

**SOBREVIDA EN PACIENTES CON CANCER COLORECTAL ESTADIOS I A IV
Y DESCRIPCIÓN DE FACTORES CLÍNICOS Y BIOLÓGICOS EN
PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL MILITAR CENTRAL ENTRE 1998
Y 2008**

INVESTIGADORES:

**JORGE SALINAS
YOVANY RODRIGUEZ
ANA MARIA CASTELLANOS**

ASESORES:

**DR. JAVIER GODOY
DR. JULIAN RIVERA**

**CODIGO:
2011074**

**UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
SERVICIO DE HEMATO ONCOLOGIA**

**BOGOTÁ
NOVIEMBRE DE 2011**

TABLA DE CONTENIDO

	PAG.
1. RESUMEN	4
2. MARCO TEORICO	5
2.1 EPIDEMIOLOGIA	
2.2 ETIOLOGIA Y PATOGENIA	
2.3 MANIFESTACIONES CLINICAS	
2.4 TAMIZAJE	
2.5 ABORDAJE INICIAL Y DIAGNOSTICO	
2.6 HISTOLOGIA	
2.7 SOBREVIDA GLOBAL	
2.8 FACTORES PRONOSTICOS	
2.8.1 OBSTRUCCION O PERFORACION AL DIAGNOSTICO	
2.8.2 TNM	
2.8.3 GRADO DE DIFERENCIACION	
2.8.4 MARGENES QUIRURGICOS	
2.8.5 EXTENSION DE LA RESECCION NODAL	
2.8.6 INVASION LINFATICA Y VENOSA	
2.8.7 LOCALIZACION DEL CANCER	
2.8.8 FACTORES MOLECULARES	
2.8.8.1 INESTABILIDAD MICROSATELITAL	
2.8.8.2 OTROS FACTORES MOLECULARES	
2.9 TRATAMIENTO	
2.9.1 CIRUGIA	
2.9.1.1 CIRUGIA EN CANCER DE COLON	
2.9.1.2 CIRUGIA EN CANCER DE RECTO	
2.9.2 MANEJO CON QUIMIOTERAPIA	
2.9.2.1 QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE	
2.9.2.2 QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE	
2.9.2.3 MANEJO DE ENFERMEDAD METASTASICA	
3. IDENTIFICACION Y FORMULACION DEL PROBLEMA	27

4.	JUSTIFICACION	29
5.	OBJETIVOS E HIPOTESIS	30
5.1	OBJETIVO GENERAL	
5.2	OBJETIVOS ESPECIFICOS	
5.3	HIPOTESIS	
6.	METODOLOGIA	32
6.1	CLASIFICACION DEL DISEÑO DEL ESTUDIO	
6.1.1	DEFINICION DE CASO	
6.1.2	DESENLACE DE INTERES	
6.1.3	DISEÑO DE INVESTIGACION	
6.2	LUGAR DE ESTUDIO	
6.3	POBLACION	
6.3.1	POBLACION BLANCO	
6.3.2	POBLACION ACCESIBLE	
6.3.3	POBLACION ELEGIBLE	
6.4	CRITERIOS DE INCLUSION - CASOS	
6.5	CRITERIOS DE EXCLUSION - CASOS	
6.6	DEFINICION DE VARIABLES	
6.7	ESTRATEGIAS PARA SUPRIMIR LAS AMENAZAS A LA VALIDEZ DE LOS RESULTADOS, VARIABLES DE CONFUSIÓN	
6.7.1	SESGO DE SELECCIÓN	
6.7.2	SESGO DE INFORMACION	
6.7.3	VARIABLE DE CONFUSION	
6.8	RECOLECCION DE LA INFORMACION	
7.	PLAN DE ANALISIS	45
7.1	INSTRUMENTOS	
7.2	PROCESAMIENTO DE DATOS	
7.3	ESTRATEGIA DE COMUNICACIÓN	
7.4	RESULTADOS/ PRODUCTOS ESPERADOS Y POTENCIALES BENEFICIARIOS	
8.	ASPECTOS ETICOS	48
9.	ANALISIS DE RESULTADOS	49

9.1	CARACTERISITICAS DE LA POBLACION	
9.2	ANALISIS DE SOBREVIDA	
9.2.1	ANALISIS DE SOBREVIDA DE LA POBLACION GENERAL	
9.2.2	ANALISIS DE SOBREVIDA POR SEXO	
9.2.3	ANALISIS DE SOBREVIDA POR ESTADIO CLINICO	
9.2.4	ANALISIS DE SOBREVIDA POR LOCALIZACION	
9.2.5	ANALISIS DE SOBREVIDA POR GRUPO ETAREO	
9.2.6	ANALISIS DE SOBREVIDA SEGÚN FECHA DE DIAGNOSTICO	
9.2.7	ANALISIS SEGÚN ESTADIO Y SEXO	
9.2.8	ANALISIS SEGÚN GRUPO ETAREO Y LOCALIZACION	
10.	DISCUSION	67
11.	CONCLUSIONES	70
12.	BIBLIOGRAFIA	71

1. RESUMEN

El Cáncer Colorectal (CCR) es el segundo cáncer mas frecuente en mujeres y el tercero en hombres, según estadísticas de la OMS, con una mortalidad asociada

7,6% y 8.6% respectivamente (1), con un descenso progresivo de la misma en países desarrollados. Contrariamente en países en vía de desarrollo como México, Brasil y países de Europa del Este la mortalidad se encuentra en aumento. Con relación a la mortalidad por CCR en Colombia contamos con los datos del Instituto Nacional de Cancerología con que reportan una tasa de mortalidad ajustada por edad (TAE) de 5.0 en hombres y 5.3 en mujeres según su anuario estadístico (4). El objetivo principal del presente estudio es determinar la mortalidad en los pacientes con CCR atendidos en el servicio de Hemato-Oncología del Hospital Militar.

Dada la alta incidencia de esta neoplasia, es de gran importancia determinar los factores pronósticos que impactan en los desenlaces clínicos, lo cual tiene implicaciones terapéuticas muy importantes, al poder implementar tratamientos de mayor intensidad a aquellos pacientes con factores de mal pronóstico tanto biológicos como clínicos. Dichos factores han sido previamente documentados en la literatura, pero la gran mayoría de estos estudios se llevaron a cabo en países desarrollados. Uno de los objetivos secundarios del presente estudio es describir los factores pronósticos en nuestra población con CCR. .

El presente es un estudio de análisis de sobrevida basado en una cohorte retrospectiva de pacientes con CCR, el cual nos permite establecer el desenlace primario que es sobrevida global a 3 y 5 cinco años. El análisis se realizará mediante el programa estadístico SPSS. Se realizara un calculo global de la sobrevida de los pacientes, así como la probabilidad de morir a 3 y 5 años respectivamente. El análisis de sobrevida se realizara con curvas de Kaplan Meyer global y ajustando por estadio clínico.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. EPIDEMIOLOGIA

El cáncer colorectal (CCR) es una de las neoplasias mas frecuentes a nivel mundial. Según la base de datos mundial especializada en cáncer GLOBOCAN

(1), se trata de la tercera neoplasia frecuente en el mundo en los hombres (663.000 casos, 10.0% del total en hombres) y el segundo en mujeres (571 000 casos, 9.4% del total en mujeres). Es la cuarta causa de muerte atribuible a cáncer, con un 8% de todas las muertes por cáncer. Casi el 60% de los casos sucede en países desarrollados, con una muy alta incidencia en países como Australia, Nueva Zelanda y Europa Oriental, y una muy baja incidencia en Africa (excepto Sur Africa) y Asia. Estos altos índices son muy probablemente el resultado de los aumentos en los factores de riesgo asociados con la "occidentalización", como la obesidad y la inactividad física. En contraste, las menores tasas de incidencia de CCR se observaron los registros en Asia, África y América del Sur (2). En los países latinoamericanos la incidencia es intermedia en relación a otras zonas geográficas. La incidencia por sexo es sustancialmente alta en hombres que en mujeres con una radio hombre: mujer de 1.4:1.

En cuanto a la edad del diagnostico el CCR se considera una enfermedad asociada a la tercera edad. Los datos del SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) (4) informan que desde el 2004 al 2008 la mediana de edad al diagnostico fue de 70 años. Aproximadamente 0.1% fueron diagnosticados en menores de 20 años, 1.1% entre los 20 y 34 años, 3.9% entre los 35 y 44 años; 12.8% entre los 45 y 54 años; 19.6% entre los 55 y los 64 años; 24.1% entre los 65 y 74 años; 26.2% entre los 75 y 84 años y finalmente 12.2% en mayores de 85 años.

Los datos con los que se cuenta en Colombia se basan también en GLOBOCAN, donde se documenta una incidencia en hombres de 1.832 casos nuevos al año con una tasa ajustada por edad (TAE) de 10.6 por cada 100.000 habitantes , y una mortalidad de 1.104 pacientes año, y en mujeres de 2.275 casos nuevos al año con una tasa ajustada por edad (TAE) de 10.7 por cada 100.000 habitantes y una mortalidad de 1284 pacientes.

Según los datos sobre la epidemiología en Colombia obtenidos del Instituto Nacional de Cancerología en el periodo 2002 – 2006 (4) muestran una incidencia de 2.055 pacientes con una tasa cruda anual de 9.8 y una TAE 11.9, siendo

Bogotá la ciudad de mayor incidencia y Cundinamarca y Valle del Cauca los departamentos con mayor numero de casos.

A nivel intrainstitucional contamos con las estadísticas de el Hospital San Vicente de Paul publicados en la Revista Nacional de Cirugía (2002) quienes encontraron en el total de la población de CCR de su institución 62% correspondía a Cáncer de Colon y 38% a cáncer de Recto. De los tumores ubicados en el colon, 44% y 28% se ubicaron en colon descendente 22% y 24% en colon derecho, el 22%, y 5% en colon transversal y 11% y 42% en sigmoides en las dos poblaciones, muy similar a lo informado por la literatura mundial.

Desde el punto de vista de costos económicos para el sistema de Salud en Colombia contamos con el estudio publicado por los Doctores Sanabria y Martínez (8), donde se evaluó de forma intrainstitucional los costos asociados con la atención en salud de el CCR estadios III y IV atendidos en una institución de la ciudad de Bogotá. Se identificaron 79 individuos, 44 en estadio III y 35 en estadio IV; el 59,5% mujeres, el 45,6% eran mayores de 60 años. El costo total fue \$ 348.254.762; el costo promedio por paciente estadio III fue \$ 1.700.816 (rango de \$49.288-11.529.013), y para el estadio IV de \$ 7.653.742 (rango de \$13.523-70.354.423). El 65,66% de los costos totales correspondió a medicamentos. El alto costo de la patología plantea retos para el sistema de Salud como mejores programas de prevención y tamizaje, centros de excelencia en la atención de la patología y mejores datos estadísticos en nuestro país.

2.2. ETIOLOGIA Y PATOGENIA

Aunque la causa de la CRC no se conoce claramente, existen factores de riesgo relacionados que incluyen tabaquismo el bajo contenido de fibra en la dieta y la alta ingesta de carnes rojas (9). Otros factores de riesgo conocidos para el desarrollo de la enfermedad son:

- Edad: El riesgo de desarrollar cáncer colorrectal aumenta con la edad. La mediana de edad al diagnóstico es de alrededor de 70 años, mientras que los

casos antes de los 50 años son poco comunes, a menos que haya historia familiar de CCR presente.

- Pólipos de colon: Los pólipos adenomatosos son un factor de riesgo importante. La extracción de los pólipos durante la colonoscopia ayuda a detectar estadios tempranos de la enfermedad y puede reducir el riesgo posterior de CCR.

- Antecedentes de cáncer: Las personas que han sido previamente diagnosticados y tratados de CCR tienen un mucho más alto de volver a desarrollar la enfermedad (recaída tumoral). Así mismo las mujeres con cáncer de ovario, útero o de mama tienen un mayor riesgo de desarrollar CCR.

-Factores hereditarios: Antecedentes familiares de CCR, especialmente en un pariente cercano antes de los 55 años de edad conocido como Cáncer Colorectal familiar no polipósico. La Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) (10) conlleva un riesgo de casi el 100% de desarrollar cáncer colorrectal a los 40 años si no son tratados, por lo cual se recomienda realizar colectomía profiláctica una vez se realice el diagnóstico.

- Inflamación crónica: Enfermedades como la colitis ulcerativa o la enfermedad de Crohn son factor de riesgo generado por presencia de forma crónica de edema e inflamación de la mucosa.

2.3. MANIFESTACIONES CLINICAS

Debido a que el colon y el recto son vísceras huecas la mayoría de las ocasiones cursa como una enfermedad asintomática, especialmente en las primeras etapas de la enfermedad. Una vez el tamaño tumoral sea considerable se presentan los síntomas.

La presentación clínica varía según el tamaño del tamaño y la localización anatómica de la masa (11). Los síntomas iniciales asociados a cargas tumorales relativamente pequeñas incluyen cambios en los hábitos intestinal, diarrea o estreñimiento, anemia ferropénica por pérdida crónica de sangre, dolor abdominal, pérdida de peso involuntaria, astenia, adinamia. Cuando la masa tumoral presenta un crecimiento importante ocupando la luz intestinal parcial o totalmente

se puede presentar obstrucción intestinal (mas frecuente en localizaciones distales como colon sigmoide o recto), masa palpable, hematoquexia y carcinomatosis peritoneal con ascitis secundaria. Cuando se realiza el diagnostico ante la presencia de estos síntomas generalmente se trata de una enfermedad en estadio avanzado.

2.4. TAMIZAJE

Los programas de tamizaje en CCR han permitido la detección cada vez mas temprana de la enfermedad. En la actualidad las guías americanas de Cáncer (NCCN Versión 2011) (12) recomiendan colonoscopia a los pacientes mayores de 50 años sin factores de riesgo familiares, la cual debe ser repetida cada 10 años, o al menos rectosigmoidoscopia flexible cada 5 años. En aquellos pacientes con familiar de primer grado que haya sido diagnosticado con CCR antes de los 50 años, se recomienda colonoscopia desde los 40 años o 10 años antes de la presentación del CCR en el familiar.

Otras técnicas no invasivas incluyen el enema de bario o la colonoscopia virtual, pero definitivamente la colonoscopia convencional es el examen de elección ya que permite la realización de biopsias, resecciones de pólipos con la ventaja adicional de poder marcar o “tatuar” la zona sospechosa lo que nos permitirá en un futuro ubicar la zona problema, así no exista lesión residual macroscópica.

La prueba de sangre oculta en heces por medio de técnica de guayaco o inmunohistoquímica puede hacer sospechar la presencia de hemorragia del tracto gastrointestinal, por lo que se considera en las guías de NCCN como una potencial herramienta de tamizaje (12).

2.5. ABORDAJE INICIAL Y DIAGNOSTICO

El abordaje inicial en un paciente con sospecha de CCR comienza con la realización de historia clínica completa, haciendo énfasis en los antecedentes familiares de CCR u otro neoplasia, así como la edad de la presentación de la

misma. El examen físico debe incluir la evaluación de adenopatías principalmente supraclaviculares, cervicales y axilares, tacto rectal, palpación abdominal en búsqueda de masas o ascitis, hepatomegalia que sugiera un compromiso metastásico hepático (11).

Se debe realizar una colonoscopia total donde se toma la muestra de la lesión sospechosa (Figura 1), la cual se debe remitir a un laboratorio de patología para ser procesado, idealmente en centros de referencia con Patólogos que manejen altos volúmenes de este tipo de patología.



Figura 1. Colonoscopia donde se evidencia lesión sospechosa en colon distal. Tomado de archivo personal.

Una vez confirmado el diagnóstico de CCR por Patología se deben realizar estudios adicionales o de “extensión” antes de llevar a un manejo quirúrgico. Estos estudios adicionales son necesarios para realizar una adecuada estadificación de la enfermedad, determinar su compromiso local o sistémico (enfermedad metastásica), así como la planeación quirúrgica. Es de especial importancia en Cáncer de Recto, la realización de Ultrasonografía endoscópica rectal o en su defecto la Resonancia Nuclear Magnética rectal con antena específica para este fin, que nos permitirá la adecuada estadificación del componente nodal (N) y de la profundidad de la infiltración en la pared del recto (T), antes de someter al paciente a un tratamiento neoadyuvante con quimio-radioterapia (13), lo cual puede sub-estadificar el estadio tumoral una vez se realice el manejo quirúrgico.

Dentro de los estudios de extensión al diagnóstico además se encuentran el TAC de abdomen, radiografía de tórax, y eventualmente el PET SCAN, este último de mayor relevancia especialmente en la enfermedad metastásica con potencial indicación de resecabilidad (14).

Adicionalmente se cuenta con un marcador tumoral, el Antígeno Carcinoembrionario (ACE), una [glicoproteína](#) que se produce durante el desarrollo fetal y no es detectable en la sangre de las personas adultas sanas. Se puede encontrar elevado en personas [fumadoras](#) sin patología alguna. El ACE se eleva en un porcentaje importante de los pacientes con CCRI. Aunque no se encuentra elevado en todos los pacientes, es de vital importancia su medición al diagnóstico, ya que de encontrarse elevado al diagnóstico, nos va a permitir el seguimiento de la enfermedad y detectar una posible recaída bioquímica que ocurre generalmente más tempranamente que la recaída imagenológica o clínica. Algunos estudios reportan que un ACE mayor a 10 es un factor de mal pronóstico, lo cual ha sido rebatido por otros investigadores (11).

2.6. HISTOLOGÍA

El estudio de inmunohistoquímica evalúa y clasifica los tumores según el tipo de marcadores celulares de membrana presentes. Más del 95% de los CRC son Adenocarcinomas, los cuales son derivados de las glándulas que elaboran moco para lubricar la luz del colon y del recto. El adenocarcinoma con componente mucinoso es un subgrupo especialmente importante, ya que es de lento crecimiento y de pobre respuesta a quimioterapia, lo cual le confiere un peor pronóstico.

Otros tipos de tumores menos comunes también pueden desarrollarse en el colon y el recto. Estos son: Tumores Carcinoideos, los cuales se desarrollan a partir de células neuroendocrinas especializadas, que generan una producción anómala de sustancias neuroendocrinas que lleva a lo que se conoce como Síndrome Carcinoide. También se encuentran los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) que se derivan de las células especializadas en la pared del colon

llamadas "Las células intersticiales de Cajal". El tratamiento de cada uno de estos tipos de tumores es diferente (11).

2.7. SOBREVIDA GLOBAL

La mortalidad asociado a CCR ha ido disminuyendo progresivamente en países desarrollados (1). Esto probablemente debido a la implementación de los programas de detección temprana y a una mayor conciencia por parte de la sociedad sobre la enfermedad. Contrariamente países como México y Brasil en Suramérica y Rumania y Rusia en Europa Oriental presentan un aumento en las tasas de mortalidad probablemente asociado a la limitación de recursos (3).

En Colombia contamos con algunos datos sobre mortalidad asociada a CCR. Según el Atlas de Mortalidad por Cáncer en Colombia publicado en el año 2010 reportan una tasa de mortalidad ajustada por edad (TAE) de 5.0 en hombres y 5.3 en mujeres (5). Según el reporte de mortalidad de neoplasias del aparato digestivo (6) se estima para el años 1995 una mortalidad de 2,52/100.000 personas por esta causa, ocupando el séptimo lugar de muerte por cáncer. Contamos también con los datos del boletín epidemiológico de Bogotá, donde se estimó 5,5/100.000 muertes anuales en mujeres correspondiendo al cuarto puesto y 5,9/1000.000 muertes en hombres ocupando el quinto puesto de muertes por cáncer en la ciudad (7).

Datos tomados de SEER (3) desde 2003-2007, muestran que la edad promedio de muerte por cáncer de colon y recto fue de 75 años. En cuanto a la mortalidad discriminado por edad fue del 0,0% en menores de 20 años; 0,6% entre 20 y 34 años; 2,4% entre 35 y 44 años; 8,1% entre 45 y 54 años; 15,6% entre 55 y 64 años; 22,2% entre 65 y 74 años y 30,4% entre 75 y 84 años y del 20,6% en mayores de 85 años de edad. La tasa de mortalidad ajustada por edad fue de 17,6 por cada 100.000 hombres y mujeres por año.

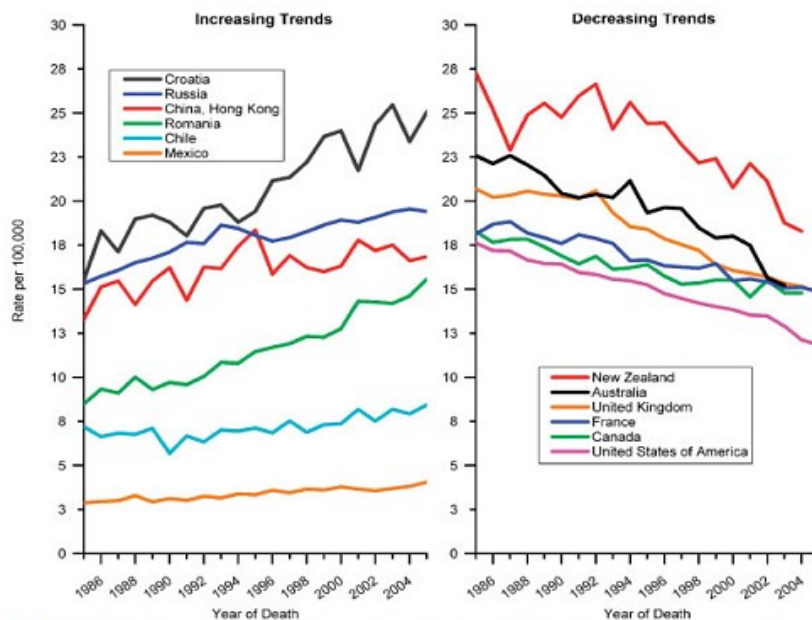


FIGURE 3. Trends in Colorectal Cancer Mortality Rates for Select Countries in Males, 1985 Through 2005. Source: World Health Organization Mortality Database. Available at: <http://www-dep.iarc.fr/>. Accessed December 15, 2008.

Figura 2. Tendencia a la mortalidad en CCR, comparativa países desarrollados vs en via de desarrollo, desde los años 1985 a 2005. Fuente: GLOBOCAN, disponible en www.dep.iarc.fr.

La sobrevida por estadios se representa en el siguiente cuadro:

ESTADIO	SOBREVIDA A 5 AÑOS %
LOCALIZADO (confinado al sitio primario)	90.6
REGIONAL (compromiso de nódulos linfáticos)	69.2
METASTASICO	11.3

Estos datos se basan en los pacientes que fallecieron en el período 2003-2007 en los EE.UU. Están pendientes por publicar datos de años mas recientes.

2.8. FACTORES PRONOSTICOS:

Los factores pronósticos en CCR son muy importantes para la identificación de pacientes de alto riesgo para recurrencia tumoral en los estadios tempranos de la enfermedad. El factor pronóstico principal en el CCR es la estadificación tumoral basado en la clasificación de American Joint Committee on Cancer (AJCC), pero varios estudios demuestran que existen otros factores adicionales tanto clínicos como patológicos e incluso genéticos determinantes en la estimación del pronóstico de la patología (11). A continuación se describen los factores de mayor impacto en el desenlace del CRC.

2.8.1. OBSTRUCCION O PERFORACION AL DIAGNOSTICO:

La obstrucción intestinal al diagnóstico hace parte de las emergencias oncológicas que requieren manejo agresivo. La presencia de obstrucción intestinal al diagnóstico tiene impacto en el pronóstico con una supervivencia de apenas el 31% a 5 años (15). Generalmente lo presentan pacientes de mayor edad, y tiene una mortalidad perioperatoria cercana al 30%. El manejo quirúrgico comprende la colectomía total o hemicolectomía más colostomía derivativa. El manejo médico incluye optimización de hidratación, antiespasmódicos, corticoides y octreotida en algunos casos.

La perforación de colon secundaria a CCR puede ocurrir tanto en el sitio de la localización tumoral (60 al 70% de los casos) o nivel proximal en casos de obstrucción (30 al 40% de los casos). Esta complicación ocurre en el 2 al 8% de los casos, y su presencia al diagnóstico es un factor pronóstico adverso con supervivencia del 44% a 5 años en pacientes que lo presentan.

2.8.2. TNM

La estadificación tumoral TNM basado en la clasificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) es el factor pronóstico con mayor importancia. El

impacto en sobrevida es claro según el estadio tumoral en que diagnostique, variando de una enfermedad de muy buen pronóstico como el estadio I con SG del 93% a 5 años, en contraste con el estadio IV cuya sobrevida a 5 años no es mayor al 12%. La estadificación TNM fue inicialmente desarrollada con el fin de predecir pronóstico, pero se usa actualmente como un factor determinante para definir si se requiere o no de manejo adicional al quirúrgico con quimioterapia (adyuvante). Dentro del TNM es de vital importancia la evaluación del compromiso nodal, como se explicara posteriormente.

La evaluación tradicional del TNM se debe complementar de forma preoperatoria de imágenes como TAC de abdomen, Ultrasonografía endoscópica o Resonancia Nuclear rectal (estos dos últimos para cáncer de recto) que ayudan a identificar el compromiso local de la enfermedad, así como la extensión sistémica de la misma (enfermedad metastásica). El segundo paso en la estadificación es la evaluación intraoperatoria, ya que de forma macroscópica permite evaluar el compromiso dentro en cavidad abdominal (carcinomatosis peritoneal) o hepático de origen metastásico. Posteriormente el estudio por parte de patología es el último paso en la estadificación

El sistema TNM por lo tanto permite una clasificación integrada de dos sistemas distintos, el TNM clínico inicial y el TNM patológico una vez de haya realizado el manejo quirúrgico (17). El sistema TNM comprende:

T – Estadío local del tumor

El T (tamaño tumoral) describe el grado de infiltración a través de las capas que forman la pared del colon o del recto así:

T	Descripción
Tx	No evaluable
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Solo compromiso de la mucosa sin compromiso más allá de la muscularis mucosa
T1	Invasión de la submucosa
T2	Invasión de la muscular propia
T3	Invade la muscular propia hacia los tejidos pericorectales
T4a	Tumor penetra la superficie del peritoneo visceral
T4b	Tumor directamente invade o se adhiere a otras estructuras.

N – Evalúa el compromiso por tumor en los ganglios linfáticos regionales

N	Descripción
N0	Sin compromiso ganglionar
N1	Metástasis en 1 a 3 ganglios regionales
N2	Metástasis en mas de 4 ganglios regionales

M - Metástasis a distancia

La M indica el compromiso metastásico a distancia como hígado, los pulmones, hueso, etc. Este generalmente se los estudios preoperatorio por medio de los estudios de extensión y en algunas ocasiones en el transoperatorio.

M	Descripción
M x	No evaluable
M0	No evidencia de metástasis
M1	Compromiso metastásico documentado

Con esta clasificación podemos determinar el estadio de la enfermedad el cual tiene un claro impacto en el pronóstico así:

ESTADIO	T N M
Estadio I	T1-2, N0, M0
Estadio IIA	T3, N0, M0
Estadio IIB	T4, N0, M0
Estadio IIIA	T1-2, N1, M0
Estadio IIIB	T3-4,N1,M0
Estadio IIIC	T1-4,N2,M0
Estadio IV	T1-4, N0-2, M1

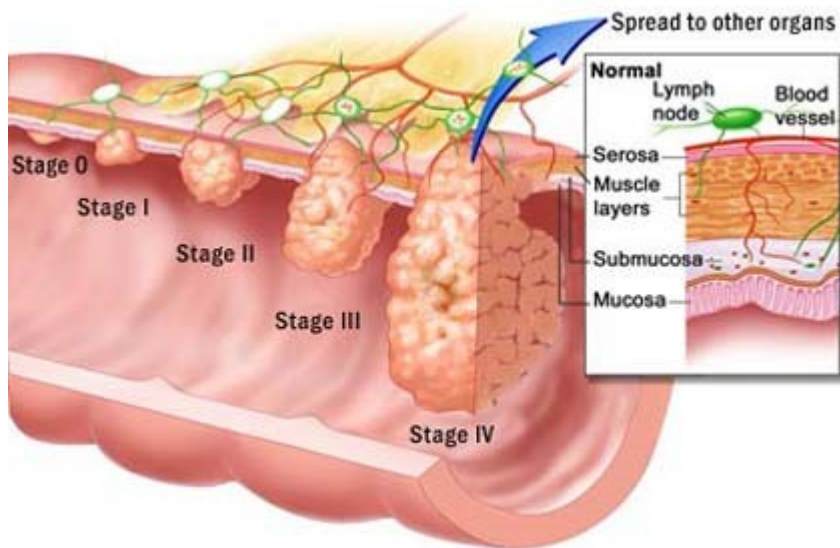


Figura 3. Diagrama de el compromiso en la pared colónica por tumor y estadificación.

2.8.3. GRADO DE DIFERENCIACION

El grado de diferenciación es una descripción de cómo se asemeja el tejido tumoral al tejido glandular normal de colon y recto. El Grado 1 o bien diferenciado tejido tumoral se parece mucho al tejido normal de colon o > 95% de la estructura de la glándula. Los grados 2 y 3 (moderadamente diferenciado) se asemejan en un 50 al 95% de la glándula y el Grado G4 con una semejanza del 5% a la glándula normal se considera mal diferenciado. Los tumores mucinosos hacen parte de este último grupo.

2.8.4. MÁRGENES QUIRÚRGICOS

Se considera un procedimiento quirúrgico con intención curativa aquel que logre resección completa del tumor. La resección radical con intención curativa se logran en un 80-90% de los pacientes con cáncer de colon. La recomendación actual es que se logre margen proximal y distal de al menos 5 cm. Con fines de

clasificación la letra R habla de la extensión que logro el cirujano en el procedimiento, así:

R0	Sin evidencia microscópica de residuo tumoral
R1	Sin evidencia macroscópica pero si microscópica de tumor residual
R2	Evidencia macroscópica de tumor residual

Esta evaluación se hace tanto intraoperatoria como por la evaluación por parte de patología de la muestra examinada, por medio del análisis de los márgenes quirúrgicos (17). El examen de los márgenes de resección incluye tanto a los extremos proximal y distal de la muestra y en las muestras provenientes de recto el margen de resección circunferencial también denominado radial.

La presencia de un margen positivo implica un alto riesgo de recaída local, lo cual plantea la posibilidad de una segunda intervención con el fin de lograr la ampliación de los márgenes, o eventualmente el uso de radioterapia complementaria.

2.8.5. EXTENSION DE LA RESECCION NODAL

Lograr una adecuada resección nodal es fundamental y es claramente un factor pronostico que impacta en sobrevida global (12). Adicionalmente a los efectos terapéuticos propios de la linfadenectomia al prevenir la recaída local, también es fundamental para la adecuada estadificación tumoral.

Actualmente el número mínimo de ganglios que deben ser resecaados es de 12 para lograr una adecuada estadificación según el Colegio Americano de Patólogos. . El obtener un numero menor es un factor de riesgo que determina el uso de terapia adyuvante en los estadios IIA y también de impacto pronostico de recaída local en los demás estadios.

2.8.6. INVASION LINFÁTICA Y VENOSA

La presencia del crecimiento del tumor en los pequeños vasos o en los linfáticos de la muestra es de interés pronóstico. La invasión linfovascular representa uno de los pasos iniciales en la formación de micrometastasis. Varios estudios los han identificado como factores pronósticos en análisis multivariados (18). La posibilidad de encontrar invasión linfovascular incrementa con el número de secciones examinadas, por lo cual la recomendación actual es la evaluación de al menos 3 láminas de parafina para evaluación por medio de la tinción de Hematoxilina Eosina.

2.8.7. LOCALIZACIÓN DEL CÁNCER

Con el desarrollo de la cirugía rectal y la extracción de mesorecto el pronóstico para el cáncer rectal es ahora mejor que el cáncer de colon. Los tumores de colon ubicado en el lado izquierdo tiene un pronóstico mejor que los que se ubican en el lado derecho, probablemente relacionado a que estos dan síntomas mas tempranamente y se puede realizar un diagnostico precoz (11).

2.8.8. FACTORES MOLECULARES

2.8.8.1 INESTABILIDAD MICROSATELITAL

Aproximadamente el 75-85% de los CCR surgen a través de la inestabilidad cromosómica la cual se caracteriza por aneuploidía, amplificaciones, translocaciones y mutaciones de diferentes genes implicados en el ciclo celular como el APC, KRAS y TP53. Entre un 15-20% de los CCR tienen una inestabilidad microsatelital de alta frecuencia (MSI-H), que se caracteriza por la inactivación de los genes de reparación del DNA (19). Los tumores con MSI-H se encuentra más proximal, son pobremente diferenciado, de tipo histológico mucinoso y demuestran infiltración linfocítica considerable

2.8.8.2. OTROS FACTORES MOLECULARES

La pérdida cromosómica en 18q se ha descrito hasta en un 70% de CRC. El gen DCC, que se asigna a 18q21, es reconocido como un factor clave en la

carcinogénesis colorrectal. Los pacientes en estadio localmente avanzado II o estadio III de la enfermedad parecen demostrar un pronóstico significativamente peor a la pérdida de 18q (20).

El gen supresor de tumores p53 se encuentra mutado en aproximadamente el 50% de CRCs. La pesar de ser estudiado por cerca de 20 años, el impacto de la mutación de p53 en el resultado clínico está lejos de ser concluyentes (20). El Grupo Europeo de Marcadores Tumorales (EGTM), así como la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), actualmente no recomienda el uso de análisis de la mutación p53 para la selección del tratamiento, clasificación, vigilancia o control de los pacientes con CRC (17).

2.9. TRATAMIENTO

2.9.1. CIRUGIA

2.9.1.1. CIRUGIA EN CANCER DE COLON

La cirugía es el tratamiento fundamental para la mayoría de los casos cáncer de colon excepto en la enfermedad metastásica (estadio IV). El objetivo principal en la realización de la cirugía es la resección curativa y radical del cáncer, generalmente realizada por medio de extracción del segmento del colon que contiene el tumor (colectomía o hemicolectomía), así como los ganglios linfáticos regionales. En cuanto a la longitud del intestino normalmente es preferible obtener un margen de resección de 5-10 cm en los extremos distal y proximal (11). Actualmente en algunos centros se realiza la cirugía de forma laparoscópica lo que permite menor morbilidad asociada.

2.9.1.2. CIRUGÍA EN CÁNCER DE RECTO

La cirugía en el cáncer de recto es más compleja debido a la cercanía con órganos pélvicos así como raíces nerviosas que se encuentran en la cavidad pélvica. En las últimas décadas la aplicación de la Resección Total de Mesorecto (RTM) a la cirugía tradicional ha reducido el riesgo de recurrencia local (21). El

principio fundamental del concepto de RTM se basa en la embriología del recto, lo que permite realizar la resección de vasos sanguíneos y ganglio linfático que permiten disminuir el riesgo de recaída locoregional. Adicionalmente se debe alcanzar márgenes libres no solamente distales y proximales (de al menos 2 cm), sino además márgenes circunferenciales. Se debe equilibrar la extensión de la cirugía con la calidad de vida, especialmente en los que tiene que ver con preservación de los esfínteres rectales y posibles lesiones en las estructuras nerviosas que mantienen las funciones sexuales. Las opciones quirúrgicas comprenden resección abdomino perineal y resección ultrabaja de recto.

La evaluación preoperatoria es de crucial importancia, ya que permite una adecuada estadificación del tumor. Su objetivo es encontrar o excluir metástasis y también es posible identificar enfermedad localmente avanzada, por medio de la realización de TAC de Abdomen, Ultrasonografía rectal o Resonancia Nuclear Magnética rectal. Estos dos últimos permiten la adecuada estadificación del tamaño tumoral (T) y de el compromiso ganglionar (N), con importante impacto en la terapéutica una vez se halla realizado la cirugía a fin de definir el tipo de tratamiento adyuvante con quimioterapia. La presencia de metástasis significa un estadio avanzado de la enfermedad y cambia radicalmente la estrategia de tratamiento.

2.9.2. MANEJO CON QUIMIOTERAPIA

2.9.2.1. QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

La quimioterapia Neoadyuvante tiene su papel específicamente en cáncer de Recto y no así en Cáncer de Colon, donde se prefiere llevar al paciente directamente a cirugía. El rol de la terapia neoadyuvante basado en quimioterapia asociado a radioterapia es lograr una disminución de la masa tumoral para así lograr resecciones quirúrgicas menos agresivas que permitan la preservación del esfínter rectal. El régimen usado de forma estándar es el conocido como protocolo Mayo el cual consiste en la combinación de los agentes 5 Fluourouracilo con Acido Folinico, los cuales se administran en la primera y la última semana de la radioterapia, procediéndose posteriormente a cirugía. Esta estrategia a logrado la

reducción de el riesgo de recaída local aproximadamente en un 50% al pasar de una recaída local del 13% sin neoadyuvancia comparado con el 6% con neoadyuvancia , aunque sin demostrarse beneficio en sobrevida global (17).

2.9.2.2. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

El manejo adyuvante (posterior a la cirugía) aumenta las probabilidades de lograr curación de la enfermedad ya que intenta la desaparición de la enfermedad microscópica de las células tumorales antes de que logren un crecimiento suficiente que posteriormente se manifieste como recaída. Se calcula que el efecto del tratamiento adyuvante de forma global en cuanto a supervivencia de un 15-20% [20].

El manejo adyuvante debe ser administrado en los primeros 6 meses posterior a la cirugía. La quimioterapia utiliza fármacos citotóxicos dirigidos contra las células en división. Dentro de los medicamentos quimioterapéuticos con los que se cuentan están 5-fluorouracilo (5-FU), descubierto hace 50 años, el cual se combina con Leucovorin (17). La adición de un tercer medicamento Oxaliplatino (régimen FOLFOX) el cual requiere de la administración de el 5 FU en infusión por 24 o 46 horas demuestra beneficio en sobrevida global a 6 años al pasar de 72.9% con la adición de Oxaliplatino al 68.7% solo con 5 FU Leucovorin. (HR = 0.80; 95% CI, 0.65 a 0.97; $P = .023$), según el estudio MOSAIC específicamente en estadios III (22). La administración del esquema FOLFOX en el estadio II se encuentra mas discutido ya que su beneficio en sobrevida global no es estadísticamente significativo según este mismo estudio. También se encuentran disponibles régimen orales en base a Capecitabina, la cual reemplaza el uso de 5 FU y leucovorin régimen conocido como XELOX.

Estos agentes se dirigen no solo a las células tumorales sino también a las células normales específicamente las de alta replicación, como son el tracto gastrointestinal, y las hematológicas, por tanto los efectos secundarios se asocian a náusea, vómitos , astenia adinamia, diarrea y trastornos hematológicos como leucopenia, neutropenia y aumento en el riesgo de infecciones. Es uso de otros

agentes como Irinotecam y de agentes biológicos no tiene indicación dentro del contexto del tratamiento adyuvante (17).

2.9.2.3. MANEJO DE ENFERMEDAD METASTASICA

Más del 25% de los pacientes con cáncer colorrectal presentarán enfermedad metastásica al momento del diagnóstico y hasta el 50% de todos los afectados con CCR tendran diseminación hepática en algún momento 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.

En la última década con la implementación de protocolos quimioterapéuticos que combinan 5-fluorouracilo, leucovorin e irinotecán u oxaliplatino asociado a un fármaco dirigido con actividad biológica, o terapia "target", se ha logrado extender la supervivencia global y libre de progresión. El primer agente de esta clase que demostró beneficios clínicos fue el Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento del endotelio vascular. El segundo agente aprobado para el tratamiento del cáncer colorrectal fue el cetuximab, un anticuerpo monoclonal contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR o ErbB1). Este descubrimiento cambio la historia natural de una enfermedad avanzada, permitiendo que algunos pacientes sean candidatos a manejo quirúrgico de las metástasis y en algunos casos permitir un tratamiento curativo (17).

3. IDENTIFICACIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

El Carcinoma Colorectal (CCR) ocupa el tercer puesto en las estadísticas mundiales en las neoplasias del hombre y el segundo en las mujeres, con más de 1,2 millones de nuevos casos y 608,700 muertes en el año 2008 (1). La Sociedad Americana de Cáncer estima que el número de casos de en Estados

Unidos para el año 2011 es de 101,700 casos nuevos de cáncer colon y 39,510 de localización en recto (2).

A pesar de que las tasas de mortalidad por CCR en algunos países como Estados Unidos han disminuido progresivamente desde mediados de 1980, por la detección temprana de lesiones muy localizadas y nuevos tratamientos particularmente en la terapia adyuvante, esta neoplasia sigue ocupando el tercer puesto en muerte por cáncer esperándose para el 2011 49.380 muertes por esta causa (4). En contraste con estos datos, la mortalidad continúa aumentando en muchos países en vía de desarrollo especialmente en Europa del Este, Centro y Suramérica (3).

En Colombia contamos con algunos datos sobre mortalidad asociada a CCR. Según el Atlas de Mortalidad por Cáncer en Colombia publicado en el año 2010 reportan una tasa de mortalidad ajustada por edad (TAE) de 5.0 en hombres y 5.3 en mujeres (5). Según el reporte de mortalidad de neoplasias del aparato digestivo (6) se estima para el años 1995 una mortalidad de 2,52/100.000 personas por esta causa, ocupando el séptimo lugar de muerte por cáncer. Contamos también con los datos del boletín epidemiológico de Bogotá, donde se estimó 5,5/100.000 muertes anuales en mujeres correspondiendo al cuarto puesto y 5,9/1000.000 muertes en hombres ocupando el quinto puesto de muertes por cáncer en la ciudad (7).

En el Hospital Militar Central según las estadísticas del año 2010 se estima que esta patología es la segunda en frecuencia después del Cáncer de Mama, sin embargo, los datos de mortalidad y factores pronósticos en la población aun no se han determinado. Por este motivo, se considera realizar un estudio de investigación en pacientes del Hospital Militar Central de Bogotá con diagnóstico de CCR entre los años de 1998 al 2008 para establecer la sobrevida a 3 y 5 años además de realizar una descripción de los factores pronósticos asociados.

La realización del presente estudio se considera factible puesto que contamos con un número importante de pacientes atendidos en nuestro servicio por esta patología, el costo implícito del estudio no es muy alto y el impacto en cuanto a generación de conocimiento e información sobre nuestros pacientes es muy importante, ya que nos permitirá conocer datos de sobrevida, así como variables biológicas propias de nuestra población y correlacionarlas estos datos con los descritos en la literatura.

4. JUSTIFICACIÓN

El CCR sigue siendo una grave problemática de salud pública a nivel mundial, con un alto costo para los sistemas de salud. La tendencia a un diagnóstico precoz y un tratamiento temprano basado en las características biológicas de la enfermedad han permitido que países industrializados logran una disminución gradual en las tasas de mortalidad las últimas décadas (1). Contrariamente países en vía de desarrollo muestran un aumento en la mortalidad a través del tiempo. En Colombia se ha observado un incremento de la misma del 3,7% y 4,3% entre

1981-1983 al 5,1% y 5,8% entre 1991-1994, en hombres y mujeres respectivamente. De esta forma se considera fundamental conocer la mortalidad en nuestra población, con el fin de correlacionarla con los datos a nivel mundial y local.

Hasta el momento no existen en nuestro país estudios que describan los factores pronóstico relacionados con la sobrevida de los pacientes con CCR. La identificación de dichos factores pronósticos en nuestra población debe favorecer entre otras cosas, la generación de guías y protocolos de diagnóstico que incluyan dichos factores pronósticos como parte fundamental del abordaje inicial y el planeamiento del tratamiento de acuerdo a las características biológicas de cada paciente, lo cual probablemente tendrá impacto en los desenlaces clínicos, especialmente en sobrevida global.

Por lo tanto, se trata de un estudio novedoso en Colombia, el cual permitirá describir el comportamiento clínico de esta patología y la presencia de factores pronósticos previamente descritos y que esperamos redundare en un manejo mas integral del paciente con CCR, buscando impactar positivamente en la mortalidad de nuestra población.

5. OBJETIVOS E HIPOTESIS

5.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar la sobrevida global en los pacientes con Cáncer Colorectal atendidos entre los años 1998 a 2008.

5.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir la presencia de los factores de riesgo de mal pronóstico en nuestra población
- Evaluar sobrevida global según estadio clínico a la presentación de la enfermedad
- Determinar las características demográficas de la población con Cancer Colorectal
- Describir las características histopatológicas, así como las variables de estadificación en la población
- Determinar la frecuencia de perforación y obstrucción intestinal al momento del diagnóstico y su relación con el pronóstico de la enfermedad
- Describir y evaluar el tipo de tratamiento quirúrgico así como los diferentes tipos de quimioterapia administrada incluyendo agentes convencionales y terapia biológica

5.3. HIPOTESIS

Los pacientes con Carcinoma Colorectal atendidos en el Hospital Militar Central tienen una sobrevida similar a la descrita en la literatura.

Hipótesis nula: Los pacientes con Carcinoma Colorectal atendidos en el Hospital Militar Central tienen una sobrevida diferente a la descrita en la literatura.

6. METODOLOGÍA

6.1. CLASIFICACION DEL DISEÑO DEL ESTUDIO

6.1.1. DEFINICIÓN DE CASO

Pacientes con Cáncer Colorectal estadios I a IV atendidos en el Hospital Militar Central entre los años 1998 a 2008. Los criterios de inclusión y exclusión están en el numeral de población.

6.1.2. DESENLACE DE INTERÉS

Mortalidad y supervivencia a 3 y 5 años

6.1.3. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Estudio de análisis de sobrevida basado en una cohorte retrospectiva de pacientes con carcinoma colorectal, el cual nos permite establecer el desenlace primario que es sobrevida global a 3 y 5 años basándonos en datos obtenidos de las historias clínicas de el servicio de Hematooncología. El esquema con el que se llevo a cabo el estudio es el siguiente:

Pacientes Con Dx
de Cáncer de Colon
atendidos en Hospital
Militar entre 1998-2008

6.2. LUGAR DEL ESTUDIO

Hospital Militar Central, Bogotá Colombia

6.3. POBLACIÓN

6.3.1 POBLACIÓN BLANCO

Pacientes mayores de 18 años con cáncer de colon y recto estadio I a IV

6.3.2. POBLACIÓN ACCESIBLE

Pacientes con Cáncer de colon y recto estadio I al IV atendidos en el Hospital Militar Central de Bogotá durante los años de 1998 al 2008

6.3.3. POBLACIÓN ELEGIBLE

Pacientes con cáncer de colon y recto que cumplan los criterios de inclusión y exclusión enunciados a continuación

6.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN - CASOS

Pacientes mayores de 18 años

Pacientes con diagnóstico Histopatológico de Cáncer de colon o recto estadios I al IV entre los años de 1998 al 2008

Pacientes manejados en el servicio de Hematología y Oncología del Hospital Militar Central de Bogotá

6.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN – CASOS

Datos incompletos en la historia clínica

Pacientes con otra neoplasia diferente a cáncer de colon o recto

Pacientes con diagnóstico de cáncer de colon o recto en la autopsia

Pacientes con patologías que disminuyeran su expectativa de vida a menos de 5 años.

6.6. DEFINICIÓN DE VARIABLES

Nombre de la Variable	Definición Operativa	Relación	Naturaleza y Nivel de Medición	Nivel Operativo
Edad	Número de años cumplidos registrado en la HC al inicio de estudio	Independiente	Cuantitativa Continua	Número entero
Sexo	Característica fenotípica que caracteriza a hombre y mujer	Independiente	Cualitativa Nominal	1.Masculino 2.Femenino
Fecha del diagnóstico	Mes y año en el que se confirmó el diagnóstico por histología	Independiente	Cuantitativa Continua	Mes/ año
Perforación al diagnóstico	Reporte en la historia clínica de peritonitis, ruptura de colon o recto al momento del diagnóstico	Independiente	Cualitativa Nominal	1.Presente 2.Ausente
Obstrucción al diagnóstico	Reporte en la historia clínica de obstrucción intestinal al momento de diagnóstico	Independiente	Cualitativa Nominal	1.Presente 2.Ausente
<i>Escala Eastern Cooperative Oncology Group</i>	Escala de estado Funcional medido por ECOG.	Independiente	Cualitativa ordinal	0,1, 2, 3, 4 y 5
Índice Karnofsky	Escala para medir la capacidad de los	Independiente	Cualitativa ordinal	0,10,20,30, 40,50,

	pacientes con cáncer de realizar tareas rutinarias.			60,70,80, 90 y 100%
LOCALIZACION	Reporte en la historia clínica de la lesión primaria en colon o recto	Independiente	Cualitativa Nominal	1.Colon 2.Recto
T	Reporte del tamaño tumoral	Independiente	Cuantitativa continua	Centímetros
N	Reporte en la historia clínica de la cantidad de ganglios linfáticos comprometidos	Independiente	Cuantitativa discreta	Número de ganglios comprometidos
M	Reporte en la historia clínica de metástasis	Independiente	Cualitativa nominal	0: Ausente 1: Presente
ESTADIO	Reporte en la historia clínica del estadio clínico por clasificación TNM	Independiente	Cualitativa ordinal	1.I 2.IIA 3.IIB 4.IIIA 5.IIIB 6.IIIC 7.IV
Invasión Linfovascular	Reporte en la historia clínica de invasión linfovascular	Independiente	Cualitativa nominal	1.Presente 2.Ausente 3.Desconocida
Invasión Perineural	Reporte en la historia clínica de invasión perineural	Independiente	Cualitativa nominal	1.Presente 2.Ausente 3.Desconocida
Tipo histológico	Reporte en la historia clínica del tipo histológico	Independiente	Cualitativa nominal	1.Adenocarcinoma 2. Mucinoso 3.Anillo de sello
Grado Histológico	Reporte en la historia clínica del grado histológico	Independiente	Cualitativa nominal	1.Bien diferenciado 2. Moderada

				mente diferenciado 3. Pobremente diferenciado
Ki67	Reporte en historia clínica de índice de proliferación medido por técnica de inmunohistoquímica Ki67	Independiente	Cuantitativa continua	Porcentaje medido de Ki67
Mutación de K-ras	Reporte en la historia clínica de mutación de K-ras	Independiente	Cualitativa nominal	1. Mutado 2. No mutado 3. Desconocido
TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA				
Observación	Reporte en la historia clínica de observación en primera línea	Independiente	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Cirugía	Reporte en la historia clínica de cirugía en primera línea	Independiente	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Tipo de cirugía	Reporte en la historia clínica del tipo cirugía en primera línea.	Independiente	Cualitativa ordinal	1. R0 2. R1 3. R2 4. Desconocida
Neoadyuvancia	Reporte en la historia clínica de neoadyuvancia en primera línea	Independiente	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Tipo de neoadyuvancia	Reporte en la historia clínica del tipo neoadyuvancia en primera línea	Independiente	Cualitativa nominal	1. Quimioterapia 2. Radioterapia 3. Ambas 4. Ninguna

Protocolo de quimioterapia	Reporte en la historia clínica del tipo de protocolo de quimioterapia neoadyuvante que recibió el paciente en primera línea	Independiente	Cualitativa nominal	1.Esquema 5FU+levamisol 2. Esquema Mayo 3. Esquema FOLFOX 4. Otro
Tipo de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante	Reporte en la historia clínica de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante	Dependiente	Cualitativa nominal	1.Respuesta completa 2.Respuesta parcial 3.Enfermedad estable 4.Progresión 5. Desconocida 6. No aplica
Tiempo entre la quimioterapia neoadyuvante y la cirugía en meses	Reporte en la historia clínica del tiempo entre la neoadyuvancia y cirugía	Independiente	Cuantitativa continua	Número de meses
Quimioterapia adyuvante	Reporte en la historia clínica de la adyuvancia	Independiente	Cualitativa nominal	1.Sí 2.No
Protocolo de quimioterapia	Reporte en la historia clínica del protocolo de quimioterapia	Independiente	Cualitativa nominal	1.Esquema 5FU+levamisol 2. Esquema Mayo 3. Esquema FOLFOX 4. Otro
Tiempo entre la cirugía y la adyuvancia en meses	Reporte en la historia clínica del tiempo en meses entre la adyuvancia y la cirugía	Dependiente	Cuantitativa continua	Número de meses
Tipo de	Reporte en la	Dependiente	Cualitativa	1.Respuesta

respuesta a la quimioterapia adyuvante	historia clínica de la respuesta con el tratamiento		a nominal	a completa 2. Respuesta parcial 3. Enfermedad estable 4. Progresión 5. Desconocida 6. No aplica
Progresión a la primera línea	Reporte en la historia clínica de progresión local o sistémica	Dependiente	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Tiempo a la progresión en meses posterior al completar la primera línea	Reporte en la historia clínica del tiempo en meses entre la primera línea y progresión	Dependiente	Cuantitativa continua	Número de meses
Tipo de progresión	Reporte en la historia clínica del tipo de progresión	Dependiente	Cualitativa nominal	1. Local 2. Sistémica 3. Bioquímica 4. Local y bioquímica 5. Sistémica y bioquímica 6. Desconocida
Localización de la progresión sistémica	Reporte en la historia clínica de la localización de progresión sistémica	Dependiente	Cualitativa nominal	1. Hepática 2. Pulmonar 3. Peritoneo 4. Oseo 5. Sistema nervioso central 6. Múltiples 7. Otros
Tolerancia a la quimioterapia	Reporte en la historia clínica de tolerancia del tratamiento	Dependiente	Cualitativa nominal	1. Si 2. No

SEGUNDA LÍNEA				
Cirugía	Reporte en la historia clínica de cirugía en segunda línea	Dependiente	Cualitativa nominal	1.Si 2.No
Tipo de cirugía	Reporte en la historia clínica del tipo de cirugía	Dependiente	Cualitativa nominal	1.Local 2.Sistémica (metastese ctomía)
Tipo de resección	Reporte en la historia clínica del tipo de resección	Dependiente	Cualitativa nominal	1.Completa 2. Parcial 3. No resección 4.Desconocido
Quimioterapia de segunda línea	Reporte en la historia clínica de mono o poliquimioterapia	Dependiente	Cualitativa nominal	1.Si 2.No
Protocolo	Reporte en historia Clínica del protocolo de quimioterapia de segunda línea	Dependiente	Cualitativa nominal	1. Esquema Mayo 2.Esquema FOLFOX 3. Esquema FOLFIRI 4. Otro
Uso de Biológico	Reporte en la historia clínica de uso de medicamentos biológicos	Dependiente	Cualitativa nominal	1.Si 2. No
Tipo de Biológico	Reporte en la historia clínica de medicamento biológico	Dependiente	Cualitativa nominal	1.Bevacizumab 2.Cetuximab 3. No aplica
Tipo de respuesta a la segunda línea	Reporte en la historia clínica de la respuesta a la segunda línea	Dependiente	Cualitativa nominal	1.Respuesta completa 2. Respuesta parcial 3.

				Respuesta estable 4. Progresión 5.Desconocida
Tiempo a la progresión	Reporte en la historia clínica del tiempo a la progresión en meses	Dependiente	Cuantitativa continua	Número de meses
Tolerancia a la segunda línea	Reporte en la historia clínica de tolerancia a la segunda línea	Dependiente	Cualitativa nominal	1.Si 2.No
TERCERA LÍNEA				
Cirugía	Reporte en la historia clínica de cirugía tercera línea	Dependiente	Cualitativa nominal	1.Si 2. No
Quimioterapia	Reporte en la historia de quimioterapia en tercera línea	Dependiente	Cualitativa nominal	1.Si 2. No
Protocolo	Reporte en historia Clínica del protocolo de quimioterapia de tercera línea	Dependiente	Cualitativa nominal	1. Esquema Mayo 2.Esquema FOLFOX 3. Esquema FOLFIRI 4.XELOX 5.XELERI 6. Otro
Biológico	Reporte en la historia clínica de uso de biológico en tercera línea	Dependiente	Cualitativa nominal	1.Si 2.No
Tipo de respuesta	Reporte en la historia clínica de la respuesta a la segunda línea	Dependiente	Cualitativa nominal	1.Respuesta completa 2. Respuesta parcial 3.

				Respuesta estable 4. Progresión 5.Desconocida
Tiempo a la progresión	Reporte en la historia clínica del tiempo a la progresión en meses	Dependiente	Cuantitativa continua	Número de meses
Tolerancia a la quimioterapia	Reporte en la historia clínica de tolerancia del tratamiento	Dependiente	Cualitativa nominal	1.Si 2.No
CUARTA LÍNEA				
Cirugía	Reporte en la historia clínica de cirugía tercera línea	Dependiente	Cualitativa nominal	1.Si 2. No
Quimioterapia	Reporte en la historia de quimioterapia en tercera línea	Dependiente	Cualitativa nominal	1.Si 2. No
Biológico	Reporte en la historia clínica de uso de biológico en tercera línea	Dependiente	Cualitativa nominal	1.Si 2.No
MORTALIDAD				
Tiempo desde el diagnóstico en meses	Reporte en la historia clínica del tiempo desde el diagnóstico hasta el fallecimiento en meses	Dependiente	Cuantitativa continua	Numero de meses
La muerte fue secundaria a neoplasia	Reporte en la historia clínica si la muerte fue secundaria a neoplasia	Dependiente	Cualitativa nominal	1.Si 2.No 3.Desconocido
Vivo al tercer año	Reporte en la historia clínico si el paciente se encuentra vivo al tecer año	Dependiente	Cualitativa nominal	1.Si 2.No 3.Desconocido

Vivo al quinto año	Reporte en la historia clínica si el paciente se encuentra vivo al quinto año	Dependiente	Cualitativa nominal	1.Si 2.No 3.Desconocido
Fecha del último control	Reporte en la historia clínica de la fecha del último control	Dependiente		Mes y año

6.7. ESTRATEGIAS PARA SUPRIMIR LAS AMENAZAS A LA VALIDEZ DE LOS RESULTADOS, VARIABLES DE CONFUSIÓN (EN LA SELECCIÓN Y ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS, PÉRDIDA DE CASOS, CONTROL DE INSTRUMENTOS, DE LOS OBSERVADORES, ETC.)

6.7.2. SESGO SELECCIÓN:

- Pérdidas de pacientes durante el seguimiento: para ello dentro de los datos del instrumento de recolección se tomaron datos como teléfono y se utilizo la historia antigua y la de oncología para obtener la mayor cantidad de

datos de los pacientes. Igualmente esta es la estrategia para evitar los sesgos de falta de datos.

- No ocurre sesgo de autoselección dado que se tomaron todos los pacientes registrados en el servicio de Oncología

6.7.3. SESGO DE INFORMACIÓN:

- Se estableció un único sistema de recolección para evitar datos incompletos o imprecisamente registrados
- Se verificó que los pacientes que se incluyeron presentaran diagnóstico histológico de cáncer de colon o recto en caso de no presentarlo se excluyeron
- Se realizó un análisis de los pacientes en subgrupos homogéneos cada uno por separado para poder obtener mayor información
- Se utilizaron fuentes múltiples de datos en cuanto a la exposición permitiendo que se corroboren unas con otras

6.7.4. VARIABLES DE CONFUSIÓN

Dado que muchos pacientes tienen múltiples comorbilidades la mortalidad podría afectarse más por estas últimas que por la neoplasia pero para ello se dejó en el instrumento de recolección un ítem que describe mortalidad sólo por neoplasia y se excluyeron pacientes con patologías que disminuyeran su expectativa de vida a menos de 5 años.

6.8. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se llevo a cabo de la siguiente forma:

1. Se tomaron los pacientes con diagnóstico de Cáncer de colon o recto a través de la base de datos del servicio de oncología del Hospital Militar central de Bogotá y se tomaran los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión.

7. PLAN DE ANALISIS

7.1. INSTRUMENTOS

Se desarrolló un instrumento de recolección de datos basado en Excel con las variables de estudio (Ver Anexo), organizándose en subgrupos sociodemográficos, histopatológicos, relacionados con el tratamiento y el seguimiento en que se incluyen variables para evaluar mortalidad como paciente vivo a 3 años o a 5 años y fecha de ultimo control. Dentro del cuestionario se incluyen la escala de ECOG, diseñada por el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) y validada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la

busca evaluar la calidad de vida del paciente a través de la medición de la autonomía del individuo para desarrollar las actividades de la vida diaria. Se evalúa también el TNM, el cual es el sistema de estadificación de tumores sólidos, que evalúa el tamaño y extensión del tumor primario, su compromiso ganglionar y la presencia de metástasis para clasificar el estado inicial y la progresión del cáncer.

Se tomaron los datos de los registros de las historias clínicas de los pacientes verificando su veracidad y secuencialidad. Se tomaron pacientes con diagnóstico de CCR atendidos entre los años 1998 al 2008.

7.2. PROCESAMIENTO DE DATOS

Análisis de datos con programa estadístico STATA . Las variables cuantitativas se analizarán con media, moda, mediana y desviación estándar. Se realizará un cálculo global de la supervivencia de los pacientes, así como la probabilidad de morir a 3 y 5 años respectivamente. El análisis de supervivencia se realizará con tabla actuarial de supervivencia y posteriormente se realizarán gráficos basados en estas tablas ajustando por estadio clínico. Las variables cualitativas se analizarán por medio de proporciones y las cuantitativas por medias y medianas.

7.3. ESTRATEGIA DE COMUNICACIÓN

El presente estudio pretende lograr un impacto Institucional, regional, nacional e Internacional, por lo cual será socializado en las más importantes reuniones científicas de la Sociedad Colombiana de Oncología y se busca una participación al menos en presentación en modalidad de poster en la Sociedad Americana de Oncología.

Cada cuestionario tendrá un número consecutivo lo que asegurará la confidencialidad de los datos.

7.4 RESULTADOS/PRODUCTOS ESPERADOS Y POTENCIALES

BENEFICIARIOS:

Los resultados del presente estudio se clasifican dentro de la categoría:

- **CONDUCTENTES AL FORTALECIMIENTO DE LA CAPACIDAD CIENTÍFICA DEL HOSPITAL MILITAR CENTRAL:**

Consideramos que los resultados del presente estudio ayudaran a obtener datos de la población de nuestro servicio, fortalecerán los conocimientos sobre nuestros pacientes y ayudaran a la realización de guías de manejo y practica clínica, que redundaran en una mejor practica medica y un beneficio directo en atención en calidad de nuestros pacientes.

RESULTADO	INDICADOR	BENEFICIARIO
Mortalidad a 3 y 5 años	Tablas de vida y graficos basados en tablas de vida	Hospital Militar
Factores pronósticos	Descripción	Hospital Militar, generación de guias locales y nacionales.

8. ASPECTOS ÉTICOS

Según el resolución 8430 de 1993 en su artículo 11, el siguiente estudio se clasifica como Investigación sin riesgo ya que se emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales. Los datos obtenidos mediante la revisión de las historias clínicas se utilizan exclusivamente en el presente estudio.

9. ANALISIS DE RESULTADOS

9.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACION

Las características clínicas pacientes del estudio se encuentran descritas en la tabla 1. De los 104 pacientes, se encontró un predominio del sexo masculino con una relación hombre: mujer de 1,4:1. La mediana de edad al diagnóstico fue de 69 años con un intervalo entre 15 a 90 años, el 47% de los pacientes eran mayores de 70 años. Sólo el 5% de los pacientes debutaron con perforación y 21 pacientes presentaron obstrucción intestinal al diagnóstico.

El 91% de los pacientes tenían un estado funcional medido por ECOG menor o igual a 2. Hay un predominio de cáncer localizado en recto correspondiendo al 52% de los pacientes de la población.

Los estadios II y III son los más frecuentes al diagnóstico, sin embargo, un tercio de los pacientes debutan con enfermedad metastásica.

El tipo histológico más importante es el adenocarcinoma y sólo el 6 pacientes presentaron el tipo mucinoso. La mitad de los pacientes no tenían invasión linfovascular al momento del diagnóstico y 80% eran moderadamente diferenciados.

Tabla 1. Características de la población (N=104)

Característica	Nº de pacientes	%
Edad en años		
Mediana		69
Rango		(15-90)
>70	49	47
Sexo		
Hombre	62	60
Mujer	42	40
ECOG		
0	44	42
1	45	43
2	6	6
3	1	1
4	1	1
5	0	0
Desconocido	7	7
Localización		
Colon	50	48

			8
Recto		54	5
			2
Estadío			
	I	9	9
	II	30	2
			9
	III	37	3
			5
	IV	27	2
			6
	Desconocido	1	1
Tipo histológico			
	Adenocarcinoma	97	9
			3
	Componente mucinoso	6	6
	Desconocido	1	1
Invasión linfovascular			
	Presente	25	2
			4
	Ausente	49	4
			7
	Desconocido	30	2
			9
Grado histológico			
	Bien diferenciado	9	9
	Moderadamente diferenciado	80	7
			7
	Mal diferenciado	15	1
			4
Perforación Intestinal al diagnóstico			
	Presente	5	5
	Ausente	99	9
			5
Obstrucción Intestinal al diagnóstico			
	Presente	21	2
			0
	Ausente	83	8
			0

Se realizó el análisis de los resultados según tipo de tratamiento y respuesta al mismo, los cuales se relacionan en la tabla 2.

Tabla 2. Tratamiento (N=104)

Característica	Nº de	%
-----------------------	--------------	----------

pacientes		
Tipo de tratamiento:		
-Observación	10	10
-Recibió algún tipo de tratamiento	92	89
-ND	2	1
Cirugía		
Si	82	80
No	20	19
ND	2	1
Tipo de Resección		
-R0	39	47
-R1	16	20
-R2	27	33
Neoadyuvancia		
Si	46	44
No	56	54
ND	2	2
Tipo de Neoadyuvancia		
-Quimioterapia Sola	3	6
-Radioterapia sola	2	4
-Quimioterapia/Radioterapia	41	90
Tipo de protocolo de quimioterapia		
-Mayo	20	45
-Mayo/RT	21	48
-Folfox+Bevacizumab	1	2
-Folfox	2	5
Respuesta a la Neoadyuvancia		
-Respuesta Completa (RC)	8	18
-Respuesta parcial (RP)	19	41
-Enfermedad Estable (EE)	8	18
-Progresión (P)	7	15
-No evaluada (NE)	4	8
Tiempo transcurrido entre la neoadyuvancia y la cirugía		
Evaluado	31	67
No evaluado	15	33
Mediana: 2 meses (Rango: 0,5 – 3 meses)		
Quimioterapia adyuvante		
-Si	71	68
-No	33	32

Quimioterapia adyuvante		
-Neoadyuvancia+Cirugía+Adyuvanci	26	37
a:		
-Cirugía+Adyuvancia:	45	63

Tipo de protocolo de quimioterapia		
-Mayo	26	37
-Folfox	39	55
-Capecitabine + oxaliplatino	2	3
-5Fu + levimazol	1	1
-Capecitabine	1	1
-Capecitabine + Irinotecan	2	3
Respuesta a la Quimioterapia adyuvante		
-Respuesta Completa (RC)	46	65
-Respuesta parcial (RP)	2	3
-Enfermedad Estable (EE)	14	20
-Progresión (P)	5	7
-No evaluada (NE)	4	5
Progresión		
-Si	34	33
-No	60	58
-No determinada	10	9

Pacientes que progresaron durante el tratamiento de primera

línea:		
-Si	15	44
-No	19	56
Tiempo a la progresión		
-Mediana: 12 meses (rango: 1 – 60 meses)		
Tipo de progresión:		
-Local	9	26
-Sistémica	19	56
-Local y bioquímica	1	3
-Sistémica y bioquímica	0	0
-No registrada	5	15
Tipo de progresión sistémica (n:19)		
-Hepática	6	32
-Pulmonar	1	5
-Peritoneal	2	11
-ósea	7	36
-Múltiple	1	5
-Otros	2	11
Tolerancia a la quimioterapia		
-Si	51	72
-No	11	15
-No determinado	9	13
Quimioterapia de segunda línea		
-Si	26	25
-No		78
75		
Quimioterapia Sola		
	21	81
Cirugía + Quimioterapia		
	5	19
Cirugía Sola		
	0	0
Protocolo de quimioterapia en segunda línea		
-Mayo	1	4
-Folfox	6	23
-Capecitabine	4	15
-Folfox + Bevacizumab	2	8
	-Folfiri	5
		18
	-Folfiri + Bevacizumab	2
		8

-Capecitabine + Irinotecan	2	8
-Oxaliplatino	1	4
-Capecitabine + oxaliplatino	2	8
-Otros	1	4
Uso de quimioterapia biológica en segunda línea		
-Si	4	15
-No	22	85
Bevacizumab	4	100
Cetuximab	0	0
Tolerancia a la quimioterapia de segunda línea:		
-Si	24	92
-No	2	8
Respuesta a la Quimioterapia de segunda línea		
-Respuesta Completa (RC)	8	31
-Respuesta parcial (RP)	2	8
-Enfermedad Estable (EE)	12	46
-Progresión (P)	3	11
-No evaluada (NE)	1	4

Característica	Nº de pacientes	%
Quimioterapia de tercera línea		
-Si	5	4
-No	99	96
Protocolo de Quimioterapia en tercera línea		
-Folfiri	3	60
-Capecitabine	1	20
-Folfiri + cetuximab	1	20
Respuesta a la Quimioterapia de tercera línea:		
-Respuesta Completa (RC)	1	20
-Respuesta parcial (RP)	1	20
-Enfermedad Estable (EE)	2	40
-Progresión (P)	1	20
Quimioterapia de Cuarta línea		

-Si	1	<1
-No	103	99
Gemcitabine	1	100
Respuesta a la Quimioterapia de Cuarta Línea:		
-Enfermedad Estable (EE)	1	100

Como se observa en la tabla No. 2, cerca del 90% de los pacientes del presente estudio recibieron algún tipo de tratamiento, destacándose el manejo quirúrgico como eje central de la terapia. El 80% de los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente con o sin neoadyuvancia previa en algún momento de su tratamiento, ya sea como terapia exclusiva o en asociación con quimioterapia adyuvante.

La quimioterapia neoadyuvante y adyuvante a base de fluoropirimidinas (5-Fluorouracilo y Capecitabine) en combinación con oxaliplatino e irinotecan en protocolos de quimioterapia como “FOLFOX” (5-Fluorouracilo + Leucovorin + Oxaliplatino), “MAYO” (5-Fluorouracilo + Leucovorin) y “FOLFIRI” (5-Fluorouracilo + Leucovorin + Irinotecan) fue la elección en la mayoría de los casos, 93% y 100% respectivamente; obteniendo respuesta (RC + RP + EE) del 88% posterior a la adyuvancia, de los cuales el 63% obtuvieron respuestas completas.

Tras la progresión posterior a la primera línea de quimioterapia; principalmente sistémica (56%), la efectividad de la segunda y en pocos casos tercera línea, es reducida; disminuyendo la posibilidad de respuesta completa en más del 50% de la probabilidad de respuesta de la primera línea.

Cabe destacar en nuestra serie, que el uso de agentes quimioterapéuticos con actividad biológica (bevacizumab y cetuximab), se instauró como combinación en protocolos de segunda y tercera línea en búsqueda de resecabilidad, una vez se dispuso de dichos fármacos en el país, por lo cual, no se puede realizar un análisis de su impacto en la respuesta clínica, morbilidad ni mortalidad.

9.2. ANALISIS DE SOBREVIDA

La mediana de seguimiento en hombres fue de 730 días, (rango intercuartil de 396 a 1400), y en mujeres de 1096 días (rango intercuartil 396 a 2161).

9.2.1. SOBREVIDA DE LA POBLACION GENERAL

La sobrevida global de la población general fue de 89% (p:0.031) para el primer año, del 76% (p: 0.046) para el tercer año y del 67% (p:0.06) para el quinto año.

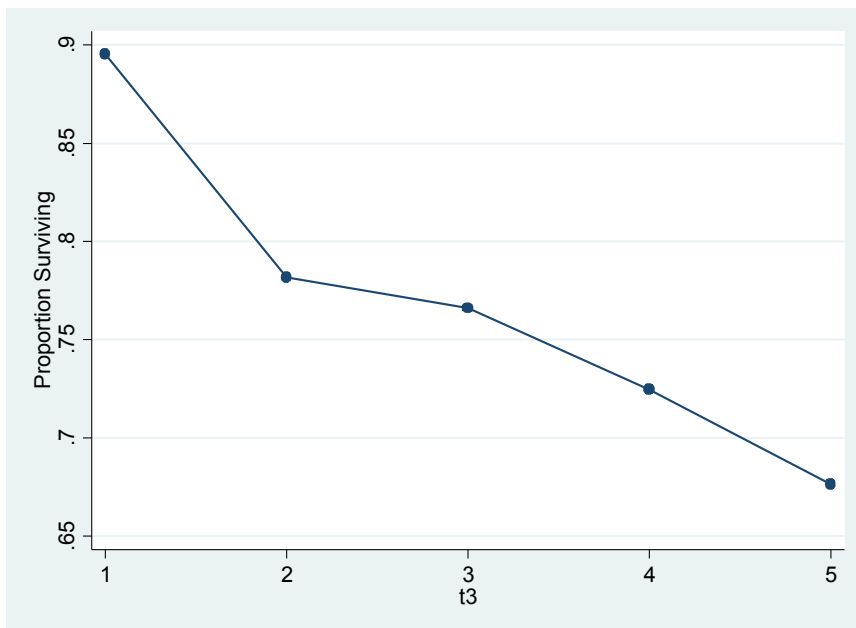


Figura 4. Sobrevida de la población general

9.2.2. ANALISIS DE SOBREVIDA POR SEXO

	SG 3 AÑOS	SG 5 AÑOS
HOMBRE	71	67
MUJER	83	69

La mortalidad según sexo demuestra una sobrevida a 3 y 5 años en hombres del 71 % (p:0.06) y 67% (p:0.07) y en mujeres del 83% (p:0.06) y 69% (p:0.1) .

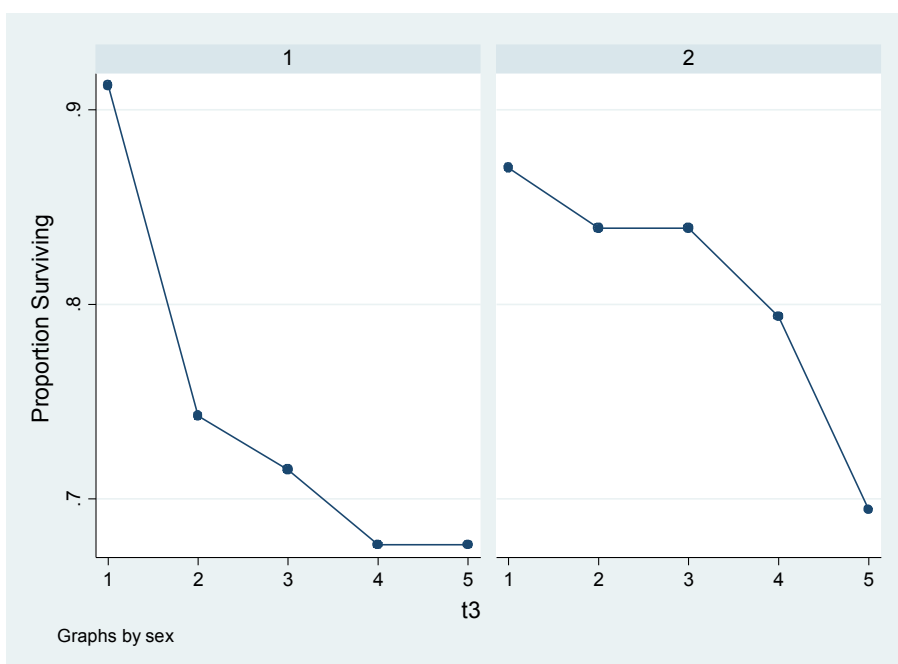


Figura 5. Análisis de sobrevida por sexo

9.2.3. ANALISIS DE SOBREVIDA POR ESTADIO CINICO

Los análisis de los resultados a 3 y 5 años demuestran una sobrevida en el estadio I del 100% a 3 y 5 años respectivamente. En estadio II del 91% y del 77%., en el estadio III 82% y 72% y en el estadio IV la mortalidad fue de 38% tanto a 3 como a 5 años, ya que durante el periodo de seguimiento que comprende entre el tercer al quinto año no se documentaron muertes, pero si 5 perdidas, los cuales por el estadio de su enfermedad tienen una importante probabilidad de haber fallecido en dicho periodo.

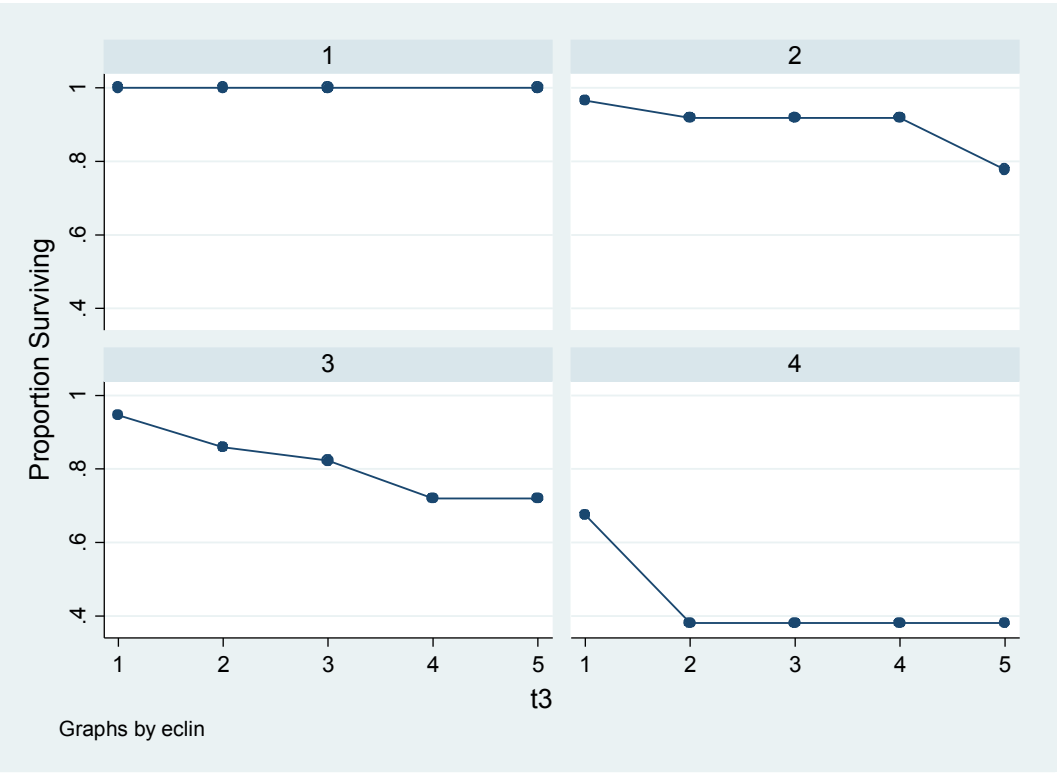


Figura 6. Análisis de sobrevida por estadio.

9.2.4. ANALISIS DE SOBREVIDA POR LOCALIZACION

	SG 3 AÑOS	SG 5 AÑOS
COLON	83	72

La mortalidad según localización demuestra claramente un peor pronóstico para el cáncer de recto con una mortalidad de 69% (p:0.05) y del 64% (p:0.09) a 3 y 5 años mientras que en cáncer de colon fue del 83% (p:0.07) y 72% (p:0.08) para el mismo periodo de tiempo.

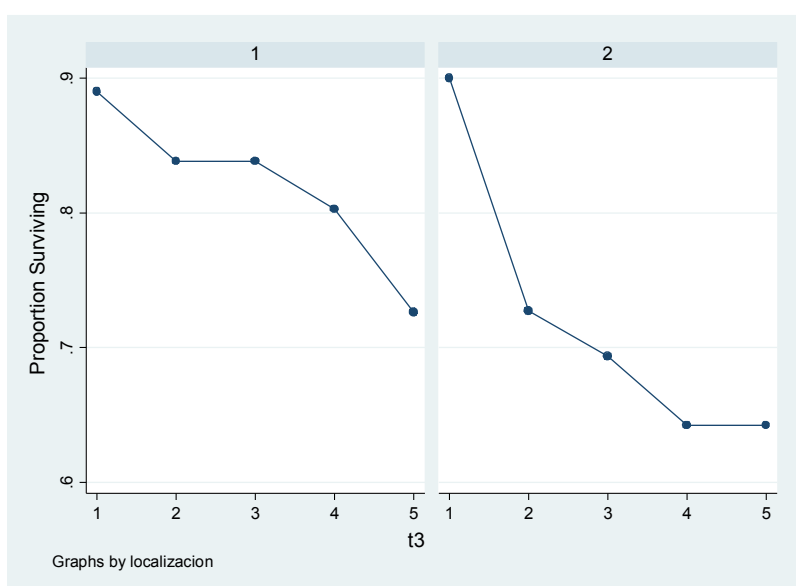


Figura 7. Análisis de sobrevida por localización

9.2.5. ANALISIS DE SOBREVIDA POR GRUPO ETAREO

	SG 3 AÑOS	SG 5 AÑOS
MENORES DE 60 AÑOS	72	66
MAYORES DE 60 AÑOS	79	68

Se hizo análisis de grupo etáreo dividiendo a los pacientes en dos grandes grupos mayores y menores de 60 años. El análisis se los datos demostró que la sobrevida en pacientes mayores y menores de 60 años es similar, con sobrevida

global a 3 y 5 años del 79% (p:0.05) y 68% (p:0.09) en pacientes mayores de 60 años y del 72% (p:0.05) y 66% (p:0.08) en pacientes menores de 60 años.

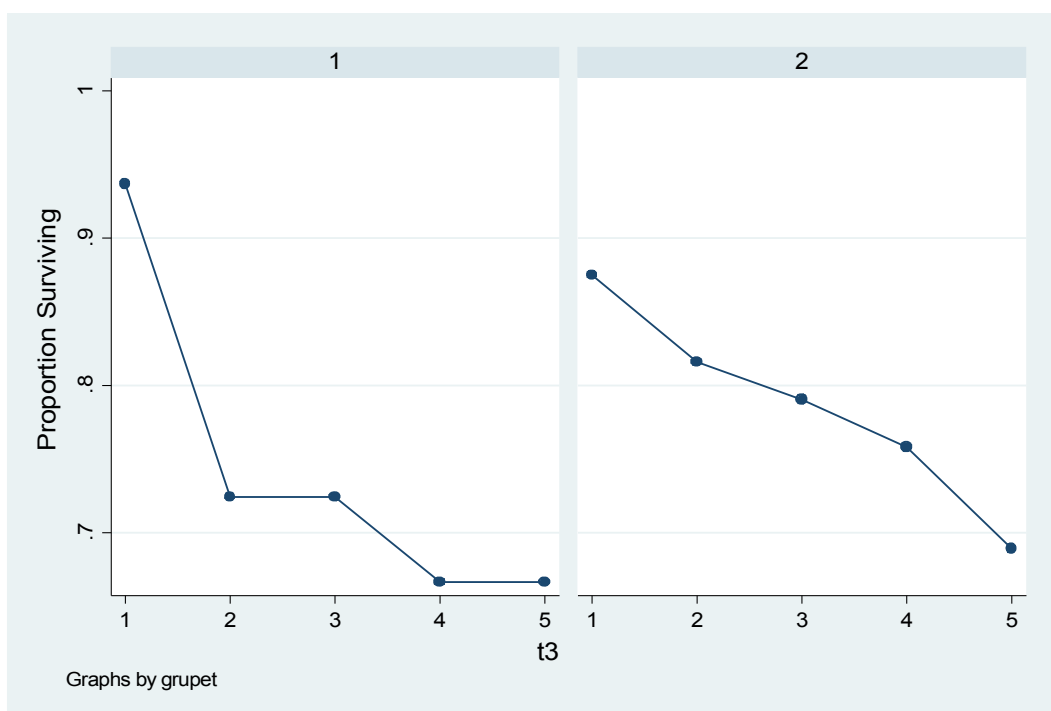


Figura 8. Análisis de sobrevida por grupo etario.

9.2.6. ANALISIS SE SOBREVIDA SEGUN FECHA DE DIAGNOSTICO

Igualmente al análisis de grupo etario se hizo análisis de sobrevida según la fecha de diagnostico dividiendo a la población en dos grandes grupos, diagnostico realizado antes (grupo 1) o después del 2004 (grupo 2), demostrando una mejor

sobrevida en el grupo de pacientes a quien se diagnosticó posterior al 2004. Así la supervivencia global a 3 y 5 años del grupo 1 fue del 67% (p:0.09) y 56% (p:0.1) en comparación con la del grupo 2 que fue del 80% (p: 0.05) y 72% (p:0.08) respectivamente.

	SG A 3 AÑOS	SG A 5 AÑOS
PREVIO 2004	67	56
POSTERIOR 2004	80	72

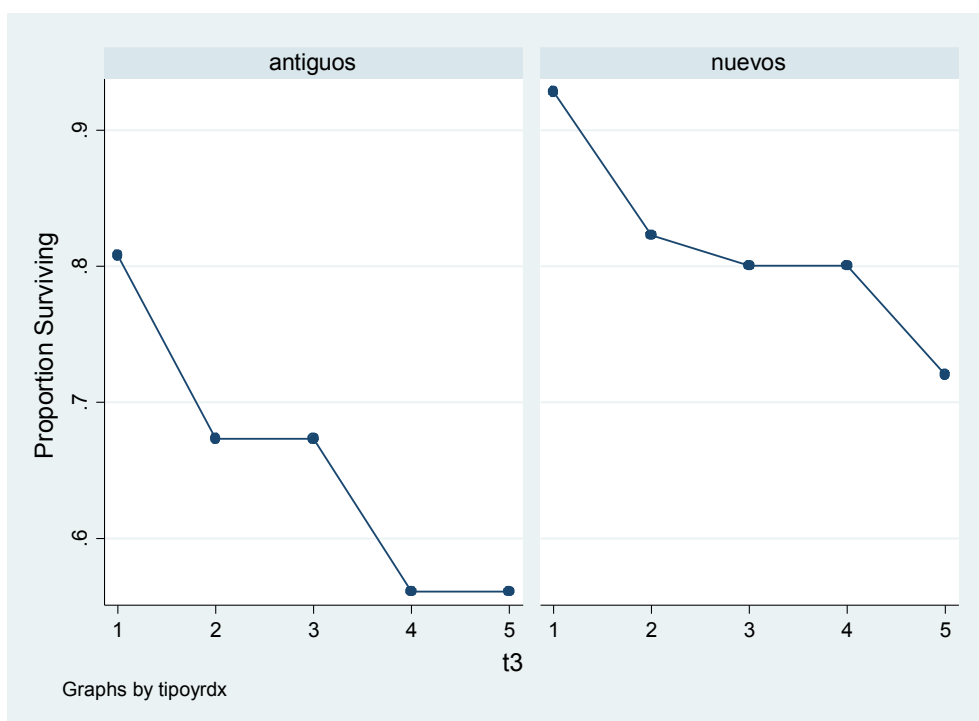


Figura 9. Análisis de supervivencia según fecha de diagnóstico

9.2.7. ANÁLISIS SEGÚN ESTADIO Y SEXO

ESTADIO CLINICO	MASCULINO	FEMENINO	TOTAL
I	4	5	9
II	17	14	31
III	23	15	38
IV	17	7	24

TOTAL	61	41	41
--------------	----	----	----

La proporción de hombres y mujeres no fue diferente en los diferentes estadios (p: 0.492). Fisher's exact: 0.492

9.2.8. ANALISIS SEGUN GRUPO ETAREO Y LOCALIZACION

GRUPO ETARIO	COLON	RECTO
MENOR DE 60 AÑOS	22.4% (11)	40.7% (22)
MAYOR DE 60 AÑOS	77.5% (38)	59.2% (32)

La proporción de pacientes con cáncer de colon fue de 77.5% de pacientes mayores de 60 años y 22.4% en menores de 60 años, mientras que en recto la diferencia fu menor con un 59.2% en mayores de 60 años y del 40.7% en menores de 60 años (p:0.047). Pearson $\chi^2(1) = 3.9475$ Pr = 0.047

10. DISCUSION

El presente estudio fue realizado con la intención de conocer la sobrevida global de los pacientes con Carcinoma de Colon y Recto estadio I al IV en la población de pacientes atendidos en el Hospital Militar Central entre los años 1998 a 2008. Se realizo revisión de las historias clínicas con el fin de obtener los datos requeridos para lograr los objetivos del estudio.

Una vez iniciada la revisión de las historias clínicas se evidencio que en un porcentaje importante de pacientes se hace un abordaje medico inicial por el servicio de Oncología, donde se plantea un plan terapéutico que generalmente se

trata de quimioterapia, pero bien sea algunos pacientes no inician dicho tratamiento o lo reciben de forma incompleta, tanto de estadios tempranos como tardíos, lo que plantea la posibilidad de que haya un número importante de estos pacientes que progresaron de su enfermedad e incluso murieron sin haber obtenido el beneficio de un tratamiento oncológico. Desde el punto de vista del análisis de datos en lo concerniente con sobrevida, esto tiene un impacto importante al subvalorar la verdadera proporción de mortalidad en cada uno de los estadios. Esto se ve reflejado específicamente en los datos de mortalidad de los pacientes con enfermedad estadio IV, donde se evidenció una sobrevida a 5 años del 38%, muy superior a la documentada en la literatura mundial, donde se reportan datos de sobrevida no mayores del 10 al 15% (excepto para pacientes que fueron llevados a metastasectomía donde sí se puede llegar a lograr sobrevidas del 30%) (4). Esto se puede explicar por la pérdida del seguimiento de muchos de estos pacientes, específicamente entre el primero y el segundo año.

En cuanto a la mortalidad en estadios tempranos fue muy similar a reportada en la literatura con un 100% de sobrevida para el estadio I y del 77% en el estadio II (22). Esto nos recalca la importancia del diagnóstico temprano, la adecuada estadificación y el manejo multidisciplinario de la enfermedad, ya que si se logran estos objetivos un importante porcentaje de pacientes están curados de la enfermedad. En cuanto al estadio III, una enfermedad que por definición es localmente avanzada o por lo menos con un importante compromiso ganglionar, aun tiene un porcentaje de sobrevida importante (82% a tres años y 72% a 5 años), en parte debido al avance en las técnicas quirúrgicas, estadificación patológica y quimioterapia adyuvante con las que contamos especialmente en la última década.

Con el fin de intentar evaluar el impacto en sobrevida que han tenido los avances médicos en cuanto a estadificación y tratamiento, se discriminó la mortalidad según la fecha de diagnóstico, realizándose el punto de corte en el año 2004, ya que consideramos que puede haber una diferencia en desenlaces dado que a partir de este año se publica y se inicia el uso de tripleta de medicamentos en el

manejo adyuvante de la enfermedad especialmente en el estadio III (previamente se usaba la dupleta 5 Fluorouracilo Leucovorin al cual se le agrego el agente de quimioterapia Oxaliplatino conformando el protocolo FOLFOX). De forma muy interesante se encontró que si hubo una importante diferencia en mortalidad al pasar del 56% al 72% a 5 años, con una diferencia absoluta en sobrevida del 16%. Estos datos confirman la importancia de la realización de estudios clínicos fase III que aporten nuevos conocimientos y terapias a las patologías oncológicas.

En cuanto a la mortalidad por sexo fue muy similar a 5 años (67% y 69%) aunque llama la atención que en las curvas de sobrevida los pacientes hombres el fallecimiento se presento primeros 2 o 3 años, mientras que la mayor mortalidad en mujeres se fue entre el tercer y quinto año. Consideramos que este hallazgo es posible que guarde relación con que un mayor porcentaje de pacientes hombres tienen diagnostico de cáncer de recto comparativamente con un menor porcentaje en el grupo de mujeres. También creemos que podría estar en relación con la menor mediana de tiempo seguimiento en hombres (730 días comparado con 1096 días en mujeres).

En cuanto a la mortalidad por grupo etario se realizo la división en dos grupos, mayores de 60 y menores de 60 años. Aunque esperábamos que la mortalidad fuera mucho mayor en los pacientes de mayor edad dado las comorbilidades, la menor tolerancia a los agentes de quimioterapia y la mayor proporción de pacientes mayores de 60 años con Cancer de recto (de peor pronostico), la diferencia en sobrevida a 5 años no fue muy diferente (66% en menores de 60 años y 68% en mayores de 60 años), lo cual plantea el interrogante para estudios posteriores basados en esta misma población, sobre la posible razón del por que no hay mayores diferencias en sobrevida con respecto al grupo etario.

En lo relacionado con la localización tumoral, se logro establecer un peor pronostico en pacientes con Cancer de recto, con una diferencia absoluta en sobrevida a 5 años del 8 % (72% en colon y 64% en recto), similar a lo reportado en la literatura (2). Esto probablemente en relación por factores biológicos como

localización anatómica del recto que impide hacer resecciones mas amplias, dificultad en una adecuada estadificación ganglionar con respecto al Cancer de Colon y también debido a que muchos de los estudios en Cancer Rectal han sido extrapolados de los resultados de los estudios obtenidos para Cáncer de Colon, lo que plantea la necesidad de la realización de mayores estudios a gran escala que permitan detectar variables biológicas y de tratamiento que ayuden al mejorar los resultados en sobrevida.

11. CONCLUSIONES

La mortalidad documentada en nuestra población es similar a la descrita en la literatura para los estadios I al III, pero no así en el estadio IV donde encontramos sobrevida muy superior, que consideramos puede ser debido a la perdida en el control de un importante numero de pacientes, especialmente en los dos primeros años de seguimiento para este estadio de la enfermedad. Se plantea asi la necesidad de elaborar estrategias que permitan un seguimiento mas estricto de los pacientes, generando mecanismos de alerta y búsqueda activa de aquellos pacientes que no regresen a consulta de forma voluntaria, ya que pierden el beneficio de una terapia que puede impactar en lograr una mayor sobrevida.

La diferencia en la sobrevida de cada uno de los estadios plantea la importancia a nivel institucional de una adecuada implementación en las estrategias de tamizaje

ya que esto permitiría que un mayor número de pacientes se detecten con enfermedad en estadio más temprano, lo que claramente tiene impacto en la posibilidad de sobrevivir por la enfermedad a largo plazo.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69
3. Center, M. M., Jemal, A., Smith, R. A. and Ward, E. (2009), Worldwide Variations in Colorectal Cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2009 59: 366–378. doi: 10.3322/caac.20038

4. *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program* (www.seer.cancer.gov) *SEER Stat Database: Incidence-SEER 17, Nov 2008 Sub (2000–2006) Bethesda, Md. National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2009, based on the November 2008 submission*
5. Piñeros M, Pardo C, Garay O, Hernández G. Atlas de Mortalidad por Cáncer en Colombia. Instituto Nacional de Cancerología, 2010 – Instituto Geográfico Agustín Codazzi
6. Ángel Arango, L.A.; Giraldo Ríos, A.; Pardo T., C.E., Mortalidad por cánceres del aparato digestivo en Colombia entre 1980 y 1998, Rev Fac Univ Coloma, 2004, 52: 19-37.
7. Espinosa, G.; Alandete, JC., “La mortalidad por cáncer en Santa fe de Bogotá”, Boletín epidemiológico Distrital, 1998, 3: 1-8.
8. Sanabria A, Martínez J, Díaz J, *Cáncer de colon: análisis del costo de enfermedad para los estadios III y IV en Cansercoop IPS. Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm. Vol. 38 (2), 193-214, 2009*
9. *Burnstein M. Dietary factors related to colorectal neoplasms. Surg Clin North Am 73:13, 1993.*
10. *Rustgi AK, Hereditary gastrointestinal polyposis and non polyposis syndrome. N Engl J Med 1994; 331:1694*
11. *De Vita, Principios de Oncología. Capítulo Cancer Colorectal. Octava Edición.*
12. *Guías NCCN 2011. Tamizaje de Cancer Colorectal. Version 2.2011. National Comprehensive Cancer Network* (www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colorectal_screening.pdf)

13. Dinter DJ, Hofheinz RD, Hartel M, Kaehler GFAB, Neff KW, Diehl SJ: Preoperative Staging of Rectal Tumors: Comparison of Endorectal Ultrasound, Hydro-CT, and High-Resolution Endorectal MRI. *Onkologie* 2008;31:230-235
14. Strasberg, S. M. and Dehdashti, F. (2010), Role of FDG-PET staging in selecting the optimum patient for hepatic resection of metastatic colorectal cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 102: 955–959
15. Ho, Y. Simon, K. Siu, P. The Effect of Obstruction and Perforation on Colorectal Cancer Overall Survival. *World Journal of Surgery*. Vol No. 5, 1091-1101,
16. Le Voyer, TE. Sigurdson, S. Hanlon, M, Colon Cancer Survival Is Associated With Increasing Number of Lymph Nodes Analyzed: A Secondary Survey of Intergroup Trial INT-0089. *JCO* Aug 1, 2003:2912-2919
17. *Guías NCCN 2011. Manejo de Cáncer de Colon y Recto . Version 2.2011. National Comprehensive Cancer Network* (www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf)
18. Lim, S. Yu, Ch. Jang, S. Kim, T. Won, M. Prognostic Significance of Lymphovascular Invasion in Sporadic Colorectal Cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*: April 2010 - Volume 53 - Issue 4 - pp 377-384
19. Boland, R. Goel, A. Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *Gastroenterology* Volume 138, Issue 6, May 2010, Pages 2073-2087
20. Sanford, D. Markowitz, M. Molecular Basis of Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2009; 361:2449-2460. December 17, 2009
21. Shirouzu, K. Akagi, Y. Clinical Significance of the Mesorectal Extension of Rectal Cancer: A Japanese Multi-institutional Study. *Annals of Surgery*: April 2011 - Volume 253 - Issue 4 - p 704–710

22. Thierry, A. Corrado, B. Navarro, M. Improved Overall Survival With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin As Adjuvant Treatment in Stage II or III Colon Cancer in the MOSAIC Trial, *JCO* Jul 1, 2009:3109-3116;

12. ANEXOS

12.1. FORMATO RESUMIDO DE INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

--

NOMBRE	
---------------	--

HISTORIA	CLINICA GENERAL	
HISTORIA CLINICA	ONCOLOGIA	
	PROCESA	
	TELEFONO	
	FALLECIO	
	DX	
	NOVEDADES	
EDAD		
SEXO		
FECHA DX		
PERFORACION	AL DX	
OBSTRUCCION	AL DX	
ECOG		
IK		
LOCALIZACION	(COLON-RECTO)	
	PATOLOGIA	
	ESTADO TUMORAL	
	ESTADO NODAL	
TNM	METASTASIS	
	ESTADIO	
	INVASION	
	LINFOVASCULAR	
	INVASION	
	PERINEURAL	
	TIPO HISTOLOGICO	
	GRADO HISTOLOGICO	
	KI67	
VARIABLES PATOLOGICAS	K RAS	
	ACE	
	OBSERVACION	
	CIRUGIA	
	TIPO DE RESECCION	
	TIPO CIRUGIA	
	NEOADYUVANCIA	
TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA	TIPO DE	
	NEOADYUVANCIA	
	PROTOCOLO	

	NEOADYUVANCIA	
	RESPUESTA A LA	
	NEOADYUVANCIA	
	FECHA DE INICIO DE	
	NEOADY	
	FECHA DE	
	FINALIZACION	
	NEAOADY	
	TIEMPO ENTRE LA QT	
	NEOADT Y LA CX	
	QUIMIOTERAPIA	
	ADYUVANTE	
	PROTOCOLO	
	FECHA DE INICIO DE	
	ADY	
	FECHA DE	
	FINALIZACION ADY	
	TIEMPO ENTRE LA	
	CIRUGIA Y LA ADY	
	TIPO DE RTA A	
	ADYUVANCIA	
	PROGRESION	
	DURANTE EL TTO 1	
	LINEA	
	FECHA DE	
	PROGRESION	
	TIEMPO A LA	
	PROGRESION	
	TIPO DE PROGRESION	
	SITIO DE	
	PROGRESION	
	SISTEMICA	
	TOLERANCIA A QT	
TRATAMIENTO	CIRUGIA	

SEGUNDA LINEA		
	TIPO DE CX	
	RESECCION	
	QUIMIOTERAPIA	
	PROTOCOLO	
	BIOLOGICO	
	TIPO DE BIOLOGICO	
	TIPO DE RTA QT	
	TIEMPO A LA	
	PROGRESION	
	TOLERANCIA A QT	
	CIRUGIA	
TRATAMIENTO TERCERA LINEA	QUIMIOTERAPIA	
	PROTOCOLO	
	BIOLOGICO	
	TIPO DE BIOLOGICO	
	TIPO DE RTA A QT	
	TIEMPO A LA	
	PROGRESION	
	TOLERANCIA A QT	
	CIRUGIA	
_:TRATAMIENTO CUARTA LINEA	QUIMIOTERAPIA	
	PROTOCOLO	
	BIOLOGICO	
	TIPO DE BIOLOGICO	
	TIPO DE RTA A QT	
	TIEMPO A LA	
	PROGRESION	
	TOLERANCIA A QT	
	CIRUGIA	
MOR	FECHA DE	
TALIDAD	FALLECIMIENTO	
	TIEMPO DESDE EL	
	DIAGNOSTICO	
	ASOCIADO A LA	
	ENFERMEDAD	
	VIVO A 3 ANOS	

	VIVO A 5 ANOS	
	ULTIMO CONTOL	
	ESTADO	
	ABANDONO TTO	

--