



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
UNIDAD MEDICA DE ALTA  
ESPECIALIDAD  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA**

**“INCIDENCIA DE METÁSTASIS HEPÁTICAS EN  
PACIENTES CON CÁNCER DE COLON ESTADIO  
CLÍNICO III, QUE RECIBIERON TRATAMIENTO  
ADYUVANTE CON FOLFOX-6 vs TRATAMIENTO  
CAPEOX EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DE  
CMN SIGLO XXI”**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL:  
DIPLOMA DE ESPECIALIDAD  
EN:  
CIRUGÍA ONCOLÓGICA (ADULTOS)**

**PRESENTA:**

**DR. ALEJANDRO DURÁN MEJÍA**

**TUTOR DE TESIS:**

**DR. SERGIO CESAR LÓPEZ GARCÍA**



**CIUDAD UNIVERSITARIA CIUDAD DE MÉXICO A 6 DE  
ABRIL DEL 2022**



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.



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3602**,  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 057  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 022 2017082

FECHA Viernes, 18 de marzo de 2022

M.C. SERGIO CESAR LOPEZ GARCIA

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "INCIDENCIA DE METÁSTASIS HEPÁTICAS EN PACIENTES CON CÁNCER DE COLON ESTADIO CLÍNICO 111, QUE RECIBIERON TRATAMIENTO ADYUVANTE CON FOLFOX-6 vs TRATAMIENTO CAPEOX EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DE CMN SIGLO XXI" que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es A P R O B A D O:

Número de Registro Institucional

R-2022-3602-010

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Mtro. Rafael Medrano Guzman

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3602

## **AGRADECIMIENTOS**

Gracias familia por el apoyo para llegar hasta este punto.

Aurelio D., muchas gracias por darme la vida, apoyarme en esta etapa tan importante, por enseñarme que sólo trabajando arduamente, se logran los objetivos que te plantees.

Graciela M., gracias por guiarme por el mejor camino, no solo de la medicina, sino de la vida, tu ejemplo de fortaleza y superación me ha servido ejemplo para salir adelante a pesar de todas las adversidades.

Muchas gracias Memo por tu disposición, apoyo y protección a mi familia. Quiero que sepas que este logro es tuyo también.

A mi mayor apoyo desde el cielo, Faby, no te defraudé, sigo de pie como el día que te fuiste, gracias por darme esa fuerza desde allá arriba para nunca rendirme.

Y no por ser la última, es la menos importante, a ti, Lucy, que desde que te conocí has estado apoyándome, en estos últimos 3 años, siendo pilar importante de mi formación, sin ti no lo hubiera logrado, ¡Llegamos a la meta, amor!

Gracias a Daniel, Hugo y Adrián, por esta ahí, por mantenerme con los pies en la tierra, amistades sinceras y desinteresadas, es lo que todos necesitamos.

Sobre todo, gracias a mi asesor, con especial atención a el Dr. Sergio López por su valiosa ayuda, conocimientos y asesoramiento.

# “INCIDENCIA DE METÁSTASIS HEPÁTICAS EN PACIENTES CON CÁNCER DE COLON ESTADIO CLÍNICO III, QUE RECIBIERON TRATAMIENTO ADYUVANTE CON FOLFOX-6 vs TRATAMIENTO CAPEOX EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DE CMN SIGLO XXI”

Dr. Sergio Cesar López García.\* Dr. Alejandro Durán Mejía\*\*

\*Cirujano oncólogo adscrito al servicio de Tumores de colon y recto

\*\* Médico residente de Cirugía Oncológica.

**Introducción:** El cáncer colón (CC) en términos de mortalidad absoluta es causa de 7.7 y 5.6 muertes anuales en Hombres y Mujeres respectivamente. Aproximadamente un 30 al 40% de pacientes diagnosticados con CC acaban desarrollando metástasis en el transcurso de la enfermedad.<sup>1</sup> Se ha reportado en la literatura que los pacientes tratados con esquema FOLFOX Etapa Clínica (EC) III, presenta mayor desarrollo de metástasis hepáticas<sup>24</sup>.

**Objetivo:** Determinar el desarrollo de metástasis hepática en pacientes con cáncer de colon estadio clínico III, que recibieron tratamiento adyuvante con **FOLFOX-6** vs tratamiento **CAPEOX**.

**Material y Métodos:** Se realizará un estudio de tipo observacional, retrospectivo, analítico, comparativo y transversal en el CMN Siglo XXI del IMSS en la CDMX, en un periodo de evaluación del 1° Enero del 2015 al 31 diciembre del 2020. Mediante una revisión de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon EC III, se pretende investigar si el tratamiento con FOLFOX-6 vs CAPEOX, presenta mayor desarrollo de metástasis hepáticas. Se crearán dos grupos de Intervención, el Grupo A: Aquellos pacientes que recibieron esquema de quimioterapia FOLFOX 6 vs Grupo B: Aquellos pacientes que recibieron CAPEOX. Adicionalmente se integrarán variables asociadas al evento como son: Edad, Género, ECOG, grado histológico, clasificación del adenocarcinoma, invasión perineural y linfo-vascular, número de ganglios, Estadio Clínico, extensión de la neoplasia, periodo libre de la enfermedad (meses), período libre de progresión hepática, localización anatómica del cáncer y supervivencia. Para el análisis univariado se realizarán frecuencias y proporciones en caso de variables categóricas; media, mediana y medidas de dispersión para variables numéricas. Para determinar la dependencia entre variables se hará una  $X^2$  entre variables cualitativas, una T de Student para variables numéricas, con una  $p < 0.05$  para la significancia estadística; en caso de contar con dos variables categóricas dicotómicas, se hará un Odds Ratio (IC 95%), como medida de asociación de riesgos. Finalmente se hará una curva de sobrevida entre periodo libre de la enfermedad y la presencia de metástasis hepáticas, con un Long Rank Test. Los pacientes con metástasis serán validados por medio de Tomografía de Abdomen Trifásica (Angiotomografía).

**Resultados:** La población que cumplió con los criterios de inclusión para este estudio fue de 70 participantes. El 52.9% (n=37) de los individuos seleccionados fueron del sexo masculino.

En cuanto a la edad, la media fue 61.89 años (DE  $\pm$  12.19) con una mínima de edad de 32 y máxima de 82 años. El esquema quimioterapéutico más frecuente que se identificó entre los participantes de este estudio fue el de CAPEOX en el 70% (n=49) de la población. La funcionalidad de los pacientes se midió a través de la escala ECOG, que estaba registrada en el expediente siendo el ECOG 1 el más frecuente con el 57.1% (n=40). El grado histológico moderadamente diferenciado se registró en 71.4 % (n=50) de los expedientes revisados; en cuanto al estadio AJCC el más común que presentó la población estudiada fue el IIIB en el 52.9% (n=37). La invasión perineural se reportó en el 21.4% (n=15) de los sujetos y la invasión linfovascular en el 30% (n=21).

en 34.43%(n=22) se evidenció la presencia de al menos 1 ganglio y por su parte, la localización más frecuente del tumor fue el lado derecho 64.71% (n=46).

Las metástasis extrahepáticas fueron ligeramente más frecuentes en los pacientes sometidos al esquema FOLFOX al igual que las metástasis pulmonares 4.76%; metástasis a colon y recto 4.76% y metástasis a otros lugares 9.52% (p=0.036). En relación con el valor de OR la razón entre progresión hepática versus no progresión hepática con quimioterapia con FOLFOX-6 es 5.6. Mientras que la razón entre progresión hepática versus no progresión hepática con quimioterapia con CAPEOX es de 0.178. La supervivencia de los pacientes FOLFOX-6 fue de 46.83 meses con una desviación estándar de  $\pm$ 2.52 meses y para los tratados con el esquema CAPEOX fue de 88.09 meses desviación estándar de  $\pm$ 4.18 meses con valor de p=0.001. La supervivencia libre de enfermedad de los pacientes tratados con FOLFOX-6 fue de 35.63 meses con desvío estándar de  $\pm$ 4.64 meses y en el caso de los que recibieron CAPEOX fue de 54.38 meses desvío estándar de  $\pm$ 1.17 meses significancia de p=0.01. La supervivencia sin metástasis hepática en pacientes que recibieron el esquema FOLFOX-6 fue de 35.95 meses desvío estándar de  $\pm$ 4.59 meses y de los que recibieron el esquema CAPEOX fue de 84.14 meses desvío estándar  $\pm$ 3.70

**Conclusiones:** El esquema CAPEOX utilizado como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon estadio III presenta mayor supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia libre de progresión hepática en comparación con el esquema FOLFOX-6. Por lo tanto, se en este estudio se corrobora que el esquema FOLFOX presenta mayor progresión hepática.

**Aspectos éticos:** Basado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, esta investigación se considera como sin riesgo.

**Palabras Clave:** Cáncer de Colón Estadio III, Tratamiento FOLFOX, Tratamiento CAPEOX, Progresión Hepática.

## INDICE

1. Marco Teórico .....	7
2. Justificación.....	18
3. Planteamiento del problema.....	19
4. Pregunta de Investigación .....	20
5. Objetivos .....	21
6. Hipótesis .....	22
7. Material y metodos.....	23
8. Aspectos éticos .....	32
9. Resultados.....	44
10. Discusión.....	56
11. Conclusiones.....	58
12. Bibliografía.....	59

## MARCO TEÓRICO

El cáncer colorrectal (CCR) es el tumor que más afecta al tubo digestivo, situándose en el cuarto lugar dentro de los cánceres más prevalentes en México (solamente precedido por el cáncer de pulmón, próstata y mama), debido a su alta incidencia y morbimortalidad es considerado un problema de salud pública importante a nivel mundial. Se ha observado un predominio moderado en población masculina y la edad promedio de diagnóstico es a los 72 años, cuando en la mayoría de los casos ya es invasivo y difícil de tratar. <sup>1</sup>

En el Hospital de Oncología del Instituto Mexicano del Seguro Social, del 2005-2013, los tumores de colon y recto ocuparon el 2º lugar en casos nuevos por tipo de cáncer, sólo detrás del cáncer de mama, con una edad de presentación de 54-72 años.<sup>2</sup>

En el 2019, en el boletín de prensa oficial del IMSS, se publicó que anualmente se detectan entre 500-700 pacientes que ingresan a tratamiento de cáncer de colon y recto en el hospital. <sup>3</sup>

Existen muchos factores de riesgo asociados al Cáncer de Colon (CC), la mayoría de ellos asociados con aspectos modificables, como la obesidad, el sedentarismo, el consumo de carnes rojas y de alimentos procesados ricos en conservadores. Sin descartar aquellos factores no modificables, como las enfermedades inflamatorias crónicas (CUCI, CROHN) y sólo un porcentaje mínimo se relaciona con mutaciones genéticas específicas de carácter autosómico dominante. <sup>1</sup>

El origen del CC está bien estudiado, se ha observado que 90% de los casos son esporádicos y sólo 10% de origen hereditario; dentro de los CCR hereditarios se incluyen al Síndrome de Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) y al Síndrome de Lynch (carcinoma colorrectal no asociado a poliposis). <sup>4</sup>

Como en la mayoría de los tumores, la acumulación de alteraciones oncogénicas se produce de manera progresiva, desde lesiones iniciales hiperplásicas, con displasia, hasta la formación de adenomas, carcinomas intraepiteliales, carcinomas infiltrantes y finalmente de metástasis ganglionares y/o a distancia. <sup>5</sup>

En los CC esporádicos se observa una mutación temprana en el gen supresor de tumores APC (*adenomatous polyposis coli*), que favorece la progresión de un pólipo adenomatoso a una neoplasia, sin embargo, existen otros factores en la carcinogénesis: <sup>6</sup>

-Inestabilidad de los microsatélites (IMS): Pequeñas inserciones o deleciones en secuencias repetitivas del ADN.

-Inestabilidad cromosómica (IC): Pérdida de regiones cromosómicas completas durante la mitosis.

-Hipermetilación de islas CpG (Hi-Cpg): Silenciamiento transcripcional de las regiones promotoras. <sup>7</sup>

La importancia de conocer el origen del CC radica en las nuevas modalidades terapéuticas dirigidas a los mecanismos moleculares de supervivencia del carcinoma, en 2015 se publicó un consenso molecular de los subtipos de CC, y se sigue considerando la clasificación más completa y entendible a este nivel, dividiéndolos en cuatro grupos: <sup>7, 8</sup>

-CMS1 (14%): Presentan IMS + con expresión aumentada, asociados con infiltrados inmunes y fuerte activación de las vías de evasión inmune, Hi-Cpg + fenotipo hipermutado y con numerosas mutaciones en BRAF; En general son más frecuentes en las mujeres, en el lado derecho, de presentación en estadios posteriores y con peor supervivencia después de la recaída. <sup>8</sup>

-CMS2 (37%): Presenta alta expresión de genes Wnt y MYC que son útiles blancos terapéuticos, se presentan comúnmente en el lado izquierdo. Los pacientes tuvieron mejores tasas de supervivencia después de la recaída en comparación con CMS1. <sup>8</sup>

-CMS3 (13%): Presentan una IMS+ mixta, una Hi-Cpg baja y mutaciones en KRAS importantes. <sup>8</sup>

-CMS4 (23%): Presentan prominente actividad del factor de crecimiento transformante- $\beta$ , invasión estromal y angiogénesis. Los tumores tienden a ser diagnosticados en una etapa posterior, muestran la mayor tasa de recaída y la menor supervivencia global. <sup>8</sup>

Las muestras con características mixtas (13%) posiblemente representen un fenotipo de transición o heterogeneidad intratumoral. <sup>9</sup>

Además de los subtipos moleculares se ha estudiado una diferencia en el pronóstico de los pacientes, dependiendo del sitio dónde se localice el tumor primario, clasificándolo en CC derecho o izquierdo dependiendo de si éste se localiza antes o después de la flexura esplénica. <sup>10</sup>

Se define como CC derecho, a cánceres que surgen de ciego, colon ascendente, flexión hepática y colon transversal mientras que los tumores del lado izquierdo son los de flexión esplénica, colon descendente y sigmoides; Varios estudios como el realizado en 2017 por Ricardo Giampieri destacan que el sitio tumoral primario es un factor pronóstico, encontrando un peor resultado para el lado derecho en comparación a tumores del lado izquierdo. <sup>11</sup>

En el colon derecho la microbiota tiene la capacidad de formar biofilms con acción simbiótica al cáncer invasor, mientras que la circulación enterohepática de sales biliares a nivel del epitelio colónico favorece la lesión celular del ADN mediante la formación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, se cree que estos factores favorecen una peor respuesta en comparación con el CC izquierdo, que tiene una mejor supervivencia general y período libre de enfermedad a los 5 años de seguimiento. <sup>12</sup>

Dentro de la clasificación histopatológica, 90 % son adenocarcinomas (80% de tipo Lieberkühniano y 10% de tipo mucinoso); se ha visto que el adenocarcinoma mucinoso parece estar asociado con una respuesta reducida a la quimioterapia en comparación con los no mucinosos, incluso se demostró la sobreexpresión de marcadores de resistencia al fluorouracilo y al oxaliplatino, quimioterapéuticos de primera línea en el CC. <sup>13</sup>

El sistema de estadificación que se emplea con más frecuencia para el cáncer colorrectal es el sistema TNM del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, requiere estudios de imagen de alta resolución como la TAC para valorar la extensión del tumor primario. <sup>14</sup>

La extensión del tumor se inicia por contigüidad, desde la mucosa para alcanzar sucesivamente las diferentes capas (submucosa, muscular y subserosa), después

invasión ganglionar local hasta el peritoneo y los órganos vecinos; posteriormente también se disemina por vía linfática y hematológica llegando a órganos a distancia.<sup>14</sup> Se considera metástasis sincrónicas a aquellas que se diagnostican al mismo tiempo que la lesión tumoral primaria y metástasis metacrónicas cuando se descubren después del diagnóstico o de la resección del tumor primario.<sup>15</sup>

Las metástasis se observan en el 40-60% de los casos (sincrónicas en el 25% de los casos); debido al sistema de drenaje portal, el hígado es la localización metastásica más frecuente (50% de los casos), seguido de los pulmones (15%) y el peritoneo.<sup>15</sup>

El tumor primario en el Cáncer de Colon se presenta en el siguiente orden: región rectosigmoidea (55%), ciego (13%), colon transverso (11%), colon ascendente (9%) y colon descendente (6%)<sup>16</sup>; esto explica por qué el examen rectal digital es de utilidad junto con las pruebas de sangre oculta en heces como métodos de tamizaje en población de riesgo o con sospecha de CC, aunque la colonoscopia con toma de biopsia sigue siendo el “gold standard” para realizar el diagnóstico.<sup>17</sup>

Los datos clínicos iniciales en el CC son inespecíficos y cuando estos son más sugestivos generalmente se trata de casos localmente avanzados; los principales síntomas son: dolor abdominal, trastornos del tránsito intestinal (diarrea o estreñimiento), síndrome oclusivo, rectorragias (colon izquierdo), melenas (colon derecho), anemia por carencia de hierro, alteración del estado general, pérdida de peso, palpación de un tumor abdominal o de un ganglio de Troisier.<sup>17, 18</sup>

Una vez confirmado el diagnóstico se debe realizar la estadificación de la enfermedad para ofrecer la mejor opción terapéutica a los pacientes; la resección quirúrgica es la única modalidad de tratamiento curativo para el CC localizado y también puede estar indicada para pacientes seleccionados con enfermedad metastásica limitada y potencialmente resecable (hígado o pulmón). Los objetivos de la resección quirúrgica son la extirpación completa del tumor, los pedículos vasculares principales y la vía de drenaje linfático del segmento colónico afectado. Estos objetivos se pueden lograr mediante un abordaje abierto o laparoscópico.<sup>18</sup>

Para los pacientes que se han sometido a una resección potencialmente curativa, se cree que la recurrencia de la enfermedad surge de micro metástasis clínicamente ocultas que están presentes en el momento de la cirugía. Se recomienda la quimioterapia sistémica adyuvante en pacientes de alto riesgo para erradicar estas micro metástasis, aumentando así la tasa de curación. <sup>19</sup>

Los beneficios de la quimioterapia adyuvante ya han sido demostrados en la enfermedad en estadio III. <sup>19</sup>

Durante casi 30 años el 5-fluorouracilo como monoterapia fue el tratamiento quimioterapéutico de primera elección para tratar el CC, gracias a su acción inhibitoria sobre la timidilato sintasa enzima clave en la velocidad de síntesis de nucleótidos de pirimidina del ADN celular. <sup>20</sup>

La terapia combinada tiene el principal beneficio de que los fármacos actúan por mecanismos citotóxicos diferentes, pudiéndose administrar juntos obteniendo mejores resultados.

La guía de la NCCN recomienda que para pacientes con cáncer de colon estadio clínico III, se utilicen los siguientes esquemas <sup>17</sup>:

-FOLFOX: Fluorouracilo (5-FU), Leucovorina y Oxaliplatino

-CAPEOX: Capecitabina y Oxaliplatino. <sup>20</sup>

- Capecitabine

-5 FU

En un gran estudio de fase III de cáncer de colon en estadio II y III (Ensayo MOSAIC) se evaluó la terapia FOLFOX, encontrando que mejoró significativamente la supervivencia libre de enfermedad a 5 años y la supervivencia general a 6 años, en comparación con 5-FU más leucovorina solo; desde la publicación de los resultados del estudio MOSAIC en 2004, el esquema FOLFOX-4 se estableció como uno de los tratamientos adyuvantes recomendados en los pacientes con cáncer de colon en estadio III. <sup>21</sup>

Sin embargo, el esquema FOLFOX-4 es un tratamiento agresivo que presenta mayores efectos tóxicos, una de sus principales limitantes es la neurotoxicidad crónica comprobada del oxaliplatino, ya que su componente acumulativo en las células ganglionares de la raíz dorsal, con cada ciclo predispone a los pacientes a presentar pérdida sensorial profunda, ataxia e impedimento funcional que en ocasiones pueden ser graves y persistir indefinidamente.<sup>22</sup>

Durante la década de 1990 se probaron en ensayos clínicos diferentes variantes del régimen FOLFOX, estos hallazgos sugirieron que la intensidad de la dosis de oxaliplatino es un factor importante para determinar el resultado clínico, surgiendo así el esquema FOLFOX 6.<sup>23</sup>

En comparación con el régimen FOLFOX4, el régimen FOLFOX6 modificado (ciclos quincenales de oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup>, con leucovorina 400 mg/m<sup>2</sup> y fluorouracilo 400 mg/m<sup>2</sup> en bolo, luego 2400 mg/m<sup>2</sup> de fluorouracilo intravenoso durante 46 horas) parece más conveniente y eficaz por ser ambulatoria y tener tasas de supervivencia general similares a FOLFOX4.<sup>24</sup>

Es importante completar el diagnóstico con pruebas moleculares y genéticas específicas, ya que diversas mutaciones se han relacionado con mejor pronóstico, acorde al tratamiento adyuvante que se utilice. En el estudio MOSAIC el pronóstico del cáncer de colon es sustancialmente mejor en pacientes con tumores deficientes en la reparación de errores de emparejamiento llamado mismatch repair (MMR), en quienes los datos sugieren una falta de beneficio de FU en comparación con pacientes con tumores competentes en MMR que se benefician de las fluoropirimidinas adyuvantes.<sup>25</sup>

En la era de la quimioterapia adyuvante FOLFOX, los primeros datos con respecto al impacto del estado de MMR vino de estudios retrospectivos que sugieren que la adición de oxaliplatino al fluorouracilo puede conferir beneficios de supervivencia a los pacientes con estadio III; Un análisis conjunto del 2018 mostró que la deficiencia en la reparación del ADN (dMMR) es un factor pronóstico favorable en pacientes con CCR estadio III tratado con quimioterapia adyuvante FOLFOX, por lo que se debe considerar esta característica molecular como factor de estratificación importante.<sup>26</sup>

La mutación KRAS se encuentra en el 35-40 % de los pacientes con cáncer colorrectal, sin embargo, la determinación de dicha mutación en etapas más tempranas de la enfermedad es un tema polémico, aunque análisis combinados de estudios anteriores de KRAS como el realizado por Dae-Won Lee y colaboradores han demostrado que la mutación está asociada con mayores riesgos de recurrencia y muerte,<sup>27</sup> por lo que podría tener un beneficio tomarla en cuenta en etapas tempranas.

El papel del estado de KRAS en un entorno de quimioterapia adyuvante aún no está claro, *se han reportado antecedentes de que algunos pacientes con KRAS de tipo salvaje se beneficiaron del 5FU más levamisol adyuvante, mientras que aquellos con la mutación KRAS no.* Hasta ahora la correlación entre la mutación KRAS y la terapia adyuvante con FOLFOX aún no se ha establecido por completo. *La terapia FOLFOX demostró una mejor Supervivencia libre de enfermedad, solo en KRAS de tipo salvaje.* Aunque el mecanismo molecular no se ha establecido por completo, la evidencia acumulada sugiere que el KRAS activado puede contribuir a la resistencia al platino a través de la estimulación de la actividad de reparación del ADN. <sup>28</sup>

Este hallazgo indica que la mutación KRAS estaría asociada con la eficacia del oxaliplatino. Sin embargo, en el estudio realizado por Myung Hee Chang y colaboradores se mostraron en los resultados, que el estado de KRAS no se asocia con el resultado clínico en pacientes tratados con FOLFOX adyuvante. <sup>28</sup>

Otros estudios han sugerido que también existe un impacto pronóstico del fenotipo metilador de la isla CpG (CIMP) y la inestabilidad de los microsatélites (MSI) en el resultado del tratamiento de los pacientes que reciben FOLFOX como terapia adyuvante; Sae-Won Han publicó un estudio en el que se incluyeron pacientes sometidos a resección curativa seguida de FOLFOX adyuvante; Se examinaron ocho loci de la isla CpG (CACNA1G, CRABP1, IGF2, MLH1, NEUROG1, CDKN2A (p16), RUNX3 y SOCS1) y cinco marcadores de microsatélite, se analizó la SSE de acuerdo con el estado del CIMP y el MSI, en conclusión, la metilación simultánea de NEUROG1 y CDKN2A (p16) se asocia con mayor recurrencia después del adyuvante FOLFOX en estadios del cáncer colorrectal estadio III. <sup>29</sup>

A pesar de la quimioterapia adyuvante, aproximadamente el 20 % de los pacientes desarrollan metástasis hepáticas metacrónicas colorrectales dentro de los 3 años.<sup>30</sup> Muchos pacientes con CCR estadio III tratados con quimioterapia adyuvante que incluye Oxaliplatino, desarrollarán metástasis, que se pueden tratar con éxito si se logran resear completamente. Es interesante analizar las tasas de supervivencia sin enfermedad (SSE) y supervivencia global (SG) después de las resecciones metacrónicas según el tipo de quimioterapia adyuvante utilizada para el tumor primario.<sup>30</sup>

Después de controlar la etapa de enfermedad primaria y metastásica, en un estudio realizado por Andreas Andreu y colaboradores encontró que el principal factor de riesgo asociado con el mal resultado de los pacientes fue el tratamiento adyuvante con FOLFOX después de la resección del CCR; Estos hallazgos sugieren que el tipo de terapia adyuvante administrada después de la resección afecta la biología del tumor en las metástasis posteriores.<sup>30</sup>

Para validar esta hipótesis analizaron el gen somático en metástasis de CCR y encontraron una tasa más alta de mutaciones en pacientes tratados con FOLFOX, se comprobó que el estado mutacional de KRAS es totalmente responsable de esta diferencia; El análisis retrospectivo demostró que la historia natural del CCR en etapa III puede haber cambiado después de la introducción de la quimioterapia a base de Oxaliplatino.<sup>30</sup>

Los pacientes del estudio tratados con 5-FU solo experimentaron supervivencias más largas (SSE a 3 años 38 % y SG 70%) que aquellos tratados con FOLFOX (SSE a 3 años 18% y SG 58%); Indicando que el uso de FOLFOX después de la resección primaria previene o retrasa el CCR metastásico en un mayor número de pacientes que el 5-FU solo, pero al mismo tiempo puede contribuir a en algunos pacientes con una forma más agresiva de enfermedad metastásica resistente al oxaliplatino y responsable de una SG y SSE más pobres después de la resección de las metástasis metacrónicas.<sup>30</sup>

En el ensayo MOSAIC, la mediana de tiempo desde la recaída hasta la muerte fue de 21 meses para el grupo FOLFOX y 24 meses para el grupo 5-FU. Esto se ha atribuido

previamente a una eficacia inferior de los regímenes de oxaliplatino tras el nuevo tratamiento de pacientes tratados previamente con FOLFOX; Según esta hipótesis, estos pacientes tienen menos regímenes de quimioterapia efectivos ya que el cáncer de colon resistente a FOLFOX tiene una biología diferente a los tumores resistentes al 5-FU, los estudios preclínicos sugieren que las líneas celulares resistentes al oxaliplatino desarrollan una transición de epitelial a mesenquimatosa, caracterizada por un fenotipo migratorio y pro invasor.<sup>30</sup>

La SSE después de la hepatectomía es dictada por enfermedad microscópica no reconocida fuera de las metástasis visibles, tal comportamiento migratorio puede contribuir a las tasas de recurrencia más altas después de FOLFOX.<sup>30</sup>

Este estudio concluyó que la terapia adyuvante a base de oxaliplatino puede favorecer la resistencia a la quimioterapia en tumores con mutaciones de KRAS o prevenir recurrencias hepáticas en pacientes con tumores KRAS tipo salvaje; Este cambio puede determinar la recurrencia temprana y la menor SG observada después de la resección.<sup>30</sup>

En la época del tratamiento personalizado del cáncer basado en el genoma, una evaluación del perfil molecular de los tumores individuales es necesaria para guiar la selección de la terapia adecuada; La quimioterapia combinada con agentes citotóxicos y moleculares dirigidos han prolongado el tiempo de supervivencia de pacientes con CCR, sin embargo, la quimioterapia sistémica podría alterar las mutaciones de varios cánceres.<sup>31</sup>

FOLFOX es un régimen de quimioterapia combinada que contiene oxaliplatino un antitumoral de tercera generación que induce daño directo al ADN en sus enlaces cruzados demostrado anteriormente en estudios in vitro; Por lo tanto, el adyuvante FOLFOX tiene el potencial de alterar el perfil mutacional de cánceres recurrentes para que difieran de los de los tumores primarios de CCR.<sup>31</sup>

En el 2019 se realizó un estudio en el que observaron que las tasas de mutación eran casi idénticas en el tumor primario y el tumor metastásico pre-FOLFOX, mientras que en muestras metastásicas posteriores a FOLFOX se observaron mutaciones genéticas que favorecen la resistencia a FOLFOX; Esta discordancia entre los perfiles

mutacionales de los tumores sugieren la existencia de inducción a la selección clonal del tumor como resultado de la respuesta a la quimioterapia FOLFOX.<sup>31</sup>

La capecitabina es una fluoropirimidina de administración oral que sustituye la infusión intravenosa prolongada de 5-FU requerida por los regímenes FOLFOX.<sup>32</sup>

Un estudio mostró que la adición de oxaliplatino a capecitabina (CAPEOX) podría dar resultados similares a la adición de oxaliplatino a 5-FU/LV conocido como FOLFOX, sin embargo, no hay muchos estudios que comparen ambos regímenes en el entorno adyuvante.<sup>32</sup>

Un estudio realizado en 2015 por Dimitrios Pectasides y colaboradores demostró una eficacia bastante similar en ambos regímenes, con SSE 79,8 % y SG a 3 años 87,2 % en el grupo FOLFOX6 y 79,5 % y 86,9 %, respectivamente en el grupo CAPEOX coincidiendo que son igualmente efectivos como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal en estadio III resecado, por lo tanto, la elección entre FOLFOX-6 y CAPEOX debe ser discutida y guiada según la decisión médica, los perfiles de toxicidad junto con las preferencias del paciente.<sup>33</sup>

Aunque CAPEOX se asocia con más toxicidades, lo que resulta en una dosis total más baja de quimioterapia, su uso se asocia con una SSE mejorada a 3 años (83,8% vs. 73,4%, P 1/4 .022) en comparación con FOLFOX en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon en estadio III.<sup>33</sup>

En cuanto al esquema FOLFOX, se ha visto que presenta mayor número de metástasis hepáticas comparado con el esquema CAPEOX.<sup>34</sup>

En 2019 Serkan Degirmencioglu realizó un estudio retrospectivo comparando la eficacia relacionada con el tratamiento, efectos secundarios, desarrollo de metástasis y tasas de supervivencia entre los esquemas FOLFOX-6 y CAPEOX, se reporta que de los pacientes tratados con FOLFOX y CAPEOX, el 58% y 29% presentaron progresión respectivamente.<sup>32</sup> El desarrollo de la progresión de la enfermedad, el desarrollo de metástasis y la tasa de mortalidad fueron mayores en el brazo de FOLFOX que en el brazo CAPEOX, pero no hay diferencia significativa en la

supervivencia global, además la progresión de la enfermedad fue significativamente mayor en pacientes con una mutación KRAS, así como un mayor número de ganglios metastásicos.<sup>34</sup>

La NCCN, recomienda para pacientes con cáncer de colon Estadio III, el esquema FOLFOX o CAPEOX (CAPOX o XELOX), sin embargo, hay pocos estudios que comparen cual es el mejor tratamiento, por una parte, algunos estudios no encuentran diferencias en cuanto a la SSE o SG<sup>33</sup>. Otros estudios mencionan marcada diferencia a favor de CAPEOX respecto a la SG y SSE.<sup>34</sup>

Si bien, se ha estudiado a las mutaciones como un factor independiente que puede predecir el desarrollo de metástasis hepáticas en cáncer de colon Estadio III, no todas son de mal pronóstico, por ejemplo, las dMMR, tuvieron un pronóstico favorable,<sup>26</sup> a diferencia de las mutaciones en p53 y KRAS, que se asociaron a un mal pronóstico, aumento de recurrencia y mortalidad en pacientes con CCR estadio III tratado con quimioterapia adyuvante FOLFOX.<sup>27 28 29</sup>

Hasta la actualidad, hay poca información acerca de si FOLFOX como quimioterapia adyuvante es un factor independiente para progresión hepática, la poca información que existe, menciona que FOLFOX si se considera un factor de mal pronóstico para las metástasis hepáticas,<sup>34</sup> y que las que incluso fueron resecadas, tuvieron una forma más agresiva de enfermedad metastásica resistente al oxaliplatino lo que conlleva a una SG y SSE menores después de las metastasectomías metacrónicas.<sup>30</sup>

Estos hallazgos se atribuyeron a la mutación de KRAS,<sup>30</sup> pero dicha mutación no se efectúa en todas las muestras, incluso en nuestro hospital, debido a la infraestructura, no se realizan para Estadio III. Se sabe que alrededor del 20% de los pacientes desarrollarán metástasis hepáticas posterior al tratamiento adyuvante,<sup>30</sup> sin embargo, se necesitan más estudios, para determinar si en nuestro medio, FOLFOX, provoca mayor metástasis hepáticas, y si este mal pronóstico, se relaciona directamente con el estatus ganglionar o el tipo de mutación<sup>34</sup>, lo cual daría pauta a encontrar un subgrupo de pacientes con mayor riesgo de progresión hepática al ser tratados con FOLFOX.

## JUSTIFICACIÓN

Se ha encontrado que los pacientes con Cáncer de colon Estadio Clínico III tratados con FOLFOX-6 mediante terapia adyuvante, presentaron mayor incidencia de progresión hepática, por lo que el presente estudio pretende demostrar esta mayor incidencia en los pacientes tratados bajo este esquema de quimioterapia, comparados contra los que no lo recibieron, particularmente se hará el comparativo con los pacientes que recibieron el esquema CAPEOX. Se ha documentado con anterioridad, que el tratamiento FOLFOX 6, presenta mayor desarrollo de metástasis, la finalidad de realizar este estudio es poder medir la presencia y magnitud del evento.

Por otro lado, en caso de que realmente se identifique al tratamiento FOLFOX 6 como un factor de riesgo para el desarrollo de metástasis, el paciente mismo se beneficiaría debido a que se tomarían las medidas precautorias para evitar este tipo de complicaciones; sin embargo, no serán los pacientes que participen en este estudio, los beneficios directos serán, para futuros pacientes que se han tratados con estos esquemas de tratamiento.

Por último, el Instituto Mexicano del Seguro Social, también será beneficiado, ya que, al disminuir los casos de metástasis hepática, evidentemente el tiempo de tratamiento y seguimiento de los pacientes se ve reducido, lo cual refleja una disminución en costos en la atención de los pacientes con cáncer de Colón.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los pacientes con Cáncer de Colon EC III, tienen un pronóstico poco favorable con esquema FOLFOX en comparación con otros esquemas, incluso algunos artículos retrospectivos mencionan que se asocia con una alta tasa de mutaciones somáticas en metástasis hepáticas y con un peor pronóstico.<sup>27</sup>

México es un país con alta prevalencia de CCR y el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI trata a muchos de estos pacientes, sin embargo, hay poca información sobre la problemática planteada y resultaría interesante buscar una relación causal entre el desarrollo de metástasis hepáticas y la terapia FOLFOX en el contexto adyuvante en pacientes con CCR estadio III, así como evaluar también otras variables que pudieran intervenir en la progresión hepática.

Una vez descrita la problemática anterior, considerando que el tema de investigación central es conocer la incidencia de metástasis hepáticas, con la terapia adyuvante FOLFOX-6, cuál es su relación con el pronóstico general de los pacientes nos surge la siguiente pregunta de investigación que busca aportar información en beneficio de dichos pacientes.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la incidencia del desarrollo de metástasis hepática en pacientes con cáncer de colon estadio clínico III que recibieron tratamiento adyuvante con FOLFOX 6 en comparación con el tratamiento CAPEOX?

## OBJETIVOS

### Objetivo General

- Determinar la incidencia de metástasis hepática en pacientes con cáncer de colon estadio clínico III, que recibieron tratamiento adyuvante con **FOLFOX-6** vs tratamiento **CAPEOX**.

### Objetivos Específicos

- Conocer la supervivencia global en pacientes con cáncer colorrectal estadio III que recibieron terapia adyuvante con esquema FOLFOX-6 vs CAPEOX.
- Establecer el periodo libre de metástasis hepáticas de los pacientes con antecedente de cáncer Colon EC III, tratados con quimioterapia adyuvante FOLFOX-6 vs CAPEOX.
- Evaluar la supervivencia libre de progresión de los pacientes con Cáncer de colon EC III, que presentaron metástasis hepáticas y que recibieron tratamiento adyuvante con el esquema FOLFOX-6 vs CAPEOX.

## **HIPÓTESIS GENERAL**

### **Hipótesis de trabajo**

**H1:** El desarrollo de metástasis hepática en pacientes con cáncer de colon estadio clínico III, que recibieron tratamiento adyuvante con **FOLFOX-6** es **mayor al menos dos veces**, que en los pacientes que recibieron tratamiento **CAPEOX**.

### **Hipótesis Nula**

**H0:** El desarrollo de metástasis hepática en pacientes con cáncer de colon estadio clínico III, que recibieron tratamiento adyuvante con **FOLFOX-6** es **menor, al menos dos veces** que en los pacientes que recibieron tratamiento **CAPEOX**.

### **Hipótesis Alterna**

**HA:** El desarrollo de metástasis hepática en pacientes con cáncer de colon estadio clínico III, que recibieron tratamiento adyuvante con **FOLFOX-6** es **igual** que en los pacientes que recibieron tratamiento **CAPEOX**.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizará un estudio de tipo **observacional, retrospectivo, analítico, comparativo y transversal** en el CMN Siglo XXI del IMSS en la CDMX, en un periodo de evaluación del 1° Enero del 2015 al 31 diciembre del 2020. Mediante una revisión de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon, se pretende investigar si el tratamiento con FOLFOX-6 presenta mayor desarrollo de metástasis hepática, comparado con el esquema CAPEOX. Se crearán dos grupos de Intervención, el Grupo A: Aquellos pacientes que recibieron esquema de quimioterapia FOLFOX-6 vs Grupo B: Aquellos pacientes que recibieron CAPEOX. Adicionalmente se integrarán variables asociadas al evento como son: Edad, Género, ECOG, grado histológico, clasificación del adenocarcinoma, invasión perineural y linfo-vascular, Estadio Clínico, bordes de resección, extensión de la neoplasia, tiempo de evolución del padecimiento (meses), periodo libre de la enfermedad (meses), progresión a metástasis hepáticas, localización anatómica del cáncer y supervivencia a 5 años. No se tomarán en cuenta mutaciones genéticas, debido a que, en nuestro hospital, no se realizan.

Para el análisis univariado se realizarán frecuencias y proporciones en caso de variables categóricas; media, mediana y medidas de dispersión para variables numéricas de acuerdo con la normalidad de la variable. Para determinar la dependencia entre variables se hará una  $X^2$  entre variables cualitativas, una T de Student para variables numéricas, con una  $p < 0.05$  para la significancia estadística; en caso de contar con dos variables categóricas dicotómicas, se hará un Odds Ratio (IC 95%), como medida de asociación de riesgos.

Finalmente se hará una curva de sobrevida entre periodo libre de la enfermedad, periodo libre de metástasis hepática, y supervivencia global a 5 años por el método de Long Rank Test. Los pacientes a los que posterior al tratamiento adyuvante se les diagnostica metástasis hepática, serán validados por medio de Tomografía de Abdomen Trifásica (Angiotomografía).

**TIPO DE INVESTIGACIÓN:** Cohorte Retrospectiva.

**TIPO DE DISEÑO:**

De acuerdo al grado de control de la variable: Observacional.

De acuerdo al objetivo que se busca: Analítico.

De acuerdo al momento en que se obtendrá o evaluarán los datos: Retrospectivo.

De acuerdo al número de veces que se miden las variables: Transversal.

**Lugar del estudio:** Unidad Médica De Alta Especialidad, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital De Oncología, IMSS.

**Muestra:** Pacientes adscritos a la Unidad Médica De Alta Especialidad, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital De Oncología, IMSS, con diagnóstico de cáncer colorrectal estadio clínico III tratados con terapia adyuvante FOLFOX y CAPEOX.

**Población en estudio:** Todos los pacientes adscritos a la Unidad Médica De Alta Especialidad, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Oncología, IMSS, con diagnóstico de cáncer colorrectal estadio III clínico tratados con terapia adyuvante FOLFOX y CAPEOX en el periodo comprendido de 01-enero-2015 a 31-diciembre-2020.

## **CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA**

Se realizará un estudio de tipo **observacional, retrospectivo, analítico, comparativo y transversal** en el CMN Siglo XXI del IMSS en la CDMX, y se tomarán a todos los pacientes tratados con FOLFOX y CAPEOX, en un periodo de evaluación del 1° Enero del 2015 al 31 diciembre del 2020. Por lo que no requiere cálculo de muestra.

### **Tipo de muestreo**

**No probabilístico.** - La probabilidad de selección de cada unidad de la población no es conocida. La muestra es escogida por medio de un proceso arbitrario. Se utiliza con frecuencia cuando no se conoce el marco muestral.

## DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES:

### VARIABLE INDEPENDIENTES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Indicador
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Edad cumplida en años desde el nacimiento al momento de la primera nota del expediente.	Cuantitativa Discreta	1.Describir tiempo (años)
<b>Género</b>	características biológicas y fisiológicas que definen a hombre o mujeres	Se refiere a si se trata de hombre o mujer	Cualitativa Nominal Dicotómica	1.Hombre 2. Mujer
<b>Tipo de quimioterapia</b>	Hace referencia al grupo de intervención al que pertenece cada paciente: FOLFOX 6  CAPEOX	Esta variable se obtendrá por medio de la revisión del expediente clínico.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1.-FOLFOX 6  2.- CAPEOX
<b>ECOG</b>	La escala <b>ECOG</b> es una forma práctica de medir la funcionalidad de un paciente: ECOG 0 El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria. ECOG 1: El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno. ECOG 2: El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo. ECOG 3: El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse. ECOG 4: El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación. ECOG: 5 Muerto	Esta variable se obtendrá por medio de la revisión del expediente clínico.	Cualitativa Ordinal	0 1 2 3 4 5
<b>Grado Histológico</b>	Hace referencia al grado Histológico al que pertenece el paciente. Grado 1 bien diferenciado	Esta variable se obtendrá por medio de la revisión del expediente clínico.	Cualitativa Ordinal	1.-Grado 1 2.- Grado 2 3.- Grado 3

	Grado 2 moderadamente diferenciado Grado 3 pobremente diferenciado			
<b>Estadio (AJCC 8)</b>	Estadificación oncológica del cáncer de colon, basado en la extensión del tumor, el número de ganglios y las metástasis.	Esta variable se obtendrá por medio de la revisión del expediente clínico. En el caso del estudio solamente se tomará el EC III, que engloba a los estadios IIIA, IIIB, IIIC.	Cualitativa Ordinal	1. IIIA 2. IIIB 3. IIIC
<b>Invasión perineural</b>	Hace referencia a las células tumorales se encuentran alrededor de un nervio o grupo de nervios en la estirpe histológica reportada	Esta variable se obtendrá por medio de la revisión del expediente clínico	Cualitativa Nominal Dicotómica	1.-SI 2.-NO
<b>Invasión linfovascular</b>	Es el movimiento de las células cancerosas hacia un vaso sanguíneo o linfático.	Este dato se obtendrá del reporte de patología que se encuentra en el expediente clínico.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1.-SI 2.-NO
<b>Número de ganglios</b>	Hace referencia al número de ganglios reportados con metástasis.	Hace referencia al número de ganglios reportados con metástasis en el reporte de patología.	Cuantitativa Discreta	1. Describir Número de ganglios
<b>Localización anatómica del tumor</b>	Se define como CCR Derecho cuando el tumor primario se encuentra antes de la flexura esplénica y CCR izquierdo si se localiza después de la misma.	Dato obtenido a partir de la nota post quirúrgica.	Cualitativa nominal Dicotómica	1.Derecho 2.Izquierdo

## VARIABLES DEPENDIENTES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Indicador
<b>Progresión Hepática</b>	Propagación del foco canceroso primario de colon a el hígado.	Detección de Metástasis a nivel hepático, posterior a la quimioterapia adyuvante con FOLFOX-6 o CAPEOX.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1.Si 2.No
<b>Periodo libre de enfermedad</b>	Tiempo en el que el paciente se mantiene libre de cáncer en cualquier sitio a partir del momento en el	Tiempo transcurrido desde la desaparición de la evidencia clínica y radiológica del	Cuantitativa Discreta	1. Describir tiempo (meses)

	que finaliza el tratamiento oncológico al sitio primario.	cáncer de colon, hasta la recurrencia o progresión de este posterior al tratamiento con FOLFOX 6 o CAPEOX.		
<b>Período libre de progresión hepática</b>	Tiempo transcurrido entre la finalización del tratamiento oncológico del sitio primario hasta la aparición de metástasis hepáticas.	Tiempo transcurrido entre la finalización del tratamiento oncológico para cáncer de colon EC III hasta la aparición de metástasis hepáticas después del tratamiento con FOLFOX 6 o CAPEOX.	Cuantitativa Discreta	1. Describir tiempo (meses)
<b>Tipo de metástasis</b>	Lugar donde se diagnostica la metástasis	Lugar donde se diagnostica la metástasis posterior al tratamiento con FOLFOX 6 o CAPEOX	Cualitativa Nominal politómica	1. Hepática 2. Pulmonar 3. Colorectal 4. Cerebral 5. Otra
<b>Supervivencia</b>	Proporción de personas que sobreviven respecto al total de la población en un período de tiempo, usualmente expresada en tanto por mil por año, en un periodo de tiempo.	Dato recuperado del expediente clínico de los pacientes. Es el número de pacientes que sobrevivieron durante el seguimiento, tratados con esquema FOLFOX-6 y CAPEOX.	Cuantitativa Discreta	1. Describir tiempo (meses)

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA PARA EL GRUPO DE CASOS**

### **Criterios de inclusión:**

- Expedientes de Hombres y Mujeres diagnosticados con cáncer colorrectal estadio III tratados con esquema FOLFOX-6 como terapia adyuvante.
- Expedientes de Pacientes con edad mayor a 18 años.
- Expedientes de Cáncer colorrectal de histología de adenocarcinoma
- Expedientes de Pacientes tratados en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de 01-enero-2015 a 31-diciembre-2020
- Expedientes de Pacientes con un seguimiento mínimo de 6 meses posterior a la finalización de tratamiento con esquema FOLFOX-6
- Expedientes completos y con al menos un 100% de la información requerida.

### **Criterios de exclusión:**

- Expedientes de Pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal que no se clasifiquen en estadio III.
- Expedientes de Pacientes con edad menor a 18 años.
- Expedientes de Pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal estadio III tratados en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI fuera del periodo de tiempo de 01-enero-2015 a 31-diciembre-2020.
- Expedientes de Pacientes con un seguimiento menor a 6 meses posterior a la finalización de tratamiento con esquema FOLFOX-6.
- Expedientes de Pacientes con histología diferente a adenocarcinoma

### **Criterios de eliminación:**

- Expedientes de Pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal estadio III tratados con esquema FOLFOX-6 como terapia adyuvante que no tengan expediente clínico completo.
- Expedientes de Pacientes trasladados a otra unidad de adscripción en los que no es posible continuar el seguimiento.
- Expedientes de Pacientes que recibieron tratamiento adicional a FOLFOX-6 o CAPEOX.
- Expedientes incompletos y con menos del 100% de la información requerida.

## CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA PARA EL GRUPO DE CONTROL

### Criterios de inclusión:

- Expedientes de Hombres y Mujeres diagnosticados con cáncer colorrectal estadio III tratados con esquema CAPEOX como terapia adyuvante.
- Expedientes de Pacientes con edad mayor a 18 años.
- Expedientes de Cáncer colorrectal de histología de adenocarcinoma
- Expedientes de Pacientes tratados en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de 01-enero-2015 a 31-diciembre-2020
- Expedientes de Pacientes con un seguimiento mínimo de 6 meses posterior a la finalización de tratamiento con esquema CAPEOX.
- Expedientes completos y con al menos un 100% de la información requerida.
- **Criterios de exclusión:**
- Expedientes de Pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal que no se clasifiquen en estadio III.
- Expedientes de Pacientes con edad menor a 18 años.
- Expedientes de Pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal estadio III tratados en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI fuera del periodo de tiempo de 01-enero-2015 a 31-diciembre-2020.
- Expedientes de Pacientes con un seguimiento menor a 6 meses posterior a la finalización de tratamiento con esquema CAPEOX.
- Expedientes de Pacientes con histología diferente a adenocarcinoma
- Expedientes con menos del 100% de la información requerida.
- 

### Criterios de eliminación:

- Expedientes de Pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal estadio III tratados con esquema FOLFOX-6 como terapia adyuvante que no tengan expediente clínico completo.
- Expedientes de Pacientes trasladados a otra unidad de adscripción en los que no es posible continuar el seguimiento.
- Expedientes de Pacientes que recibieron tratamiento adicional a FOLFOX-6 o CAPEOX.
- Expedientes incompletos y con menos del 100% de la información requerida.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizarán hojas prediseñadas de Excel con la finalidad de capturar de forma ordenada la información recopilada de los expedientes clínicos de aquellos pacientes que cumplan con todos los criterios de inclusión ya descritos.

Se aplicará estadística descriptiva de la siguiente forma:

El análisis estadístico univariado se realizará aplicando medidas de tendencia central (media y mediana), y medidas de dispersión (desviación estándar) a variables numéricas, además de frecuencias y proporciones para las variables cuantitativas.

Con la finalidad de determinar la dependencia entre variables y su asociación con el pronóstico de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal estadio III, se realizarán las pruebas estadísticas  $X^2$  para las variables cualitativas y una T de Student para las variables cuantitativas, considerando un valor de  $p \leq 0.05$  como estadísticamente significativo.

En caso de contar con dos variables cualitativas dicotómicas, se realizará un Odds ratio (IC 95%), como medida de asociación de riesgos. En el caso de los Grupos de Intervención en asociación con los casos con metástasis hepática y los grupos de intervención.

Finalmente se hará una curva de sobrevida entre el periodo libre de la enfermedad y la presencia de metástasis hepática, con el método de Long Rank Test.

El Software Epi-Info 7 nos permitirá la fácil elaboración de cuestionarios y bases de datos, ingreso y análisis de datos con estadísticas, gráficos y mapas epidemiológicos, es de uso libre y no requiere licencia para su manejo, adicionalmente también nos apoyaremos en el software SPSS (Producto de Estadística y Solución de Servicio) versión 25 para Windows.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

No se requiere carta de exención de consentimiento informado, ya que por el diseño del estudio y tipo de investigación no se requiere carta de consentimiento informado. En el presente proyecto de investigación, el procedimiento está de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración del Helsinki de 1975 enmendada en 1989 y códigos y normas Internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica. Así mismo, el investigador principal se apegará a las normas y reglamentos institucionales y a los de la Ley General de Salud.

Se ha tomado el cuidado, seguridad y bienestar de los pacientes, y se respetarán cabalmente los principios contenidos en él, la Declaración de Helsinki, la enmienda de Tokio, Código de Nuremberg, el informe de Belmont, el procedimiento para la evaluación, registro, seguimiento, enmienda y cancelación de protocolos de investigación presentados ante el comité local de investigación en salud y el comité local de ética en investigación 2810-003-002 actualizado el 18 de octubre de 2018, y en el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos. Dado el tipo de investigación se clasifica como sin riesgo, el investigador no tendrá participación en ningún procedimiento al que han sido sometidos los pacientes, el investigador solo se limitará a la recolección de la información generada y capturada en el expediente clínico, en caso de ser necesario, el investigador realizará seguimiento del paciente por vía telefónica, solo con la finalidad de obtener algún dato que no se encuentre en el expediente, la investigación por sí misma no representa ningún riesgo para el médico.

Se respetarán en todo momento los acuerdos y las normas éticas referentes a investigación en seres humanos de acuerdo con lo descrito en la Ley General de Salud, la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica y lo recomendado por la Coordinación Nacional de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Estará apegado el trabajo de acuerdo al código de Nuremberg que refiere: Es absolutamente esencial el consentimiento voluntario del sujeto humano; El experimento debe ser útil para el bien de la sociedad, irremplazable por otros medios

de estudio y de la naturaleza que excluya el azar; El experimento debe ser diseñado de tal manera que los resultados esperados justifiquen su desarrollo; El experimento debe ser ejecutado de tal manera que evite todo sufrimiento físico, mental y daño innecesario; Deben hacerse preparaciones cuidadosas y establecer adecuadas condiciones para proteger al sujeto experimental contra cualquier remota posibilidad de daño, incapacidad y muerte; El experimento debe ser conducido solamente por personas científicamente calificadas; Durante el curso del experimento, el sujeto humano debe tener libertad para poner fin al experimento si ha alcanzado el estado físico y mental en el cual parece imposible continuarlo.

De igual manera se encontrará la investigación bajo la tutoría de la Declaración de Helsinki que menciona que: La investigación biomédica que implica a personas debe concordar con los principios científicos aceptados universalmente y en un conocimiento minucioso de la literatura científica; El diseño y la realización de cualquier procedimiento experimental que implique a personas debe formularse claramente en un protocolo experimental que debe presentarse a la consideración, comentario y gula de un comité de ética.

La investigación biomédica que implica a seres humanos debe ser realizada Cínicamente por personas científicamente cualificadas y bajo la supervisión de un facultativo clínicamente competente; La investigación biomédica que implica a personas no puede llevarse a cabo lícitamente a menos que la importancia del objetivo guarde proporción con el riesgo inherente para las personas; Todo proyecto de investigación que implique a personas debe basarse en una evaluación minuciosa de los riesgos y beneficios previsibles tanto para las personas coma para terceros.

La salvaguardia de los intereses de las personas deberá prevalecer siempre sobre los intereses de la ciencia y la sociedad; Debe respetarse siempre el derecho de las personas a salvaguardar su integridad. Deben adoptarse todas las precauciones necesarias para respetar la intimidad de las personas y reducir al mínima el impacto del estudio sobre su integridad física y mental y su personalidad; En la publicación de los resultados de su investigación, el medico está obligado a preservar la exactitud de los resultados obtenidos.

Los informes sobre experimentos que no estén en consonancia con los principios expuestos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación; En toda

investigación en personas, cada posible participante debe ser informado suficientemente de los objetivos, métodos, beneficios y posibles riesgos previstos y las molestias que el estudio podría acarrear. Las personas deben ser informadas de que son libres de no participar en el estudio y de revocar en todo momento su consentimiento a la participación. Seguidamente, el médico debe obtener el consentimiento informado otorgado libremente por las personas, preferiblemente por escrito.

En el caso de incompetencia legal, el consentimiento informado debe ser otorgado por el tutor legal en conformidad con la legislación nacional. Si una incapacidad física o mental imposibilita obtener el consentimiento informado, o si la persona es menor de edad, en conformidad con la legislación nacional la autorización del pariente responsable sustituye a la de la persona. Siempre y cuando el niño menor de edad pueda de hecho otorgar un consentimiento, debe obtenerse el consentimiento del menor además del consentimiento de su tutor legal; El protocolo experimental debe incluir siempre una declaración de las consideraciones éticas implicadas y debe indicar que se cumplen los principios enunciados en la presente Declaración.

El Informe Belmont identifica tres principios éticos básicos: respeto por las personas o autonomía, beneficencia y justicia.

**Justicia:** Este principio supone reconocer que todos los seres humanos son iguales y deben tratarse con la misma consideración y respeto, sin establecer otras diferencias entre ellos que las que redunden en beneficio de todos, y en especial de los menos favorecidos. Para ello es necesario distribuir los beneficios y las cargas de la investigación de forma equitativa.

**No Maleficencia:** El principio de no maleficencia obliga a no infligir daño a los participantes en el estudio, ya que su protección es más importante que la búsqueda de nuevo conocimiento o el interés personal o profesional en el estudio. Por lo tanto, deben asegurarse la protección, seguridad y bienestar de los participantes, lo que implica, entre otras cosas, que los investigadores deben tener la calidad y experiencia suficientes y que los centros donde se realiza el estudio deben ser adecuados.

**Beneficencia:** Este principio supone procurar favorecer a los sujetos de la investigación, no exponiéndolos a daños y asegurando su bienestar. Los riesgos e incomodidades para las personas participantes deben compararse con los posibles

beneficios y la importancia del conocimiento que se espera obtener, de manera que la relación sea favorable.

**Autonomía:** El principio de respeto por las personas o de autonomía se relaciona con la capacidad de una persona para decidir por ella misma. Dado que esta capacidad puede estar disminuida por diferentes motivos, como en los casos de ignorancia, inmadurez o incapacidad psíquica, cualquiera que sea su causa, o por restricciones a la libertad (como el caso de las prisiones), estos grupos vulnerables deben ser especialmente protegidos.

Se tomaron en cuenta las disposiciones del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, en el Título Segundo, Capítulo primero en sus artículos: 13, 14 incisos I al VIII, 15,16,17 en su inciso II, 18,19,20,21 incisos I al XI y 22 incisos I al V. Así como también, los principios bioéticos de acuerdo con la declaración de Helsinki con su modificación en Hong Kong basados primordialmente en la beneficencia (que permitirá que exista un aporte en futuros pacientes gracias a la investigación, sin la necesidad de que sufran riesgos la población que fue estudiada), autonomía (que, de acuerdo al interés del paciente, guste o no participar en la investigación sea absolutamente solo su decisión).

El artículo 13 refiere que por el respeto que se tendrá por hacer prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar, al salvaguardar la información obtenida de los expedientes.

Del artículo 14, en el inciso I, ya que apegado a los requerimientos de la institución y del comité local de investigación, se ajustará a los principios éticos y científicos justificados en cada uno de los apartados del protocolo.

Sobre el artículo 15 que cuando el diseño experimental de una investigación que se realice en seres humanos incluya varios grupos, se usarán métodos aleatorios de selección para obtener una asignación imparcial de los participantes en cada grupo y deberán tomarse las medidas pertinentes para evitar cualquier riesgo o daño a los sujetos de investigación.

Hablando del artículo 16 en donde en las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

Referente al artículo 17 del apartado I de la Ley General de Salud esta investigación se clasifica como sin riesgo, ya que solo es un estudio emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y que no realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el mismo, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

En el artículo 20 que refiere que por consentimiento informado se entiende al acuerdo por escrito, mediante el cual el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal autoriza su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

Artículo 21 que menciona que para que el consentimiento informado se considere existente, el sujeto de investigación o, en su caso, su representantes legal deberá recibir una explicación clara y completa, de tal forma que pueda comprenderla, por lo menos, sobre los siguientes aspectos: I. La justificación y los objetivos de la investigación; II. Los procedimientos que vayan a usarse y su propósito, incluyendo la identificación de los procedimientos que son experimentales.

Artículo 22 en donde el consentimiento informado deberá formularse por escrito y deberá formularse por escrito y deberá reunir los siguientes requisitos: I. Será elaborado por el investigador principal, indicando la información señalada en el artículo anterior y de acuerdo a la norma técnica que emita la Secretaría; II.- Será revisado y, en su caso, aprobado por la Comisión de Ética de la institución de atención a la salud.

Artículo 24 que si existiera algún tipo de dependencia, ascendencia o subordinación del sujeto de investigación hacia el investigador, que le impida otorgar libremente su consentimiento, éste debe ser obtenido por otro miembro del equipo de investigación, completamente independiente de la relación investigador-sujeto.

Artículo 27 que refiere que cuando un enfermo psiquiátrico este internado en una institución por ser sujeto de interdicción, además de cumplir con lo señalado en los artículos anteriores será necesario obtener la aprobación previa de la autoridad que conozca del caso.

De igual manera se encontrará bajo la conducta que menciona NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Con base en sus apartados: 6. De la presentación y autorización de los proyectos o protocolos de investigación; 7. Del seguimiento de la investigación y de los informes técnico-descriptivos; 8. De las instituciones o establecimientos donde se realiza una investigación; 10. Del Investigador principal; 11. De la seguridad física y jurídica del sujeto de investigación; 12. De la información implicada en investigaciones; 77.

De la seguridad física y jurídica del sujeto de investigación La seguridad del sujeto de investigación respecto del desarrollo de la maniobra experimental es responsabilidad de la institución o establecimiento, del investigador principal y del patrocinador. El sujeto de investigación, sus familiares, tutor o representante legal, tienen el derecho de retirar en cualquier tiempo, su consentimiento para dejar de participar en la investigación de que se trate, en el momento que así se solicite. Cuando esto suceda, el investigador principal debe asegurar que el sujeto de investigación continúe recibiendo el cuidado y tratamiento sin costo alguno, hasta que se tenga la certeza de que no hubo danos directamente relacionados con la investigación.

La carta de consentimiento informado es requisito indispensable para solicitar la autorización de un proyecto o protocolo de investigación, por lo que deberá cumplir con las especificaciones que se establecen en los artículos 20, 21 y 22 del Reglamento. En la investigación, queda prohibido cobrar cuotas de recuperación a los sujetos de investigación, sus familiares o representante legal, por participar en ella. Y Apartado 12. De la información implicada en investigaciones.

El investigador principal y los Comités en materia de investigación para la salud de la institución o establecimiento deben proteger la identidad y los datos personales de los sujetos de investigación, ya sea durante el desarrollo de una investigación, como en las fases de publicación o divulgación de los resultados de esta, apegándose a la legislación aplicable específica en la materia.

Con respecto a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, publicada el 5 de julio del año 2010 en el Diario Oficial de la Federación, de acuerdo con el capítulo II de los Principios de Protección de Datos Personales se tomaron en cuenta las disposiciones generales de los artículos:

Artículo 7.- Los datos personales deberán recabarse y tratarse de manera lícita conforme a las disposiciones establecidas por esta Ley y demás normatividad aplicable.

Artículo 8.- Todo tratamiento de datos personales estará sujeto al consentimiento de su titular, salvo las excepciones previstas por la presente Ley.

Artículo 9.- Tratándose de datos personales sensibles, el responsable deberá obtener el consentimiento expreso y por escrito del titular para su tratamiento, a través de su firma autógrafa, firma electrónica, o cualquier mecanismo de autenticación que al efecto se establezca.

Artículo 10.- No será necesario el consentimiento para el tratamiento de los datos personales cuando: I. Esté previsto en una Ley; II. Los datos figuren en fuentes de acceso público; III. Los datos personales se sometan a un procedimiento previo de disociación; IV. Tenga el propósito de cumplir obligaciones derivadas de una relación jurídica entre el titular y el responsable.

Artículo 11.- El responsable procurará que los datos personales contenidos en las bases de datos sean pertinentes, correctos y actualizados para los fines para los cuales fueron recabados.

Artículo 12.- El tratamiento de datos personales deberá limitarse al cumplimiento de las finalidades previstas en el aviso de privacidad. Si el responsable pretende tratar los datos para un fin distinto que no resulte compatible o análogo a los fines establecidos en aviso de privacidad, se requerirá obtener nuevamente el consentimiento del titular.

Artículo 13.- El tratamiento de datos personales será el que resulte necesario, adecuado y relevante en relación con las finalidades previstas en el aviso de privacidad. En particular para datos personales sensibles, el responsable deberá realizar esfuerzos razonables para limitar el periodo de tratamiento de estos a efecto de que sea el mínimo indispensable.

Artículo 14.- El responsable velará por el cumplimiento de los principios de protección de datos personales establecidos por esta Ley, debiendo adoptar las medidas

necesarias para su aplicación. Lo anterior aplicara aun y cuando estos datos fueren tratados por un tercero a solicitud del responsable. El responsable deberá tomar las medidas necesarias y suficientes para garantizar que el aviso de privacidad dado a conocer al titular sea respetado en todo momento por el o por terceros con los que guarde alguna relación jurídica.

Por lo que la información obtenida será conservada de forma confidencial en una base de datos codificada y encriptado en un equipo del servicio dentro de las instalaciones del hospital, en donde en ningún momento será manipulada por terceras personas y se encontrará completamente bajo la supervisión de los investigadores asociados, pudiendo solo acceder a estos por medio de una contraseña, evitando reconocer los nombres de los pacientes, y será utilizada estrictamente para fines de investigación y divulgación científica.

El investigador se rige bajo un importante código de ética y discreción, por lo tanto, no existe la posibilidad de que la información recabada del expediente clínico con respecto a los pacientes se filtre de manera total o parcial y atente contra la vida e integridad del mismo.

## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

Se presentará el protocolo de tesis al Comité Local de Investigación del Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI. Una vez obtenida la autorización se procederá a la recolección de datos.

1. Se identificarán a los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal estadio III que recibieron terapia adyuvante FOLFOX-6 y aquellos que recibieron tratamiento CAPEOX en el Servicio de Tumores de colon y recto del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI conforme a la base de datos de los registros de los procedimientos quirúrgicos de enero 2015 a diciembre 2020 que cumplan con todos nuestros criterios de inclusión.

2. Mediante la hoja de recolección de datos, se buscará de manera retrospectiva la información de los expedientes en archivo clínico y del expediente clínico electrónico de los pacientes tratados por cáncer colorrectal que recibieron terapia adyuvante FOLFOX-6 (enero 2015 a diciembre 2020) y aquellos que recibieron tratamiento CAPEOX, tomando en cuenta la nota de valoración inicial, reporte de los estudios de imagen y reportes histopatológicos; Al mismo tiempo se obtendrán las variables de interés inherentes a este estudio de investigación.

3. Para establecer el diagnóstico de recurrencia y progresión de la enfermedad se revisarán las notas médicas en la consulta externa, en admisión médica continua y posteriormente los estudios de imagen y patología que documenten estos diagnósticos, además de revisar sus notas posteriores para establecer su seguimiento y medir la supervivencia global.

4. Se registrarán toda la información de la hoja de recolección de datos mediante su captura en una hoja prediseñada de Excel.

5. Una vez que se complete la recolección de datos, se exportará la información a los programas estadísticos Epi-Info 7 y SPSS con la finalidad de analizar la información, elaborar el informe final de los resultados obtenidos y desarrollar e imprimir la tesis establecida.

6. El investigador se responsabiliza de presentar los informes de seguimiento, y una vez que se haya finalizado el mismo, presentará un Informe de Seguimiento Técnico Final, así como en caso de ser requeridos presentara informes extraordinarios durante la evolución del proyecto hasta su finalización o cancelación

## DESGLOSE DE RECURSOS A UTILIZAR



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD  
DESGLOSE PRESUPUESTAL PARA PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

Título del Protocolo de Investigación:
<b>“INCIDENCIA DE METÁSTASIS HEPÁTICAS EN PACIENTES CON CÁNCER DE COLON ESTADIO CLÍNICO III, QUE RECIBIERON TRATAMIENTO ADYUVANTE CON FOLFOX-6 vs TRATAMIENTO CAPEOX EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DE CMN SIGLO XXI”</b>

Nombre del Investigador Responsable		
Duran	Mejía	Alejandro
Apellido paterno	Materno	Nombre (s)

Presupuesto por Tipo de Gasto			
Gasto de Inversión.			
		ESPECIFICACIÓN	COSTO
1.	Equipo de cómputo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laptop</li> <li>• Impresora HP láser monocromática p1102w</li> <li>• Memoria USB</li> <li>• Hojas blancas</li> <li>• Artículos</li> <li>• Tinta impresora</li> <li>• Copias fotostáticas</li> </ul>	1 laptop 1 impresora 1 USB 500  1 cartucho	Propia \$1499.00 \$99.00 \$50.00  \$400.00
<b>Subtotal Gasto de Inversión</b>			\$2048
Gasto Corriente			
1.	Artículos, materiales y útiles diversos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bolígrafos</li> <li>• Corrector</li> <li>• Carpetas</li> <li>• Broche sujeta hojas</li> </ul>	10 bolígrafos 2 unidades 5 carpetas 3 broches	\$100.00 \$60.00 \$15.00 \$15.00
<b>Subtotal Gasto Corriente</b>			\$190.00
<b>TOTAL</b>			<b>\$2238.00</b>

**-Recursos humanos:**

- Un Médico Especialista en Cirugía Oncológica.
- Un Médico Residente Especialista en Cirugía Oncológica.

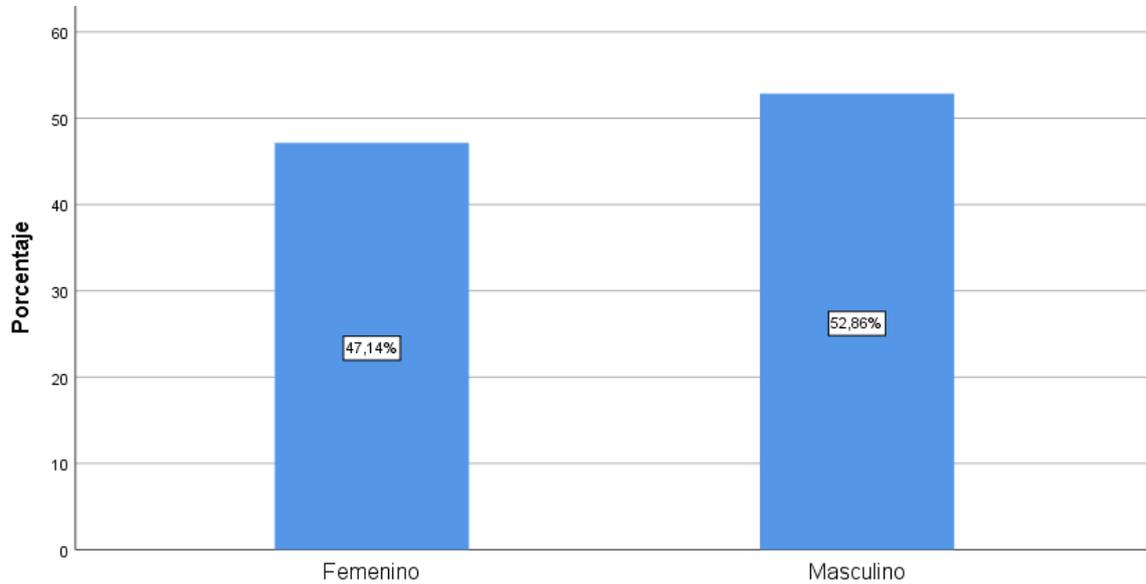
**-Recursos materiales:**

- Los únicos recursos materiales utilizados son de las instalaciones del Servicio de Cirugía Oncológica de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Así como el sistema de vigencias de la red informática del Servicio de Cirugía Oncológica de la Unidad Médica de Alta Especialidad en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.
- Los componentes necesarios para el vaciamiento de datos, tales como el equipo de cómputo, papelería (hojas y plumas) e impresiones corren a cargo del investigador.
- Para el presente estudio no se utilizarán recursos monetarios de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. No hay patrocinios, ni conflicto de interés por terceros

## Resultados.

Posteriormente a la revisión de los expedientes durante el periodo determinado, la población que cumplió con los criterios de inclusión para este estudio fue de 70 participantes.

La población seleccionada presentó las siguientes características antropométricas, el 52.9% (n=37) de los individuos seleccionados fueron del sexo masculino. En cuanto a la edad, la media fue 61.89 años (DE  $\pm$  12.190).

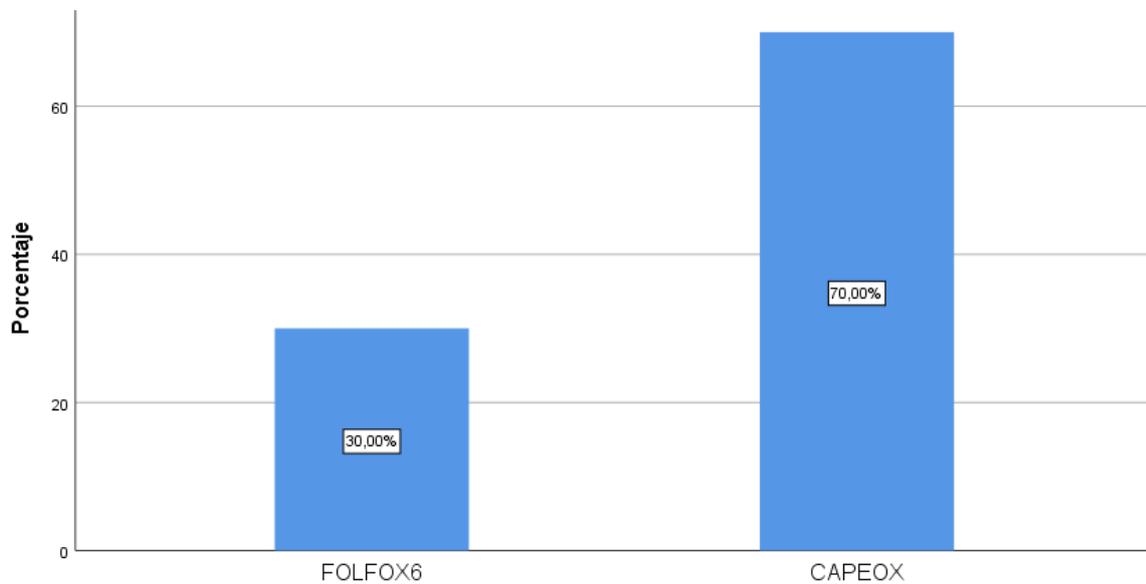


Gráfica 1. Género.

EDAD	
MEDIA	61.89 años
DESVÍO ESTÁNDAR	$\pm$ 12.19 años
MÍNIMO	32 años
MÁXIMO	82 años

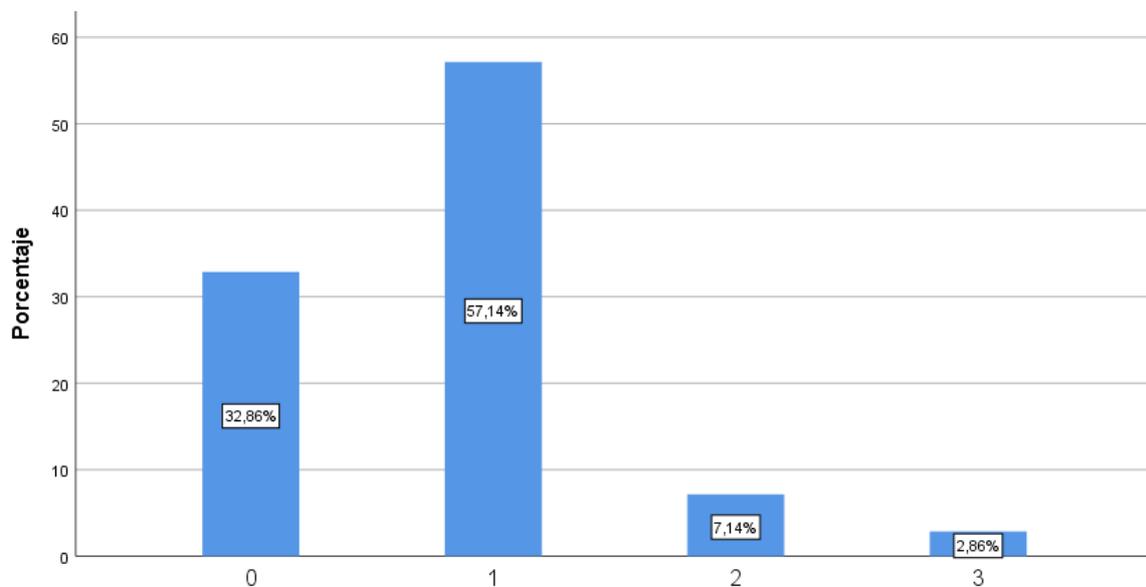
Tabla 1. Edad.

El esquema quimioterapéutico más frecuente que se identificó entre los participantes de este estudio fue el de CAPEOX en el 70% (n=49) de la población.



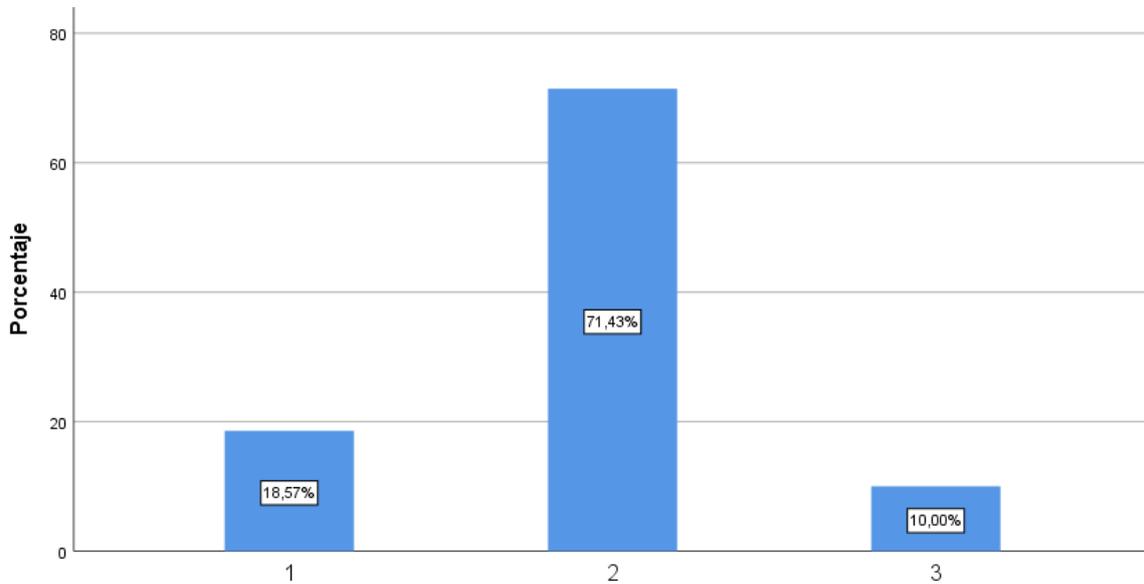
**Gráfico 2.** Tipo de Quimioterapia.

La funcionabilidad de los pacientes se midió a través de la escala ECOG, que estaba registrada en el expediente siendo el ECOG 1 el más frecuente con el 57.1% (n=40).

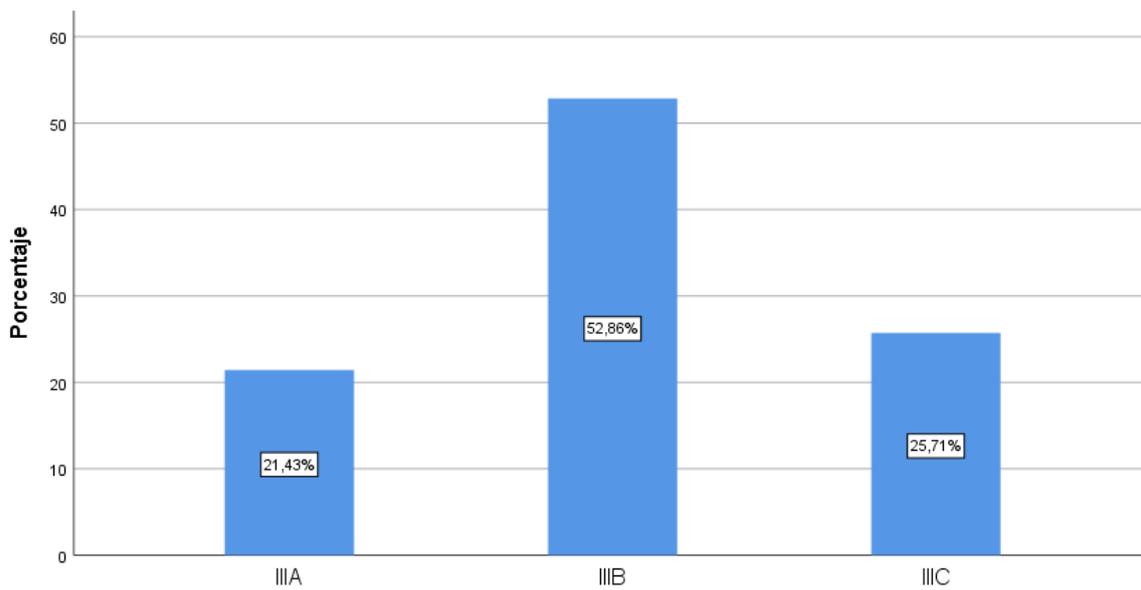


**Gráfico 3.** ECOG.

El grado histológico moderadamente diferenciado se registró en 71.4 % (n=50) de los expedientes revisados; en cuanto al estadio AJJC el más común que presentó la población estudiada fue el IIIB en el 52.9% (n=37)

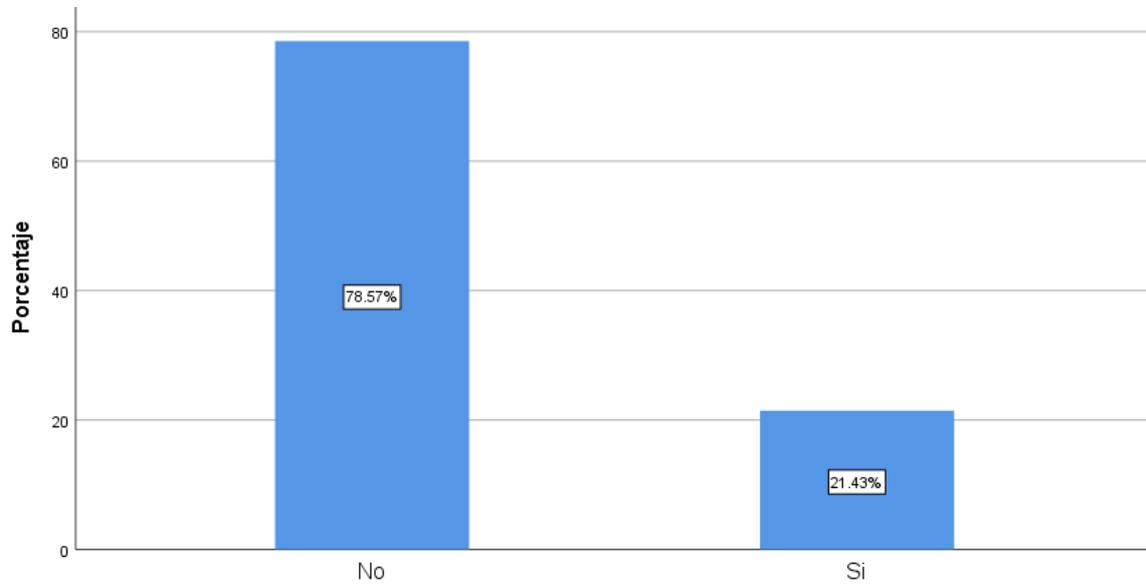


**Gráfico 4.** Grado histológico.

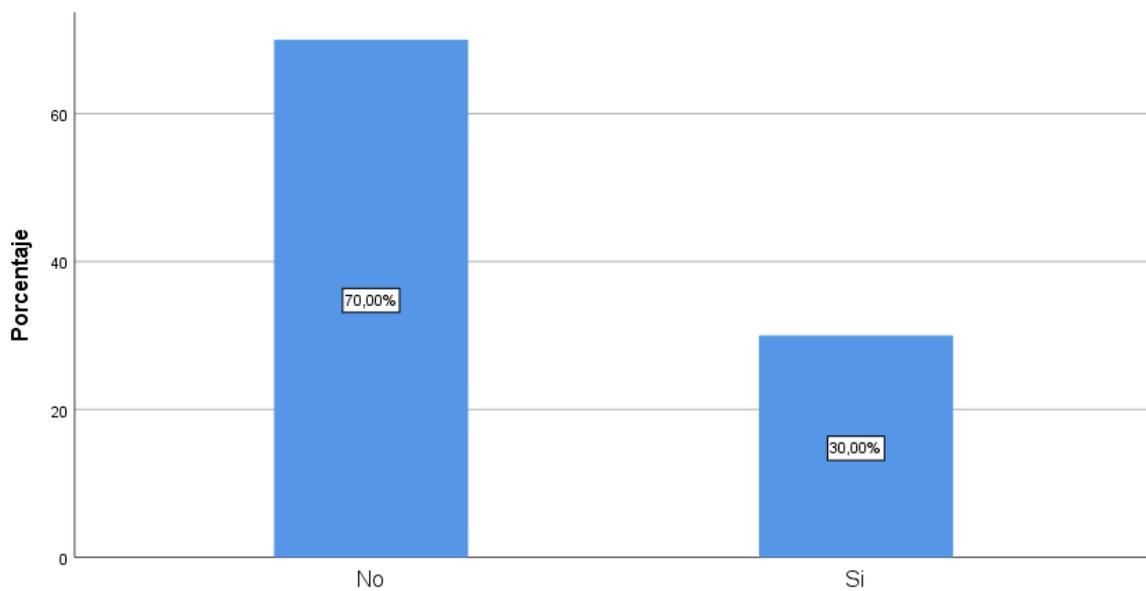


**Gráfico 5.** Estadio (AJJC 8).

La invasión perineural se reportó en el 21.4% (n=15) de los sujetos y la invasión linfovascular en el 30% (n=21).

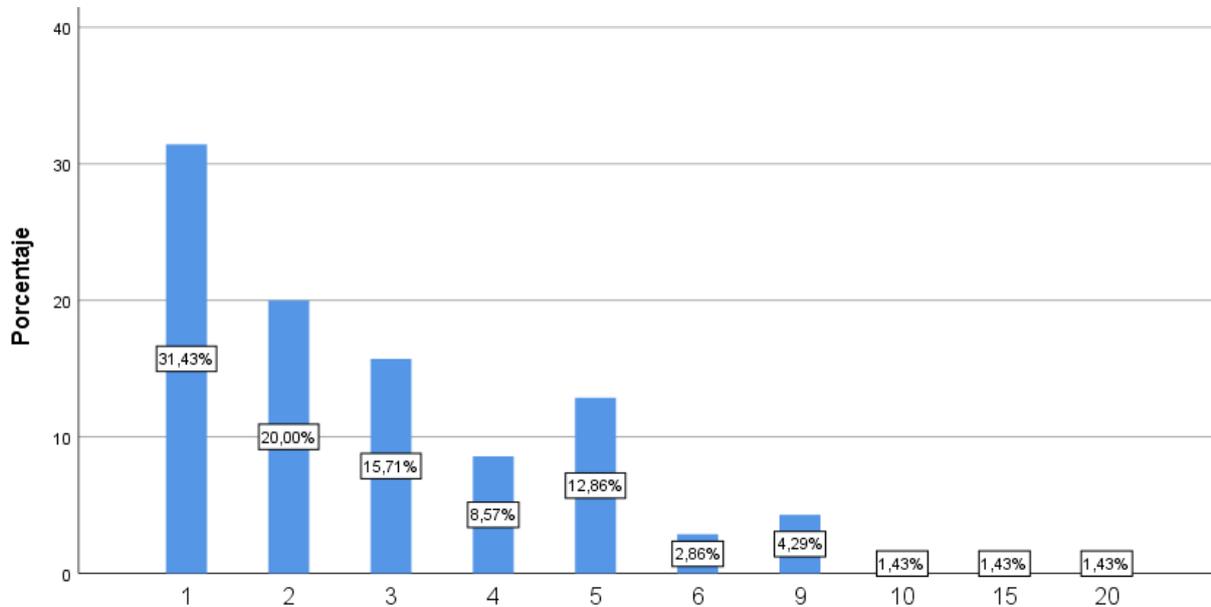


**Gráfico 6.** Invasión perineural.

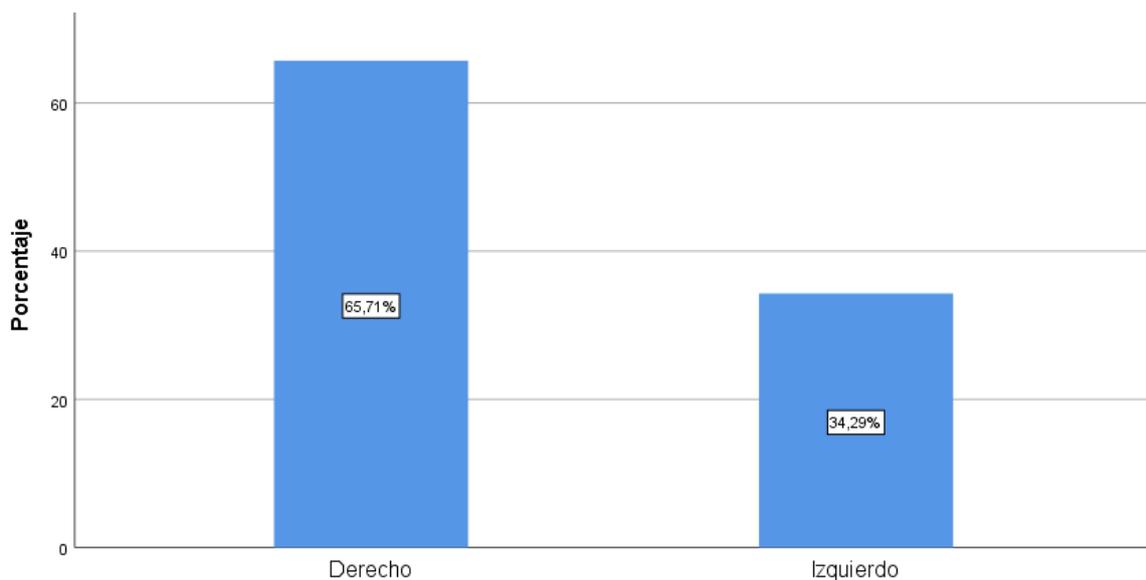


**Gráfico 7.** Invasión linfovascular.

Como parte de los datos analizados en la revisión de los expedientes se registro el número de ganglios y la localización anatómica de los tumores, con los siguientes hallazgos; en 34.43%(n=22) se evidenció la presencia de al menos 1 ganglio y por su parte, la localización más frecuente del tumor fue el lado derecho 64.71% (n=46).



**Gráfico 8.** Número de ganglios.



**Gráfico 9.** Localización anatómica del tumor.

La siguiente tabla reporta los hallazgos de la relación del tipo de quimioterapia empleada en los pacientes seleccionados con las variables sociodemográficas y clínicas, presentando únicamente diferencia estadísticamente significativa la siguiente: las metástasis extra hepáticas fueron ligeramente más frecuentes en los pacientes sometidos al esquema FOLFOX al igual que las metástasis pulmonares 4.76%; metástasis a colon y recto 4.76% y metástasis a otros lugares 9.52% (p=0.036).

**Tabla 2:** Relación de variables sociodemográficas y clínicas con el tipo de quimioterapia

CARACTERÍSTICA	FOLFOX-6	CAPEOX	VALOR p
<b>GENERO:</b>			
<b>FEMENINO</b>	36.4% (12)	63.6% (21)	0.273
<b>MASCULINO</b>	34.3% (9)	75.7% (28)	
<b>ECOG</b>			
<b>0</b>	19.04% (4)	38.77% (19)	0.223
<b>1</b>	61.90% (13)	55.1% (27)	
<b>2</b>	14.8% (3)	4.08% (2)	
<b>3</b>	4.26% (1)	2.04% (1)	
<b>4</b>	-	-	
<b>5</b>	-	-	
<b>GRADO HISTOLÓGICO</b>			
<b>1</b>	15.28% (3)	2.54% (10)	0.819
<b>2</b>	74.19% (16)	86.58% (34)	
<b>3</b>	10.52% (2)	10.7% (5)	
<b>INVASIÓN LINFOVASCULAR</b>			
<b>SI</b>	33.3% (7)	28.57% (14)	0.69
<b>NO</b>	66.6% (14)	71.42% (35)	
<b>INVASIÓN PERINEURAL</b>			
<b>SI</b>	19.1% (4)	22.4% (11)	0.751
<b>NO</b>	80.95% (17)	77.5% (35)	
<b>ETADIFICACIÓN N</b>			
<b>N1</b>	28.5% (6)	34.6% (32)	0.617
<b>N2</b>	71.42% (15)	65.4% (17)	
<b>ESTADIO CLÍNICO</b>			
<b>IIIA</b>	28.5% (6)	18.36% (9)	0.644
<b>IIIB</b>	47.6% (10)	55.1% (27)	
<b>IIIC</b>	23.80% (5)	25.7% (13)	
<b>LOCALIZACIÓN ANATÓMICA TUMOR</b>			
<b>DERECHO</b>	85.71% (18)	57.14% (28)	0.21
<b>IZQUIERDO</b>	14.28% (3)	48.97% (21)	
<b>TIPO DE METÁSTASIS</b>			
<b>NO HEPÁTICA</b>	47.61% (10)	81.6% (40)	0.036
<b>PULMONAR</b>	33.3% (7)	8.16% (4)	
<b>COLON Y RECTO</b>	4.76% (1)	4.08% (2)	
<b>OTRO</b>	4.76% (1)	4.08% (2)	
<b>OTRO</b>	9.52% (2)	2.04% (1)	
<b>PROGRESIÓN HEPÁTICA</b>			
<b>NO</b>	66.66% (14)	91.38% (45)	0.08
<b>SI</b>	33.33% (7)	8.16% (4)	

De la misma manera se relacionó la progresión hepática con el conjunto de variables sociodemográficas y clínicas y ninguna de las variables presentó diferencias estadísticamente significativas.

CARACTERÍSTICA	PROGRESIÓN HEPÁTICA NO	PROGRESIÓN HEPÁTICA SI	VALOR p
<b>GENERO:</b>			
<b>FEMENINO</b>	44.1% (26)	63.6% (7)	0.233
<b>MASCULINO</b>	55.9% (33)	36.4% (4)	
<b>ECOG</b>			
<b>0</b>	33.9% (20)	27.3% (3)	0.218
<b>1</b>	59.3% (35)	57.1% (5)	
<b>2</b>	5.1% (3)	18.02% (2)	
<b>3</b>	1.7% (1)	9.1% (1)	
<b>4</b>	-	-	
<b>5</b>	-	-	
<b>GRADO HISTOLÓGICO</b>			
<b>1</b>	22% (13)	0%	0.209
<b>2</b>	67.8% (40)	90.9% (10)	
<b>3</b>	10.2% (6)	9.1% (1)	
<b>INVASIÓN LINFOVASCULAR</b>			
<b>SI</b>	67.8% (40)	81.8% (9)	0.352
<b>NO</b>	32.2% (19)	18.24% (2)	
<b>INVASIÓN PERINEURAL</b>			
<b>SI</b>	76.3% (45)	90.9% (10)	0.277
<b>NO</b>	23.7% (14)	9.16% (1)	
<b>ESTADIFICACIÓN N</b>			
<b>N1</b>	66.1% (39)	72.7% (8)	0.668
<b>N2</b>	33.9% (20)	27.3% (3)	
<b>ESTADIO CLÍNICO</b>			
<b>IIIA</b>	20.3% (12)	27.3% (3)	0.837
<b>IIIB</b>	54.2% (32)	45.5% (5)	
<b>IIIC</b>	25.4% (15)	27.3% (3)	
<b>LOCALIZACIÓN ANATÓMICA TUMOR</b>			
<b>DERECHO</b>	62.7% (37)	81.8% (9)	0.220
<b>IZQUIERDO</b>	37.3% (22)	18.2% (2)	

**Tabla 3.** Relación de variables sociodemográficas y clínicas con metástasis hepática

En relación con el valor de OR la razón entre progresión hepática versus no progresión hepática con quimioterapia con FOLFOX-6 es 5.6, esto quiere decir que presenta un riesgo 5.6 veces mayor de desarrollar progresión hepática, esta asociación es estadísticamente significativa, ya que no incluye a la unidad.

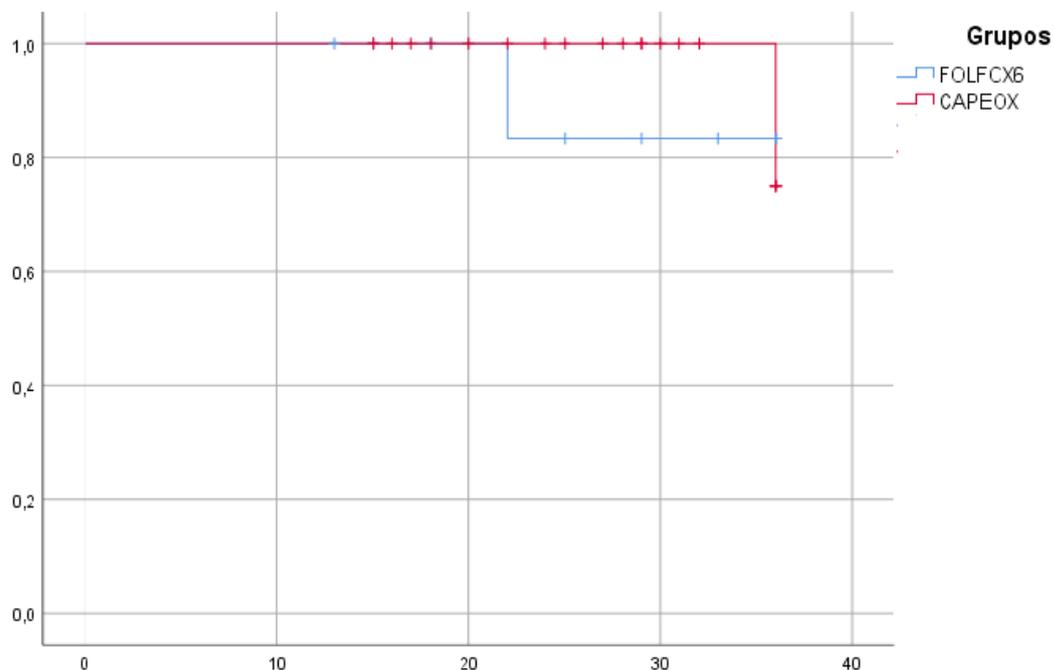
Mientras que la razón entre progresión hepática versus no progresión hepática con quimioterapia con CAPEOX es de 0.178, esta asociación es estadísticamente significativa, ya que no incluye a la unidad, por lo cual el esquema CAPEOX sería un factor protector para el desarrollo de progresión hepática.

	PROGRESIÓN HEPÁTICA		OR	IC 95%
	NO	SI		
<b>FOLFOX-6</b>	23.7%	63.6%	5.6	5,44-5,72
<b>CAPEOX</b>	76.3%	36.4%	.178	.045-.698

**Tabla 4.** Valores de OR e intervalo de confianza al 95%.

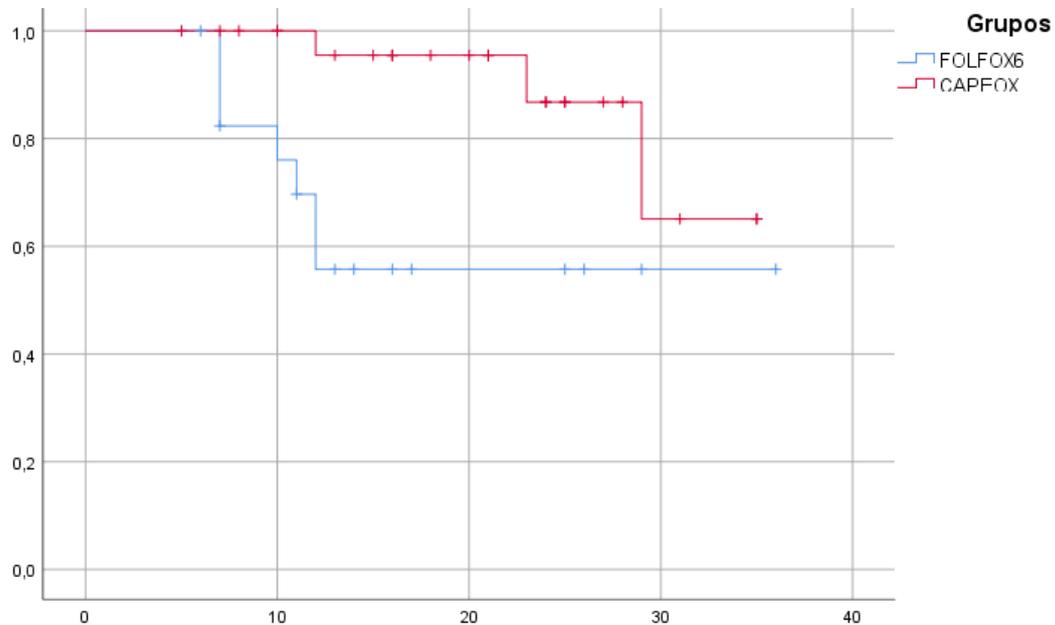
El análisis de supervivencia mediante log Rank test realizado en este estudio, se analizó a los 3 y 5 años reporta los siguientes resultados.

La supervivencia a los 3 años de los pacientes tratados con FOLFOX-6 fue de 33.6 meses con desvío estándar  $\pm 2.1$  meses y de los pacientes tratados con CAPEOX fue de 36 meses, valor de  $p=0.05$



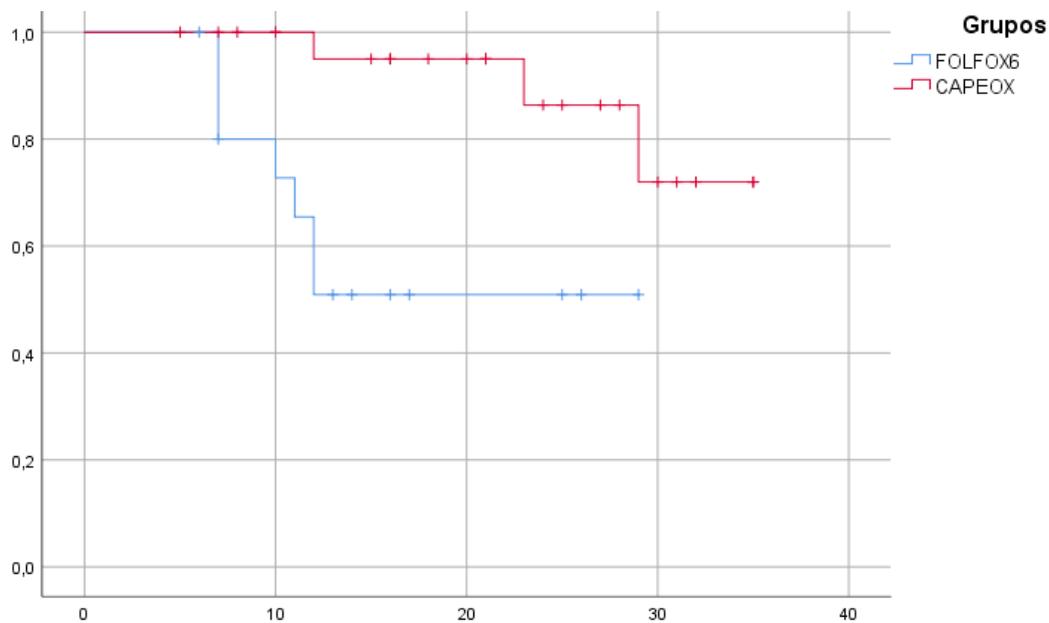
**Gráfico 10:** Curva de supervivencia a los 3 años

La supervivencia libre de enfermedad a los 3 años de los pacientes tratados con FOLFOX-6 fue de 24.307 meses con desvío estándar de  $\pm 3.31$  meses y en el caso de los que recibieron CAPEOX fue de 31.69 meses desvío estándar de  $\pm 1.6$  meses significancia de  $p=0.01$



**Gráfico 11:** Periodo libre de enfermedad a 3 años.

La supervivencia sin metástasis hepática a 3 años en pacientes que recibieron el esquema FOLFOX-6 fue de 19.43 meses, desvío estándar de  $\pm 2.61$  meses y de los que recibieron el esquema CAPEOX fue de 31.95 meses desvío estándar  $\pm 1.5$  meses y valor de  $p=0.06$



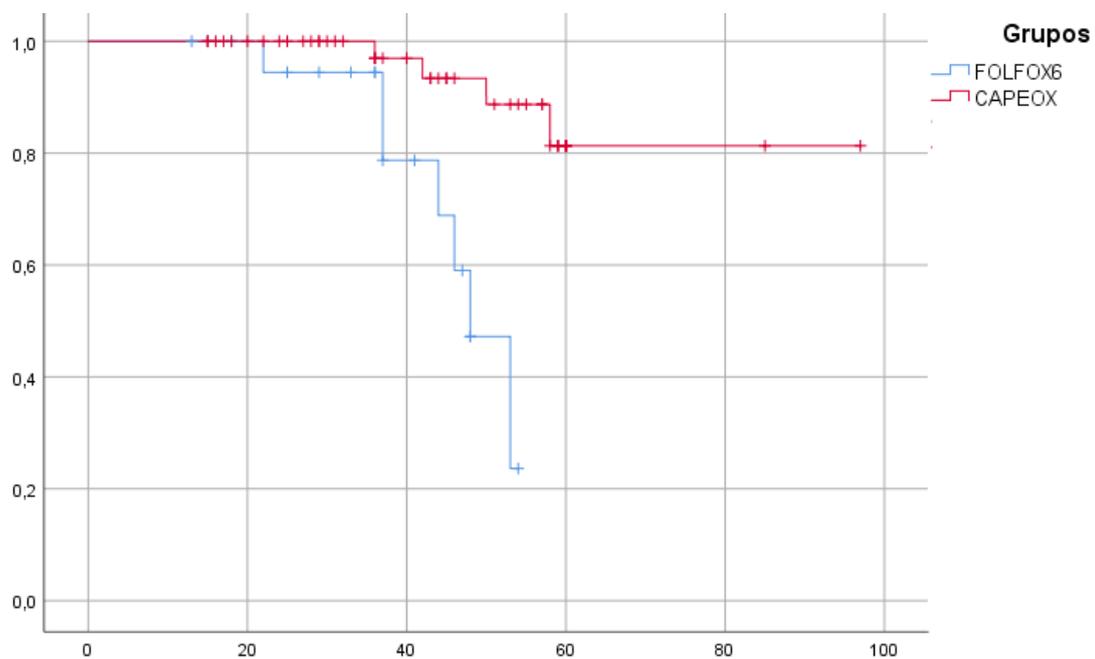
**Gráfico 12:** periodo libre de progresión hepática a 3 años

	<b>FOLFOX-6</b>	<b>CAPEOX</b>
Supervivencia global a 3 años	88.9%	95.0%
Supervivencia libre de enfermedad a 3 años	61.6%	88.9%
Supervivencia libre de progresión hepática a 3 años	56.3%	88%

**Tabla 4:** Supervivencia: global, periodo libre de enfermedad y libre de progresión hepática a 3 años

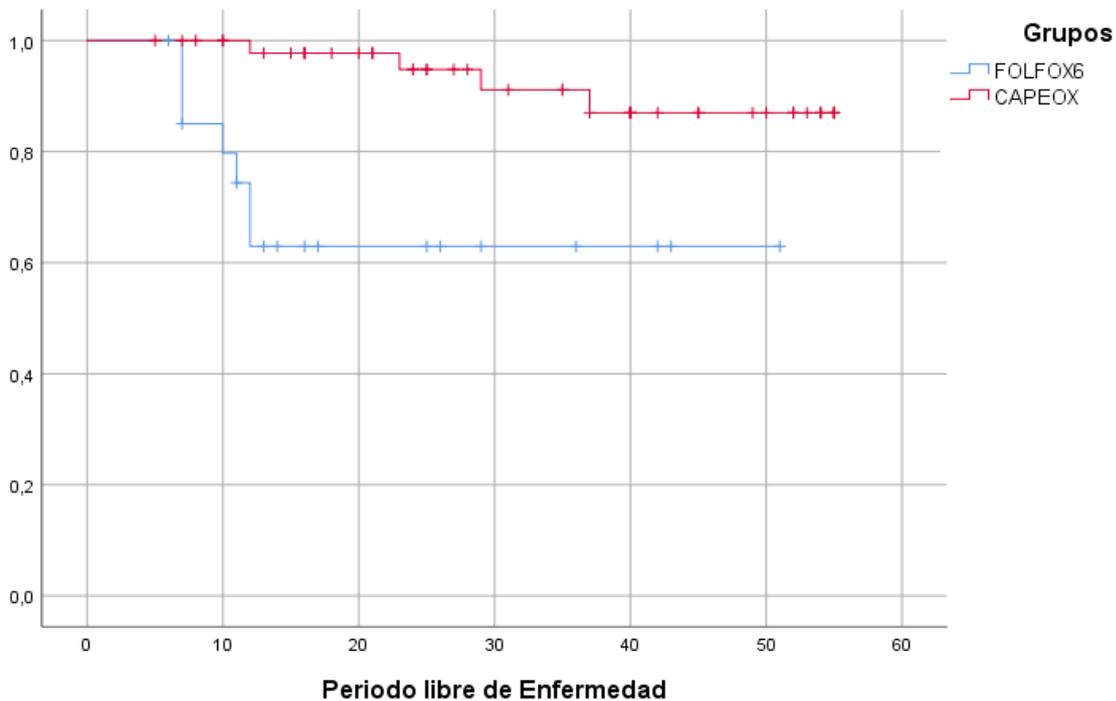
El análisis a los 5 años reporta lo siguiente:

La supervivencia a los 5 años de los pacientes FOLFOX-6 fue de 46.83 meses con una desviación estándar de  $\pm 2.52$  meses y para los tratados con el esquema CAPEOX fue de 88.09 meses desviación estándar de  $\pm 4.18$  meses con valor de  $p=0.001$ .



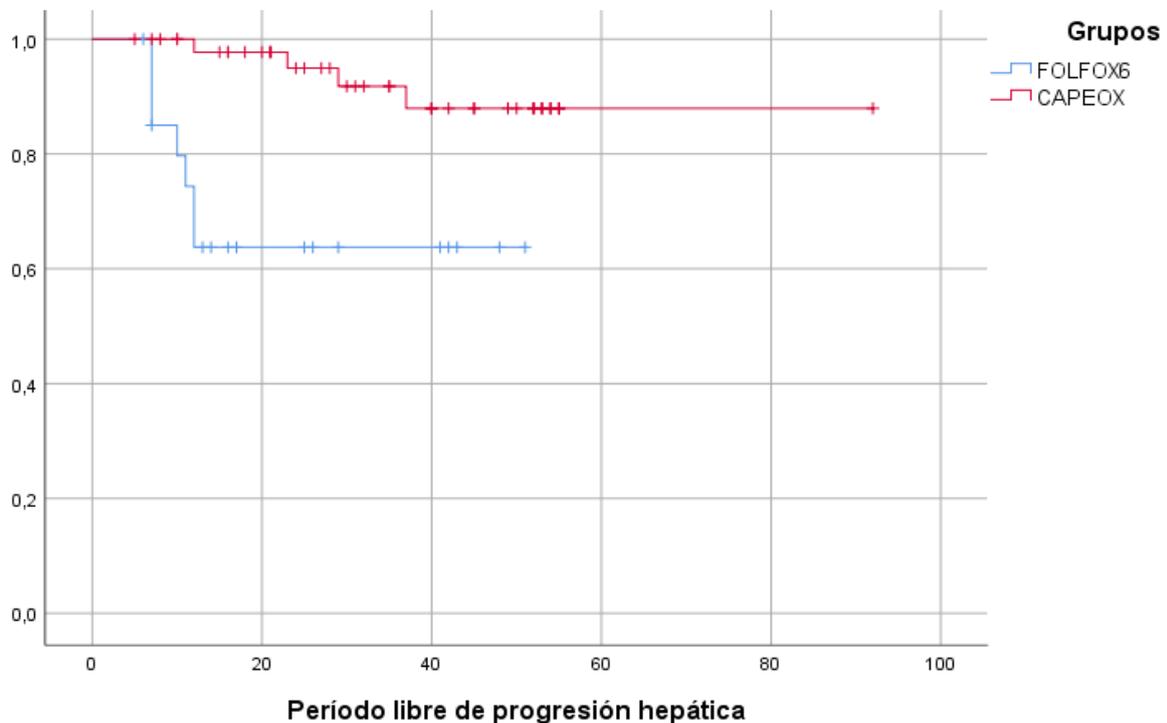
**Gráfico 13:** Curva de supervivencia a los 5 años.

La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de los pacientes tratados con FOLFOX-6 fue de 35.63 meses con desvío estándar de  $\pm 4.64$  meses y en el caso de los que recibieron CAPEOX fue de 54.38 meses desvío estándar de  $\pm 1.17$  meses significancia de  $p= 0.01$



**Gráfico 14:** Periodo libre de enfermedad a 5 años.

La supervivencia sin metástasis hepática a 5 años en pacientes que recibieron el esquema FOLFOX-6 fue de 35.95 meses desvío estándar de  $\pm 4.59$  meses y de los que recibieron el esquema CAPEOX fue de 84.14 meses desvío estándar  $\pm 3.70$  valor de  $p=0.02$



**Gráfico 15:** periodo libre de progresión hepática a 5 años

	<b>FOLFOX-6</b>	<b>CAPEOX</b>
Supervivencia global a 5 años	66.7%	91.8%
Supervivencia libre de enfermedad a 5 años	66.7%	91.8%
Supervivencia libre de progresión hepática a 5 años	66.7%	91.8%

**Tabla 5:** Supervivencia: global, periodo libre de enfermedad y libre de progresión hepática a 5 años

## Discusión.

El cáncer colorrectal es el 4to más prevalente en nuestro país, debido a su alta incidencia y morbimortalidad es considerado un problema de salud pública.<sup>1</sup> A través de este estudio localizamos que más del 50% de la población pertenecen al sexo masculino mientras que la media de edad fue de 62 años, nuestros hallazgos son concordantes con lo encontrado en la literatura, en el 2017 Pointet et, al.<sup>1</sup> realizaron un estudio en donde identificaron que la mayoría de la población fue de sexo masculino y la edad promedio de diagnóstico fue a los 72 años, presentando una media 10 años mayor que la nuestra, pudiendo explicarse por el país de origen de ese estudio, que presenta una media de edad en poblacional general mayor que la nuestra.

Respecto a las quimioterapias utilizadas para el tratamiento del cáncer de colon en 2004 el estudio MOSAIC<sup>21</sup>, estableciendo al esquema FOLFOX-4 como uno de los tratamientos adyuvantes recomendados en los pacientes con cáncer de colon, demostrando mayor supervivencia libre de enfermedad a 5 años y la supervivencia general a 6 años; en el caso de nuestro estudio el esquema FOLFOX-6 se indicó en el 30% vs. 70% con esquema CAPEOX, considerado igualmente efectivo como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal en estadio III.<sup>32,33</sup>

En relación al grado histológico, el más común fue el moderadamente diferenciado, registrado en el 71.4% de los participantes, en cuanto al estadio AJCC el más común que presentó la población estudiada fue el IIIB en el 52.9%, estos hallazgos son concordantes a los encontrados por Martínez- Sanchez (2013), Liao (2018) y Weiser (2018), demostrándose además los beneficios de la quimioterapia adyuvante en la enfermedad en estadio III específicamente.<sup>19</sup>

La invasión perineural se reportó en el 21.4% de los sujetos y la invasión linfovascular en el 30%, estos datos son similares a los reportados en 2013 y 2018 por Martínez Sánchez y Weiser respectivamente, esto se puede explicar debido a que la extensión del tumor se inicia por contigüidad, posteriormente invasión ganglionar local hasta el peritoneo y los órganos vecinos; posteriormente también se disemina por vía linfática y hematogena llegando a órganos a distancia.

Se registro el número de ganglios y la localización anatómica, evidenciándose la presencia de al menos 1 ganglio y la localización más frecuente del tumor fue el lado derecho 64.71%, esto concuerda con el estudio realizado en 2017 por Giamperi, donde destacaron que el sitio tumoral primario es un factor pronóstico, encontrando un peor resultado para el lado derecho en comparación a tumores del lado izquierdo.

Al comparar los dos tipos de quimioterapia, el esquema FOLFOX-6 mostró una mayor cantidad de metástasis en comparación con el esquema CAPEOX, siendo esta la única variable que presentó significancia estadística, esto corresponde a lo publicado por Pectasides et, al<sup>33</sup>. y Degirmencioglu et, al<sup>34</sup>. cuyos estudios reportaron una mayor cantidad de metástasis hepáticas en los pacientes tratados con régimen FOLFOX-6 en comparación con los tratados con el régimen CAPEOX.

Se obtuvo un valor de OR de 5.6, al comparar la progresión hepática y el tratamiento con FOLFOX-6, mientras que para el tratamiento con CAPEOX se obtuvo un OR de .178, ambos IC95% no incluyeron a la unidad e incluían al valor del OR, esto nos dice que el tratamiento con OR representa mayor riesgo de desarrollo de metástasis hepáticas en comparación con el esquema CAPEOX, este hallazgo es concordante con otros estudios publicados, con tamaños de muestra similares o inclusive mayores al nuestro como el de Degirmencioglu et, al<sup>34</sup>.

En cuanto a la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia libre de progresión hepática, el esquema CAPEOX mostró mayor tasa de supervivencia en comparación con el esquema FOLFOX-6, esto, aunque es concordante con algunos estudios ya publicados<sup>33,34</sup>, son datos nuevos ya que no se cuenta con estudios realizados en nuestra población.

Algunas de las debilidades de nuestro estudio son-, ser un estudio retrospectivo, unicentrico y con tamaño de muestra pequeño, sin embargo, es importante recalcar que no se cuenta al momento con estudios publicados en población mexicana, por lo cual esperamos que nuestro estudio impulse a la creación de estudios prospectivos sobre el tema en nuestro país.

## **Conclusiones**

El esquema CAPEOX utilizado como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colón estadio III presenta mayor supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia libre de progresión hepática en comparación con el esquema FOLFOX-6. Por lo tanto, en este estudio se corrobora que el esquema FOLFOX presenta mayor progresión hepática.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Pointet A-L, Taieb J. Cáncer de colon. EMC - Tratado Med. 2017; 21(1):1–7. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1636541016817924>
2. Martínez-Sánchez, Yazmín Lizeth, & Escudero-de los Ríos, Pedro Mario, & Arias-Flores, Rafael, & Barrios-Bautista, Florentino (2013). Epidemiología del cáncer en pacientes adultos del Hospital de Oncología del Centro Médico Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Cirugía y Cirujanos, 81(6),508-516.[fecha de Consulta 26 de Enero de 2022]. ISSN: 0009-7411. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=66229576008>
3. IMSS. (2019, marzo). En México cada año se diagnostican cerca de 15 mil nuevos casos de personas con cáncer de colon (No.070/2019). <http://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/201903/070>
4. Al-Sukhni, W., Aronson, M., & Gallinger, S. (2008). Hereditary colorectal cancer syndromes: familial adenomatous polyposis and lynch syndrome. The Surgical Clinics of North America, 88(4), 819–844, VII. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18672142/>
5. Hernández-Losa J, Sanz J, Landolfi S, López-Ríos F, Palacios J, Bautista MD, et al. Recomendaciones para la determinación de mutaciones de K-RAS en cáncer de colon. Rev Esp Patol. 2012; 45(2):76–85. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-patologia-297-articulo-recomendaciones-determinacion-mutaciones-k-ras-cancer-S1699885511001590>
6. Kim, S. T., Lee, J., Park, S. H., Park, J. O., Lim, H. Y., Kang, W. K., ... Park, Y. S. (2010). Clinical impact of microsatellite instability in colon cancer following adjuvant FOLFOX therapy. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 66(4), 659–667. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20033812/>
7. Sinicrope, F. A., Shi, Q., Smyrk, T. C., Thibodeau, S. N., Dienstmann, R., Guinney, J. Alberts, S. R. (2015). Molecular markers identify subtypes of stage III colon cancer associated with patient outcomes. Gastroenterology, 148(1), 88–99. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25305506/>
8. Lino-Silva, L. S., León-Takahashi, A., López-Basave, H., Padilla-Rosciano, A., Miranda-Dévora, G., Granados-García, M., & Salcedo-Hernández, R. (2018). Clasificación molecular del carcinoma de colon y recto. Una revisión corta. Gaceta medica de México, 154(5), 598–604.

<https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2018/gm185j.pdf>

9. Guinney, J., Dienstmann, R., Wang, X., de Reyniès, A., Schlicker, A., Song, S., & Tejpar, S. (2015). The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nature Medicine*, 21(11), 1350–1356. <https://www.nature.com/articles/nm.3967>
10. Lee, M. S., Menter, D. G., & Kopetz, S. (2017). Right versus left colon cancer biology: Integrating the consensus molecular subtypes. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 15(3), 411–419. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28275039/>
11. Giampieri R, Lanese A, Del Prete M, Cantini L, Maccaroni E, Bittoni A, et al. Primary tumor site (pTS) as a key factor in influencing differential outcome in resected colorectal cancer patients treated with adjuvant XELOX/FOLFOX6. *Ann Oncol* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jan 30];28 Suppl 3(suppl\_3):iii108–9. Available from: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)66082-5/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)66082-5/fulltext)
12. Liao, C.-K., Chiang, J.-M., Tsai, W.-S., You, J.-F., Hsieh, P.-S., Hung, H.-Y., Yeh, C.-Y. (2018). Primary tumor location in stage III colon cancer has prognostic impact on subsequent liver metastasis: LIAO et al. *Journal of Surgical Oncology*, 118(8), 1301–1310. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30408183/>
13. Maisano, R., Azzarello, D., Maisano, M., Mafodda, A., Bottari, M., Egitto, G., & Nardi, M. (2012). Mucinous histology of colon cancer predicts poor outcomes with FOLFOX regimen in metastatic colon cancer. *Journal of Chemotherapy (Florence, Italy)*, 24(4), 212–216. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23040685/>
14. Weiser, M. R. (2018). AJCC 8th edition: Colorectal cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 25(6), 1454–1455. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29616422/>
15. Dávila, D., Palacios, Ó., & Naranjo, C. (2017). Metástasis hepáticas en el cáncer colorrectal: estrategias terapéuticas y recomendaciones actuales.

Revista Colombiana de Cirugía, 32(4), 304–318.  
<http://www.scielo.org.co/pdf/rcci/v32n4/v32n4a10.pdf>

16. Aldecoa, F. (2019). Cáncer colorrectal metastásico: supervivencia global con diferentes alternativas de tratamiento en Lima Metropolitana. *Acta médica peruana*, 36(3), 195–201.  
[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1728-59172019000300003](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172019000300003)
17. Benson, A. B., Venook, A. P., Al-Hawary, M. M., Arain, M. A., Chen, Y.-J., Ciombor, K. K., ... Gurski, L. A. (2021). Colon Cancer, version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 19(3), 329–359.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33724754/>
18. Rodriguez-Bigas, M., (2021). Surgical resection of primary colon cancer. [online] UpToDate. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/surgical-resection-of-primary-colon-cancer>
19. Hanna K Sanoff (2021) Adjuvant therapy for resected colon cancer in older adult patients [online] UpToDate. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-therapy-for-resected-colon-cancer-in-older-adult-patients>
20. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(5):476–87.  
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra040958>
21. André, T., Boni, C., Navarro, M., Tabernero, J., Hickish, T., Topham, C. Gramont, A. (2009). Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27(19), 3109–3116.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19451431/>
22. Grothey, A., Sobrero, A. F., Shields, A. F., Yoshino, T., Paul, J., Taieb, J., Iveson, T. (2018). Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer.

The New England Journal of Medicine, 378(13), 1177–1188.  
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1713709>

23. Ducreux M, Bennouna J, Hebbar M, Ychou M, Lledo G, Conroy T, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOX-6) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2011;128(3):682–90.  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.25369>
24. Taieb J, Gallois C. Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(9):2679. <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/9/2679>
25. André, T., de Gramont, A., Vernerey, D., Chibaudel, B., Bonnetain, F., Tijeras-Raballand, A., Scriver, A., Hickish, T., Tabernero, J., van Laethem, J. L., Banzi, M., Maartense, E., Shmueli, E., Carlsson, G. U., Scheithauer, W., Papamichael, D., Möehler, M., Landolfi, S., Demetter, P., . . . de Gramont, A. (2015). Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *Journal of Clinical Oncology*, 33(35), 4176–4187. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.4238>
26. Zaanan A, Shi Q, Taieb J, Alberts SR, Meyers JP, Smyrk TC, et al. Role of deficient DNA mismatch repair status in patients with stage III colon cancer treated with FOLFOX adjuvant chemotherapy: A pooled analysis from 2 randomized clinical trials. *JAMA Oncol* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jan 30];4(3):379. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28983557/>
27. Lee D-W, Kim KJ, Han S-W, Lee HJ, Rhee YY, Bae JM, et al. KRAS mutation is associated with worse prognosis in stage III or high-risk stage II colon cancer patients treated with adjuvant FOLFOX. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(1):187–94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24889488/>
28. Chang MH, Lee IK, Si Y, Lee KS, Woo I-S, Byun JH. Clinical impact of K-ras mutation in colorectal cancer patients treated with adjuvant FOLFOX. *Cancer Chemother Pharmacol*; 68(2):317–23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20972872/>
29. Han S-W, Lee H-J, Bae JM, Cho N-Y, Lee K-H, Kim T-Y, et al. Methylation and microsatellite status and recurrence following adjuvant FOLFOX in colorectal cancer. *Int J Cancer* [Internet]. 2013;132(9):2209–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23034738/>

30. Andreou A, Kopetz S, Maru DM, Chen SS, Zimmitti G, Brouquet A, et al. Adjuvant chemotherapy with FOLFOX for primary colorectal cancer is associated with increased somatic gene mutations and inferior survival in patients undergoing hepatectomy for metachronous liver metastases. *Ann Surg* [Internet]. 2012 [cited 2022 Jan 30];256(4):642–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22968062/>
31. Harada K, Okamoto W, Mimaki S, Kawamoto Y, Bando H, Yamashita R, et al. Comparative sequence analysis of patient-matched primary colorectal cancer, metastatic, and recurrent metastatic tumors after adjuvant FOLFOX chemotherapy. *BMC Cancer* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jan 30];19(1):255. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30898102/>
32. Loree JM, Sha A, Soleimani M, Kennecke HF, Ho MY, Cheung WY, et al. Survival impact of CAPOX versus FOLFOX in the adjuvant treatment of stage III colon cancer. *Clin Colorectal Cancer* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jan 31];17(2):156–63. Available from: <https://mdanderson.elsevierpure.com/en/publications/survival-impact-of-capox-versus-folfox-in-the-adjuvant-treatment->
33. Pectasides D, Karavasilis V, Papaxoinis G, Gourgioti G, Makatsoris T, Raptou G, et al. Randomized phase III clinical trial comparing the combination of capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) with the combination of 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (modified FOLFOX6) as adjuvant therapy in patients with operated high-risk stage II or stage III colorectal cancer. *BMC Cancer* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jan 30];15(1):384. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25956750/>
34. Degirmencioglu S, Tanriverdi O, Demiray AG, Senol H, Dogu GG, Yaren A. Retrospective comparison of efficacy and safety of CAPOX and FOLFOX regimens as adjuvant treatment in patients with stage III colon cancer. *J Int Med Res*. 2019; 47(6):2507–15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31099282/>.