

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

“ABSCESO HEPÁTICO COMO PRECURSOR DEL CÁNCER COLORRECTAL”

Requisito previo para optar por el título de Médico

Modalidad: Artículo Científico

Autora: Amores Alvarez Lissette Aracely

Tutora: Dra. Esp. Cevallos Teneda Andrea Carolina

Ambato-Ecuador

Mayo, 2024

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutora del Artículo Científico sobre el tema: **"ABSCESO HEPÁTICO COMO PRECURSOR DEL CÁNCER COLORRECTAL"** desarrollado por Amores Alvarez Lissette Aracely, estudiante de la Carrera de Medicina, considero que reúne los requisitos técnicos, científicos y corresponden a lo establecido en las normas legales para el proceso de graduación de la Institución; por lo mencionado autorizo la presentación de la investigación ante el organismo pertinente, para que sea sometido a la evaluación de docentes calificadores designados por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, mayo 2024

LA TUTORA

Firmado electrónicamente por:
ANDREA CAROLINA
CEVALLOS TENEDA

Dra. Esp. Cevallos Teneda Andrea Carolina

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el Artículo de revisión **"ABSCESO HEPÁTICO COMO PRECURSOR DEL CÁNCER COLORRECTAL"**, como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones son de autoría y exclusiva responsabilidad de la compareciente, los fundamentos de la investigación se han realizado en base a recopilación bibliográfica y antecedentes investigativos.

Ambato, mayo del 2024

LA AUTORA

Firmado electrónicamente por:
LISSETTE ARACELY
AMORES ALVAREZ

Amores Alvarez Lissette Aracely

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Dra. Esp. Cevallos Teneda Andrea Carolina con C.I: 1804488797 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **"ABSCESO HEPÁTICO COMO PRECURSOR DEL CÁNCER COLORRECTAL"**, Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, mayo 2024



Dra. Esp. Cevallos Teneda Andrea Carolina
C.I: 1804488797

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Amores Alvarez Lissette Aracely con C.I: 1805062732 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **"ABSCESO HEPÁTICO COMO PRECURSOR DEL CÁNCER COLORRECTAL"**, Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura consulta y procesos de investigación.

Cedo una a licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, mayo 2024



Amores Alvarez Lissette Aracely

C.I: 1805062732

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador aprueban en el informe del proyecto de Investigación: **"ABSCESO HEPÁTICO COMO PRECURSOR DEL CÁNCER COLORRECTAL"**, de Amores Alvarez Lissette Aracely, estudiante de la Carrera de Medicina con C.I: 1805062732

Ambato, mayo 2024

Para su constancia firma

_____

Presidente

_____ _____

1er Vocal 2do Vocal

Revista Científica Arbitrada Multidisciplinaria
PENTACIENCIAS
e-ISSN: 2806-5794
https://editorialalema.org/index.php/pentaciencias

CARTA DE ACEPTACIÓN PARA PUBLICACIÓN DE ARTÍCULO

Dra. Leonor de la Concepción Moreno Suárez
Directora del Comité Editorial-Jefe
alema.pentaciencias@gmail.com

Ecuador, 2 de septiembre del 2023

EDITORIAL ALEMA INTERNACIONAL ORG

Estimados colegas:

Md. Esp. Andrea Carolina Cevallos Teneda[1], Lissette Aracely Amores Álvarez[2]

[1] Docente, Carrera de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato. Ecuador. Correo: ac.cevallos@uta.edu.ec
[2] Egresada de la Carrera de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato. Ecuador. Correo: lamores2732@uta.edu.ec

Me complace informarle que después del proceso de revisión por pares, el artículo **"Absceso hepático como precursor del cáncer colorrectal"** ha sido **ACEPTADO** para ser publicado por la Revista Científica Arbitrada Multidisciplinaria **PENTACIENCIAS** en su Vol. 5, No.6 (Octubre Diciembre), 2023. e-ISSN: 2806-5794.

Saludos cordiales

Firmado electrónicamente por:
LEONOR DE LA CONCEPCION MORENO SUAREZ

Dra. Leonor de la Concepción Moreno Suárez
Revista Científica Arbitrada Multidisciplinaria PENTACIENCIAS
Directora del Comité Editorial-Jefe

Revista Científica Arbitrada Multidisciplinaria PENTACIENCIAS
Ecuador
EDITORIAL ALEMA INTERNACIONAL
Indexada en:

DEDICATORIA

El presente artículo de revisión va dedicado principalmente a mis padres, Jorge Amores y Mélida Alvarez, quienes fueron mi pilar fundamental, jamás me dejaron caer y rendirme ante las adversidades durante este gran camino recorrido, siempre estuvieron ahí apoyándome y demostrándome su amor de todas las maneras posibles. A mis hermanos, Sebastián quien ha sido un ejemplo de valentía y perseverancia, Valentina quien siempre ha estado escuchándome, aguantando mis llantos y motivándome con sus palabras.

A mi abuelito Luis Alvarez que con su ejemplo de fortaleza no me ha permitido rendirme y de esa forma salir adelante para alcanzar mis metas.

A mis ángeles mamita Carmen, Papa Jorge, Mamelvira y mami Olga que siempre han estado guiándome desde el cielo e iluminando mi cabecita para tomar las mejores decisiones sin dejarme vencer.

Al amor de mi vida y mejor amigo Sebastián Gavilanes, que sin el nada de esto sería igual, soy muy bendecida por tenerle gracias a sus palabras de aliento, amor, paciencia, y fortaleza demostrada jamás me di por vencida, a sus padres y hermano, Yesenia, Raúl y Emilio que siempre estuvieron dándome la mano y apoyo en todo lo que ha sido posible. A mi mascota Dulce María, que es un ángel en la tierra el ser más fiel y leal que pudo llegar a mi vida y que ha estado junto a mí en mis desvelos, tristezas, enojos y felicidad.

Finalmente, pero no menos importante a mi mejor amiga y ahora colega Natha que desde nivelación estuvimos juntas apoyándonos, llorando y saliendo adelante en cada semestre hasta llegar a conseguir nuestro gran objetivo, a mis amigos Selena, Marco, Jorge, Joel, Gabriela, con quienes compartí estos años de crecimiento personal y académico, por estar siempre en las risas, y dificultades.

Los amo mucho a todos y les prometo que este solo es el inicio de cosas mucho más grandes.

Amores Alvarez Lissette Aracely

AGRADECIMIENTO

Quiero empezar agradeciendo principalmente a Dios, quien jamás me abandono durante cada paso que di en este hermoso camino, a mis padres Jorge y Mélida, agradezco mucho a la vida por tenerles como padres y que con su ejemplo de sabiduría y fortaleza me guiaron para cumplir mi sueño. A mis hermanos por estar conmigo y apoyarme en las buenas decisiones y guiarme en las malas. A mi familia que pusieron un granito de arena en mi crecimiento profesional, gracias por su apoyo incondicional. A mi novio y su familia que siempre aportaron cosas buenas, conocimientos y felicidad para poder seguir adelante. A mis amigos que estuvieron siempre ahí para escucharme y apoyarme en las decisiones que tomaba.

A mi prestigiosa Universidad Técnica De Ambato por permitirme formar parte de ella y tener el orgullo de decirlo. A mi docente tutora Dra. Esp. Cevallos Teneda Andrea Carolina por guiarme con sus conocimientos en estos últimos pasos dados. Al Hospital General Docente Ambato, donde tuve el honor de formar parte para permitirme crecer y prepararme para mi vida profesional.

Muchas Gracias a todos porque sin ustedes nada de esto hubiera sido posible.

Amores Alvarez Lissette Aracely

“ABSCESO HEPÁTICO COMO PRECURSOR DEL CÁNCER COLORRECTAL”

RESUMEN

Los abscesos hepáticos (AH) piógenos criptogénicos han sido denominados precursores del cáncer colorrectal (CCR). La importancia de la relación entre estas patologías reside en el diagnóstico y tratamiento temprano del cáncer, por lo que la investigación de las causas subyacentes al desarrollo de los abscesos hepáticos criptogénicos es requerido.

El objetivo de esta revisión fue exponer los estudios que muestren la prevalencia de los AH como signo precedente del CCR, a partir de lo cual, se identificó un rango del 1,9 al 13,9%, según estudios de poblaciones asiáticas. La ubicación, número, sintomatología de los AH no mostraron relación específica con la patología intestinal, mientras que la diabetes mellitus y la presencia de klebsiella pneumoniae fueron los factores incidentes en la mayoría de los casos de CCR. Uno de los mecanismos identificados fue la translocación bacteriana desde la pared intestinal alterada, la patogenia de los microorganismos implicados y estados inmunocomprometidos. En conjunto, estos factores determinan el desarrollo de abscesos hepáticos como precursores de procesos neoplásicos colónicos.

PALABRAS CLAVES: ABSCESO HEPÁTICO, EPIDEMIOLOGÍA, CÁNCER COLORRECTAL, FISIOPATOLOGÍA, DETECCIÓN TEMPRANA DEL CÁNCER

“LIVER ABSCESS AS A PRECURSOR OF COLORECTAL CANCER”

ABSTRACT

Pyogenic cryptogenic liver abscesses (HA) have been called precursors of colorectal cancer (CRC). The importance of the relationship between these pathologies resides in the diagnosis and early treatment of cancer, so the investigation of the underlying causes of the development of cryptogenic liver abscesses is required. The objective of this review was to expose the studies that show the prevalence of AH as a preceding sign of CRC, from which a range of 1.9 to 13.9% was identified, according to studies of Asian populations. The location, number, and symptoms of AH did not show a specific relationship with the intestinal pathology, while diabetes mellitus and the presence of klebsiella pneumoniae were the incident factors in most CRC cases. One of the mechanisms identified was bacterial translocation from the altered intestinal wall, the pathogenesis of the microorganisms involved, and immunocompromised states. Together, these factors determine the development of liver abscesses as precursors of colonic neoplastic processes.

KEY WORDS: LIVER ABSCESS, EPIDEMIOLOGY, COLORECTAL CANCER, PATHOPHYSIOLOGY, EARLY DETECTION OF CANCER

INTRODUCCIÓN

La mayoría de los abscesos hepáticos (AH) se relacionan con colangitis, infecciones abdominales y pélvicas, o diseminación hematógena, es decir, carecen de una causa local predisponente, por lo cual, se considera un signo de otras patologías, en especial, de aquellas que comprometen la mucosa del colon como cambios neoplásicos, pólipos colónicos avanzados o adenomas grandes, defectos que permiten el paso de bacterias al sistema portal y posterior invasión del hígado (Kim et al., 2017; Qu et al., 2012).

La frecuencia de causalidad de los AH por colangitis o apendicitis ha disminuido considerablemente desde la implementación de estudios imagenológicos efectivos y el uso apropiado de los antibióticos. No obstante, estudios recientes en la población estadounidense y asiática ha demostrado el incremento sustancial de los casos de AH en los últimos 35 años (Mohan et al., 2019). Esta realidad concuerda con el incremento de casos de cáncer colorrectal (CCR), donde los AH se presentan como la manifestación inicial en presencia o no de metástasis a nivel del hígado (Kim et al., 2017; Qu et al., 2012).

En el 90% de casos, las características clínicas iniciales no se relacionan con patología cancerígena y los casos del 10% restante son de difícil diagnóstico. A pesar de las controversias, autores como Kim et al., 2017, sugieren el uso de la colonoscopía como principal examen de detección del cáncer colorrectal, esto en base a la evidencia recolectada en una revisión sistemática de 32 artículos con 96 casos clínicos que demuestra la relación de estas patologías (Kim et al., 2017; Qu et al., 2012).

Una parte importante de los casos de AH no presentan un foco infeccioso definido, este tipo de casos son referidos como AH criptogénicos (Mohan et al., 2019). No obstante, la determinación de su origen es imprescindible en la práctica clínica, puesto que guiará la sospecha de un proceso neoplásico oculto a nivel de colon, cuya puerta de entrada es la disrupción de la mucosa intestinal. Además, su investigación permitirá el enriquecimiento de la bibliografía en cuanto al comportamiento de estas patologías y sus factores predisponentes (Kim et al., 2017).

La importancia de estos hallazgos radica en el pronóstico de pacientes con este tipo de cáncer, como en toda patología neoplásica, el tiempo de detección oportuno es clave para la eficacia de los tratamientos y la mejoría clínica del paciente. Sin embargo, no se ha definido la rentabilidad de las pruebas de detección de cáncer colorrectal en pacientes con absceso hepático (Kim et al., 2017).

Actualmente, la falta de evidencia sólida, no permite incluir una estrategia de detección en los protocolos de manejo (Kao et al., 2012). Por lo que este trabajo de investigación propone buscar la evidencia actual que refuerce la relación de estas patologías, su fisiopatología, los tipos de abscesos y las características clínicas que guían el diagnóstico de cáncer colorrectal.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizaron búsquedas en bases de datos de bibliotecas digitales como Pubmed y Scielo, las plataformas de búsqueda Google Scholar, Clinical Key y ResearchGate.

Estrategia de búsqueda

Se tomaron en cuenta las guías de práctica clínica, presentación de casos, revisiones sistemáticas y metaanálisis en inglés o español que mostraran relación al tema y que hayan sido publicados a partir del 2018 y en revistas indexadas. Se tomaron en cuenta los términos de búsqueda: “absceso hepático”, “cáncer colorrectal”, “tipos de abscesos hepáticos”, “fisiopatología del absceso hepático”.

Los criterios de exclusión fueron artículos sobre el cáncer colorrectal que muestren otras causas diferentes a los abscesos hepáticos, abscesos hepáticos amebianos o relacionados a tuberculosis hepática, artículos que tengan un idioma diferente al inglés o español y artículos en pediatría.

Proceso de selección de estudio

La búsqueda bibliográfica fue organizada mediante el gestor bibliográfico Zotero. A continuación, se procedió a valorar la importancia y pertinencia de cada artículo, lo que permitió ordenar y tabular los datos relevantes que

respondan a los objetivos de esta revisión. Según lo cual, se identificaron estudios de casos y controles, revisiones sistemáticas y casos clínicos que reporten una relación entre los abscesos hepáticos y posterior identificación de cáncer colorrectal. Se revisó el título y el resumen, descartando aquellos estudios que incluyeron casos de abscesos hepáticos con causas identificadas, es decir, se estudiaron los casos piógenos criptogénicos. Posteriormente, se valoraron los resultados en cuanto a la relación, a la confiabilidad del estudio y el acceso al texto completo. Se incluyeron estudios con fecha de publicación mayor a 5 años por la importancia para el presente estudio y por la limitada cantidad de estudios sobre el tema. El proceso de elección se presenta en el siguiente gráfico.

Esta revisión bibliográfica se presenta como modalidad de titulación de pregrado y es realizada por los mismos autores.

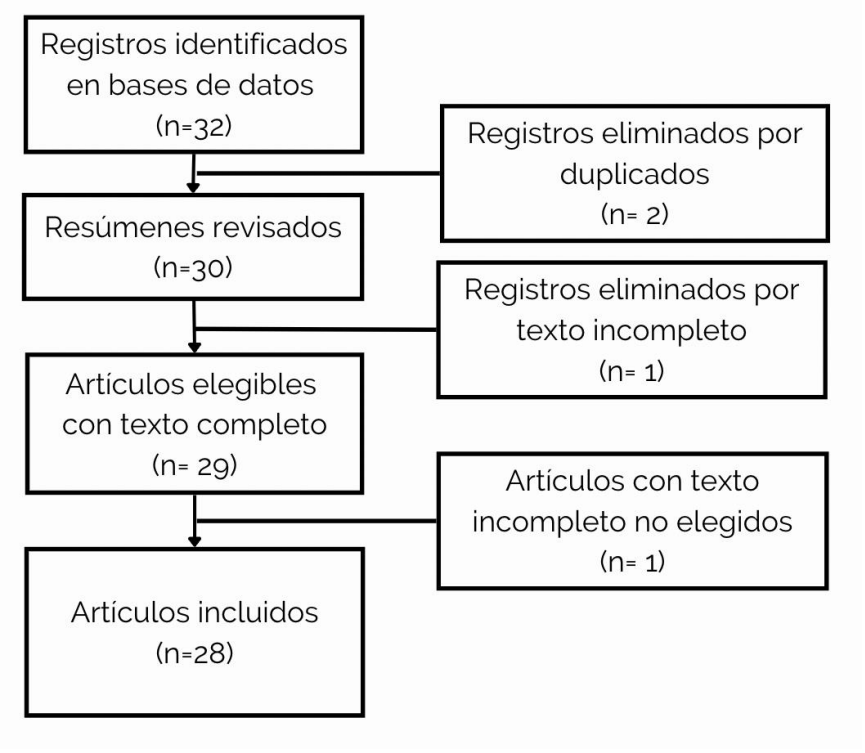


Gráfico 1: Proceso de selección de estudios

Elaborado por: Lissette Aracely Amores Álvarez

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Prevalencia del cáncer colorrectal relacionado a los abscesos hepáticos.

AUTORES	ESTUDIO	PERIODO	CASOS AH	CASOS CCR	PREVALENCIA	CONTROL SANO	CASOS CCR	PREVALENCIA
LAI & LIN, 2010	Casos y controles	Transversal 2001-2003 Taiwán	274	15	5,45%	1274	25	1,82%
JEONG ET AL., 2012	Casos y controles	Retrospectivo 2003-2010 Seoul - Korea	37	9	11%	-	-	-
KOO ET AL., 2013	Cohorte	Prospectivo, transversal 2001-2010 Daejeon - Korea	163	12	7,4%	11272	90	0,84%
CHEN ET AL., 2012	Cohorte	Retrospectivo 2004-2008 Changhua-Taiwán	170	12	7%	-	-	-
KAO ET AL., 2012	Cohorte	Retrospectivo 1996-2008	1257	40	3,18%	-	-	-

		Taipe - Taiwán						
HUANG ET AL., 2012	Cohorte	Retrospectivo 2000-2009 Taiwan	2609	54	2,3%	-	-	-
JANG ET AL., 2014	Cohorte	Retrospectivo 2005-2012 Seoul - Korea	109	14	12,8%	-	-	-
LAI ET AL., 2014	Casos y controles	Retrospectivo 2000-2007 Taiwan	14690	510	13,9%	58760	484	0,82%
MOHAN ET AL., 2019	Revisión sistemática y metaanálisis	12 estudios 1980-2015 Taiwán, Korea, Japón, USA, UK	18607	648	7,9%	60130	509	1,2%
LI ET AL., 2020	Cohorte	Retrospectivo 2005-2018 China	881	88	9,9%	-	-	-

HON ET AL., 2020	Casos y controles	Retrospectivo 2006-2013 Taiwán	315	8	2,53%	2634	9	0,3%
KIDDER ET AL., 2022	Casos y controles	Retrospectivo 2003-2020 Iowa - USA	8294	157	1,9%	23111	184	0,8%

Tabla 1: Prevalencia e incidencia del cáncer colorrectal en pacientes con abscesos hepáticos

Elaborado por: Lissette Aracely Amores Álvarez

El estudio de Lai & Lin, 2010, incluyó pacientes con diagnóstico de absceso hepático piógeno criptogénico entre los 18 y 74 años de edad, excluyendo aquellos con diagnóstico previo de cáncer, colangitis, litiasis biliar, pancreatitis y enfermedad inflamatoria intestinal. Se incluyeron 274 pacientes, el 55% hombres menores de 54 años. Se realizó un seguimiento a lo largo de 5 años y se identificaron 15 pacientes que desarrollaron cáncer colorrectal. El cociente de riesgo de CCR en pacientes con AH piógeno criptogénico fue de 3,36 [intervalo de confianza (IC) del 95 % = 1,72–6,56, P o 0,001] en comparación con pacientes sin AH. De igual forma, el cociente de riesgo para ≥ 65 y <65 años fue de 3,09 (95 % IC = 1,31–7,33, P = 0,019) y 3,70 veces mayor (95 % IC = 1,21–11,27, P = 0,001), respectivamente. Además, los pacientes con AH piógeno criptogénico con diabetes mellitus tipo (DMT2) mostraron mayor riesgo de CCR en comparación a los pacientes con AH piógeno criptogénico sin DMT2, con cociente de riesgo de 5,54 (IC del 95 % = 2,11–14,56, P o 0,001) y 2,64 (IC del 95% = 1,19–5,85, P o 0,001), respectivamente (p. 1388).

Jang et al., 2014 incluyeron 81 pacientes con AH criptogénico de los cuales el 52,2% eran hombres y 47,8% mujeres entre 60,7 ± 12,8 años de edad. De estos, 37 pacientes fueron evaluados mediante colonoscopía, resultando:

16,2% con cáncer de colon, 5,4% con tumor colorrectal de extensión lateral con displasia de alto grado, 2,7% con úlceras múltiples de colon, 45,9% con pólipos en colon y el 10,8% con divertículos. Según estos resultados, 28 casos fueron definidos como criptogénicos más los 44 que no cumplían con los síntomas o antecedentes para realizar la colonoscopía. En consecuencia, de los 81 pacientes, el 88,9% fueron descritos como criptogénicos y el 11,1% de causa colónica por cáncer. Los 9 casos de cáncer colorrectal correspondieron con adenocarcinoma del tipo bien diferenciado (3 casos), tipo moderadamente diferenciado (3 casos), tumor colorrectal de extensión lateral con displasia de alto grado (2 casos) y úlceras múltiples de colon (1 caso). El cultivo de los casos criptogénicos fueron positivos en el 59,7% de los cuales 41,7% corresponden a klebsiella pneumoniae. Por otro lado, 7 de los 9 casos de cáncer presentaron DMT2 y 6 de los 9 casos presentaron cultivo positivo para klebsiella pneumoniae y DMT2 (pp. 249-253).

Koo et al., 2013 identificaron 268 pacientes con AH, de los cuales 163 fueron definidos como criptogénicos, la incidencia de cáncer de colon fue del 7,4% (12 casos), la prevalencia de cáncer de colon o adenoma de colon con displasia de alto grado fue del 12,3% (20 casos). La prevalencia del cáncer de colon fue mayor en pacientes con AH criptogénico que en los controles sanos (90 casos de CCR/11272 controles), cuya razón de probabilidad (odds ratio) fue de 17,38 (intervalo de confianza del 95%; 10,42—28,90; $P < 0,001$). De los 32 pacientes con CCR: masa ulcerofungosa (4 casos), polipoide (27 casos) y tumor de extensión lateral (1 caso). Mediante análisis histológico, encontraron: adenocarcinoma (12 casos) y adenoma con displasia de alto grado (8 casos). En relación con los microorganismos encontrados, klebsiella pneumoniae fue identificado en 85 casos de los 163 en cultivos de pus y hemocultivos (pp. 87-91).

Chen et al., 2012 registraron 170 casos de AH criptogénico de los cuales el 7% (12 casos) presentó pólipos con los siguientes hallazgos patológicos: 3 casos de adenocarcinoma focal en adenoma tubulovelloso, 4 casos de adenoma tubulovelloso y 5 casos de adenoma tubular. Klebsiella pneumoniae

fue aislado en 9 casos, Escherichia coli en 1 caso, Bacteroides fragilis en 1 caso, y el cultivo resultó negativo en 1 caso (pp. 848-850).

Kao et al., 2012 analizaron los registros de 1257 pacientes con AH piógeno con varias comorbilidades causales, no se define el número de casos de AH criptogénicos. Sin embargo, se encontraron 40 casos de CCR y definen la razón de incidencia estandarizada en 5.27 (95% CI, 3.76–7.18). No se reportan más detalles (pp. 469-475).

Huang et al., 2012 realizaron un estudio en el que incluyeron 2609 pacientes con AH piógeno de los cuales, el 52% fue positivos para klebsiella pneumoniae comparados con el 48% de pacientes negativos para klebsiella pneumoniae. De este análisis, los autores determinaron que el 67,8% del primer grupo eran hombres, con una media de edad de 57±13 años, mayor proporción de DMT2. Los pacientes tuvieron una tasa media de seguimiento de 3,5 años, a través de los que se identificaron 54 casos de CCR (2,3%) correspondiente a una tasa de incidencia general de 669,1 (IC 95 %, 490,7–847,6) por 100 000 años-persona. Al comparar los dos grupos, positivos y negativos para klebsiella pneumoniae, identificaron que la tasa de incidencia de CCR fue mayor para el primer grupo con 879,2 por 100 000 años-persona que en el segundo grupo (364,4 por 100 000 años-persona) (P = 0,0027). La edad >60 años y los AH múltiples se relacionaron con el desarrollo de CCR (pp. 795-800).

Jang et al., 2014 analizaron 109 casos de AH criptogénico divididos en dos grupos según la modalidad de detección del CCR: grupo de tomografía computarizada (TC)(68 casos) y grupo de colonoscopía (41 casos). Entre los dos grupos, se identificaron 9 adenomas avanzados y 14 carcinomas (8 identificados por TC y 6 por colonoscopía). Los autores demostraron una ventaja en la detección CCR en pacientes con AH por TC, a pesar de ser dos técnicas de equivalente eficacia, la TC permitió evaluar los hallazgos extracolónicos y es considerada menos invasiva que la colonoscopía por los pacientes (pp. 178-181).

Lai et al., 2014 analizaron la incidencia de cáncer gastrointestinal en 14690 pacientes con AH, entre los cuales, el CCR tuvo la incidencia más alta en el grupo de estudio con un cociente de riesgo de 5,5 y la mayoría fue positivo para Klebsiella pneumoniae. No se excluyeron los AH con causa aparente (pp. 130-135).

Mohan et al., 2019 realizaron un análisis de 18607 pacientes con AH piógeno criptogénico, de los cuales 17906 fueron sometidos a tamizaje de cáncer colorrectal, de los cuales, 713 pacientes presentaron lesiones a nivel de colon y en 648 casos se llegó al diagnóstico de CCR. La población fue extraída de 12 estudios, el 63% fueron hombres, el 90,5% de la población presentó lesiones en colon derecho y el 93,1% relacionados con *klebsiella pneumoniae*. La tasa grupal de prevalencia del CCR fue del 8% en pacientes con AH piógeno criptogénico, en contraste al 1,2% del grupo de control. Además, los hallazgos de este estudio apoyan el screening de CCR mediante la colonoscopía especialmente en pacientes con AH de causa no definida (pp. 3-5).

Li et al., 2020 realizaron un estudio de 881 pacientes con diagnóstico de AH piógeno, de los cuales 88 (9,99%) presentaron tumor maligno relacionado a la patología al momento de la recolección de los datos (2012). La población fue evaluada durante 5 años, por lo que fue posible identificar los pacientes que posteriormente (2018) presentaron tumor maligno correspondientes a 41 (4,65%) (pp. 3-7).

Hon et al., 2020 realizaron un análisis de la relación entre AH piógeno y el cáncer colorrectal y hepatocelular (CHC). Se obtuvo una muestra de 315 pacientes de los cuales 8 presentaron CCR y 4 CHC. El grupo de control estuvo conformado por 2634 pacientes con absceso hepático, de los cuales 9 presentaban CHC y 10 CCR. A partir de estos datos los autores indicaron que los riesgos de CCR y CHC (OR, 3,751; IC 95 %, 1,149–12,253) y CCR (OR, 6,838; IC 95 %, 2,679–17,455) fueron mayores en pacientes con AH que en aquellos sin AHP (pp. 8-13).

Kidder et al., 2022 evaluaron a 8294 pacientes con AH comparado con 23111 controles sanos, revelando una incidencia del 1,9% y 0,8% del CCR, respectivamente. La mayor incidencia se ve durante los dos primeros años posteriores al diagnóstico de AH (pp. 49-50).

Según los estudios expuestos, la prevalencia del CCR en pacientes con AH piógeno criptogénico se encuentra entre 1,9 al 13,9%. Varios autores confirman la relación entre estas patologías, especialmente, el AH como predictor de CCR y la importancia de su tamizaje en los abscesos hepáticos de causa desconocida.

Caracterización de los abscesos hepáticos relacionados con cáncer colorrectal.

AUTORES	TIPO AH	CARACTERÍSTICAS DEL AH	CUADRO CLÍNICO	MÉTODO DIAGNÓSTICO DE CCR	FACTORES DE RIESGO
LAI & LIN, 2010	Piógeno Criptogénico	-	-	Tomografía computarizada	Diabetes mellitus
JEONG ET AL., 2012	Piógeno Criptogénico	Diámetro 6,1 ± 4,2 cm	-	Colonoscopía	Diabetes mellitus, klebsiella pneumoniae
KOO ET AL., 2013	Piógeno Criptogénico	Diámetro 5,9±2,4 cm, único, lóbulo derecho	Fiebre, escalofríos y dolor abdominal	Ecografía, tomografía computarizada y colonoscopía	Diabetes mellitus, klebsiella pneumoniae, hombres
CHEN ET AL., 2012	Piógeno Criptogénico	-	Fiebre, dolor en cuadrante superior derecho, sangre	Ecografía, tomografía computarizada	Klebsiella pneumoniae; hombre-mujeres, 9:3

			oculta positiva en heces		
KAO ET AL., 2012	Piógeno Criptogénico	-	-	-	Hombres
HUANG ET AL., 2012	Piógeno Criptogénico	Único, lóbulo derecho	-	Ecografía, tomografía computarizada y colonoscopía	Hombres, edad >60 años, diabetes mellitus
JANG ET AL., 2014	Piógeno Criptogénico	Diámetro 5,4±2,4 cm, único, lóbulo derecho	-	Colonografía tomográfica computarizada, colonoscopía	Hombres, edad <60 años, klebsiella pneumoniae
LAI ET AL., 2014	Piogénico	-	-	-	Mujeres, edad >60 años, diabetes mellitus
MOHAN ET AL., 2019	Piógeno Criptogénico	-	-	-	Hombres, klebsiella pneumoniae
LI ET AL., 2020	Piogénico	Diámetro 6,3±0,4 cm, lóbulo derecho	Fiebre, dolor abdominal, escalofríos, ictericia	-	Hombres, klebsiella pneumoniae
HON ET AL., 2020	Piogénico	Diámetro 3,5cm	-	Ecografía, tomografía computarizada y colonoscopía	Hombres, <60 años

KIDDER ET AL., 2022	Piogénico	-	-	-	<50 años

Tabla 2: Características de los abscesos hepáticos relacionados con cáncer colorrectal

Elaborado por: Lissette Aracely Amores Álvarez

La tabla 2 muestra las características clínicas de los abscesos hepáticos relacionado con el desarrollo de CCR en los estudios antes expuestos. Se evidencia que 8 de 12 estudios excluyen los casos de AH con causas identificadas de origen biliar, postquirúrgico, cáncer hepático, entre otras. Es decir, la mayoría de los casos expuestos son de AH criptogénicos que requirieron más estudios, como la tomografía computarizada y/o colonoscopía e histología para identificar su causa, cuyo principal foco de atención fue el colon descendente, donde se encontraron pólipos, úlceras, carcinomas, entre otros.

De los 12 estudios mencionados, 6 exponen las características de los AH, 4 de ellos coinciden en la presentación de un único absceso hepático en el lóbulo derecho del hígado, como ubicación más frecuente, el resto no menciona esta particularidad. El diámetro de los AH se encontró entre 2,4 - 6,3 cm, la comorbilidad más frecuente fue DMT2 y la infección concomitante por klebsiella pneumoniae. En relación con la edad y el sexo, los estudios no coinciden en los resultados.

Mecanismos fisiopatológicos de la relación entre el absceso hepático y el cáncer colorrectal.

Los cambios biológicos que preceden la malignidad celular a nivel del colon no son claros. Entre los factores identificados se encuentra el microbioma colónico, puesto que, la luz colónica cuenta con trillones de bacterias de 500 especies diferentes entre anaerobios facultativos y anaerobios estrictos (Sears & Garrett, 2014; Testa et al., 2018). El colón desarrolla una capa de moco que limita el contacto entre la microbiota y el epitelio intestinal. Los

defectos en la barrera superficial mucosa permiten el paso de bacterias, la formación de biopelículas y la respuesta inflamatoria (Testa et al., 2018).

Si bien, estos microorganismos son residentes permanentes y actores clave en la homeostasis de la luz colónica; los factores genéticos del individuo y la exposición a factores ambientales inducen su patogenicidad y una alteración en la composición de la microbiota de simbiosis a disbiosis, estado que precede al desarrollo del cáncer colorrectal (Avril & DePaolo, 2021).

La alteración del microambiente intestinal permite el paso de las bacterias comensales de la microbiota y sus toxinas al tejido subyacente, siendo parte del mecanismo “conductor-pasajero” propuesto por Tjalsma et al., 2012, el cual, inicia con la colonización de la mucosa intestinal por microorganismos denominados “conductores”, encargados de modificar el microambiente a su favor, digerir la capa mucosa, crear biopelículas, dañar el ADN y promover la malignización celular (Avril & DePaolo, 2021). Posteriormente, los conductores permitirán la colonización de bacterias oportunistas o “pasajeros” que inducen la progresión del cáncer (Avril & DePaolo, 2021; Tjalsma et al., 2012). Los microorganismos asociados son: *Streptococcus bovis, Helicobacter pylori, Fusobacterium nucleatum, Bacteroides fragilisy, Enterococcus faecalis* (Yu & Fang, 2015).

Según Tomkovich et al., 2019, la intervención de los “conductores – pasajeros” y sus procesos de colonización de la mucosa está relacionados con cambios biológicos moleculares prooncogénicos como la pérdida de pérdida de “E-cadherina, elevación de IL-6, activación de Stat3, aumento de la síntesis de poliaminas y aumento de la proliferación epitelial” (20 p. 1699).

La disbiosis, pérdida de la capa mucosa y el daño de la barrera celular intestinal, facilitan la translocación bacteriana, es decir, el paso de bacterias desde la luz intestinal hacia la circulación sanguínea (Zhang et al., 2022). En relación con el tema de estudio, se expondrán los mecanismos de translocación identificados de klebsiella pneumoniae, por su alta prevalencia en los cultivos de los abscesos hepáticos piógenos criptogénicos y por formar parte de la microbiota intestinal colónica humana.

Klebsiella pneumoniae (KPn) es una bacteria gram-negativa proveniente de la familia *Enterobacteriaceae* que se encuentra en la microbiota humana de la boca, piel e intestino como patógeno oportunista que afecta a pacientes inmunocomprometidos. Sin embargo, su morbilidad y mortalidad se ve extendida a pacientes sanos por la alta virulencia de sus nuevas cepas y su resistencia a los antibióticos (Bengoechea & Sa Pessoa, 2018; Hoh et al., 2019).

En estudios experimentales en ratones administrados de una carga de la cepa hipervirulenta de KPn, se demostró que en 24 horas el microorganismo había colonizado bazo y posteriormente se diseminó al hígado, sangre y riñones. A partir de lo cual, los autores identificaron 4 etapas de la infección: colonización intestinal, diseminación extraintestinal, replicación hepática y sepsis (Joseph et al., 2021). Estas características son propias del tipo virulento de klebsiella pneumoniae, el cual, ha sido ampliamente identificado en los AH piógenos criptogénico al igual que en las heces de los pacientes (Fung et al., 2012).

A pesar de los clones de KPn hipervirulentos y multidrogo resistentes, la compresión de su patogenia es limitada. La mayoría de los estudios son resultados de modelos experimentales en ratones infectados por vía orogástrica, los cuales, no han permitido conocer los mecanismos de colonización intestinal por este patógeno. Los investigadores coindicen en que los adultos sanos superan exitosamente la infección por las cepas virulentas, y que los abscesos hepáticos se desarrollan posterior a la translocación intestinal según los factores predisponentes del individuo (Bengoechea & Sa Pessoa, 2018).

La translocación bacteriana al sistema porta parece ser el principal implicado en la formación de abscesos hepático piógenos criptogénicos (Kim et al., 2017; Teitz et al., 1995). Este proceso inicia cuando KPn invade el epitelio intestinal, controla los sistemas de evasión autoinmune y se transporta hasta el tejido hepático (Bengoechea & Sa Pessoa, 2018; Hsu et al., 2019). Dentro de las interacciones moleculares y mecánicas, Hsu et al., 2019, estudiaron el transportador sensible a los péptidos microbianos o Sap, conocido por conferir

a los microorganismos resistencia contra los péptidos antimicrobianos, componentes de la inmunidad innata del huésped (Hsu et al., 2019).

El transportador Sap media las interacciones de KPn y las células del epitelio intestinal para su translocación, así como, la adhesión de este microorganismo a las células hepáticas y, por consiguiente, el desarrollo de los AH. Se desconocen los mecanismos moleculares usados por el transportador Sap en relación con las células intestinales y hepáticas, no obstante, se ha observado el incremento de la expresión de genes para la producción de fimbrias tipo I (Hsu et al., 2019).

Por otro lado, dentro de los sistemas de evasión autoinmune, KPn previene la opsonización y el efecto bactericida del complemento al limitar la acción de C3b; limita la actividad antimicrobiana de las colectinas y del CAMP (péptidos antimicrobianos catiónicos) del huésped; atenúa la interacción con las células inmunitarias; evita la fagocitosis por neutrófilos y macrófagos; anula la respuesta inflamatoria controlada por el receptor tipo Toll; inhibe la señalización NF-κB; manipula la inmunidad de las mucosas inhibiendo la interleucina 10 (IL-10). Todas estas defensas las lleva a cabo mediante polisacárido de la cápsula (CPS), la falta de expresión de porinas y el papel del lipopolisacáridos (LPS) citosólicos y O-polisacárido (Bengoechea & Sa Pessoa, 2018). Otra parte importante de su virulencia son los reguladores del fenotipo mucoide (*rmpA* y *rmpA2)*, *iro* (gen de la salmoquelina), *iuc* (gen de la aerobactina) y *peg-344* (gen del transportador putativo) (Hoh et al., 2019).

A nivel del hígado, KPn se enfrenta a la mayor defensa contra patógenos del cuerpo, las células de Kupffer, las cuales constituyen del 80-90% de los macrófagos tisulares del cuerpo. Son las células fagocíticas profesionales que juntas conforman un sistema de filtración altamente efectivo para todo el cuerpo, especialmente, del sistema digestivo. Al vencer las barreras inmunológicas intestinales y de la circulación porta, KPn llega al hígado donde es eliminado por las células de kupffer sin dificultad ni diferencia entre las cepas clásicas y las hipervirulentas en cuestión de 4 horas, acompañado de la producción de las citocinas inflamatorias quimioatrayentes TNF-α, IL-6 e IL-12 (Hoh et al., 2019). En la mayoría de los casos, la invasión hepática es

controlada por la reacción inmunitaria y se localiza en microabscesos que tienden a la fusión. Al contrario, el agotamiento de las células de kupffer da paso a la metástasis séptica y muerte en la mayoría de casos (Tu et al., 2009).

CONCLUSIONES

Los estudios mencionados en esta revisión permitieron evidenciar la relación entre el desarrollo de los AH en pacientes con patologías predisponentes de CCR. Es decir, los abscesos hepáticos piógenos criptogénicos, no son solo un signo del cáncer establecido, sino una muestra de la alteración de las barreras físicas e inmunitarias de la pared intestinal a nivel del colon y recto.

La translocación bacteriana desde la luz intestinal al sistema porta, es el mecanismo que mejor explica la relación entre estas patologías. La disrupción de la pared intestinal permite el paso de microorganismos que, en situaciones normales, forman parte de la microbiota comensal. En este punto, cabe mencionar que ciertos clones de klebsiella pneumoniae presentan mecanismos de evasión inmunológica superiores a otras. La mayoría de los estudios corresponden a poblaciones del continente asiático, por lo que probablemente la relación entre los AH y el CCR implique cepas específicas de este patógeno que no son comunes en otros lugares. Sin embargo, es necesario identificar el patrón de distribución de las clones hipervirulentos de KPn.

Se puede observar que la presencia de diabetes mellitus es un factor importante en la relación del AH y el CCR. Tomando en cuenta el estado inflamatorio crónico dentro de la fisiopatología de la DMT2, se infiere que las alteraciones en las líneas celulares inflamatorias/inmunológicas estarían implicadas en el desarrollo de cáncer a nivel del colon, así como, en la evasión de las barreras inmunológicas intestinales, séricas y hepáticas.

Por otro lado, la caracterización de los abscesos hepáticos en presencia de CCR no muestra un patrón establecido en relación con su número, ubicación, diámetro y cuadro clínico. Sin embargo, la determinación de la causa subyacente de los AH piógenos criptogénicos, es un factor determinante en la identificación de patología intestinal. Es necesario definir protocolos de

tamizaje de CCR por colonoscopía con biopsia en pacientes con AH y factores de riesgo, los cuales, requieren ser definidos con mayor claridad y según las características poblacionales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Avril, M., & DePaolo, R. W. (2021). “Driver-passenger” bacteria and their metabolites in the pathogenesis of colorectal cancer. *Gut Microbes*, *13*(1), 1941710. https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1941710
2. Bengoechea, J. A., & Sa Pessoa, J. (2018). Klebsiella pneumoniae infection biology: Living to counteract host defences. *FEMS Microbiology Reviews*, *43*(2), 123-144. https://doi.org/10.1093/femsre/fuy043
3. Chen, Y.-Y., Lee, J.-C., Yen, H.-H., Wu, S.-S., & Soon, M.-S. (2012). Pyogenic liver abscess and colorectal neoplasia: A case series. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, *44*(11), 848-851. https://doi.org/10.3109/00365548.2012.690161
4. Fung, C.-P., Lin, Y.-T., Lin, J.-C., Chen, T.-L., Yeh, K.-M., Chang, F.-Y., Chuang, H.-C., Wu, H.-S., Tseng, C.-P., & Siu, L. K. (2012). Klebsiella pneumoniae in Gastrointestinal Tract and Pyogenic Liver Abscess. *Emerging Infectious Diseases*, *18*(8), 1322-1325. https://doi.org/10.3201/eid1808.111053
5. Hoh, C. H., Tan, Y. H., & Gan, Y.-H. (2019). Protective Role of Kupffer Cells and Macrophages in Klebsiella pneumoniae-Induced Liver Abscess Disease. *Infection and Immunity*, *87*(9), e00369-19. https://doi.org/10.1128/IAI.00369-19
6. Hon, J.-S., Shi, Z.-Y., Cheng, C.-Y., & Li, Z.-Y. (2020). Applying Data Mining to Investigate Cancer Risk in Patients with Pyogenic Liver Abscess. *Healthcare*, *8*(2), Article 2. https://doi.org/10.3390/healthcare8020141
7. Hsu, C.-R., Chang, I.-W., Hsieh, P.-F., Lin, T.-L., Liu, P.-Y., Huang, C.-H., Li, K.-T., & Wang, J.-T. (2019). A Novel Role for the Klebsiella pneumoniae Sap (Sensitivity to Antimicrobial Peptides) Transporter in Intestinal Cell Interactions, Innate Immune Responses, Liver Abscess, and Virulence. *The*

Journal of Infectious Diseases, *219*(8), 1294-1306. https://doi.org/10.1093/infdis/jiy615

8. Huang, W.-K., Chang, J. W.-C., See, L.-C., Tu, H.-T., Chen, J.-S., Liaw, C.-C., Lin, Y.-C., & Yang, T.-S. (2012). Higher rate of colorectal cancer among patients with pyogenic liver abscess with Klebsiella pneumoniae than those without: An 11-year follow-up study. *Colorectal Disease: The Official Journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, *14*(12), e794-801. https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2012.03174.x
9. Jang, D. K., Jeong, S.-H., Lee, S. H., Lee, M., Jang, E. S., Kim, J.-W., Hwang, J.-H., Ryu, J. K., Kim, Y.-T., Lee, Y. J., Lee, K. H., & Kim, Y. H. (2014). Computed Tomographic Colonography Is Valuable for Post-Treatment Evaluation and Screening of Hidden Colorectal Cancer in Patients with Cryptogenic Pyogenic Liver Abscess. *Digestion*, *89*(3), 175-183. https://doi.org/10.1159/000356534
10. Jeong, S. W., Jang, J. Y., Lee, T. H., Kim, H. G., Hong, S. W., Park, S. H., Kim, S. G., Cheon, Y. K., Kim, Y. S., Cho, Y. D., Kim, J.-O., Kim, B. S., Lee, E. J., & Kim, T. H. (2012). Cryptogenic pyogenic liver abscess as the herald of colon cancer. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, *27*(2), 248-255. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06851.x
11. Joseph, L., Merciecca, T., Forestier, C., Balestrino, D., & Miquel, S. (2021). From Klebsiella pneumoniae Colonization to Dissemination: An Overview of Studies Implementing Murine Models. *Microorganisms*, *9*(6), 1282. https://doi.org/10.3390/microorganisms9061282
12. Kao, W.-Y., Hwang, C.-Y., Chang, Y.-T., Su, C.-W., Hou, M.-C., Lin, H.-C., Lee, F.-Y., Lee, S.-D., & Wu, J.-C. (2012). Cancer risk in patients with pyogenic liver abscess: A nationwide cohort study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *36*(5), 467-476. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05212.x
13. Kidder, I., Goto, M., & Suzuki, H. (2022). Increased incidence of colorectal cancer in Veteran Health Administration hospital patients with pyogenic liver abscess: A matched cohort study. *Open Forum Infectious Diseases*, *9*(Supplement_2), ofac492.081. https://doi.org/10.1093/ofid/ofac492.081

14. Kim, H. Y., Kim, C. W., Kim, D. R., Cho, Y. W., Cho, J.-Y., Kim, W. J., & Choi, H. G. (2017). Recurrent pyogenic liver abscess as a presenting manifestation of colorectal cancer. *The Korean Journal of Internal Medicine*, *32*(1), 174-177. https://doi.org/10.3904/kjim.2015.301
15. Koo, H. C., Kim, Y. S., Kim, S. G., Tae, J. W., Ko, B. M., Lee, T. I., Jeong, S. W., Jang, J. Y., Kim, H. S., Lee, S. H., & Kim, B. S. (2013). Should colonoscopy be performed in patients with cryptogenic liver abscess? *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, *37*(1), 86-92. https://doi.org/10.1016/j.clinre.2012.03.037
16. Lai, H.-C., Lin, C.-C., Cheng, K.-S., Kao, J.-T., Chou, J.-W., Peng, C.-Y., Lai, S.-W., Chen, P.-C., & Sung, F.-C. (2014). Increased Incidence of Gastrointestinal Cancers Among Patients With Pyogenic Liver Abscess: A Population-Based Cohort Study. *Gastroenterology*, *146*(1), 129-137.e1. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.09.058
17. Lai, H.-C., & Lin, H.-C. (2010). Cryptogenic pyogenic liver abscess as a sign of colorectal cancer: A population-based 5-year follow-up study: Cryptogenic pyogenic liver abscess and colorectal cancer. *Liver International*, *30*(9), 1387-1393. https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02327.x
18. Li, W., Wu, C., Qin, M., Cai, F., & Huang, J. (2020). The aura of malignant tumor: Clinical analysis of malignant tumor-related pyogenic liver abscess. *Medicine*, *99*(9), e19282. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000019282
19. Mohan, B. P., Aravamudan, V. M., Khan, S. R., Chandan, S., Ponnada, S., Asokkumar, R., Navaneethan, U., & Adler, D. G. (2019). Prevalence of colorectal cancer in cryptogenic pyogenic liver abscess patients. Do they need screening colonoscopy? A systematic review and meta-analysis. *Digestive and Liver Disease*, *51*(12), 1641-1645. https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.08.016
20. Qu, K., Liu, C., Wang, Z.-X., Tian, F., Wei, J.-C., Tai, M.-H., Zhou, L., Meng, F.-D., Wang, R.-T., & Xu, X.-S. (2012). Pyogenic liver abscesses associated with nonmetastatic colorectal cancers: An increasing problem in Eastern Asia. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, *18*(23), 2948-2955. https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i23.2948

21. Sears, C. L., & Garrett, W. S. (2014). Microbes, microbiota, and colon cancer. *Cell Host & Microbe*, *15*(3), 317-328. https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.02.007
22. Teitz, S., Guidetti-Sharon, A., Manor, H., & Halevy, A. (1995). Pyogenic liver abscess: Warning indicator of silent colonic cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*, *38*(11), 1220-1223. https://doi.org/10.1007/BF02048342
23. Testa, U., Pelosi, E., & Castelli, G. (2018). Colorectal Cancer: Genetic Abnormalities, Tumor Progression, Tumor Heterogeneity, Clonal Evolution and Tumor-Initiating Cells. *Medical Sciences*, *6*(2), 31. https://doi.org/10.3390/medsci6020031
24. Tjalsma, H., Boleij, A., Marchesi, J. R., & Dutilh, B. E. (2012). A bacterial driver–passenger model for colorectal cancer: Beyond the usual suspects. *Nature Reviews Microbiology*, *10*(8), Article 8. https://doi.org/10.1038/nrmicro2819
25. Tomkovich, S., Dejea, C. M., Winglee, K., Drewes, J. L., Chung, L., Housseau, F., Pope, J. L., Gauthier, J., Sun, X., Mühlbauer, M., Liu, X., Fathi, P., Anders, R. A., Besharati, S., Perez-Chanona, E., Yang, Y., Ding, H., Wu, X., Wu, S., … Sears, C. L. (2019). Human colon mucosal biofilms from healthy or colon cancer hosts are carcinogenic. *The Journal of Clinical Investigation*, *129*(4), 1699-1712. https://doi.org/10.1172/JCI124196
26. Tu, Y.-C., Lu, M.-C., Chiang, M.-K., Huang, S.-P., Peng, H.-L., Chang, H.-Y., Jan, M.-S., & Lai, Y.-C. (2009). Genetic Requirements for Klebsiella pneumoniae-Induced Liver Abscess in an Oral Infection Model. *Infection and Immunity*, *77*(7), 2657-2671. https://doi.org/10.1128/IAI.01523-08
27. Yu, Y.-N., & Fang, J.-Y. (2015). Gut Microbiota and Colorectal Cancer. *Gastrointestinal Tumors*, *2*(1), 26-32. https://doi.org/10.1159/000380892
28. Zhang, Y., Zhang, J., Xia, Y., & Sun, J. (2022). Bacterial translocation and barrier dysfunction enhance colonic tumorigenesis. *Neoplasia (New York, N.Y.)*, *35*, 100847. https://doi.org/10.1016/j.neo.2022.100847