



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA  
UNIDAD XOCHIMILCO**

**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**DEPARTAMENTO DE ATENCIÓN A LA SALUD**

**LICENCIATURA EN MEDICINA**

**“Caracterización de los pacientes con Cáncer Colorrectal (CCR), tratados en el  
Instituto Nacional de Cancerología entre 2010 a 2021”**

**M.P.S.S Antonio de Jesus Moreno Avendaño**

**2163062657**

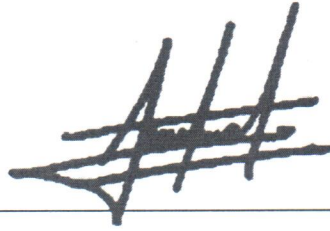
**ASESOR INTERNO**

**DR ALEJANDRO ALONSO ALTAMIRANO**

**ASESOR EXTERNO**

**DRA ERIKA BETZABE RUÍZ GARCÍA**

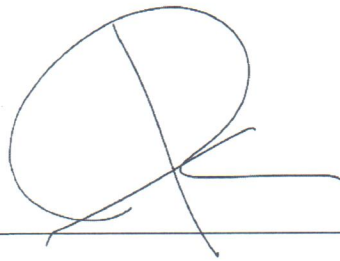
**JULIO 2023.**



---

ASESOR INTERNO

Dr. Alejandro Alonso Altamirano



---

ASESOR EXTERNO

Dra. Erika Betzabe Ruíz García



---

Comisión de Servicio Social en Medicina

## ÍNDICE

### CAPITULO I INVESTIGACIÓN

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>3</b>
1.1 Planteamiento del problema	3
1.2 Justificación	4
1.3 Marco teórico	4
1.4 Objetivo general	11
1.5 Objetivos específicos	12
1.6 Hipótesis	12
1.7 Metodología	12
1.7.1 Tipo de estudio	12
1.7.2 Población, criterios de inclusión, de exclusión	13
1.7.3 Variables	14
1.7.4 Definición operacional	15
1.7.5 Material y métodos	18
1.8 Resultados: cuadros y gráficas	21
1.9 Análisis de resultados	27
1.10 Conclusiones de la investigación	30
1.11 Bibliografía	31

### CAPITULO II CONCLUSIONES DEL PASANTE SOBRE SU SERVICIO SOCIAL

1.1 En relación a su formación como persona	33
1.2 En relación a su formación profesional	35
1.3 En relación a su aportación a la comunidad	37
1.4 En relación con su institución educativa	39

## **INTRODUCCIÓN**

El cáncer colorrectal es el cuarto cáncer más común en Latinoamérica. Cada año se producen más de 240,000 casos nuevos y aproximadamente 112,000 muertes debidas a este tipo de cáncer.<sup>1</sup>

El cáncer colorrectal (CCR) se puede detectar en etapas tempranas, se origina a partir de lesiones precursoras no malignas que se pueden identificar mediante programas de tamizaje de base poblacional. Las guías de tamizaje varían en cada país, la recomendación general es empezar el tamizaje en la población de riesgo medio, a partir de los 50 años y continuar a intervalos regulares hasta los 75 años. Las pruebas de tamizaje disponibles para cáncer son el examen de sangre oculta en heces, sigmoidoscopia y la colonoscopia.<sup>1</sup>

Hasta el momento la única posibilidad de curar el carcinoma de colon y recto ha consistido en la resección quirúrgica. La elección de la técnica quirúrgica depende de varios factores que en todos los enfermos se debe tomar en consideración. Los enfermos con tumores en estadio I y II se ven beneficiados únicamente con la resección quirúrgica, en estos la quimioterapia adyuvante no ha demostrado impacto en la supervivencia. Caso contrario a lo que sucede en el 40-50% de los enfermos en estadio III en donde se ven beneficiados con la quimioterapia adyuvante.<sup>2</sup>

El gen PIK3CA codifica la subunidad catalítica p110 de la enzima fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) de clase IA de la vía PI3K-Akt. Las mutaciones oncogénicas del PIK3CA determinan que la vía quede activada de forma continuada. Las mutaciones se concentran en el exón 9, que codifica el dominio helicoidal de la proteína, y en el exón 20, que codifica el dominio quinasa, del gen. Se han descrito mutaciones en cáncer de tipo colorrectal (10-30%), mama (18-40%), endometrio (22%), cérvix (20%), sistema nervioso (10%) y páncreas (8%), entre otros.<sup>3</sup>

## **1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la frecuencia de las mutaciones del gen PI3K en pacientes mexicanos con diagnóstico de cáncer de colon estadio clínico II, y el valor pronóstico que agregan a la supervivencia libre de enfermedad?

## 1.2 JUSTIFICACIÓN

- El cáncer de colon es una causa importante de morbimortalidad en nuestro país, ocupando el tercer lugar en incidencia y como el segundo de mortalidad por cáncer.
- El uso de quimioterapia adyuvante es el tratamiento estándar en pacientes con estadio III, mientras que el beneficio de este tratamiento en estadio II no ha sido bien documentado. Existen varias características clínicas, histopatológicas y moleculares que clasifican a los pacientes en riesgo de recurrencia bajo o alto, y que apoyan en la decisión de dar o no quimioterapia.
- Se requieren nuevos biomarcadores de predicción que ayuden a mejorar la selección de pacientes, hay datos que sugieren que las alteraciones de PI3K podrían ser un buen factor para estratificarlos.
- Se desconoce la prevalencia de la mutación de PI3K en pacientes mexicanos con cáncer de colon estadio II, así como el valor pronóstico que esta agrega a la supervivencia libre de enfermedad de esta población.

## 1.3 MARCO TEÓRICO

### – ANATOMÍA

El intestino grueso se compone de ciego, apéndice, colon ascendente, colon transverso, colon ascendente, colon sigmoide, recto y conducto anal. Desde el punto de vista histológico y oncológico, la porción que va del ciego al colon sigmoide (excluyendo al apéndice se aborda y se trata de una forma diferente al apéndice, recto y conducto anal.<sup>4</sup>

El manual de estadiaje de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) divide al colon en ciego, colon ascendente, flexura esplénica, colon descendente, colon sigmoides y unión rectosigmoidea.<sup>5</sup>

El intestino grueso presenta tenías cólicas que son 3 bandas longitudinales formadas por fibras musculares, ausentes en el recto, las haustras son formaciones saculares comprendidas entre las tenías.<sup>4</sup>

Desde el punto de vista vascular, se distingue entre colon derecho, vascularizado por la arteria mesentérica superior (desde el ciego hasta los dos tercios proximales del transverso) y el colon izquierdo, vascularizado por la arteria mesentérica inferior (desde el tercio distal del transverso hasta el colon sigmoide). La unión entre el colon derecho y el colon izquierdo puede definirse por la arteria cólica media descrita en alrededor del 95% de los casos.<sup>6</sup>

El colon forma un marco en la cavidad abdominal desde la fosa iliaca derecha hasta la pelvis. Esta unido a la pared abdominal posterior por el mesocolon hasta el peritoneo parietal preaórtico. El mesocolon es un repliegue de peritoneo que une un segmento digestivo a la pared abdominal, que contiene los vasos que irrigan las vísceras y está rodeado de tejido adiposo. La longitud del colon es variable, de alrededor 150 cm.<sup>4</sup>

#### – HISTOLOGÍA

La mucosa del intestino grueso se compone de tres capas: epitelio, lamina propia y muscular de la mucosa.

El colon tiene un epitelio cilíndrico simple, compuesto por células de absorción de la superficie, células caliciformes y algunas del sistema neuroendocrino.

La capa mucosa no tiene pliegues, excepto en su porción distal (recto), ni vellosidades. Las criptas intestinales son largas y se caracterizan por la abundancia de células caliciformes y una pequeña cantidad de células entero endocrinas. Las células absortivas son cilíndricas y presentan microvellosidades cortas e irregulares.<sup>7</sup>

El intestino grueso está bien adaptado para ejercer sus funciones: absorción de agua, fermentación, formación de la masa fecal y producción de moco. La absorción de agua es pasiva y sigue el transporte activo de sodio por la superficie basal de las células epiteliales.

La lamina propia tiene una gran cantidad de células linfoides y nódulos (GALT) que suelen extenderse hasta la submucosa. Esta gran cantidad de tejido linfoide se relaciona con la población bacteriana abundante del intestino grueso. La capa muscular se compone de los estratos circular y longitudinal.

Esta capa es diferente a la del intestino delgado porque las fibras del estrato longitudinal se unen para formar tres bandas longitudinales gruesas denominadas tenías del colon.

La submucosa está constituida por tejido conectivo denso irregular, fibroelástico, con un abastecimiento linfático y vascular abundante. Su inervación intrínseca proviene del plexo submucoso de Meissner parasimpático.<sup>7</sup>

En las partes libres del colon, la capa serosa se caracteriza por la presencia de pequeñas protuberancias pedunculadas de tejido adiposo, los apéndices epiploicos u omentales.

## – CÁNCER DE COLON

### – Epidemiología

El cáncer colorrectal es el cuarto más común en el mundo con 1,360,600 casos, representando el 9.7% de los casos de cáncer y la quinta causa de muerte relacionada a cáncer 693,930 8.5% del total de muertes por cáncer. Canadá, Uruguay y Barbados presentan las tasas más altas de incidencia en América, mientras que los países de América Central presentan las más bajas. <sup>1</sup>

En México cada año se diagnostican 15 mil nuevos casos de cáncer de colon según datos de la Secretaría de Salud. Este tipo de cáncer representa la primera causa de muerte por tumores malignos en la Ciudad de México, Estado de México y entidades del norte del país. Las estadísticas de nuestro país lo colocan en el cuarto lugar en incidencia con 8651 casos y el séptimo en mortalidad con 4694 muertes.

<sup>8</sup>

Este tipo de cáncer puede detectarse en etapas tempranas ya que se origina a partir de lesiones precursoras no malignas que se pueden identificar mediante programas de tamizaje de base poblacional.

Cuando el cáncer de colon se detecta precozmente, con frecuencia puede curarse. La tasa de muerte de este tipo de cáncer en 2019 en Estados Unidos fue 56% menos de lo que era en 1970. Esto se debe a mejoras en el tratamiento y a una mayor detección, lo que permite observar cambios colorrectales antes que se vuelvan cancerosos. <sup>9</sup>

### – Factores de riesgo

- **Sexo:** Su frecuencia es ligeramente mayor en hombres que en mujeres y la mortalidad también es mayor en los primeros.

- **La edad:** es un factor de riesgo mayor, es poco común antes de los 40 años y su incidencia empieza a incrementarse significativamente entre los 40 y 50 años. Actualmente no se recomienda comenzar el tamizaje en personas menores de 50 años, a menos de que tengan antecedentes hereditarios que les predisponga a padecer algún síndrome hereditario. <sup>10</sup>

- **Raza:** las personas de raza negra tienen las tasas más altas de cáncer colorrectal esporádico o no hereditario en los Estados Unidos. Las mujeres negras tienen más probabilidades de morir por cáncer colorrectal que las mujeres de cualquier otro grupo racial y los hombres negros incluso son más propensos a morir de cáncer colorrectal que las mujeres negras. <sup>11</sup>

- **Inactividad física y obesidad:** es posible que las personas con un estilo de vida sedentario, que no hagan ejercicio físico de forma regular y permanezcan mucho tiempo sentadas, tengan mayor riesgo de contraer CCR. Lo mismo sucede con las personas con una ganancia de peso mayor.

- **Alimentación:** el consumo de carne roja o procesada parece estar asociada a un aumento en el riesgo de cáncer colorrectal. Se ha observado que la cocción a altas temperaturas como un factor de riesgo, probablemente por la producción de hidrocarburos poliaromáticos.

- **Tabaco:** estudios recientes han demostrado que los fumadores tienen más posibilidades de morir de cáncer colorrectal que los no fumadores.

- **Alcohol:** la asociación de ingesta de alcohol y CCR se ha observado en varios estudios en donde los bebedores moderados e intensos tienen un mayor riesgo de padecer este tipo de cáncer que los no bebedores.<sup>12</sup>

#### - **Factores protectores**

- **Actividad física:** la actividad física regular está asociada a protección contra el cáncer colorrectal. Existe una reducción en los tumores proximales del colon en personas activas.

- **Consumo de fibra:** varios estudios han identificado el papel de la fibra dietética en la patogénesis del cáncer colorrectal, pero el grado de protección que confiere es todavía incierto.<sup>13</sup>

- **Folato y ácido fólico:** el folato inhibe la patogénesis del cáncer en algunos tejidos, incluso en el colon.

- **Vitamina D:** esta vitamina y sus metabolitos actúan como inhibidores de la progresión del cáncer colorrectal por efectos sobre la iniciación y progresión.<sup>14</sup>

#### - **FACTORES ASOCIADOS A CÁNCER DE COLON ESPORÁDICO**

- **Historia de poliposis o historia de cáncer:** los pacientes con antecedentes personal de poliposis o de cáncer colorrectal tienen un riesgo elevado de desarrollar un nuevo cáncer en el colon. El término pólipo es clínico y se refiere a un crecimiento localizado que protruye desde la pared hacia la luz intestinal. Según la superficie de fijación pueden ser pediculados o sésiles. Suelen clasificarse en pólipos neoplásicos (adenomatosos y serrados) y no neoplásicos (hamartomatosos, inflamatorios, mucosos y submucosos).<sup>15</sup>



Los pólipos adenomatosos son los pólipos neoplásicos más comunes, se consideran lesiones premalignas por tener un grado de displasia, y se clasifican en tubulovelloso y vellosos. Por definición no invaden a través de la mucosa hacia la submucosa. <sup>15</sup>

Los pólipos serrados son un grupo heterogéneo de pólipos con potencial de malignidad variable, llamados así por el patrón en “dientes en sierra” que adoptan las criptas, e incluye a los pólipos hiperplásicos, los adenomas serrados sésiles y los adenomas serrados tradicionales. Los pólipos hiperplásicos son pólipos no neoplásicos compuestos por células normales y sin displasia, suelen aparecer en rectosigmoides y son considerados precursores de los pólipos sésiles. <sup>16</sup>

#### – TIPOS DE CÁNCER DE COLON

La mayoría de las personas a las que se les diagnostica una neoplasia en el colon, presentan un tipo histológico denominado adenocarcinoma. Existen otros tipos de tumores menos frecuentes y suelen tratarse de manera diferente al adenocarcinoma. <sup>17</sup>

##### - Adenocarcinoma

La gran mayoría de los casos de cáncer de colon son adenocarcinomas, este tipo de cáncer afecta a las células que recubren la superficie interna del colon, es decir abarca a las glándulas.

##### - Tumores carcinoides

Los tumores carcinoides comienzan en las células productoras de hormonas, células neuroendocrinas, representan el 1% de todos los tumores colorrectales.

##### - Linfoma primario colorrectal

Suelen presentarse en muchas partes del cuerpo, incluido el colon y recto y suelen ser más frecuentes en hombres que en mujeres.

##### - Tumor de estroma gastrointestinal

Conocidos como GIST, se originan en las células que recubren el tracto intestinal llamadas células intersticiales de Cajal. Después del estómago y del intestino delgado el recto es la tercera localización más frecuente de este tipo de tumor.

##### - Leiomioma de colon

Se origina en las células del músculo liso de la pared intestinal. Es un tipo muy poco frecuente, representa el 0.1% de todos los tumores colorrectales. <sup>18</sup>

## – PRESENTACIÓN CLÍNICA

El cáncer colorrectal se suele presentar de tres maneras: por signos y síntomas que elevan la sospecha, por medio de tamizaje en individuos asintomáticos, o debido a una emergencia como obstrucción, peritonitis o sangrado gastrointestinal agudo.

Los signos y síntomas típicos incluyen sangrado de tubo digestivo, dolor abdominal, anemia por deficiencia de hierro, cambios en el hábito intestinal, distensión, náusea y vómito.

Los síntomas presentados pueden diferir dependiendo de la localización del tumor, el cambio en los hábitos intestinales y la hematoquecia son más frecuentes en tumores de colon izquierdo, la anemia por deficiencia de hierro es más común en tumores derechos.<sup>19</sup>

## – DIAGNÓSTICO

El primer estudio para realizar es una colonoscopia o una radiografía contrastada en donde se puedan localizar y caracterizar las lesiones. El estándar de oro para el diagnóstico es la colonoscopia ya que es necesario la toma de biopsias para que un estudio patológico establezca el diagnóstico definitivo.

Además de la colonoscopia, se recomienda realizar los siguientes estudios como parte de la evaluación del cáncer de colon:

- Revisión de laminillas
- Biometría hemática completa
- Química sanguínea
- Antígeno carcinoembrionario
- Tomografía de tórax, abdomen y pelvis

El antígeno carcinoembrionario (ACE) tiene una baja sensibilidad (46%) y especificidad (89%) para detectar el cáncer colorrectal. Otras causas de elevación del ACE son gastritis, úlcera péptica, diverticulitis, enfermedad hepática, diverticulitis, EPOC.<sup>20</sup>

## – ASPECTOS GENÉTICOS DEL CÁNCER DE COLON

### - La vía de PI3K

El fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) es una familia de enzimas heterodiméricas asociadas a una gran diversidad de funciones celulares, que incluyen crecimiento celular, proliferación, supervivencia y migración y desarrollo de células cancerígenas. La familia de PI3K incluye tres clases (I,II,III) que se distinguen por su estructura y función. Esta enzima tiene una de cinco posibles subunidades reguladoras, llamadas p85a, p55a, p50a, p85beta, p55gamma, unida a una de cuatro subunidades catalíticas

llamadas p110a, p110beta, p110delta o p110gamma. Las subunidades reguladoras son codificadas por los genes *PIK3R1*, *PIK3R2*, *PIK3R3*, mientras que las subunidades catalíticas se expresan a partir de los genes *PIK3CA*, *PIK3CB*, *PIK3CD* y *PIK3CG*.

Mediante el análisis de pólipos y tumores de CCR se ha demostrado que existen mutaciones del gen *PIK3CA*, que codifica para p110alfa, en 6% de lesiones no malignas. Un estudio sugiere que estos podrían ser cambios tempranos en la tumorigenesis del cáncer colorrectal, sin embargo, también se ha descrito que las mutaciones de *PIK3A* son eventos tardíos en la secuencia de adenocarcinoma.

Los adenomas colorrectales y los carcinomas suelen mostrar una fuerte expresión de AKT, lo cual apoya la teoría de que la sobreexpresión de esta molécula es otro evento temprano en la transformación maligna.

La principal proteína reguladora de la vía de PI3K es PTEN, una molécula supresora de tumor que defosforila PIP3 a PIP2. La disminución de la actividad de PTEN puede darse por mutaciones somáticas o por medio de silenciamiento epigenético por hipermetilación de promotor. Por otro lado, las células deficientes en PTEN dependen de *PIK3CB* y su producto p110beta para activar a PI3K, por lo que se han desarrollado terapias dirigidas contra *pik3cb* en pacientes con tumores con función disminuida de PTEN.

Un estudio realizado en 158 pacientes postoperados por cáncer colorrectal estadios II-III mostró que la presencia de mutaciones en *PIK3CA* se asoció a una disminución en la supervivencia libre de recaída y en la supervivencia enfermedad-específica. Otro estudio realizado en 450 pacientes con cáncer de colon en estadios I-III confirmó que las mutaciones de *PIK3CA* se asocian a menor supervivencia cáncer-específica. <sup>21</sup>

## **TRATAMIENTO**

### **- Tratamiento quirúrgico del cáncer de colon**

La resección quirúrgica es el único tratamiento curativo para el cáncer de colon, se indica en tumores localizados y en pacientes previamente seleccionados con enfermedad metastásica resecables del hígado y pulmón. El objetivo principal es la extracción completa del tumor, los pedículos vasculares y la red linfática que drena al segmento colónico afectado, este procedimiento se puede realizar tanto por abordaje abierto o laparoscópico. <sup>22</sup>

Los márgenes proximal y distal deben ubicarse al menos a 5 cm del tumor, y el número de ganglios resecados en la linfadenectomía para un estadiaje adecuado es de al menos 12. Se recomienda la escisión mesocólica completa para obtener el número adecuado de ganglios.<sup>22</sup>

El tratamiento de pacientes con estadio IV depende de la presencia o ausencia de síntomas o complicaciones relacionadas al tumor primario, así como de la resecabilidad de las lesiones metastásicas. Si hay metástasis hepáticas o pulmonares potencialmente resecables se requiere un abordaje quirúrgico agresivo para el primario y los depósitos secundarios. Si la enfermedad metastásica es irresecable, los pacientes con síntomas o complicaciones relacionados con el tumor primario deben recibir tratamiento dirigido a su resolución. En general no se recomienda la resección del tumor primario en pacientes asintomáticos con enfermedad metastásica irresecable, a menos de que se quiera evitar una complicación inminente.<sup>23</sup>

### **-Tratamiento con quimioterapia adyuvante en cáncer de colon estadio II**

El desenlace del cáncer de colon se relaciona a la extensión de la enfermedad al momento de la presentación. La base de datos de SEER calculó la supervivencia a 5 años de 119,363 pacientes con cáncer de colon en base al estadio clínico por criterios estadiaje de la AJCC del 20026 registrados entre 1991 y el 2000. Los resultados fueron los siguientes:

Estadio I - 93%

Estadio IIA - 95%

Estadio IIB - 72%

Estadio IIIA - 83%

Estadio IIIB - 64%

Estadio IIIC - 44%

El objetivo de la quimioterapia adyuvante es erradicar las micrometástasis que se encuentran al momento de la cirugía y que contribuyen a la aparición de recurrencias, incrementando así las tasas de curación.<sup>23</sup>

## **1.4 OBJETIVO GENERAL**

- Analizar las mutaciones en el gen PI3K en pacientes con cáncer de colon estadio clínico II y asociarlas con la supervivencia libre de enfermedad.

## 1.5 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Calcular la supervivencia libre de enfermedad en la población de pacientes mexicanos con cáncer de colon estadio II
- Estimar el valor pronóstico de los diferentes factores de riesgo previamente identificados en la literatura, en la población de pacientes con cáncer de colon estadio II
- Analizar la frecuencia de las mutaciones del gen PI3K en pacientes con cáncer de colon estadio clínico II
- Correlacionar la presencia de las mutaciones de PI3K con los factores de riesgo de recaída previamente identificados.
- Correlacionar la supervivencia libre de enfermedad con la presencia y la ausencia de la mutación de PI3K.

## 1.6 HIPÓTESIS

### – Hipótesis nula

La presencia de las mutaciones en el gen PI3K en pacientes con cáncer de colon estadio II no se correlaciona con un impacto en el desenlace de los pacientes.

### – Hipótesis alterna

La presencia de las mutaciones en el gen PI3K en pacientes con cáncer de colon estadio II está asociado con la supervivencia libre de enfermedad.

## 1.7 METODOLOGÍA

### 1.7.1 Planeación del estudio

Estudio retrospectivo a partir del análisis de datos del archivo electrónico de pacientes que fueron valorados en la Unidad Funcional del servicio de Gastroenterología del Instituto Nacional de Cancerología por el probable diagnóstico de cáncer de colon. Se definió el diagnóstico de cáncer con base en la evidencia histopatológica de dicha neoplasia. Los datos clínicos y la presentación sirvieron como parte del abordaje diagnóstico de cada caso en particular. Se identificaron a los pacientes que se clasificaron en etapa clínica II a partir del análisis patológico de las piezas quirúrgicas de los pacientes que fueron operados. Se clasificó a los pacientes en etapa clínica II en base al sistema de la AJCC 2010, el cual lo define como aquellos tumores con T3-4, N0, M0.

## 1.7.2 POBLACIÓN, CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

### – **Universo del estudio**

El Instituto Nacional de Cancerología (INCan) es un organismo descentralizado de tercer nivel, dependiente de la Secretaría de Salud, que brinda atención médica especializada a enfermos oncológicos no derechohabientes de la seguridad social provenientes de todo el país. Es un hospital de enseñanza médica e investigación, y se considera un centro de referencia y órgano rector de la atención del cáncer en México.

En el periodo de noviembre de 2010 a septiembre de 2015 se analizaron 651 casos nuevos con diagnóstico de probables cánceres de colon en la Unidad Funcional de Gastroenterología. El diagnóstico de cáncer de colon tipo adenocarcinoma se confirmó en 528 casos. De los 123 casos en los que se descartó adenocarcinoma de colon, la mayoría se debió a un cambio en el diagnóstico hacia cáncer de recto.

### – **Criterios de inclusión**

1. Pacientes mexicanos con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de colon, postoperados, con etapa clínica II.
2. 18 años de edad o mayores
3. Análisis de patología completo de acuerdo al protocolo del Colegio Americano de Patólogos, incluyendo la búsqueda de los factores de riesgo para recaída establecidos en la literatura.
4. Previa valoración en la Unidad Funcional de Gastroenterología para la toma de decisión en cuanto al plan de tratamiento.

### – **Criterios de exclusión**

1. Tratamiento anticancerígeno previo al abordaje quirúrgico.
2. Pieza quirúrgica con menos de 12 ganglios positivos.
3. Duración de seguimiento después de la cirugía menor a 2 meses
4. Hallazgo de enfermedad metastásica antes de que se cumplan 2 meses posterior a la cirugía
5. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia

### **1.7.3 VARIABLES**

1. Fecha de primera vez en el INCan
2. Fecha de valoración en Unidad funcional
3. Género
4. Edad
5. Fecha de nacimiento
6. Lado de colon afectado
7. Histología
8. Cáncer de colon en familiar de 1er o 2do grado
9. Cáncer de mama en familiar de 1er o 2do grado
10. Cáncer de ovario en familiar de 1er o 2do grado
11. Cáncer de endometrio en familiar de 1er y 2do grado
12. Diagnóstico de cáncer de colon hereditario
13. Antecedente de tabaquismo
14. Antecedente de alcoholismo
15. Antecedente de consumo de marihuana
16. Antecedente de diabetes mellitus tipo 1
17. Antecedente de diabetes mellitus tipo 2
18. Antecedente de hipertensión arterial sistémica
19. Antecedente de sobrepeso
20. Antecedente de obesidad
21. Antecedente de dislipidemia
22. Antecedente de infarto al miocardio
23. Antecedente de insuficiencia cardiaca
24. Antecedente de enfermedad vascular cerebral
25. Antecedente de cirrosis
26. Antecedente de otro tumor maligno primario
27. Antecedente de pólipos colorrectales
28. Meses del padecimiento actual
29. Presentación de la enfermedad con dolor abdominal
30. Presentación de la enfermedad con distensión abdominal
31. Presentación de la enfermedad pérdida de peso
32. Presentación de la enfermedad con diarrea
33. Presentación de la enfermedad con constipación
34. Presentación de la enfermedad con sangrado de tubo digestivo
35. Presentación con perforación intestinal

36. Presentación con oclusión intestinal
37. Fecha de la cirugía
38. Clasificación de T de la AJCC
39. Grado histológico
40. Estado de márgenes quirúrgicos
41. Invasión linfovascular
42. Invasión perineural
43. Presencia de factor de riesgo
44. Número de factores de riesgo
45. Número de ganglios resecaados
46. Clase funcional por ECOG
47. Recibió adyuvancia sistémica
48. Esquema de adyuvancia
49. Fecha de inicio de adyuvancia
50. Fecha de fin de adyuvancia
51. Presencia de recaída
52. Fecha de recaída
53. Presencia de defunción
54. Fecha de defunción
55. Fecha de última consulta
56. Estatus en la fecha de última consulta

#### **1.7.4 DEFINICION OPERACIONAL**

- 1. Fecha de primera vez en el INCan:** fecha de primera consulta de valoración en el instituto.
- 2. Fecha de valoración en Unidad funcional:** fecha de primera consulta integral en la Unidad Funcional de Tumores Gastrointestinales del Instituto Nacional de Cancerología.
- 3. Género:** hombre o mujer.
- 4. Edad:** años cumplidos hasta el momento de ingresar al protocolo de estudio.
- 5. Fecha de nacimiento:** fecha
- 6. Lado de colon afectado:** colon derecho o izquierdo.
- 7. Histología:** adenocarcinoma, carcinoma, tumor neuroendocrino.
- 8. Cáncer de colon en familiar de 1er o 2do grado:**
- 9. Cáncer de mama en familiar de 1er o 2do grado:**
- 10. Cáncer de ovario en familiar de 1er o 2do grado:**
- 11. Cáncer de endometrio en familiar de 1er y 2do grado:**



- 12. Diagnóstico de cáncer de colon hereditario:**
- 13. Antecedente de tabaquismo:** presencia o ausencia de consumo de tabaco
- 14. Antecedente de alcoholismo:** presencia o ausencia de consumo de alcohol
- 15. Antecedente de consumo de marihuana:** presencia o ausencia de consumo de marihuana
- 16. Antecedente de diabetes mellitus tipo 1:** presencia o ausencia de diabetes mellitus tipo 1
- 17. Antecedente de diabetes mellitus tipo 2:** presencia o ausencia de diabetes mellitus tipo 2
- 18. Antecedente de hipertensión arterial sistémica:** presencia o ausencia de hipertensión arterial sistémica
- 19. Antecedente de sobrepeso:** presencia o ausencia de sobrepeso
- 20. Antecedente de obesidad:** presencia o ausencia de obesidad
- 21. Antecedente de dislipidemia:** presencia o ausencia de dislipidemia
- 22. Antecedente de infarto al miocardio:** presencia o ausencia de infarto al miocardio
- 23. Antecedente de insuficiencia cardiaca:** presencia o ausencia de insuficiencia cardiaca
- 24. Antecedente de enfermedad vascular cerebral:** presencia o ausencia de enfermedad vascular cerebral
- 25. Antecedente de cirrosis:** presencia o ausencia de cirrosis
- 26. Antecedente de otro tumor maligno primario:** presencia o ausencia de tumor maligno previo al diagnóstico de cáncer de colon
- 27. Antecedente de pólipos colorrectales:** presencia o ausencia de pólipos colorrectales
- 28. Meses del padecimiento actual:** meses transcurridos desde el diagnóstico hasta el momento de ingresar al protocolo de estudio.
- 29. Presentación de la enfermedad con dolor abdominal:** presencia o ausencia de dolor abdominal al inicio de la enfermedad
- 30. Presentación de la enfermedad con distensión abdominal:** presencia o ausencia de distensión abdominal al inicio de la enfermedad
- 31. Presentación de la enfermedad pérdida de peso:** presencia o ausencia de pérdida de peso al inicio de la enfermedad
- 32. Presentación de la enfermedad con diarrea:** presencia o ausencia de diarrea al inicio de la enfermedad
- 33. Presentación de la enfermedad con constipación:** presencia o ausencia de constipación al inicio de la enfermedad
- 34. Presentación de la enfermedad con sangrado de tubo digestivo:** presencia o ausencia de sangrado de tubo digestivo al inicio de la enfermedad.
- 35. Presentación con perforación intestinal:** presencia o ausencia de perforación intestinal al inicio de la enfermedad

- 36. Presentación con oclusión intestinal:** presencia o ausencia de oclusión intestinal al inicio de la enfermedad
- 37. Fecha de la cirugía:** fecha en la que se realizó la intervención quirúrgica para retiro del tumor.
- 38. Clasificación de T de la AJCC:** Tis = carcinoma in situ; T1 = submucosa; T2 = muscular propia; T3 = atraviesa todas las capas (en el cáncer rectal, incluye el tejido perirrectal); T4 = órganos adyacentes o peritoneo.
- 39. Grado histológico:** Grado 1: bien diferenciado (grado bajo)  
Grado 2: moderadamente diferenciado (grado intermedio)  
Grado 3: poco diferenciado (grado alto)
- 40. Estado de márgenes quirúrgicos:** positivos o negativos.
- 41. Invasión linfovascular:** presencia o no de células cancerosas en vasos sanguíneos o linfáticos.
- 42. Invasión perineural:** presencia o no de células cancerosas en una fibra nerviosa.
- 43. Presencia de factor de riesgo:** si o no
- 44. Número de factores de riesgo:** cantidad en número de factores de riesgo que el paciente presenta.
- 45. Número de ganglios resecaados:** número total de ganglios resecaados en la cirugía.
- 46. Clase funcional por ECOG:** 0 - Totalmente activo, capaz de llevar a cabo todas las actividades previas a la enfermedad.  
1 - restringido en actividad físicamente extenuante pero ambulatorio y capaz de llevar a cabo trabajos de naturaleza ligera o sedentaria.  
2 - ambulatorio y capaz de realizar todos los cuidados personales pero incapaz de llevar a cabo cualquier actividad laboral.  
3 - capacidad limitada solo al autocuidado, confinado a la cama o silla.  
4 - completamente incapacitado.  
5 - muerte
- 47. Recibió adyuvancia sistémica:** si recibió o no quimioterapia adyuvante.
- 48. Esquema de adyuvancia:** esquema de tratamiento de quimioterapia indicado posterior a la intervención quirúrgica.
- 49. Fecha de inicio de adyuvancia:** fecha en la que recibió el primer ciclo de tratamiento con quimioterapia adyuvante.
- 50. Fecha de fin de adyuvancia:** fecha en la que recibió el último ciclo de quimioterapia adyuvante.
- 51. Presencia de recaída:** presencia de actividad tumoral posterior al tratamiento adyuvante.
- 52. Fecha de recaída:** fecha en la que se confirma la recaída.
- 53. Presencia de defunción:** defunción confirmada por el familiar responsable del paciente.
- 54. Fecha de defunción:** fecha marcada en el expediente electrónico en donde se corrobora la defunción del paciente.
- 55. Fecha de última consulta:** fecha de la última consulta a la que acudió el paciente en el Instituto.

**56. Estatus en la fecha de última consulta:** acude o no a su última consulta.

### **1.7.5 MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **– Análisis estadístico**

Para el análisis estadístico se realizó la captura de las variables clínicas y patológicas de los pacientes candidatos al estudio. Se resumieron las variables continuas como medias y desviaciones estándar o como medianas de rango intercuartil según la distribución de los datos (normal o no), que se valoró por la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las diferencias entre grupos se evaluaron con la prueba de Chi cuadrada. Se estimaron los tiempos de supervivencia global y supervivencia libre de recaída mediante el método de Kaplan-Meier, y se compararon los tiempos mediante la prueba de Long Rank. El tiempo de supervivencia global se calculó desde la fecha de diagnóstico del paciente hasta la fecha de muerte o último seguimiento. Para la supervivencia libre de recaída, el tiempo se estimó desde la fecha de la cirugía hasta la fecha de recaída o la fecha de último seguimiento. Todos los análisis fueron realizados con el paquete estadístico de SPSS v.26 en español.

#### **– Recursos**

##### **Recursos humanos**

1. Tutor de investigación
2. Asesor del procesamiento de las muestras y la interpretación de resultados
3. Asesor del contenido científico y del proceso de extracción de ADN
4. Patólogo que participó en la revisión de los bloques de parafina, para la obtención de muestras con valor significativo.

##### **Recursos materiales**

1. Archivo clínico INCAnet para la recolección de datos por expediente clínico.
2. Hoja de registro de datos para cada paciente.
3. Computadora personal con los siguientes contenidos de software: Google Chrome versión 51.0.2704.103.

### **PROCEDIMIENTOS**

#### **– Desparafinación de tejidos**

Se obtuvieron 3 cortes de 10 mm de cada muestra y se realizaron dos lavados a temperatura ambiente con 1 mL de xilol precalentado a 65°C, después de colocar el ml de xilol se dio vortex por 10 segundos a cada muestra y se ultracentrifugaron a máxima velocidad por 3 minutos. Se desechó el sobrenadante

y la pastilla de lavó de la misma forma con etanol absoluto. Los tejidos se incubaron a 65°C hasta que el alcohol se evaporó por completo.

#### – **Extracción de ADN genómico**

La extracción de ADN se utilizó el kit de qiagen AllPrep DNA/RNA FFPE y se siguieron las instrucciones del manual. Las muestras desparafinadas se resuspendieron en 150 ml de amortiguador PKD y se adicionaron 10 ml de proteinasa K, se mezclaron en vortex.

Las muestras se incubaron a 56°C por 15 minutos, se incubaron en hielo por 3 minutos y se centrifugaron a 13,500 rpm durante 15 minutos. El sobrenadante se desechó y la pastilla se resuspendió en 180 ml de amortiguador ATL más 40 ml de proteinasa K, se mezcló y se incubó a 56° C por 1 hora. Posteriormente, las muestras se incubaron por 2 horas a 90°C sin agitación y se centrifugaron a máxima velocidad por 30 segundos. A cada muestra se le adicionaron 200 ml de amortiguador AL, se agitaron con vortex, se adicionaron 200 ml de etanol absoluto y se mezclaron. Los sobrenadantes se transfirieron a columnas QIAamp MinElute y se centrifugaron a 10,000 rpm durante 1 minuto. Las columnas se transfirieron a tubos nuevos, se les adicionaron 700 ml de amortiguador AW1 y se centrifugaron durante 15 segundos a 10,000 rpm. Las columnas se transfirieron a tubos nuevos, se les adicionaron 700 ml de amortiguador AW2 y se volvieron a centrifugar. Las columnas se transfirieron a tubos nuevos, se les adicionaron 700 ml de etanol absoluto y se volvieron a centrifugar. Las columnas se transfirieron a tubos nuevos y se centrifugaron. Nuevamente las columnas se transfirieron a tubos nuevos y con las tapas abiertas, se centrifugaron por 5 minutos a 13,000 rpm con la finalidad de secar la membrana de las columnas. Las columnas se transfirieron a tubos de 1.5 ml, se les adicionó 50 ml de amortiguador ATE sobre la membrana de la columna. Por último, se centrifugaron por un minuto a máxima velocidad para eluir el ADN. Se dejaron reposar 24 hrs a 4°C.

#### – **Cuantificación de ADN**

Las muestras fueron cuantificadas en el equipo Nanodrop 2000 y se tomaron en cuenta ratios de 260/280 entre 1.8-2.1 para pureza y de 260/300 entre 1.8 y 2.2.

#### – **Análisis de las mutaciones de PI3K**

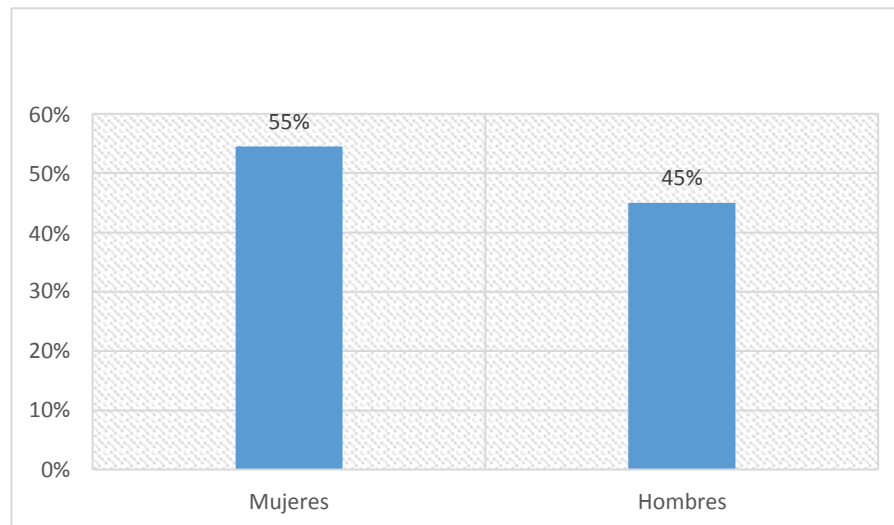
La presencia de las mutaciones en el gen de PI3K fueron analizadas haciendo ensayos con sondas TaqMan marcadas con fluoróforos VIC y FAM (Applied Biosystems). Las muestras de ADN se ajustaron con agua libre de RNasas a la misma concentración y se colocó la muestra en placas de 96 pozos. Se hizo la mezcla de reacción utilizando Universal PCR master Mix 2x y las sondas TaqMan en cada mutación, y se colocaron en los pozos con el ADN. La placa se selló con una cubierta óptica, se dio

vortex y se centrifugó y se realizó una PCR en tiempo real, utilizando un equipo 7500 Fast Real Time PCR System.

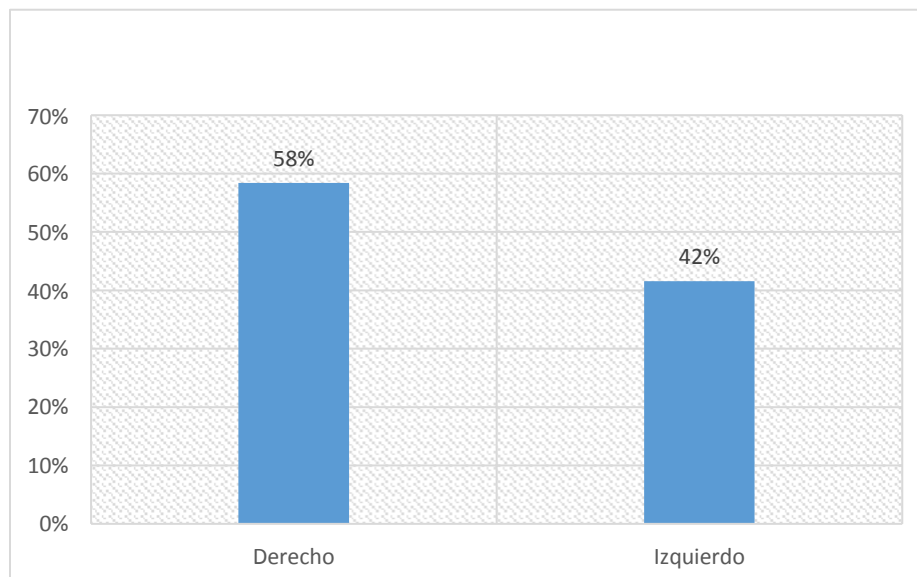
## 1.8 RESULTADOS

### Características generales de los pacientes

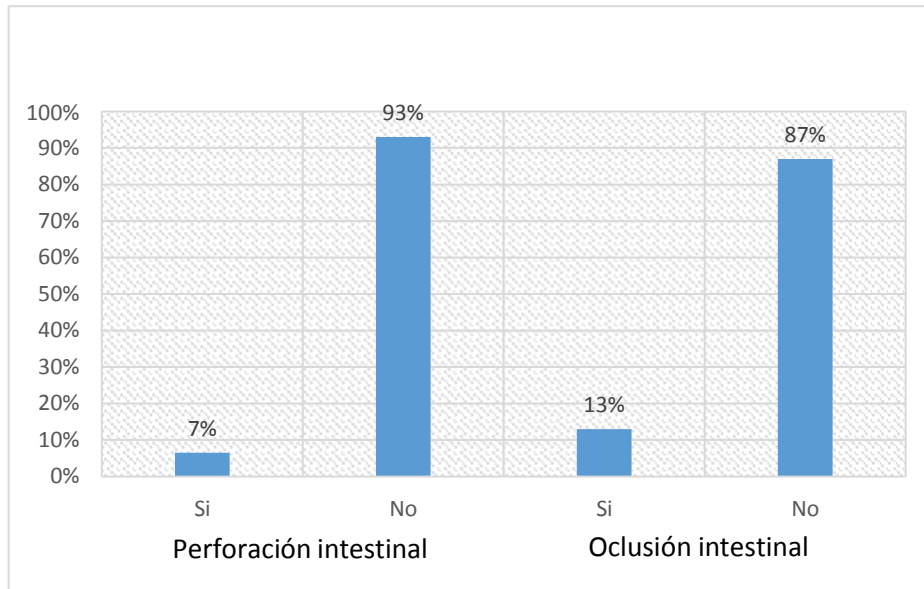
**Gráfica 1. Género**



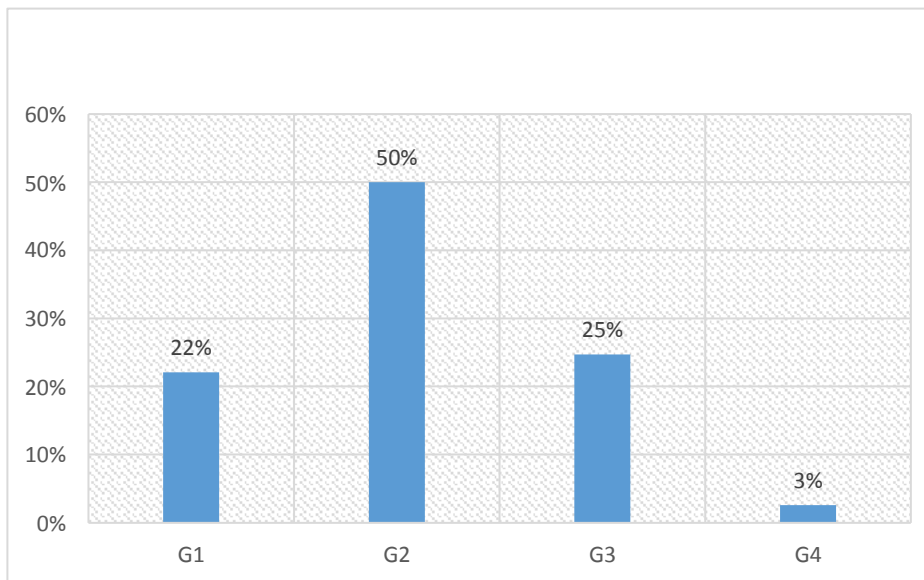
**Gráfica 2. Lado del colon afectado**



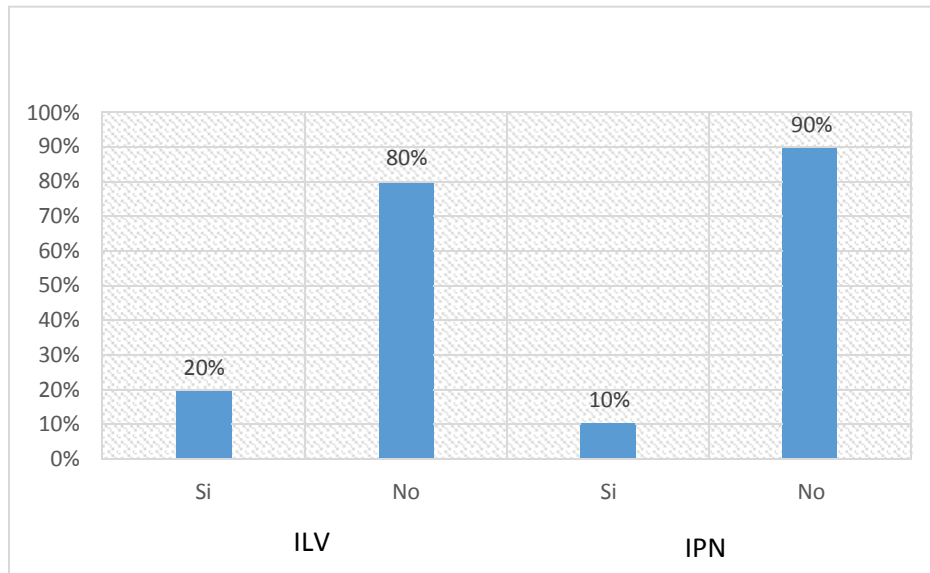
**Gráfica 3. Patología asociada**



**Gráfica 4. Grado histológico**

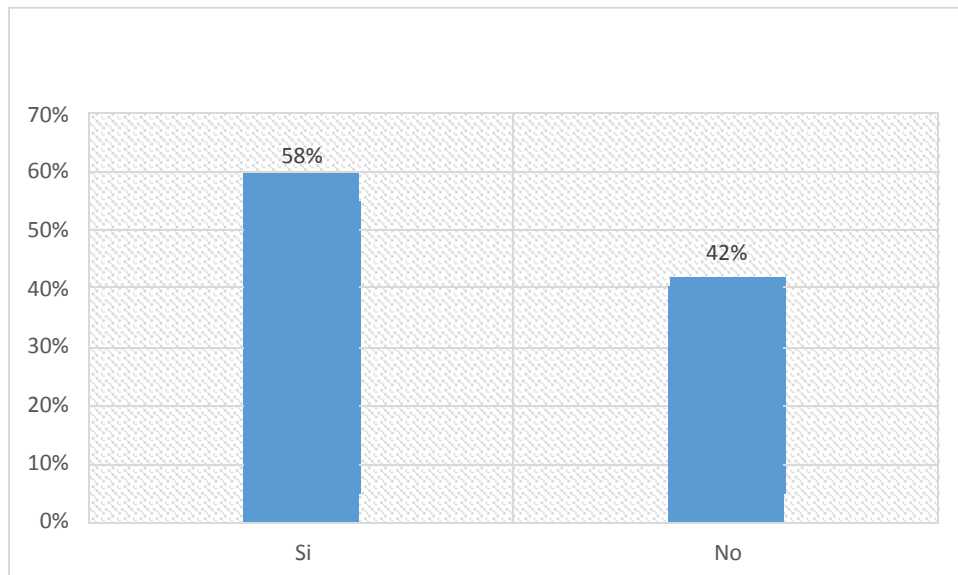


**Gráfica 5. Invasión Linfovascular y perineural**



- **ILV:** Invasión linfovascular
- **IPN:** Invasión perineural

**Gráfica 6. Factores de riesgo**





**Tabla 2. Análisis univariado de factores clínicos asociados a supervivencia libre de enfermedad.**

<b>Oclusión intestinal</b>			
Si	27.3	(NA)	
No	16.7	(1.58 - 31.9)	0.35
<b>T de la AJCC</b>			
T3	16.7	(3.4 - 30.0)	
T4	24.1	(NA)	0.57
<b>Grado histológico</b>			
1	10.7	(1.81 - 19.6)	
2	17.6	(2.1 - 33.0)	
3	11.5	(NA)	
4	16.7	(NA)	0.79
<b>Invasión linfovascular</b>			
Si	10.4	(NA)	
No	17.6	(2.6 - 32.5)	0.17
<b>Análisis univariado</b>			
	<b>Mediana</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>
<b>Global</b>	16.7 m	(7.38 - 26.1)	
<b>Gender</b>			
Mujeres	16.7	(5.6 - 27.9)	
Hombres	24.1	(0 - 52.92)	0.42
<b>Mediana de edad</b>			
<55 años	7.95	(NA)	
>55 años	17.6	(8.8 - 26.3)	0.01
<b>Lado afectado</b>			
Derecho	11.5	(4.3 - 18.7)	
Izquierdo	27.3	(0 - 56.4)	0.07
<b>Perforación intestinal</b>			
Si	24.1	(NA)	
No	16.75	(1.5 - 31.9)	0.53

Algún factor de riesgo

Si	16.75	(1.80 - 31.70)	
No	7.95	(NA)	0.23

Abreviaturas DE: desviación estándar.

Figura 1. Supervivencia libre de enfermedad en pacientes mayores y menores de 55 años

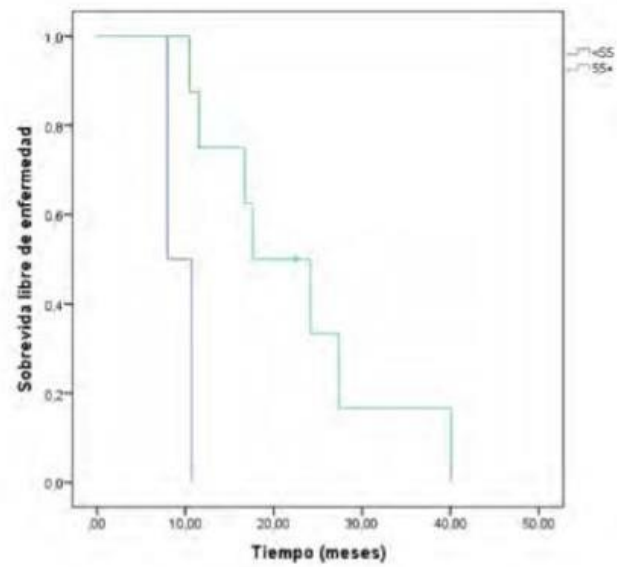


Figura 2. Ejemplo de las amplificaciones por qPCR de RNase P utilizada para cuantificar las muestras de ADN utilizadas

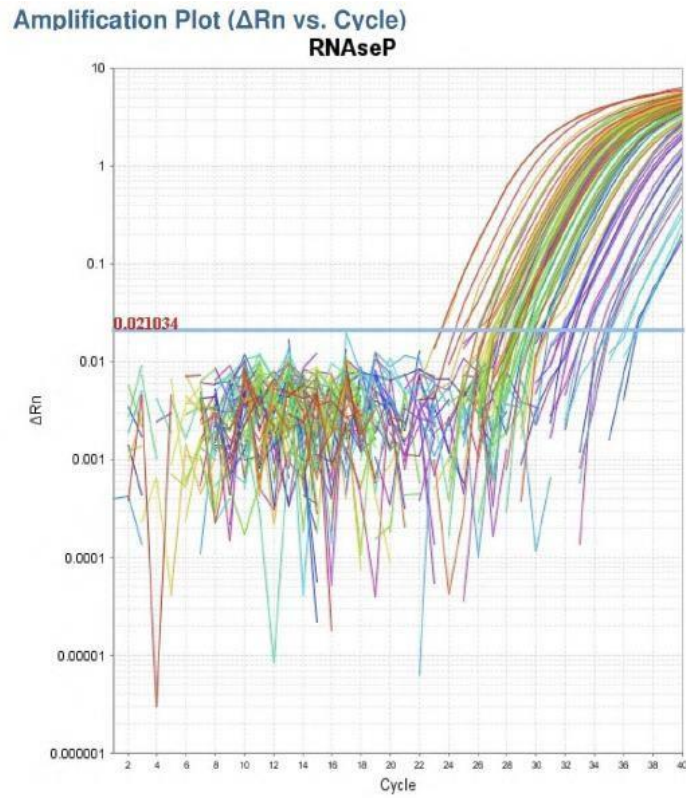


Figura 3. Ejemplo de las amplificaciones por qPCR de la mutación PI3K utilizada para cuantificar las muestras de ADN

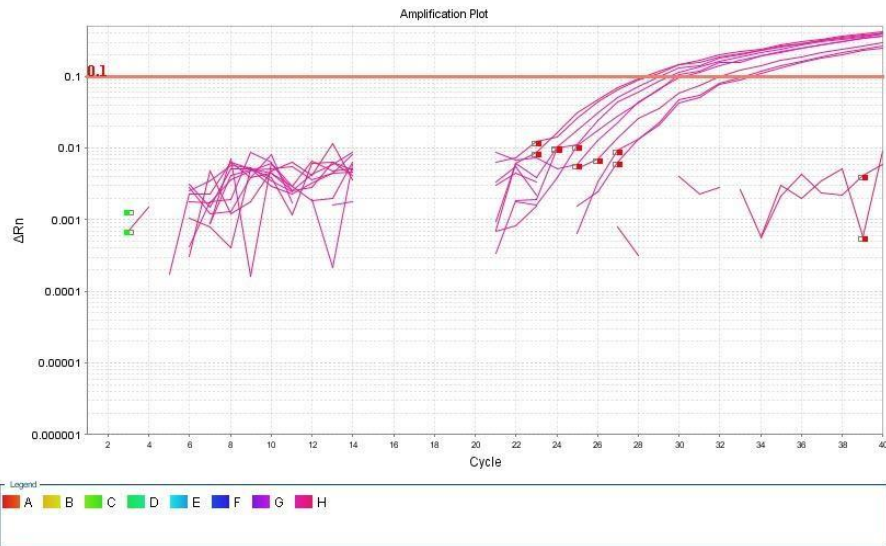


Tabla 3.

Cuantificaciones de ADN de las muestras utilizadas en ng/ul con nanodrop y RNase P (qPCR)

ADN			
EC II Cáncer Colon			
ID	260/280 (pureza)	260/230 (restos orgánicos)	Rnase P
CC1	2	1.47	0.30
CC2	1.89	1.2	0.00
CC3	1.86	0.6	1.45
CC4	1.92	1.51	0.57
CC5	1.92	1.7	1.95
CC6	1.95	2.16	0.00
CC7	1.99	1.34	22.10
CC8	1.97	0.77	0.00
CC9	1.96	1.53	9.72
CC10	2.01	2.08	4.43
CC11	2.08	2.16	28.03
CC12	2.04	2.15	8.81
CC13	2.07	2.12	41.09
CC14	2.04	2.11	1.46
CC15	2.03	2.1	53.11
CC16	2.1	2.12	25.29
CC17	2.02	2.17	2.72
CC18	2.02	2.04	2.68
CC19	2.02	2.18	3.30
CC20	2	2.35	0.00
CC21	1.96	2.1	4.05
CC22	2.05	2.12	124.02

## 1.9 ANÁLISIS DE RESULTADOS

### – Características generales de la población estudiada.

La gráfica 1 muestra las características de la población estudiada. Fueron estudiados 77 pacientes, de los cuales 55% (35) fueron mujeres y 45% (45) hombres. La media de edad fue de 52 años. En la gráfica 2 podemos observar el lado más frecuente afectado fue el colon derecho, con 45 (58%) versus 32 (42%) afectando otro sitio.

La gráfica 3 muestra que cinco (7%) de los pacientes presentaron perforación intestinal, y diez (13%) tuvieron un cuadro de oclusión intestinal. La clasificación TNM de la AJCC, para T el más frecuente fue T3, con un total de 55 (71.4%) casos, para T4 fueron 22 casos (28.6%).

La frecuencia de cada grado histológico fue: 17 (22%) casos con grado 1, 39 (50%) casos con grado 2, 19 (25%) casos con grado 3 y 2 (3%) casos con grado 4, esto demostrado en la gráfica 4.

El número de casos con invasión linfovascular fue de 15 (20%) y el número de casos con invasión perineural fue de 8 (10%), como se muestra en la gráfica 5. Por último, en la gráfica 6 vemos que la mayoría (58%) de los pacientes tuvieron algún factor de riesgo de recaída clínico patológico.

#### - **Análisis de supervivencia**

Para el seguimiento de los pacientes la mediana de este fue de 20 meses. La mediana de supervivencia libre de enfermedad (SLE) para todos los pacientes fue de 16.7 (7.39-26.12) meses, los resultados se presentan en la tabla 2. En el análisis univariado para supervivencia libre de enfermedad, los hombres mostraron una tendencia hacia una mayor SLE en comparación con las mujeres, 24.1 vs 16.7 meses respectivamente ( $p=0.42$ ). Los pacientes mayores de 55 años tuvieron una mayor SLE en comparación con los menores de 55 (17.6 vs 7.95 meses)  $p=0.01$ , la información se presenta en la figura 1. El lado afectado no influyó significativamente en la SLE, siendo la del lado derecho de 11.5 meses y del lado izquierdo de 27.3 meses ( $p=0.07$ ). En el análisis de los factores de riesgo de recaída, no hubo diferencias estadísticamente significativas con la presencia o ausencia de perforación intestinal (24.1 vs 16.7 meses;  $p=0.53$ ), oclusión intestinal (27.3 vs 16.7 meses;  $p=0.35$ ) e invasión linfovascular (10.4 vs 17.6 meses;  $p=0.17$ ). La T no influyó significativamente en la SLE (16.7 meses para los T3 y 24.1 meses para los T4;  $p=0.57$ ), y tampoco el grado histológico (10.7 meses para grado 1, 17.6 meses para grado 2, 11.5 meses para grado 3 y 16.7 meses para grado 4). Cuando se evaluó en conjunto la presencia o ausencia de alguno de los factores de riesgo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre tenerla o no, en términos de SLE (16.7 vs 7.9 meses, respectivamente,  $p=0.23$ ).

#### - **Supervivencia libre de enfermedad**

En la figura 1 podemos observar la supervivencia libre de enfermedad en los dos grupos de edad, los resultados arrojaron que el único factor que tuvo una asociación con el riesgo de recurrencia fue el grupo de edad, siendo mayor para los pacientes mayores de 55 años.

Uno de los principales factores que se utiliza para indicar quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal estadio II es la presencia de características que elevan el riesgo de recurrencia. En la población estudiada, la mayoría 58% de los pacientes tuvieron algún factor de riesgo de recaída clínico o patológico, la frecuencia de estas también fue mayor en el grupo de mayores de 55 años.

### **- Amplificaciones por qPCR de RNase P**

La reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR) es la capacidad de monitorear el progreso de la PCR a medida que ocurre. Por lo tanto, los datos se recopilan a lo largo del proceso de PCR, en lugar de al final de la PCR. En la PCR en tiempo real (qPCR), las reacciones se caracterizan por el punto en el tiempo durante el ciclo cuando se detecta por primera vez la amplificación de un objetivo en lugar de la cantidad de objetivo acumulada después de un número fijo de ciclos. En la figura 2 se muestran los radios de cada muestra es decir las amplificaciones de las muestras utilizadas, aquellas muestras que amplificaron por encima de la línea base se consideran positivas a la presencia de la mutación buscada.

### **- Amplificaciones por qPCR de la mutación PI3K**

En la figura numero 3 se muestran las amplificaciones realizadas en PCR en tiempo real de las muestras analizadas, podemos observar que la amplificación por encima de la línea base es muy débil específicamente de la mutación PI3K a comparación de las muestras anteriores realizadas con RNase P.

### **- Cuantificación de ADN**

En la tabla 3 se muestran las cuantificaciones de las muestras que se realizaron en el equipo nanodrop para conocer los radios 260/280 (pureza) y 260/230 (restos orgánicos). Los rangos aceptados para utilizar las muestras de ADN fueron 1.8-2.0 y 1.8 a 2.2, respectivamente. Adicionalmente, las muestras fueron cuantificadas por qPCR utilizando RNase P (Figura2), con una curva estándar por duplicado con diluciones 1:2 iniciando con una concentración de 5 ng/μl y terminando con una de 0.08 ng/μl.

## 1.10 CONCLUSIONES DE LA INVESTIGACIÓN

La vía de PI3K-AKT se encuentra activada en varios tumores malignos. Esta activación da lugar a alteraciones en el crecimiento y la proliferación celular. Una de las principales causas que altera la vía es la mutación del gen PI3K. La frecuencia de esta mutación que se ha reportado se encuentra entre el 11 y el 18%, según un estudio realizado por Kato en 2007.

Es uno de los primeros intentos de explorar la frecuencia de presentación de la mutación del gen PI3K en población mexicana. Para esto se realizó un análisis retrospectivo de 77 pacientes con cáncer de colon en estadio clínico II, que tuvo como objetivo el conocer la frecuencia y de correlacionar la presencia de la mutación con la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes.

El estudio reportó una mediana de edad de presentación de 52 años, la cual se encuentra por debajo de la reportada en registros de esta patología (65-74 años). Por otro lado, nuestro estudio encontró más tumores del lado derecho, lo cual confirma la tendencia reportada en otros países como Perú y Colombia.

Uno de los principales factores que se utiliza para indicar quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de colon en estadio II es la presencia de características que elevan el riesgo de recurrencia. En la población estudiada, la mayoría (58%) de los pacientes tuvieron algún factor de riesgo de recaída clínica o patológica. La frecuencia de estas características se presentó: perforación intestinal en el 6.5%, oclusión intestinal 13%, T4 en el 28%, grado 3 en el 24.7%, invasión linfovascular en el 19.5% e invasión perineural en el 10.4%. En nuestro estudio el único factor presente que tuvo una asociación con el riesgo de recurrencia fue el grupo de edad, siendo mayor para los pacientes mayores de 55 años.

## 1.11 BIBLIOGRAFIA

1. GLOBOCAN 2012 (IARC), disponible en <http://globocan.iarc.fr/>. The World Bank Group 2014 Indicators; available from: <http://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD>
2. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1420.
3. Concordance analysis between Microsatellite Instability Status and Tumor Mutational Burden in colorectal cancer patients: A nested case-control study..N.Rodon et al. Congreso de la USCAP. 2020.
4. Skinner D, Wehrle CJ, Van Fossen K. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Inferior Mesenteric Artery. 2022 Aug 8.
5. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. Colon and Rectum. *AJCC Cancer Staging Manual*, seventh edition. 2010. 143-164.
6. Bruzzi M, M'harzi L, Poghosyan T, Ben Abdallah I, Papadimitriou A, Ragot E, El Batti S, Balaya V, Taieb J, Chevallier JM, Douard R. Arterial vascularization of the right colon with implications for surgery. *Surg Radiol Anat*. 2020 Apr;42(4):429-435
7. Gartner LP, Hiatt JL. Capítulo 17: Sistema Digestivo: conducto alimentario. *Atlas de histología*. 2002. 363-392. México. McGraw-Hill Interamericana.
8. INEGI. Estadísticas de defunciones registradas 2021. Consulta interactiva de datos. SNIEG. Información de Interés Nacional y Estimación de población elaborada por el INEGI con base en el Marco de Muestreo de Viviendas.
9. García Torrecillas JM, Ferrer Márquez M, Reina Duarte Á, Rubio-Gil F. Investigación epidemiológica en cáncer colorrectal: perspectiva, prospectiva y retos bajo la óptica de explotación del Big-Data. *Semergen*. 2016 Nov-Dec;42(8):509-513
10. Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Dec;16(12):713-732. doi: 10.1038/s41575-019-0189-8.
11. Sninsky JA, Shore BM, Lupu GV, Crockett SD. Risk Factors for Colorectal Polyps and Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2022 Apr;32(2):195-213.
12. Fedirko V, Tramacere i, Bagnardi V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an over-all and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol* 2011;22(9):1958-73
13. Patel SG, Karlitz JJ, Yen T, Lieu CH, Boland CR. The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Mar;7(3):262-274.
14. Kanth P, Inadomi JM. Screening and prevention of colorectal cancer. *BMJ*. 2021 Sep 15;374:n1855.



15. Sullivan BA, Noujaim M, Roper J. Cause, Epidemiology, and Histology of Polyps and Pathways to Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2022 Apr;32(2):177-194. doi: 10.1016/j.giec.2021.12.001.
16. He X, Wu K, Ogino S, Giovannucci EL, Chan AT, Song M. Association Between Risk Factors for Colorectal Cancer and Risk of Serrated Polyps and Conventional Adenomas. *Gastroenterology.* 2018 Aug;155(2):355-373.e18
17. Li J, Ma X, Chakravarti D, Shalapour S, DePinho RA. Genetic and biological hallmarks of colorectal cancer. *Genes Dev.* 2021 Jun;35(11-12):787-820
18. Baidoun F, Elshiwly K, Elkeraie Y, Merjaneh Z, Khoudari G, Sarmini MT, Gad M, Al-Husseini M, Saad A. Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes. *Curr Drug Targets.* 2021;22(9):998-1009
19. López K. Actualizaciones en el diagnóstico y tratamiento quirúrgico de los pacientes con cáncer de colon. *Revista Médica Clínica Las Condes,* 2013. 24(4), 645–653
20. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet.* 2019 Oct 19;394(10207):1467-1480
21. Sartore-Bianchi A, Martini M, Molinari F, et al. PIK3CA mutations in colorectal cancer are associated with clinical resistance to EGFR- targeted monoclonal antibodies. *Cancer Res* 2009; 69:1851–7.
22. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:583.
23. McGory ML, Shekelle PG, Ko CY. Development of quality indicators for patients undergoing colorectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1623.

## **CAPITULO II CONCLUSIONES DEL PASANTE SOBRE SU SERVICIO SOCIAL**

### **1.1 En relación a su formación como persona**

Me siento muy bien el haber realizado el servicio social en el Instituto Nacional de Cancerología, ya que me permitió desarrollar nuevas habilidades que me ayudarán a mejorar como persona. Me ayudó a mejorar en el aspecto laboral, aprendí a trabajar en equipo y poder desempeñar el rol que me designaban dentro del laboratorio. Además de eso aprendí a establecer mejores relaciones interpersonales, conocí a grandes personas que conforman el equipo del laboratorio de medicina Traslacional, con los cuales entablé una buena amistad.

El estar en contacto con los pacientes diagnosticados con cáncer, muchas veces en etapa terminal me ayudo a ser más empático, tolerante y solidario con ellos, aprendí a escucharlos que muchas veces es lo que necesitan. Por lo mismo al tratar con personas que tienen enfermedades terminales me hizo ser más consciente de mi salud tanto emocional como física, comencé a mejorar mis hábitos tanto dietéticos como ejercicio, sueño y estrés.

Al comienzo fue difícil adaptarme a realizar procedimientos de laboratorio, pero gracias a la enseñanza de mi tutora y con la practica fui mejorando en las habilidades, aprendí mucho de mi persona, descubrí y mejore capacidades, habilidades y aptitudes para lograr los objetivos, ahora puedo ser más resolutivo, proactivo y responsable, sé que puedo poner a prueba mis capacidades para intentar cosas diferentes para obtener los mejores resultados.

Este año aprendí a organizar mejor mi tiempo, tanto como para ser puntual en el Instituto y tener siempre a tiempo los trabajos requeridos, el reclutamiento de los pacientes y la toma de muestras, como también para tomar cursos y estudiar para el examen de residencias, durante este tiempo he mejorado mis técnicas de estudio para poder aprovechar al máximo el tiempo, siempre y cuando no descuidar nada. Pero además el aprender a organizar mi tiempo me ayudo a realizar actividades recreativas que había dejado de hacer durante el internado médico, como salir con amigos, hacer ejercicio, ver películas y series.

El año de servicio social fue un año de gran aprendizaje, lleno de retos como comenzar a realizar un trabajo de investigación desde cero, viví nuevas experiencias constructivas, crecimiento tanto mental, emocional y más que nada profesional.

Disfrute mucho la estancia en el INCan y sobre todo en el Laboratorio de Medicina Traslacional, aproveche todos los recursos de enseñanza que este tiene, es un gran centro en donde se brinda atención de calidad a sus pacientes y en particular agradezco la introducción a la investigación ya que es una de las metas a cumplir que tengo como persona el adentrarme a la investigación clínica, este año fue muy productivo para definir que eso es lo que quiero desarrollar en un futuro y más que nada desarrollar la investigación en pacientes oncológicos.

Me ha encantado estar en el INCan es un gran instituto con excelente nivel, sería para mí un honor el poder regresar en un futuro para ingresar como residente, me llevo mucho aprendizaje y buenos amigos.

## 1.2 En relación a su formación profesional

Ingresar al Instituto Nacional de Cancerología fue un objetivo que me había planteado durante la carrera, por lo que fue muy gratificante el poder realizarlo y desarrollar habilidades y adquirir conocimientos que aplicare a lo largo de mi profesión.

El año de servicio me ayudo a definir lo que quiero hacer en un futuro en cuanto a la especialidad, el estar en el protocolo de tumores digestivos y el poder ingresar al área de endoscopia del hospital me ayudo a decidir la especialidad que quiero realizar, observé y aprendí de la disciplina y la responsabilidad que exige un hospital de tercer nivel y además de la calidad con la que se realizan todos los procedimientos. Reforcé mis conocimientos sobre anatomía del sistema digestivo, pero de una manera más didáctica observando todas las estructuras en la endoscopia.

Aprendí a realizar muchos procedimientos dentro del laboratorio de medicina Traslacional, los primeros meses aprendí a utilizar todo el equipo disponible, posteriormente realicé extracción de ADN, ARN y células mononucleares, cuantificación de ADN, PCR en tiempo real para búsqueda de mutaciones. En cuanto a metodología de la investigación, recibíamos clases cada martes acerca de eso, con lo que obtuve conocimientos para hacer revisiones bibliográficas, hacer bases de datos, aprender a utilizar de mejor manera Excel y SPSS, cosas que un futuro serán de gran ayuda.

El estar en el INCAN me motivo a ser cada vez una mejor persona y un mejor médico, cada semana en las sesiones clínicas se presentaban casos y temas relacionados a la oncología que eran de gran relevancia, principalmente impartidos por los médicos residentes y eso fue una motivación para mí, porque yo en un futuro quisiera estar en su lugar con ese grado de conocimientos y siendo un médico de excelencia en formación y sé que con disciplina, constancia y trabajando duro iré logrando cada una de las metas que me he propuesto.

Académicamente el hacer el servicio social en investigación logré el objetivo ya que comencé a desarrollar un protocolo de investigación desde cero, aprendí a redactar paso a paso, además como poder reclutar a cada paciente, tener ese acercamiento y platicarles el objetivo del protocolo, darles seguimiento obtener la información y las muestras que se necesitaban, hacer la base de datos con toda la información en un programa estadístico, el hacer el análisis de resultados, desarrollar las tablas y gráficas y hacer la búsqueda bibliográfica.

Estoy agradecido con mi tutora la Dra. Erika Ruiz por aceptar hacer el servicio social con ella, por proporcionarme todo el conocimiento acerca de metodología de la investigación, por guiarme paso a

paso en los procedimientos que se realizaban dentro del laboratorio, por tomarme en cuenta en los cursos y talleres que se impartían en el instituto, por ayudarme a redactar el protocolo de investigación y por ayudarme a reclutar a los pacientes para nuestro protocolo.

En conclusión, el hacer el servicio social en investigación, me ayudo a aclarar el camino que quiero seguir como investigador, con la vivencia de este año estoy convencido que en un futuro además de realizar la especialidad en cirugía oncológica me gustaría ingresar al sistema nacional de investigadores y así poder continuar realizando investigación clínica.

### **1.3 En relación a su aportación a la comunidad**

En nuestros días el cáncer, específicamente el que afecta al tubo digestivo es cada vez más frecuente en nuestra población, lo más alarmante es que ha comenzado a presentarse en personas jóvenes por debajo de la mediana de edad de presentación. Es por eso por lo que en el Instituto Nacional de Cancerología se hace énfasis en la investigación clínica en aquellos problemas que sean de gran relevancia en nuestro país, está se lleva a cabo para el máximo beneficio del paciente, procurando la mejor atención y bienestar de los pacientes.

Considero que en mi año de servicio y con la investigación enfocada al cáncer de colon, pude ofrecer lo mejor de mi como médico a los pacientes que fuimos reclutando, a ellos y sus familiares les brindaba información acerca de la prevención del cáncer de colon, a su vez también realice prácticas de difusión de información enfocada al cáncer gástrico, en donde repartí folletos con la información necesaria para que la población en general tuviera conocimientos de lo que es el cáncer gástrico, como sospecharlo, cuáles son los factores de riesgo y que hacer en caso de presentar algún síntoma relacionado con esta enfermedad. También se le dio seguimiento a cada uno de los pacientes que fueron incluidos en el protocolo, desde que les realizaban por primera vez la colonoscopia hasta que recibían el último ciclo de quimioterapia, durante dicho proceso se les brindó información acerca de su padecimiento, pronóstico, tratamiento y se le aclararon todas las dudas acerca de su enfermedad. A si mismo se les explico en su totalidad el objetivo de incluirlo en el protocolo de investigación, cuáles serían las muestras y el seguimiento que nosotros tendríamos que darle, además de explicarle cual sería el beneficio a largo plazo para ellos. Este año me permitió mejorar mi relación médico-pacientes, mejore en cuanto a la comunicación y trato con ellos.

Al asistir a las diferentes ponencias que el instituto impartía, fui adquiriendo conocimiento acerca de los diferentes tipos de cáncer, con lo que pude ofrecer mejor información a los pacientes y también aportar algo de conocimiento cuanto en el laboratorio se requería.

Por último, considero que con la investigación aportamos información de gran relevancia para los pacientes y más que nada su tratamiento, porque con la información podemos sospechar a que pacientes les puede ir mejor con el tratamiento establecido a lo que no se benefician del tratamiento convencional buscar alternativas que eleven su supervivencia. Además de poner mucha atención en aquellos factores de riesgo que los pacientes presentaron o presentan al desarrollo de su enfermedad y así poder determinar cuáles de ellos se relacionan directamente con el desarrollo y pronóstico de su enfermedad.

Este año ha sido de gran ayuda para mi formación, me ayudo a definir lo que quiero seguir realizando que es la investigación clínica enfocada en el área de oncología, para así poder seguir aportando información relevante que sea de gran beneficio para los pacientes.

## 1.4 En relación con su institución educativa

Desde el primer día que ingrese a las instalaciones de la UAM quede maravillado con lo grande que era la escuela, los servicios con los que contaba, las aulas y lo bien cuidadas que estaban las instalaciones y desde ahí supe que era la escuela en donde yo quería estudiar y hoy en día no me arrepiento en lo más mínimo de haber ingresado a esta gran institución, al contrario, fue una de las mejores decisiones que he tomado en mi vida.

La universidad ha sido mi casa durante 6 años, por todo lo que me proporcionó, el apoyo económico en las colegiaturas, las becas y no solo eso además servicios deportivos, gimnasio, canchas, comedor, cafetería, ferias de salud y jornadas deportivas, por eso y más estoy agradecido con mi escuela. En cuanto a los servicios académicos la biblioteca de la escuela es un lugar completo en donde encontrabas toda la información y material que buscabas, la biblioteca digital otra gran herramienta para continuar con el estudio ya que en ella podías encontrar artículos e información muy nueva.

En la escuela conocí a grandes amigos que durante 6 años estuvimos conviviendo, junto a ellos viví grandes experiencias, fueron muchos años llenos de aprendizaje, conocimiento, exposiciones, tareas, rotaciones clínicas, exámenes y lecturas. Pero también dentro de la escuela nunca faltaron los momentos divertidos, para liberarnos del estrés de las clases y los exámenes, las risas y los momentos tristes, todo eso lo llevaré conmigo como parte de mi formación.

A cada uno de mis profesores que sembraron en mí muchos conocimientos y valores que permanecerán por siempre y que pondré en práctica en mi vida diaria como profesional, a todos ellos gracias por todas sus enseñanzas, consejos, dedicación, paciencia y comprensión.

En la escuela mejoré muchas habilidades como el comunicarme en público, a participar en debates o mesas de diálogo, sobre todo a trabajar en equipo. La modalidad de la escuela, es decir en el sistema modular, en cada trimestre debíamos de entregar un protocolo de investigación, este nos ayudaba a entender cómo es que se tiene que realizar una investigación o una revisión bibliográfica y gracias a eso fue despertando mi interés en seguir haciendo investigación, por lo que decidí ingresar al servicio social en la modalidad de investigación.

Estoy convencido que la UAM es de las mejores escuelas de nuestro país, lo tiene todo no le pide nada a las demás escuelas, tiene muchos recursos para formar profesionistas de calidad. Estoy profundamente agradecido con la UAM, me siento muy orgulloso de ser un alumno más de esta gloriosa institución que ha visto mi formación como médico y que me ha dado todas las bases para poder



conseguirlo, no me queda más que agradecer tanto apoyo y ahora me toca a mi como egresado poner en alto el nombre de mi institución a cada lugar al que vaya y que no quede duda que en esta escuela se forman médicos de excelencia humana y académica.