



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE MEDICINA**

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

**METASTASECTOMÍAS HEPÁTICAS EN PACIENTES CON CÁNCER COLORECTAL  
METASTÁSICO A HÍGADO ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA  
QUIRÚRGICA DEL C. M. N. 20 DE NOVIEMBRE DEL ISSSTE**

***TESIS***

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

Presenta  
**HERMAN VÁSQUEZ GUERRA**

Asesor de tesis  
**DR. SERGIO HERNÁNDEZ GARCÍA**

Ciudad de México, Octubre 2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## ÍNDICE

DEDICATORIA.....	3
1. ANTECEDENTES.....	4
2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	17
3. JUSTIFICACIÓN .....	17
4. HIPÓTESIS.....	18
5. OBJETIVO GENERAL .....	18
6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	18
7. DISEÑO .....	19
7.1. Tamaño de la muestra.....	19
7.2. Definición de las unidades de observación .....	19
7.3. Definición del grupo control.....	19
7.4. Criterios de inclusión .....	19
7.5. Criterios de exclusión .....	19
7.6. Criterios de eliminación .....	19
7.7. Definición de variables y unidades de medida .....	20
7.8. Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información .....	21
7.9. Definición del plan de procesamiento y presentación de la información .....	21
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	22
9. RECURSOS MATERIALES .....	23
10. RECURSOS FINANCIEROS.....	23
11. RESULTADOS .....	24
12. DISCUSIÓN.....	30
13. CONCLUSIONES .....	31
14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	32

## DEDICATORIA

A mis padres, por su cariño y apoyo incondicional y por el esfuerzo realizado siempre durante todos estos años de mi vida.

A mis hermanos, por la confianza y apoyo que me han brindado.

A mis maestros, quienes me han sabido compartir sus conocimientos y experiencias.

## 1. ANTECEDENTES

### EPIDEMIOLOGIA

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más común y la cuarta causa de cáncer más común de muerte a nivel mundial, representa aproximadamente 1.2 millones de nuevos casos y 600 000 muertes al año.<sup>1</sup> La incidencia es baja en las edades más jóvenes de 50 años, pero aumenta fuertemente con la edad. La mediana de edad al momento del diagnóstico es de 70 años en países desarrollados.<sup>2</sup> La mayor incidencia se registra en países de Europa, América del Norte y Oceanía, mientras que la incidencia es más baja en algunos países del sur y centro de Asia y África.<sup>3</sup>

El veinte por ciento de los pacientes presentan metástasis a distancia durante el curso de su enfermedad. El sitio más común de metástasis es el hígado que está presente en casi 80% de los pacientes en estadio IV y el único sitio de la enfermedad en aproximadamente el 40% de éstos. Se ha estimado que hasta el veinte por ciento de estos pacientes tiene enfermedad resecable.<sup>4</sup>

En México según el último registro histopatológico de enfermedades malignas del año 2003, 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%) lo que la ubica entre las primeras 10 causas de morbilidad por neoplasias malignas.<sup>5</sup>

### FACTORES DE RIESGO

LA HISTORIA FAMILIAR: Este aspecto confiere un mayor riesgo de por vida de cáncer colorrectal, pero el aumento de riesgo varía dependiendo de la naturaleza de la historia familiar. Los factores familiares contribuyen de manera importante al riesgo de cáncer colorrectal esporádico, dependiendo de la implicación familiar de primer o segundo grado y la edad de aparición de cáncer colorrectal. Participación de al menos un pariente de primer grado con cáncer colorrectal sirve para duplicar el riesgo de cáncer colorrectal. Evaluaciones de los grupos de población sugieren una susceptibilidad hereditaria dominante de adenomas y cáncer colorrectal, lo que puede explicar la mayoría de cáncer colorrectal esporádico, pero esto puede tener herencia variable en función del grado de exposición a los factores ambientales.<sup>6</sup>

## DIETA

- **CALORIAS TOTALES:** La obesidad y la ingesta calórica total son factores de riesgo independientes para el cáncer colorrectal, según lo revelado por los estudios de cohortes y de casos y controles. El aumento de la masa corporal puede resultar en un aumento del doble en el riesgo de cáncer colorrectal, con una asociación fuerte en los hombres con cáncer de colon, pero no el cáncer de recto. <sup>7</sup>
- **LA CARNE, GRASAS Y PROTEÍNAS:** El consumo per cápita de carne roja es un factor de riesgo independiente potente. Aunque el alto consumo de proteínas puede aumentar la carcinogénesis, la prueba definitiva de ésta falta. Mecánicamente, una dieta alta en proteínas se asocia con la proliferación epitelial acelerada. Componentes grasos de la carne roja pueden ser promotores tumorales, como las grasas pueden ser metabolizados por las bacterias luminales a agentes carcinógenos, lo que causaría proliferación anormal epitelial del colon. <sup>8</sup>
- **FIBRA:** Clásicamente, una dieta alta en fibra se asocia con una baja incidencia de cáncer colorrectal en África, con numerosos estudios que acrediten esta premisa. La protección se cree que se produjo a partir de salvado de trigo, frutas y verduras. Una dieta alta en fibra sirve para diluir carcinógenos fecales, disminuir el tiempo de tránsito intestinal, y generar un entorno favorable luminal. Sin embargo, estos conceptos canónicos han sido impugnados por los grandes estudios más recientes, y bien controlados que no mostraron ninguna relación inversa entre el cáncer colorrectal y el consumo de fibra. <sup>9</sup>
- **VERDURAS Y FRUTAS:** Un efecto protector de las verduras y frutas contra el cáncer colorrectal se cree generalmente pueda ser verdad. Esto se ha observado con verduras crudas, verdes y crucíferas. Si ciertos agentes como antioxidante vitaminas (E, C y A), ácido fólico, tioéteres, terpenos y fenoles vegetales pueden traducirse en estrategias de quimiopreención eficaz requiere una mayor investigación, aunque los datos de ingesta de folatos son sólidos.
- **EL CALCIO:** También ha sido implicado históricamente como tener un efecto protector. Mecánicamente, el calcio puede ser visto como capaz de unirse ácidos biliares perjudiciales con la reducción de la proliferación epitelial del colon. Esto es apoyado a través de modelos de cultivo celular. <sup>10</sup>

- **ESTILO DE VIDA:** La inactividad física se ha asociado con el riesgo de cáncer colorrectal, para el colon más que el cáncer rectal. Un estilo de vida sedentario puede dar cuenta de un aumento del riesgo de cáncer colorrectal, aunque el mecanismo no está claro. Los datos más recientes sugieren que la actividad física después del diagnóstico de los estadios I a III de cáncer colorrectal puede reducir el riesgo de la mortalidad relacionada con el cáncer y, en general que la cantidad de ejercicio aeróbico se correlaciona con un menor riesgo de recurrencia después de la resección en etapa III. <sup>7</sup>
- **ALCOHOL:** La mayoría de los estudios sobre los efectos del alcohol, han demostrado un efecto mínimamente positivo. Las asociaciones son más fuertes entre el consumo de alcohol en los hombres y el riesgo de cáncer de recto. Tal interferencia con el metabolismo del folato a través de acetaldehído es responsable. <sup>10</sup>
- **TABAQUISMO:** Fumar cigarrillos de manera prolongada se asocia con el riesgo de cáncer colorrectal. El tabaquismo con más de 20 paquetes por año, se asoció con un gran riesgo de adenoma y mayor de 35 paquetes por año con el riesgo de cáncer. <sup>7</sup>
- No ha habido ninguna asociación reproducible en el consumo crónico de café o té con riesgo de cáncer colorrectal. <sup>10</sup>
- **DROGAS:** Los estudios poblacionales apoyan firmemente asociaciones inversas entre el uso de la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y la incidencia de ambos en cáncer colorrectal y adenomas. En un estudio de cohorte, el riesgo relativo de cáncer colorrectal fue de 0,49 (95% intervalo de confianza [IC]: 0.24 a 1.00) al comparar los usuarios regulares de AINE con los no usuarios. La duración del uso de AINE es importante, y los cánceres de colon del lado derecho pueden beneficiarse más que los cánceres colorrectales del lado izquierdo. Curiosamente, el tipo de AINE no era importante. Como resultado de este y otros estudios, los AINE y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) han sido investigados intensamente en la poliposis adenomatosa familiar (PAF) y el cáncer colorrectal esporádico. <sup>11-12</sup>

## CÁNCER COLORRECTAL FAMILIAR

**POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR:** La poliposis adenomatosa familiar (FAP) constituye el 1% de todos los cánceres colorrectales, las características incluyen cientos de miles de pólipos del colon que se desarrollan en los pacientes en su adolescencia a los 30 años promedio, y si el colon no se extirpa quirúrgicamente, cien por ciento de los pacientes evolucionan a cáncer colorrectal. Manifestaciones extracolónicas incluyen condiciones más benignas congénitas, hipertrofia del epitelio pigmentario de la retina, osteomas mandibulares, dientes supernumerarios, quistes epidérmicos, adenomas corticales suprarrenales, tumores desmoides (aunque estos tumores pueden conducir a la obstrucción) y tumores malignos de la tiroides, pequeños pólipos intestinales gástricos con un riesgo del 5% al 10% de adenocarcinoma duodenal o ampular, y los tumores cerebrales. <sup>13</sup>

La poliposis adenomatosa familiar es un trastorno autosómico dominante con penetrancia casi del cien por ciento. Sin embargo, alrededor del treinta por ciento de los pacientes tienen mutaciones de novo y sin una historia familiar aparente. Basado en el análisis del cariotipo que revela una deleción intersticial en el cromosoma 5q humano y posterior análisis del vínculo genético para 5q21, el gen responsable de FAP fue identificado como APC (poliposis adenomatosa coli). Pacientes con PAF heredan una copia mutada del gen APC, predisponiendo así a poliposis de inicio. Durante la vida, los pacientes con PAF adquieren la inactivación de la copia del gen APC restante, que acelera la progresión a cáncer colorrectal.<sup>13</sup>

**CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO SIN POLIPOSIS (HNPCC):** El síndrome de Lynch (HNPCC) representa aproximadamente el 3% de todos los cánceres colorrectales. Los aspectos más destacados incluyen hasta 100 pólipos de colon (de ahí el término sin poliposis), preferencialmente, aunque no exclusivamente, en la derecha o en el colon proximal. Hay un ritmo acelerado de progresión a cáncer colorrectal en estos diminutos, a veces planos, pólipos con edad media de aparición de cáncer colorrectal de 43 años. Este tipo se designa HNPCC I. HNPCC tipo II se caracteriza por tumores de colon adicionales, originarios del estómago, intestino delgado, el conducto biliar, la pelvis renal, uréter, la vejiga, el útero y ovario, piel, y quizá el páncreas. El riesgo de por vida de cáncer colorrectal en HNPCC es 80%, aproximadamente, el 40% para el cáncer de endometrio, y menos de 10% para todos los otros tipos de cáncer. Es de destacar que una variante de HNPCC involucra tumores de la piel y es designado como el síndrome de Muir-Torre. <sup>14</sup>



Alrededor del 60% de las mutaciones en línea germinal HNPCC se encuentran en el gen hMLH1 o el gen hMSH2, pero las mutaciones en otros miembros de esta familia-hMSH6, hPMS1, hPMS2-son raras, lo que indica que otros genes están involucrados pero aún tienen que ser descubiertos. Las pruebas genéticas no son fáciles para HNPCC como lo es para FAP, pero implica la secuenciación tanto de los genes hMLH1 y hMSH2. Si se encuentra una mutación germinal, a continuación, los miembros restantes de la familia en situación de riesgo, se puede hacer genéticamente. La inestabilidad de microsatélites (MSI) pruebas de inmunohistoquímica y hMLH1 / hMSH2 se pueden realizar en las muestras de tumor como sea posible de las pruebas genéticas. <sup>14</sup>

**SÍNDROMES POLIPOSICOS HAMARTOMATOSOS:** Los síndromes de poliposis hamartomatosos son síndromes raros, que afectan principalmente a la población infantil y adolescente, y representan menos del 1% de los cánceres colorrectales anualmente. Síndrome de Peutz-Jeghers implica grandes pero pocos pólipos intestinales del colon y pequeños que pueden manifestarse por hemorragia gastrointestinal (GI) u obstrucción y un mayor riesgo de cáncer colorrectal. Los pólipos se distinguen por una banda de músculo liso en la submucosa. Características clínicas en la exploración física incluyen pecas en las manos, alrededor de los labios, en la mucosa bucal y periorbitaria. Características asociadas incluyen los senos nasales, los bronquios, y los pólipos de la vejiga, y alrededor del 5% al 10% de los pacientes tienen tumores de los cordones sexuales. Los pacientes también pueden desarrollar adenocarcinomas de pulmón y páncreas. El gen responsable de este síndrome es LKB1, una serina treonina quinasa. <sup>14</sup>

La poliposis juvenil tiene manifestaciones clínicas que se superponen con los del Peutz-Jeghers, pero los pólipos tienden a limitarse al colon, aunque algunos casos de pólipos gástricos y de intestino delgado han sido descritos y estos incrementan el riesgo de cáncer colorrectal. Manifestaciones extracolónicas son poco frecuentes. Esta es una enfermedad poligénica, con la participación de mutaciones germinales en PTEN, SMAD4, BMPR1, u otros genes que aún no se han identificado. <sup>7</sup>

El síndrome de Cowden alberga pólipos hamartomatosos en cualquier parte del tracto gastrointestinal, y, sorprendentemente, estos no incrementan el riesgo de cáncer colorrectal. Sin embargo, alrededor del 10% de los pacientes tendrán tumores tiroideos y casi el 50% de los pacientes tienen tumores de mama. Se han notificado mutaciones de la línea germinal PTEN. <sup>14</sup>

Se estima que alrededor de 20% a 30% de los cánceres colorrectales son compatibles con una predisposición hereditaria, independiente de los síndromes conocidos. La identificación de otros genes responsables tendrá gran impacto clínico. Se persiguen enfoques intensivos a través de estudios de hermanos en primer grado y otros estudios familiares. Como se mencionó anteriormente, los pacientes pueden estar predispuestos a un mayor riesgo de pólipos adenomatosos, así como en el contexto de una historia familiar de pólipos adenomatosos esporádicos. <sup>7</sup>

**OTROS:** Más evidencia emergente sugiere que la infección por *Helicobacter pylori*, *Fusobacterium spp* y otros potenciales agentes infecciosos podrían estar asociados con un mayor riesgo de cáncer colorrectal. <sup>15-16</sup>

**PATOLOGÍA:** Hasta 98% de las neoplasias malignas corresponden a adenocarcinomas. Otras neoplasias raras son el tumor carcinoide, los sarcomas, linfomas y tumor del estroma gastrointestinal. Dos tercios de los casos ocurren en el colon izquierdo y una tercera parte en el derecho. Cerca de 20% se desarrollan en el recto. Alrededor de 3% de los adenocarcinomas colorrectales son multicéntricos, y 2% de los pacientes posteriormente desarrollan una segunda neoplasia en el colon. <sup>17</sup>

**PATOLOGÍA MOLECULAR:** La patogénesis molecular del cáncer colorrectal es heterogénea. Los mecanismos moleculares que subyacen el desarrollo de este tipo de cáncer son clínicamente importantes debido a que están relacionados con el pronóstico y la respuesta al tratamiento del paciente. <sup>18</sup>

**SECUENCIA ADENOMA-CARCINOMA:** El cáncer colorrectal a menudo se desarrolla a más de 10 años, y los adenomas displásicos son la forma más común de lesiones precursoras premalignas. Mutaciones del gen APC son un evento temprano en el proceso de múltiples pasos de la formación de cáncer colorrectal y ocurren en más de 70% de los adenomas colorrectales. <sup>18</sup>

La secuencia adenoma-carcinoma se promueve aún más mediante la activación de mutaciones del oncogén KRAS y la inactivación de mutaciones del gen supresor de tumores TP53. <sup>19</sup>

Estas mutaciones de genes característicos suelen ir acompañados de inestabilidad cromosómica, es decir, cambios en el número de cromosomas y cambios estructurales profundos en los cromosomas. <sup>19</sup>

Sin embargo, más del 15% de los cánceres colorrectales esporádicos se desarrollan fundamentalmente a través diferentes vías de eventos moleculares. Estos cánceres incluyen los procedentes de lesiones precursoras premalignas típicos en el colon proximal, y con frecuencia se caracterizan por el fenotipo CpG y activación del oncogen BRAF. <sup>20</sup>

La mayoría de los cánceres que surgen a partir de adenomas sésiles muestran la inestabilidad de microsatélites de alto nivel (MSI-H) fenotipo como consecuencia de MLH1 promotor del gen de metilación, y se producen en el colon proximal de las personas de edad avanzada, con un predominio del sexo femenino. <sup>21</sup>

#### KRAS Y OTRAS MUTACIONES COMO MARCADORES PREDICTIVOS

El ejemplo más destacado de marcadores moleculares que han entrado en la rutina clínica es el análisis de la mutación KRAS en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Las mutaciones del gen KRAS hace que las células afectadas no respondan al tratamiento con anticuerpos anti-EGFR, reduciendo así las tasas de respuesta de la monoterapia de aproximadamente 20% a casi el 0%. <sup>22</sup>

Si las mutaciones de BRAF tienen un potencial predictivo similar está bajo investigación. <sup>23</sup>

La clasificación molecular ha llevado a la identificación pronóstica relevante de un subtipo de cáncer colorrectal que es distinta de otros tipos de cáncer colorrectal que tienen cromosomas inestables clásicos o MSI-H. <sup>24</sup>

#### CUADRO CLÍNICO

La edad de presentación del CCR en los casos esporádicos es entre la sexta y octava década de la vida mientras que las formas hereditarias suelen acontecer antes de los 50 años. Generalmente es un tumor de crecimiento lento, por lo que puede estar presente años antes del diagnóstico. El sangrado provocado por la erosión y ulceración de la mucosa, puede ir desde pérdidas que pasan desapercibidas y detectarse sólo en análisis de sangre oculta en heces o detección de anemia ferropénica, a un sangrado evidente como melenas, hematoquecia o rectorragia. <sup>25</sup>

La alteración del ritmo intestinal es el síntoma que más frecuentemente podemos encontrar; puede ir desde la presencia de diarreas, estreñimiento a alternancia de ambos.

En los tumores localizados en colon derecho es más frecuente la diarrea provocada por el peristaltismo aumentado por el propio tumor y por el proceso inflamatorio acompañante; el estreñimiento suele acompañar a los tumores localizados en colon descendente y sigma, donde ya las heces han perdido una considerable cantidad de agua, estando más formadas y donde la luz intestinal es menor, unido a la estenosis que provocan los tumores infiltrantes a este nivel, siendo progresivo conforme pasa el tiempo. <sup>25</sup>

El dolor es otro de los síntomas frecuentes, pero a veces bastante inespecífico. A veces es sólo una molestia vaga, no localizada o sensación de plenitud.

Masa palpable es en la localización de ciego y con tumores vegetantes donde en ocasiones se pone en evidencia una masa palpable en la exploración física localizada en fosa ilíaca derecha o flanco derecho; suelen ser ya tumores con un volumen considerable.

En el recto a través del tacto rectal se puede poner en evidencia una masa dura, adherida, que estenosa la luz y es sangrante al tacto. <sup>25</sup>

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de cáncer colorrectal se hace histológicamente a partir de muestras de biopsias tomadas durante la endoscopia. La colonoscopia completa es obligatorio para detectar tumores neoplásicos sincrónicos, que están presentes en aproximadamente el 2-4% de los pacientes. <sup>26</sup>

La ultrasonografía endoscópica es precisa para la determinación de la etapa tumoral del cáncer de recto, y es el método de elección para los tumores regionales debido a la alta precisión para diferenciar entre no invasivo y neoplasias invasoras. <sup>27</sup>

El método más exacto para definir la etapa tumoral (T) avanzada es la resonancia magnética (IRM). <sup>28</sup>

En cáncer colorrectal, las metástasis a distancia deben ser descartados. Alrededor del 20% de los pacientes con diagnóstico reciente de cáncer colorrectal presenta metástasis a distancia. La localización más frecuente es el hígado, y por lo tanto estudios de imagen del hígado se deben hacer para todos los pacientes con cáncer colorrectal. <sup>29</sup>

En un meta-análisis de estudios prospectivos con 3.391 pacientes que no habían recibido tratamiento, la sensibilidad de la tomografía computada (TC) en función de cada paciente, fue ligeramente inferior que la de IRM (83.6% vs 88.2%). IRM tenía una mayor sensibilidad significativa que la TC para las lesiones de menos de 10 mm. <sup>30</sup>

Aunque las metástasis distantes pueden ser identificados en otros órganos, como el hueso y el cerebro, no hay evidencia que apoye la investigación de rutina de estos lugares. Además, los datos no apoyan el uso rutinario de la tomografía por emisión de positrones (PET-CT) en pacientes sin enfermedad metastásica sospechosa. <sup>31</sup>

## ESTADIFICACIÓN 32

TUMOR PRIMARIO (T)	
TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No existe evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión a la lamina propia
T1	El tumor invade la submucosa
T2	El tumor invade la muscularis propia
T3	El tumor invade la muscularis propia hasta la subserosa o tejido perirrectal
T4a	Tumor que penetra la superficie del peritoneo visceral
T4b	Tumor que invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras
LINFÁTICOS REGIONALES (N)	
NX	No es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No existen ganglios linfáticos regionales metastásicos
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 tumoral en la subserosa, mesenterio o tejido graso pericolónico o perirrectal no peritonizado sin metástasis a ganglios regionales
N2	Metástasis en $\geq 4$ ganglios linfáticos regionales
N2a	Metástasis en 4 a 6 ganglios linfáticos regionales
N2b	Metástasis a 7 o más ganglios linfáticos regionales

METÁSTASIS A DISTANCIA (M)	
M0	Sin metástasis
M1	Metástasis a distancia
M1a	Metástasis confinada a un órgano o sitio (hígado, pulmón, ovario, ganglio no regional)
M1b	Metástasis a más de un órgano o sitio o el peritoneo

ESTADIOS CLÍNICOS	
ESTADIO I	T1, N0, M0 / T2,N0,M0
ESTADIO IIA	T3, N0, M0
ESTADIO IIB	T4, N0, M0
ESTADIO IIC	T4B, N0, M0
ESTADIO IIIA	T1,2,N1,N1C,M0/T1,N2A,M0
ESTADIO IIIB	T3-T4A,N1,N1C,M0/T2-T3,N2A,M0/T1-T2,N2B,M0
ESTADIO IIIC	T4A,N2A,M0/T3-T4A,N2B,M0/T4B,N1-N2,M0
ESTADIO IVA	CUALQUIER T ,N,M1A
ESTADIO IVB	CUALQUIER T,N,M1B

## TRATAMIENTO

El tratamiento oncológico es multidisciplinario, pero la intervención quirúrgica tiene una participación fundamental en el pronóstico. 33

Los pacientes con cáncer de recto para quienes la decisión tiene que ser hecho sobre la necesidad de terapia neoadyuvante y todos los pacientes con metástasis a distancia debe evaluarse antes de iniciar el tratamiento. Para

pacientes con cáncer de colon sin signos de metástasis a distancia, la evaluación de la necesidad de terapia adyuvante después la cirugía es probablemente suficiente. <sup>34</sup>

## CIRUGÍA

El procedimiento quirúrgico estándar para el tratamiento del cáncer rectal, es la escisión total del mesorrecto, es decir, la eliminación del recto junto con el mesorrecto y la envoltura que la rodea, la fascia mesorrectal. La eliminación completa del mesorrecto es importante porque contiene la mayoría de los ganglios linfáticos y depósitos tumorales implicados. <sup>35</sup>

Un margen circunferencial limpio generalmente se define como una distancia de más de 1 mm entre el borde del tumor y el margen de resección. Los pacientes con margen circunferencial involucrados tienen mayor riesgo de recurrencia y el desarrollo de locales metástasis distantes. <sup>36-37</sup>

En la cirugía de cáncer de colon, el tumor y los vasos linfáticos correspondientes se eliminan. La extensión de la cirugía está predeterminada por la localización del tumor y los vasos sanguíneos que la suministran. En analogía con la escisión total del mesorrecto para la cirugía de recto, algunos expertos han propuesto la escisión mesocólica completa para cirugía de cáncer de colon, con la separación del plano mesocólico desde el plano parietal y la ligadura central de las arterias que suministran al tumor y las venas de drenaje. <sup>38</sup>

La cirugía abierta solía ser la única opción disponible, sin embargo, la resección laparoscópica se ha desarrollado como una alternativa. Varios metaanálisis han demostrado que la resección laparoscópica del cáncer colorrectal logra los mismos resultados a largo plazo como la cirugía abierta, y se asocia con un número reducido de pacientes que requieren hemotransfusiones (3.4% vs 12.2%), el retorno más rápido de la función intestinal (primer movimiento intestinal después de 3.3 días frente a 4.6 días), y una menor duración de la estancia hospitalaria (9.1 día vs 11.7 días). Sin embargo, los tiempos de operación son más largos (208 min vs 167 min) y los costos operativos son mayores. <sup>39</sup>

## TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

Desde la introducción de la escisión total del mesorrecto, la tasa de recidivas locales después de la cirugía del cáncer de recto se ha reducido sustancialmente. Van Gijn y sus colegas han demostrado que la tasa de recidiva local para la escisión mesorrectal total con la terapia neoadyuvante se redujo después de la radioterapia neoadyuvante (5% vs 11% en total, 9% vs 19% en estadio III). <sup>40</sup>

La cuestión es a quién tratar y cómo. A los pacientes con enfermedad en estadio I, no se les debe dar ningún tratamiento además de la cirugía debido a que la tasa de recidiva local es baja (alrededor del 3%) y el beneficio del tratamiento neoadyuvante muy pequeño. <sup>40</sup>

El beneficio del tratamiento neoadyuvante, es generalmente aceptado para los pacientes con tumores T4 y tumores T3 avanzado que infiltran la fascia mesorrectal. <sup>40</sup> Con respecto a la sincronización de la radioterapia, la terapia neoadyuvante es mejor que la terapia adyuvante, con una reducción en las tasas de recidivas locales y efectos tóxicos. <sup>41</sup> En los casos de los pacientes con tumores T4 o T3 con infiltración a la fascia mesorrectal, la radioterapia de largo curso combinado con quimioterapia es la opción preferida. <sup>42</sup>

Estos y otros datos sugieren que para los pacientes con cáncer de recto distal T3, la radioterapia de largo curso más quimioterapia podría ser la preferida. Mientras que para el cáncer de recto proximal, la radioterapia de corto curso es una alternativa válida si la fascia mesorrectal no parece implicada. <sup>42</sup>

La mayoría de los estudios han utilizado 5-fluorouracilo para quimioradioterapia combinada, pero el tratamiento con capecitabina parece ser una alternativa válida. <sup>43</sup>

#### TRATAMIENTO ADYUVANTE

Los pacientes en estadio III de cáncer colorrectal tienen un riesgo de recidiva que varían entre 15% y 50%. Se recomienda la quimioterapia adyuvante para todos los pacientes con estadio III de cáncer colorrectal sin contraindicaciones después de la resección curativa. <sup>44</sup>

Los regímenes que contienen 5-fluorouracilo reducen la tasa de recurrencia a 17% y aumentan la supervivencia global en un 13 a 15%. Alternativamente, la capecitabina, un profármaco oral del 5-fluorouracilo, se puede utilizar con una eficacia comparable. <sup>44-45</sup>

Para mejorar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, varios estudios prospectivos han investigado la adición de oxaliplatino al 5-fluorouracilo y capecitabina. La adición de oxaliplatino aumentó la supervivencia absoluta libre de enfermedad a 5 años en un 6.2-7.5%, y la supervivencia global en un 2.7 a 4.2 % en los pacientes con cáncer de colon etapa III. <sup>46-47</sup>

Con la presentación del estudio MOSAIC en 2004, donde se incluyeron 2,246 pacientes con cáncer de colon (60% fueron etapa III); se comparó la combinación 5-FU/AF con FOLFOX4 (oxaliplatino, 5-FU/AF), observándose una ventaja absoluta en la supervivencia libre de enfermedad a cinco años de 8.6%, y en supervivencia global a seis años de 4.6% a favor de la combinación a base de oxaliplatino. <sup>46</sup>

En la actualidad existen otros dos esquemas de quimioterapia adyuvantes considerados estándar: La combinación FLOX y la de XELOX. La primera surgió del estudio NSABP C07,29.31 que incluyeron 2,407 pacientes con cáncer de colon completamente resecado (73% etapas III) a recibir 5-FU/AF vs oxaliplatino, 5-FU/AF semanal por seis semanas con dos de descanso durante seis meses. La diferencia obtenida fue de 5.2% en supervivencia libre de enfermedad a cinco años ( $p = 0.002$ ), no así en la supervivencia global ( $p = 0.06$ ). <sup>47</sup>

El tercer estudio es NO-16968, que compara XELOX vs 5-FU/AF. La novedad es que incorpora capecitabina (una fluoropirimidina oral) en sustitución del 5-FU/AF. Se incluyeron 1,864 pacientes con cáncer de colon resecados, todos etapa III. Se demostró una ventaja tanto en supervivencia libre de enfermedad como en supervivencia global. <sup>48</sup>

En conclusión, todos los pacientes con cáncer de colon etapa III, deben recibir quimioterapia adyuvante durante seis meses con alguna combinación que incluya oxaliplatino (FOLFOX, FLOX o XELOX). En casos específicos que no puedan recibir el oxaliplatino deben utilizar capecitabina, tegafur-uracil o 5-FU/LV por seis meses. <sup>49</sup>

En la etapa clínica II del cáncer colorrectal, el beneficio en la supervivencia de la quimioterapia adyuvante parece ser reducida, y por lo tanto, se recomienda por lo general sólo para los pacientes con alto riesgo de recaída (tumores T4, perforadas tumores, obstrucción intestinal en el momento de la cirugía, y menos 12 ganglios linfáticos resecados ). <sup>50</sup>

#### PACIENTES CON ENFERMEDAD METASTÁSICA

En general, los pacientes con hígado resecable o metástasis pulmonares se les debe ofrecer la resección quirúrgica de las metástasis. Los pacientes con metástasis a distancia irresecables se les debe ofrecer quimioterapia paliativa.<sup>51</sup>

Los principales avances se han logrado en el tratamiento de quimioterapia del cáncer colorrectal, incluyendo el desarrollo de sustancias que inhiben el efecto del factor de crecimiento endotelial vascular (bevacizumab y aflibercept) y



anticuerpos monoclonales que inhiben el factor de crecimiento epidérmico (cetuximab y panitumumab) y quinasa (regorafenib).<sup>51</sup>

El cetuximab y panitumumab deben utilizarse sólo para los pacientes sin mutaciones en el gen RAS (wild type) y en general son utilizados como parte de una terapia de combinación. Debido al uso de quimioterapia de combinación intensificados, la mediana de supervivencia global de este grupo se ha incrementado a más de 20 meses en algunos estudios.<sup>51</sup>

Algunos pacientes con metástasis hepáticas que se consideraron irresecables en el momento del diagnóstico, se pueden resear después de la quimioterapia con una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de aproximadamente 30%. La elección y la intensidad de la quimioterapia dependen de varios factores, incluyendo la edad del paciente, comorbilidades, y la extensión de la enfermedad.<sup>52</sup>

La mortalidad asociada con la resección hepática ha disminuido a menos de 2% en los centros hepatobiliares especializados. La mortalidad por resección hepática electiva en hígados no cirróticos (en su mayoría sin enfermedad subyacente) es del 1%. La mayoría de los centros hepatobiliares especializados tienen tasas similares de importante morbilidad en promedio del 30%, a pesar de un alto número de grandes o difíciles hepatectomías.<sup>53</sup>

La mayoría de los centros hepatobiliares especializados tienen tasas similares de importante morbilidad en torno al 30%, a pesar de un alto número de hepatectomías.<sup>54</sup> En cuanto al margen tumoral diferentes estudios han demostrado que residuos tumorales (ya sea detectada en microscopio o detectada como ADN tumoral) se pueden encontrar alrededor de la metástasis, rara vez en una distancia de más de 5 mm, y nunca en más de 1 cm.<sup>55</sup>

Agentes de la quimioterapia de combinación desarrollados durante las últimas dos décadas han permitido una cirugía R0 (libre de tumor) en 20 a 35% de los pacientes con cáncer colorrectal en estadio IV, y para prolongar la supervivencia cuando se produjo recurrencia. El resultado a 5 años con tasas de supervivencia de 35 a 63%, de acuerdo con la gravedad de la enfermedad en el inicio del tratamiento y la respuesta a la quimioterapia.

Por ejemplo, en un estudio multicéntrico en Alemania y Austria, la tasa de resecabilidad aumentó del 32% (22 de 68 pacientes) a 60% (41 de 68) después de la quimioterapia usando cetuximab con FOLFOX6 o FOLFIRI.<sup>56</sup>

## 2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más común y la cuarta causa de cáncer más común de muerte a nivel mundial, representa aproximadamente 1.2 millones de nuevos casos y 600 000 muertes al año. <sup>1</sup> El veinte por ciento de los pacientes presentan metástasis a distancia durante el curso de su enfermedad. El sitio más común de metástasis es el hígado que está presente en casi 80% de los pacientes en estadio IV, y el único sitio de la enfermedad en aproximadamente el 40% de éstos. Se ha estimado que hasta el 20% de estos pacientes tiene enfermedad resecable. <sup>4</sup>

La mortalidad asociada con la resección hepática ha disminuido a menos de 2% en los centros hepatobiliares especializados. La mortalidad por resección hepática electiva en hígados no cirróticos (en su mayoría sin enfermedad subyacente) es del 1%, con una morbilidad promedio del 30%. <sup>53</sup>

El tratamiento de metastasectomía hepática se ha venido aplicando en pacientes con cáncer colorectal atendidos en el servicio de oncología quirúrgica desde hace aproximadamente 5 años, sin embargo, no se ha hecho un análisis de la efectividad de este manejo por lo que planteamos la siguiente pregunta de investigación:

**¿Cuál es la efectividad de la metastasectomía hepática en pacientes con cáncer colorectal metastásico a hígado atendidos en el servicio de oncología quirúrgica del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE?**

## 3. JUSTIFICACIÓN

En la literatura médica se informa que la metastasectomía hepática es un procedimiento coadyuvante que mejora la supervivencia y el periodo libre de enfermedad de pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado. En el servicio de oncología quirúrgica del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE, se realiza la metastasectomía hepática en pacientes con esta enfermedad desde hace aproximadamente 5 años, sin embargo, a la fecha no se ha analizado la efectividad del procedimiento ni los factores relacionados con la morbilidad y mortalidad, por lo que proponemos el presente estudio para conocer la efectividad de la metastasectomía hepática para con la información obtenida identificar las fortalezas y debilidades del procedimiento, mejorando así la atención que se ofrece a los derechohabientes con esta enfermedad.

## 4. HIPÓTESIS

Se propone un estudio únicamente descriptivo por lo que no se requiere del planteamiento de hipótesis.

## 5. OBJETIVO GENERAL

Conocer la efectividad de la metastasectomía hepática en pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado atendidos en el servicio de oncología quirúrgica del CMN 20 de Noviembre.

## 6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

En pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado sometidos a metastasectomía hepática conocer:

- El tipo histológico.
- La sobrevida global.
- Las complicaciones quirúrgicas.
- Los tratamientos de quimioterapia adyuvante utilizados.
- La tasa de recidiva

### **Secundarios**

- Conocer los factores relacionados con la morbilidad.
- Comparar la sobrevida global con pacientes no sometidos a metastasectomía hepática.

## **7. DISEÑO**

### **7.1. Tamaño de la muestra**

Considerando que el estudio propuesto es únicamente de tipo descriptivo y que en el servicio se tienen captados 20 pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado, sometidos a metastasectomía hepática, se incluirán a todos para el análisis descriptivo. Para evaluar el segundo objetivo secundario, incluiremos a una cantidad similar de pacientes con la misma enfermedad que no fueron sometidos a metastasectomía hepática ajustados por estadio y tipo histológico del cáncer colorrectal, de tal manera que para el estudio se incluirá una población total 40 pacientes.

### **7.2. Definición de las unidades de observación**

Pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado atendidos en el servicio de oncología quirúrgica del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE de enero del 2009 a diciembre del 2014.

### **7.3. Definición del grupo control**

Para cumplir con el segundo objetivo secundario, se incluirán pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado de acuerdo a lo descrito en tamaño de muestra.

### **7.4. Criterios de inclusión**

- Pacientes adultos con diagnóstico de cáncer de colorrectal metastásico a hígado, corroborado histológicamente y que hayan sido sometidos a metastasectomía hepática.

### **7.5. Criterios de exclusión**

- Pacientes con otro tipo de cáncer concomitante.
- Pacientes con otra enfermedad terminal.

### **7.6. Criterios de eliminación**

- Pacientes con información incompleta en el expediente clínico.

## 7.7. Definición de variables y unidades de medida

VARIABLES	DEFINICION	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	VALORES DE LAS VARIABLES
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento	Cuantitativa	Continua	Números enteros
Sexo	Característica física que identifica al hombre de la mujer	Cualitativa	Nominal simple dicotómica	1=Femenino 2=Masculino
Tabaquismo	Consumo de cigarrillos mayor de 3 por día	Cualitativa	Nominal simple dicotómica	1=Positivo 2=Negativo
Alcoholismo	Consumo de sustancias alcohólicas mayor de 2 onzas por día	Cualitativa	Nominal simple dicotómica	1=Positivo 2=Negativo
Comorbilidad	Condiciones patológicas agregadas a su padecimiento principal.	Cualitativa	Nominal Ampliada	1=HAS 2=DM 3=Obesidad mórbida 4=Otras 5=Ninguna 6=Mas de dos comorbilidades
Tamaño del tumor	Dimensiones de la tumoración	Cuantitativa	Números enteros	1=Menor a 2 cm 2=Mayor a 2 cm
Margen de resección	Se considerara margen negativo como mínimo 1 mm de distancia y positivo a menos de 1 mm de distancia	Cualitativa	Nominal Ampliada	1=Positivo 2=Negativo
Localización anatómica del hígado	Situación anatómica en donde se localiza el tumor metastásico	Cualitativa	Nominal Ampliada	1=Lóbulo derecho 2=Lóbulo izquierdo 3=Ambos lóbulos
Complicaciones	Evento adverso secundario al procedimiento quirúrgico: Hemorragia Infecciones Abscesos	Cualitativa	Nominal Ampliada	1=Presente 2=Ausente
Tiempo de presentación de complicaciones posquirúrgicas	Tiempo transcurrido desde la cirugía hasta su presentación	Cualitativa	Nominal Ampliada	Medido en días
Sobrevida Global	Tiempo transcurrido desde que un individuo contrae una enfermedad hasta que fallece	Cuantitativa	Números enteros	Expresada en años
Sangrado transoperatorio	Perdida de volumen sanguíneo a través del área quirúrgica.	Cuantitativa	Números enteros	Expresada en mililitros
Tiempo de cirugía	Tiempo transcurrido desde el inicio hasta el final del procedimiento quirúrgico	Cuantitativa	Números enteros	Expresado en minutos

### **7.8. Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información**

Se realizara un estudio de Cohorte Retrolectiva. Se reclutaran a los pacientes del registro de pacientes del servicio de oncología quirúrgica y se seleccionarán los expedientes clínicos de pacientes que reúnan los criterios de selección.

Se registraran las siguientes variables: Edad, género, tabaquismo, alcoholismo, comorbilidad, tamaño del tumor, margen de resección, localización anatómica en el hígado, complicaciones, sobrevida global, tiempo de presentación de complicaciones postoperatorias, sangrado transoperatorio y tiempo de cirugía.

### **7.9. Definición del plan de procesamiento y presentación de la información**

Utilizaremos el programa estadístico SPSS v.22.0 para Windows. Para el análisis descriptivo utilizaremos estadística descriptiva: media, mediana, desviación estándar. Para determinar la sobrevida global y para el objetivo secundario en donde se compararan las variables de pacientes sometidos a metastasectomía con pacientes no sometidos a este procedimiento (Controles históricos) utilizaremos U de Man Whitney para variables cuantitativas de acuerdo al comportamiento de la información. Consideraremos significancia estadística con un valor de p menor de 0.05.

## **8. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El estudio se ajustará a los lineamientos establecidos por la secretaría de Salud y por el CMN 20 de Noviembre en materia de investigación clínica. Considerando que se trata de un estudio descriptivo analítico retrolectivo en el cual únicamente se obtendrá la información del expediente clínico no se requiere carta de consentimiento informado.

## **9. RECURSOS MATERIALES**

Expedientes clínicos

Computadoras con sistema SIAH

Lápiz, Bolígrafo, Papel ,impresoras

## **10. RECURSOS FINANCIEROS**

No requiere recursos financieros adicionales a la atención del derechohabiente.



## 11. RESULTADOS

Dado que en un principio debemos de asegurarnos de la normalidad de las variables de interés, se realiza la comprobación en dichas variables empleando la Prueba estadística de Shapiro Wilk.

Variable	Shapiro-wilk Valor de "p"
Edad	.024
Sexo	.000
Alcoholismo	.000
Tabaquismo	.000
Comorbilidad	.003
Tamaño del tumor	.000
Margen de resección	.000
Localización anatómica del hígado	.000
Complicaciones	.000
Tiempo de presentación de complicaciones posquirúrgicas	.055
Sobrevida global	.001
Sangrado transoperatorio	.013
Tiempo de cirugía	.103

**Tabla I.** La tabla muestra que en las variables Edad, Sexo, Alcoholismo, Tabaquismo, Comorbilidad, Tamaño del tumor, Margen de resección, Localización anatómica del hígado y Complicaciones, la distribución fue no normal. Mientras que en las variables Tiempo de presentación de complicaciones posquirúrgicas y Tiempo de cirugía, la distribución fue normal.

El tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma, observado en el 100% de los pacientes.

Fueron 20 los pacientes sometidos a cirugía con edad media de 59.5 años y una desviación estándar de 8.68.

El 30% de los pacientes correspondieron al sexo femenino mientras que el 70% correspondieron al sexo masculino.

En cuanto al tabaquismo, se observó positivo en el 70% y negativo en el 30%.

Con respecto a la comorbilidad se encontraron los siguientes resultados:

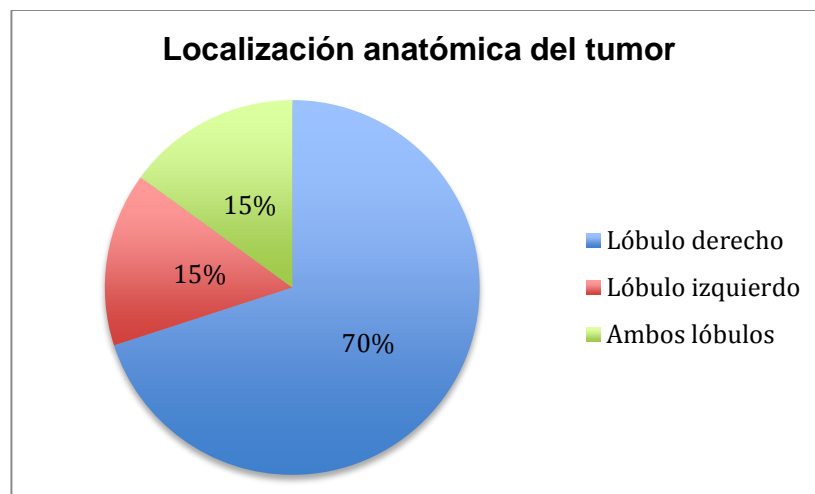
COMORBILIDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
HAS	7	35
DM2	4	20
OBESIDAD MÓRBIDA	3	15
OTRAS	0	0
NINGUNA	4	20
MÁS DE DOS COMORBILIDADES	2	10

**Tabla II.** Muestra la comorbilidad asociada.

El tamaño tumoral en el 35% de los pacientes fue menor a dos centímetros, mientras que en el 65% fue mayor a 2 centímetros.

El margen de resección tumoral fue negativo en el 95% de los pacientes y en el restante 5% fue positivo.

A continuación se muestra el porcentaje de la localización tumoral.



**Figura I.** Localización tumoral.

Las complicaciones se vieron presentes en el 22% de los pacientes y la media en el tiempo de aparición de estas complicaciones fue de 7.6 días con una desviación estandar de 1.7.

El sangrado transoperatorio estimado tuvo un rango de 500-2000 mililitros, con una media de 961.5 mililitros, y una desviación estandar de 435.4.

El tiempo quirúrgico promedio fue de 240 minutos, desviación estandar de 51.0

La media de la sobrevida global en estos pacientes fue de 3.23 años y una desviación estándar de 1.55.

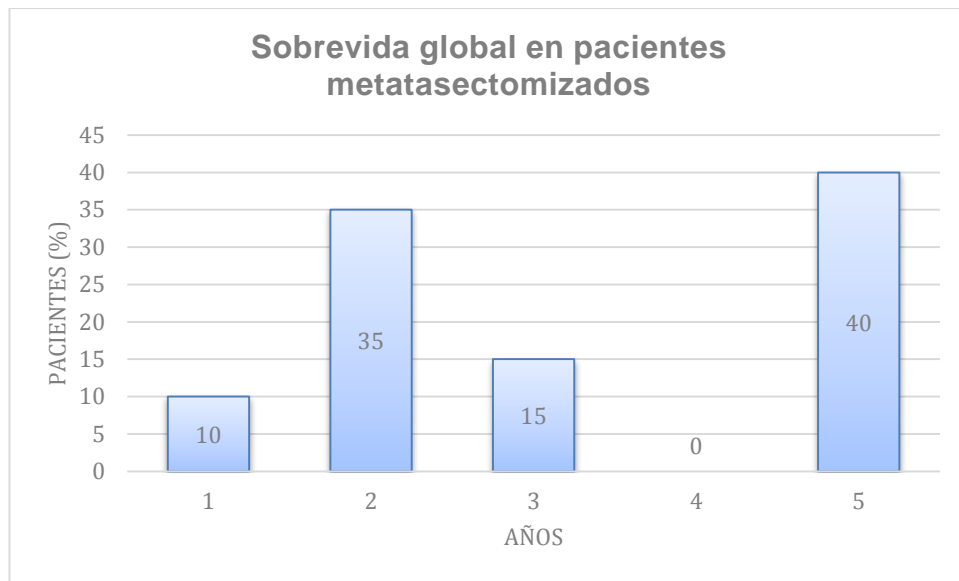
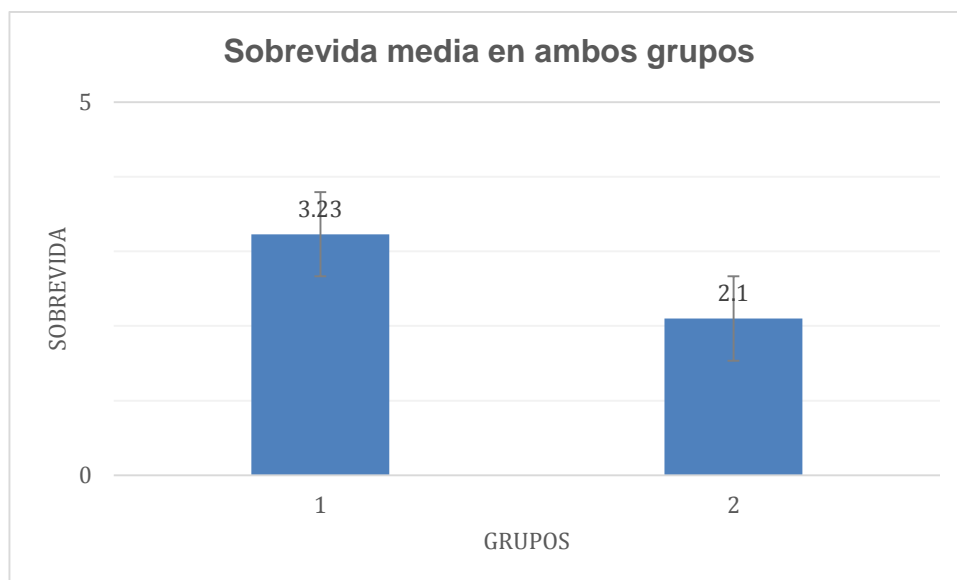


Figura II. Sobrevida global.

Comparación de la sobrevida global en pacientes sometidos a metastasectomía hepática vs pacientes no sometidos a metastasectomía hepática.



**Figura III.** Se observa la media y desviación estándar de la sobrevida global de los pacientes sometidos a metastasectomía hepática contra los pacientes no sometidos a metastasectomía hepática.

	SOBREVIDA GRUPO
U de Mann-Whitney	112.500
Sig. asintótica (bilateral)	.014

a. Variable de agrupación: GRUPO

**Tabla III.** Se obtuvo un valor "p" de .014, lo que muestra que si existen diferencias significativas entre ambos grupos.

Comparación: U de Mann Whitney

La tasa de recidiva fue del 60-70%

Todos los pacientes intervenidos quirúrgicamente recibieron quimioterapia adyuvante con alguno de los siguientes esquemas:

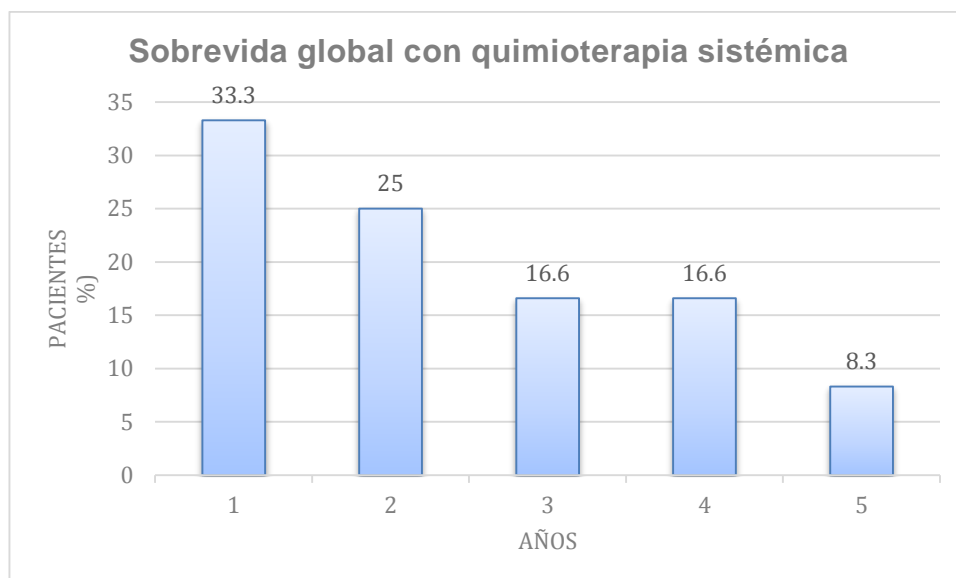
FOLFOX+ BEVACIZUMAB, FOLFOX, CAPOX, XELOX+ BEVACIZUMAB y XELOX.

De los 20 pacientes que no fueron intervenidos quirúrgicamente, fueron tratados con quimioembolización, ablación por radiofrecuencia y tratamiento sistémico por quimioterapia.

Tratamiento	Frecuencia	Porcentaje (%)
Quimioterapia	12	60
Ablación por radiofrecuencia	6	30
Quimioembolización	2	10

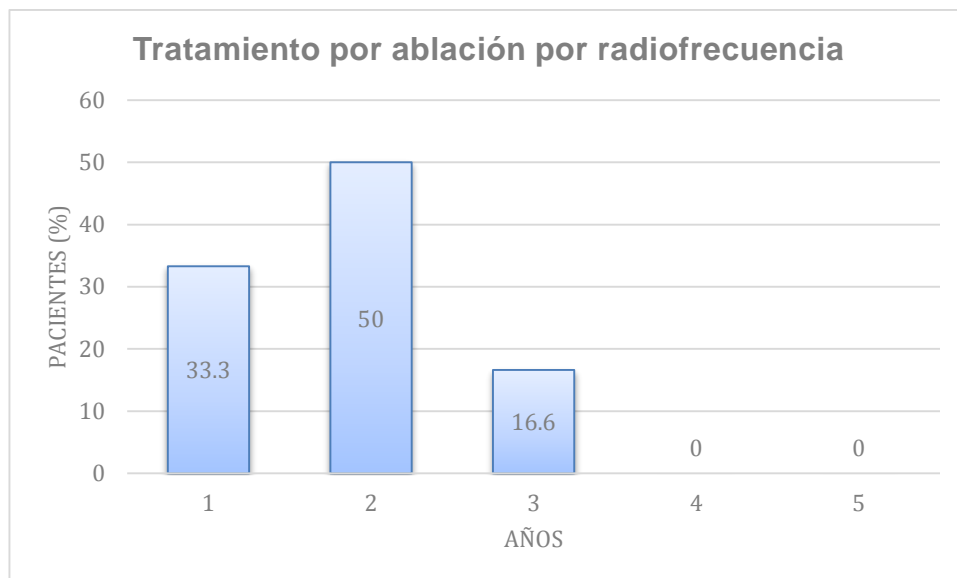
**Tabla IV.** Distribución de pacientes de acuerdo al tratamiento recibido.

De los pacientes que recibieron quimioterapia, solo el 8.3% tuvo una sobrevida a 5 años.



**Figura IV.** Sobrevida global en pacientes no operados.

De los pacientes que recibieron Ablación por radiofrecuencia, tuvo una supervivencia media de 30 meses.



**Figura V.** Sobrevida global con ablación por radiofrecuencia en pacientes no operados.

De los pacientes que recibieron quimioembolización, se observó una supervivencia global a 10 meses en ambos pacientes.

Los factores relacionados con la morbi-mortalidad se observó en los pacientes con una o más comorbilidades (HAS, DM2, Obesidad mórbida)

## 12. DISCUSIÓN

En el presente estudio encontramos similitudes resultados con la literatura universal, la variedad histológica mas frecuente fue el adenocarcinoma, y de acuerdo al analisis estadístico de las variables en cuanto ala efectividad de las metastasectomias hepáticas en el servicio de oncologia del centro médico nacional 20 de noviembre del ISSSTE se observaron resultados positivos y con valor estadístico significativo.

### 13. CONCLUSIONES

En el presente estudio encontramos una diferencia significativa entre los pacientes sometidos a cirugía (metastasectomía hepática) en comparación con los pacientes que no fueron intervenidos quirúrgicamente. Así como una sobrevida global del 40% en el grupo quirúrgico versus el 8.3% observado en el grupo de paciente no quirúrgicos, lo cual se asemeja a los resultados encontrados en la literatura mundial. Sin embargo consideramos que se deben continuar con estudios prospectivos para mantener información estadística la cual impacta y ayuda a conocer fortalezas y debilidades respecto al procedimiento de metastasectomias hepáticas en el centro médico nacional 20 de noviembre del ISSSTE.



## 14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM, et al. cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No 10. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010. <http://globocan.iarc.fr>.
- 2 Siegel R, DeSantis C, Virgo K. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62:220–41.
- 3 Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 2009;59:366–78.
- 4 Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Trends in colorectal cancer incidence rates in the United States by tumor location and stage, 1992–2008. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:411–416.
- 5 Dirección General de Epidemiología . Base de datos del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2003 (RHNM). Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE). [México]: Secretaría de Salud.
- 6 Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1996;334:82.
- 7 DeVita, Vincent T, Lawrence, Theodore S, Rosenberg, Steven A, et al. Title: DeVita. Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. 9th Edition 2011; Lippincott Williams & Wilkins.
- 8 Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1998;323:1664.
- 9 Alberts DS, Martinez ME, Roe DJ. Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. Phoenix Colon Cancer Prevention Physicians Network. *N Engl J Med* 2000;342:1156.
- 10 Potter JD. Colorectal cancer: molecules and populations. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:916-32.
- 11 Rosenberg L, Louik C, Shapiro S. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and reduced risk of large bowel carcinoma. *Cancer* 1998;82:2326.
- 12 Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991;325:1593.
- 13 Powell SM, Petersen GM, Krush AJ. Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993;329:1982.
- 14 Marra G, Boland CR. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes, and historical perspectives. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1114.
- 15 Sonnenberg A, Genta RM. *Helicobacter pylori* is a risk factor for colonic neoplasms. *Am J Gastroenterol* 2013;108:208–15.
- 16 Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res* 2012;22:292–98.

- 17 Disario JA, Burt RW, Kendrick ML. Colorectal cancers of rare histologic types compared with adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 1994;37:1277-1282.
- 18 Sadanandam A, Lyssiotis CA, Homicsko K. A colorectal cancer classification system that associates cellular phenotype and responses to therapy. *Nat Med* 2013;19:619–25.
- 19 Fearon ER. Molecular genetics of colorectal cancer. *Annu Rev Pathol* 2011;6:479–507.
- 20 Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instability in colorectal cancers. *Nature* 1997;386:623–27.
- 21 Herman JG, Umar A, Polyak K. Incidence and functional consequences of hMLH1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:6870–75.
- 22 Amado RG, Wolf M, Peeters M. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1626–34.
- 23 Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5705–12.
- 24 De Sousa E Melo F, Wang X, Jansen M. Poor-prognosis colon cancer is defined by a molecularly distinct subtype and develops from serrated precursor lesions. *Nat Med* 2013;19:614–18.
- 25 Hernán CF, Ramon CB. *Tratado de oncología. Tomo I. 2009 P. Permanyer Mallorca, 310 - 08037 Barcelona.*
- 26 Park SH, Lee JH, Lee SS. CT colonography for detection and characterisation of synchronous proximal colonic lesions in patients with stenosing colorectal cancer. *Gut* 2012;61:1716–22.
- 27 Puli SR, Bechtold ML, Reddy JB, Choudhary A, Antillon MR, Brugge WR, et al. How good is endoscopic ultrasound in differentiating various T stages of rectal cancer? Meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol* 2009;16:254–65.
- 28 Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2212–23.
- 29 Leufkens AM, van den Bosch MA, van Leeuwen MS, Siersema PD. Diagnostic accuracy of computed tomography for colon cancer staging: a systematic review. *Scand J Gastroenterol* 2011;46: 887–94.
- 30 Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 2010;257:674–84.

- 31 Ruers TJ, Wiering B, van der Sijp JR. Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with (18) F-FDG PET: a randomized study. *J Nucl Med* 2009;50:1036–41.
- 32 Edge SB, Byrd DR, Comptom CC, et al. colon and rectum eds: American Joint Committee on cancer. *AJCC Cancer Staging manual* 7 th ed. Nueva York: Springer; 2010;143-164.
- 33 Fazio VW, Tjandra JJ. Primary therapy of carcinoma of the large bowel. *WorldJ Surg* 15:568-572.
- 34 MacDermid E, Hooton G, MacDonald M. Improving patient survival with the colorectal cancer multi-disciplinary team. *Colorectal Dis* 2009;11:291–9.
- 35 Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1:1479–82.
- 36 Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008;26:303–12.
- 37 Caricato M, Borzomati D, Ausania F, Valeri S, Rosignoli A, Coppola R, et al. Prognostic factors after surgery for locally recurrent rectal cancer: an overview. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:126–32.
- 38 West NP, Hohenberger W, Weber K, Perrakis A, Finan PJ, Quirke P, et al. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol* 2010;28:272–78.
- 39 Trastulli S, Cirocchi R, Listorti C. Laparoscopic vs open resection for rectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Colorectal Dis* 2012;14:277–96.
- 40 van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID. And the Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011;12:575–82.
- 41 Sauer R, Liersch T, Merkel S. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012;30:1926–33.
- 42 Frasson M, Garcia-Granero E, Roda D. Preoperative chemoradiation may not always be needed for patients with T3 and T2N+ rectal cancer. *Cancer* 2011;117:3118–25.
- 43 Hofheinz RD, Wenz F, Post S. Chemoradiotherapy with capecitabine versus 5-fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:579–88.
- 44 Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ. Pooled analysis of 5-fluorouracil based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004;22:1797–806.

- 45 Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J. Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. *Ann Oncol* 2012;23:1190–97.
- 46 André T, Boni C, Navarro M. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3109–16.
- 47 Yothers G, O’Connell MJ, Allegra CJ. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 2011;29:3768–74.
- 48 Haller DG, Tabernero J, Maroun J. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1465–71.
- 49 Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S. Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer; safety results of a randomized, phase III trial. *Ann Oncol* 14:1735-1743.
- 50 Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ. Prognostic factors in colorectal cancer. College Of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979-994.
- 51 Arnold D, Seufferlein T. Targeted treatments in colorectal cancer: state of the art and future perspectives. *Gut* 2010;59:838–58.
- 52 de Jong MC, Pulitano C, Ribero D. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg* 2009;250:440–48.
- 53 Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault PF, Sauvanet A, Farges O, et al. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000;191(1):38–46.
- 54 Andres A, Toso C, Moldovan B, et al. Complications of elective liver resections in a center with low mortality: a simple score to predict morbidity. *Arch Surg* 2011;146(11):1246–1252.
- 55 Holdhoff M, Schmidt K, Diehl F. Detection of tumor DNA at the margins of colorectal cancer liver metastasis. *Clin Cancer Res* 2011;17(11):3551–3557.
- 56 Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(1):38–47.