



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

“CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO.

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MENOR SOBREVIVENCIA EN PACIENTES SOMETIDOS A RESECCION HEPATICA EN CANCER DE COLON Y RECTO METASTASICO A HIGADO.

TESIS DE LA ESPECIALIDAD

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
CIRUGÍA ONCOLÓGICA

Presenta:

HECTOR MANUEL JACOBO VELAZQUEZ

DIRECTOR DE TESIS

DR. SEIR ALFONSO CORTES CARDENAS

JEFE DE LA DIVISION DE TUMORES MIXTOS

2013





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.

DEDICATORIA

Quiero dedicar esta tesis a mi esposa Elsa, por su gran amor y apoyo durante todo mi proceso de formación como oncólogo durante estos 3 años, ya que sin su ayuda y comprensión no hubiera sido posible.

A mis padres por su apoyo incondicional

A mis hijos Alejandro y Carolina por ser el motor que me impulsa para cada día ser mejor persona.

A mis Maestros, en especial a los doctores Héctor Gurrola Machuca , Miguel A. Farías Alarcón y Juan A. Tenorio , por darme la oportunidad de realizar la especialidad en este CMN 20 de Noviembre, así como por sus enseñanzas durante estos 3 años.

ANTECEDENTES

El Cáncer de colon es una neoplasia común y letal, la cual representa la tercera causa de Cáncer en hombres y la segunda en mujeres, diagnosticándose 1.2 millones de casos nuevos anualmente a nivel mundial, y 608,700 muertes estimadas anualmente ¹.

A nivel mundial la incidencia varía por zonas, presentándose las zonas con mayor incidencia en Australia, Nueva Zelanda, Europa y Norte América. Entre las zonas con menor incidencia se encuentra África, el sur de Asia. Las diferencias geográficas son atribuibles a factores como dieta, factores ambientales y genéticos. (1) El nivel socioeconómico también se asocia a un aumento en el riesgo de desarrollar cáncer colorectal, un estudio estimo que se aumenta un 30% la posibilidad de padecer cáncer de colon y recto ².

En México, en el 2003 según el RHNM (Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas), se registraron un total de 108,064 casos nuevos con diagnóstico histopatológico de cáncer del total de casos nuevos, 3,791 (3.5%) correspondieron a cáncer de colon (2.3%) y cáncer de recto (1.2%), situación que motivó que esta

neoplasia se ubique dentro de las primeras 10 causas de morbilidad por neoplasias malignas.³

Del total de defunciones registradas para el 2002 (58,612), el 4.48% (2,602) correspondieron a cáncer de colon (2,178) y a cáncer de recto (424), lo que representó una tasa de 2.1 y 0.4 por 100,000 habitantes, de manera respectiva. Cerca de 85% de estos tipos de cáncer corresponde a colon. En los diferenciales de mortalidad por género se observa un ligero predominio de sexo femenino en el cáncer de colon (51% vs. 49%) y del sexo masculino en el cáncer de recto (53% vs. 46%). (3)

Con relación en la distribución geográfica, en 2002, se observó que las entidades federativas con mayores tasas de mortalidad, de acuerdo con el estado de residencia, correspondieron a las siguientes entidades federativas: Distrito Federal (3.8), Chihuahua (3.1), Baja California (2.9), Jalisco (2.7), Baja California Sur (2.6), Nuevo León (2.6), Sonora (2.4), Zacatecas (2.4), Morelos (2.2) y Veracruz (2.2). (3)

Etiología y factores de riesgo

Su etiología es compleja, incluyendo la interrelación de factores ambientales y genéticos; 4,5 de hecho, los individuos que migran de zonas de baja incidencia para CCR a zonas de alta incidencia, con el tiempo desarrollarán el mismo riesgo que los individuos nativos de dichas áreas de alta incidencia.⁴

Los factores de riesgo ambientales incluyen el tipo, calidad y cantidad de la dieta, estilo de vida y uso de terapia de restitución hormonal. Los factores genéticos incluyen predisposición hereditaria, síndromes de poliposis familiar, síndromes no polipósicos familiares, otras causas familiares y causas no familiares.

Factores de riesgo ambientales

Dieta (tipo, calidad y cantidad)

Grasas

Una dieta con alto contenido de grasas de origen animal aumenta el riesgo de CCR. 4,5. En cambio, se ha demostrado que la ingesta de lípidos poliinsaturados del tipo omega 3 tiene un efecto protector ya que inhibe la señal β II de la proteína cinasa C y restituye la respuesta del receptor II del factor de crecimiento transformante β (TGF β).

Carnes rojas

Su ingesta aumenta el riesgo de CCR. Influyen la temperatura de preparación de la carne ya que a mayor temperatura mayor cantidad de aminas heterocíclicas; de igual forma, influye si la carne se fríe o no; de hecho, en estos casos la ingesta de carne con estas características incrementa dos veces la prevalencia de adenomas.⁵ En un Metanálisis realizado por Johnson & Wei en el cual se

identificaron los principales factores de riesgo para cáncer colorectal, se concluyó que el consumo de carnes rojas presenta un (RR = 1.13, 95% CI 1.09 – 1.16)

Fibra

Se ha asociado la ingesta abundante de fibra a una baja incidencia de CCR.¹⁵ Entre los mecanismos propuestos se encuentran que la fibra favorece la disminución del pH intraluminal lo que disminuye la mutagenicidad de los ácidos biliares secundarios, la dilución de los carcinógenos, da lugar a la formación de ácidos grasos de cadena corta a través de la fermentación bacteriana, e induce la fijación de ácidos biliares aumentando su excreción.^{10,13}

Consumo de frutas, vegetales, vitaminas

De forma tradicional se ha asociado la ingesta de frutas y vegetales con un efecto protector, sobre todo los vegetales verdes y si se consumen crudos. Este efecto se ha asociado al contenido de vitaminas antioxidantes (A, E y C), la presencia de carotenoides (β caroteno, licopeno, α caroteno, luteína, β criptoxantina); sin embargo, se ha encontrado una relación inversa entre la ingesta de luteína y CCR, este efecto es máximo en menores de 67 años y en tumores de colon derecho.¹⁵ En el Metanálisis de Jhonson & Wei se concluyó que el consumo de frutas es un factor protector con un (RR = 0.85, 95 % CI 0.75–0.96) , de igual forma el consumo de vegetales verdes represento una factor protector con un (RR = 0.86, 95 % CI 0.78–0.94)

De igual forma, el uso prolongado de suplementos vitamínicos durante periodos prolongados disminuye el riesgo de CCR en un 75%.¹⁵ Este efecto se debe principalmente al ácido fólico, el cual es esencial para la regeneración de la metionina, principal donador de grupos metilo durante la síntesis de purinas y pirimidinas, y la reparación del ADN.^{17-19,23,28}

Estilo de vida

Consumo de alcohol y tabaco

Se ha sugerido que la ingesta de más de dos bebidas alcohólicas por día aumenta dos veces el riesgo de CCR.¹ El tabaquismo prolongado se asocia a mayor riesgo de CCR, de forma tal que si se consumen más de 20 paquetes-año de cigarrillos se aumenta el riesgo de adenomas, así, si se consumen más de 35 paquetes-año aumenta el riesgo de CCR.⁵ En el Metanálisis de Johnson & Wei el consumo de 5 paquetes de cigarrillo por año confiere un factor de riesgo para padecer Cáncer colorectal con un (RR = 1.06, 95 % CI 1.03–1.08)

Actividad física y masa corporal

Se ha relacionado el grado de actividad física y el Índice de Masa Corporal (IMC) de forma inversa con el riesgo de cáncer de colon pero no de recto, este efecto es mayor en los hombres.¹⁶ En el Metanálisis de Johnson & Wei, el sobrepeso represento un factor de riesgo con un (RR = 1.10 per 8 kg/m² increase, 95 % CI

1.08–1.12). La actividad física represento un factor protector con un (RR = 0.88, 95 % CI 0.86–0.91)

Uso de analgésicos no esteroideos

Los analgésicos no esteroideos (AINE) pueden actuar de forma selectiva inhibiendo la enzima COX-2 o no selectiva inhibiendo ambas enzimas (COX-1 y COX-2). La prostaglandina E2, es un potente agente mitogénico en los cultivos de células de cáncer de colon, esta prostaglandina refuerza la señal de la vía Wnt, cuyos componentes se unen a su receptor en la membrana celular, inhibiendo la acción de la vía intracelular APC/Axina/GSK3b y liberando la B catenina (la cual, por lo regular, es atrapada por la APC/Axina/GSK3b marcándola para ser destruida por vía proteosómica) que está libre para entrar al núcleo celular y activar factores de transcripción.²⁴

Por lo anterior, el uso de AINE se asocia con una disminución del riesgo de CCR, los estudios epidemiológicos reportan disminución en la incidencia de adenomas, CCR y muerte por CCR.²¹ De igual manera, se ha reportado que el uso de AINE, específicamente sulindac y celecoxib favorecen la disminución del número y tamaño de los adenomas en la poliposis adenomatosa familiar (PAF) e incluso pueden provocar la regresión de las lesiones.^{22-24,28}

Terapia de restitución hormonal en posmenopáusicas

Se sugiere una disminución del riesgo de CCR en mujeres posmenopáusicas que están bajo tratamiento de restitución hormonal ^{20,25-27} y este efecto se mantiene hasta 10 años después de suspender el tratamiento. Se ha visto que el uso de anticonceptivos orales también disminuye el riesgo si se asocia a menarca tardía; en cambio, si el primer embarazo se presenta de forma tardía se incrementa el riesgo.²⁹

Por lo que se concluye que la terapia hormonal sí disminuye el riesgo de CCR pero que los casos que a pesar de la terapia hormonal desarrollan CCR se presentan en estadios más avanzados. ²⁷

Factores genéticos

Predisposición hereditaria

Los antecedentes familiares de CCR confieren un riesgo aumentado a lo largo de la vida para CCR.^{4,5} La afección de un familiar de primer grado duplica el riesgo de CCR y aumenta de forma importante si el familiar es menor de 60 años. En el Metanálisis de Johnson & Wei se encontró que el tener un familiar de primer grado con antecedente de CCR represento un (RR = 1.80, 95 % CI 1.61–2.02). Asimismo, los antecedentes de CCR incrementan el riesgo de pólipos adenomatosos en familiares directos.⁴ Los factores de predisposición hereditaria se relacionan con la presencia de polimorfismos proteicos, como es el caso de la

enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), cuyo polimorfismo (677C-T) se manifiesta en estadios tardíos de la carcinogénesis.

El más conocido de los polimorfismos es el del gen APC, éste se caracteriza por tener una región hipermutable y sólo se encuentra en los judíos Ashkenazi, en quienes se presenta en 6% de la población general y hasta en 28% de los casos de CCR.

Otra serie de polimorfismos que afectan la función de las enzimas es el caso de la CYP1A1 (necesaria para el metabolismo hepático de los carcinógenos del tabaco), uno de cuyos polimorfismos, el Ile462Val, se asocia a CCR.

Síndromes polipósicos familiares

Poliposis adenomatosa familiar (PAF)

Representa el 1% de los CCR. Heredado de forma autosómica dominante con penetrancia de 100%, se caracteriza por cientos a miles de pólipos adenomatosos que se diagnostican desde los 15 años y que, sin tratamiento quirúrgico, desarrollarán CCR para los 39 años y la muerte por CCR a los 42 años en el 100% de los casos. 31 Se ha reportado una forma atenuada de PAF caracterizada por tener menos adenomas y diagnóstico de CCR a los 50 años. Presenta manifestaciones extracolónicas tanto benignas (osteomas, adenomas de suprarrenal, etc.) como malignas (cáncer de tiroides, gástrico, SNC).⁴⁻⁵

Se recomienda a los familiares de primer grado iniciar la detección a los 12 a 15 años con sigmoidoscopias anuales, si los resultados son normales continuar anualmente hasta los 18 años, edad en que se continúa con la detección con colonoscopias anuales hasta la edad de 30 años, después de esa edad, si los resultados son negativos se pueden realizar cada 2 a 3 años. En caso de cualquier anormalidad, se realizará colonoscopia y se dará tratamiento con base en diagnóstico.²⁹⁻³⁰

Cáncer colorrectal no polipósico hereditario

El síndrome autosómico dominante es la forma más común de CCR hereditario. Cerca de 75% de los pacientes afectados desarrollarán CCR, aproximadamente a los 65 años de edad.^{26,27}

Este síndrome se caracteriza por el inicio temprano de CCR de predominio derecho asociado a hasta 100 pólipos que se distinguen por una rápida progresión a CCR. Existen dos tipos: Lynch I sólo presenta CCR; y Lynch II, que asocia a otros tipos de cáncer (endometrio, intestino delgado y urológico). La edad promedio de diagnóstico de CCR es de 45 años; en el 35% de las pacientes, el primer diagnóstico es de cáncer endometrial. La AAC recomienda iniciar la detección a los 20 años en familiares y repetir cada 1 a 3 años.²⁹⁻³⁰

En ambos síndromes, se recomienda el consejo genético por parte de un genetista, ya que una parte de los pacientes no presenta mutación de línea germinal, por esta razón, se han desarrollado los Criterios de Ámsterdam.^{4-5,29}

Síndromes poliposis hamartomatosa

Incluyen varios síndromes, entre los más comunes están el Síndrome de Peutz-Jeghers y el Síndrome de poliposis juvenil. Ambos síndromes son raros, afectan a población infantil o juvenil y representan menos de 1% los casos de CCR.

El síndrome de Peutz-Jeghers se caracteriza por pólipos en colon y en intestino delgado los cuales, por su tamaño, tienden a sangrar, además de la presencia de lesiones pigmentadas en mucosa oral, periorbitarios y dedos. Este síndrome se asocia a otros tipos de cáncer como el de mama, estómago, o páncreas. El Síndrome de poliposis juvenil es difícil de distinguir clínicamente del Síndrome de Peutz-Jeghers, la diferencia radica en que los pólipos son colónicos y no hay manifestaciones extraintestinales. Otros síndromes que se asocian a pólipos hamartomatosos son el Síndrome de Cowden y el Síndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Riley. La característica de estos síndromes se encuentra en el gen afectado, así, el gen LKB1 es el afectado en el Síndrome de Peutz-Jeghers, PTEN el gen afectado en el Síndrome de Cowden y el Bannayan-Ruvalcaba-Riley, y varios genes en la poliposis juvenil (PTEN, SMAD4).^{29-30,32-34}

Otras causas familiares (hasta 20-30% casos de CCR) Historia personal de adenomas o CCR

La presencia de adenomas previos se asocia a mayor riesgo de nuevos adenomas, aunque no todos los adenomas tienden a malignizar. El riesgo de recurrencia de adenomas se asocia al número, tamaño y grado de displasia o cambios vellosos.³⁵⁻³⁶

Se recomienda que posterior a la polipectomía se repita la colonoscopia en 1 a 3 años dependiendo del tamaño de los adenomas (menos 1 cm o más de 1 cm), número de adenomas y grado de displasia. El antecedente de CCR aumenta el riesgo de recurrencia, su incidencia es de 6% y el riesgo de desarrollar adenomas es de 25%.

La primera colonoscopia de control se debe realizar al año, si los resultados son normales a los tres y si aún son normales cada cinco años.³⁸

Historia familiar de adenomas o CCR

Los antecedentes de CCR en familiares de primer grado aumenta el riesgo de CCR en 2 a 3 veces.(29-30,36) El riesgo aumenta a mayor número de familiares afectados y entre más jóvenes sean al diagnóstico. En el caso de los familiares de segundo grado con CCR, el riesgo aumenta tan sólo el 25 a 50% del riesgo de la población promedio.

Los antecedentes familiares de adenomas en familiares de primer grado aumentan el riesgo de adenomas en 1.78 veces; a menor edad del diagnóstico en el familiar afectado mayor el riesgo de adenomas en los hijos. Es necesario iniciar la detección con colonoscopia a los 40 años y repetir cada cinco años.²⁹

Enfermedad inflamatoria del intestino

Constituida por la Colitis ulcerativa crónica y la Enfermedad de Crohn, la incidencia y características del CCR es similar en ambas patologías. Para la Colitis ulcerativa asociada a pancolitis, el riesgo de CCR es de 5.4%, si no hay pancolitis (Enfermedad de Crohn) el riesgo es de 3.7%.³¹

El riesgo de desarrollar CCR después de 10 años de padecer la Enfermedad inflamatoria del intestino es de sólo 2%, aumenta a 8% a los 20 años y a 18% a los 30 años. En el Metanálisis realizado por Johnson & Wei el antecedente de una EEI represento un factor de riesgo elevado para padecer CCR con un (RR = 2.93, 95 % CI 1.79–4.81). Por lo tanto es recomendable iniciar las colonoscopias a los 7 a 8 años con toma de biopsias al azar cada 10 cm y repetir el estudio de forma anual o bianual.²⁹

En la población general la detección se inicia a partir de los 50 años, utilizando diversos procedimientos como sangre oculta en heces cada año, sigmoidoscopia flexible cada cinco años de forma individual o en combinación.

De la misma manera es necesario realizar enema de bario a doble contraste y colonoscopia cada 10 años.

Cuadro clínico

Los tumores malignos del colon derecho crecen a nivel local hasta alcanzar grandes dimensiones sin ocasionar obstrucción intestinal, como consecuencia de que las heces todavía son líquidas y de la gran distensibilidad de ese segmento colónico. Los síntomas son masa palpable, dolor abdominal vago y anemia que puede causar debilidad, fatiga y pérdida de peso.

Los tumores del colon izquierdo se presentan muchas veces con manifestaciones propias de obstrucción intestinal parcial o completa, como dolor intenso de tipo cólico, disminución del calibre de las heces y hematoquezia.

Las metástasis ganglionares regionales están presentes en 40 a 70% de los casos al momento de la resección. La invasión venosa ocurre hasta en 60% de los casos. Con frecuencia, las metástasis afectan hígado (40 a 60%), cavidad peritoneal (30 a 40%) y pulmón (30%), seguidos de glándulas suprarrenales, ovarios y huesos.

Los cánceres del recto se diseminan por la vena cava inferior (en oposición al drenaje venoso del colon, que tiene lugar a través de la vena porta); por ello, el cáncer de recto recurre con mayor frecuencia en el pulmón, a diferencia del resto de los cánceres colónicos, cuya recurrencia se da más en el hígado.⁴⁰

Diagnóstico

Además del interrogatorio completo, las técnicas diagnósticas incluyen el tacto rectal, que es útil en el caso de los tumores rectales bajos y permite conocer las características del tumor, como su relación con la pelvis y los órganos vecinos; además, posibilita documentar la presencia de actividad tumoral en el fondo del saco de Douglas.

La colonoscopia es el estudio diagnóstico de elección. Con ella se puede observar por completo colon y recto, tomar biopsias pertinentes y detectar tumores sincrónicos.

En el caso de cáncer rectal, se recomienda efectuar una rectosigmoidoscopia rígida para establecer la distancia entre el límite distal del tumor y el margen anal.

40

Estadificación

Para realizar la Estadificación del Cáncer de colon se toma como base la estadificación de la 7ma edición de la AJCC vigente.⁴¹

Tumor primario

TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No hay prueba de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia.
T1	El tumor invade la submucosa.
T2	El tumor invade la muscularis propia.
T3	El tumor invade los tejidos pericorrectales a través de la muscularis propia.
T4a	El tumor penetra la superficie del peritoneo visceral.
T4b	El tumor invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras.

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1	Hay metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales.
N1a	Metástasis en un ganglio linfático regional.
N1b	Metástasis en 2 a 3 ganglios linfáticos regionales.
N1c	Depósito(s) tumoral(es) en los tejidos de la subserosa, mesentéricos o pericólicos no peritonealizados, o tejidos perirrectales sin metástasis en los ganglios regionales.
N2	Metástasis en ≥ 4 ganglios linfáticos regionales.
N2a	Metástasis en 4 a 6 ganglios linfáticos regionales.
N2b	Metástasis en ≥ 7 ganglios linfáticos regionales.

Metástasis a distancia (M)

M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.

M1a	Metástasis está confinada a un órgano o sitio (es decir, hígado, pulmón, ovario, ganglio no regional).
M1b	Metástasis en >1 órgano o sitio, o el peritoneo.

El tratamiento de los pacientes de cáncer colorrectal recidivante o avanzado depende de la localización de la enfermedad. Para los pacientes con enfermedad metastásica que recidiva localmente o solo en el hígado o solo en el pulmón, la resección quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo, si es factible. La metástasis hepática se puede considerar resecable según lo siguiente:

- Número limitado de lesiones.
- Localización intrahepática de las lesiones.
- Ausencia de compromiso vascular importante.
- Enfermedad extrahepática ausente o limitada.
- Suficiente reserva hepática funcional.

Para los pacientes con metástasis hepática que se considera resecable, una resección con márgenes negativos se relacionó con tasas de supervivencia a 5 años de 25 a 40% en la mayoría de estudios no aleatorizados (como el ensayo North Central Cancer Treatment Group trial, [\[NCCTG-934653\]](#)). Los avances en las técnicas quirúrgicas y los adelantos en imagenología preoperatoria permitieron mejorar la selección de pacientes para la resección. Además, en múltiples

estudios de quimioterapia multifarmacológica se demostró que los pacientes de enfermedad metastásica aislada en el hígado, que tradicionalmente se considerarían inoperables, en ocasiones se pueden hacer resecables después de la administración de quimioterapia.

En la actualidad, hay siete fármacos activos y aprobados para pacientes de cáncer colorrectal metastásico:

- Fluorouracilo (5-FU).
- Capecitabina.
- Irinotecán.
- Oxaliplatino.
- Bevacizumab.
- Cetuximab.
- Panitumumab.

Cuando el 5-FU era el único medicamento activo de quimioterapia, los ensayos con pacientes de enfermedad localmente avanzada, irresecable o metastásica lograron respuestas parciales y prolongación del período de tiempo hasta la progresión de la enfermedad, así como mejor supervivencia y calidad de vida para los pacientes que reciben quimioterapia en comparación con los que reciben los mejores cuidados médicos de apoyo. En varios ensayos que analizaron la actividad y efectos tóxicos de diversos regímenes de 5-FU con leucovorina (5-FU/LV) en diferentes dosis y regímenes de administración, esencialmente se

lograron resultados equivalentes con una mediana de supervivencia en un rango de 12 meses. Antes del advenimiento de la quimioterapia multifarmacológica, en dos estudios aleatorizados se demostró que la capecitabina se relacionó con una eficacia equivalente comparable con el régimen de la Mayo Clinic de 5-FU/LV.

La cirugía ofrece el mayor porcentaje de control de la enfermedad, presentando en las diferentes series de casos sobrevidas que oscilan entre el 24 y 58% con promedio del 40%, y riesgo de mortalidad posquirúrgica baja la cual llega a ser < 5 %.

En estudio realizado en departamento de cirugía oncológica del hospital MD Anderson Cancer Center en la Universidad de Texas en el 2004, se valoró la recurrencia y sobrevida en los pacientes con cáncer de colon metastásico a hígado manejado con resección hepática, ablación con radiofrecuencia y la combinación de ambos, en total se estudiaron 418 pacientes, de estos 190 (45%) fue sometido a pura resección hepática, 101 a resección hepática más ablación con radiofrecuencia (24%), 57 a RFA sola (14%) y 70 a laparotomía con toma de biopsia con posterior quimioterapia (17%), la recurrencia fue mayor en los pacientes con radiofrecuencia sola comparada con radiofrecuencia más resección (84% vs 64%, $P < 0.001$). La sobrevida fue mayor en el grupo de la resección más radiofrecuencia (58% a 5 años).⁴²

En el estudio de Wei & cols. en el Hospital Mount Sinai en la Universidad de Toronto Canada, se analizó la sobrevida en un grupo de pacientes durante 10

años. El estudio se realizó entre 1992 y 2002, en este estudio de tipo retrolectivo se analizaron 423 Hepatectomía por carcinoma de colon y recto metastásico a hígado. El 65% de las operaciones (n = 276) fueron mayores (4 o más segmentos). La morbilidad perioperatoria se presentó en 74 pacientes (17%). Se registró una mortalidad del 1.6% (3 muertes). La supervivencia libre de enfermedad a los 1,5 y 10 años fue del 64%, 27% y 22% respectivamente. La supervivencia global a 1, 5 y 10 años fue del 93%, 47% y 28 % respectivamente. En este estudio se encontró 4 factores pronósticos negativos principalmente (margen positivo, metástasis mayores de 5 cm, metástasis múltiples y edad mayor de 60 años).⁴³

En el estudio de Rees & cols realizado en 2008, realizado en el departamento de cirugía Hepatobiliar del Hospital North Hampshire, en el Reino Unido, se identificaron los factores de riesgo asociados a la supervivencia y se desarrolló un modelo predictivo de supervivencia en los pacientes sometidos a Hepatectomía por Cáncer de colon metastásico a hígado. En este estudio se estudiaron 929 pacientes. La mortalidad posoperatoria fue del 1.5%, y la morbilidad del 25.9%. La supervivencia a los 5 y 10 años fue del 36 y 23% respectivamente. En el análisis multivariado se identificaron 7 factores de riesgo para una peor supervivencia, entre los cuales se encuentran el número de metástasis (> 3) , enfermedad ganglio perihepáticos, tumor pobremente diferenciado, tamaño tumoral > 5 cm, niveles de antígeno carcinoembrionario > 60 ng/mL, márgenes de resección positivos.⁴⁴

En el estudio de Morris & cols realizó en la Universidad de Leeds en el Reino Unido, se analizaron los pacientes sometidos a cirugía hepática para resección de

metástasis de carcinoma colorectal entre Enero de 1998 y Junio de 2004, se encontró que la sobrevida a 5 años después de la resección hepática fue del 44.2%, en el cual se concluye que los pacientes sometidos a la cirugía hepática tienen una sobrevida comparable a las etapas clínicas III. ⁴⁵

JUSTIFICACION

En el CMN 20 de Noviembre se realiza el abordaje de los tumores de colon y recto metastásicos a hígado desde hace más de 20 años, sin embargo a la fecha no se ha establecido con precisión las características clínicas, morbimortalidad y eficiencia de la cirugía en los pacientes con Cáncer de colon EC IV. Tampoco se conoce con precisión el porcentaje de pacientes que presentan recidiva posterior al tratamiento y la mortalidad, así como los factores que impactan en una menor sobrevida en los pacientes atendidos en el servicio de Oncología quirúrgica.

Consideramos que es necesario conocer los factores que impactan para una menor sobrevida posterior al tratamiento quirúrgico, para con ello establecer grupos de riesgo con base a las características iniciales y mejorar la toma de decisiones.

Este protocolo de estudio tiene como objetivo determinar los factores de riesgo asociados a una menor sobrevida en los pacientes sometidos a cirugía hepática por Cáncer de colon y recto metastásico a hígado, para de manera posterior poder

afinar estrategias y mejorar los criterios de selección en los pacientes serán sometidos a cirugía.

HIPOTESIS

Existen factores de riesgo que aún no están bien determinados que pueden afectar la sobrevida posterior a la cirugía

OBJETIVO GENERAL

Determinar las variables clínico patológicas asociadas a menor sobrevida en los pacientes con cáncer de colon y recto metastásico a hígado manejados con cirugía en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE en el periodo de 5 años comprendido entre 2008 al 2013

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar las características clínicas de los pacientes con cáncer de colon y recto metastásico a hígado manejados con cirugía.
- Determinar la sobrevida posterior a la cirugía hepática
- Conocer los sitios de recidiva (local o a distancia)

DISEÑO

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluirán a todos los pacientes con cáncer colorectal metastásico a hígado, sometidos a cirugía para resección hepática de metástasis, atendidos en el servicio de Oncología Quirúrgica del CMN 20 de Noviembre en el periodo comprendido entre el primero de Mayo de 2008 y el primero de Mayo de 2013.

DEFINICION DE LAS UNIDADES DE OBSERVACION

Expedientes de pacientes con diagnóstico de Cáncer de colon y recto metastásico a hígado, que fueron atendidos en los servicios de oncología quirúrgica y oncología médica en el periodo comprendido entre el 1ro de Mayo de 2008 y el 1ro de Mayo de 2013

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes de cualquier edad, y sexo con diagnóstico de Cáncer colorectal corroborado histopatológicamente metastásico a hígado, que fueron sometidos a cirugía hepática para resección de metástasis hepáticas en el periodo comprendido de Mayo del 2008 a Mayo del 2013.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes sometidos a resección hepática por tumores primarios de hígado.

Pacientes sometidos a resección hepática por tumores metastásicos a hígado de otro origen que no sea colon y recto.

Pacientes en los que no sea posible por cualquier circunstancia obtener los datos completos.

Pérdida de seguimiento sin conocer estado actual o desenlace.

VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

Características de las variables Independientes

Variable	Definición Operacional	Tipo de Variable	Unidad de medida
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento	Cuantitativa discreta	Años
Sexo		Cualitativa dicotómica	Hombre / Mujer
EC		Cualitativa Ordinal	I, II, III, IV
Márgenes 1	Se considerará para fin del estudio negativo a un margen de al menos 1 mm	Cualitativa	Positivo / Negativo
Márgenes 2	Se considera para fin del estudio positivo un margen menor a 1 mm	Cuantitativa	Centímetros
Quimioterapia 1		Cualitativa	Si / No
Quimioterapia 2		Cualitativa	FOLFOX

			FOLFIRI FOLFIRIFOX RIP No aplica

Características de las variables Dependientes

Variable	Definición Operacional	Tipo de Variable	Unidad de medida
Sobrevida Global	Equivale al tiempo que transcurre desde que un individuo contrae una enfermedad hasta que fallece o se demuestra su curación por un seguimiento mantenido de por vida	Cuantitativa discreta	Meses
Intervalo libre de enfermedad	El tiempo que se mide después del diagnóstico hasta la recaída del tumor de manera local o a distancia ya sea por estudios de extensión o por clínica.	Cuantitativa discreta	Meses
Intervalo libre de Progresión	Tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o muerte.	Cuantitativa discreta	Meses
Desenlace		Cualitativa	Vivo sin AT Vivo con AT Muerto Sin AT Muerto con AT Perdido

SELECCIÓN DE LAS FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se trata de un estudio transversal, observacional, descriptivo, retrolectivo.

Se revisaran los expedientes clínicos de los pacientes que reúnan los criterios de selección. Se registraran las siguientes variables: Edad, sexo, etapa clinica, margenes de reseccion, sobrevida global, esquema de quimioterapia recibido, intervalo libre de enfermedad, intervalo libre de progresion, desenlace

PLAN DE PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

La información obtenida se analizará con el programa estadístico SPSS 20.0 para Windows. Mediante estadística descriptiva: media, mediana, desviación estándar. Rangos, de acuerdo al comportamiento de los datos, así como proporciones expresadas en porcentaje. La sobrevida mediante Kaplan Meier

CONSIDERACIONES ETICAS

El presente estudio se realizará siguiendo los lineamientos éticos, así como los reglamentos del ISSSTE y los del comité de ética del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE. De acuerdo a la Ley General de Salud, el presente estudio se considera de riesgo mínimo para el paciente.

En este estudio no se requiere consentimiento informado por ser retrospectivo y tomar datos exclusivamente de los expedientes.

El investigador principal garantiza que los pacientes incluidos en el estudio no se identificarán en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con la privacidad serán manejados en forma absoluta confidencial para cumplir lo anterior, el investigador utilizara para la creación de la base de datos, número de folio para identificarlos y de esta forma conservar el anonimato de los mismos.

RECURSOS MATERIALES

Computadora, Expedientes clínicos

RECURSOS FINANCIEROS

Por ser parte de la actividad asistencial, no requiere financiamiento adicional. El presupuesto es el mismo que se requiere para la atención de pacientes.

RESULTADOS

Se realizó análisis no paramétrico de normalidad para las variables: Edad, márgenes, intervalo libre de enfermedad, intervalo libre de progresión y sobrevida global.

Se encontró distribución anormal en la variable márgenes, en el resto de las variables numéricas se encontró distribución normal.

En total fueron 11 pacientes, con edad media de 60.45 años y desviación estándar de 10.6 años.

El intervalo libre de enfermedad fue de 24 meses y desviación estándar 12.8 meses.

El intervalo libre de progresión la media fue de 20.8 meses y desviación estándar de 19 meses.

La sobrevida global fue de 32.3 meses y desviación estándar de 18.2 meses.

En sobrevida global solo 4 pacientes tuvieron sobrevida mayor a 30 meses.

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	FOLFOX + BEVACIZUMAB	4	36.4
	FOLFOX	3	27.3
	CAPOX	1	9.1
	XELOX + BEVACIZUMAB	2	18.2
	XELOX	1	9.1
	Total	11	100.0

Tabla 1.- Esquemas de Quimioterapia

El 100% de los pacientes recibió quimioterapia adyuvante.

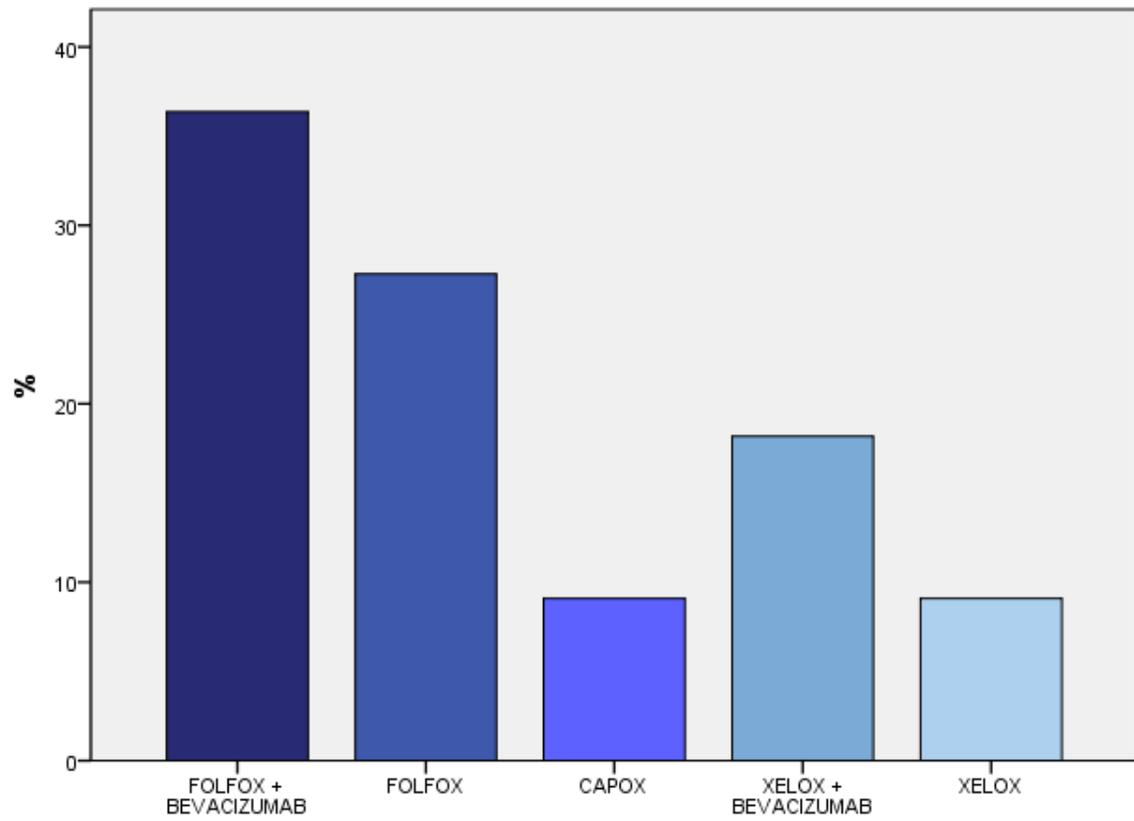


Fig. 1 Esquemas de quimioterapia utilizados.

Se realizó cálculo de coeficiente Phi entre las variables de sospecha y los desenlaces.

No se encontró asociación entre los márgenes¹ (positivo o negativo) y la sobrevida lo cual represento una $p = 0.48$ (Coeficiente Phi)

No se encontró asociación entre márgenes y el intervalo libre de progresión lo cual represento una $p= 0.65$ (Coeficiente Phi).

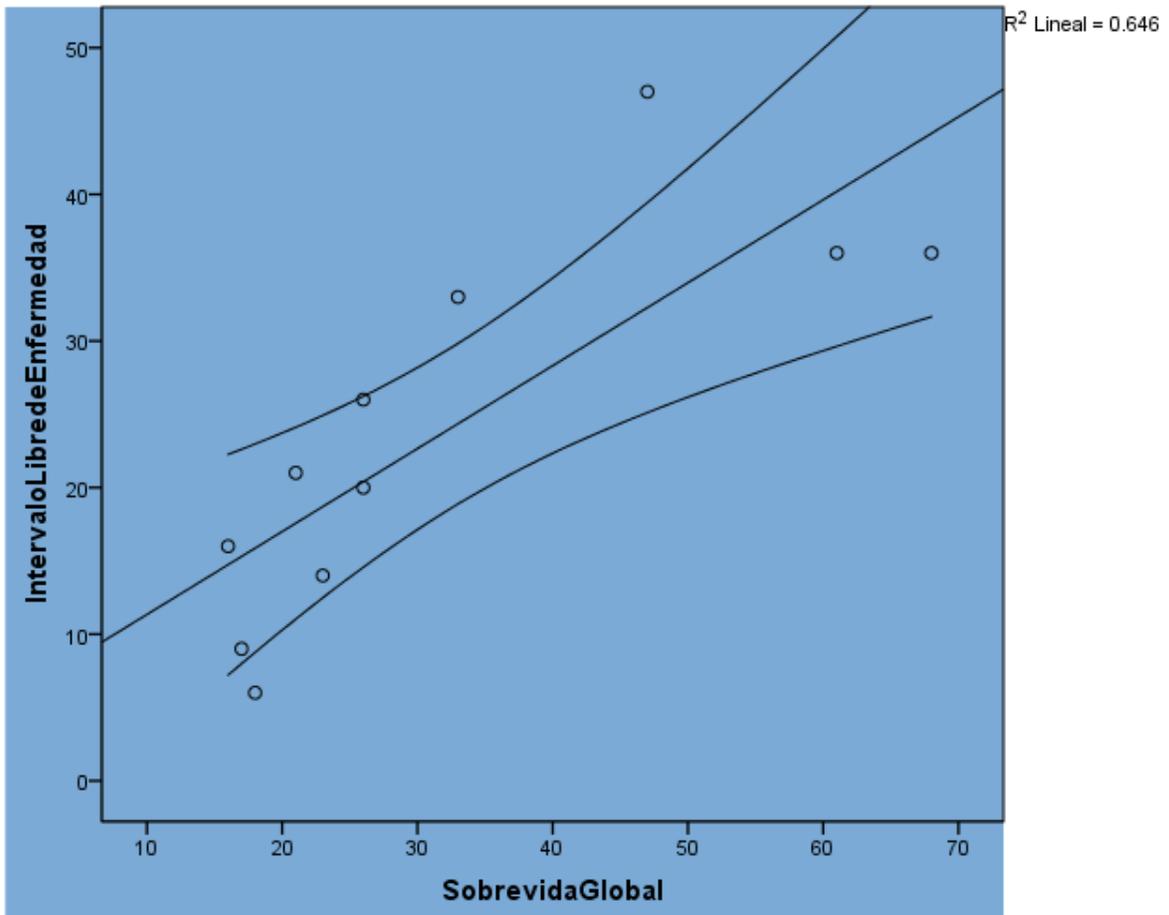
No se encontró asociación entre márgenes y el desenlace lo cual represento una $p= 0.179$ (Coeficiente Phi).

No existe asociación entre edad e intervalo libre de progresión (Pearson - 0.334), $p = 0.31$, coeficiente de determinación (R^2) = 0.11

No existe asociación entre edad y sobrevida global (Pearson -0.22), $p=0.514$, coeficiente de determinación (R^2)= 0.04

correlaciones

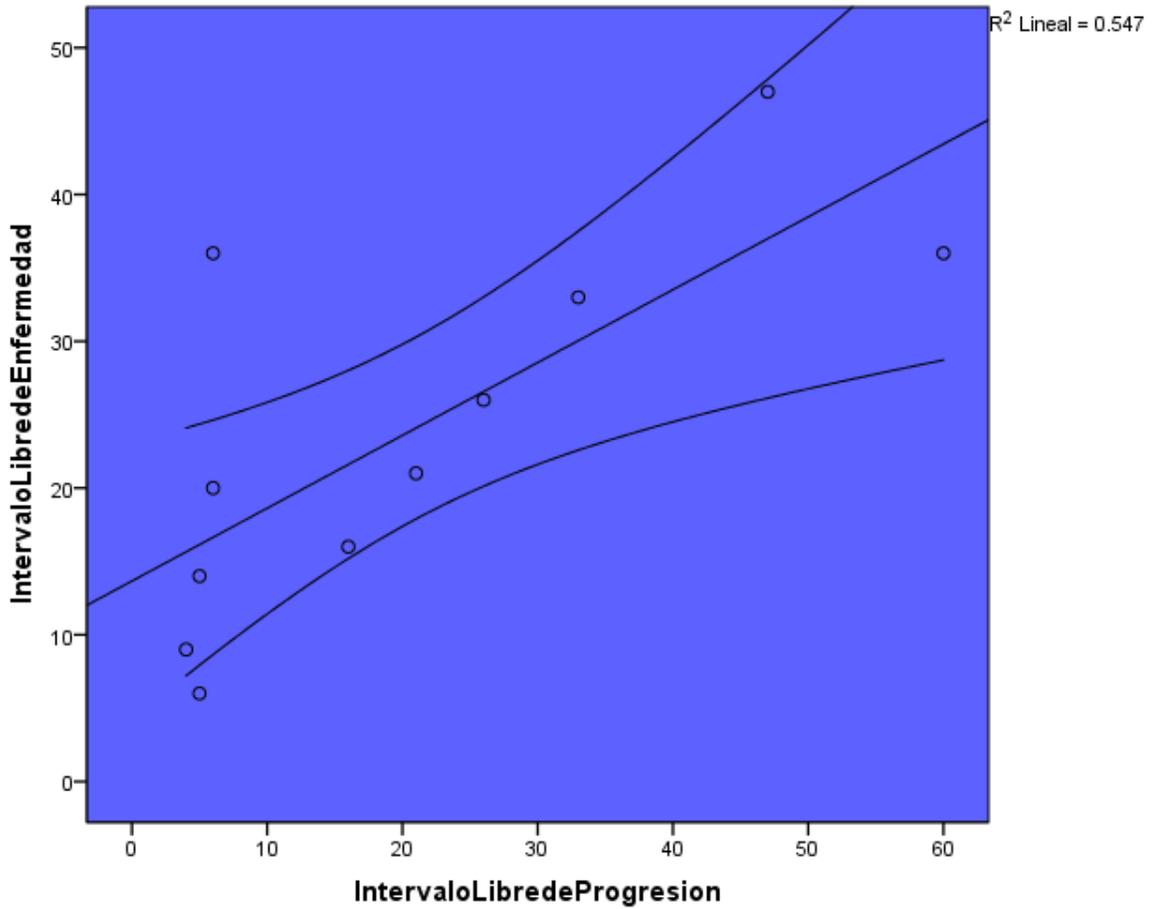
		Intervalo Libre de Enfermedad	Sobrevida Global
Intervalo Libre de Enfermedad	Correlación de Pearson	1	.804**
	Sig. (bilateral)		.003
	N	11	11
Sobrevida Global	Correlación de Pearson	.804**	1
	Sig. (bilateral)	.003	
	N	11	11



Existió asociación moderada entre el intervalo libre de enfermedad y la sobrevida global (Pearson 0.804), $p= 0.003$, coeficiente de determinación (R^2) = 0.64

Correlaciones

		Intervalo Libre de Enfermedad	Intervalo Libre de Progresión
Intervalo Libre de Enfermedad	Correlación de Pearson	1	.739**
	Sig. (bilateral)		.009
	N	11	11
Intervalo Libre de Progresión	Correlación de Pearson	.739**	1
	Sig. (bilateral)	.009	
	N	11	11



Existió asociación moderada entre el intervalo libre de enfermedad (ILE) y el intervalo libre de progresión (ILP), (Pearson 0.739) $p= 0.009$, coeficiente de determinación (R^2) = 0.54

DISCUSION

El resultado de este estudio encontró que al realizar el análisis de las diferentes variables, la edad y el intervalo libre de enfermedad (ILE) fueron las variables que tuvieron mayor impacto en el desenlace. No se encontró un punto de corte para determinar el tiempo ideal del ILE y tener mejor pronóstico posterior a la resección hepática a pesar de que la asociación de la edad y el ILE tuvieron impacto en este estudio.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Global cancer statistics. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D, CA Cancer J Clin. 2011;61(2):69
- 2 Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: an analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. Doubeni CA, Laiyemo AO, Major JM, Schootman M, Lian M, Park Y, Graubard BI, Hollenbeck AR, Sinha, Cancer. 2012;118(14):3636.
- 3 Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Compendio de Cancer 2000. Mortalidad/Morbilidad. Registro histopatológico de neoplasias malignas en México. 2002.
- 4 Rodríguez BM. Adenocarcinoma of the colon and rectum. En: Holland JF, Frei E, Kufe DW, (Eds.). Cancer Medicine, vol 2. Ontario: BC Decker Inc, 2003;1635-44.
- 5 Libuth SK. Cancer of the colon. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, (Eds.). Cancer Principles and Practice of Oncology, vol. 1. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005;1061-5.
- 6 Rudolph RE, Dominitz J, Lampe J, Levy L, Qu P, Li S, Risk factors for colorectal cancer in relation to number and size of aberrant crypt foci in humans. Cancer Epidemiol, Biomarkers and Prev 2005;14(3):605-8.
- 7 Andrieu N, Launoy G, Guillois R, Ory-Paolletti C, Gignoux M. Familial relative risks of colorectal cancer: a population-based study. European J of Cancer 2003;39:1904-11.
- 8 Conell J, Maggard M, Livingstone E, Yo C. Colorectal cancer in the young. The Am J of Surg 2004;187:343-48.
- 9 Alberts D, Martínez M, Roe D, Guillén-Rodríguez J, Marshall J, Van Leeuwen B, Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. N Eng J Med 2000;342:1156-62.
- 10 Wolter F, Stein J. Reversatrol enhances differentiation induced by Butyrate in Caco-2 cancer colon cells. J Nutr 2002;2082-6.
- 11 Archer S, Hodin R. Histone acetylation and cancer. Curr Opin Genet Dev 1999;9:171-4.
- 12 Fuchs C, Giovannucci E, Colditz G. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. N Eng J Med 1999;340:169.
- 13 Schatzkin A, Lanza E, Corle D, Lack of effect of low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trail Study Group. N Eng J Med 2000;342:1149.
- 14 Slattery M, Benson J, Curtis K. Carotenoids and colon cancer. Am J Clin Nutr 2000; 71:575-82.
- 15 Palmer H, González-Sancho J, Espada J. Vitamin D3 promotes the differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of B catenin signalling. J Cell Biol 2001;154:369-87.
- 16 Terry P, Miller A, Rohan T. Obesity and colorectal cancer risk in women. Gut 2002;51:191-4.
- 17 Kampmann E, Slattery M Caan B, Potter J. Calcium, vitamin D, sunshine exposure, dairy products and colon cancer risk. Cancer Causes and Control 2000;11:459-66.
- 18 Martinez M, Willett W. Calcium, vitamin D3 and colorectal cancer: a review of epidemiologic evidence. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998;7:163-8.
- 19 Wactawski-Wende J, Morley J, Anderson G. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. N Eng J Med 2006;354:684-96.
- 20 Potter JD. Colorectal cancer: molecules and populations. J Natl Cancer Inst 1999;91:916-32.

- 21 Larsson S, Bergkvist L, Giovannucci E. Coffee consumption and incidence of colorectal cancer in two prospective cohort studies of Swedish women and men. *Am J Epidemiol* 2006;163:638-44.
- 22 Steinbach G, Lynch P, Phillips R. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase inhibitor on familial adenomatous polyposis. *N Eng J Med* 2000;342:1946-52.
- 23 Baron J, Cole B, Sandler R. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Eng J Med* 2003;348:891-9.
- 24 Flossmann E, Rothwell P. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomized and observational studies. *Lancet* 2007;369:1603-13.
- 25 Clevers H. Colon cancer-understanding how NSAID's work. *N Eng J Med* 2006;354:761-3.
- 26 Newcomb P, Storer B. Postmenopausal hormone use and risk of large bowel cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1067-71.
- 27 Kampman E, Potter J, Slattery M. Hormone replacement therapy, reproductive history and colon cancer: a multicenter case-control study in the United States. *Cancer Causes Control* 1997;8:146-58.
- 28 Chlebowski R, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh Ch. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Eng J Med* 2004;350:991-1004.
- 29 Janne P, Mayer R. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Eng J Med* 2000;342:1960-8.
- 30 Read R, Kodner I. Colorectal cancer: risks factors and recommendations for early detection. *Am Fam Physician* 1999;59:3083.
- 31 Guttmacher A, Collins F. Hereditary colorectal cancer. *N Eng J Med* 2003;348:919-32.
- 32 Jass J, Smyrk T, Stewart S. Pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Anticancer Res* 1994;14:1631-5.
- 33 Giardiello F, Welsch M, Hamilton S. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Eng J Med* 1987;316:1511-4.
- 34 Wirtzfeld D, Petrelli N, Rodríguez- Bigas M. Hamartomatous polyposis syndromes: molecular genetics, neoplastic risk, and surveillance recommendations. *Ann Surg Oncol* 2001;8:319-27.
- 35 Smith R, von Eschenbach A, Wender R. American Cancer Society Guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal and endometrial cancers. *CA Cancer J Clin* 2001;51:38-75.
- 36 Winawer S, Zauber A, O'Brien A. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. *N Eng J Med* 1993;328:901-6.
- 37 Burt R. Colon cancer screening. *Gastroenterology* 2000;119:837-53.
- 38 Winawer S, Zauber A, Gerdes H. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. *N Eng J Med* 1996;334:82-7.
- 39 Eaden J, Abrahams K, Mayberry J. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-35.
- 40 Skibber JM, Minsky BD, Hoff PM. Cancer of the colon. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds.): Principles and practice of oncology. 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2001:1216-1271
- 41 AJCC: Colon and rectum. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 143–164.
- 42 Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastasis Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, Hess K, Curley *Ann Surg.* 2004;239(6):818.
- 43 Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. Wei AC, Greig PD, Grant D, Taylor B, Langer B, Gallinger. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(5):668.
- 44 Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG *Ann Surg.* 2008;247(1):125.

- 45 Surgical management and outcomes of colorectal cancer liver metastases. Morris EJ, Forman D, Thomas JD, Quirke P, Taylor EF, Fairley L, Cottier B, Poston G. Br J Surg. 2010;97(7):1110