



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA "

**CARACTERIZACIÓN Y DIFERENCIAS ENTRE CÁNCER DE COLON DERECHO E IZQUIERDO  
EN PACIENTES MEXICANOS, EXPERIENCIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA (COLOPROCTOLOGÍA)

PRESENTA

DRA. CARMEN IRENE MAZARIEGOS BARNEOND

TUTOR DE TESIS

DR. JUAN ANTONIO VILLANUEVA HERRERO  
DR. BILLY JIMÉNEZ BOBADILLA  
SERVICIO DE COLOPROCTOLOGÍA

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2019



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

|   |    |
|---|----|
| TÍTULO  | 3  |
| MARCO TEÓRICO   | 4  |
| 1. INTRODUCCIÓN   | 4  |
| 1.1 Diferencias embriológicas, fisiológicas y bioquímicas entre el colon derecho e izquierdo. | 4  |
| 1.2 Pronóstico  | 5  |
| 1.3 Biología  | 6  |
| 1.4 Epidemiología   | 7  |
| 1.5 Factores ambientales  | 8  |
| 1.6 Enfermedad metastásica  | 8  |
| 1.7 Diferencias moleculares   | 9  |
| 1.8 Lateralidad en la enfermedad en etapa I-III   | 10 |
| 1.9 Tratamiento quirúrgico  | 10 |
| 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA   | 11 |
| 3. JUSTIFICACIÓN  | 11 |
| 4. OBJETIVOS  | 12 |
| 4.1 Objetivo Principal  | 12 |
| 4.2 Objetivos específicos   | 12 |
| 5. METODOLOGÍA  | 13 |
| 5.1 Tipo y diseño del estudio   | 13 |
| 5.2 Área de investigación   | 13 |
| 5.3 Población y tamaño de muestra   | 13 |
| 5.4 Delimitación temporal   | 13 |
| 5.5 Criterios de inclusión  | 13 |
| 5.6 Criterios de exclusión  | 13 |
| 5.7 Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas                                 | 14 |
| 5.8 Procedimiento   | 16 |
| 5.9 Análisis estadístico  | 17 |
| 5.10 Aspectos éticos y de bioseguridad  | 17 |
| 6. RESULTADOS   | 18 |
| 7. DISCUSIÓN  | 20 |
| 8. CONCLUSIÓN   | 23 |
| 9. BIBLIOGRAFÍA   | 24 |

CARACTERIZACIÓN Y DIFERENCIAS ENTRE CÁNCER DE COLON DERECHO E IZQUIERDO EN  
PACIENTES MEXICANOS, EXPERIENCIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

**SERVICIO:** COLOPROCTOLOGIA

**INVESTIGADORES:**

1) AUTOR: Dra. Carmen Irene Mazariegos Barneond.

Cargo Hospitalario: Residente de Coloproctología del Hospital General de México.

2) COAUTORES: Dr. Juan Antonio Villanueva Herrero\*, Dr. Billy  
Jiménez Bobadilla. \*\*

Cargo Hospitalario: \* Médico Adscrito al servicio de Coloproctología.

Profesor adjunto de la especialidad de coloproctología Hospital  
General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

\*\* Jefe de servicio de Coloproctología del Hospital General de  
México “Dr. Eduardo Liceaga”. Profesor titular de la especialidad de  
coloproctología.

## **MARCO TEÓRICO**

### **1. INTRODUCCIÓN**

El cáncer colorrectal ocupa el tercer lugar en incidencia por sexo en la población mexicana y el cuarto lugar de cáncer en ambos sexos tanto a nivel mundial como nacional,<sup>1</sup> por lo que constituye un importante problema de salud. Aunque el manejo del cáncer de colon no se realiza de acuerdo al sitio, tiene diferentes características clínicas y biológicas dependiendo de si es del lado derecho o izquierdo.<sup>2</sup>

Hasta 80% del cáncer de colon se da en el colon sigmoides.<sup>3</sup> Los cánceres localizados en la porción distal del colon transversal, y en el colon descendente son menos frecuentes y se definen como cánceres del ángulo esplénico.<sup>3</sup>

Aunque no existe una definición consistente del sitio de referencia para delimitar el cáncer de colon derecho, del izquierdo,<sup>2</sup> se utiliza como punto de corte el ángulo esplénico. Esto se debe principalmente al diferente origen embriológico del colon que inicia en este punto (intestino medio-posterior), confirmado por la irrigación que también es diferente (mesentérica superior-inferior).

La división del cáncer de colon en dos localizaciones es un proceso de simplificación, sin embargo se ha observado que existe un comportamiento biológico diferente dependiendo de la localización.<sup>2</sup>

#### **1.1 Diferencias embriológicas, fisiológicas y bioquímicas entre el colon derecho e izquierdo**

Existen múltiples diferencias entre el colon derecho e izquierdo que pueden predisponer las diferencias en el desarrollo de los tumores por ubicación, entre ellas el origen embriológico e irrigación. El colon proximal se origina del intestino medio y es irrigado por la arteria mesentérica superior, el colon distal se origina del intestino posterior y es irrigado por la arteria mesentérica inferior. La red capilar que rodea el intestino proximal se compone de múltiples capas, mientras que en el colon distal solo

tiene una capa, relacionado posiblemente con la mayor capacidad de absorción y transporte de electrolitos del colon derecho.<sup>4,5</sup> Los antígenos de grupo sanguíneo A, B, H, y Leb, se expresan en todo el colon fetal pero en el adulto se encuentran únicamente, en la mucosa del colon proximal.<sup>6,7</sup> También se han observado diferencias en la expresión de glucoconjugados entre la mucosa del colon derecho e izquierdo.<sup>8</sup> La mucosa rectal expresa mucina ácida, mientras que el colon derecho expresa mucina neutra.<sup>9</sup> La longitud de las criptas es mayor en el colon izquierdo.<sup>10</sup> Algunos estudios sugieren la existencia de un gradiente proliferativo normal de proximal a distal en el colon.<sup>11</sup> El índice apoptótico es más bajo en el colon derecho, probablemente por la menor expresión del homólogo pro-apoptótico Bcl-2.<sup>12</sup>

Las reacciones de fermentación que llevan a la producción de ácidos grasos de cadena corta son 8 veces más altas en el colon proximal.<sup>13</sup> Varias enzimas hidrolíticas y reductoras bacterianas relacionadas con la producción de metabolitos mutagénicos muestran diferencias regionales en concentración dentro del colon.<sup>14</sup> Los niveles de O6 metildeoxiguanosina un promutágeno que marca la exposición a compuestos N-nitrosos, se encuentran más elevados en el colon izquierdo.<sup>15</sup> Independiente de esto, existe evidencia que la carga mutacional es similar en ambos lados del colon.<sup>16</sup> Existen diferencias regionales marcadas, en el metabolismo de los ácidos biliares entre el colon derecho e izquierdo,<sup>17</sup> la expresión de varias isoformas del citocromo P-450,<sup>18</sup> la actividad de la descarboxilasa y la expresión de las isoformas del intercambiador de Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>.<sup>19,20,21</sup> Se ha demostrado un incremento en la metilación del gen receptor de estrógenos del colon derecho al izquierdo.<sup>22</sup> Se ha sugerido en algunos estudios que el silencio transcripcional asociado del gen receptor de estrógenos puede constituir un evento temprano predisponente para el cáncer colorrectal.<sup>22</sup>

## **1.2 Pronóstico**

La localización primaria del tumor tiene importancia en cuanto a pronóstico y esto se relaciona con la respuesta al tratamiento dirigido en pacientes con cáncer metastásico.<sup>4</sup>

En varios ensayos se encontró que el cáncer de colon derecho está asociado a un peor pronóstico en comparación con el cáncer del colon izquierdo, que además demostró beneficiarse de la adición del tratamiento dirigido hacia el receptor del factor de crecimiento anti-epidérmico, sobre la quimioterapia estándar, con una mayor sobrevida en quienes presentaban el gen k-ras salvaje (wild type).<sup>4</sup>

Dentro de los ensayos que demostraron lo anterior se encuentra el estudio randomizado fase 3 Cetuximab combinado con Irinotecan como terapia de primera línea para el cáncer colorrectal metastásico (CRYSTAL), y el estudio Folfiri + Cetuximab versus Folfiri+Bevacizumab como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer colorrectal metastásico (FIRE-3). En el primero se demostró que la adición del anticuerpo monoclonal Cetuximab al esquema de Fluorouracilo, leucovorin e irinotecan (FOLFIRI), obtenía un aumento en la sobrevida y sobrevida libre de progresión, en los pacientes con k-ras salvaje con cáncer colorrectal metastásico. En el segundo, un estudio randomizado fase 3, se demostró una mayor sobrevida en los pacientes tratados con Cetuximab.<sup>5</sup>

### **1.3 Biología**

El cáncer colorrectal es una enfermedad heterogénea. Los tumores del lado derecho son diferentes a los del lado izquierdo tanto clínica como molecularmente, aunado a las diferencias embriológicas mencionadas, se puede observar una expresión genética única.<sup>5</sup>

Los tumores del lado derecho presentan peor pronóstico, inestabilidad microsatelital, mutación del BRAF, hipermutación, desarrollo a través de la vía serrada, variante histológica mucinosa. Mientras que los del lado izquierdo poseen perfiles genéticos con fenotipo sensitivo a los inhibidores del factor de crecimiento epidérmico. Estas diferencias se traducen en un comportamiento clínico diferente, en el cual los tumores del lado derecho presentan peor pronóstico.<sup>5</sup>

En cuanto a expresión genética existen cuatro subtipos moleculares; compuestos por mutación de BRAF, alta inestabilidad microsatelital y fenotipo metilador en isla. Aunque las características genotípicas de mutación del KRAS Y BRAF no definen

específicamente ningún subtipo. Los tumores del lado derecho son predominantemente del subtipo 1 y 3 aunque la mayor expresión del subtipo 4 es en tumores del lado derecho.<sup>2</sup>

El subtipo 4 es el de menor sobrevida y sobrevida libre de recurrencia. Respecto a recidiva el subtipo 1 presenta la menor sobrevida, seguido por el subtipo 2.<sup>2</sup>

Además de la respuesta al tratamiento, también existen diferencias en cuanto a mortalidad relacionadas a la localización del tumor. Se ha observado entre 4-12% de mayor mortalidad en cáncer de colon del lado derecho.<sup>6</sup>

Respecto a sobrevida en el estudio de la ASCO (“American Society of Clinical Oncology”), el estudio más grande respecto a localización del cáncer colorrectal, demuestra que los pacientes que presentan localización izquierda presentan sobrevida significativamente mayor que los de localización derecha.<sup>7</sup> Se determinó que la localización puede sugerir una mejor selección del tratamiento y que incluso en los pacientes con mutación del K-RAS se veía mayor sobrevida en la localización izquierda.<sup>7</sup>

Debido a las diferencias epidemiológicas y moleculares, se ha sugerido que los cánceres del lado derecho e izquierdo constituyen entidades diferentes. Sin embargo hasta la fecha no se han encontrado repercusiones en cuanto al tratamiento y la detección.<sup>8</sup>

#### **1.4 Epidemiología**

En las poblaciones con una alta incidencia de cáncer de colon se observa una tendencia hacia la localización izquierda, mientras que en las poblaciones de baja incidencia localización derecha. En cuanto a sexo y edad se ha observado un predominio del sexo femenino en el cáncer de colon derecho,<sup>23</sup> masculino en el izquierdo,<sup>24</sup> edad decreciente de mayor en el lado derecho a menor en el izquierdo,<sup>9</sup> mayor riesgo de oclusión, mayor frecuencia de tipo histológico mucinoso o de células en anillo de sello, en el lado izquierdo.<sup>25</sup> Cuando las poblaciones migran de un lugar de baja incidencia a uno de



alta incidencia se observa un cambio en el patrón de localización, lo que sugiere que existen dos mecanismos diferentes de cáncer colorrectal uno para cada localización.<sup>26</sup>

### **1.5 Factores Ambientales**

Aunque la mayoría de estudios que estudian las características del cáncer de colon no reportan la localización existen algunos estudios que reportan la asociación de ciertos factores a la localización del cáncer como por ejemplo; el riesgo asociado al tipo de dieta tiende a ser mayor para el cáncer distal en hombres y proximal en mujeres. El consumo elevado de grasas se asocia a tumores proximales, el de carbohidratos en hombres a tumores izquierdos y derechos en mujeres, mientras que el consumo elevado de proteínas a tumores distales, una dieta rica en calcio a tumores distales, suplementos vitamínicos con folatos a proximales.<sup>27</sup>

### **1.6 Enfermedad Metastásica**

Es conocido que los pacientes con tumores que se originan en el colon derecho tienen un pronóstico significativamente peor que aquellos con tumores que se originan en el colon izquierdo. Esta diferencia ha sido estudiada más ampliamente en el contexto de pacientes con enfermedad metastásica que se encuentran recibiendo tratamiento sistémico.<sup>28,29</sup> Más recientemente, se ha visto que la localización del tumor primario ha sido factor pronóstico en pacientes con enfermedad localizada que fueron operados y recibieron terapia adyuvante, así como en pacientes con metástasis regional que se encuentran recibiendo terapia con intento curativo con resección de metástasis hepáticas.<sup>30</sup>

Las metástasis peritoneales son otra forma de metástasis regional del cáncer de colon. Aunque mucho menos frecuente que las metástasis hepáticas, las metástasis peritoneales se asocian con un pronóstico particularmente pobre en comparación con otros sitios de metástasis, y como tal se ha ganado su propia designación como enfermedad M1c.<sup>31</sup> La cirugía citorreductora con o sin quimioterapia intraperitoneal

hipertérmica ofrece la mejor oportunidad de sobrevida a largo plazo para los pacientes con enfermedad metastásica, sin embargo estas operaciones se asocian con una morbilidad considerable. El impacto de la localización primaria del tumor en el pronóstico de los pacientes con cáncer de colon y metástasis peritoneal tratados con cirugía citorreductora/ quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, aún se desconoce.<sup>32</sup>

### **1.7 Diferencias Moleculares**

En los últimos años, se han realizado varias investigaciones que analizan las diferencias moleculares dentro del mismo colon, enfoque que ha culminado en el reporte del proyecto; Atlas del Genoma del Cancer (“Cancer Genome Atlas Project”).<sup>32</sup> Más allá de esto, existe un interés renovado en los marcadores clínicos como predictores del comportamiento del cáncer. El lado del colon en el que se origina el cáncer es un ejemplo de esto. Existen varias diferencias moleculares que dependen del sitio de origen del tumor primario, la mayoría provienen de un análisis reciente de la inestabilidad de KRAS, BRAF y microsatelital, mencionado anteriormente, en donde se demostró que los tumores de colon derecho se asocian más frecuentemente con inestabilidad microsatelital, diploidia, expresión del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) mutaciones de BRAF y posibles mutaciones de KRAS, y los tumores del lado izquierdo se asocian más a inestabilidad cromosómica, mutación del p53, expresión del COX2 y aneuploidia. Todos estos factores pueden contribuir a la diferencia observada en el pronóstico de los pacientes, con información que demuestra una sobrevida menor para los pacientes con tumores de colon derecho. Por lo que se ha propuesto un claro valor pronóstico de lateralidad del tumor primario.<sup>33</sup>

Los avances en el diagnóstico y la cura del cáncer de colon, se han enriquecido por los predictores moleculares de respuesta (estatus de mutación de RAS y BRAF) a los agentes anti-EGFR en enfermedad avanzada. Los cánceres de colon que presentan estas mutaciones se asocian con un peor pronóstico en etapas tempranas y avanzadas.<sup>34</sup>

### **1.8 Lateralidad en la enfermedad en etapa I-III**

La localización del tumor ha sido evaluada en etapas tempranas del cáncer de colon para determinar los roles pronósticos y predictivos en la respuesta a la quimioterapia adyuvante. En diversos estudios retrospectivos con pacientes en estadio I-III se ha observado que no existe diferencia en la sobrevida comparando tumores de colon derecho e izquierdo. El mismo resultado se ha confirmado cuando se ha realizado el análisis limitado a la enfermedad en estadio III. Aunque el rol pronóstico y predictivo de la lateralidad del tumor primario en el cáncer de colon avanzado es ampliamente reconocido, lo mismo puede no ser verdadero en el caso de la enfermedad localizada.<sup>35</sup>

### **1.9 Tratamiento Quirúrgico**

Las resecciones colónicas son reconocidas como procedimientos con menor nivel de dificultad. Sin embargo debido a las diferencias anatómicas y fisiológicas se puede esperar que el sitio de la resección colónica pueda tener influencia en el resultado perioperatorio.<sup>36</sup> Se ha encontrado que las colectomías derechas tienen una incidencia significativamente menor de complicaciones intraoperatorias (0.3 versus 1.3%) y una mayor morbilidad posoperatoria (28.4 versus 26.8%).<sup>37, 38</sup> En el estudio de Campana et al. Se demostró que la resección laparoscópica del colon derecho e izquierdo es igual de segura con bajas tasas de conversión y de complicaciones intra y pos operatorias. Sin embargo la colectomía derecha laparoscópica se asocia a un tiempo operatorio menor, mayor incidencia de íleo y estancia hospitalaria en comparación con la colectomía izquierda laparoscópica.<sup>37</sup>

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El cáncer de colon es una patología con alta morbilidad y mortalidad a nivel global al igual que en México, constituyendo esta un importante problema de salud para nuestra sociedad.

Se han encontrado diferencias significativas en el comportamiento molecular del cáncer de colon dependiendo de su localización. Factores exógenos y endógenos son responsables de este comportamiento dispar. La mayoría de información recopilada al respecto proviene de fuentes internacionales, en las cuales la población difiere grandemente con la nacional tanto en estilo de vida como en rasgos genéticos.

Hasta el momento no se tiene información de estudios nacionales con poblaciones amplias, que estudien estos factores y la mayoría de tratamientos de basan en regímenes establecidos para otro tipo de pacientes. Los cuales no toman en cuenta la lateralidad del tumor y las asociaciones de estos factores al comportamiento del cáncer.

Todo esto puede finalmente traer repercusiones a la respuesta frente al tratamiento como al pronóstico y sobrevida libre de enfermedad de los pacientes.

## **3. JUSTIFICACIÓN**

Debido a ser el Hospital General de México un centro de referencia importante de pacientes a nivel nacional, que además cuenta con una clínica de cáncer de colon y recto especializada dentro del servicio de Coloproctología. Se considera que se cuenta con un volumen de pacientes adecuado para determinar las características principales que diferencian el comportamiento del cáncer de colon por localización, y establecer de esta manera un precedente para futuras investigaciones a nivel nacional. Así como utilizar esta información para proporcionar un tratamiento específico con base a los resultados obtenidos, dirigido específicamente a nuestra población. Y establecer patrones de similitud o diferencia con otras poblaciones.

## **4. OBJETIVOS**

### 4.1 Objetivo Principal:

Caracterizar las principales diferencias de comportamiento entre cáncer de colon derecho e izquierdo en pacientes mexicanos, valorados dentro de la clínica de cáncer de colon y recto del servicio de Coloproctología del Hospital General de México

### 4.2 Objetivos Específicos:

1. Caracterizar a los pacientes que conforman la población atendida por cáncer de colon en cuanto a edad y género predominante.
2. Determinar la localización predominante del tumor.
3. Identificar la variante histológica más frecuente asociada a la localización del tumor primario.
4. Determinar los niveles de antígeno carcinoembrionario al momento del diagnóstico.
5. Definir el estadio clínico de presentación inicial de la enfermedad y la localización del tumor.
6. Determinar el tipo de cirugía realizado con mayor frecuencia.
7. Identificar las complicaciones presentadas posteriores a la cirugía.
8. Determinar la recurrencia del tumor.
9. Identificar el porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento oncológico. Y dentro de estos cuantos recibieron adyuvancia y cuantos neoadyuvancia.

## **5. METODOLOGÍA**

### **5.1 Tipo y diseño del estudio:**

Es un estudio de tipo observacional, longitudinal de prevalencia

### **5.2 Área de investigación:**

Clínica.

### **5.3 Población y tamaño de muestra:**

De 272 pacientes atendidos en la clínica de cáncer de colon y recto del Hospital General de México se incluyeron únicamente a 111 pacientes clasificados como cáncer de colon con localización en colon derecho y colon izquierdo.

### **5.4 Delimitación temporal:**

Se revisaron los Expedientes clínicos de 272 pacientes de la base de datos de la clínica de cáncer de colon y recto del Hospital General de México del período comprendido entre diciembre 2015 a diciembre 2016.

### **5.5 Criterios de inclusión:**

- Pacientes atendidos en la clínica de cáncer de colon y recto del Servicio de Coloproctología del Hospital General de México
- Pacientes con confirmación Histológica de cáncer de colon.
- Pacientes con cáncer de colon localizado en el colon derecho o izquierdo.

### **5.6 Criterios de exclusión:**

- Pacientes valorados en otros servicios.
- Pacientes con tumores sincrónicos de localización en ambos lados del colon.
- Tumores metastásicos con origen primario diferente al colon.

- Pacientes con cáncer de recto.
- Tumores metacrónicos.
- Tumores secundarios a síndromes polipoides de colon.

### 5.7 Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas

| Variable                      | Ti<br>p<br>o | Definición<br>operacional   | Escala de<br>medición    | Calificación   | Fuente               | Análisis<br>/control.     |
|-------------------------------|--------------|---|--------------------------|--|----------------------|---------------------------|
| <b>Edad</b>                   | I            | Número de años de vida del paciente                                     | Cuantitativa<br>continua | Tiempo (años)  | Expediente clínico   | Media                     |
| <b>Genero</b>                 | I            | Característica fenotípica y genotípica                                  | Cualitativa<br>nominal   | 1=femenino<br>2=masculino  | Expediente clínico   | Frecuencia,<br>porcentaje |
| <b>Localización del Tumor</b> | I            | Localización anatómica del tumor dentro del colon (derecho o izquierdo) | Cualitativa<br>nominal   | 1= colon derecho<br>2= colon izquierdo   | Expediente clínico   | Frecuencia,<br>porcentaje |
| <b>Variante Histológica</b>   | I            | Variedad Histológica a la cual pertenece el tumor.                      | Cualitativa<br>nominal   | 1= Adenocarcinoma bien diferenciado<br>2= Adenocarcinoma moderadamente diferenciado<br>3= Adenocarcinoma pobremente diferenciado<br>4= Adenocarcinoma con fenotipo | Reporte de Patología | Frecuencia,<br>porcentaje |

|                               |   |  |                     |   |                               |                        |
|-------------------------------|---|--|---------------------|---|-------------------------------|------------------------|
|                               |   |  |                     | intestinal<br>5=<br>Adenocarcino<br>ma con células<br>en anillo de<br>sello<br>6=<br>Adenocarcino<br>ma mucinoso  |                               |                        |
| <b>Tratamiento Oncológico</b> | I | Tipo de Tratamiento médico oncológico proporcionado al paciente previo, o posterior a la cirugía. Quimioterapia. | Cualitativa nominal | 1= Sin tratamiento<br>2= Neoadyuvancia<br>3= Adyuvancia   | Expediente clínico oncológica | Frecuencia, porcentaje |
| <b>Cirugía</b>                | I | Tipo de tratamiento quirúrgico que se proporcionó al paciente  | Cualitativa nominal | 1= No cirugía<br>2= Cirugía laparoscópica resección con anastomosis.<br>3= Cirugía laparoscópica resección con estoma.<br>4= Cirugía abierta resección con anastomosis.<br>5= Cirugía abierta resección con estoma.<br>6=Cirugía abierta estoma.<br>7=Cirugía laparoscópica estoma. | Expediente clínico            | Frecuencia, porcentaje |
| <b>Estadio clínico</b>        | I | Estadio en el cual se encuentra el paciente de   | Cualitativa nominal | 1=0<br>2=I<br>3=IIA   | Expediente clínico oncológico | Frecuencia, porcentaje |



|                                    |   |  |                     |   |                               |                        |
|------------------------------------|---|--|---------------------|---|-------------------------------|------------------------|
|                                    |   | acuerdo a la clasificación TNM del tumor.  |                     | 4=IIB<br>5=IIC<br>6=IIIA<br>7=IIIB<br>8=IIIC<br>9=IVA<br>10=IVB<br>11=IVC | a                             | e                      |
| <b>Antígeno Carcinoembrionario</b> | I | Valor del antígeno carcinoembrionario en el momento del diagnóstico.                                     | Cuantitativa        | Numero  | Expediente clínico            | Media                  |
| <b>Recurrencia</b>                 | I | Recidiva del tumor posterior al tratamiento inicial dentro del período de seguimiento que fue de un año. | Cualitativa nominal | 1= Si<br>2= No  | Expediente clínico oncológica | Frecuencia, porcentaje |
| <b>Complicaciones</b>              | I | Presencia de complicaciones posoperatorias a corto plazo.  | Cualitativa nominal | 1= Si<br>2= No  | Expediente clínico oncológica | Frecuencia, porcentaje |

## 5.8 Procedimiento

Se revisaron los Expedientes Clínicos de 272 pacientes de la base de datos de la clínica de cáncer de colon y recto del Hospital General de México del período comprendido entre diciembre 2015 a diciembre de 2016. Recopilando los datos demográficos de los pacientes así como la localización del tumor, estadio clínico, niveles de antígeno carcinoembrionario iniciales, tipo de tratamiento oncológico y cirugía efectuada, variante histopatológica del tumor, presencia de complicaciones en el posoperatorio inmediato, y recurrencia. Posteriormente se ingresan a la base de datos, los pacientes que cumplen con los criterios de inclusión.

### **5.9 Análisis Estadístico:**

Se introducen los datos en un base de Excel (versión 2016), la cual posteriormente es analizada por el sistema SPSS (IBM Corp. SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp).

### **5.10 Aspectos éticos y de bioseguridad**

Riesgo de la investigación: Mínimo.

No es necesario consentimiento informado por ser un estudio retrospectivo.

## 6. RESULTADOS:

De un total de 272 pacientes se analizaron los resultados de 111 que cumplieron con los criterios de inclusión de este estudio. La edad promedio fue de 57 años con un rango entre 26-87 años. Para los tumores de colon izquierdo el rango de edad fue de 29-84 y de colon derecho de 26-87.

En cuanto a la localización del tumor 54.1%(60) presentaron tumores en el colon derecho y el 45.9%(51) en colon izquierdo. 51.4% (57 pacientes) fueron del sexo femenino, dentro de estos 35 (61.40%) presentaron tumores de colon derecho y 22 (38.59%) tumores de colon izquierdo. 48.6% (54) pacientes eran del sexo masculino de estos 29 (53.70%) presentaban tumores de colon izquierdo y 46.29%(25) tumores de colon derecho.

La variante histológica más frecuente fue el adenocarcinoma moderadamente diferenciado 66 (59.5%) dentro de los cuales 35 (53.03%) fueron de localización en colon izquierdo y 31(46.96%) en colon derecho. El adenocarcinoma pobremente diferenciado se presentó en 16(14.4%), 4(25%) de localización izquierda y 12(75%) de localización derecha, el adenocarcinoma con células en anillo de sello constituyó el 1.8% con 1 paciente con tumor de localización derecha y uno izquierda. El adenocarcinoma con fenotipo intestinal 9 (8.1%), él 55.55%(5) de localización izquierda y 44.44%(4) de localización derecha. El adenocarcinoma bien diferenciado se presentó en 6.3%(7), 6(85.71%) en el lado izquierdo y 1(16.66%) en el lado derecho. Y finalmente el adenocarcinoma mucinoso se presentó en 11(9.90%) de los pacientes con localización izquierda en el 18.8%(2) y el 81.82%(9) de localización derecha.

Los niveles de antígeno carcinoembrionario presentaron media de 5.25 y rango de 0.67-22.20 ng/mL. En cuanto a rango por localización en los tumores de colon izquierdo los valores fueron de 0.67-22 ng/mL y en colon derecho de 0.74-22.20 ng/mL.

El estadio clínico predominante fue el IIIB 23.4%(26), 12(46.15%) de localización derecha y 14(53.84%) izquierda, seguido por el estadio IIB 18%(20), con 50%(10) para cada localización). El estadio IIIC 17.1%(19), 9(47.36%) de localización izquierda y 10(52.63%)

derecha. El estadio IIA y IVA ambos con 13.5%(15), 7(46.67%) de localización izquierda y 8(53.33%) derecha para el estadio IIA y 4(26.67%) de localización izquierda, 11(73.33%) derecha para el estadio IVA. El estadio IVB 5.4%(6), dividido en 2(33.33%) para la localización izquierda y 4(66.67%) para la derecha. El estadio IIC 4.5%(5), 1(20%) de localización izquierda y 4(80%) derecha. El estadio IVC 3.6%(4), 1(25%) izquierdo y 3(75%) derecho. Siendo el menos frecuente el estadio IIIA 0.9%(1) de localización derecha.

De los diferentes procedimientos quirúrgicos realizados (tipo de cirugía), el 65.8% (73) fue cirugía laparoscópica resección con anastomosis, 10.8%(12) cirugía abierta con estoma, 9.9%(11) cirugía abierta resección con estoma, 9.0%(10) cirugía laparoscópica resección con estoma, 2.7%(3) cirugía laparoscópica estoma, 0.9%(1) cirugía abierta resección con anastomosis A 1 paciente (0.9%) no se le realizó cirugía.

Respecto a las complicaciones secundarias a la cirugía, estas se presentaron en 6 pacientes (5.4%), de los cuales 5 (83.3%) presentaban tumores de colon izquierdo y 1 (16.66%) tumor de colon derecho.

La recurrencia fue de del 4.5% (5) en un período de seguimiento de 1 año, de estos el 80%(1) presentaban tumores de colon izquierdo y 20% (1) tumor de colon derecho, la recurrencia fue loco-regional en el caso de los tumores de colon izquierdo y a distancia en el caso del tumor de colon derecho (hepática).

El 80.2% (89) de los pacientes recibieron tratamiento oncológico de los cuales el 1.8%(2) fue neoadyuvancia y el 78.4%(adyuvancia).

## 7. DISCUSIÓN

De acuerdo a la Organización Mundial de la salud, el cáncer colorrectal es la tercera causa más frecuente de cáncer a nivel mundial, con altas tasas de mortalidad en los estadios más avanzados, en México presenta una incidencia de 11.4 y ocupa el cuarto lugar en frecuencia.

El cáncer colorrectal no constituye un tipo único de tumor y la patogenia depende de su localización anatómica, difiriendo entre el lado derecho e izquierdo del colon. Por esta razón las respuestas al tratamiento son totalmente diferentes.

La localización del tumor primario es un factor pronóstico importante en el cáncer colorrectal, tanto que en la actualidad es considerado un factor en la elección de terapias sistémicas y como método de estratificación en ensayos clínicos. Diversos estudios recientes han demostrado que el lado en el que se encuentra el tumor primario es pronóstico sobre todo en pacientes con metástasis localizadas a quienes se intenta realizar un intento de resección curativa.

Existen múltiples artículos en los cuales se expone la epidemiología de este tipo de cáncer en México sin embargo no existen publicaciones específicas respecto a la epidemiología por localización del tumor.

En otros estudios en los que se hace referencia a la epidemiología por localización del cáncer colorrectal en pacientes latinoamericanos, como el de Machicado y Zúñiga, et al.<sup>39</sup> Se menciona que la edad promedio es de 60.5 años, con predominio del género femenino, similar a lo observado en la valoración del cáncer colorrectal sin identificar la localización del tumor. Respecto a la localización del tumor encontraron un predominio derecho. En este estudio se encontró un predominio al igual que en la literatura de tumores de colon derecho por sobre el izquierdo. Respecto a la edad promedio los resultados fueron muy similares a lo observado con 57 años de media, sin embargo se decidió realizar una comparación entre los rangos de edad para las dos localizaciones de los tumores sin encontrar diferencias, en este aspecto. Mientras que en la literatura

mundial refieren predominio de tumores de colon derecho en edades más avanzadas y en más jóvenes tumores de colon izquierdo.

En cuanto al sexo de los pacientes se encontró un ligero predominio del sexo femenino, y por localización para el sexo femenino la mayoría de tumores fueron del colon derecho, mientras que para el sexo masculino predominaron los tumores de colon izquierdo, acorde con lo observado en otros estudios en pacientes no latinoamericanos.

De la variante histológica se sabe que los tumores de colon derecho son más frecuentemente adenocarcinomas derivados de adenomas con mayor presencia del tipo mucinoso, en este estudio se observó que la variante histológica más frecuente fue el adenocarcinoma moderadamente diferenciado presente en mayor porcentaje en el colon izquierdo. Los tumores de colon derecho presentaron con mayor frecuencia las variedades mucinosas, pobremente diferenciadas. En igual proporción con el colon izquierdo se observó la variante histológica con células en anillo de sello. Y en los tumores localizados en el colon izquierdo se observó predominio de las variantes de fenotipo intestinal y bien o moderadamente diferenciadas.

Sobre los valores de antígeno carcinoembrionario, usualmente son utilizados como valor de referencia en controles posteriores para identificar recidivas, en este estudio se realizó una comparación de los rangos observados por localización del tumor sin identificar un valor más alto o bajo que se asociara directamente a la localización. Los rangos para ambas localizaciones fueron casi idénticos.

Se sabe que los tumores de colon derecho tienen mejor pronóstico en estadios tempranos, mientras que los tumores de colon izquierdo en estadios tardíos. En este estudio se encontró que los estadios más avanzados IVA, IVC fueron de predominio izquierdo en su mayoría, mientras que los estadios tempranos tuvieron mayor presencia en el colon derecho. Esto se puede asociar a que debido a la mortalidad más elevada en estadios tardíos de cáncer de colon derecho es más frecuente que los pacientes que lleguen a recibir atención y diagnóstico oportuno se encuentren en estadios tempranos de la enfermedad.

Respecto a los procedimientos quirúrgicos realizados se eligió el tipo de procedimiento de manera independiente a la localización del tumor y más en relación a la progresión de la enfermedad, siendo predominante los procedimientos laparoscópicos con anastomosis en la primera cirugía.

De las complicaciones en este estudio se pudo observar que fueron más frecuentes en tumores de colon izquierdo, lo cual se puede asociar a que estos pacientes presentaban estadios más avanzados de la enfermedad al momento de la cirugía.

Podemos mencionar que las recidivas por localización son más frecuentes en la cavidad abdominal (peritoneales) en el cáncer de colon derecho y a distancia (hígado y pulmón) en el cáncer de colon izquierdo. Se encontró en este estudio mayor recurrencia en las localizaciones en colon izquierdo, nuevamente asociado probablemente a los estadios más avanzados en los que se encontraban los pacientes con cáncer en esta localización.

Se encontró que la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento oncológico, en los reportes de la literatura se ha observado que los tumores de colon izquierdo responden mejor a la quimioterapia y los de colon derecho a la inmunoterapia.

Finalmente dentro de las limitaciones que se encontraron en este estudio podemos mencionar el diseño retrospectivo, y la falta de análisis molecular en la mayoría de los casos, que hubiese podido ser otro patrón de comparación y caracterización de la población.

## **8. CONCLUSIÓN**

No hay mención en la literatura nacional sobre caracterización de la epidemiología de los tumores de colon respecto a su localización. Por lo cual este estudio provee importante información para diseñar en un futuro planes de prevención y tratamiento para la población de pacientes con cáncer de colon, basados en las características más predominantes de acuerdo a localización.

Sirve además este estudio como pauta para comparación con lo observado en otras poblaciones similares como las de Latinoamérica y los estudios más grandes de otras poblaciones a nivel mundial.



## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. «Fact Sheets by Population». [En línea]. Disponible en: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx). [Accedido: 14-ago-2017].
2. Lee, Michael S., et al. "Right Versus Left Colon Cancer Biology: Integrating the Consensus Molecular Subtypes." *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, vol. 15, no. 3, 2017, pp. 411-419.
3. Kim, Chan Wook, et al. "Clinicopathologic Characteristics, Surgical Treatment and Outcomes for Splenic Flexure Colon Cancer." *Cancer Research and Treatment : Official Journal of Korean Cancer Association*, vol. 42, no. 2, 2010, pp. 69-76.
4. Buisman, Florian E., et al. "Primary Tumor Location and the Prognosis of Patients After Local Treatment of Colorectal Liver Metastases: a Systematic Review and Meta-analysis." *HPB : the Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 2019.
5. Bazarbashi, Shouki, et al. "The Significance of Sidedness in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Treated With Triplet First-line Chemotherapy." *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention : APJCP*, vol. 20, no. 10, 2019, pp. 2891-2896.
6. Kucukoner, Mehmet, et al. "Prognostic Importance of Tumor Location and anti-EGFR Therapy in Patients With K-RAS Wild Type Metastatic Colorectal Cancer." *Journal of B.U.ON. : Official Journal of the Balkan Union of Oncology*, vol. 24, no. 4, 2019, pp. 1501-1506.
7. Mann, B, et al. "Low O-acetylation of sialyl-Le(x) Contributes to Its Overexpression in Colon Carcinoma Metastases." *International Journal of Cancer*, vol. 72, no. 2, 1997, pp. 258-64.
8. Caldero J, Campo E, Ascaso C, Ramos J, Panades MJ, Rene JM. Regional distribution of glycoconjugates in normal, transitional and neoplastic human colonic mucosa. A histochemical study using lectins. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1989;415:347–56.
9. Bednarska, Olga, et al. "Vasoactive Intestinal Polypeptide and Mast Cells Regulate Increased Passage of Colonic Bacteria in Patients With Irritable Bowel Syndrome." *Gastroenterology*, vol. 153, no. 4, 2017, pp. 948-960.e3.
10. Nakanishi, Y, et al. "Regulatory T Cells With Superior Immunosuppressive Capacity Emigrate From the Inflamed Colon to Draining Lymph Nodes." *Mucosal Immunology*, vol. 11, no. 2, 2018, pp. 437-448.
11. Patchett SE, Alstead EM, et al. "Regional proliferative patterns in the colon of patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer". *Dis Colon Rectum* 1997; 40:168 –71.

12. Mills SJ, Mathers JC, et al. "Colonic crypt cell proliferation state assessed by whole crypt microdissection in sporadic neoplasia and familial adenomatous polyposis". *Gut* 2001;48: 41–6.
13. Anti M, Armuzzi A, et al. "Severe imbalance of cell proliferation and apoptosis in the left colon and in the rectosigmoid tract in subjects with a history of large adenomas". *Gut* 2001;48:238–46.
14. Liu LU, Holt PR, et al. "Human right and left colon differ in epithelial cell apoptosis and in expression of Bak, a pro-apoptotic Bcl-2 homologue". *Gut* 1999;45:45–50.
15. Huang, Xiaoliang, et al. "Systematic Profiling of Alternative Splicing Events and Splicing Factors in Left- and Right-sided Colon Cancer." *Aging*, vol. 11, no. 19, 2019, pp. 8270-8293.
16. Baig, Nadia, et al. "Clinical Significance and Comparison of Flotillin 1 Expression in Left and Right Colon Cancer." *Oncology Letters*, vol. 18, no. 2, 2019, pp. 997-1004.
17. Povey AC, Hall CN, et al. "Elevated levels of the pro-carcinogenic adduct, O(6)-methylguanine, in normal DNA from the cancer prone regions of the large bowel". *Gut* 2000;47: 362–5.
18. Wu, Jing Yi, et al. "Reevaluation of a Rightward Shift in Colorectal Cancer: a Single-center Retrospective Study in Tianjin." *Journal of Digestive Diseases*, vol. 20, no. 10, 2019, pp. 532-538.
19. Thomas LA, Veysey MJ, et al. "Bile acid metabolism by fresh human colonic contents: a comparison of caecal versus faecal samples". *Gut* 2001;49:835– 42.
20. Stralka DJ, Strobel HW. "Cytochrome P450 activity and distribution in the human colon mucosa". *Cancer* 1989;64:2111–6.
21. Mercurio MG, Shiff SJ, et al. "Expression of cytochrome P450 mRNAs in the colon and the rectum in normal human subjects". *Biochem Biophys Res Commun* 1995;210:350 –5.
22. Zehnter E, Roisch U, et al. "Ornithine decarboxylase levels in patients with normal colonic mucosa". *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996;34:529 –33.
23. Qin, Qiong, et al. "Comparison of 627 Patients With Right- and Left-sided Colon Cancer in China: Differences in Clinicopathology, Recurrence, and Survival." *Chronic Diseases and Translational Medicine*, vol. 3, no. 1, 2017, pp. 51-59.
24. Tejpar S, Stintzing S, et al. "Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials". *JAMA Oncol.* 2017 Feb 1;3(2):194-201

25. Weiss JM, Pfau PR, et al. "Mortality by stage for right- versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results--Medicare data". *J Clin Oncol*. 2011 Nov 20;29(33):4401-9.
26. Signorelli, Carlo, et al. "Correlation of Tumor Location to Clinical Outcomes in Colorectal Cancer: a Single-institution Retrospective Analysis." *Anticancer Research*, vol. 39, no. 9, 2019, pp. 4917-4924.
27. Köhne, Claus-Henning, et al. "Impact of Primary Tumour Location and Early Tumour Shrinkage On Outcomes in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer Following First-Line FOLFIRI Plus Panitumumab." *Drugs in R&D*, vol. 19, no. 3, 2019, pp. 267-275.
29. Zheng, C, et al. "Clinical Characteristics and Prognosis of Different Primary Tumor Location in Colorectal Cancer: a Population-based Cohort Study." *Clinical & Translational Oncology : Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, vol. 21, no. 11, 2019, pp. 1524-1531.
29. Lim, Dae Ro, et al. "Comparison of Oncological Outcomes of Right-sided Colon Cancer Versus Left-sided Colon Cancer After Curative Resection: Which Side Is Better Outcome?" *Medicine*, vol. 96, no. 42, 2017, pp. e8241.
30. Kelly, Kaitlyn J., et al. "Does Primary Tumor Side Matter in Patients With Metastatic Colon Cancer Treated With Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy?" *Annals of Surgical Oncology*, vol. 26, no. 5, 2019, pp. 1421-1427.
31. Guo, Dongming, et al. "Differences in Oncological Outcomes and Inflammatory Biomarkers Between Right-sided and Left-sided Stage I-III Colorectal Adenocarcinoma." *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2019, pp. e23132.
32. Sun, Yazhi, et al. "Molecular Pathway Analysis Indicates a Distinct Metabolic Phenotype in Women With Right-Sided Colon Cancer." *Translational Oncology*, vol. 13, no. 1, 2019, pp. 42-56.
33. Tapia Rico, Gonzalo, et al. "Right or Left Primary Site of Colorectal Cancer: Outcomes From the Molecular Analysis of the AGITG MAX Trial." *Clinical Colorectal Cancer*, 2019.
34. Ghidini, Michele, et al. "Right Versus Left Colon Cancer: Resectable and Metastatic Disease." *Current Treatment Options in Oncology*, vol. 19, no. 6, 2018, p. 31.
35. Campana, Juan P., et al. "Right Versus Left Laparoscopic Colectomy for Colon Cancer: Does Side Make Any Difference?" *International Journal of Colorectal Disease*, vol. 32, no. 6, 2017, pp. 907-912.

36. Mendis, Shehara, et al. "Right Versus Left Sided Metastatic Colorectal Cancer: Teasing Out Clinicopathologic Drivers of Disparity in Survival." *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 2019.
37. Lee, Margaret M., et al. "Stage-based Variation in the Effect of Primary Tumor Side On All Stages of Colorectal Cancer Recurrence and Survival." *Clinical Colorectal Cancer*, vol. 17, no. 3, 2018, pp. e569-e577.
38. Baran, Burcin et al. "Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature." *Gastroenterology research* vol. 11,4 (2018): 264-273.
39. Machicado Zuñiga, Enrique, y Giraldo Casas, et al. "Localización y clínica asociada al cáncer de colon. Hospital Nacional Arzobispo Loayza: 2009 – 2013." *Horizonte Médico* vol. 15, no. 2, 2015.