

**Supervivencia de los Pacientes con Cáncer Colorrectal en el Hospital
Militar Central Durante el Periodo 2010-2014**

Erika Marcela Quintero Hernández

Asesor

Dr. Héctor Jaime Posso Valencia

Hospital Militar Central Bogotá (Colombia)

Universidad El Bosque

Facultad de Medicina

Programa Maestría en Epidemiología

24 de Octubre de 2016

Universidad El Bosque
Facultad de Medicina
Programa de Maestría en Epidemiología

**Supervivencia de los Pacientes con Cáncer Colorrectal en el Hospital Militar
Central Durante el Periodo 2010-2014**

Línea de Investigación

Hospital Militar Central Bogotá (Colombia)

Universidad El Bosque

Trabajo de grado de Maestría en Epidemiología

Erika Marcela Quintero Hernández

Asesor

Dr. Héctor Jaime Posso Valencia

Nota de Aceptación

Jurado

Jurado

BOGOTÁ, D.C

Nota de Salvedad de Responsabilidad Institucional

“La Universidad El Bosque no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo; solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo, en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios por ser quien soy, a mi familia que es el motor de mi vida; por su apoyo y amor incondicional, por creer siempre en mí y enseñarme que soy capaz de lograr todo lo que me proponga en la vida, a mi novio por ser ejemplo de tenacidad y persistencia, además de brindarme todo su apoyo; al grupo de hemato-oncología del Hospital Militar Central de Bogotá D.C. por abrirnos las puertas para salir adelante con nuestra investigación, a mi tutor y docentes de la Universidad el Bosque por ser guía en mi proceso de formación a lo largo de la maestría.

A todos infinitas gracias.

DEDICATORIA

*Este trabajo está dedicado muy especialmente a mi hermano Harol, por ser,
además de mi hermano, mi mejor amigo, mi polo a tierra, la persona más
incondicional a pesar de la adversidad, uno de los mejores seres humanos que
conozco, a él que cada día de mi vida está pendiente de mi...*

Tabla de Contenido

1. Introducción	14
2. Justificación.....	18
3. Planteamiento del Problema	21
4. Marco Teórico	24
4.1. Epidemiología	24
4.2. Etiología y Patogenia	27
4.2.1. Predisposición Hereditaria.....	27
4.2.2. Factores Ambientales.....	28
4.3. Manifestaciones Clínicas.....	32
4.4. Tamizaje para cáncer colorrectal.....	33
4.5. Diagnóstico	35
4.6. Histología.....	36
4.7. Factores Pronóstico.....	37
4.7.1. Estadio	37
4.7.2. Márgenes de Resección.....	41
4.7.3. Antígeno Carcinoembrionario	42
4.7.4. Inestabilidad Microsatelital.....	43
4.7.5. Invasión Vascular o Linfática	45
4.7.6. Obstrucción o Perforación Intestinal.....	45
4.8. Tratamiento.....	46
4.8.1. Quirúrgico.....	46
4.8.1.1. Cirugía en Cáncer de Colon	46
4.8.1.2. Cirugía en cáncer de recto.....	48
4.8.2. Tratamiento Neoadyuvante	49
4.8.3. Tratamiento Adyuvante	50
4.8.4. Tratamiento de la Enfermedad Metastásica	53
5. Objetivos	56
5.1. Objetivo General.....	56

5.2. Objetivos Específicos	56
6. Metodología	57
6.1. Criterios de Inclusión	58
6.2. Criterios de Exclusión.....	58
6.3. Variables Objeto de Estudio	58
6.4. Análisis Estadístico	60
6.5. Definición de Variables	61
7. Aspectos Éticos	66
8. Análisis de Resultados	67
8.1. Análisis Descriptivo	67
8.1.1. Análisis Sociodemográfico de la Población	67
8.1.2. Análisis de las Características Clínicas de la Población	68
8.1.3. Análisis Descriptivo del Tratamiento.....	70
8.2. Análisis Bivariado.....	71
8.3. Análisis de Sobrevida.....	73
8.3.1. Análisis de Sobrevida Global.....	73
8.3.3 Análisis de Sobrevida para ACE.....	74
8.3.4 Análisis de Sobrevida por Edad.....	75
8.3.5 Análisis de Sobrevida por Localización.....	76
8.3.6 Análisis de Sobrevida por Tamaño Tumoral	77
8.3.6. Análisis de Sobrevida por Número de Ganglios Afectados	77
8.3.7. Análisis de Sobrevida por Presencia de Metástasis: M.....	78
8.3.8. Análisis de Sobrevida por Estadío	79
8.3.9. Análisis de Sobrevida por Tratamiento Quirúrgico.....	79
8.3.10. Análisis de Sobrevida para Tratamiento Adyuvante.....	80
8.3.11. Análisis de Sobrevida Para la Mutación K-RAS.....	81
8.3.12. Análisis de Sobrevida para Metástasis al Diagnostico.....	82
8.4. Regresión de Cox	83
8.5. Prueba de hipótesis de riesgos proporcionales	85
9. Discusión	86
9.1. Antígeno Carcinoembrionario	87
9.2. Cirugía	88
9.3. Tipo de Cirugía	88

Supervivencia de los Pacientes con Cáncer Colorrectal en el Hospital Militar Central
Durante el Periodo 2010-2014

Quintero Hernández Erika Marcela

9.4. <i>TNM</i>	89
9.5. <i>Tratamiento Adyuvante</i>	91
10. Conclusiones	94
11. Limitaciones del Estudio	96
12. Bibliografía	97
13. Anexos	104

Lista de Tablas

Tabla 1. Estadificación TNM para CCR.....	38
Tabla 2. Operacionalización de Variables	61
Tabla 3. Características Clínicas de la Población	69
Tabla 4. Hazard Ratio (HR) Crudas.....	84
Tabla 5. Modelos de Regresión de Cox para los Pacientes con Cáncer Colorrectal en el Hospital Militar Central Durante el Periodo 2010-2014	85

Lista de Figuras

Figura 1 Incidencia y Mortalidad de pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal en el periodo 2010-2014 en el Hospital Militar Central de Bogotá, D.C.,	67
Figura 2 Supervivencia estratificada por años de los pacientes con cáncer colorrectal.....	74
Figura 3 Supervivencia por medición de ACE de los pacientes con cáncer colorrectal.....	75
Figura 4 Supervivencia por edad de los pacientes con cáncer colorrectal.....	76
Figura 5 Supervivencia de acuerdo a la localización.....	77
Figura 6 Supervivencia por compromiso ganglionar.....	78
Figura 7 Supervivencia para estadio M	79
Figura 8 Supervivencia para TTO QX.....	80
Figura 9 Supervivencia para Tratamiento Adyuvante	81
Figura 10 Supervivencia para mutación K-RAS	82

Resumen. Actualmente el cáncer colorrectal ha tenido un aumento en la incidencia en los países en vías de desarrollo convirtiéndose así en el tercer cáncer más frecuente en el mundo y en nuestro país el cuarto más frecuente. **Objetivo.** Determinar la sobrevida global en los pacientes con Cáncer Colorrectal atendidos en el Hospital Militar Central de Bogotá Colombia entre los años 2010 a 2014. **Métodos.** Se realizó un análisis de supervivencia: método de Kaplan-Meier; Log Rank, y Regresión de Cox con 155 pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal y atendidos en el Hospital Militar Central de la ciudad de Bogotá durante el periodo 2010-2014. **Resultados.** Se tuvo que la mediana de los pacientes fue de 66 años de edad con un ligero predominio en el sexo masculino, fue mayor el número de pacientes con tumor localizado en colon sin embargo se observó una peor sobrevida para los pacientes con cáncer de recto, así mismo se obtuvo que el tener niveles de antígeno carcinoembrionario mayores o iguales a 5 ng/ml, no ser sometido a intervención quirúrgica (sin tener diferencia alguna por la localización del tumor) y el no recibir terapia adyuvante fueron factores que impactaban negativamente en la sobrevida de los pacientes con cáncer colorrectal. **Conclusiones.** Se concluyó en este estudio que la supervivencia global, de los pacientes con cáncer colorrectal diagnosticados y tratados en el Hospital Militar Central durante el periodo 2010-2014 fue del 75% a 60 meses de seguimiento, el estadio IV apenas tuvo una supervivencia del 10% a 44 meses de seguimiento siendo éste el estadio que más pacientes presentaba. De ahí la importancia de adecuadas técnicas de tamizaje con el fin de realizar diagnósticos tempranos y ofrecer tratamientos oportunos disminuyendo así la mortalidad por cáncer colorrectal en esta población.

Palabras Clave: Cáncer colorrectal, análisis de supervivencia, supervivencia global, factores pronóstico.

Abstract

Introduction. Nowadays the colorectal cancer has had an increase in the incidence in countries that are in process of development, becoming the third most common cancer in the world and in our country the fourth most frequent. **Objective.** To determine the global survival in patients with colorectal cancer assisted in the Hospital Militar Central between 2010 and 2014. **Methodology.** A survival analysis was conducted: Kaplan-Meier method, Long Rank and Cox Regression, with 155 patients, diagnosed with colorectal cancer and assisted at the Militar Central Hospital in Bogotá city between 2010 and 2014. **Results.** It was obtained that the median of patients were 66 years old, with a slight predominance in the male sex. It was higher the number of patients with a localized tumor in the colon. However, It was observed a minor survival in patients with rectal cancer. Likewise, It was observed that having antigen carcinoembryonic levels higher or equal to 5ng/ml, not to be subjected to surgical intervention (without taking into account the location of the tumor) and not receiving adjuvant therapy were facts that had a negative impact in the patient's survival with colorectal cancer. **Conclusions.** It was concluded in this research that the patients' survival with colorectal cancer diagnosed in the Militar Central Hospital between 2010 and 2014 was of 65% with 60 months of monitoring, being this stage the one that presented patients the most. Hence, the importance of appropriate screening techniques with

Supervivencia de los Pacientes con Cáncer Colorrectal en el Hospital Militar Central
Durante el Periodo 2010-2014

Quintero Hernández Erika Marcela

the aim to obtain early diagnosis and offer opportune treatments reducing in this way the mortality produced by colorrectal cancer in this population.

**Supervivencia de los Pacientes con Cáncer Colorrectal en el Hospital Militar
Central Durante el Periodo 2010-2014**

1. Introducción

Los cánceres presentan incidencias, prevalencias y mortalidades variables, según el órgano, tipo histológico y región geográfica, las cuales son cambiantes al comparar los datos de países industrializados con los que aún se encuentran en vías de desarrollo. Ocupan el segundo lugar como causa de mortalidad, después de las enfermedades cardiovasculares en los países industrializados, en los países en vías de desarrollo como el nuestro ocupa el cuarto lugar. (Ferlay J, 2010)

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los de mayor incidencia, en el mundo se presenta una incidencia ajustada por edad (TAE) de 17.2 casos por 100.000, ocupando el tercer lugar de incidencia entre todos los tipos de cáncer en ambos sexos; con una incidencia mayor en hombres que en mujeres, incidencia ajustada por edad (TAE) de 20.6 y 14.3 casos por 100.000, respectivamente, para un total de 746.000 casos en hombres (tercer lugar) y 614.000 casos en mujeres (segundo lugar), cerca del 55% de los casos ocurren en países industrializados siendo las mayores incidencias las detectadas en Australia y Nueva Zelanda (con una variación de hasta 10 veces comparadas con el resto del mundo), con incidencias ajustadas por edad de 44.8 y 32.2 por 100.000 en hombres y mujeres respectivamente, y las más bajas en África Occidental (incidencia de 4.5 y 3.8 por 100.000

Supervivencia de los Pacientes con Cáncer Colorrectal en el Hospital Militar Central Durante el Periodo 2010-2014

Quintero Hernández Erika Marcela
en hombres y mujeres respectivamente); la mortalidad ajustada por edad (TAE) es de 8.4 casos por 100.000, siendo la cuarta causa de mortalidad por cáncer en ambos sexos, superado por el cáncer de pulmón, estómago e hígado. (Globocan, 2016)

En los hombres la mortalidad es de 10 casos por 100.000 y en las mujeres es de 6.9 casos por 100.000 (siendo el tercer tipo más común tanto en hombres como en mujeres). Se presentan cerca de 694.000 muertes por año por cáncer colorrectal, representando el 8.5% de todas las muertes por cáncer, el 52% de las muertes se presentan en los países menos desarrollados reflejando una pobre supervivencia en estas regiones, con menor variabilidad en la mortalidad con respecto a la incidencia (seis veces en hombres, 4 veces en mujeres), presentando las mortalidades más altas estimadas en ambos sexos en Europa Central y Oriental (20.3 por 100.000 para hombres, 11.7 por 100.000 para mujeres; y las más bajas en África Occidental (3.5 y 3.0 por 100.000 para hombres y mujeres respectivamente). (Globocan, 2016).

En Estados Unidos la incidencia y la mortalidad por cáncer de colon han disminuido en los últimos años, sin embargo para el año 2012 continua siendo la segunda causa más común de mortalidad por cáncer (Devita, 2011). En Latinoamérica y el Caribe, para el año 2012, la incidencia y la mortalidad estandarizadas por edad por 100.000 personas-año, para ambos sexos, fueron 14 y 7.6 respectivamente. Después del cáncer de mama y de cuello uterino, el cáncer colorrectal (CCR) es la tercera causa de morbilidad por cáncer en las mujeres latinoamericanas al igual que en los hombres después del cáncer de próstata y pulmón. (Globocan, 2016)

En Colombia, para el año 2012 se tiene una incidencia ajustada por edad (TAE) de 12.9 casos por 100.000 siendo la cuarta causa de cáncer en ambos sexos, la incidencia es mayor en hombres que en mujeres: 13.4 y 12.5 por 100.000 respectivamente. Se diagnosticaron 47.550 casos nuevos de cáncer y ocurrieron 37.900 muertes por esta causa; de las cuales el 7.2% correspondieron a cáncer colorrectal, la mortalidad ajustada por edad es mayor en hombres que en mujeres, 7.6 y 7.0 por 100.000 respectivamente. En la actualidad, en el país los registros de cáncer nos indican que la incidencia estandarizada por edad por 100.000 personas-año para cáncer colorrectal para el periodo 2003-2007 en hombres fue alrededor de 15.5 en Cali y Manizales, 11.3 en Bucaramanga y 5.9 en Pasto. De igual forma en las mujeres, la mortalidad estandarizada por edad para cáncer colorrectal fue: 14.1; 14.2; 12.2 y 7.3 respectivamente. (Globocan, 2016).

El creciente aumento de este tipo de neoplasia se ha relacionado básicamente con las modificaciones en cuanto a los hábitos dietarios de la población (incremento en el consumo de azúcar, mayor consumo de carnes procesadas, bajo consumo de fibra) y cambios en el estilo de vida, con un simultaneo descenso en la actividad física. Independientemente de estas causas asociadas a los hábitos dietarios y estilo de vida; existen otras, como la predisposición genética (cáncer hereditario no polipoide, poliposis hereditaria y polimorfismos de otros sistemas enzimáticos), la colitis ulcerativa, y otras enfermedades inflamatorias intestinales. (Vicente-Herrero, 2013).

Supervivencia de los Pacientes con Cáncer Colorrectal en el Hospital Militar Central Durante el Periodo 2010-2014

Quintero Hernández Erika Marcela

Dado que la supervivencia al cáncer colorrectal en nuestro país no es bien conocida, y que en ésta intervienen varios factores, tales como, diagnóstico temprano, tratamiento oportuno y un adecuado seguimiento de los pacientes con cáncer colorrectal, y, teniendo en cuenta la tendencia en ascenso de la incidencia y mortalidad de la enfermedad (en especial en los países en vías de desarrollo) y que la mortalidad prematura por cáncer colorectal es evitable, el propósito de este trabajo es determinar la supervivencia de pacientes con cáncer colorrectal en el Hospital Militar Central de la ciudad de Bogotá, en el periodo 2010-2014. Lo anterior aportará información más precisa para la adecuada toma de decisiones en cuanto a tratamiento, progresión de la enfermedad y la implementación de políticas para una tamización temprana disminuyendo la mortalidad a causa de esta enfermedad.

2. Justificación

El cáncer colorrectal actualmente es una grave problemática de salud pública a nivel mundial, con un alto costo para los sistemas de salud dado el momento en el que se realiza el diagnóstico, que en la mayoría de los casos es tardío. La tendencia a un diagnóstico precoz y un tratamiento temprano, basados en las características biológicas de la enfermedad, han permitido que países industrializados logren una disminución gradual en la mortalidad en las últimas décadas, contrario a los países en vías de desarrollo que muestran un aumento en la mortalidad a través del tiempo. (Ferlay J, 2010)

En Colombia las tasas de mortalidad por cáncer del aparato digestivo, vienen aumentando significativamente para el cáncer de colon y de páncreas, mientras que las tasas de mortalidad del cáncer de esófago y gástrico presentan una tendencia a la disminución, sugiriendo que las tasas de cáncer gástrico y cáncer de colon se igualarán en el año 2045 si las tendencias actuales se mantienen (Beltrán G).

Los datos con los que se cuenta en Colombia son obtenidos del Instituto Nacional de Cancerología del periodo comprendido entre los años 2002 – 2006, se tuvo para este periodo una incidencia de 2.055 pacientes con una tasa cruda anual de 9.8 y una tasa de incidencia estandarizada por edad de 11.9, siendo Bogotá la ciudad de mayor incidencia, Cundinamarca y Valle del Cauca los departamentos con mayor número de casos (Salinas, 2011).

La supervivencia basada en la población representa el promedio pronóstico de un cáncer y es útil para evaluar el progreso en el control de la enfermedad, incluido el efecto de la detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los resultados. En un estudio realizado en Cali (Incidencia, mortalidad y supervivencia por cáncer colorrectal en Cali, Colombia, 1962-2012), la supervivencia relativa a cinco años del cáncer colorrectal para ambos sexos fue 39.7% durante el periodo 2000-2004, comparable a la observada en Republica Checa (38.3%), más alta que la informada en África (8%), India (28%), Brasil (33%), Estonia (35%) y Tailandia (35%), pero inferior a la descrita para Estados Unidos (60 %), Europa (48%), Corea del Sur (60%), Singapur (52%) y Turquía (52%). (Armando, 2014)

El riesgo de morir por cáncer colorrectal en Cali fue mayor en las personas de estratos socioeconómicos bajos, en los mayores de 70 años y en el periodo 1995-1999, teniendo como referencia los estratos socioeconómicos altos, los <50 años y el periodo 2000- 2004, respectivamente. Sin embargo, en el momento en que se realizó la revisión de la literatura para la elaboración del presente trabajo, no se encontró información actualizada sobre esta problemática en nuestro país, en especial sobre los factores pronóstico que influyen en la sobrevida de los pacientes con cáncer colorrectal. (Armando, 2014)

Por lo anterior el presente estudio pretende conocer la supervivencia de los pacientes pertenecientes al Subsistema de Salud de las Fuerzas Militares (Ejército, Armada, Fuerza Aérea y personal civil del ministerio de defensa) quienes no hacen parte del Sistema

Supervivencia de los Pacientes con Cáncer Colorrectal en el Hospital Militar Central Durante el Periodo 2010-2014

Quintero Hernández Erika Marcela

General de Seguridad Social en Salud (que comprende el régimen contributivo y el régimen subsidiado), dado que su régimen es especial y se rige por normas especiales (Decreto Ley 1795 del 14 de septiembre de 2000) (Guerrero, 2011).

Además de la supervivencia, se busca determinar los principales factores pronósticos descritos en la literatura como lo son: el antígeno carcinoembrionario preoperatorio, el estadio según la clasificación TNM, los márgenes de resección quirúrgica, la presencia de invasión linfovascular o perineural en la evaluación histopatológica, la presencia de obstrucción o perforación intestinal al momento del diagnóstico y por último la presencia de inestabilidad microsatelital; (Compton CC, 2000); y el peso de estos factores en la población a estudiar.

Por lo anterior se hace necesario implementar este diseño de estudio en nuestro medio con el fin de describir las variables sociodemográficas y clínicas de nuestra población, el impacto de dichas variables en la sobrevida de los pacientes con cáncer colorrectal y así mismo establecer estrategias que permitan optimizar el tamizaje con el fin de detectar los pacientes en los estadios más tempranos de la enfermedad teniendo una mayor oportunidad en el tratamiento eficaz, y así, impactar positivamente en la sobrevida de estos pacientes.

3. Planteamiento del Problema

El cáncer colorrectal, en el mundo, es la tercera causa más frecuente de neoplasia en los hombres después de la de pulmón y próstata; y la segunda más frecuente en las mujeres después del cáncer de mama, ocupando el tercer lugar de todas las neoplasias más frecuentes para ambos sexos después de pulmón y mama. Es así como a nivel mundial se tiene una incidencia del 9.7% del total de la población, tasa estandarizada por edad del 17.2%, una mortalidad del 8.5% con una tasa estandarizada por edad del 8.4% y la prevalencia a 5 años es del 10.9%. (GLOBOCAN 2012 (IARC) Section of Cancer Surveillance (29/4/2015)).

En Estados Unidos según datos del *Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)* se tiene una incidencia de 41 por 100.000 casos por año en ambos sexos, mortalidad de 15,1 por 100.000 habitantes casos por año para ambos sexos; (tasas estandarizadas por edad). Estos casos y muertes son de datos recolectados en el periodo 2009-2013. La población en general tiene un riesgo de 4,5% de padecer cáncer colorrectal en cualquier momento de la vida y la prevalencia de dicha enfermedad es de 1,177,556 personas diagnosticadas con cáncer colorrectal para el año 2013 en los Estados Unidos. (Surveillance, 2016)

Supervivencia de los Pacientes con Cáncer Colorrectal en el Hospital Militar Central Durante el Periodo 2010-2014

Quintero Hernández Erika Marcela

La supervivencia para esta población es del 65,1% para el periodo 2006-2012 con una supervivencia del 90,1% para los tumores localizados, es decir estadios I y II, con un 39,4% de los pacientes diagnosticados en estos estadios. (Surveillance, 2016).

En Colombia las cifras no son más alentadoras, se constituye en el cuarto cáncer más frecuente para ambos sexos, siendo el cuarto más frecuente en los hombres y el tercero más frecuente en las mujeres. Para el año 2012 se tuvo una incidencia de 5663 casos para ambos sexos, siendo mayor en las mujeres (3031 casos) y en los mayores de 65 años (aportan 3046 casos por ambos sexos), la mortalidad fue de 3207 casos para ambos sexos con un predominio en el sexo femenino con 1727 casos y 1480 casos en el sexo masculino. La mayor cantidad de estas muertes se produjeron en los pacientes mayores de 65 años: 1974 muertes. Dadas estas cifras el proyecto GLOBOCAN realizó una estimación de mortalidad para el año 2020 con un incremento en la misma del 27%, pasando de tener 3207 muertes para ambos sexos a tener 4392 muertes, las tendencias sociodemográficas observadas en el año 2012 se mantienen, es decir, continúa prevaleciendo en las mujeres y en los mayores de 65 años. (Globocan, 2016).

Este tipo de enfermedades causan gran morbilidad, requiriendo para su atención gran cantidad de recursos en un medio en el cual las necesidades crecen a mayor velocidad que la de los recursos, el tratamiento incluye: procedimientos quirúrgicos, quimioterapia, radioterapia, agentes biológicos, rehabilitación y cuidado paliativo, lo cual hace que dada su complejidad tenga un importante peso en costos médicos para el sistema de salud colombiano. (Andrea Sanabria Rojas, 2009)

En Colombia según el estudio “*Estudio de costo de la enfermedad en pacientes con cáncer de colon y recto en Colombia*” se encontró que, para el cáncer de colon, los estadios tempranos fueron menos costosos que los avanzados: \$5.099.760,48 (estimado por paciente) para el estadio I, \$17.165.865,25 para el estadio II-IIC, \$51.348.984,39 para el estadio III y \$76.418.512,88 para el estadio IV. Los costos se incrementan al tratarse de recaídas locales y/o sistémicas: \$107.024.280,2 para la local y \$105, 302,240 para la sistémica. (Erika León, 2013)

Los altos costos que genera esta patología para el sistema de salud asociado a el aumento de la morbilidad por cáncer colorrectal, hace necesario que se establezcan e implementen políticas y programas dirigidos a la tamización temprana: realización de colonoscopia en los mayores de 50 años (que se define como la población de riesgo promedio), con el fin de tener un diagnóstico precoz, identificando los factores pronósticos de forma temprana y realizando tratamientos dirigidos con mayor eficacia, logrando reducciones en las recaídas tanto locales como sistémicas y evitando la muerte prematura por esta patología, optimizando así los costos del sistema de salud; e impactando de manera positiva en la supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal.

En tal sentido, se formuló la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el peso de los factores pronóstico que intervienen en la supervivencia de los pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal en el Hospital Militar Central durante el periodo 2010-2014?

4. Marco Teórico

4.1. Epidemiología

Como se mencionó anteriormente, en el mundo, el cáncer colorrectal es la tercera causa más común de cáncer en hombres y la segunda más común en mujeres, con 700.000 (10% del total) vs 614.000 (9.2% del total) respectivamente. Alrededor del 55% de estos casos ocurren en países industrializados y la diferencia en la incidencia entre sexos es de 10 veces, lo cual es una tendencia mundial, siendo así más frecuente en hombres que en mujeres. La mortalidad es más baja, siendo ésta mayor en los países en vías de desarrollo, y continúa siendo mayor en los hombres que en las mujeres aunque con una variabilidad menor: 694.000 muertes, 8.5% del total, de las cuales el 52% se presentan en los países menos desarrollados, 6 veces en hombres vs 4 en mujeres, al respecto la mayor mortalidad se presenta en Europa central y oriental: 20.3 vs 11.7 por 100.000 para hombres y mujeres respectivamente y la menor en África Occidental con 3.5 y 3.0 por 100.000 para hombres y mujeres respectivamente. (Globocan, 2016).

En Estados Unidos alrededor del 10% del total de la mortalidad por cáncer es asociada al cáncer colorrectal, para el 2010 se tenían 141.570 nuevos casos de cáncer colorrectal y 51.370 muertes por la misma causa. Es así como en personas de 50 años de edad o mayores según las estimaciones de prevalencia se tiene un riesgo de 0.5 a 2.0% de presentar un cáncer colorrectal invasivo, de 1.0 a 1.6% de presentar carcinoma in situ, 7 a

Supervivencia de los Pacientes con Cáncer Colorrectal en el Hospital Militar Central Durante el Periodo 2010-2014

Quintero Hernández Erika Marcela

10% de presentar un adenoma > a 1 cm y un 25 a 40% de probabilidad de presentar un adenoma de cualquier tamaño.

El impacto que tiene la edad en la incidencia es el mayor de todos los factores demográficos, tanto así que el riesgo de padecer cáncer colorrectal incrementa considerablemente por encima de los 45-50 años de edad para todos los grupos, a pesar de que en los últimos 10 a 15 años se ha presentado una disminución en las tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad en los Estados Unidos, esto puede ser contrarrestado por la longevidad prolongada. (Devita, 2011).

Sin embargo, mientras la incidencia en general disminuye posiblemente debido a las medidas agresivas de detección temprana en la población mayor de 50 años, en la población más joven sucede lo contrario: según datos del *Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)* en los últimos años se presentó un aumento en la incidencia por cáncer colorrectal para el grupo de edad de 20 a 49 años, siendo el mayor aumento en el grupo de 40 a 44 años de edad en donde se tuvo una incidencia del 56% para cáncer de colon y del 94% para cáncer de recto, por esto y dado que la tendencia en este grupo de edad es a detectarse en estadios más avanzados los autores recomiendan iniciar el tamizaje 10 años más tempranamente, es decir a los 40 años de edad. (Surveillance, 2016).

En Colombia los datos no son tan exactos, como se ha mencionado previamente no se tiene suficiente información; el estudio Incidencia, mortalidad y supervivencia por cáncer colorrectal en Cali, Colombia, 1962-2012 (Armando, 2014) reporta 60.000 casos nuevos

Supervivencia de los Pacientes con Cáncer Colorrectal en el Hospital Militar Central Durante el Periodo 2010-2014

Quintero Hernández Erika Marcela

de cáncer para el año 2008 y 34 000 muertes por esta causa; de las cuales el 7% correspondieron a cáncer colorrectal, los registros de cáncer indican que las tasas de incidencia estandarizadas por edad para cáncer colorrectal para el periodo 2003-2007 en hombres fueron alrededor de 15.5 en Cali y Manizales, 11.3 en Bucaramanga y 5.9 en Pasto, las tasas de mortalidad estandarizadas por edad para el grupo de las mujeres fueron: 14.1; 14.2; 12.2 y 7.3 respectivamente.

Según la base de datos GLOBOCAN para el año 2012 se tiene que el cáncer colorrectal es el cuarto más frecuente en Colombia en ambos sexos. Para los hombres ocupa el 4 lugar de incidencia con 2632 casos nuevos, 7.7% y una tasa de incidencia estandarizada por edad de 13.4; para las mujeres ocupa el tercer lugar con 3031 casos nuevos, 8.2% del total y una tasa de incidencia estandarizada por edad de 12.5%. En cuanto a la mortalidad, en los hombres se presentaron 1.480 muertes, 7.9% del total, con una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 7.6 y para las mujeres se presentaron 1.727 muertes, 9.1% del total; con una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 7.0%. (International Agency for Research on Cancer, s.f.).

En Colombia, aunque aún está catalogada como una población de bajo riesgo para cáncer colorrectal, posiblemente por sus hábitos dietarios, ha aumentado la incidencia de este tipo de cáncer coincidiendo con cambios en el estilo de vida. Así, por ejemplo el 74.3% de los colombianos vive en las cabeceras municipales de los cuales tan sólo 53.5% cumple con las recomendaciones de realizar mínimo 150 minutos de actividad física durante la semana, y, únicamente el 20% de los colombianos cumple con estas

Quintero Hernández Erika Marcela
recomendaciones durante su tiempo libre (Armando Cortés, 2014), la prevalencia de exceso de peso también presenta una tendencia ascendente, pasando de 46% en 2005 a 51.2% en 2010. Esta condición es más prevalente en las mujeres y en el grupo de edad de 50 a 64 años. Se puede argumentar que los cambios importantes en el estilo de vida, junto a una mayor probabilidad de un diagnóstico tardío, pueden explicar el comportamiento de la incidencia en aumento del cáncer colorrectal en nuestro país. (Armando, 2014)

4.2. Etiología y Patogenia

4.2.1. Predisposición Hereditaria

Alrededor del 5% de todos los canceres colorrectales son de origen hereditario: cáncer colorrectal familiar no poliposico, poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Lynch. El tener familiares de primer o segundo grado de consanguinidad que hayan presentado cáncer colorrectal aumenta el riesgo en dos veces de presentar cáncer colorrectal esporádico, así mismo si se presentó antes de los sesenta años esto tiene un incremento considerable en el riesgo de padecerlo. Estos pacientes deben tener una historia clínica con toda la información familiar completa, y ante la sospecha, ser remitidos con especialista en genética e iniciar pruebas de tamizaje desde los 18-20 años de edad, y continuar realizándolos cada 2 años hasta que se haga el diagnóstico o según se especifique dado el tipo de mutación como inestabilidad microsatelital, proteínas de reparación de genes. (H. J. Schmoll^{1*}, ESMO Consensus Guidelines for management of, 2012).

4.2.2. Factores Ambientales

Recientemente un estudio evaluó los factores de riesgo para cáncer colorrectal (*Women's Health Initiative*), (Hartz A, 2012). Se realizó un estudio prospectivo con mujeres post-menopáusicas, se obtuvieron datos de 150.912 mujeres de las cuales 1.210 desarrollaron cáncer de colon y 282 cáncer de recto, de éstos datos se obtuvieron 11 factores de riesgo asociados independientemente con cáncer de colon algunos con poca o mucha evidencia en la literatura y se reportaron tres factores de riesgo con asociación significativa para aumento en el riesgo de padecer cáncer de recto. (Devita, 2011)

- Dieta: La obesidad y la ingesta calórica total son factores de riesgo independientes para cáncer colorrectal, el aumento en el índice de masa corporal puede incrementar hasta en dos veces el riesgo de padecer de cáncer colorrectal, predominantemente en los hombres con cáncer de colon, pero no en los hombres con cáncer rectal. (Renehan AG, 2012).

Respecto al consumo de carne roja éste es un factor de riesgo independiente para cáncer colorrectal; sin embargo, aún no está claro si una completa abstinencia del consumo de carne roja disminuye el riesgo. Estudios recientes han reportado una asociación entre los pacientes con cáncer colorrectal no metastásico y el consumo de carnes rojas y procesadas antes del diagnóstico de cáncer con un aumento en el riesgo de muerte después de la cirugía definitiva (McCullough ML, 2013).

Aún no se tiene claro si el consumo de fibra tiene un papel protector especial en la presentación del cáncer colorrectal. No obstante, la dieta mediterránea constituida por frutas, vegetales, pescado, frutos secos y legumbres y una baja ingesta de alcohol, lácteos y carnes ha demostrado reducción de hasta el 11% en la presencia de cáncer colorrectal. (Bamia C, 2013), otros factores dietarios que se encuentran bajo investigación son la vitamina D, el calcio, y el magnesio.

- Estilo de vida: La inactividad física se relaciona con la presencia de cáncer de colon más que con la de recto, aunque el mecanismo aún no es claro. (Meyerhardt JA, 2006) Meyerhardt sugiere que la realización de actividad física reduce el riesgo de mortalidad en los estadios I a III, así como la cantidad de ejercicio aeróbico se correlaciona con una disminución en el riesgo de recurrencia después de la intervención quirúrgica en los estadios III.

El consumo de alcohol tiene asociación entre los hombres y un aumento en el riesgo de cáncer de recto posiblemente debido a la interferencia con el metabolismo del ácido fólico a través del acetaldehído. (Devita, 2011).

El tabaquismo prolongado también tiene asociación positiva con el riesgo de cáncer colorrectal. Un consumo de cigarrillos de más de 20 paquetes-año se asoció con un gran riesgo de adenoma mientras que un consumo mayor que 35 paquetes-año con el riesgo de cáncer. Para examinar los efectos de dejar de fumar en la atenuación de este riesgo, Gong et al (Gong J, 2012) llevaron a cabo un análisis combinado de ocho estudios, incluyendo

6.796 casos de cáncer colorrectal y 7.770 controles. Los autores encontraron que en los exfumadores el riesgo se mantuvo hasta 25 años después de haber suspendido el cigarrillo. Sin embargo, esto varía considerablemente según la ubicación de la lesión maligna con disminución inmediata del riesgo para los casos de colon proximal y recto, y en los casos de colon distal el riesgo persiste hasta 20 años después de haber dejado de fumar.

- Medicamentos: Fármacos anti-inflamatorios no esteroideos. Algunos estudios apoyan asociaciones existentes entre el uso de aspirina y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y la reducción en la incidencia de cáncer colorrectal y adenomas, (Rosenberg L, 1998) Como resultado, los AINES y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) se han investigado intensamente en el cáncer colorrectal hereditario y esporádico. Resultados a largo plazo solo se han registrado en el estudio CAPP2, el primer estudio doble ciego aleatorizado y controlado de la aspirina en la quimio prevención contra el cáncer como el punto final primario. En este estudio, 861 portadores del síndrome de Lynch fueron asignados al azar a la aspirina o placebo. Con un seguimiento medio de 55,7 meses, los autores reportan una significativa disminución de la incidencia de cáncer colorrectal en el grupo de tratamiento, así como una tendencia hacia la reducción en los cánceres asociada al síndrome extracolónico de Lynch. (Devita, 2011).

Bifosfonatos: (Singh S, 2013) en un meta-análisis reciente demostró una reducción estadísticamente significativa, del 17%, en la incidencia de cáncer colorrectal en las

mujeres que recibían tratamiento con bifosfonatos para osteoporosis, esto se debe a los efectos anti proliferativos, proapoptóticos, antiangiogénicos y anti adhesivos de este tipo de medicamentos.

- Además de lo anteriormente mencionado se tiene otros factores de riesgo de interés. Edad: El riesgo aumenta en personas mayores de 50 años, de ahí la importancia de iniciar el tamizaje a esta edad, 9 de cada 10 casos diagnosticados ocurren después de los 50 años. (American Cancer Society. Detailed Guide: Colon and Rectum Cancer., 2014).
- Antecedente personal de cáncer colorrectal o pólipos adenomatosos: Especialmente si se presentan grandes o hay muchos de ellos, la extracción por colonoscopia es fundamental en el diagnóstico temprano-estadiaje y por lo tanto para direccionar un adecuado tratamiento. Con los pólipos hiperplásicos no se incrementa este riesgo. Si ha presentado cáncer colorrectal independientemente de la extracción de la lesión se tienen mayores posibilidades de volverlo a presentar en otras partes del colon o recto/recaída tumoral, esto empeora si la edad de diagnóstico de la primera lesión fue antes de los 50 años de edad. (Sanjurjo-García, 2011).
- Raza y etnia: En Estados unidos las mayores cifras de incidencia y mortalidad las presenta la raza negra sin que esto tenga aún una causa clara. Además de las personas de raza negra, los judíos Ashkenazi presentan el mayor riesgo de padecer cáncer colorrectal comparado con los demás grupos étnicos a nivel mundial, esto se

Quintero Hernández Erika Marcela
debe principalmente a la mutación I1307KAPC la cual se presenta en el 6% de los
judíos americanos. (American Cancer Society. Detailed Guide: Colon and Rectum
Cancer., 2014)

4.3. Manifestaciones Clínicas

Los síntomas más comunes incluyen: sangrado digestivo bajo, dolor abdominal, distensión abdominal, cambios en el hábito intestinal (diarrea/estreñimiento), pérdida de peso, cambios en el apetito, astenia y adinamia, estos síntomas son más comunes al inicio de la enfermedad cuando el tamaño tumoral aun es pequeño. Síntomas de obstrucción intestinal como estreñimiento y distensión abdominal se presentan, en especial, en los tumores localizados en colon izquierdo y sigmoide pudiendo progresar incluso a la perforación, esto en tumores de mayor tamaño; los tumores de colon derecho tienen un curso clínico más insidioso.

Al examen físico se puede identificar una masa y/o ganglios linfáticos palpables, en el examen rectal se puede evidenciar sangrado rojo rutilante si la lesión se encuentra ubicada en el colon izquierdo o recto, o melenas si la lesión se encuentra en el colon derecho, también se pueden encontrar hallazgos pulmonares que deben orientar a la presencia de lesiones metastásicas, la hepatomegalia y la ictericia indican la presencia de metástasis hepáticas, indicando así el estado avanzado de la enfermedad. (Devita, 2011)

4.4. Tamizaje para cáncer colorrectal

La mayor parte de los tumores malignos se desarrolla a partir de pólipos adenomatosos, y en promedio se requieren 10 años para que un pólipo menor de 1 cm se transforme en CCR invasivo. Dado el hallazgo de que los pólipos adenomatosos son precursores de cáncer y que los pólipos o tumores malignos tempranos son por lo general asintomáticos, se necesitan pruebas de tamizaje para su detección y prevención. (Sanjurjo-García, 2011).

Las pruebas de tamizaje para detección de cáncer colorrectal están orientadas a disminuir la mortalidad por esta entidad mediante el diagnóstico temprano y la prevención con polipectomía de los adenomas significativos; dichas pruebas se realizan en la población con riesgo promedio, que para este caso se define como: hombres o mujeres mayores de 50 años de edad sin antecedentes personales ni familiares de pólipos adenomatosos o cáncer colorrectal y en ausencia de sangrado gastrointestinal. (Randall W. Burt & James S. Barthel, 2010).

Según la *National Comprehensive Cancer Network* (Network, Version 2.2011.), el método más indicado en la actualidad para realizar tamizaje de cáncer colorrectal es la colonoscopia (nivel de evidencia IIA); lo anterior, dado que es el método más efectivo para disminuir la incidencia en más del 50% de cáncer colorrectal. Sin embargo, los expertos actualmente agrupan las pruebas de tamizaje en dos grupos: las estructurales, grupo en el cual se encuentran: la colonoscopia, la sigmoidoscopia flexible, el colon por enema (Bario), y, de introducción más reciente, la colonografía por resonancia magnética o por tomografía computarizada y en el segundo grupo las pruebas basadas en materia fecal.

Las pruebas basadas en materia fecal, tienen como principal ventaja que no son un método invasivo y por lo tanto no requieren preparación intestinal, son útiles para detectar signos que indican la presencia de cáncer como la sangre oculta o alteraciones en el ADN exfoliado, pero no son útiles en el diagnóstico de pólipos adenomatosos para prevención del cáncer colorrectal, ni mucho menos en el diagnóstico en estadios tempranos del cáncer colorrectal. La sensibilidad de estas pruebas es limitada y mucho menor que para las pruebas estructurales ya que se depende de la cantidad de muestra tomada, del procesamiento y la interpretación de los resultados, y cualquier resultado positivo debe ser seguido de una colonoscopia. (Network, Version 2.2011.)

En este tipo de pruebas se cuenta específicamente con tres métodos disponibles, la primera es la detección de sangre oculta en heces por la técnica de Guayaco la cual se basa en la actividad de la pseudoperoxidasa del grupo hem de la sangre humana, la segunda es por medio de inmunohistoquímica detectando globina humana dentro de la hemoglobina y la tercera es la detección de alteraciones conocidas durante la carcinogénesis del cáncer colorrectal en el DNA de las células tumorales en la materia fecal. De las anteriores la que mayor sensibilidad presenta para detección de cáncer colorrectal es la prueba basada en Guayaco: 37-79% (Randall W. Burt & James S. Barthel, 2010).

Como se mencionó antes, en la población de riesgo promedio se debe realizar colonoscopia después de los 50 años de edad y posteriormente cada 10 años, así mismo se puede realizar tamizaje anual con las pruebas de detección de sangre oculta en materia

fecal, con sigmoidoscopia flexible cada 5 años, o sigmoidoscopia flexible más pruebas de materia fecal cada 5 años, o colonografía por tomografía computarizada o resonancia cada 5 años. (Network, Version 2.2011.)

En pacientes con alto riesgo como los que tienen antecedente familiar de cáncer colorrectal se recomienda iniciar tamizaje con colonoscopia 10 años antes de la edad de diagnóstico en el familiar afectado o a los 40 años de edad y continuar seguimiento cada 5 años. (Devita, 2011).

4.5. *Diagnóstico*

La evaluación inicial debe incluir una historia clínica personal completa, historia familiar de neoplasias y edades de presentación, examen físico completo incluyendo evaluación de presencia de adenopatías y palpación abdominal en busca de masas, tacto rectal en busca de presencia de masas y/o sangrado, pruebas de laboratorio, colonoscopia con toma de biopsias y/o resección de pólipos adenomatosos si existieran y sus respectivos reportes de patología, y al tener confirmación histopatológica del diagnóstico se debe realizar estudios de extensión con tomografía axial computarizada de abdomen y tórax en búsqueda de lesiones metastasicas (hígado principalmente, seguida de pulmón y hueso en el caso de cáncer de colon, en cáncer colorrectal se presenta más frecuentemente diseminación local a órganos vecinos) y así orientar apropiadamente el tratamiento. Adicionalmente, en cáncer rectal es necesario realizar resonancia magnética o ultrasonografía endoscópica para caracterizar adecuadamente la lesión primaria antes de

iniciar tratamiento respecto al tamaño (profundidad de la lesión en la pared del recto) y el número de nódulos comprometidos, T y N respectivamente. (Devita, 2011).

4.6. Histología

El adenocarcinoma es el tipo histológico que con mayor frecuencia se presenta, el 97 % de todas las neoplasias malignas del colon reportan en sus informes anatomopatológicos la presencia de adenocarcinoma (los que producen mucina y los de células en anillo de sello, así como los anaplásicos tienen peor pronóstico). Se establecen 3 tipos:

- Bien diferenciado: Las células tumorales tienen gran semejanza al tejido de origen (epitelial glandular).
- Moderadamente diferenciado: Las células tumorales tienen menos semejanza al tejido original, pero aún recuerdan estructuras glandulares.
- Poco diferenciado: Las células tumorales tienen mucho menos semejanzas al tejido original y es difícil identificar alguna estructura glandular.

A diferencia de otros tumores sólidos, el tamaño del tumor primario influye poco en el pronóstico. El estroma linfóide es un elemento favorable en ese sentido. Según su ubicación topográfica, los tumores del colon izquierdo tienen mejor pronóstico que los del derecho y recto-sigmoides. (MsC. Milagros Machado Pineda 1. M., 2011) (Compton CC. Surgical pathology of colorectal cancer. In Saltz LB, 2002).

4.7. Factores Pronóstico

El Colegio Americano de Patólogos (CAP) en su consenso de expertos publicó la utilidad y validez de un gran número de factores que siempre han sido considerados como pronósticos en el cáncer colorrectal (Compton CC, 2000). El consenso generó cuatro categorías: I-IV, la categoría I incluye aquellos factores que tienen suficiente evidencia para soportar que si son un factor pronóstico importante, sustentada en múltiples ensayos publicados, estadísticamente significativos y utilizados en el manejo del paciente en general.

La categoría II considera factores que han sido suficientemente estudiados clínica y biológicamente y han mostrado tener valor pronóstico en los resultados, pero sin validez estadísticamente significativa en los estudios. En la categoría III se tienen los factores que no han sido suficientemente estudiados para determinar su valor pronóstico y en la categoría IV los factores que han sido adecuadamente estudiados, pero que no han mostrado valor pronóstico alguno. (Compton CC, 2000).

Los factores descritos a continuación son los que están incluidos en la categoría I, es decir aquellos que tienen la suficiente evidencia para determinar que sí aportan al pronóstico y por lo tanto en la supervivencia:

4.7.1. Estadio

Hay varios factores de los cuales se han descrito tienen impacto en la sobrevida y la recurrencia del cáncer colorrectal, sin embargo hasta el momento sigue siendo considerado

Supervivencia de los Pacientes con Cáncer Colorrectal en el Hospital Militar Central Durante el Periodo 2010-2014

Quintero Hernández Erika Marcela

el más importante de todos el **estadio al momento del diagnóstico**. La estadificación del cáncer colorrectal debe realizarse usando la actual clasificación TNM de *The American Joint Committee on Cancer (AJCC)/International Union Against Cancer (UICC)* (Edge SB, 2010), mediante la cual se determinan factores que se relacionan más estrechamente con el pronóstico de este carcinoma: profundidad de penetración del tumor en la pared del intestino, afectación de ganglios linfáticos regionales y presencia de metástasis distantes. (Devita, 2011), (Sukamal Saha, 2015). Ver tabla 1

Tabla 1. Estadificación TNM para CCR

Clasificación TNM para cáncer colorectal			
Estado	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1 T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1-N2a	M0
IIIB	T3-T4a T2-T3 T1-T2	N1 N2a N2b	M0
IIIC	T4a T3-T4a T4b	N2a N2b N1-N2	M0
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b

Fuente: Devita, 2011

T: Tamaño del tumor: Hace referencia a la invasión de la lesión a través de la pared del colon o recto, siendo así Tis: el carcinoma in situ, es decir el que no atraviesa la membrana basal, los T1 son aquellos que invaden la submucosa sin atravesarla, T2: invade la capa muscular propia sin atravesarla, T3: invade y atraviesa la capa muscular propia hasta la

subserosa, T4: la lesión perfora el peritoneo visceral (T4a), o invade otros órganos o estructuras vecinas (T4b). Tx: cuando no se tiene suficiente información para describir la invasión del tumor. (Sukamal Saha, 2015).

N: Hace referencia al número de nódulos linfáticos comprometidos por el tumor, la actual clasificación de TNM indica deben ser analizados como mínimo 12 nódulos linfáticos, y se debe reportar el número total de nódulos linfáticos examinados y cuántos de estos estaban comprometidos por el tumor, de lo anterior se tiene: Nx corresponde a que se desconoce o no se tiene una descripción del número de nódulos linfáticos debido a información incompleta, pN0 cuando se tiene una descripción de nódulos linfáticos menor a lo indicado por el TNM lo cual hará que sea muy débil su significado pronóstico; N0 significa que el número de nódulos linfáticos evaluados es suficiente y que ninguno está comprometido por el tumor. N1a indica compromiso tumoral de un nódulo linfático regional, N1b: compromiso tumoral de 2 o 3 nódulos linfáticos regionales, N1c: presencia de células cancerígenas en la grasa peritumoral sin comprometer los propios nódulos.

N2a: indica metástasis en 4 a 6 nódulos regionales mientras que N2b es cuando hay compromiso tumoral o metástasis en más de 7 nódulos linfáticos regionales, la positividad de nódulos linfáticos en ausencia de enfermedad metastásica indica estadio III de cáncer colorrectal, de lo anterior se tiene que con la actual estadificación del TNM, en la categoría III cobra importancia el T en la evaluación del riesgo de los pacientes (grado de invasión tumoral) y estratifica el estadio III de la siguiente forma: IIIA comprende T1N1 y T2N1, IIIB T3N1 y T4N1 y el estadio IIIC cualquier T con N2, estos son altamente

Quintero Hernández Erika Marcela
pronósticos a la hora de evaluar supervivencia. (Greene FL, 2003) (H. J. Schmoll^{1*},
ESMO Consensus Guidelines for management of, 2012).

M: Hace referencia al compromiso tumoral en órganos o cadenas ganglionares distantes a la localización primaria del tumor, M0 cuando no existe evidencia de enfermedad metastasica, M1 cuando se tiene identificada la presencia de enfermedad metastasica incluyendo cadenas de nódulos linfáticos: iliaca externa, iliaca común, para-aortica, supraclavicular o cualquier otra cadena nodular. M1a indica compromiso en un órgano o cadena nodular a distancia, M1b compromiso en más de un órgano o cadena nodular a distancia, en esta categoría se incluye la metástasis en peritoneo. (Devita, 2011).

En un estudio realizado en Estados Unidos, se buscaba establecer si existía correlación entre el tamaño del tumor y el estadio según la clasificación TNM y la supervivencia de los pacientes con cáncer colorectal, los datos fueron obtenidos del NCDB (base de datos de cáncer a nivel nacional); se obtuvieron 300.386 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión: adenocarcinoma invasivo con cirugía de tumor primario (datos incompletos en edad, sexo, clasificación TNM o seguimiento incompleto eran excluidos), se dividieron en 4 grupos según el tamaño del tumor: S1: entre 0-2 cms, S2: 2-4 cms, S3: 4-6 cms, S4: > 6 cms. Se encontró que el tamaño del tumor era inversamente proporcional con la supervivencia general a 5 años, 66%, 52%, 46% y 41% para los tamaños de tumor 0-2, 2-4, 4 a 6, y > 6 cm, respectivamente. (Sukamal Saha, Tumor size predicts long-term survival in colon cancer: an analysis of the National Cancer Data Base, 2015)

Los pacientes con un tamaño del tumor de más de 6 cm tuvieron un HR de 1,46 (IC del 95%: 1,43-1,49), en comparación con los pacientes con un tamaño de tumor de 0 a 2 cm. Del mismo modo, los pacientes con un tamaño de tumor de más de 4 a 6 cm tenían un HR de 1,34 (IC del 95%: 1,31-1,37) en comparación con aquellos con un tamaño de tumor de 0 a 2 cm, después de ajustar por grado, el sexo, la edad y el estado ganglionar. (Sukamal Saha, Tumor size predicts long-term survival in colon cancer: an analysis of the National Cancer Data Base, 2015)

Estos resultados muestran como el tamaño del tumor se convierte en un factor pronóstico para pacientes que han sido llevados a colectomía por cáncer de colon, disminuyendo la supervivencia global a 5 años. (Sukamal Saha, Tumor size predicts long-term survival in colon cancer: an analysis of the National Cancer Data Base, 2015).

4.7.2. *Márgenes de Resección*

Al respecto se deben considerar tres márgenes o bordes de resección: el proximal, el distal y el margen radial circunferencial (superficie disecada quirúrgicamente), éste último hace referencia al corte retroperitoneal o margen de tejido blando peritoneal más cercano a la parte más profunda del tumor, la evaluación de estos márgenes debe ser reportada en el informe anatomopatológico ya que tienen un alto poder predictivo de recurrencia local, para lo cual debe ser considerado el tratamiento adyuvante a la mayor brevedad. Ésta estadificación incluye tres categorías: R0: bordes de resección libres de tumor, R1: Resección completa con compromiso microscópico de los bordes, R2: Resecciones incompletas con bordes comprometidos, el compromiso se evalúa incluso

macroscópicamente. (H. J. Schmoll^{1*}, ESMO Consensus Guidelines for management of, 2012).

4.7.3. *Antígeno Carcinoembrionario*

El antígeno carcinoembrionario es una glicoproteína que está presente en el endoderma primitivo y por lo tanto, en condiciones de normalidad, no se encuentra presente en el adulto con excepción de los pacientes fumadores o con cirrosis hepática. Es utilizado frecuentemente para realizar seguimiento a los pacientes con cáncer colorrectal que han sido llevados a cirugía de resección con intención curativa, aunque algunos autores no lo han considerado como una herramienta útil en la detección temprana, rutinariamente se solicita preoperatoriamente con el objetivo de obtener información pronóstica. Wanebo demostró que niveles de antígeno carcinoembrionario mayores a 5 ng/ml, comparado con valores menores en pacientes con estadios II/III tenían asociación con un aumento en la recurrencia de la enfermedad. (Wanebo HJ, 1978)

Así mismo los pacientes en quienes los niveles de antígeno carcinoembrionario permanecieron elevados después del tratamiento quirúrgico tuvieron una alta tasa de recurrencia. En un estudio en el que participaron 572 pacientes quienes fueron sometidos a cirugía de resección con intención curativa, con nódulos negativos; tanto los niveles de antígeno carcinoembrionario como el estadio de la enfermedad, fueron factores predictores de supervivencia tanto en el análisis univariado como en el multivariado (Harrison LE, 1997).

En pacientes con enfermedad metastásica y que han recibido tratamiento con quimioterapia el antígeno carcinoembrionario no tiene efecto en predecir la respuesta antitumoral, sin embargo en los pacientes que han sido llevados a metastasectomía hepática (Fong Y, 1999) encontró que niveles de antígeno carcinoembrionario > 200 ng/ml eran considerados factor pronóstico negativo independiente. Nordlinger en Francia encontró hallazgos similares: valores de antígeno carcinoembrionario elevados como factor pronóstico negativo en una cohorte de más de 1500 pacientes que habían sido llevados a metastasectomía hepática. (Nordlinger B, 1996)

4.7.4. *Inestabilidad Microsatelital*

Aproximadamente 15% a 20% de los cánceres colorrectales presentan inestabilidad microsatelital de alta frecuencia (MSI-H), un fenotipo caracterizado por la alteración en la reparación de los apareamientos erróneos del ADN. Los microsatélites son secuencias de nucleótidos de ADN repetitivas, cortas y propensas a mutaciones de desplazamiento de marco y sustituciones de pares de bases durante la replicación. Si el sistema de reparación de genes no está funcionando bien, estas mutaciones dentro de las secuencias microsatelitales darán lugar a una inestabilidad genómica y un aumento de los genes que regulan la función celular el APC, KRAS y TP53 (En nuestro medio el más usado actualmente es el KRAS). (P., 2003).

Los tumores con esta característica son más frecuentes en el colon derecho, presentan alto grado de diferenciación y usualmente son de tipo mucinoso, además exhiben un aumento en la infiltración linfocítica peritumoral y son característicamente diploides,

tienden a tener un gran tamaño al momento del diagnóstico pero con nódulos linfáticos sin compromiso, lo anterior contribuyendo a tener un mejor pronóstico a largo plazo comparado con los tumores que presentan estabilidad microsatelital. (Devita, 2011) (Ribic CM, 2003).

En un estudio (Ribic CM, 2003), que incluyó 570 muestras de tejido, el 16.7% presentó MSI-H. De 287 pacientes que no recibieron tratamiento con quimioterapia adyuvante aquellos que presentaban MSI-H presentaron una mejor sobrevida general, así como una mejor sobrevida libre de enfermedad a cinco años, comparados con aquellos que presentaban estabilidad microsatelital o una frecuencia muy baja de inestabilidad (HR para muerte, 0.31 [IC 95%, 0.14 a 0.72]; $P=0.004$); entre los pacientes que sí recibieron tratamiento con quimioterapia adyuvante los pacientes con MSI-H no presentaron diferencia alguna en la sobrevida comparado con los pacientes que presentaban estabilidad microsatelital o inestabilidad de baja frecuencia (HR para muerte 1.07 [IC 95% 0.62 a 1.86]; $P=0.80$), generando esta condición diferencias en el tratamiento ya que la quimioterapia adyuvante mejora la sobrevida en los pacientes que presentan tumores con estabilidad microsatelital o baja frecuencia de inestabilidad no siendo así para aquellos pacientes con inestabilidad microsatelital de alta frecuencia.

El cáncer colorrectal con MSI-H puede ser más resistente al tratamiento con 5 fluorouracilo ya que los mecanismos de reparación del DNA deben estar intactos pues son necesarios para propagar la respuesta al daño del DNA. (Crystal S. Denlinger, Current Treatment Options in Oncology (2007)).

4.7.5. *Invasión Vascular o Linfática*

El Colegio Americano De Patólogos (CAP) en su consenso (Compton CC, 2000), ubicó a este factor en la categoría I, indicando que hay suficiente evidencia estadísticamente significativa que lo establece como un factor de mal pronóstico. Las recomendaciones actuales indican que en al menos tres bloques de tumor (lo óptimo son cinco o más), cada uno tenga una sola sección examinada con hematoxilina-eosina, con el fin de identificar mejor la invasión de los vasos y aquellos que definitivamente no puedan ser identificados como vénulas o linfáticos deben ser reportados como vasos angiolinfáticos (Devita, 2011). Lo anterior en respuesta a la gran diversidad en cuanto a la metodología para realizar y reportar la afectación vascular, generando así dificultades para establecer diagnóstico y pronóstico.

4.7.6. *Obstrucción o Perforación Intestinal*

The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), realizó un estudio clínico aleatorizado con 1.021 pacientes en el cual se evidenció que la presencia de obstrucción intestinal tiene una fuerte influencia en los resultados. Este hallazgo se hace más fuerte al determinar obstrucción en el colon derecho, dado que se necesita que el tumor en esta localización sea de un gran tamaño para lograr producir la obstrucción, esto podría generar síntomas tardíamente lo cual se traduce en un diagnóstico e intervención más tardíos contrario a lo que sucede con los tumores del colon izquierdo o del recto. (Wolmark N, 1983).

Una revisión de los registros del hospital General de Massachusetts compara pacientes que presentaron obstrucción o perforación con un grupo control que fueron sometidos a cirugía con resección curativa. La supervivencia general a 5 años observada en pacientes que presentaron obstrucción intestinal fue del 31%, en contraste con el 59% en los controles históricos. Para los pacientes con perforación localizada, la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue del 44%. (Devita, 2011).

4.8. Tratamiento

4.8.1. Quirúrgico

4.8.1.1. Cirugía en Cáncer de Colon

Tratamiento de los pólipos malignos: la extensión del tratamiento quirúrgico está determinada por el estadio clínico:

- Para los tumores estadio 0 es decir TisN0M0 o algunos T1N0M0 la escisión local puede ser considerada, el grupo de carcinomas T1 tiene una tasa de metástasis a nódulo linfático entre el 0 y el 20%, en los casos G1 o G2 y sin invasión linfática, es decir de bajo riesgo, la tasa de metástasis es menor al 4%. Así las cosas una resección quirúrgica después de una polipectomía R0 no es necesaria.
- En caso de lesiones de alto riesgo: (por ejemplo, clasificación > 2 , invasión de la sub-mucosa, invasión linfática o venosa, resección de márgenes < 1 mm, o en tumores incipientes) o carcinoma invasivo en un pólipo sésil, la conducta a seguir es realizar la resección quirúrgica R0.

- Para los Tumores $> T1 N0$ se debe realizar una resección quirúrgica amplia.
- Los pólipos pedunculados con carcinoma invasivo limitado a la cabeza y sin factores de riesgo adicionales, tienen un riesgo mínimo de recaída y son por lo tanto susceptibles de ser resecados mediante polipectomía endoscópica. (H. J. Schmoll^{1*}, ESMO Consensus Guidelines for management of, 2012)

Tratamiento de la enfermedad localizada:

- Tumor primario: Para tumores $\geq T2N0M0$, el tratamiento quirúrgico de elección es la resección quirúrgica amplia con anastomosis. El objetivo de la cirugía es realizar una amplia resección del segmento afectado del intestino más la eliminación de su drenaje linfático. La resección debe incluir una sección del colon de al menos 5 cms a cada lado del tumor, aunque márgenes más amplios se incluyen a menudo debido a la ligadura obligatoria de la arteria que generaba la irrigación de este segmento.
- Nódulos Linfáticos: Para definir claramente estadio II frente a III y erradicar posibles metástasis en los nódulos linfáticos, al menos 12 nódulos linfáticos deben ser resecados; de lo contrario el riesgo de categorizar un tumor en estadio II (falsa categorización del estadio II) es muy alto, lo que podría tener un impacto negativo en la supervivencia, si el tratamiento adyuvante necesario no es administrado. (Devita, 2011)

- Cirugía mínimamente invasiva: Actualmente la colectomía por laparoscopia es una potencial alternativa a la realizada por laparotomía, considerada inicialmente en tumores del lado izquierdo, solamente se debe realizar bajo los siguientes criterios: cirujanos con experiencia en realizar colectomía por vía laparoscópica, que el paciente no presente antecedentes de adherencias abdominales (cirugía abdominal mayor previa), y por último que el paciente no presente enfermedad localmente avanzada ni obstrucción o perforación intestinal. (H. J. Schmoll^{1*}, ESMO Consensus Guidelines for management of, 2012).

4.8.1.2. Cirugía en cáncer de recto

En cáncer de recto varias técnicas pueden ser usadas, el uso de una u otra técnica está determinado por la extensión de la enfermedad. Una ileostomía de protección debe ser realizada para todas las anastomosis colorrectales o coloanales.

- En los estadios tempranos se puede realizar una escisión local. Para realizar dicha escisión el procedimiento estándar es la microcirugía endoscópica transanal (TEM) la cual debe ir a través de la capa muscular. La microcirugía endoscópica transanal (TEM) debe ser realizada por técnicas especiales. La escisión local con el bucle a través de la sigmoidoscopia no es un enfoque adecuado. (H. J. Schmoll^{1*}, ESMO Consensus Guidelines for management of, 2012).
- La escisión total del mesorrecto (TME) es el estándar de cuidado en la cirugía del cáncer de recto. Toda la grasa del mesorrecto, incluyendo todos los nódulos linfáticos,

deben ser extirpados disminuyendo así el riesgo de recaída locoregional. Se deben alcanzar márgenes libres no solamente distales y proximales (de al menos 2 cm), también márgenes circunferenciales. La escisión total del mesorrecto (TME) se recomienda para todos los pacientes con cánceres rectales localizados en el tercio medio e inferior del recto. (Shirouzu, April 2011).

- La escisión del mesorrecto parcial es la técnica adecuada para el cáncer rectal localizado en el tercio superior del recto (> 10-15 cm del margen anal) debido a la reducción de la morbilidad. El recto y mesorrecto se dividen 5 cm por debajo del tumor.
- La resección abdomino perineal (APR) es la técnica quirúrgica de elección en los casos en donde hay compromiso tumoral en la unión anorectal y el esfínter anal o en los casos en donde la escisión local con o sin previo tratamiento neoadyuvante ha fallado. (H. J. Schmoll^{1*}, ESMO Consensus Guidelines for management of, 2012), (Devita, 2011).

4.8.2. *Tratamiento Neoadyuvante*

El tratamiento neoadyuvante está dirigido específicamente a los pacientes con cáncer de recto ya que los pacientes con cáncer de colon según el estadio (I a III) tienen como primera línea de tratamiento la resección quirúrgica. Los objetivos del tratamiento preoperatorio en los pacientes con cáncer colorrectal son: la reducción del riesgo de recidiva local, la mejora de la resecabilidad para permitir la resección R0-MRF en + o enfermedad T4 y la preservación de la función del esfínter en tumores localizados en el tercio inferior.

Este tratamiento está compuesto por radioterapia preoperatoria a dosis de 45 a 50,4 Gy, a largo plazo, combinada siempre con el uso de quimioterapia a base de fluoropirimidina, el 5- fluorouracilo (esquema conocido como protocolo MAYO), la cual se administra en la primera y la última semana de la radioterapia, se prefiere administrarlos en infusión continua y no en bolos, o vía oral con capecitabine (derivado del 5 - FU) (Roh MS, 2009).

El mayor beneficio que se ha obtenido con el protocolo MAYO en el tratamiento neoadyuvante de los pacientes con cáncer de recto es lograr una disminución en el riesgo de recaída local de hasta un 50%, al tener recaídas del 13% sin tratamiento neoadyuvante, comparadas con el 6% al recibir este esquema. Sin embargo hasta el momento no se ha evidenciado impacto en la sobrevida global. (Network, Version 2.2011.)

4.8.3. *Tratamiento Adyuvante*

El tratamiento adyuvante se realiza después de la resección quirúrgica de la lesión primaria y es a base de quimioterapia (utiliza fármacos citotóxicos dirigidos contra las células en división); por lo tanto la decisión se debe tomar en conjunto con el paciente teniendo en cuenta la edad, comorbilidades asociadas y preferencias del paciente, además de las características del cáncer tales como: el estadio patológico, la clasificación y el riesgo general de recaída.

El objetivo principal es lograr una reducción en el riesgo de muerte, siendo absoluta del 3 al 5% en pacientes con estadio II de la enfermedad que recibieron tratamiento solamente con fluorouracilo y del 15 al 20% en pacientes en estadio III que recibieron tratamiento

Estadio II: Es claro que el estado de MSI / MMR es un factor pronóstico, sin embargo no parece que la condición de MMR se pueda utilizar para predecir la respuesta al tratamiento con fluoropirimidinas, aunque existe una categoría de evidencia que sugiere que es un marcador pronóstico útil, que puede ser usado para identificar un subgrupo de pacientes en estadio II del cáncer de colon (10% -15%) que tienen una muy baja probabilidad de recidiva y por lo tanto tienen pocas probabilidades de tener un beneficio absoluto clínicamente significativo de recibir tratamiento adyuvante con la quimioterapia (1% -2%) [I, B]. Puede ser posible para tranquilizar a estos pacientes indicar que los beneficios de la quimioterapia no son suficientemente altos como para garantizar un tratamiento adicional. (Gray R, 2007).

La terapia adyuvante no debe recomendarse de forma rutinaria para pacientes en estadio II del cáncer de colon, los pacientes en estadio II deben ser separados en alto y bajo riesgo, de acuerdo con la presencia de al menos uno de los siguientes factores de riesgo relacionados con el tumor:

1. Numero de nódulos linfáticos resecados < 12
2. Tumor pobremente diferenciado
3. Invasión linfovascular o perineural
4. Estadio pT4
5. Presentación clínica con obstrucción intestinal o perforación

Los pacientes con estadio II de alto riesgo deben ser tratados con quimioterapia adyuvante sola con 5-FU o en combinación con oxaliplatino, a cambio de un pequeño beneficio absoluto, ya que la adición de oxaliplatino en el estudio MOSAIC en pacientes estadio II de alto riesgo no produjo una tendencia significativa en la supervivencia libre de enfermedad a 5 años ni en la supervivencia general en comparación con el tratamiento con 5-FU solo; lo anterior en razón a un gran número de muertes reportadas no relacionadas con la presencia del tumor. (Teixeira L, 2010).

Sin embargo, análisis recientes del protocolo NSABP demostraron un beneficio entre el 2 y el 3% en la supervivencia general a 5 años en los pacientes que recibieron oxaliplatino en adición al 5-FU como quimioterapia adyuvante en estadio II. (Yothers G, 2011). Por lo anterior, los pacientes en estadio II con factores de alto riesgo deben recibir tratamiento adyuvante bien sea con un solo agente: 5-FU o en combinación con oxaliplatino el cual puede ser considerado en pacientes con múltiples factores de riesgo o en pacientes jóvenes. Con respecto al estado de MSI / MMR no es útil para la orientación de la decisión del tratamiento.

Estadio III: La quimioterapia adyuvante se debe ofrecer a todos los pacientes con enfermedad en estadio III (nivel de evidencia IA). Las combinaciones de 5-FU y oxaliplatino (FLOX, FOLFOX, XELOX) son superiores a la administración de un solo fármaco: el 5-FU en términos de supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia general a 5 años (Andre T, Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and

Por lo tanto, pacientes en estadio III deben recibir quimioterapia adyuvante con FU y oxaliplatino, con una clara preferencia por el esquema administrado en infusión continua (FOLFOX) o combinaciones de 5-FU oral (XELOX) sobre el régimen de administración en bolo FLOX (dada la mejor tolerabilidad en infusión continua y vía oral) (Haller DG, 2011). En caso de documentarse neurotoxicidad clínicamente relevante secundaria a oxaliplatino, éste medicamento debe suspenderse, y continuar con 5-FU solo, ya que la fluoropirimidina contribuye con alrededor de dos tercios al efecto adyuvante FOLFOX / XELOX. (H. J. Schmoll^{1*}, ESMO Consensus Guidelines for management of, 2012).

El tratamiento con la quimioterapia adyuvante debe iniciar lo más pronto posible, entre la tercera máximo hasta la octava a doceava semanas postoperatorias, si se inicia posterior a la semana 12 la decisión debe ser individualizada ya que el beneficio es limitado comparado con el daño que se puede generar dada la potencial toxicidad y su duración es de aproximadamente 6 meses (Chau I, 2005).

4.8.4. Tratamiento de la Enfermedad Metastásica

Aproximadamente el 25% de los pacientes con cáncer colorrectal presentarán enfermedad metastásica al momento del diagnóstico y el 50% de todos los afectados con CCR progresaran con diseminación a hígado, pulmón o peritoneo en algún momento de la evolución de la enfermedad, con una supervivencia a los 5 años menor del 20%. Incluso con el tratamiento quimioterapéutico adecuado, el 30% de los pacientes presentarán recurrencia a corto o mediano plazo. (Network, Version 2.2011.).

Existe un pequeño grupo de pacientes con CCR metastásico (manejo quirúrgico de la enfermedad estadio IV), en quienes la resección quirúrgica completa de la enfermedad en estadio IV puede ser una opción contribuyendo así a mejorar la supervivencia a largo plazo. Esto es específico para las metástasis en el hígado y el pulmón. La resección de la recidiva locoregional también puede beneficiar al paciente con respecto al control local y el resultado global. (Devita, 2011).

Con respecto al tratamiento con quimioterapia se tiene que los agentes disponibles en la primera línea de tratamiento son las fluoropirimidinas: 5 fluorouracilo + ácido folínico administrado en infusión durante 24 a 48 horas cada dos semanas, o derivados del 5-FU como capecitabine, además de irinotecan u oxaliplatino. Capecitabine puede ser administrado con adecuado perfil de seguridad asociado con oxaliplatino en reemplazo del 5-FU sin que se vea afectada la supervivencia libre de progresión o la supervivencia general. (Cassidy J, 2008).

Quimiotripletas: La combinación de 5-FU, irinotecán y oxaliplatino es una opción de primera línea factible. Varios regímenes están disponibles, por ejemplo, FOLFIRI italiano o griego, FOLFIRINOX francés y el régimen de alternancia POKER italiana. En nuestro medio el más usado es el esquema FOLFIRI.

Las combinaciones con fármacos dirigidos o terapia target:

Supervivencia de los Pacientes con Cáncer Colorrectal en el Hospital Militar Central Durante el Periodo 2010-2014

Quintero Hernández Erika Marcela

Dentro de este grupo de nuevos medicamentos se tiene el bevacizumab; primer medicamento de éste grupo que demostró beneficios clínicos al mejorar la sobrevida, es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento del endotelio vascular. El segundo medicamento que ha sido aprobado para el tratamiento del cáncer colorrectal es el cetuximab, un anticuerpo monoclonal contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico. Bevacizumab es un agente que se puede combinar con 5- fluorouracilo + ácido folínico o capecitabina, todas las fluoropirimidinas y oxaliplatino o irinotecan (Fuchs CS, 2007). Sin embargo el uso de EGFR y VEGF combinado con quimioterapia doble no mostró ningún beneficio, pero si generó aumento en la toxicidad y disminución en la supervivencia, especialmente en los pacientes con mutación del KRAS. (Tol J, 2009).

5. Objetivos

5.1. *Objetivo General*

Determinar los factores asociados a la sobrevida global en los pacientes con Cáncer Colorrectal atendidos entre los años 2010 a 2014 en el Hospital Militar Central de la ciudad de Bogotá.

5.2. *Objetivos Específicos*

- ✓ Evaluar la presencia y el peso de los factores de mal pronóstico para cáncer colorrectal en los pacientes atendidos entre los años 2010-2014 en el Hospital Militar Central de Bogotá.
- ✓ Identificar las características sociodemográficas de los pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal atendidos entre los años 2010-2014 en el Hospital Militar Central de Bogotá.
- ✓ Estimar la supervivencia en relación a los diferentes estadios y tipos de tratamientos empleados en los pacientes con cáncer colorrectal atendidos entre los años 2010-2014 en el Hospital Militar Central de Bogotá.

6. Metodología

El presente estudio se realizó basado en una cohorte retrospectiva de pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma colorrectal, el cual nos permitió establecer el desenlace primario que es sobrevida global a los 5 años de haberse realizado el diagnóstico, basándonos en datos obtenidos de las historias clínicas del Hospital Militar Central de la ciudad de Bogotá. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años de edad diagnosticados histopatológicamente con cáncer colorrectal, en estadios I a IV atendidos en el Hospital Militar Central de la ciudad de Bogotá en el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2014.

Se consultaron los registros de apertura clínica y posteriormente el archivo de historias clínicas en físico del servicio de hemato-oncología del Hospital Militar Central de la ciudad de Bogotá, obteniendo 210 historias clínicas, de las cuales 155 cumplían con todos los criterios de inclusión establecidos y ninguno de exclusión, adicionalmente se realizó revisión de la historia clínica electrónica de la institución de las 155 historias para obtener la información completa, quedando al final de esta revisión 17 historias con datos faltantes por lo cual se requirió realizar contactos telefónicos, tomando los datos de las historias clínicas y previo consentimiento del comité de ética institucional del protocolo de llamada. Ver Anexo 1.

Los criterios de inclusión y exclusión se enumeran a continuación:

6.1. *Criterios de Inclusión*

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico Histopatológico de Cáncer de colon o recto estadios I al IV entre los años de 2010-2014.
- Pacientes tratados en el Hospital Militar Central de la ciudad de Bogotá.

6.2. *Criterios de Exclusión*

- Datos incompletos en la historia clínica.
- Pacientes con otra neoplasia (primario) diferente a cáncer de colon o recto
- Pacientes con diagnóstico de cáncer de colon o recto en la autopsia.
- Pacientes con patologías que disminuyan su expectativa de vida a menos de 5 años.

6.3. *Variables Objeto de Estudio*

The American College of Surgeons Commission on Cancer recomienda adoptar la clasificación TNM, mediante la cual se determinan factores que se relacionan más estrechamente con el pronóstico de este carcinoma: profundidad de penetración del tumor en la pared del intestino, afectación de ganglios linfáticos regionales y presencia de metástasis a distancia.

La información se obtuvo a través de un formato estructurado, diseñado de manera específica para el estudio. El formato incluyó las siguientes variables, divididas en 4 secciones.

1. Variables sociodemográficas:

Edad, género, raza, lugar de nacimiento y procedencia, además de tipo de afiliación al sistema y fuerza militar a la cual pertenece.

2. Variables histopatológicas y pronósticas

Clasificación TNM (Tamaño tumoral, numero de ganglios y presencia de metástasis), perforación al diagnóstico, obstrucción al diagnóstico, localización, estadio, invasión linfovascular, invasión perineural, tipo histológico y grado histológico, además de las anteriores se incluye el valor del antígeno carcinoembrionario.

3. Variables en función del tratamiento

Tratamiento de primera línea (observación, cirugía, tipo de cirugía, neoadyuvancia y tipo de neoadyuvancia, adyuvancia, progresión y sitio de la progresión, además de presencia de metástasis al momento del diagnóstico).

4. Variables en función del tiempo

Fecha de diagnóstico (hace referencia a la fecha en la cual se obtuvo la confirmación histopatológica del diagnóstico), fecha de último control en la institución, estado al momento del último control.

Con los datos obtenidos se realizó un estudio de análisis de supervivencia, se utilizó la prueba de Chi cuadrado para el análisis estadístico de asociación, las curvas de vida se estimaron con el método de Kaplan-Meier y las comparaciones de las mismas con el

Quintero Hernández Erika Marcela
método de Log-Rank, y para determinar factores pronóstico se empleó la Regresión de Cox
como se describe en la siguiente sección.

6.4. Análisis Estadístico

La variable de interés se construye en función del tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico histopatológico hasta la fecha en la que ocurrió el desenlace (muerte). Los pacientes que al finalizar el periodo continuaron vivos, o se perdieron de seguimiento del servicio de hemato-oncología del Hospital Militar Central de la ciudad de Bogotá (cambio de ciudad, de residencia o abandono del tratamiento, del seguimiento y/o ambas), o quienes durante el periodo de seguimiento hayan fallecido por una causa diferente al cáncer colorrectal fueron incluidos en el análisis como *Censuras*.

Se realizó como primer paso el análisis descriptivo de cada variable utilizando para las cuantitativas medidas de tendencia central, y para las variables cualitativas porcentajes, para determinar la presencia de diferencias entre grupos se utilizó el test de Chi cuadrado de Pearson para las variables categóricas, y el punto de cohorte para el valor de p fue $< 0,05$.

Para realizar el análisis de supervivencia como se mencionó antes, se utilizó el método de Kaplan-Meier, y de curvas por Test de Log-Rank (Mantel-Cox) para evaluar el efecto que cada uno de los factores pronósticos tienen sobre la supervivencia de la población a estudio (comparaciones univariadas), considerando estadísticamente significativo $p < 0,05$ y para la precisión de los resultados se consideraron intervalos de confianza al 95%. Se

Supervivencia de los Pacientes con Cáncer Colorrectal en el Hospital Militar Central Durante el Periodo 2010-2014

Quintero Hernández Erika Marcela realiza análisis multivariado con cada variable que haya resultado estadísticamente significativa en el análisis estratificado y aquellas que tengan significancia clínica, éste análisis multivariado se realizó utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox con el fin de establecer factores pronóstico. Posterior a esto se realiza la verificación de que el modelo de riesgos proporcionales se ajusta correctamente a los datos mediante la prueba de residuos de Schoenfeld.

Como herramienta de registro de datos, se utilizó el programa Microsoft Excel 2013 (instrumento de recolección de datos), y para el análisis estadístico el programa Stata versión 12.1.

6.5. Definición de Variables

Tabla 2. Operacionalización de Variables

Nombre de la Variable	Definición Operativa	Relación	Naturaleza y Nivel de Medición	Nivel Operativo
Edad	Número de años cumplidos registrados en la historia clínica	Independiente	Cuantitativa Continua	Numérico entero
Sexo	Característica fenotípica que caracteriza a hombre y mujer	Independiente	Cualitativa Nominal	0.Femenino 1.Masculino
Fecha del Diagnostico	Mes y año en el que se confirmó el diagnóstico por histología	Independiente	Cuantitativa Continua	Día/mes/año
Perforación al Diagnostico	Reporte en la historia clínica de peritonitis,	Independiente	Cualitativa Nominal	Presente/ausente o desconocido

Supervivencia de los Pacientes con Cáncer Colorrectal en el Hospital Militar Central
Durante el Periodo 2010-2014

Quintero Hernández Erika Marcela

	ruptura de colon o recto al momento del diagnostico			
Obstrucción al Diagnostico	Reporte en la historia clínica de obstrucción intestinal al momento del diagnostico	Independiente	Cualitativa Nominal	Presente/ausente o desconocido
Invasión Linfovascular	Reporte en la historia clínica de la descripción histopatológica	Independiente	Cualitativa Nominal	Presente/ausente o desconocido
Invasión Perineural	Reporte en la historia clínica de la descripción histopatológica	Independiente	Cualitativa Nominal	Presente/ausente o desconocido
Localización	Reporte en la historia clínica de la lesión primaria: colon, recto o unión colorrectal	Independiente	Cualitativa Nominal	Colon/Recto o unión colorrectal
T	Reporte del tamaño tumoral en la historia clínica	Independiente	Cuantitativa Continua	Centímetros
N	Reporte histopatológico del número de nódulos linfáticos comprometidos	Independiente	Cuantitativa Discreta	Número de ganglios comprometidos
M	Reporte en	Independiente	Cualitativa	Ausente/Present

Supervivencia de los Pacientes con Cáncer Colorrectal en el Hospital Militar Central
Durante el Periodo 2010-2014

Quintero Hernández Erika Marcela

	la historia clínica de la presencia de metástasis regionales y/o a distancia		Nominal	e
Estadio	Reporte en la historia clínica del estadio clínico según el TNM	Independiente	Cualitativa Ordinal	1. I 2. IIA 3. IIB 4. IIIA 5. IIIB 6. IIIC 7. IV
Tipo Histológico	Reporte histopatológico en la historia clínica que describa el tipo histológico de la lesión	Independiente	Cualitativa Nominal	1. Adenocarcinoma 2. Mucinoso 3. Anillo de sello
Grado Histológico	Reporte histopatológico en la historia clínica que describa el grado histológico de la lesión	Independiente	Cualitativa Nominal	1. Bien diferenciado 2. Moderadamente diferenciado 3. Pobremente diferenciado
Antígeno Carcinoembrionario	Reporte en historia clínica de niveles séricos de ACE	Independiente	Cuantitativa Continua	Número entero
Mutación K-ras	Reporte en la historia de dicha mutación	Independiente	Cualitativa Nominal	1. Mutado 2. No mutado 3. Desconocido
Tratamiento de Primera Línea				
Observación	Reporte en	Independiente	Cualitativa	1. Si

Supervivencia de los Pacientes con Cáncer Colorrectal en el Hospital Militar Central
Durante el Periodo 2010-2014

Quintero Hernández Erika Marcela

	la historia clínica de conducta terapéutica a seguir: observación		Nominal	2.No
Cirugía	Reporte en la historia clínica de descripción quirúrgica	Independiente	Cualitativa Nominal	1.Si 2.No
Tipo de cirugía	Reporte en la historia clínica del tipo de cirugía y márgenes de resección.	Independiente	Cualitativa Ordinal	1.R0 2.R1 3.R2 4.Desconocida
Neoadyuvancia	Reporte en la historia clínica de que se indicó esta línea terapéutica	Independiente	Cualitativa Nominal	1.Si 2.No
Tipo de Neoadyuvancia	Reporte en la historia clínica del tipo de neoadyuvancia	Independiente	Cualitativa Nominal	1.Quimioterapia 2.Radioterapia 3.Ambas
Protocolo de Quimioterapia	Reporte en la historia clínica del protocolo usado	Independiente	Cualitativa Nominal	1.Mayo 2.Otro
Quimioterapia Adyuvante	Reporte en la historia clínica de que se indicó la terapia adyuvante	Independiente	Cualitativa Nominal	1.Si 2.No
Protocolo de Quimioterapia	Reporte en la historia clínica del protocolo indicado	Independiente	Cualitativa Nominal	1.Folfox 2.Mayo 3.Capecitabina 4.Xelox 5.Otro

Supervivencia de los Pacientes con Cáncer Colorrectal en el Hospital Militar Central
Durante el Periodo 2010-2014

Quintero Hernández Erika Marcela

Progresión	Reporte en la historia clínica de la progresión sistémica o local	Dependiente	Cualitativa Nominal	1.Si 2.No
Localización de la Progresión	Reporte en la historia clínica del sitio anatómico de la progresión	Dependiente	Cualitativa Nominal	1.Local 2.Higado 3.Pulmón 4.Peritoneo 5.Osea 6.Multiple
Mortalidad				
La muerte fue secundaria a neoplasia	Reporte en la historia clínica de la causa de muerte	Dependiente	Cualitativa Nominal	1.Si 2.No 3.Desconocido
Vivo al final del periodo	Reporte en la historia clínica de la fecha de ultimo control o último contacto establecido en la institución	Dependiente	Cualitativa Nominal	1.Si 2.No 3.Desconocido
Fecha del ultimo control	Reporte en la historia clínica de la fecha del ultimo control con el servicio de hemato oncología	Dependiente	Cuantitativa Continua	Día/mes/año

7. Aspectos Éticos

Esta investigación se rige bajo los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y en la resolución 008430 de 1993 la cual en su Título II, artículo 11, establece las características de una investigación sin riesgo a la cual pertenece la presente investigación; dado que se emplearan métodos de investigación documental retrospectivos sin realizar intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en dicha investigación. El método de investigación documental a emplear será la revisión de historias clínicas, y la información obtenida mediante dicho método se empleará única y exclusivamente en la presente investigación. Lo anterior previo estudio del protocolo y aprobación por parte del Comité de Ética del Hospital Militar Central de Bogotá.

8. Análisis de Resultados

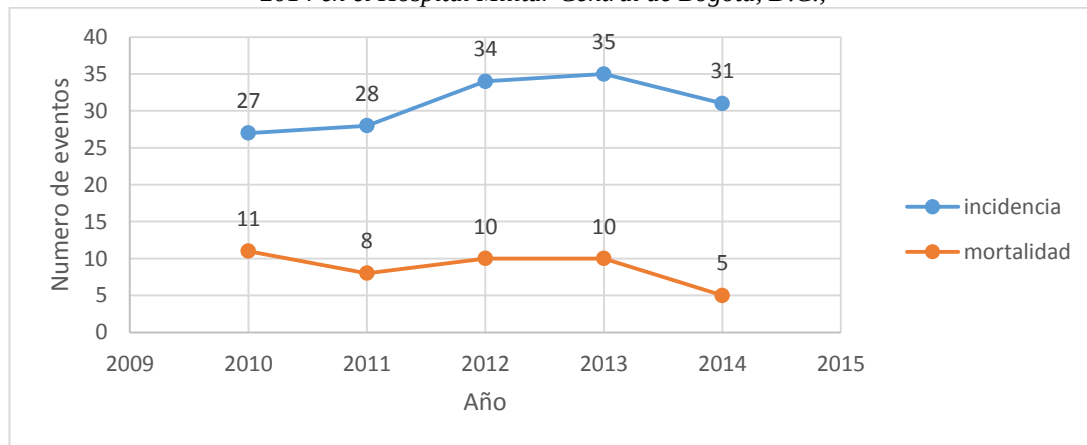
8.1. Análisis Descriptivo

8.1.1. Análisis Sociodemográfico de la Población

Se obtuvo información de 155 pacientes quienes cumplían con todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión y que fueron diagnosticados y tratados en el Hospital Militar Central de la ciudad de Bogotá.

Se calculó incidencia y mortalidad en cada uno de los años de observación, es decir, se tuvo en cuenta el número de pacientes que ingreso al periodo de seguimiento cada año y el número de pacientes que presento el evento de interés discriminado por año. El año en el que ingresaron el mayor número de pacientes fue el año 2013 y en el que se presentó el mayor número de eventos fue el 2010. Ver figura 1.

Figura 1 Incidencia y Mortalidad de pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal en el periodo 2010-2014 en el Hospital Militar Central de Bogotá, D.C.,



Supervivencia de los Pacientes con Cáncer Colorrectal en el Hospital Militar Central Durante el Periodo 2010-2014

Quintero Hernández Erika Marcela

La edad estuvo en el rango entre 22 y 97 años, con una media al diagnóstico de 66.5 años, estando el 61.29%, es decir 95 pacientes por encima de los 65 años. Se encontró un ligero predominio del sexo masculino: 80 pacientes, el 51.61% de la población contra 75 mujeres, el 48.39%. También se tuvo en cuenta para este estudio la variable tipo de afiliación de la cual el 49.33% de los pacientes eran beneficiarios, seguidos por personal en retiro con el 24%, pensionados con el 20% y por último el personal activo (oficiales y suboficiales) con el 6.66%.

Respecto a la variable tipo de fuerza se tiene que el 58.94% de la población pertenecía al ejército, fuerza aérea 23.18%, armada 13.91% y personal del Hospital Militar Central el 3.97%. Al analizar lugar de procedencia, el 66.88% de la población residían en la ciudad de Bogotá, el 8.44% eran provenientes de Cundinamarca (exceptuando los pacientes procedentes de la ciudad de Bogotá), el 6.49% del Tolima y el 18.19% restante se encuentra dividido entre el resto de departamentos del país.

8.1.2. Análisis de las Características Clínicas de la Población

El 80.52% de los pacientes tuvo confirmación diagnóstica tanto endoscópica como histopatológica, el 19.48% solamente histológica, es decir corresponde a los pacientes que llegaron al servicio de urgencias por obstrucción y/o perforación intestinal. Al respecto se encontró que el 2.58% consultaron con perforación intestinal y el 8.38% con obstrucción; de igual manera se tiene que el 50.32%, 78 pacientes, presentaron cáncer de colon, mientras que el 45.16%, 70 pacientes presentaron cáncer de recto y el 4.52% restante de la población presento cáncer de la unión colorrectal. Se realizó medición de antígeno

Supervivencia de los Pacientes con Cáncer Colorrectal en el Hospital Militar Central
Durante el Periodo 2010-2014

Quintero Hernández Erika Marcela

carcinoembrionario al momento del diagnóstico a 144 pacientes de los cuales el 32.25% presentó valores mayores o iguales a los 5 ng/ml.

En cuanto al TNM y estadiaje se tiene que el 23,22% de la población se encontraba en estadio IV de la enfermedad, siendo este el estadio más frecuente de diagnóstico contrario al estadio IIIC con el 4,51% de la población estudiada. Invasión linfovascular la presentó el 14,19% de la población y el 24,51% presentó invasión perineural. El tipo histológico correspondió en un 94,83% al adenocarcinoma y el grado histológico fue en el 77,41% moderadamente diferenciado. Ver tabla 3 (Características clínicas de la población).

Tabla 3. Características Clínicas de la Población

Característica	No (N=155)	%
Edad:		
< 64 años:	60	38.71
> 65 años:	95	61.29
Sexo		
Masculino:	80	51.61
Femenino:	75	48.39
Localización		
Colon:	78	50.32
Colorrectal:	7	4.52
Recto:	70	45.16
Estadio		
I	18	11.61
IIA	30	19.35
IIB	8	5.16
IIIA	15	9.67
IIIB	26	16.77
IIIC	7	4.51
IV	36	23.22
Desconocido	15	9.71
Tipo Histológico		
Adenocarcinoma:	147	94.83
Anillo de sello:	2	1.29
Mucinoso:	3	1.93
Desconocido:	3	1.95
Grado Histológico		
Bien diferenciado	13	8.38
Moderadamente diferenciado	120	77.41
Pobremente diferenciado	10	6.45
Desconocido		

Supervivencia de los Pacientes con Cáncer Colorrectal en el Hospital Militar Central
Durante el Periodo 2010-2014

Quintero Hernández Erika Marcela

	12	7.76
Perforación al diagnostico		
Ausente	149	96.12
Presente	4	2.58
Desconocido	2	1.29
Obstrucción al diagnostico		
Ausente	139	89.67
Presente	13	8.38
Desconocido	3	1.93
Invasión Perineural		
Ausente	76	49.03
Presente	38	24.51
Desconocido	41	26.45
Invasión Linfovascular		
Ausente	57	36.77
Presente	22	14.19
Desconocido	76	49.03
Antígeno Carcinoembrionario		
> 5ng/ml	50	32.25
< 4.99 ng/ml	89	57.41
Desconocido	11	10.34

8.1.3. Análisis Descriptivo del Tratamiento

Con respecto al tratamiento del cáncer colorrectal se observó en esta cohorte que el 97.41% de la población recibió algún tipo de intervención, siendo así la cirugía el tratamiento de primera línea: 85.16% de los pacientes recibieron intervención quirúrgica; de los cuales el 76.12%, 118 pacientes, tuvieron resección R0 (bordes libres de tumor). De los 70 pacientes que fueron diagnosticados con cáncer de recto, 60 recibieron tratamiento neoadyuvante, es decir el 85.71% de la población, un paciente con cáncer de colon en estadio IV y 3 pacientes con cáncer de la unión colorrectal también recibieron tratamiento neoadyuvante.

El tratamiento neoadyuvante indicado estuvo dividido en tres grandes grupos de los cuales la mayoría recibió radioterapia más quimioterapia (protocolo MAYO, a base de 5-FU más ácido folínico o capecitabina en reemplazo del 5-FU), el 93.65% de los pacientes con

Quintero Hernández Erika Marcela
cáncer rectal recibió tratamiento con este esquema, el 4.76% radioterapia sola y el 1.59% neoadyuvancia a base de quimioterapia más biológico (paciente con cáncer de colon estadio IIIC).

La terapia adyuvante fue recibida por el 50.32% de la población y el protocolo más utilizado fue el Folfox en el 48.71% de los pacientes, seguido por capecitabina sola en el 20.51% de los pacientes; con una progresión bien sea local o sistémica del 17.76% de la población (19 pacientes). En cuanto al sitio anatómico de la progresión se encontró que el 42.11% de la población estudiada presentó progresión múltiple seguida por la progresión a hígado: 21.05%.

Se realizó medición de la mutación K-RAS, la cual fue solicitada a 34 pacientes: 21.93% de la población, de los cuales 12 pacientes es decir el 35.29% presento la mutación, en los restantes 22 pacientes, fue negativo el resultado en 11 pacientes y; en 11 pacientes no se conoció el reporte. El 22.58% de la población presento metástasis al diagnóstico, es decir 35 pacientes.

8.2. Análisis Bivariado

Con este tipo de análisis se estableció asociación entre la variable dependiente (muerte) y algunas de las variables independientes incluidas en el estudio (sociodemográficas, histopatologías y de tratamiento).

Supervivencia de los Pacientes con Cáncer Colorrectal en el Hospital Militar Central Durante el Periodo 2010-2014

Quintero Hernández Erika Marcela

La variable edad tiene una media de 66.5 años por lo cual se categorizó en dos grupos entre los cuales no se encontraron diferencias estadísticas, los pacientes con edad mayor o igual a 65 años y los pacientes con edad menor a 64 años, al respecto se encontró que los pacientes con edad mayor o igual a 65 años presentaban una mortalidad del 72.73% ($p < 0,066$). En relación a la presencia de obstrucción intestinal al diagnóstico tampoco hubo diferencia estadística, del 8.38% de la población que la presentó (13 pacientes), el 2.27% falleció, es decir 1 paciente, ($p < 0,085$).

En cuanto a la mortalidad por localización, fue mayor en los pacientes que presentaban cáncer de recto: 59.09%, comparada con los pacientes con cáncer de colon: 38.64% y los pacientes con cáncer de la unión colorrectal: 2.27%, dichos porcentajes se consideran sin diferencia estadística, ($p < 0.082$). El 19.35% de la población presentaba tamaño tumoral T2 al momento del diagnóstico con una mortalidad del 6.67% ($p < 0,032$).

Con respecto al N el 39.45% de la población presentaba estadio N1 al momento del diagnóstico de los cuales el 45.83% falleció ($p < 0,091$). El 51.35% de la población con M1: metástasis al momento del diagnóstico, falleció ($p < 0,001$). La variable estadio presenta el mayor número de pacientes dentro del estadio IV, el 23.22% del total de la población (36 pacientes), con una mortalidad en este grupo del 52.78% ($p < 0,001$).

Con respecto al tratamiento como se mencionó antes, el tratamiento quirúrgico es el eje central de la intervención, sin embargo para esta cohorte se tiene que el 14.84% no recibió este tipo de tratamiento, presentando este grupo de pacientes una mortalidad del 32.56% (p

< 0,001) y en el grupo de pacientes que no se obtuvo una resección R0 (sino R1 o R2) la mortalidad fue del 23.08%, de igual manera se encontró que los pacientes que no recibieron tratamiento adyuvante presentan una mortalidad del 73.17% ($p < 0,001$). Del 17.76% de los pacientes que presentaron progresión de la enfermedad se tiene una mortalidad del 50% ($p < 0,001$). La mortalidad para la población que presento positividad para la mutación del gen K-RAS fue del 52.94%.

8.3. Análisis de Sobrevida

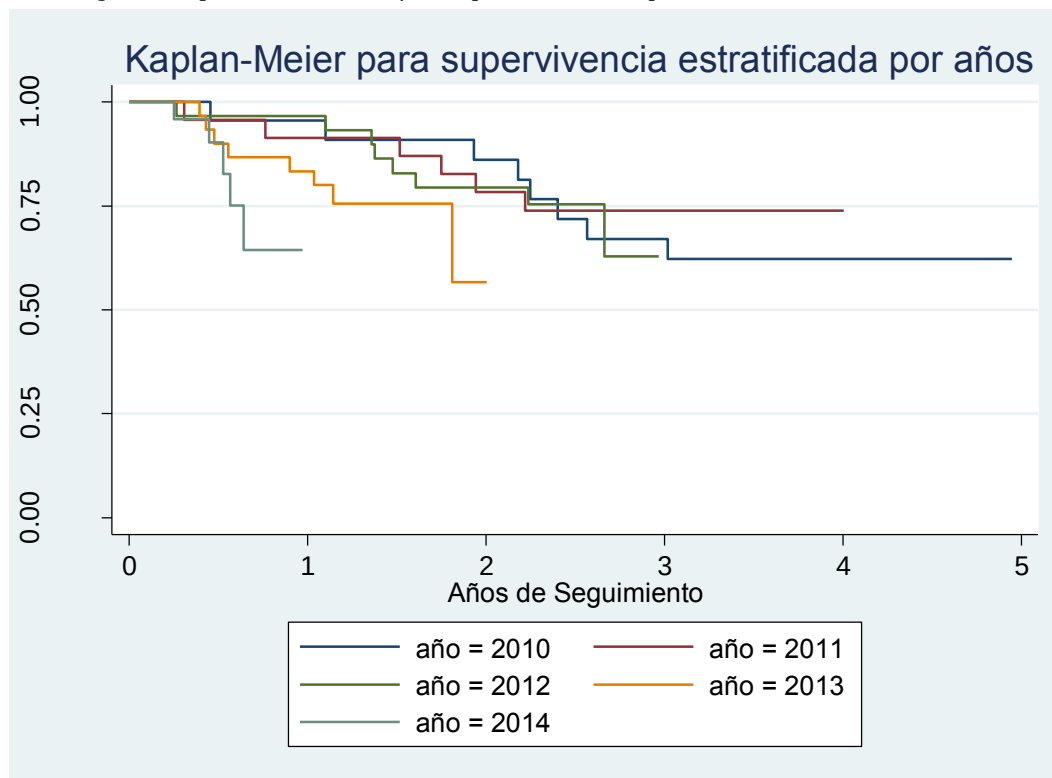
8.3.1. Análisis de Sobrevida Global

La Sobrevida global para la población de esta cohorte de pacientes a 5 años de observación fue de 75%, con una mortalidad a mitad del periodo de 25%.

8.3.2 Análisis de Sobrevida Estratificado por Años

Se realizó un análisis de sobrevida estratificado encontrando la menor supervivencia a 5 años de seguimiento para los pacientes que ingresaron en el año 2010 siendo de 70%, la mayor supervivencia se encontró en el grupo de pacientes que ingresaron en el año 2012 a dos años de seguimiento, siendo de 85%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia estratificada por años, (Log Rank test $p < 0.5857$). Ver figura 2.

Figura 2 Supervivencia estratificada por años de los pacientes con cáncer colorrectal.



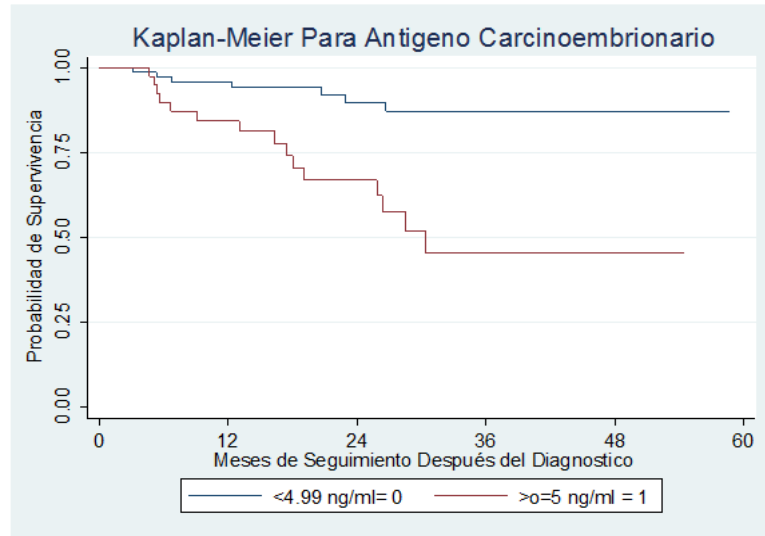
8.3.3 Análisis de Sobrevida para ACE

Al realizar la estimación de la sobrevida por la medición del antígeno carcinoembrionario se observó que los pacientes con valores mayores o iguales a 5 ng/ml presentaron una menor sobrevida a 56 meses de seguimiento comparada con el grupo que presentó niveles de antígeno menores de 4,99 ng/ml a 60 meses de seguimiento: 45% vs 87.5% respectivamente, con una mediana de supervivencia para los pacientes con antígeno carcinoembrionario > 5 ng/ml de 30 meses, (Log Rank test $p < 0,001$). Ver figura 3.

Supervivencia de los Pacientes con Cáncer Colorrectal en el Hospital Militar Central Durante el Periodo 2010-2014

Quintero Hernández Erika Marcela

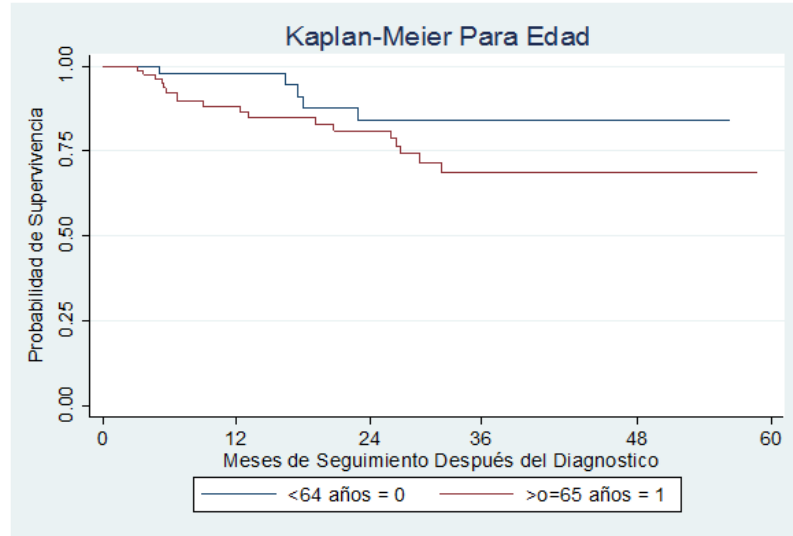
Figura 3 Supervivencia por medición de ACE de los pacientes con cáncer colorrectal.



8.3.4 Análisis de Sobrevida por Edad

Para el análisis de sobrevida por edad se encontró que los pacientes con edad mayor o igual a 65 años tuvieron una sobrevida del 70% comparada con los pacientes menores de 65 años en quienes la sobrevida fue del 82%; (Log Rank test $p < 0,1021$). Ver figura 4.

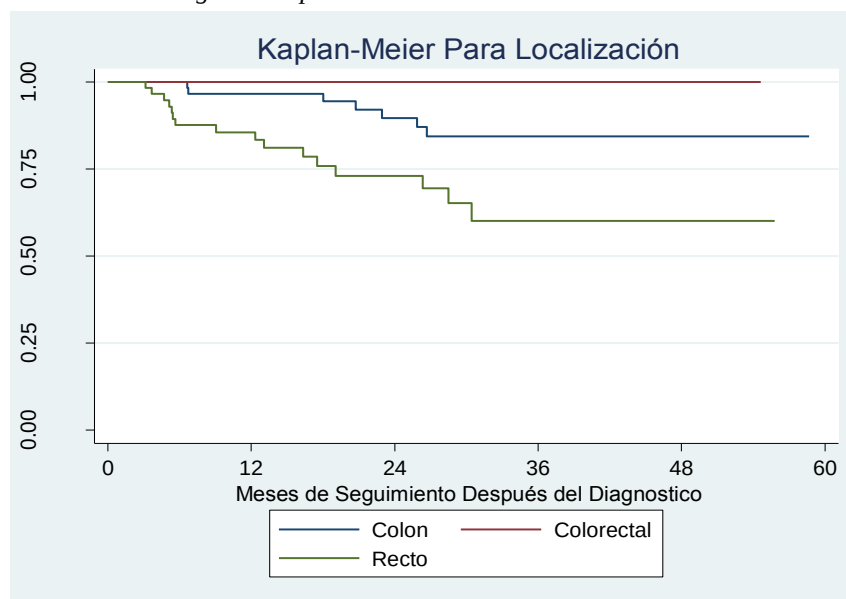
Figura 4 Supervivencia por edad de los pacientes con cáncer colorrectal



8.3.5 *Análisis de Sobrevida por Localización*

La sobrevida para los pacientes con cáncer de colon a 5 años fue del 85%, mientras que para los pacientes con cáncer de recto al final del periodo de observación fue apenas del 60% (Log Rank test $p < 0,0151$), siendo el cáncer de recto de peor pronóstico con respecto al cáncer de colon. La sobrevida para los pacientes con cáncer de la unión colorrectal al final del periodo fue de 100%. Figura 5.

Figura 5 Supervivencia de acuerdo a la localización



8.3.6 Análisis de Sobrevida por Tamaño Tumoral

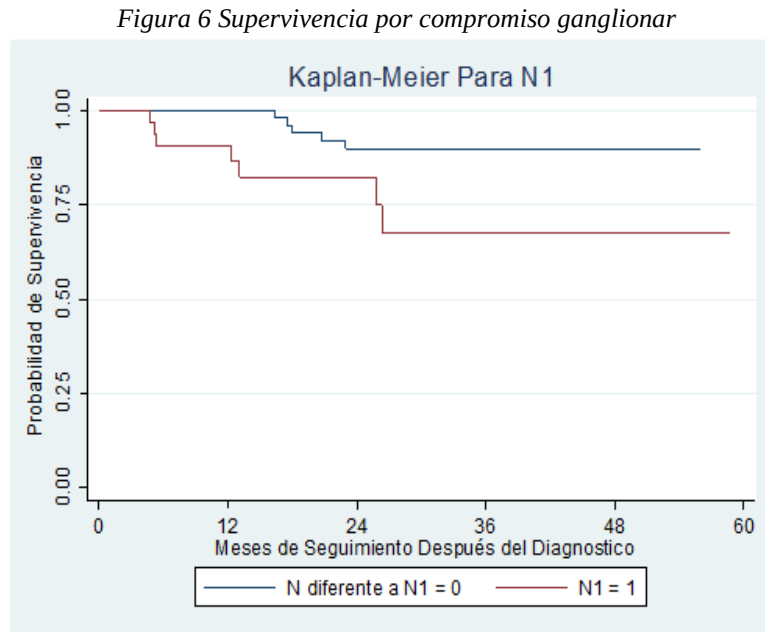
Respecto al tamaño tumoral la mayor cantidad de casos se presentó en los estadios T3 y T4 (45.04% y 27.48% respectivamente). Al realizar el test de Log Rank para la variable tamaño tumoral, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas con un nivel de significancia, $p < 0.0412$. Observando así, como, para el tamaño tumoral T2 al final de los 5 años de seguimiento se tuvo una sobrevida del 100% mientras que para el T4 la sobrevida disminuyó al 62.5% a 48 meses de seguimiento. La sobrevida que se obtuvo para T1 al final del periodo fue de 75%.

8.3.6. Análisis de Sobrevida por Número de Ganglios Afectados

La sobrevida obtenida respecto al N: número de ganglios comprometidos por el tumor (N) se vió afectada en el estadio N1, en el cual se observa una sobrevida del 68% a los 5

Supervivencia de los Pacientes con Cáncer Colorrectal en el Hospital Militar Central Durante el Periodo 2010-2014

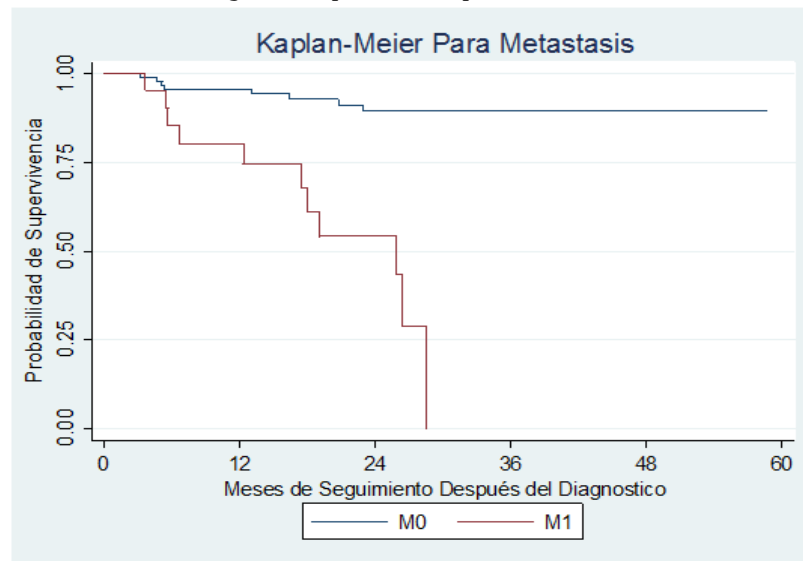
Quintero Hernández Erika Marcela
años de seguimiento comparada con una sobrevida del 90% en N0. (Log Rank test $p < 0.0061$). Ver figura 6.



8.3.7. Análisis de Sobrevida por Presencia de Metástasis: M

Para los pacientes que presentaban estadio M1 se tuvo una mortalidad del 100% a los 28 meses de seguimiento del periodo (Log Rank test $p < 0.001$). Ver figura 7.

Figura 7 Supervivencia para estadio M



8.3.8. Análisis de Sobrevida por Estadio

Al realizar el análisis bivariado de la variable dependiente (muerte) con la variable estadio de forma general se encontró una diferencia estadísticamente significativa, con un nivel de significancia $p < 0.001$, y al realizar el Log Rank test, se confirmó la diferencia estadísticamente significativa con un nivel de significancia $p = < \mathbf{0.001}$. Para el estadio IV la sobrevida fue de apenas el 10% a 44 meses de seguimiento con una mediana de seguimiento de 26 meses. El estadio II tuvo una sobrevida del 100% al final del periodo, el estadio I del 90% y el estadio III estuvo entre el 80 y el 90% de sobrevida a los cinco años de observación, (es decir estadio IIIA 82%, IIIB 80% y IIIC 90%).

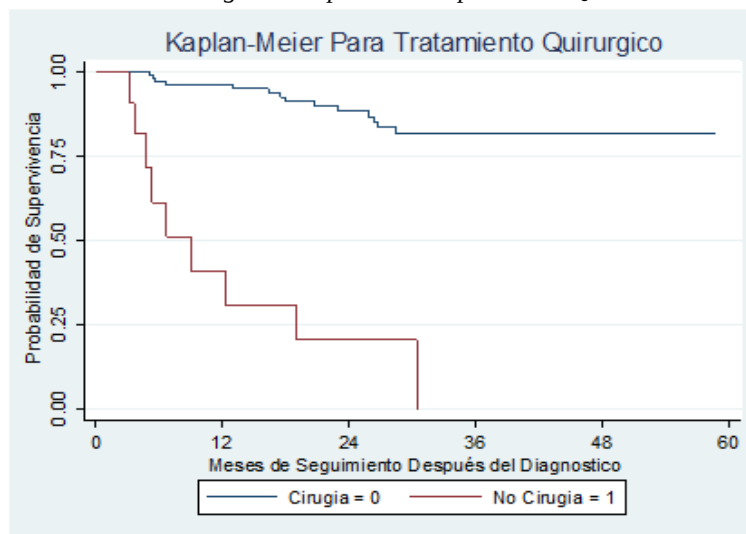
8.3.9. Análisis de Sobrevida por Tratamiento Quirúrgico

Siendo el tratamiento quirúrgico el eje central de la terapia en cáncer colorrectal, al estimar la sobrevida por tratamiento quirúrgico se encontró que la sobrevida en los

Supervivencia de los Pacientes con Cáncer Colorrectal en el Hospital Militar Central Durante el Periodo 2010-2014

Quintero Hernández Erika Marcela
pacientes que recibieron este tipo de tratamiento fue del 80% a 60 meses de seguimiento en comparación con quienes no fueron intervenidos quirúrgicamente en quienes la mortalidad fue del 100% a los 30 meses de seguimiento, es decir a la mitad del periodo de seguimiento. (Log Rank test $p < 0.001$). Ver figura 8.

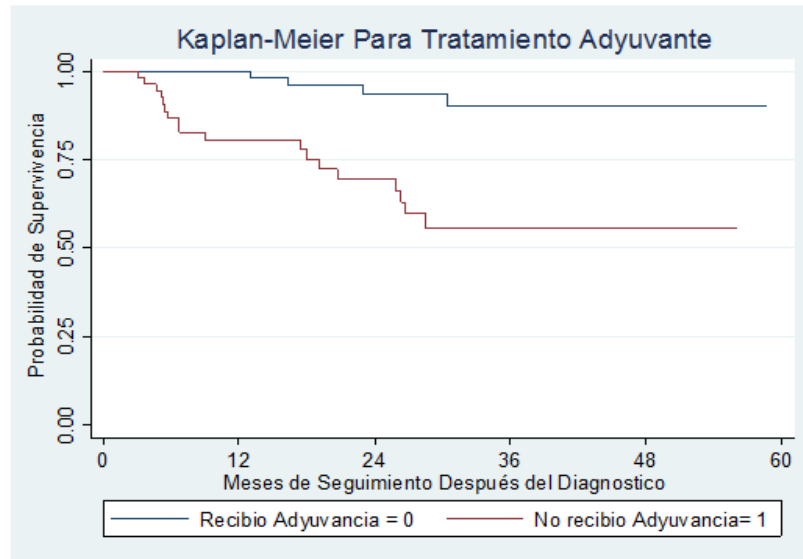
Figura 8 Supervivencia para TTO QX



8.3.10. Análisis de Sobrevida para Tratamiento Adyuvante

Siendo el tratamiento adyuvante pilar fundamental en los pacientes con cáncer colorrectal estadios IIB a IIIC, estimar la supervivencia con respecto a esta variable fue algo de suma importancia, dada la introducción de la quimioterapia en tripletas desde el año 2004 en adelante, encontrándose así que para los pacientes que recibieron el tratamiento adyuvante (dentro del cual el régimen más usado fue la tripleta de Folfox) la sobrevida a 60 meses fue del 90% en comparación con los pacientes que no la recibieron quienes presentaron una sobrevida del 53%. (Log Rank test $p < 0.0001$). Ver figura 9.

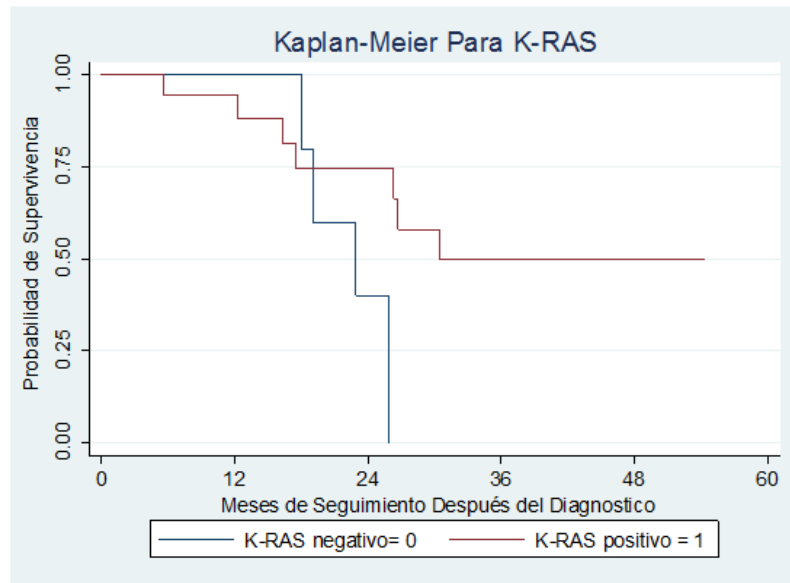
Figura 9 Supervivencia para Tratamiento Adyuvante



8.3.11. Análisis de Sobrevida Para la Mutación K-RAS

Con respecto a la presencia o no de esta mutación se encontró que los pacientes a quienes se les realizó dicho estudio y cuyos resultados fueron positivos tuvieron una sobrevida del 50% a 56 meses comparado con los pacientes a quienes se les solicitó y no tuvieron la mutación quienes presentaron una mortalidad del 100% a 26 meses de seguimiento. (Log Rank test $p < 0.0967$). Ver figura 10.

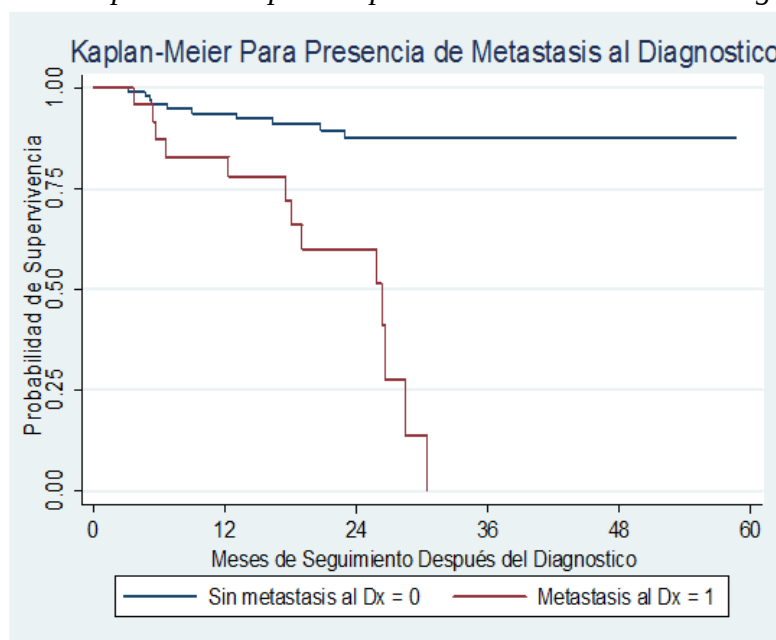
Figura 10 Supervivencia para mutación K-RAS



8.3.12. Análisis de Sobrevida para Metástasis al Diagnostico

Al realizar la estimación de la sobrevida para la variable presencia de metástasis al momento del diagnóstico de cáncer colorrectal se observó que la sobrevida de los pacientes que no presentaban metástasis al momento del diagnóstico es fue de 87,5% a 60 meses de seguimiento, contrario a lo observado en los pacientes que sí presentaban metástasis al momento del diagnóstico, quienes tuvieron una mortalidad del 100% a la mitad del periodo (Log Rank test $p < 0.001$). Ver figura 11.

Figura 11. Supervivencia para la presencia de metástasis al diagnostico



8.4. Regresión de Cox

Con este tipo de análisis se pretendía establecer la influencia de todas las variables en la variable dependiente o desenlace (muerte), es decir identificar qué variables estaban influyendo en la mortalidad por cáncer colorrectal. Para lo anterior, inicialmente se realizó un análisis univariado con el fin de establecer la *Hazard Ratio HR* cruda de cada variable y su significancia estadística para posteriormente realizar el análisis multivariado. Ver tabla 4.

Tabla 4. Hazard Ratio (HR) Crudas

Variable	HR (cruda)	Nivel de Significancia (p)	IC 95%
Edad	1,03	0,072	0,99-1,06
ACE*	4,88	0,001	1,98-12,01
Localización: Colon	0,32	0,015	0,13-0,80
Localización: Recto	3,40	0,007	1,39-8,30
T4	3,23	0,024	1,16-8,96
N1	4,37	0,012	1,38-13,86
M0	0,10	0,000	0,04-0,27
M1	9,09	0,000	3,68-22,45
Estadio: IIA*	0,27	0,084	0,06-1,19
Estadio: IV*	8,28	0,000	3,30-20,74
Grado Histológico	2,48	0,075	0,91-6,76
Cirugía	15,29	0,000	6,46-36,20
Tipo de Resección Quirúrgica*	15,21	0,000	3,84-60,15
Adyuvancia	7,08	0,000	2,39-20,97
Progresión	7,98	0,016	1,46-43,63
Metástasis al Diagnostico	7,88	0,000	3,34-18,56

**Factores pronóstico descritos en la literatura*

Con lo anterior, se construyó el modelo con las variables que ejercieron mayor influencia predictiva en la variable dependiente (muerte). Para el efecto se tuvieron en cuenta todas las variables y según su significancia estadística (valor de p -estadístico de Wald-), se fueron retirando o incluyendo al modelo final. De especial interés era conservar la precisión y significancia estadística del conjunto de variables que iban a componer el modelo final (valores de p e intervalos de confianza). Ver tabla 5

Tabla 5. Modelos de Regresión de Cox para los Pacientes con Cáncer Colorrectal en el Hospital Militar Central Durante el Periodo 2010-2014

Variable	HR (ajustada)	Valor de p	IC 95%
ACE*	3,35	0,018	1,22-9,16
Cirugía	9,27	< 0,001	3,40-25,30
Adyuvancia	5,97	0,002	1,94-18,39

*Antígeno Carcinoembrionario

8.5. Prueba de hipótesis de riesgos proporcionales

Esta prueba se realiza basados en la estimación de los residuales de Schoenfeld; con esta prueba lo que se busca es la validación del modelo de regresión, es decir verificar que el cumplimiento de la hipótesis de proporcionalidad si se cumple, como en este caso. Ver tabla 6.

Tabla 6. Prueba de Hipótesis de Riesgos proporcionales

	chi2	Df	Prob>chi2
Prueba global	1.30	3	0.7291

9. Discusión

El cáncer colorrectal es la tercera causa de muerte en nuestra población, razón por la cual es de vital importancia conocer las características de esta población y así establecer factores pronóstico con el fin de impactar positivamente en la supervivencia de los pacientes con este cáncer, de ahí que este trabajo haya sido realizado para evaluar factores pronóstico y su peso en la sobrevida de estos pacientes diagnosticados durante el periodo 2010-2014 en el Hospital Militar Central de la Ciudad de Bogotá, Colombia.

Así las cosas, y teniendo presente que la Sociedad de Patólogos Americanos (*College of American Pathologists CAP*) en su declaración de consenso, estableció la interpretación y validez de los factores pronóstico que hasta la fecha se describen para el cáncer colorrectal, generando cuatro categorías; siendo la categoría I la que incluye los factores pronóstico que han demostrado tener suficiente evidencia sustentada en múltiples ensayos publicados, estadísticamente significativos y utilizados en el manejo del paciente en general como un factor pronóstico de importancia. En esta categoría se incluye el antígeno carcinoembrionario, el estadio según actual clasificación TNM, la invasión linfovascular, y el tipo de resección quirúrgica. (Compton CC, 2000).

En el presente trabajo al realizar el análisis multivariado con las variables que tuvieron HR crudas con diferencias estadísticamente significativas y que al ser introducidas una a una al modelo seguían siendo significativas estadísticamente se obtuvo lo siguiente:

9.1. *Antígeno Carcinoembrionario*

En este estudio se obtuvo que el 32,25% de la población presentó niveles de antígeno carcinoembrionario, ACE, con valores iguales o mayores a 5 ng/ml en comparación con el 57,41% que tenían valores menores de los 5 ng/ml, en el 10,34% fue desconocido. Se obtuvo un rango de valores entre 0,37 y 330 ng/ml, una media de 19.39 y una desviación estándar de 45.02. Al realizar el análisis de sobrevida se observó que el grupo de riesgo, es decir los pacientes que presentaban niveles mayores o iguales a 5 ng/ml presentaron una menor sobrevida en comparación con los pacientes que tenían niveles de ACE menores de 5 ng/ml, 45% vs 87.5% respectivamente. En el análisis multivariado el ACE obtuvo una HR de 3,35 convirtiéndose en un factor de riesgo que afecta la supervivencia, es decir, factor pronóstico con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,018$; IC 95% 1,22-9,16).

Estos datos son muy similares a los obtenidos por Borda A. en 2016 en el estudio “*Prognostic value of preoperative carcinoembryogenic antigen: Is it useful in all stages of colorectal cancer?*” en el cual obtuvieron un 31% de pacientes con antígeno carcinoembrionario mayor o igual a 5 ng/ml; con respecto a la supervivencia también se encontró que los pacientes con niveles de antígeno carcinoembrionario menores de 4.99 mg/dl tenían una supervivencia significativamente mayor (HR = 3,01; IC del 95% = [1,90 - 4,77]; $p < 0,0001$), datos muy similares a los obtenidos en este estudio. Adicionalmente Borda A. describe un mayor valor predictivo para los pacientes con estadio II. (Ana Borda *, 2016).

9.2. Cirugía

Cirugía: La cirugía como se ha mencionado previamente es el tratamiento curativo central del cáncer colorrectal. En este estudio se obtuvo que el 14.84% de la población no recibió este tipo de tratamiento, presentando este grupo de pacientes en el análisis de sobrevida una mortalidad del 100% a la mitad del periodo de observación, comparado con el grupo que si recibió la intervención quirúrgica que tuvo una sobrevida al final del periodo del 80%. En el análisis multivariado se obtuvo una HR de 9,27 indicando que el no haber recibido dicho tratamiento (intervención quirúrgica) se convierte en un factor pronóstico de mortalidad, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$; IC 95% 3,40-25,30); sin embargo, como se mencionó antes, la intervención quirúrgica es el eje principal del tratamiento tanto en los estadios I a III como en la enfermedad avanzada logrando mejorar la calidad de vida de este grupo de pacientes, sin que sea descrito como un factor pronóstico (al., 2014). Se tuvieron en total 13 pacientes que no recibieron el tratamiento quirúrgico de los cuales 7 se encontraban ya en estadios muy avanzados de la enfermedad por lo cual no se beneficiaban de este tipo de tratamiento, los 6 pacientes restantes rehusaron esta opción o se perdieron del seguimiento.

9.3. Tipo de Cirugía

Tipo de Cirugía: Lo contrario sucede con el tipo de intervención quirúrgica, es decir, con la resección quirúrgica que se realice en cuanto al reporte anatomopatológico de los bordes, ya que esto tiene implicación pronóstica. (Devita, 2011). En este estudio se obtuvo que del 85,16% de los pacientes intervenidos quirúrgicamente, al 76,12% se les realizó

una resección R0 con una sobrevida del 82% al final del periodo de observación, comparado con una mortalidad de 100% a los 27 meses de seguimiento en el grupo de pacientes que no tuvo una cirugía con resección R0 (R1 o R2); la HR cruda fue de 15,21 ($p < 0,001$; IC 95% 3,84-60,15), siendo claramente un factor pronóstico de mortalidad, sin embargo al introducirlo en el análisis multivariado esta significancia estadística se pierde.

Al comparar estos resultados con los obtenidos por Bannura C, et al.; en el estudio *“Surgical treatment of colon cancer. Retrospective analysis of 439 patients”* 75% de los pacientes fueron susceptibles de cirugía con intención curativa (R0), logrando la resecabilidad en el 86% de la población tratada, con una sobrevida del 82% a 10 años de seguimiento. (BANNURA C, 2010), En dicho estudio se tiene una mayor población tratada con intención curativa con una sobrevida igual pero al doble de tiempo de seguimiento del presente estudio.

9.4. TNM

Al respecto en el presente estudio se obtuvo en cuanto al T: (penetración tumoral en la pared intestinal de colon o recto); que para el estadio T2 se tuvo una supervivencia del 100% a los 60 meses de seguimiento, mientras que para el estadio T4 la supervivencia disminuye a 62,5% a 48 meses de observación; se obtuvo una HR cruda para el T4 de 3,23 estadísticamente significativo ($p < 0,024$; IC 95% 1,16 – 8,96), al introducir esta variable en el análisis multivariado pierde la significancia estadística y altera la de las demás variables, la HR cruda del T2 no fue estadísticamente significativo. De los 10 pacientes que se diagnosticaron en T1 tres se perdieron de seguimiento por periodos prolongados, y

Quintero Hernández Erika Marcela
al retornar, presentaban progresión a estadios avanzados de la enfermedad.

En cuanto al estadio N (número de nódulos linfáticos comprometidos por el tumor): se observó que para el estadio N1 la supervivencia a 60 meses fue del 68% comparada con los otros estadios (N0 y N2) que fue del 90% a los 60 meses de seguimiento. La HR cruda fue de 4,37 con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.012$; IC 95% 1,38 – 13,86). Sin embargo al ingresar dicha variable al análisis multivariado se pierde su significancia estadística y altera la de las demás variables incluidas en el modelo. Se observó una mayor supervivencia en el estadio N2 al compararla con la del N1 y esto puede ser posible por el número de pacientes en cada grupo (N1: 38 pacientes vs N2 con 25 pacientes), al igual que el número de pacientes con compromiso metastásico en cada grupo (7 vs 9 respectivamente).

El estadio M presenta para el M1 (metástasis a distancia) una mortalidad del 100% a los 28 meses de seguimiento, con una HR cruda de 9,09 siendo un factor pronóstico que afecta la supervivencia con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$; IC 95% 3,68 – 22,45).

La mayor cantidad de pacientes consultaron en el estadio IV con el 23,22%, seguido por el estadio IIA con 19,35% y el estadio que menos pacientes presento fue el estadio IIIC con el 4,51% del total de pacientes. En el análisis de sobrevida se obtuvo que para el estadio IIA fue del 92%, contra el 72% para el resto de estadios; mientras que para el estadio IV la sobrevida fue apenas del 10% a 44 meses de seguimiento. La HR del estadio IIA no tuvo diferencias estadísticamente significativas mientras que la del estadio IV fue

de 8,28 ($p < 0,001$; IC 95% 3,30 – 20,74) siendo claramente un factor de riesgo que afecta la supervivencia.

9.5. *Tratamiento Adyuvante*

El tratamiento adyuvante estuvo indicado en el 50,32% de la población estudiada, presentando una mortalidad del 73,17% el grupo que no recibió dicha intervención. En el análisis de sobrevida se encontró que el grupo que recibió adyuvancia tuvo una sobrevida del 90% a 60 meses de seguimiento, comparada con el 53% de sobrevida para el grupo que no recibió la adyuvancia. Presentó una HR cruda de 7,08 con diferencia estadísticamente significativa según el valor de p , sin embargo dado el intervalo de confianza tan amplio se podría considerar en estudios futuros un mayor tamaño de muestra para confirmar este hallazgo ($p < 0.000$; IC 95% 2,39 – 28,97). Al introducirla en el análisis multivariado el HR continua siendo estadísticamente significativo: 5,97 ($p < 0,002$; IC 95% 1,94 – 18,39), siendo un factor que disminuye la supervivencia el no recibir la terapia adyuvante). Estos datos son similares a lo reportado en la literatura ya que esta descrito que los pacientes que reciben tratamiento adyuvante en el estadio IIB hasta el estadio IIIC tienen un aumento en la sobrevida general a 5 años, esto con 5- FU solo o en combinación con otros agentes como oxaliplatino (las combinaciones de estos agentes aumentan la sobrevida general). Sin embargo Yothers G.A. et al; en el estudio “*The efficacy of oxaliplatin (Ox) when added to 5-fluorouracil/leucovorin (FU/L) in stage II colon cancer*” describe un aumento de la sobrevida general a 5 años apenas del 2-3% con la adición de oxaliplatino a 5 F-U lo cual no contrarresta los efectos adversos generados, esto para los pacientes con estadio II con factores de riesgo. Para los pacientes en estadio III la quimioterapia adyuvante se realiza

Supervivencia de los Pacientes con Cáncer Colorrectal en el Hospital Militar Central Durante el Periodo 2010-2014

Quintero Hernández Erika Marcela

con 5 FU en combinación con oxaliplatino ya que son superiores en términos de mejorar la sobrevida general que si se administra 5 FU solo. (Andre T, Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial., 2009).

En términos generales la supervivencia global de los pacientes con cáncer colorrectal del Hospital Militar Central de la ciudad de Bogotá seguidos durante el periodo 2010-2014 fue de 75%, por encima de la descrita por el *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* que está en 65,1% para el periodo 2006-2012. Sin embargo en un estudio realizado en Santiago de Cuba “**Relación diagnóstico y supervivencia en el cáncer de colon**” se describe una supervivencia superior al 70% a 60 meses de seguimiento, (MsC. Milagros Machado Pineda 1. M., 2011).

Teniendo presente que en este estudio se trabajó con una cohorte dinámica, en la cual los periodos de seguimiento tuvieron variación según la fecha de ingreso al estudio, se estratificó la supervivencia por año de ingreso. Se obtuvo que la mayor supervivencia fue para los pacientes que ingresaron en el año 2012, siendo esta de 85% con dos años de seguimiento, la cual es superior a los pacientes que ingresaron en el año 2014 quienes tuvieron una sobrevida de 80% con tan solo un año de seguimiento. Al discriminar por año, la supervivencia obtenida sigue siendo mayor que la reportada por el “*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*”.

De igual forma el “*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*” hace una estimación de acuerdo a la incidencia por estadios al momento del diagnóstico, para los estadios I y II que serían tumores localizados (comprendiendo IIA, IIB Y IIC), encontrando un 39%, para los estadios localmente avanzados (IIIA, IIIB y IIIC) el 35% y para los tumores con metástasis a distancia de 21%, cifras que son muy similares a las obtenidas en el presente estudio: 36,12%; 30,95% y 23,22% respectivamente. Así mismo, las estimaciones de supervivencia fueron del 90% para los estadios I y II o localizados, 71,2% para el estadio III o localmente avanzado y del 13,5% para el estadio IV de la enfermedad. Los datos obtenidos en el presente estudio respecto a la estimación de la supervivencia por estadios fueron del 92% para el estadio II, del 75% para el estadio III y del 10% para el estadio IV, a 44 meses de seguimiento éste último, los demás a 60 meses de seguimiento. Como se observa, los datos del presente estudio son equiparables con los obtenidos en el “*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*”. (Surveillance, 2016).

10. Conclusiones

La supervivencia general para los pacientes con cáncer colorrectal atendidos en el Hospital Militar Central de la ciudad de Bogotá, durante el periodo 2010-2014 a los 5 años de seguimiento es de 75%, siendo el mayor momento de mortalidad (25%) los primeros tres años de seguimiento con una posterior estabilización de la supervivencia.

Es de resaltar el alto porcentaje de pacientes que se diagnostican en estadio IV de la enfermedad (reflejado en la alta mortalidad), indicando que se deben aumentar los esfuerzos por generar estrategias para que las pruebas de tamizaje (colonoscopia a los 50 años de edad para los pacientes con riesgo promedio) permitan lograr una detección de la enfermedad en estadios mucho más tempranos, lo anterior con el fin de realizar tratamientos más eficaces y precoces impactando positivamente en la supervivencia. Además se deben aumentar esfuerzos para evitar que los pacientes se pierdan de seguimiento ya que lo que se evidenció en el presente estudio fue que al retomar seguimiento ya se encontraban en estadios avanzados de la enfermedad.

Se obtuvo que la población que se encontraba por encima de los 65 años de edad tuvo una sobrevida menor (12% de diferencia) comparado con los menores de 65 años, ésta diferencia en la sobrevida posiblemente se deba a las comorbilidades, la poca tolerancia a los agentes usados en la quimioterapia y al hecho de que el mayor número de pacientes de este grupo de edad se encontraba en el estadio IV de la enfermedad, lo cual como se

mencionó previamente, orienta a implementar estrategias de detección temprana en este grupo de pacientes, más aún, cuando la edad de tamizaje inicia a los 50 años de edad, lo anterior dado que la incidencia de cáncer colorrectal está en aumento.

Las variables estadio, según actual clasificación TNM, y tipo de resección quirúrgica; a pesar de no haber tenido diferencias estadísticamente significativas al incluirlas en el análisis multivariado del presente estudio, tal y como lo describe la literatura, son importantes factores pronóstico que impactan de forma negativa en la supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal, esto justificado en los valores de las HR crudas obtenidas en el presente estudio, por lo tanto se recomienda realizar este tipo de estudio en poblaciones de mayor tamaño.

Es interesante como en este estudio se obtuvo que, el no realizar tratamiento quirúrgico, ni realizar tratamiento adyuvante a los pacientes; se convertía en un factor pronóstico que altera negativamente la supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal. Lo anterior dado que el tratamiento quirúrgico es el eje central de la intervención en los estadios I a III y, en el estadio IV puede mejorar la sobrevida e incluso ofrecer una mejor calidad de vida a este subgrupo de pacientes. Así mismo la adyuvancia, con el advenimiento de las combinaciones de diferentes fármacos, ha tenido un impacto favorable en la supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal, en especial en los pacientes con cáncer colorrectal estadio II con factores de riesgo y estadio III.

11. Limitaciones del Estudio

La gran mayoría de pacientes con cáncer colorrectal son abordados inicialmente por el servicio de hemato-oncología del Hospital Militar Central indicándose tratamiento con quimioterapia bien sea neoadyuvante, en adyuvancia o como tratamiento de la enfermedad avanzada, sin embargo estos pacientes son tratados de forma multidisciplinaria y la gran mayoría (especialmente los pacientes con cáncer de colon) primero reciben tratamiento quirúrgico, de ahí que al revisar las historias clínicas del archivo de hemato-oncología de forma manual no se obtiene la información completa, como por ejemplo los informes anatomopatológicos y descripciones quirúrgicas, por lo que se tienen muchos faltantes con respecto al TNM o a la presencia de invasión linfovascular o perineural.

Siendo hoy en día factor pronóstico la inestabilidad microsatelital, se le solicita ésta prueba para detectar la mutación (K-RAS) a un muy bajo número de pacientes, lo cual limita bastante el poder analizar esta mutación como factor pronóstico en la población estudiada.

12. Bibliografía

- International Agency for Research on Cancer.* (2012). Obtenido de http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
- Globocan.* (24 de 04 de 2016). Obtenido de International Agency for Research on Cancer: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
- <http://www.sanidadfuerzasmilitares.mil.co/>. (20 de Agosto de 2016).
- al., C. v. (2014). Experts reviews of the multidisciplinary consensus conference colon and rectal cancer 2012: Science, opinions and experiences from the experts of surgery. *EJSO the Journal of Cancer Surgery*, 40; 454 - 468.
- American Cancer Society. Detailed Guide: Colon and Rectum Cancer. (2014). *Detailed Guide: Colon and Rectum Cancer.* Obtenido de www.cancer.org/Cancer/ColonandRectumCancer/DetailedGuide/index.
- Ana Borda *, C. P. (2016). Prognostic value of preoperative carcinoembryogenic antigen: Is it useful in all stages of colorectal cancer? *Gastroenterol Hepatol*, 39(3):191---198.
- Andre T, B. C. (2009). Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*, 27: 3109–3116.
- Andre T, B. C. (2009). Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*, 27: 3109–3116.

Supervivencia de los Pacientes con Cáncer Colorrectal en el Hospital Militar Central
Durante el Periodo 2010-2014

Quintero Hernández Erika Marcela

- Andrea Sanabria Rojas, J. I. (2009). Cáncer de colon: análisis del costo de enfermedad para los estadios III y IV en Cansercoop IPS. *Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmaceuticas*. Vol. 38 (2), 193-214.
- Armando Cortés, M. P. (2014). Incidencia, mortalidad y supervivencia. *Salud Publica Mexico*, 457-464.
- Armando, C. B. (2014). Incidencia, mortalidad y supervivencia por cáncer colorrectal en Cali, Colombia, 1962-2012. *Salud Pública de México*, 457-464.
- Bamia C, L. P. (2013). Dieta mediterranea y riesgo de cancer colorectal: Resultados de una cohorte Europea. *Eur J Epidemiol*, 28:317–328.
- BANNURA C, G. C. (2010). Resultados del tratamiento quirúrgico del cáncer de colon: Análisis de 439 pacientes. *Revista chilena de cirugía*, 62(5), 491-49.
- Beltrán G, Ó. (. (s.f.). ¿Está cambiando la epidemiología del cáncer de colon en Colombia? *Revista Colombiana de Gastroenterologia*, 20(1).
- Cassidy J, C. S.-R. (2008). Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 26: 2006–2012.
- Chau I, N. A. (2005). A randomised comparison between 6 months of bolus fluorouracil/leucovorin and 12 weeks of protracted venous infusion fluorouracil as adjuvant treatment in colorectal cancer. *Ann Oncol*, 16: 549–557.
- Chen J, G. E. (1996). A methy lenetetrahy drofolate reductase poly morphism and the risk of colorectal cancer. . *Cancer Res*, 56:4862–4864.
- Compton CC, F. L. (2000). Prognostic factors in colorectal cancer. *College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000*, 124:979–994.

Supervivencia de los Pacientes con Cáncer Colorrectal en el Hospital Militar Central
Durante el Periodo 2010-2014

Quintero Hernández Erika Marcela

Compton CC. Surgical pathology of colorectal cancer. In Saltz LB, e. (2002). Colorectal Cancer:

Multimodality Management. . NJ: Humana Press, 247–265.

Crystal S. Denlinger, S. J. (Current Treatment Options in Oncology (2007)). Progress in the
Development of Prognostic and Predictive Markers for Gastrointestinal Malignancies.
Gastrointestinal Malignancies, 8:339–351.

Devita, H. a. (2011). Devita, Hellman, and Rosenberg's cancer : principles & practice of oncology /
editors, Vincent T . DeVita, Jr., Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg ; with 404.

Edge SB, B. r. (2010). Berlin: Springer.

Erika León, Ó. G. (2013). ESTUDIO DE COSTO DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON CANCER DE
COLON Y RECTO EN COLOMBIA. *Revista Colombiana de Cancerología*, 184.

Ferlay J, S. H. (2010). *International Agency for Research on Cancer*. Obtenido de IARC CancerBase
Lyon, France: <http://globocan.iarc.fr>, access

Fong Y, F. J. (1999). Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic
colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* , 230(3):309–318.

Fuchs CS, M. J. (2007). Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral
fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the
BICC-C Study. *J Clin Oncol*, 25: 4779–4786.

GLOBOCAN 2012 (IARC) Section of Cancer Surveillance (29/4/2015) . (s.f.).

Globocan. (2016). *International Agency for Research on Cancer*. Obtenido de
<http://globocan.iarc.fr/>

Gong J, H. C. (2012). A pooled analysis of smoking and colorectal cancer: timing of exposure and
interactions with environmental factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers*, 21:1974–1985.

Gray R, B. J. (2007). Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer:
a randomised study. *Lancet*, 370: 2020–2029.

Supervivencia de los Pacientes con Cáncer Colorrectal en el Hospital Militar Central
Durante el Periodo 2010-2014

Quintero Hernández Erika Marcela

Greene FL, S. A.-p.-N. (2003). A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) rectal cancer: An analysis of 5,988 patients. Thirty-Ninth Annual Meeting of the *American Society of Clinical Oncology*.

Guerrero, R. G.-M.-s. (2011). Sistema de salud de Colombia. *salud pública de México*, 53,, s144-s155.

H. J. Schmoll^{1*}, E. V. (2012). ESMO Consensus Guidelines for management of. *Annals of Oncology* 23, 2479–2516,.

H. J. Schmoll^{1*}, E. V. (2012). ESMO Consensus Guidelines for management of. *Annals of Oncology* 23, 2479–2516.

Haller DG, T. J. (2011). Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. *J Clin Oncol*, 29: 1465–1471.

Harrison LE, G. J. (1997). Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. *J Am Coll Surg*, 185:55–59.

Hartz A, H. T. (2012). Risk factors for colon cancer in 150,912 postmenopausal women. *Cancer Causes Control*, 23:1599–1605.

International Agency for Research on Cancer. (s.f.). Obtenido de Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx

Kohne CH, D. G. (2008). Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid or capecitabine plus celecoxib or placebo in the firstline treatment of patients with metastatic colorectal cancer. EORTC study. *Ann Oncol*, 19: 920–926.

McCullough ML, G. S. (2013). Association between red and processed meat intake and mortality among colorectal cancer survivors. *J Clin Oncol*, 31:2773–2782.

Supervivencia de los Pacientes con Cáncer Colorrectal en el Hospital Militar Central
Durante el Periodo 2010-2014

Quintero Hernández Erika Marcela

Meyerhardt JA, G. E. (2006). Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol*, 24:3527–3534.

Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología ESE–FEDESALUD. Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, el diagnóstico, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de. (s.f.).

MsC. Milagros Machado Pineda, 1. M. (2011). Relación diagnóstico y supervivencia en el cáncer de colon. *MEDISAN*, 15(11):1566.

MsC. Milagros Machado Pineda, 1. M. (2011). Relation between diagnosis and survival in the colon cancer. *MEDISAN*, 15(11):1566.

Network, N. C. (Version 2.2011.). *Guías NCCN 2011. Manejo de Cáncer de Colon y Recto*. Obtenido de www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf

Nordlinger B, G. M. (1996). Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie*, 77(7):1254–1262.

P., P. (2003). Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol*, 21(6):1174–1179.

Randall W. Burt, M., & James S. Barthel, M. (January de 2010). Colorectal Cancer Screening Clinical Practice. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 8:8–61. Obtenido de National Comprehensive Cancer Network.

Renahan AG, F. A. (2012). Body mass index at different adult ages, weight change, and colorectal cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Cohort. *Am J Epidemiol*, 176:1130–1140.

Supervivencia de los Pacientes con Cáncer Colorrectal en el Hospital Militar Central
Durante el Periodo 2010-2014

Quintero Hernández Erika Marcela

- Ribic CM, S. D. (2003). Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med*, 349(3):247–257.
- Roh MS, C. L. (2009). Preoperative multimodality therapy. *J Clin Oncol*, 27: 5124–5130.
- Rosenberg L, L. C. (1998). Nonsteroidal antiinflammatory drug use and reduced risk of large bowel carcinoma. 82:2326–2333.
- Salinas, J. (2011). <http://hdl.handle.net/10654/3330>.
- Sanjurjo-García, J. L. (2011). Pólipos y cáncer de colon. *Revista de Gastroenterología de Mexico*, Supl.1(76):100-101.
- Shirouzu, K. A. (April 2011). Clinical Significance of the Mesorectal Extension of Rectal Cancer: A Japanese Multi-institutional Study. *Annals of Surgery*, Volume 253 - Issue 4 - p 704–710.
- Singh S, S. A. (2013). Bisphosphonates are associated with reduced risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11:232–239.e1.
- Sukamal Saha, M. F. (2015). Tumor size predicts long-term survival in colon. *The American Journal of Surgery*, 570-574.
- Sukamal Saha, M. F. (2015). Tumor size predicts long-term survival in colon cancer: an analysis of the National Cancer Data Base. *The American Journal of Surgery* 209, 570-574.
- Surveillance, E. a. (15 de APRIL de 2016). NATIONAL CANCER INSTITUTE. Obtenido de Contents of the SEER Cancer Statistics Review (CSR), 1975-2013: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/sections.html
- Teixeira L, H. T. (2010). Efficacy of FOLFOX4 as adjuvant therapy in stage II colon cancer (CC): A new analysis of the MOSAIC trial according to risk factors. *J Clin Oncol*, 28: abstr 3524.
- Tol J, K. M. (2009). Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 360: 563–572.

Supervivencia de los Pacientes con Cáncer Colorrectal en el Hospital Militar Central
Durante el Periodo 2010-2014

Quintero Hernández Erika Marcela

Vicente-Herrero, M. T.-G.-I.-d.-G.-G. (2013). El cáncer colorrectal en España. Costes por incapacidad temporal y opciones preventivas desde las empresas. *Rev Gastroenterol Mex*, 78(02), 75-81.

Wanebo HJ, R. B. (1978). Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 448-451.

Wolmark N, W. H. (1983). The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer. Findings from the NSABP clinical trials. . *Annals of Surgery*., 198(6):743-752.

Yothers G, A. C. (2011). The efficacy of oxaliplatin (Ox) when added to 5-fluorouracil/leucovorin (FU/L) in stage II colon cancer. *J Clin Oncol*, 29: abstr 3507.