



UNAM

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL

HOSPITAL "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE

FACTORES PREDICTIVOS DE RESECCIÓN R0 EN PACIENTES CON CÁNCER DE COLON CON METÁSTASIS HEPÁTICAS INICIALMENTE IRRESECABLES TRATADOS CON TERAPIA SISTÉMICA

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA

P R E S E N T A

DRA. LIZBETH ENRÍQUEZ ROMÁN

ASESORA: DRA. LAURA TORRECILLAS TORRES

CO-ASESOR: DR. EDUARDO CÁRDENAS CÁRDENAS

CIUDAD DE MÉXICO, 2020



ISSSTE

REGISTRO: 093.2019





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.

FACTORES PREDICTIVOS DE RESECCIÓN R0 EN PACIENTES CON CÁNCER DE COLON CON METÁSTASIS HEPÁTICAS INICIALMENTE IRRESECABLES TRATADOS CON TERAPIA SISTÉMICA

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

---

Dr. Mauricio Di Silvio López  
Subdirector de Enseñanza e Investigación  
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE

---

Dr. Paúl Mondragón Terán  
Coordinador de Investigación  
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE

---

Dra. Laura Torrecillas Torres  
Asesora de Tesis  
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE.

---

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez  
Jefa del Servicio de Oncología Médica Adultos  
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE

---

Dra. Lizbeth Enríquez Román  
Residente

## **AGRADECIMIENTOS.**

Gracias a todas las personas que me han apoyado a lo largo del camino, no hay palabras que puedan expresar la gratitud que siento hacia mi familia, maestros y amigos. Espero poder retribuir a la vida un poco de lo mucho que he recibido.

## INDICE

I. RESUMEN	5
II. INTRODUCCIÓN	6
III. ANTECEDENTES	9
IV. PROBLEMA	11
V. HIPÓTESIS	12
VI. OBJETIVO	12
VII. JUSTIFICACION	14
VIII. MATERIAL Y METODOS	14
IX. RESULTADOS	22
X. DISCUSIÓN	29
XI. CONCLUSIONES	30
XII. REFERENCIAS	31
XIII. ANEXOS	34

## I. RESUMEN.

**INTRODUCCIÓN:** El cáncer colorectal es la tercera causa más común de cáncer en el mundo. El hígado es sitio más común de metástasis en el cáncer colorectal. La resección de estas metástasis es una opción potencialmente curativa, por lo que identificar a los pacientes con mayor probabilidad de convertirse en resecables es fundamental para el seguimiento estrecho y reevaluación por equipos multidisciplinarios para valorar posibilidad de manejo quirúrgico.

**OBJETIVO:** Identificar los factores clínicos, moleculares y esquemas de tratamiento que se asocian a mayor probabilidad de lograr una resección R0 en pacientes con cáncer de colon metastásico hepático inicialmente irresecables.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio estudio retroelectivo de casos y controles en el cual se identificó una cohorte consecutiva de pacientes con cáncer colorectal con metástasis hepáticas inicialmente irresecables tratados en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre de 2009 a 2019. Se compararon las características de los pacientes que pudieron someterse a metastasectomía hepática con resección R0 o R1 y aquellos que continuaron siendo irresecables posterior a una línea de tratamiento sistémico.

**RESULTADOS:** Se identificaron 108 pacientes con cáncer colorectal con metástasis hepáticas inicialmente irresecables, de los cuales 13 pacientes (12%) pudieron someterse a metastasectomía con resección R0 o R1 posterior a una línea de tratamiento sistémico. Los factores que se asociaron a mayor probabilidad de convertirse en resecables fueron: resección del tumor primario,  $\leq 3$  lesiones metastáticas hepáticas, ausencia de involucro hepático bilobular y ausencia de metástasis pulmonares. Los pacientes sometidos a metastasectomía hepática con resección R0 o R1 mostraron mejoría en supervivencia global en comparación con los pacientes que no se sometieron a metastasectomía 40.7 meses vs 20.3 meses (HR 0.41, P=0.009) respectivamente.

**CONCLUSIONES:** Los resultados de este estudio señalan como factores predictivos para metastasectomía hepática con resección R0 o R1 la resección del tumor primario, el número de metástasis hepáticas, el involucro bilobular, ausencia de metástasis pulmonares, así como mayor intensidad de dosis de Oxaliplatino y Capecitabina. Asimismo se confirma el beneficio en supervivencia global de la metastasectomía hepática posterior a una terapia de conversión en pacientes con metástasis hepáticas inicialmente irresecables.

## II. INTRODUCCIÓN

El cáncer colorectal es la tercera causa más común de cáncer en hombres y la segunda causa en mujeres con 1.8 millones de nuevos casos y casi 861,000 muertes en 2018 e de acuerdo con la base de datos del GLOBOCAN de la Organización Mundial de la Salud<sup>1</sup>. La supervivencia en cáncer de colon generalmente se ve afectada por múltiples características demográficas y relacionadas con la enfermedad como edad, sexo, raza y estadio del diagnóstico<sup>2</sup>

Un cuarto de los pacientes se presentará con metástasis y hasta la mitad de los pacientes que se presenten en estadios tempranos desarrollará metástasis<sup>3</sup>. El hígado es sitio más común de metástasis en el cáncer colorectal. Estas metástasis hepáticas se encontraran de forma sincrónica con el tumor primario en 15-20% de los pacientes, mientras que 20%–25% de los pacientes tendrán metástasis metacronicas. En 30-50% de los pacientes con metástasis hepáticas metacronicas o sincrónicas, el hígado es el único sitio de enfermedad metastasica<sup>4</sup>.

Un estudio poblacional previo mostró que los pacientes con cáncer de colon que se originan en el colon derecho se asocian con una menor incidencia de metástasis hepáticas en comparación con el colon izquierdo o recto. Sin embargo, los pacientes con cáncer de colon derecho con metástasis hepáticas mostraron un estadio más avanzado al diagnóstico y una peor sobrevida estadísticamente significativa. Estas diferencias se han atribuido a las diferencias moleculares entre colon derecho e izquierdo<sup>5</sup>.

La meta del tratamiento en los pacientes con cáncer de colon con metástasis hepáticas es mejorar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. Sin tratamiento la supervivencia global a 5 años de estos pacientes es tan baja como 3.3% en enfermedad sincronica y 6.1% en enfermedad metacronica<sup>2</sup>. Los pacientes con cáncer de colon metastasico no tratados tienen una supervivencia corta de aproximadamente 12 meses, Aunque ha habido un progreso acelerado en el desarrollo de agentes efectivos, el tiempo de supervivencia media en pacientes con enfermedad irresecable es de 16-24 meses<sup>4</sup>.

La evidencia apoya el rol fundamental del manejo multidisciplinario de estos pacientes para proporcionar a estos pacientes un manejo integrado de tratamiento sistémico y manejo locoregional<sup>6</sup>. De hecho, la aplicación de un abordaje multidisciplinario ha demostrado un incremento estadísticamente significativo de la supervivencia global en este grupo de pacientes<sup>7</sup>.

Aunque las terapias ablativas se utilizan con frecuencia, la resección de las metástasis hepáticas, cuando es posible, sigue siendo la terapia de elección. La resección de las metástasis colorectales hepáticas es una opción potencialmente curativa, con una supervivencia a 5 años reportada en 30-58%<sup>8</sup>. El factor pronóstico más importante es la habilidad de obtener una resección R0 (márgenes microscópicos negativos). En una revisión sistemática, los pacientes sometidos a cirugía con resección R0 tuvieron una supervivencia libre de progresión a 5 años de 52%. En contraste la supervivencia libre de progresión a 5 años en los pacientes con resección R1 (márgenes microscópicos positivos) fue del 11% y para los pacientes con resección R2 (residual macroscópico positivo) fue del 0%<sup>9</sup>.

Cuando se discuten las opciones de tratamiento en un paciente con cáncer de colon con metástasis hepáticas, los siguientes factores usualmente se toman en consideración: la extensión de la enfermedad intrahepática, la presencia y extensión de enfermedad extrahepática, el tiempo de las metástasis hepáticas con respecto al diagnóstico del primario (enfermedad sincrónica o metacrónica), el estatus de RAS del tumor, las comorbilidades del paciente y la evaluación del futuro remanente hepático<sup>2</sup>.

Históricamente los pacientes con cáncer de colon con metástasis hepáticas y metástasis extra-hepáticas se consideraban irresecables y los equipos multidisciplinarios generalmente recomendaban un abordaje no quirúrgico en estos casos. Esto ha cambiado por una revisión sistemática de Hwang et al, la cual mostró que la resección quirúrgica en paciente con cáncer de colon con metástasis hepáticas y extra-hepáticas mostró una mejoría en la supervivencia global a 5 años de 0% sin resección a 42.4% con resección<sup>10</sup>.

Después de determinar la resecabilidad, los pacientes con cáncer de colon con metástasis hepáticas usualmente se agrupan en 3 grupos: resecables, potencialmente resecables/convertibles e irresecables, el manejo se planea dependiendo de cada grupo. En el caso de enfermedad sincrónica resecable, existen tres estrategias principales: resección quirúrgica del primario seguido después por resección de las metástasis hepáticas (esta es la estrategia clásica), resección quirúrgica de las metástasis hepáticas seguida de la resección del tumor primario (estrategia reversa) o la resección simultánea de ambos tumor primario y metástasis hepáticas (estrategia combinada). Estas tres estrategias han mostrado seguridad y desenlaces en supervivencia similares<sup>2</sup>.

Sin embargo, aproximadamente 80% de los pacientes con metástasis hepáticas tienen enfermedad irresecable a la presentación<sup>11</sup>. Por lo tanto, deben considerarse otros abordajes terapéuticos. En pacientes con cáncer de colon con metástasis hepáticas irresecables el tratamiento sistémico se considera la modalidad de tratamiento primario para mejorar la supervivencia libre de progresión y supervivencia global, este tratamiento puede convertir algunos casos seleccionados en resecables. La capecitabina, 5-fluorouracilo, leucovorin, irinotecan, oxaliplatino (y diferentes combinaciones de estos agentes) son los agentes quimioterapéuticos más comúnmente usados en el tratamiento de cancer de colon con metástasis hepáticas<sup>2</sup>.

En los últimos años la mejor caracterización de las vías moleculares involucradas en el desarrollo de cáncer colorectal ha permitido el surgimiento de nuevos agentes antineoplásicos que han mejorado de forma considerable la sobrevida de estos pacientes. Estos agentes como el Bevacizumab, Aflibercep o Ramucirumab inhiben factores asociadas con la angiogénesis como en factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y han mostrado marcada respuesta tumoral. Asimismo pacientes con cancer de colon metastasico con estatus de RAS mutado pueden beneficiarse de estrategias de inhibición del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) con agentes como Cetuximab o Panitumumab,

Con el uso de quimioterapia agregando agentes biológicos, se ha encontrado un aumento en la resecabilidad de las metástasis hepáticas en pacientes con cáncer de colon, así como una mejoría en los desenlaces de estos pacientes. Actualmente con el surgimiento de terapias biológicas, el tratamiento para los pacientes con cáncer de colon metastásico es más personalizado.

### III. ANTECEDENTES

Tradicionalmente los pacientes con cáncer colorectal con metástasis hepáticas son tratados con quimioterapia paliativa. Sin embargo, estudios retrospectivos han reportado disminución de la carga tumoral y cirugía de rescate en un 12-28%<sup>12,13</sup> y supervivencia a 5 años de 33-50%<sup>13,14</sup>.

El hallazgo de que los pacientes con metástasis hepáticas inicialmente irresecables pueden convertirse en resecables después de la administración de tratamiento sistémico ha permitido la introducción del concepto terapias de conversión a la práctica clínica<sup>15</sup>. En los casos de pacientes con cáncer de colon con metástasis hepáticas irresecables, el pilar principal del tratamiento es la quimioterapia con el objetivo de convertir las metástasis hepáticas en resecables "terapia de conversión" (si es posible), o por lo menos mejorar la supervivencia y retrasar la progresión de la enfermedad en aquellos con enfermedad no convertible. La terapia de conversión usualmente incluye la combinación de agentes quimioterapéuticos sistémicos con o sin agentes biológicos. En la mayoría de los casos la conversión ocurre después de 6-8 ciclos de tratamiento<sup>2</sup>.

En un estudio prospectivos fase 2 en pacientes con cáncer de colon con metástasis únicamente hepáticas tratados con quimioterapia neoadyuvante esquema FOLFOX4<sup>16</sup> de los 42 pacientes incluidos en la cirugía 17 se sometieron a cirugía (40%) logrando resección completa en 14 pacientes (33%). De forma similar un estudio fase 2 en pacientes con cáncer de colon y metástasis únicamente hepáticas que incluyó 40 pacientes mostró 16 pacientes se sometieron a cirugía (40%) y 11 pacientes tuvieron resección completa R0 (27.5%)<sup>17</sup>.

En 2010 el estudio CELIM fase 2 111 pacientes con cáncer de colon con metástasis únicamente hepáticas fueron tratados en primera línea con FOLFOX-6 o FOLFIRI y Cetuximab logrando resección R0 en 34% de los pacientes, 38% en el grupo de FOLFOX-6 y 30% con FOLFIRI<sup>18</sup>.

Un estudio aleatorizado evaluó el uso de FOLFIRI vs FOLFOXIRI en pacientes con cáncer de colon con metástasis hepáticas inicialmente irresecables y concluyó que el FOLFOXIRI se asoció a mejoría en supervivencia libre de progresión y supervivencia global<sup>19</sup>.

Por otra parte el estudio OLIVIA fase 2 80 pacientes con cancer de colon con metástasis únicamente hepáticas irresecables fueron aleatorizados a FOLFOXIRI y Bevacizumab o FOLFOX6 y Bevacizumab logrando resección R0 en 48.8% y 23.1% de los pacientes<sup>20</sup>.

Un meta-análisis del 2018 que examinó la eficacia de FOLFOXIRI con bevacizumab o FOLFOX/FOLFIRI en pacientes con cancer de colon con metástasis hepáticas irresecables. Los autores concluyeron que la combinación de FOLFOXIRI con bevacizumab se asoció a mayores tasas de conversión, supervivencia libre de progresión y supervivencia global<sup>21</sup>.

El estudio TRIBE concluyó que el uso de bevacizumab en combinación con FOLFOXIRI se asoció a mejoría en supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de colon con metástasis hepáticas irresecables sin importar el estatus de RAS y BRAF<sup>22</sup>. Un metaanálisis que examinó el uso de FOLFOXIRI con bevacizumab en pacientes con cáncer de colon con metástasis hepáticas irresecables concluyó que este régimen se asoció a una tasa e conversión en enfermedad resecable del 40%<sup>23</sup>.

Otro estudio que incluyó pacientes con cáncer de colon con metástasis hepáticas irresecables EGFR-positivos mostró que la adición de cetuximab a FOLFIRI se asoció a mejoría en supervivencia libre de progresión en pacientes con enfermedad KRAS wild-type<sup>24</sup>. Un meta-análisis concluyó que agregar un agente anti-EGFR (cetuximab o panitumumab) a la quimioterapia sistémica (5-fluorouracilo u oxaliplatino) se asoció con una tasa de conversión significativamente mayor y una

mejoría en supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de colon metastasico irresecable<sup>25</sup>. Un estudio Chino reciente en pacientes con cáncer de colon con metástasis hepáticas irresecable KRAS wild-type concluyó que el agregar cetuximab a FOLFIRI o mFOLFOX6 se asoció a un mayor tasa de conversión en enfermedad resecable y una mejoría estadísticamente significativa en sobrevida global<sup>26</sup>.

Por lo anterior, la adición de agentes biológicos generalmente está recomendada en el contexto de cáncer de colon con metástasis hepáticas irresecable.

#### **IV. PROBLEMA**

La supervivencia en cáncer de colon generalmente se ve afectada principalmente por el estadio del diagnóstico y el desarrollo de actividad a distancia. Lamentablemente un cuarto de los pacientes se presentará con metástasis y hasta la mitad de los pacientes que se presenten en estadios tempranos desarrollará metástasis. El hígado es sitio más común de metástasis en el cáncer colorectal y en 30-50% de los pacientes con metástasis hepáticas metacronicas o sincrónicas, el hígado es el único sitio de enfermedad metastasica. En estos pacientes la cirugía es el estándar de tratamiento asociándose a una sobrevida global prolongada en comparación con los pacientes que no pueden someterse a resección. Sin embargo, sólo un 10-30% de los pacientes con metástasis hepáticas inicialmente irresecables tratados con terapia sistémica podrán convertirse en resecables y conseguir una resección R0. De lo anterior derivan algunas interrogantes ¿Por qué algunos pacientes logran convertirse en resecables y otros persisten con enfermedad irresecable? ¿Existen factores clínicos y moleculares de los pacientes con cáncer de colon con metástasis hepáticas inicialmente irresecables, tratados con terapia sistémica, que predigan la probabilidad de lograr una resección R0? ¿Algún esquema de agentes citotoxicos o agentes biológicos se asocian a mayor probabilidad de resección R0?

## V. HIPÓTESIS

En pacientes con cáncer de colon metastásico hepático inicialmente irresecables existen factores clínicos, moleculares y esquemas de tratamiento que se asocian a mayor probabilidad de lograr una resección R0 o R1.

## VI. OBJETIVOS.

### OBJETIVO GENERAL:

1. Identificar los factores clínicos, moleculares y esquemas de tratamiento que se asocian a mayor probabilidad de lograr una resección R0 o R1 en pacientes con cáncer de colon metastásico hepático inicialmente irresecables.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Diferenciar si la presencia de comorbilidades se asoció a menor probabilidad de obtener una resección R0 o R1.
2. Establecer el estadio inicial del diagnóstico impacta en la probabilidad de obtener una resección R0 o R1.
3. Identificar si el mejor estado funcional se asoció a mayor probabilidad de obtener una resección R0 o R1.
4. Determinar si el número de metástasis hepáticas se relaciona con la posibilidad de obtener una resección R0 o R1.
5. Establecer si un menor diámetro de las metástasis hepáticas se asocia a mayor probabilidad de obtener una resección R0 o R1.
6. Investigar si el involucro bilobular se asoció a una menor probabilidad de obtener una resección R0 o R1.

7. Diferenciar si el estatus de RAS wild type se asoció a mayor probabilidad de obtener resección R0 o R1.
8. Determinar si a menor tamaño del tumor primario se asoció a mayor probabilidad de obtener resección R0 o R1.
9. Identificar si la lateralidad (derecho o izquierdo) del tumor primario se asoció a mayor probabilidad de obtener R0 o R1.
10. Establecer si el uso de quimioterapia adyuvante previa se asoció a menor probabilidad de obtener resección R0 o R1.
11. Identificar si el uso de radioterapia adyuvante previa se asoció a menor probabilidad de obtener resección R0 o R1.
12. Determinar si la quimioterapia basada en oxaliplatino se asoció a mayor probabilidad de obtener resección R0 o R1.
13. Establecer si la quimioterapia basada en irinotecan se asoció a mayor probabilidad de obtener resección R0 o R1.
14. Investigar si el uso de un agente anti-EGFR se asoció a mayor probabilidad de obtener resección R0 o R1.
15. Identificar si el uso de un agente anti-VEGFR se asoció a mayor probabilidad de obtener resección R0 o R1.
16. Establecer si un ACE basal bajo se asoció a mayor probabilidad de obtener resección R0 o R1.
17. Analizar si a mayor intensidad de dosis de la quimioterapia se asoció a mayor probabilidad de obtener resección R0 o R1

## **VII. JUSTIFICACIÓN.**

El los pacientes con cáncer de colon con metástasis hepáticas irresecables, es importante diferenciar los casos potencialmente convertibles en resecables de la gran mayoría de los pacientes con enfermedad irresecable. La experiencia clínica revela que los pacientes en este contexto presentan un grupo heterogéneo de comportamientos: mientras que en algunos pacientes, las metástasis se mantienen confinadas en el hígado y logran reducción de su tamaño, en otros casos las lesiones crecen con rapidez y la diseminación extrahepática ocurre de forma temprana. En la perspectiva clínica, identificar las características clínicas y moleculares de los pacientes con mayor probabilidad de lograr una resección R0, nos permite la adopción de esquemas de tratamiento agresivos, que si bien aumenta las tasas de respuesta, se asocian a mayor toxicidad. Asimismo, identificar entre los diversos agentes citotóxicos y biológicos efectivos en el tratamiento del cáncer de colon metastásico aquellos con mayor probabilidad de asociarse a resección R0, puede aportar información valiosa para la toma de decisiones terapéuticas en este grupo de pacientes.

## **VIII. MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **DISEÑO.**

Se trata de un estudio retrospectivo una cohorte consecutiva de pacientes con cáncer de colon con metástasis hepáticas inicialmente irresecables tratados en primera línea con quimioterapia basada en dobletes y asociado cuando es apropiado con un agente biológico, tratados en una institución mexicana de tercer nivel (Centro Médico Nacional 20 de Noviembre) de 2009 a 2019. Se recabarán del expediente clínico los datos clínicos, moleculares, patológicos, sitios y número de metástasis basales. Así como el tratamiento recibido, respuesta y en su caso tipo de residual de la resección.

## **GRUPO DE ESTUDIO.**

Pacientes con cáncer colorectal con metástasis hepáticas sin actividad extrahepática o bien con un solo sitio de actividad extrahepática inicialmente irresecables y candidatos a tratamiento sistémico con doblete de quimioterapia basada en platino o irinotecan y de ser el caso un agente biológico anti-EGFR o anti-VGFR.

### **Universo de trabajo**

Pacientes con cáncer colorectal metastásico hepático inicialmente irresecables tratados en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del 2009 al 2019.

### **Tiempo de ejecución**

Ocho meses

### **Esquema de selección. Definición del grupo control.**

Pacientes con cáncer colorectal con metástasis hepáticas con actividad extrahepática inicialmente irresecables tratados con terapia sistémica con doblete de quimioterapia basada en platino o irinotecan y de ser el caso un agente biológico anti-EGFR o anti-VGFR con respuesta parcial que posteriormente se llevaron a cirugía y obtuvieron una resección R2, o bien que no pudieron llevarse a cirugía por progresión o enfermedad estable.

### **Definición del grupo a intervenir**

Pacientes con cáncer colorectal con metástasis hepáticas sin actividad extrahepática o bien con un solo sitio de actividad extrahepática inicialmente irresecables tratados con terapia sistémica con doblete de quimioterapia basada en platino o irinotecan y de ser el caso un agente biológico anti-EGFR o anti-VGFR con respuesta parcial que posteriormente se llevaron a cirugía y obtuvieron una resección R0 o R1.

## CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes cáncer de colon con metástasis hepáticas inicialmente irresecables
- Candidatos a tratamiento sistémico
- Tratados con agentes citotoxicos asociado o no a un agente biológico anti-EGFR o anti-VGFR.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes cáncer de colon con metástasis hepáticas resecaadas
- No candidatos a tratamiento sistémico

## CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Expediente incompleto
- Pacientes que hubieran recibido la primera línea de tratamiento fuera de la unidad-

## Muestreo no probabilístico.

Se realiza muestreo no probabilístico por conveniencia.

## Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.

El tamaño de muestra será por conveniencia seleccionando la totalidad de los pacientes con cáncer de colon con metástasis hepáticas irresecables tratados de 2009 a 2019 en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

## Descripción operacional de las variables.

Variable a estudiar	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Indicadores
Edad	Tiempo que ha vivido una persona en años desde su nacimiento.	Con base a ficha de identificación del paciente en el expediente.	Cuantitativa continua.	Número de años.
Estado funcional	Nivel de actividad que puede realizar un individuo y su capacidad para	Con base a la nota del expediente clínico del inicio del tratamiento.	Cualitativa ordinal	ECOG 1 ECOG 2 ECOG 3 ECOG 4

	autocuidado			ECOG 5
Genero	Características diferenciadas que cada sociedad asigna a hombres y mujeres	Con base a ficha de identificación del paciente en el expediente.	Cualitativa nominal	Masculino Femenino
Numero de metástasis hepáticas	Número total de metástasis en el hígado	Documentado en el último estudio de imagen previo al inicio de tratamiento.	Cuantitativa continua.	Numero de metástasis
Diámetro máximo de las metástasis hepáticas	Diámetro en el eje máximo de la lesión hepática de mayor tamaño	Documentado en el último estudio de imagen previo al inicio de tratamiento.	Cuantitativa continua.	Medido en milímetros
Involucro bilobular	Presencia de lesiones metastasicas hepáticas en ambos lóbulos hepáticos	Documentado en el último estudio de imagen hepático previo al inicio de tratamiento.	Cualitativa nominal	Si No
Numero de segmentos hepáticos involucrados	Numero de segmentos hepáticos ocupados por lesiones metastasicas	Documentado en el último estudio de imagen hepático previo al inicio de tratamiento.	Cuantitativa continua.	Numero de segmentos
Estatus de RAS	Estatus mutacional de la familia de genes RAS	Documentado en el expediente clínico	Cualitativa nominal	Mutado No mutado
Estatus de BRAF	Estatus mutacional del genes BRAF	Documentado en el expediente clínico	Cualitativa nominal	Mutado No mutado
Sitio primario del tumor	Sitio de origen del tumor	Documentado por colonoscopia o estudio de imagen abdominal previo al tratamiento	Cualitativa nominal	Colon Recto
Tamaño del tumor primario	Medida del diámetro mayor del tumor primario	Documentado por colonoscopia o estudio de imagen abdominal previo al tratamiento	Cuantitativa continua.	Medido en milímetros

Tumor primario reseccionado	Se realizó resección del tumor	Documentado en el expediente clínico	Cualitativo nominal	Si No
Lateralidad del tumor primario	Localización anatómica del tumor primario de colon	Documentado por colonoscopia o estudio de imagen abdominal previo al tratamiento	Cualitativo nominal	Derecho Izquierdo
Quimioterapia adyuvante previa	Recibió quimioterapia posterior a un intento curativo	Documentado en el expediente clínico	Cualitativo nominal	Si No
Radioterapia adyuvante previa	Recibió radioterapia posterior a un intento curativo	Documentado en el expediente clínico	Cualitativo nominal	Si No
Agente citotóxico en primera línea	Agente de quimioterapia utilizado en la primera línea de tratamiento	Documentado en la hoja de tratamiento del expediente clínico	Cualitativo nominal	Oxaliplatino Irinotecan
Agente anti-EGFR en primera línea	Agente biológico anti-EGFR utilizado en la primera línea de tratamiento	Documentado en la hoja de tratamiento del expediente clínico	Cualitativo nominal	Cetuximab Panitumumab
Uso de agente anti- anti-VEGFR en primera línea	Agente biológico anti-VEGFR utilizado en la primera línea de tratamiento	Documentado en la hoja de tratamiento del expediente clínico	Cualitativo nominal	Si No
ACE basal	Nivel de antígeno carcinoembrionario previo al inicio de la quimioterapia	Documentado en el expediente clínico	Cuantitativa continua.	Medido en ng/ml
ACE posterior al tratamiento	Nivel de antígeno carcinoembrionario al término de la quimioterapia	Documentado en el expediente clínico	Cuantitativa continua.	Medido en ng/ml
Numero ciclos	Cantidad de ciclos de quimioterapia administrados	Documentado en la hoja de tratamiento del expediente clínico	Cuantitativa continua.	Numero de ciclos

Intensidad de dosis	Dosis expresada en mg/m <sup>2</sup> /semana administrada en el curso del tratamiento	Documentado en la hoja de tratamiento del expediente clínico	Cuantitativa continua.	Medido en mg/m <sup>2</sup> /semana
Respuesta completa	Desaparecen todas las lesiones y los ganglios miden <10mm	Criterios de RECIST 1.1	Cualitativo nominal	Si No
Respuesta parcial	Una reducción del 30% en la suma de los diámetros, tomando como referencia la medición basal	Criterios de RECIST 1.1	Cualitativo nominal	Si No
Enfermedad estable	Ni la suficiente reducción para considerar respuesta parcial, ni el incremento para considerar progresión.	Criterios de RECIST 1.1	Cualitativo nominal	Si No
Progresión de la enfermedad	Un incremento del 20% en la suma de los diámetros (aumento absoluto 5mm o más) tomando como referencia la mejor respuesta o lesiones nuevas	Criterios de RECIST 1.1	Cualitativo nominal	Si No
R0	Resección completa del tumor sin involucro de todos los márgenes.	Documentado con un reporte de patología con márgenes quirúrgicos negativos	Cualitativo nominal	Si No
R1	Resección incompleta del tumor con involucro microscópico de los márgenes.	Documentado con un reporte de patología con márgenes quirúrgicos positivos	Cualitativo nominal	Si No

R2	Resección incompleta del tumor con tumor residual macroscópico	Documentado en nota quirúrgica la presencia de tumor residual macroscópico	Cualitativo nominal	Si No
----	--	--	---------------------	----------

### Técnicas y procedimientos a emplear.

Se revisaron los expedientes de las pacientes con cáncer de colon con metástasis limitadas a hígado inicialmente irresecables tratados con quimioterapia basada en dobletes y de ser el caso un agente anti-EGFR o anti-VGFR del 2009 al 2019 en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Se obtendrá información de las variables de estudio la cual será incluida en una base de datos en formato Excel codificada para mantener la confidencialidad de los datos. Se identificarán los pacientes que presentaron respuesta parcial al tratamiento y fueron llevados a cirugía con resección R0 o R1, estos pacientes se identificarán como casos. Por otra parte los pacientes con enfermedad estable o progresión que por tanto no hayan sido llevados a cirugía, así como los pacientes con respuesta parcial con resección incompleta R2, se considerarán controles. Se realizará una comparación de casos y controles para identificar las características clínicas, moleculares y de tratamiento que se asociaron a una mayor probabilidad de lograr una resección R0.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un estudio retroelectivo de casos y controles. Se utilizaron estadísticos descriptivos para describir las variables y características de los pacientes. Se usará media y desviación estándar para variables continuas con distribución normal, mediana y rango para aquellas con distribución no normal. Para variables nominales se utilizarán proporciones y porcentajes.

Las características basales en pacientes que tuvieron resección R0 contra los pacientes que no tuvieron resección R0 serán comparados con prueba de X2 o prueba exacta de Fisher (según sea el caso). La asociación de estas características con la probabilidad de tener una resección R0 será evaluado por un modelo de riesgo de análisis multivariado a través de un modelo de regresión logística. Los datos se analizarán mediante el paquete estadístico SPSS versión 16.0

## IX. RESULTADOS

### *Características de la población*

Se identificaron 108 pacientes con cáncer de colorectal metastático hepático inicialmente irresecables tratados con una primera línea de tratamiento sistémico en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre de 2009 a 2019. La edad media fue de 61 años, 60.1% hombres y 39.1% mujeres, las comorbilidades asociadas más frecuentemente fueron hipertensión arterial (27.7%), diabetes mellitus 2 (20.3%) e historia de malignidad (6.3%). Los pacientes contaban con buen estado funcional con ECOG 0-1 en un 90.6% de la población, la mayoría fueron diagnosticados con enfermedad metastática de novo (76.8%) y el 55.5% fue sometido a resección del primario.

Tabla 1. Características basales (N=108)						
Variable		Pacientes con metastasectomía RO-1 (N=13)		Pacientes irresecables (N = 95)		p
		No	%	No	%	
Genero	Hombres	9	69.2	56	58.9	0.538
	Mujeres	4	30.8	39	41.1	
Edad media		52		61		
Comorbilidades	HAS	2	15.3	28	29.4	0.374
	DM2	2	15.3	20	21	
	Hx malignidad	0		7	7.3	
	Distiroidismo	1	7.6	4	4.2	
	TVP	1	7.6	3	3.1	
Estadio al dx	I-II	0	0	7	7.3	0.675
	III	1	7.6	17	17.8	
	IV	12	92.3	71	74.7	
Tx previos	Resección primario	11	84	49	51.5	0.035
	Neoadyuvancia	0		13		0.359
	RT	1		18		0.457
	Adyuvancia	8		8		1.000
ECOG	0	2	15.3	4	4.2	0.147
	1	11	84.6	81	85.2	
	2	0	0	10	10.5	
ACE antes del tx		156.2		788.6		0.944

De los 108 pacientes 13 (12%) fueron sometidos a metastasectomía hepática. Con respecto a las características de la población solamente la resección del tumor primario mostró diferencia significativa ( $P=0.035$ ) entre el grupo de pacientes sometidos a metastasectomía R0-R1 y el grupo de pacientes irresecables con resección en el 84% y 51.5% de los casos respectivamente.

### ***Características del tumor primario***

Le los 108 pacientes identificados con cáncer colorectal metastático hepático inicialmente irresecable, la mayoría eran tumores de colon izquierdo 85.1% y sólo 12.09% correspondían a tumores de colon derecho. El sitio del tumor primario más frecuente fue colon sigmoides (55.5%), seguido de recto. (25%). El tamaño medio del primario fue de 59.8 mm, predominando los tumores moderadamente diferenciados (74%) y con estatus KRAS silvestre (49%), Ninguna de estas características mostró diferencia significativa entre el grupo de los pacientes sometidos a metastasectomía R0-R1 y los pacientes considerados irresecables.

Variable		Pacientes con metastasectomía R0-1 (N=13)		Pacientes irresecables (N = 95)		P
		No	%	No	%	
Sitio primario	Ciego	0	0	6	6.3	0.522
	Ascendente	1	7.6	7	7.3	
	Transverso	0	0	2	2.1	
	Descendente	0	0	5	5.2	
	Sigmoides	6	46.1	21	22.1	
	Recto	6	46.1	54	56.8	
Lateralidad	Derecho	1	7.6	13	13.6	0.771
	Izquierdo	12	92	80	84.2	
	Tamaño primario (mm)	50		61.3		0.674
Grado de diferenciación	Bien	4	30.7	18	18.9	0.544
	Moderado	9	69.2	71	74.7	
	Poco	0	0	6	6.3	
Estatus KRAS	Silvestre	8	61.5	45	47.3	0.796
	Mutado	3	23	28	23.4	
	Desconocido	2	15.3	22	23.1	

### *Características de las metástasis hepáticas y otros sitios metastaticos*

En cuanto a las características de las metástasis hepáticas los pacientes sometidos a metastasectomía presentaron menor número de metástasis (P=0.001): una única lesión en el 46.1% de los casos, 2 a 3 lesiones en 46.1% y  $\geq 4$  lesiones sólo en 7.6%); mientras que en el grupo de pacientes irresecables la carga tumoral era mayor presentando  $\geq 4$  lesiones en más de la mitad de los casos (54.7%). Asimismo el involucro bilobular presentó diferencia estadística entre ambos grupos (P=0.015) siendo de 23% en el grupo sometido a metastasectomía y de 61% en el grupo de pacientes irresecables.

En la población analizada 54.6% tenían enfermedad limitada al hígado, 24% tenía un sitio metastatico adicional y 21.1% presentaban  $\geq 2$  sitios metastaticos adicionales a la enfermedad hepatica. No existió diferencia significativa entre el número de sitios metastaticos en el grupo de pacientes sometidos a metastasectomía y el grupo de pacientes irresecables. Sin embargo, la presencia de metástasis pulmonares si mostró diferencia significativa (P=0.018) entre ambos grupos, encontrándose presente en el 31.5% de los pacientes con metástasis hepaticas irresecables.

Variable		Pts con metastasectomía RO-1 (N=13)		Pts irresecables (N = 95)		p
		No	%	No	%	
No mets hepaticas	1	6	46.1	16	16.8	0.001
	2 a 3	6	46.1	27	28.4	
	$\geq 4$	1	7.6	52	54.7	
Características lesiones	Diámetro máximo	55.3		52.9		0.413
	Involucro bilobular	3	23	58	61	0.015
Numero sitios metastaticos adicionales	0	9	69.2	50	52.6	0.485
	1	3	23	23	24.2	
	$\geq 2$	1	7.6	22	23.1	
Otros sitios mets	Retroperitoneo	3	23	15	15.7	0.451
	Peritoneo	1	7.6	7	7.3	1.000
	Pulmonar	0	0	30	31.5	0.018
	Mediastino	0	0	8	8.4	1.000
	Óseo	0	0	6	6.3	0.592

**Características de los tratamientos recibidos en primera línea**

En la población general los pacientes fue tratado en primera línea con quimioterapia basada en Oxaliplatino en 83.3% de los casos y 12% con quimioterapia basada en Irinotecan. Casi todos los pacientes fueron tratados con un agente dirigido (92%), siendo el más comúnmente utilizado Bevacizumab en 69.4% de los casos, y 23% un agente anti-EGFR (Cetuximab o Panitumumab).

De los 108 pacientes identificados 53 (49%) poseían un estatus de KRAS silvestre, de estos 53 pacientes 25 (47.1%) fue tratado con un agente anti-EGFR en primera línea.

Tabla 4. Tx sistémico, respuestas y tiempo a la progresión en primera línea				
Variable		Primera línea (N = 108)		P
		Resecados R0-1 (N=13)	Irreseccables (N = 95)	
Intensidad dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Oxaliplatino	70.4	57.1	0.007
	Irinotecan	0	128.7	-
	5-FU	1873.2	2223.7	0.558
	Capecitabina	14230.1	11997.6	0.026
	Tegafur	0	2084.4	-
	Bevacizumab	160.6	148.3	0.267
	Cetuximab	295	336.4	0.443
	Panitumumab	0	154.6	-
	No ciclos	14	11	0.256
Mejor respuesta	RC	0	11 (11.5%)	0.126
	RP	10 (76.9%)	40 (42.1%)	
	EE	3 (23.0%)	28 (29.4%)	
	Progresión	0	16 (16.8%)	
	Tiempo progresión (meses)	14.5	11.1	0.115

Cabe destacar que a mayor intensidad de dosis del Oxaliplatino y Capecitabina se asoció a más probabilidad de llevar al paciente a una metastasectomía de las lesiones hepáticas con resección R0 o R1.

La mayoría de los pacientes recibió 1-2 líneas de tratamiento. Solamente un cuarto de la población recibió una tercera línea de tratamiento, 53.8% de los pacientes del grupo sometidos a metastasectomía y 22.1% de los pacientes del grupo no tratados con metastasectomía.

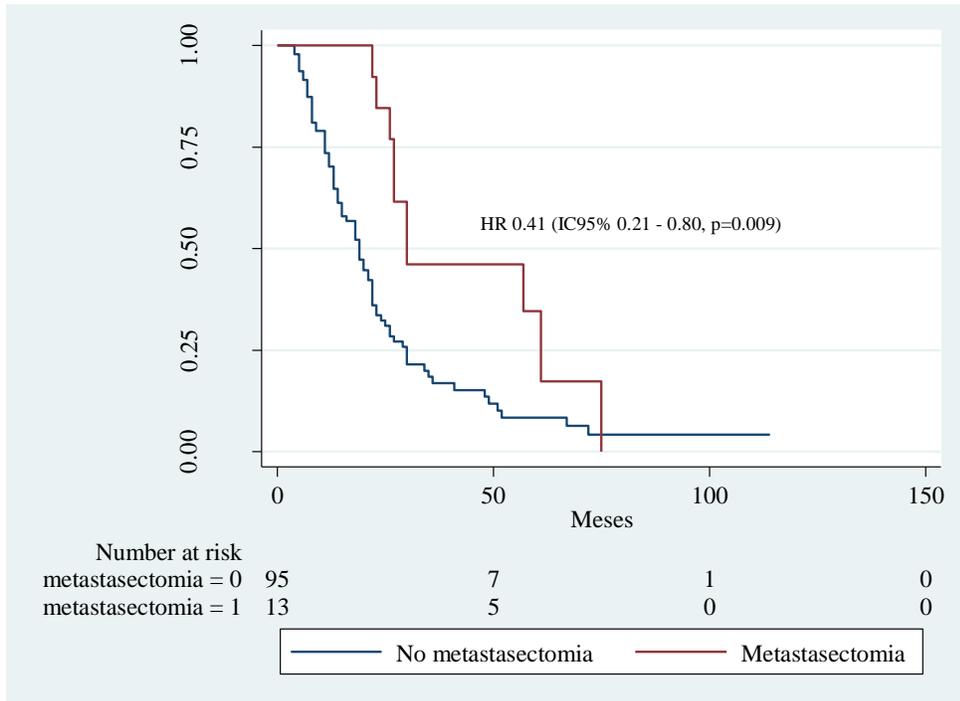
	<b>Resecados R0-1 (N=13)</b>	<b>Irresecables (N = 95)</b>
1ra línea	13 (100%)	95 (100%)
2da línea	11 (84.6%)	80 (84.2%)
3ra línea	7 (53.8%)	21 (22.1%)
4ta línea	6 (46.1%)	5 (5.2%)
5ta línea	1 (7.6%)	0

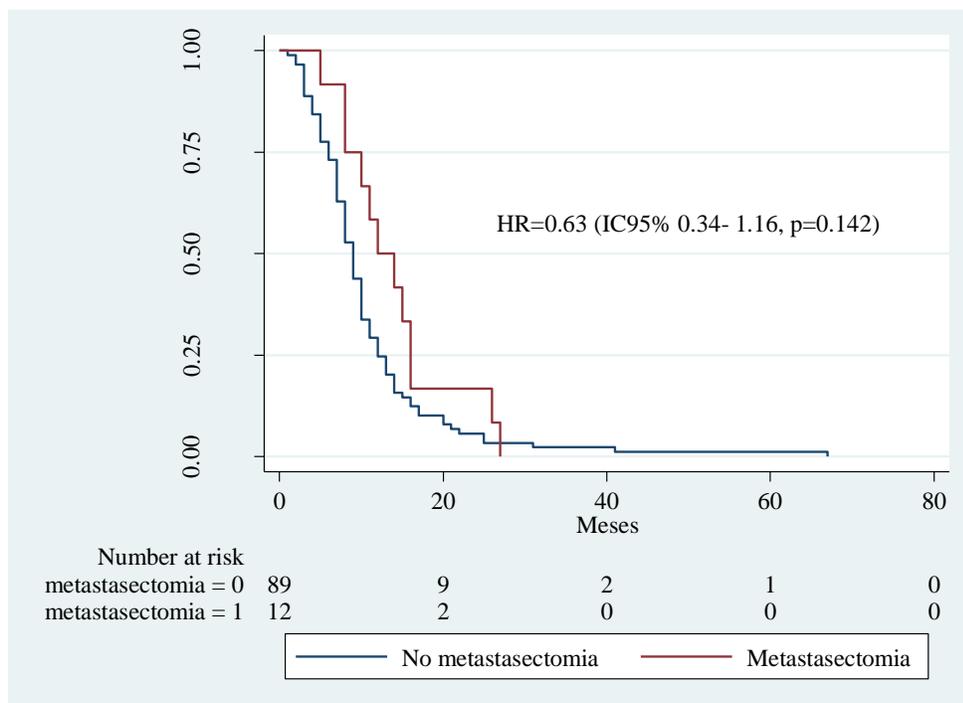
De forma general se identificaron como factores que predicen la posibilidad de llevar a pacientes a una resección R0 o R1: la resección del primario,  $\leq 3$  metástasis hepáticas, ausencia de involucro bilobular hepático, ausencia de metástasis hepáticas, mayor intensidad de dosis de Oxaliplatino y Capecitabina. Cuando se hace el análisis multivariable para probabilidad de resección, solamente en manejo del tumor primario mantiene su significancia.

<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>Std. Err.</b>	<b>p</b>	<b>IC95%</b>
Resección del primario	13.9	16.9	0.03	1.2 – 151.0
Metástasis hepáticas $\geq 4$	0.25	0.32	0.28	0.021 – 3.06
Involucro bilobular	0.17	0.23	0.19	0.012 – 2.4
Oxaliplatino (intensidad dosis)	1.05	0.04	0.135	0.98 - 1.14
Capecitabina (intensidad dosis)	1.00	0.0001	0.99	0.99 – 1.00
Metastasectomía	0.48	0.17	0.047	0.23 - 0.99

### *Metastasectomía hepática y supervivencia global*

De los 108 pacientes con cáncer colorectal metastático hepático inicialmente irresecables identificados 13 pacientes (12%) pudieron someterse a metastasectomía hepática posterior a una primera línea de tratamiento sistémico. Uno de estos pacientes presenta recaída hepática y se somete a una segunda metastasectomía posterior a una segunda línea de tratamiento sistémico. Aunque no se alcanza una diferencia estadísticamente significativa en supervivencia libre de progresión en la primera línea en paciente sometidos a metastasectomía 14 meses vs 10.6 meses (HR 0.63, P=0.142), se observa un beneficio en supervivencia global en este grupo en comparación con los pacientes que no se someten a metastasectomía 40.7 meses vs 20.3 meses respectivamente (HR 0.41, P=0.009).





Adicionalmente 5 pacientes (4.6%) fueron sometidos a manejo local de las lesiones hepáticas: un paciente a ablación, tres pacientes a embolización y un paciente a radioterapia estereotáxica fraccionada. La supervivencia global media de los pacientes que no fueron sometidos a metastasectomía hepática ni tratamiento hepático local fue de 21 meses, mientras que en pacientes sometidos a tratamientos hepáticos locales fue de 26.6 meses y aquellos sometidos a metastasectomía fue de 40.7 meses.

Población	No	%	SG (meses)
Población total	108	100%	23.6
Irresecables	95	88%	21.3
Irresecables sin tx hepático local	90	83.3%	21.0
Irresecables con tx hepático local	5	4.6%	26.6
*Ablación	1		
*Embolización	3		
*SBRT hepático	1		
Metastasectomia	13	12.0%	40.7
*R1	5		29.6
*R0	8		47.7

Se realizó un análisis multivariado de los factores que impactaron en la supervivencia global en esta población alcanzando significancia estadística la resección del tumor primario, el número de ciclos en segunda línea y el someterse a metastasectomía hepática.

<b>Tabla 7. Análisis multivariado para supervivencia global</b>				
<b>Variable</b>	<b>HR</b>	<b>Std. Err.</b>	<b>p</b>	<b>IC95%</b>
<b>Resección del primario</b>	<b>0.56</b>	<b>0.13</b>	<b>0.017</b>	<b>0.35 - 0.90</b>
Involucro bilobular	1.40	0.34	0.165	0.86 - 2.27
Metástasis pulmonares	0.76	0.19	0.310	0.46 - 1.27
Numero de ciclos 1era línea	0.97	0.01	0.225	0.94 - 1.01
<b>Numero de ciclos 2da línea</b>	<b>0.95</b>	<b>0.01</b>	<b>0.010</b>	<b>0.92 - 0.98</b>
<b>Metastasectomía</b>	<b>0.48</b>	<b>0.17</b>	<b>0.047</b>	<b>0.23 - 0.99</b>
Numero de metástasis hepáticas	1.19	0.19	0.276	0.86 - 1.65
Mejor Respuesta	0.855	0.07	0.071	0.72 - 1.01

## X. DISCUSIÓN.

En el periodo comprendido entre 2009 a 2019 se identificaron 108 pacientes con cáncer colorectal con metástasis hepáticas inicialmente irresecables tratados en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. La mayoría de estos tumores correspondía a tumores de colon izquierdo (85.1%), siendo recto el sitio primario más frecuente seguido de colon sigmoides. De estos 108 pacientes identificados 13 pacientes (12%) pudieron someterse a metastasectomía con resección R0 o R1 posterior a una línea de tratamiento sistémico, similar al 10-15% descrito en la literatura.

Cuando se analizan las opciones de tratamiento en pacientes con metástasis hepáticas habitualmente se toman en cuenta los siguientes factores: extensión de la enfermedad intrahepática, presencia y extensión de enfermedad extrahepáticas, el estatus RAS del tumor y comorbilidades del paciente. En el presente estudio los factores que impactaron en la posibilidad de obtener una resección R0 o R1 fueron el número de metástasis hepáticas, involucro bilobular hepático, presencia de enfermedad extrahepática pulmonar y haber sido sometidos previamente a resección del tumor primario. Otros factores tradicionalmente asociados a la resecabilidad como la presencia de comorbilidades y el diámetro máximo de las lesiones no presentaron diferencia significativa entre el grupo de pacientes convertidos en resecables y los que continuaron siendo irresecables.

En este estudio el estatus RAS del tumor no impactó en la posibilidad de que un paciente pudiera convertirse en resecable, sin embargo de los 54 pacientes identificados con estatus KRAS silvestre solamente 26 (48%) recibieron un agente anti-EGFR en la primera línea del tratamiento lo cual pudo haber impactado en los resultados.

El tratamiento que se ofrece a los pacientes en primera línea es de suma importancia. Se observó que a mayor intensidad de dosis de Oxaliplatino y Capecitabina existió más probabilidad de convertir a los pacientes en resecables. De hecho, todas las resecciones hepáticas se realizaron después de una primera línea de tratamiento y sólo un paciente tuvo una segunda metastasectomía después de una segunda línea de tratamiento. Cuando observamos el número de pacientes que alcanzaron una tercera línea de tratamiento vemos como más de la mitad (53.1%) de los pacientes sometidos a metastasectomía recibieron una tercera línea de tratamiento

mientras que los pacientes que continuaron siendo irresecables menos de una cuarta parte (22.1%) recibieron una tercera línea de tratamiento.

Llama la atención la media de ciclos de tratamiento recibidos antes de someterse a resección de las lesiones hepáticas que fue de 14 ciclos, lo anterior contrasta con lo reportado en la literatura donde se describe que la conversión se realiza con un promedio de 6 a 8 ciclos. Lo anterior pone de manifiesto un área de oportunidad: la evaluación más temprana por comités multidisciplinarios de estos pacientes potencialmente resecables para determinar la posibilidad de manejo quirúrgico.

La supervivencia global difiere significativamente entre los pacientes que se someten a metastasectomía hepática y los pacientes que continúan siendo irresecables 40.7 meses vs 20.3 meses respectivamente (HR 0.41, P=0.009). El tiempo de supervivencia identificado para los pacientes que continuaron siendo irresecables coincide con la media descrita en la literatura de 16 a 23 meses<sup>4</sup>. Para los pacientes con metastasectomía con resección R0 se alcanzaron medias de hasta 47.7 meses y en resección R1 de 29.6 meses. Aunque la resección de las metástasis hepáticas sigue siendo el tratamiento de elección también pudo observarse un beneficio con el uso de otras terapias locales como ablación, embolización y radiofrecuencia con supervivencia media de 26.6 meses.

## **XI. CONCLUSIONES.**

Los resultados de este estudio señalan como factores predictivos para metastasectomía hepática con resección R0 o R1 la resección del tumor primario, el número de metástasis hepáticas, el involucro bilobular, ausencia de metástasis pulmonares, así como mayor intensidad de dosis de Oxaliplatino y Capecitabina. Asimismo se confirma el beneficio en supervivencia global de la metastasectomía hepática posterior a una terapia de conversión en pacientes con metástasis hepáticas inicialmente irresecables.

## XII. REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. GLOBOCAN 2018. Febrero 23 2020, de Organización Mundial de la salud Sitio web: [http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10\\_8\\_9-Colorectum-fact-sheet.pdf](http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf)
2. Saad et al. Initial systemic chemotherapeutic and targeted therapy strategies for the treatment of colorectal cancer patients with liver metastases. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, DOI: 10.1080/14656566.2019.1642324
3. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1420–25.
4. Pawlik et al. Expanding Criteria for Resectability of Colorectal Liver Metastases. *The Oncologist* 2008;13:51–64.
5. Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, et al. Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer*. 2018;18:1–11.
6. Ongaro et al. Clinical and molecular determinants of extrahepatic disease progression in patients with metastatic colorectal cancer with liver-limited metastases deemed initially unresectable. *ESMO Open* 2019;4:e000496
7. Chen C-H, Hsieh M-C, Lao WT, et al. Multidisciplinary team intervention associated with improved survival for patients with colorectal adenocarcinoma with liver or lung metastasis. *Am J Cancer Res [Internet]*. 2018;8:1887–1898.
8. Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, et al. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg* 2004; 240:438.
9. Chesney TR, Nadler A, Acuna SA, Swallow CJ. Outcomes of resection for locoregionally recurrent colon cancer: A systematic review. *Surgery* 2016; 160:54.

10. Hwang M, Jayakrishnan TT, Green DE, et al. Systematic review of outcomes of patients undergoing resection for colorectal liver metastases in the setting of extra hepatic disease. *Eur J Cancer*. 2014;50:1747–1757
11. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004; 240: 644–57.
12. Bismuth H, Adam R, Levi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996; 224: 509–20.
13. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol* 2009; 27: 1829–35.
14. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006; 94: 982–99.
15. Morris et al. Surgical management and outcomes of colorectal cancer liver metastasis. *Br J Surg* 2010; 97: 111-1118.
16. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9243–49.
17. Pozzo C, Basso M, Cassano A, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2004; 933–39.
18. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:38.
19. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III Trial of Infusional Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan (FOLFOXIRI) Compared With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the gruppo oncologico nor. *J Clin Oncol* [Internet]. 2007;25:1670–1676.

20. Gruenberger T , et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVA multicenter randomised phase II trial. *Ann Oncol*. Abril 2015; 26 (4): 702-8
21. Shui L, Wu Y-S, Lin H, et al. Triplet Chemotherapy (FOLFOXIRI) Plus Bevacizumab Versus Doublet Chemotherapy (FOLFOX/FOLFIRI) plus bevacizumab in conversion therapy for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Cell Physiol Biochem* 2018;48:1870–1881.
22. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015;16:1306–1315.
23. Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as conversion therapy for patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer: a systematic review and pooled analysis. *JAMA Oncol*. 2017;3:1–6.
24. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;360:1408–1417.
25. Petrelli F, Barni S. Resectability and outcome with anti-EGFR agents in patients with KRAS wild-type colorectal liver-limited metastases: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:997–1004.
26. Ye L-C, Liu T-S, Ren L, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver.

XIII. ANEXOS

HOJA DE REGISTRO DE PROTOCOLO



GOBIERNO DE  
MÉXICO



ISSSTE  
INSTITUTO DE SEGURIDAD  
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO



2020  
LEONORA VICARIO  
BICENTENARIO

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
Dirección  
Subdirección de Enseñanza e Investigación  
Coordinación de Investigación  
Oficio N°. 96.202.1.3.2/1005/2020  
Asunto: **Protocolo Aprobado**

Ciudad de México a 23 de Junio de 2020

**Dra. Laura Torrecillas Torres**  
**Servicio: de Oncología Médica**  
**Presente.**

Se hace de su conocimiento que el protocolo de investigación Titulado: **Factores predictivos de resección R0 en pacientes con cáncer de colon con metástasis hepáticas inicialmente irresecables tratados con terapia sistémica.**

Donde funge como responsable del trabajo de investigación de fin de curso del servicio de **Oncología Médica** del residente: **Dra. Lizbeth Enríquez Román.**

El cual ha sido evaluado por los comités de Investigación. Ética en Investigación y Bioseguridad locales quienes lo han aprobado y ha quedado registrado en el Departamento de Investigación dependiente de la Dirección Médica con Folio: **142.2020**

Por lo que a partir de esta fecha podrá iniciar la investigación y **deberá** cumplir cabalmente con lo estipulado en la Ley General de Salud en materia de Investigación en seres humanos.

Así mismo, deberá entregar a esta Coordinación de forma trimestral el **"Formato de Seguimiento"** donde se consignen los avances de la investigación en cuestión. De la misma manera en el mismo formato al término de la investigación se deben de incluir los resultados y conclusiones del mismo, para poder dar por concluida la investigación.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo y lo invito a seguir en el camino de la investigación en salud.

**Atentamente**

**Vo. Bo.**

  
**Dr. Paul Mondragón Terán**  
**Coordinador de Investigación**

  
**Dr. Félix Octavio Martínez Alcalá**  
**Encargado de la Subdirección de**  
**Enseñanza e Investigación.**

De acuerdo al Oficio No. 96.200.1.1.1/0252/2020 de fecha 01/04/2020

c.c.p.- Minuta Coordinación de Investigación.  
PMT/abg