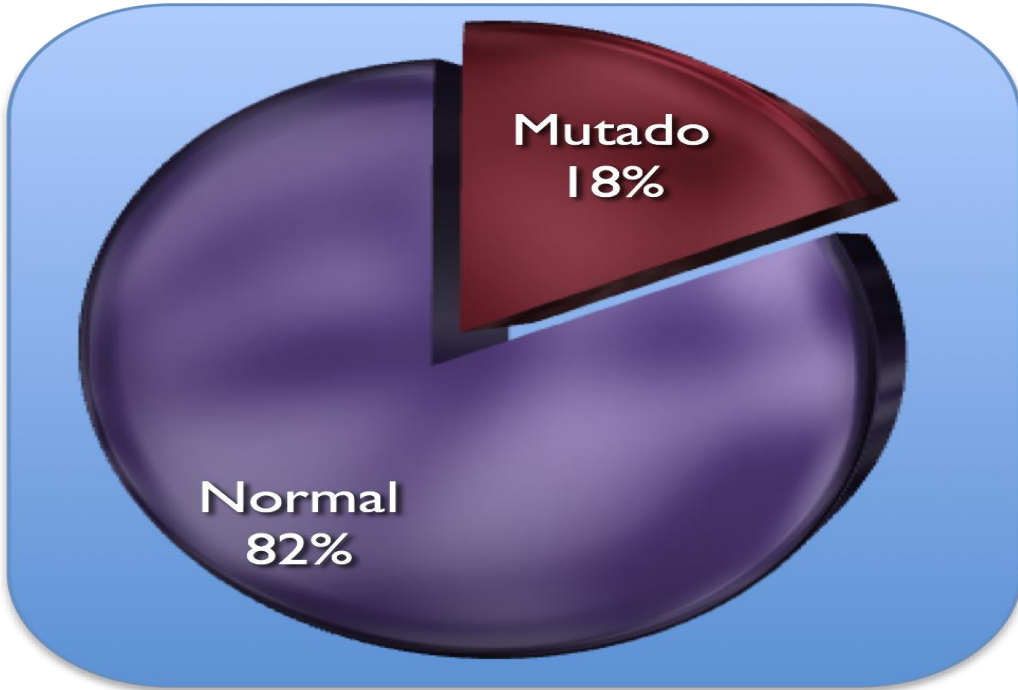


Grafico No.5. Distribución de presentación de la mutación del gen K-raz de cáncer de colon

Distribución porcentual de egresos hospitalarios por tipo de tumor maligno para cada sexo 2004-2007

Tipo de tumor maligno	Código CIE-10	2004		2005		2006		2007	
		H	M	H	M	H	M	H	M
Del estómago	C16	4.4	2.8	4.6	2.8	4	2.7	4.1	2.5
Del colon	C18	3.3	2.6	3.3	2.6	3.7	2.8	4	2.9
De rectosigmoides, recto y ano	C19-C21	2.3	1.5	2.2	1.5	2.4	1.6	2.3	1.7
Tráquea, bronquios y pulmón	C33-C34	6.7	2.7	6.5	2.7	6	2.6	5.7	2.5
Mama	C50	0.4	19.2	0.3	19.3	0.4	19.8	0.4	19.2
Cuello del útero	C53	NA	15.2	NA	13.3	NA	13.1	NA	11.7
Leucemias	C91-C95	16.9	9.9	18.1	10.8	18.8	11.9	19.4	13.2
Labio, cavidad bucal y faringe	C00-C14	2.7	1.3	2.5	1.2	2.3	1.1	2.4	1.2
Esófago	C15	1.3	0.4	1.3	0.4	1.4	0.4	1.3	0.4
Hígado	C22	2.5	2	2.6	2	2.4	1.9	2.4	2.1
Páncreas	C25	2.1	1.8	2	1.7	1.9	1.5	2	1.7
Melanoma y otros tumores de piel	C43	0.9	0.7	0.9	0.7	0.8	0.8	0.7	0.9
Cuerpo del útero	C54-C55	NA	2.8	NA	3.4	NA	2.8	NA	2.8
Ovario	C56	NA	7.9	NA	7.8	NA	7.3	NA	7
Próstata	C61	8.7	NA	8.1	NA	7.8	NA	8.3	NA
Vejiga	C67	3	1	2.8	0.9	2.9	0.9	3.1	0.9
Otros		44.6	28.4	44.7	29	45.1	28.7	43.9	29.4

Cuadro No.1. Distribución de las primeras causas de egreso por tipo de tumor maligno en México

Etapa Clínica	Frecuencia	Porcentaje
IV	8	28,6
LA	3	10,7
IIA (T3 N0 M0)	2	7,1
IIB (T4a N0 Mx)	2	7,1
IIIA(T3 N1a M0)	2	7,1
IIIB (T3 N1b M0)	2	7,1
IV (T3 N2a M1)	2	7,1
IIIB (T3 N1b M0)	1	3,6
IIIB (T3 N2a M0)	1	3,6
IIIB (T4a N1Mx)	1	3,6
IIIB (T4A N2B M0)	1	3,6
IIIC (T3 N2b M0)	1	3,6
IV (T4 Nx M1)	1	3,6
LA - IIIA (T2 N1 M0)	1	3,6
Total	28	100,0

Cuadro No.1. Distribución de la etapa clínica de los casos de cáncer de colon

Variable	prueba	valor	p
Edad	t de student	0.312	0.75
Sexo	Chi cuadrada	0.49	0.825
AHF	Chi cuadrada	10.4	0.16
EC	Chi cuadrada	11.8	0.54

Cuadro No.2. Valores de las pruebas de hipótesis para las variables de los pacientes con cáncer de colon

Casos	Población	Tasa	Intervalo de confianza 95%	
			inf	sup
5	28	1.7 *	0.6*	3.5*

\* Pacientes con la mutación en K-raz mutados por cada 10 casos

Cuadro No.3. Construcción de la incidencia acumulada para pacientes con cáncer de colon con la mutación den K-raz.

Casos	Población	Tasa	Intervalo de confianza 95%	
			inf	sup
18	3,418	5.2 *	3.2*	8.1*

\* Pacientes con la mutación en K-raz mutados por cada 100 egresos de oncología

Cuadro No.4. Construcción de la incidencia acumulada para pacientes con cáncer de colon con la mutación den K-raz en el total de los egresos hospitalarios del servicio de oncología.

Casos	Población	Tasa	Intervalo de confianza 95%	
			inf	sup
18	775,810	2.3 *	1.4*	3.4*

\* Pacientes con la mutación en K-raz mutados por cada 1,000 atenciones del Hospital general.

Cuadro No.5. Construcción de la incidencia acumulada para pacientes con cáncer de colon con la mutación den K-raz.

## Bibliografía

- <sup>1</sup> <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>, consultado el 21 de abril de 2011.
- <sup>2</sup> SSA SINAIS Egresos Hospitalarios 2004-2009. Cubos dinámicos
- <sup>3</sup>
- <sup>4</sup> SSA Instituto Nacional de Cancerología. Inforcancer.org, consultado el 19 de febrero de 2011
- <sup>5</sup> Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Compendio de cáncer 1994. Mortalidad/Morbilidad. Registro Histopatológico de neoplasias malignas en México. 1994.
- <sup>6</sup> Tirado-Gómez LL, Mohar-Betancourt A. Cáncer en el adulto mayor en la salud del adulto mayor, 1º edición. México: Instituto Mexicano del Seguro Social 2004;271-80. 4. Ponz de León M, Benatti P, Percesepe A, Di Gregorio C, Fante R, Losi L, Ross
- <sup>7</sup> Lozano-Ascencio R, Frenk-Mora J, González-Block MA. El peso de la enfermedad en adultos mayores, México 1994. Sal Pub Mex. 1996;38:419-429.
- <sup>8</sup> Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Compendio de cáncer 2000. Mortalidad/Morbilidad. Registro histopatológico de neoplasias malignas en México. 2002.
- <sup>9</sup> Veronesi U. Cirugía Oncológica, 1o edición, Buenos Aires (Argentina): Editorial Médica Panamericana 1991.
- <sup>10</sup> DeVita DT, Hellman S, Rosenberg SA, (Eds.). Cancer: Principles & Practice of Oncology, 6º edición. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000-01.
- <sup>11</sup> Holzheimer, Rene G, Mannick, JA (Eds.). Surgical Treatment. Evidence Based and Problem Oriented. Zuckschwerdt Verlag GmbH, München, Germany 2001
- <sup>12</sup> (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer V.2.2007 www.nccn.org.)
- <sup>13</sup> Gray RG, Barnwell J, Hills R et al. QUASAR: A randomized study of adjuvant chemotherapy (CT) vs observation including 3238 colorectal cancer patients. J Clin Oncol 2004;22:245.
- <sup>14</sup> Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. J Clin Oncol 2003;21:2912-2919.
- <sup>15</sup> Johnston PG. Stage II Colorectal cancer: to treat or not to treat. The Oncologist 2005;10:332-334.
- <sup>16</sup> Carpenter G, Cohen S. Epidermal growth factor. J Biol Chem 1990;265:7709-7712.
- <sup>17</sup> Rothenberg ML, Laffleur B, Levy DE et al. Randomized phase II trial of the clinical and biological effects of two dose levels of gefitinib in patients with recurrent colorectal adenocarcinoma. J Clin Oncol 2005;23:9265-9274.
- <sup>18</sup> Van Cutsem E. Challenges in the use of epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer. Oncologist 2006;11:1010-1017
- <sup>19</sup> García-Fonsillas J. Angiogénesis en el desarrollo de metástasis. En: Biología molecular en cáncer, 2003:327-366.
- <sup>20</sup> Ruegg C, Hasmim M, Lejuene FJ, Alghisi GC. Antiangiogenic peptides and proteins: from experimental tools to clinical drugs. Biochim Biophys Acta 2006;1765:155-177
- <sup>21</sup> Rosai J. Ackerman's. Surgical Pathology. Ed. Mosby Company. 1995 (1) 832-840.
- <sup>22</sup> Scriver C, Beaudet A., Sly W, Valle D. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease on CD-ROM. 2008.
- <sup>23</sup> Akagi K, Uchibori R, Yamaguchi K, Kurosawa K, Tanaka Y, Kozu T. Characterization of a novel oncogenic K-ras mutation in colon cancer. Biochem Biophys Res Commun 2007; 352:728-732.
- <sup>24</sup> Spandidos D, Glarakis I, Kotsinas A, Ergasaki M, Kiaris H. RAS Oncogene Activation in Benign and Malignant Colorectal Tumours. Tumori 1995; 81:7-11
- <sup>25</sup> Cerottini J, Caplin S, Saraga E, Givel J, Benhattar J. The type of K-RAS Mutation Determines Prognosis in Colorectal Cancer. Am J Surg 1998; 175:198-202.
- <sup>26</sup> Sarthy AV, Morgan-Lappe S, Zakula D, Vernetti L, Schurdak M, Packer JC, Anderson MG, Shirasawa S, Sasazuki T, Fesik S. Survival depletion preferentially reduces the survival of activated K-ras transformed cells. Mol Cancer Ther 2007; 6: 269-276.

---

<sup>27</sup> SSA. Anuario estadístico del Hospital General de México. Disponible en <http://www.hgm.salud.gob.mx/interior/planeacion/anuarios.html>