



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN

OBESIDAD COMO FACTOR DE ALTO RIESGO EN CÁNCER DE COLON ETAPA CLÍNICA II

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. FRANCISCO JAVIER CASTRO ALONSO

TUTORES DE TESIS

DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ

PROFESOR ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA DEL INSTITUTO
NACIONAL DE CIENCIA MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

DR. EDUARDO CARRILLO MARAVILLA

PROFESOR ADSCRITO AL SERVICIO DE DIRECCIÓN MÉDICA DEL INSTITUTO
NACIONAL DE CIENCIA MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

MÉXICO, D. F., JULIO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Título de tesis:
**“OBESIDAD COMO FACTOR DE ALTO RIESGO EN CÁNCER DE COLON
 ETAPA CLÍNICA II”**



INCMNSZ
 INSTITUTO NACIONAL
 DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
 DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"
 DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
 México, D.F.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
 Director de enseñanza del INCMNSZ

Dr. Alfonso Gullías Herrero
 Profesor Adscrito al Servicio de Medicina Interna del INCMNSZ
 Profesor titular del curso de Medicina Interna

Dr. Eucario León Rodríguez
 Profesor adscrito al servicio de Oncología Médica del INCMNSZ
 Tutor de tesis

Dr. Eduardo Carrillo Maravilla
 Profesor adscrito al servicio de Dirección Médica del INCMNSZ
 Tutor de tesis

Dr. Francisco Javier Castro Alonso
 Residente de cuarto año de Medicina Interna del INCMNSZ

Índice

| | |
|-----------------------------|----|
| 1. Resumen..... | 4 |
| 2. Marco teórico..... | 5 |
| 3. Justificación..... | 10 |
| 4. Hipótesis..... | 10 |
| 5. Objetivos..... | 10 |
| 6. Pacientes y métodos..... | 11 |
| 7. Resultados..... | 11 |
| 8. Discusión..... | 12 |
| 9. Referencias..... | 13 |

Resumen

Título: Obesidad como factor de alto riesgo en cáncer de colon etapa clínica II

Introducción: El cáncer de colon es un problema de salud pública a nivel nacional y mundial. La quimioterapia adyuvante ha mejorado el pronóstico en cáncer de colon etapa clínica III; pero su uso en etapa clínica II es más controvertido. Existen ciertos factores pronósticos no considerados de alto riesgo, en los que la quimioterapia adyuvante ha logrado mejorar el pronóstico en cáncer de colon etapa clínica II. Por otro lado, la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de colon. Se ha demostrado también que los pacientes obesos tienen peor pronóstico en todas las etapas clínicas de esta enfermedad al compararlos con sus contrapartes no-obesos. No existen estudios en los que se haya intentado demostrar que la obesidad sea un factor de alto riesgo para justificar la administración de quimioterapia adyuvante en cáncer de colon etapa clínica II.

Objetivos: Demostrar que la obesidad es un factor de mal pronóstico independiente a los factores de alto riesgo ya descritos en la literatura

Material y métodos: Se creó una cohorte comparativa retrospectiva. Se incluyeron 89 pacientes con cáncer de colon etapa clínica II, recopilando los factores ya conocidos como de alto riesgo, además de la presencia de obesidad y desnutrición al diagnóstico. Se determinó la supervivencia libre de enfermedad en cada caso. Se analizaron los factores asociados a un peor pronóstico.

Resultados:

Para el análisis univariado, los factores con significancia estadística ($P < 0.05$) fueron invasión linfocelular y desnutrición; otros factores con tendencia a la significancia ($P < 0.1$) fueron T4, invasión perineural y debut con perforación. Se incluyeron todos estos elementos en el análisis multivariado, conservando significancia estadística T4 ($P = 0.045$), invasión linfocelular ($P = 0.039$) y desnutrición ($P = 0.028$).

Conclusiones: La presencia de obesidad no tuvo significancia estadística como factor de alto riesgo; lo anterior puede deberse a la pequeña proporción de pacientes que se presentaron en este rango de índice de masa corporal. Valdría la pena un seguimiento por más tiempo y reclutamiento de un mayor número de pacientes.

Marco teórico:

El cáncer de colon y recto (CC) es la tercer neoplasia maligna más común y la cuarta causa de muerte por cáncer a nivel mundial. De acuerdo a la OMS, en 2012 se estimaron 1'360,602 nuevos casos, correspondiendo al 9.7% del total de pacientes con tumores malignos.¹ En México ese mismo año se documentaron 8,651 casos y 4,694 muertes, con una prevalencia a 5 años de 26 casos por cada 100,000 adultos.¹

A diferencia de otros tumores gastrointestinales, el CC ha presentado un aumento en su frecuencia en las últimas décadas, predominantemente en países en transición económica, como el nuestro^{2,3}. Lo anterior se debe probablemente a cambios en el estilo de vida de la población, que han probado ser factores de riesgo para el desarrollo de esta neoplasia: inactividad física, obesidad, tabaquismo y dieta occidental (consumo excesivo de carnes rojas o procesadas y pobre en frutas y verduras).⁴

El pronóstico de los pacientes con CC depende del estadio en que se les diagnostique. A pesar de los programas de tamizaje, sólo el 40% de los casos se diagnostican en etapa localizada; 36% de los pacientes presentan extensión loco regional y 20% metástasis a distancia al momento del diagnóstico.⁵

La supervivencia a cinco años de los pacientes con CC se puede estimar de acuerdo a la estratificación TNM de la 7ª edición de la American Joint Committee on Cancer (AJCC). Esta clasificación toma en cuenta la extensión directa del tumor (T), invasión a ganglios linfáticos regionales (N) o metástasis a distancia (M); al combinar estos tres factores se generan diferentes etapas con supervivencia a cinco años bien establecidas:⁶

El único tratamiento curativo continúa siendo la colectomía con disección de ganglios linfáticos regionales⁷. El beneficio de la quimioterapia adyuvante varía de acuerdo con la etapa clínica al diagnóstico.⁸ Los pacientes en etapa I presentan un excelente pronóstico y no requieren adyuvancia; por el contrario, aquellos en etapa III presentan una disminución absoluta en mortalidad del 15-20% con la administración de quimioterapia adyuvante a base de 5-fluorouracilo (5-FU)/capecitabina + oxaliplatino, por lo que se recomienda en todos ellos.^{7,9} Los pacientes en etapa II son el subgrupo más controvertido y heterogéneo respecto a tratamiento adyuvante.

Respecto a adyuvancia con 5-FU, el único ensayo clínico aleatorizado que ha demostrado mejoría en sobrevida en CC etapa II es el estudio QUASAR, aunque el beneficio clínico fue muy discreto: aumento absoluto de sobrevida de 3.6%.¹⁰ El resto de los estudios de este tipo no han encontrado mejoría en supervivencia global¹¹⁻¹⁴ o supervivencia libre de enfermedad.^{13,14}

Se han realizado diversos análisis conjuntos y meta análisis acerca de quimioterapia adyuvante con 5-FU con resultados diversos. Los investigadores del grupo IMPACT no encontraron ningún beneficio en adyuvancia en pacientes en etapa Dukes B2 (IIA y IIB de la AJCC) en 5 ensayos clínicos aleatorizados.¹⁵ Un análisis sistemático de 7 estudios aleatorizados de adyuvancia en etapa II y III demostró mejoría con significancia estadística en supervivencia libre de enfermedad, pero no en supervivencia global en etapa II.¹⁶ El análisis conjunto de 5 protocolos del National Surgical Adjuvant and Breast and Bowel Project (NSABP)¹⁷ y un análisis sistemático de 12 ensayos clínicos aleatorizados¹⁸ reportaron mejoría tanto en supervivencia libre de enfermedad como en supervivencia global.

Acerca del beneficio de agregar oxaliplatino a esquemas con 5-FU, en general los resultados no son alentadores. Los autores del estudio MOSAIC únicamente encontraron beneficio en pacientes en etapa III, más

no en II.¹⁹ Un análisis de subgrupo (etapa II entre 70 y 75 años) de la población de ese estudio²⁰ y el ensayo NSABP C-07²¹ arrojaron resultados similares.

Fuera de la población en protocolos, el registro Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) de la población general estadounidense beneficiaria de Medicare²² (mayores de 65 años) no encontró diferencia pronóstica alguna en administrar adyuvancia en CC etapa II.

La razón por la que únicamente se observan tendencias y no cambios estadísticamente significativos es cuestión de debate. Primeramente se ha calculado que un estudio prospectivo que pueda demostrar un beneficio en pacientes con CC etapa II (que poseen una tasa de cura del 80% con cirugía únicamente) requeriría una muestra de al menos 5,000 pacientes.²³ Además, tal vez la supervivencia a cinco años es una medida insuficiente para estimar el pronóstico a largo plazo en pacientes en este estadio.¹⁶ Algunos autores¹⁶ han postulado que este efecto pueda deberse a la presencia de una mayor proporción de tumores con inestabilidad microsatelital alta, que tienden a encontrarse en estadios tempranos y tienen mejor pronóstico,²⁴ aunado a que presentan menor tasa de respuesta a 5-FU (ver más detalles abajo).²⁵

Por todo lo anterior, una de las tareas de los oncólogos ha sido encontrar dentro de los pacientes en etapa II subpoblaciones que sean de alto riesgo; esto es, que tengan mayor probabilidades de presentar recurrencias. Lo anterior con el propósito de brindarles quimioterapia adyuvante y mejorar su pronóstico. En 1999 el American College of Pathologists publicó un consenso en el que se emitieron diversos factores pronósticos para CCR en todas las etapas clasificados de acuerdo a la evidencia clínica; en aquel momento los más relevantes eran invasión local del tumor en pieza quirúrgica (pT del TMN de la AJCC), metástasis a ganglios linfáticos regionales (pN del TNM de la AJCC), invasión linfovascular, tumor residual después de la cirugía (clasificación R de la AJCC) y elevación preoperatoria del antígeno carcinoembrionario (ACE).²⁶

Numerosos estudios han validado estos factores en pacientes en etapa II. Incluso se ha visto que poseer dos o más de dichos factores confiere peor pronóstico que la presencia de únicamente uno de estos.^{27,28} Actualmente los principales grupos de expertos en oncología reconocen diversos factores de alto riesgo, que se muestran en la tabla 1:

Tabla 1. Factores de alto riesgo de acuerdo a diferentes sociedades de oncología médica.

| Factor de alto riesgo | ASCO²⁹ | ESMO⁹ | NCCN⁷ |
|--|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| T4 | + | + | + |
| Muestreo inadecuado de ganglios linfáticos | + (<13) | + (<12) | + (<12) |
| Tumor poco diferenciado | + | + | + |
| Perforación | + | + | + |
| Obstrucción | | + | + |
| Invasión linfovascular | | + | + |
| Invasión perineural | | + | + |
| Bordes quirúrgicos positivos o indeterminados | | + | |
| Elevación preoperatoria de ACE | | | |

La presencia de inestabilidad microsatelital (IMS) es un factor pronóstico que se debe analizar de forma separada. Aproximadamente el 15-20% de los CC esporádicos y la mayoría de los hereditarios no polipósicos

se caracterizan por mutaciones en los genes del sistema reparador de ADN. La expresión clínica de estas mutaciones es la presencia de IMS, que puede detectarse en el tejido neoplásico.³⁰ Un tumor puede catalogarse como IMS-alta, IMS-baja o con estabilidad microsatelital.³¹ Los tumores con IMS-alta son más comunes en etapas clínicas tempranas y tienen una menor tendencia a producir metástasis, por lo que se consideran de mejor pronóstico²⁴. Por otro lado los tumores con IMS-alta presentan menor respuesta a tratamientos a base de fluoropirimidinas^{25,32} Lo anterior tiene obvias implicaciones en la decisión y selección de tratamiento adyuvante, y forma parte de los aspectos a considerar en administración de quimioterapia en CC etapa II de acuerdo a NCCN y ESMO.^{7,9}

Estas organizaciones recomiendan individualizar cada caso, de forma consensada con el paciente, sopesando un beneficio absoluto del 2-5% contra los efectos adversos de la quimioterapia:^{7,9,29} Aunque es bien tolerada, se reportan toxicidades grado 3 ó 4 del 11-25% en esquemas de 5-FU, y del 40% al agregar oxaliplatino (este último produciendo neuropatía que puede no ser reversible en su totalidad).³³

La Organización Mundial de la Salud estimó en 2008 que 1400 millones de adultos padecían sobrepeso u obesidad.³⁴ En México, de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012 el 71.3% de los adultos mexicanos padecen sobrepeso u obesidad.³⁵

Dentro de las múltiples consecuencias de la obesidad se encuentra el aumento en el riesgo de desarrollar tumores malignos, siendo catalogada como la segunda causa de cáncer prevenible (superada únicamente por el tabaquismo)³⁶. Se estima que la obesidad causa aproximadamente el 20% de las muertes por cáncer en mujeres y el 14% en hombres.³⁷ En una cohorte de 5.24 millones de pacientes se demostró que la obesidad es un factor independiente para desarrollo de 17 diferentes tumores malignos, entre ellos el CC.³⁸

El riesgo relativo para desarrollar CC atribuible a obesidad es de 1.24 para hombres y 1.11 para mujeres;³⁹ las razones por las que sucede lo anterior son numerosas: La adiposidad se relaciona con un aumento en la secreción y resistencia a la insulina que, por sus efectos anabólicos y antiapoptóticos, favorece el crecimiento y agresividad tumoral.⁴⁰ El factor de crecimiento relacionado a insulina I (IGF-I) es el mediador de los principales efectos proliferativos de la insulina; la activación de sus receptores produce pérdida de la integridad epitelial y favorece la migración celular.^{37,40} Esta molécula posee efectos linfangiogénicos, mediante la síntesis factor 1-a inducible por hipoxia y factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF); y antiapoptóticos, por la inhibición de p53.^{37,41}

La obesidad es un estado proinflamatorio; existe una secreción elevada de citocinas inflamatorias como IL-6, TNF α y MCP-1, que están involucradas en todas las fases de desarrollo y progresión de CC.^{40,41} La inactividad física, frecuente en obesos, produce disminución en la motilidad gastrointestinal y aumento en la proliferación celular; además que genera aumento en la cantidad de prostaglandinas colónicas, lo que se relaciona con comportamiento tumoral más agresivo.⁴²

Las hormonas secretadas por el tejido adiposo (adipocinas) también juegan un papel importante: Los niveles de leptina se encuentran incrementados en obesidad central; esta molécula activa cascadas de señalización como JAK, MAPK y mTOR, implicadas en el desarrollo de CCR.⁴⁰ La adiponectina es una hormona que aumenta la sensibilidad a insulina y tiene efectos antiproliferativos y antiangiogénicos; se encuentra disminuida en obesidad.^{37,40}

La obesidad no es solo un factor de riesgo para el desarrollo de CC; con contadas excepciones,^{43,44} también se ha relacionado con un peor pronóstico de la enfermedad.^{40,42} De acuerdo la a Organización Mundial de la Salud una persona tiene sobrepeso u obesidad (con sus diversos grados) según su índice de masa corporal (IMC)³⁴; esta medida antropométrica es accesible y fácil de calcular, de ahí que sea el principal indicador de obesidad que se utiliza en ensayos clínicos.

Meyerhardt y cols. en un subanálisis de un ensayo clínico establecieron el pronóstico de pacientes con cáncer de colon etapa II y III de alto riesgo, lo anterior de acuerdo al IMC. Las mujeres con obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) tuvieron peor mortalidad por cualquier causa y una tendencia a recurrencia de enfermedad.⁴⁵ Posteriormente el grupo NSABP utilizó dos estudios aleatorizados en pacientes con CC Dukes B y C; ellos demostraron que pacientes muy obesos ($IMC \geq 35$) tenían mayor riesgo de recurrencia u otro tumor metacrónico en colon; este grupo también tuvo un aumento en la mortalidad general y por cáncer de colon.⁴⁶

Sinicrope y cols. demostraron que los obesos con CC ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) tienden a ser más jóvenes y presentan mayor proporción de tumores distales, con estabilidad microsatelital y mayor invasión a ganglios linfáticos; se documentó peor supervivencia global y libre de enfermedad. Haciendo un análisis por sexo, los hombres con obesidad grado II y III ($IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$) tuvieron peor supervivencia global; las mujeres con obesidad clase I ($IMC 30-34.9 \text{ kg/m}^2$) tuvieron peor supervivencia global, no así quienes tenían obesidad clase II y III.⁴⁷

Ese mismo autor, utilizando la base de datos ACCENT, encontró que los pacientes muy obesos ($IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$) presentaron disminución en tiempo libre de enfermedad, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Al separar a los pacientes por sexo, esta influencia únicamente se mantuvo en hombres.⁴⁸

Sobre la pregunta si el IMC mantiene su valor pronóstico posterior al diagnóstico, Campbell y cols. concluyeron que un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ confiere mayor mortalidad por cualquier causa y por CC en ambos sexos, predominantemente en enfermedad localizada y en cáncer rectal. El IMC post diagnóstico no tuvo relevancia pronóstica.⁴⁹

En estudios de cohortes se han podido demostrar que otros marcadores de obesidad, específicamente obesidad central también tienen valor pronóstico. Haydon y cols. observaron que el aumento en porcentaje de grasa corporal, peso y circunferencia de cintura confirió peor supervivencia libre de enfermedad y global en pacientes que desarrollaron CC; el IMC como variable continua no alcanzó significancia estadística.⁵⁰ En una cohorte de mujeres estadounidenses un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, el peso e índice cintura-cadera incrementaron la mortalidad por cualquier causa y mortalidad por CC.⁵¹ Finalmente, en la cohorte europea EPIC, se observaron los mismos pronósticos según el IMC, circunferencia de cintura, índice cintura-cadera e índice altura-cadera. En este estudio, la presencia de obesidad general (definida por el IMC) mas obesidad abdominal (definida por los índices antes mencionados) confería mayor mortalidad que sólo presentar uno de estos marcadores de obesidad.⁵²

Cabe mencionar que en la mayoría de estos estudios, el sobrepeso ($IMC 25-29.9 \text{ kg/m}^2$) no tiene valor pronóstico, tal vez debido a que las alteraciones fisiopatológicas en relación a carcinogénesis y adiposidad no alcanzan a tener una repercusión clínica significativa, por lo que se requiere de mayores grados de obesidad para lograr lo anterior.

Además de los mecanismos biológicos explicados en secciones anteriores, se han propuesto diversas teorías de por qué los pacientes obesos tienen peor pronóstico. En relación a la cirugía, los análisis sistematizados no encontraron diferencias en el número de ganglios linfáticos disecados;^{53,54} un meta-análisis únicamente documentó aumento en la tasa de conversión a cirugía abierta y morbilidad operatoria.⁵⁴ En cirugía para cáncer de recto, por otro lado, se observó que la obesidad se asocia a menor probabilidad de preservación de esfínteres y aumento de recidiva local; aunque en este estudio no hubo cambios en supervivencia global.⁵⁵

Sobre los efectos de la quimioterapia, estudios in vitro han demostrado que la insulina disminuye la eficacia de 5-FU⁵⁶, y en ensayos controlados, la grasa visceral disminuye la eficacia del agente anti VEGF bevacizumab.⁵⁷ Por último, se documentó que algunos oncólogos no administran quimioterapia a más de 2.0m² de área de superficie corporal.⁴⁸ Los efectos adversos de agentes antineoplásicos no han demostrado tener mayor efecto tóxico en obesos.⁴⁵

De todos los estudios mencionados en esta sección, si bien algunos utilizan pacientes en etapa II y III,^{45-47,55} el porcentaje de pacientes en etapa II no supera el 50%, y nadie ha hecho un análisis pronóstico exclusivo de este grupo. Es por lo anterior que decidimos realizar este proyecto de investigación.

Justificación

En la actualidad, la decisión de administrar quimioterapia adyuvante en CC etapa II es controvertida, individualizada de acuerdo a factores de alto riesgo. Si bien se ha demostrado que la obesidad es un factor de mal pronóstico en CC, no existen estudios que analicen este papel exclusivamente en pacientes en etapa II. Debido a que la obesidad es un problema de salud pública a nivel mundial y nacional, si se demuestra que esta es un factor de alto riesgo (mal pronóstico) en CC etapa II, se revolucionaría la toma de decisiones en este grupo clínico.

Este estudio podría fomentar la realización de trabajos prospectivos en los que se analicen el índice de masa corporal y otros índices de obesidad central (p. ej. perímetro de cintura, índice cintura-cadera), para corroborar con mayor evidencia científica el papel de la obesidad en el pronóstico de pacientes con CC en etapa II.

Hipótesis

La presencia de obesidad, definida como un IMC $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$, es un factor de mal pronóstico (alto riesgo) independiente en pacientes con CC etapa II.

Objetivos:

Objetivo principal:

- Demostrar que la obesidad es un factor de mal pronóstico independiente en cáncer de colon etapa clínica II.

Objetivos secundarios:

- Valorar la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con cáncer de colon etapa II del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

- Caracterizar los factores de mal pronóstico descritos en la literatura en pacientes con CC etapa II del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Pacientes y métodos:

Diseño del estudio: Cohorte comparativa retrolectiva.

Universo de trabajo: Pacientes con diagnóstico de cáncer de colon etapa II del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” en el período comprendido entre 2001 y 2011.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con histología de adenocarcinoma.
- Pacientes mayores de 18 años.

Criterios de exclusión:

- Histologías diferentes a adenocarcinoma (p. ej. carcinomas escamosos, leiomiomas, linfomas).
- Pacientes sin datos clínicos antropométricos al diagnóstico de cáncer de colon.
- Pacientes en los que no se puedan documentar todos los factores de alto riesgo descritos por la sociedad NCCN.
- Pacientes con mortalidad postoperatoria (<30 días de la cirugía).
- Pacientes que perdieron seguimiento clínico en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (<3 años).

Tamaño de muestra: *89 pacientes*.

Descripción de las variables del estudio y su escala de medición:

- Cáncer de colon y recto etapa clínica II: CC con clasificación pTNM T3N0M0; T4aN0M0 ó T4bN0M0, de acuerdo a la 7ª edición de la clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer.
- Obesidad: Índice de masa corporal ≥ 30 kg/m².
- Sobrepeso: Índice de masa corporal 25-29.99 kg/m².
- Peso normal: Índice de masa corporal 18.5-24.99 kg/m².
- Desnutrición: Índice de masa corporal <18.5 kg/m².
- Factores de alto riesgo: pT4, <12 ganglios linfáticos obtenidos, bordes quirúrgicos positivos o indeterminados, tumor poco diferenciado, invasión linfovascular, invasión perineural, debut con perforación, debut con oclusión intestinal.
- Supervivencia libre de enfermedad: Tiempo entre la cirugía y la fecha de recurrencia (local, regional o a distancia) o muerte.

Metodología: Se obtuvieron los registros de los pacientes con diagnóstico de cáncer de colon del período comprendido de 2001 a 2011. Se seleccionaron aquellos en etapa clínica II, eliminando a los pacientes de acuerdo a los criterios de exclusión antes expuestos. Se obtuvo la siguiente información del expediente clínico: sexo, edad, datos antropométricos (peso y talla) al diagnóstico, presencia de debut con oclusión o perforación intestinal, características del tumor (T, presencia de poca diferenciación, invasión linfovascular o perineural). Se colectó además el tiempo a la recurrencia o muerte o fecha de última consulta y estatus, según fuera el caso. Con los datos anteriores se pudieron determinar los factores de alto riesgo de acuerdo a la NCCN, además que se pudo calcular la supervivencia libre de enfermedad en cada caso.

Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de Chi-cuadrada o la prueba exacta de Fisher para comparar las tasas de recurrencia. Se hizo un análisis de regresión logística para evaluar los factores asociados con recurrencia significativos en las pruebas Chi-cuadrada o exacta de Fisher con un valor de $P < 0.10$ para identificar qué factores se asociaron independientemente con recurrencia. Las tasas de supervivencia se calcularon con el método de Kaplan-Meier.

Resultados

Se revisaron 129 expedientes que coincidieron con los diagnósticos de cáncer de colon etapa clínica II. De éstos, se eliminaron 6 por no incluir datos antropométricos, 24 por no tener seguimiento durante 3 años, 4 por no documentarse todos los factores de alto riesgo y 5 por tener mortalidad postoperatoria; eliminando 39 pacientes en total.

En la tabla 2 se muestran las características clínicas y demográficas de los 89 pacientes pudieron incluirse en el análisis. La edad promedio de presentación fue de 61.5 años. De acuerdo al índice de masa corporal, 7 pacientes (7.8%) quedaron catalogados con obesidad, 22 (24.7%) con sobrepeso, 54 (60.6%) con peso normal y 6 (6.7%) con desnutrición. Acerca de factores de alto riesgo, el más común fue la presencia de invasión linfovascular, (24 pacientes, 26.9%), seguido de disección de menos de 12 ganglios linfáticos (20 pacientes, 22.4%).

Tabla 2. Características demográficas de la población estudiada.

| Características | n=89 (%) |
|-----------------------------------|-----------------|
| <i>Sexo</i> | |
| <i>Masculino</i> | 51 (57.3) |
| <i>Femenino</i> | 38 (42.6) |
| <i>Edad (años)</i> | 61.5 |
| <i>Antropometría</i> | |
| <i>Obesidad</i> | 7 (7.8) |
| <i>Sobrepeso</i> | 22 (24.7) |
| <i>Peso normal</i> | 54 (60.6) |
| <i>Desnutrición</i> | 6 (6.7) |
| <i>Factores de alto riesgo</i> | |
| <i>T4</i> | 8 (8.9) |
| <i>Poco diferenciado</i> | 15 (16.8) |
| <i><12 ganglios linfáticos</i> | 20 (22.4) |
| <i>Invasión linfovascular</i> | 24 (26.9) |
| <i>Invasión perineural</i> | 5 (5.6) |
| <i>Oclusión</i> | 1 (1.1) |
| <i>Perforación</i> | 3 (3.3) |

La supervivencia libre de enfermedad a 3 años promedio fue de 31.2 meses; el 77.5% de los pacientes se mantuvieron sin recurrencias de ningún tipo durante el período de seguimiento.

Para el análisis estadístico, se incluyeron los 7 factores de alto riesgo descritos por la NCCN⁷, además que se agregaron obesidad y desnutrición como otros potenciales factores de riesgo. En la tabla 3 se muestran

los resultados del análisis de cada variable de acuerdo a Chi cuadrada/Exacta de Fisher. Los factores que alcanzaron significancia estadística ($P < 0.05$) fueron la presencia de invasión linfovascular y desnutrición.

Tabla 3. Pruebas de Chi cuadrada/Exacta de Fisher

| Factor de riesgo | Chi cuadrada/Exacta de Fisher | Grados de libertad | P |
|-----------------------------------|-------------------------------|--------------------|-------|
| <i>T4</i> | 3.780 | 1 | 0.072 |
| <i>Poco diferenciado</i> | 0.063 | 1 | 0.801 |
| <i><12 ganglios linfáticos</i> | 0.094 | 1 | 0.766 |
| <i>Invasión linfovascular</i> | 4.260 | 1 | 0.039 |
| <i>Invasión perineural</i> | 4.234 | 1 | 0.073 |
| <i>Oclusión</i> | 0.290 | 1 | 0.590 |
| <i>Perforación</i> | 3.442 | 1 | 0.064 |
| <i>Desnutrición</i> | 7.132 | 1 | 0.008 |
| <i>Obesidad</i> | 2.202 | 1 | 0.138 |

Para el análisis multivariado se incluyeron todos aquellos factores con una $P < 0.10$: tumor T4, invasión linfovascular, invasión perineural, debut con perforación y desnutrición; estos resultados se pueden ver en la tabla 4. T4, invasión linfovascular y desnutrición conservaron significancia estadística.

Tabla 4. Análisis multivariado por regresión logística

| Factor de riesgo | Razón de Momios (IC 95%) | P |
|-------------------------------|--------------------------|-------|
| <i>T4</i> | 5.42 (1.03-28.32) | 0.045 |
| <i>Invasión linfovascular</i> | 2.97 (0.91-9.64) | 0.039 |
| <i>Perforación</i> | 11.95 (0.93-153.57) | 0.057 |
| <i>Desnutrición</i> | 8.62 (1.26-58.78) | 0.028 |

Discusión:

Este es el primer estudio, a nuestro conocimiento, que intenta evaluar la presencia de obesidad como factor de alto riesgo de forma independiente. La supervivencia libre de recurrencia que obtuvimos fue semejante a la reportada en la literatura.^{7,15} Los factores de alto riesgo que mantuvieron significancia estadística aún en el análisis multivariado fueron tumores T4, invasión linfovascular y desnutrición. Acerca de esta última característica, se han discutido las probables bases de su significado adverso: puede reflejar un mal estado general del paciente o invasión subclínica por el tumor;⁴⁴ estos hallazgos ya se han reportado en otros estudios^{44, 46} y no guardan relación con la fisiopatología de obesidad la como factor de mal pronóstico en cáncer.

La presencia de obesidad no tuvo significancia estadística como factor de alto riesgo; lo anterior puede deberse a la pequeña proporción de pacientes que se presentaron en este rango de índice de masa corporal. Valdría la pena un seguimiento por más tiempo y reclutamiento de un mayor número de pacientes, pues ya se ha visto que en estudios de pacientes en etapa II se requieren grandes muestras²³ para reflejar cambios pronósticos.

Un área a considerar que surgió al realizar este trabajo es que la mayoría de los pacientes presenta pérdida de peso significativa previo al diagnóstico. Al revisar los datos de pacientes con peso previo al padecimiento oncológico, documentamos que el 30.2% quedaba catalogada en rangos de obesidad (datos no mostrados), porcentaje que se reduce dramáticamente al 7.8% que obtuvimos en esta base. El peso previo podría ser un mejor reflejo del estado metabólico del paciente antes de llegar al horizonte clínico. No existen estudios al respecto de esto.

Las ventajas de este estudio son que brinda por primera vez datos pronósticos en población mexicana, lo que puede fortalecer las herramientas para la toma de decisiones en pacientes con esta etapa clínica. Las limitaciones radican en la naturaleza retrospectiva y el número limitado de pacientes. No se pudieron coleccionar otros indicadores de obesidad central (índice cintura/cadera, circunferencia de cintura, etcétera) que bien podrían fortalecer la hipótesis de este estudio.

Referencias bibliográficas:

1. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012. Consultado en globocan.iarc.fr.
2. Center MM, et al. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18(6): 1688-94-
3. Villalobos Pérez JJ, et al. Variaciones en la frecuencia de cáncer del aparato digestivo en el transcurso de 35 años en cuatro instituciones de la Ciudad de México de distinto nivel socioeconómico. *Gac Med Mex.* 2014; 150(1):49-57.
4. Johnson CM, et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control.* 2013; 24(6): 1207-22.
5. Siegel R, et al. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014; 64(2): 104-17.
6. Gao P, et al. Is the prediction of prognosis not improved by the seventh edition of the TNM classification for colorectal cancer? Analysis of the surveillance, epidemiology and end results (SEER) database. *BMC Cancer.* 2013; 13:123.
7. Benson AB, et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical practice guidelines in oncology: Colon cancer. Version 3.2014. Consultado en www.nccn.org.
8. Saltz LB. Adjuvant therapy for colon cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2010; 19(4):819-27.
9. Schmolli HJ, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol.* 2012; 23(10): 2479-516.
10. Gray R, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet.* 2007; 370(9604): 2020-9.
11. Glimelius B, et al. Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy group. Adjuvant chemotherapy in colorectal cancer: a joint analysis of randomised trials by the Nordic Gastrointestinal Adjuvant therapy group. *Acta Oncol.* 2005; 44(8): 904-12.
12. Hartung G, et al. Adjuvant therapy with edrecolomab versus observation in stage II colon cancer. *Onkologie.* 2005 Jun; 28(6-7):347-50.
13. Schippinger W, et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. A prospective randomised phase

- III trial of adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and leucovorin in patients with stage II colon cancer. *Br J Cancer* 2007; 97(8): 1021-7.
14. Watanabe M, et al. Randomised trial of the efficacy of adjuvant chemotherapy for colon cancer with combination therapy incorporating the oral pyrimidine 1-hexylcarbamoyl 5-fluorouracil. *Langenbecks Arch Surg.* 2006; 391(4): 330-7.
 15. IMPACT B2 investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. *J Clin Oncol.* 1999; 17(5): 1356-73.
 16. Gill S, et al. Pooled analysis on fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and how much? *J Clin Oncol.* 2004; 22(10): 1797-806.
 17. Wilkinson NW, et al. Long-term survival results of surgery alone versus surgery plus 5-fluorouracil and leucovorin for stage II and stage III colon cancer: pooled analysis of NSABP C-01 through C-05. A baseline from which to compare modern adjuvant trials. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(4): 959-66.
 18. Wu X, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy for stage II colorectal cancer: a systematic review of 12 randomized control trials. *J Gastrointest Surg.* 2012; 16(3): 646-55.
 19. André T, et al. 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.* 2009; 27: 3109-16.
 20. Tournigand C, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *J Clin Oncol.* 2012; 30(27): 3353-60.
 21. Yothers G, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol.* 2011; 29(28): 3768-74.
 22. Schrag D, et al. Adjuvant chemotherapy use of Medicare beneficiaries with stage II colon cancer. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 3999-4005.
 23. Buyse M, et al. Should Dukes`B patients receive adjuvant therapy? A Statistical perspective. *Semin Oncol.* 2001; 28(1 Suppl 1): 20-4.
 24. Gryfe R, et al. Tumor microsatellite-instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2000;342(2): 69-77.
 25. Ribic CM, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349(3): 247-57.
 26. Compton CC, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124(7): 979-94.
 27. Quah HM, et al. Identifications of patients with high risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. 2008; 51(5)503-7.
 28. Gertler, R, et al. Defining a high risk subgroup with colon cancer stages I and II for possible adjuvant therapy. 2009; 45(17):2992-9.
 29. Benson AB 3rd, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22(16):3408-19.

30. Hendriks YM, et al. Diagnostic approach and management of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma: a guide for clinicians. *CA Cancer J Clin.* 2006; 56: 213-25.
31. Boland CR, et al. The International Workshop on Microsatellite Instability and RER phenotypes in cancer detection and familial predisposition. *Cancer Res.* 1998; 58:5248-57.
32. Benatti P, et al. Microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *Clin Cancer Res.* 2005; 11(23): 8832-40.
34. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet N°311. Consultado en www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/.
35. Barquera S, et al. Prevalencia de obesidad en adultos mexicanos, 2000-2012. *Salud Pública Méx.* 2013; 55(Supl 2): S151-60.
36. Calle EE, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003; 348(17): 1625-38.
37. De Pergola G, et al. Obesity as a major risk factor for cancer. *J Obes.* 2013; 291546. Epub 19 Ago 2013.
38. Bhaskaran K, et al. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet.* 2014; 384(9945): 755-65.
39. Harriss DJ, et al. Lifestyle factors and cancer risk (1): systematic review and meta-analysis of associations with body mass index. *Colorectal Dis.* 2009; 11(6): 547-63.
40. Bardou M, et al. Obesity and colorectal cancer. *Gut* 2013; 62(6): 933-47.
41. Guffey, CR, et al. Linking obesity to colorectal cancer: recent insights into plausible biological mechanisms. *Curr Opin Clin Nutr Metab care.* 2013; 16(5): 595-600.
42. Gribovskaja-Rupp I, et al. Obesity and colorectal cancer. *Clin Colon Rectal Surg.* 2011; 24(4): 229-43.
43. Yamamoto N, et al. Impact of body mass index and visceral adiposity on outcomes with colorectal cancer. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2012; 8(4): 337-45.
44. Meyerhardt JA, et al. Impact of body mass index and weight change after treatment on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from Cancer and Leukemia Group B 89803. *J Clin Oncol.* 2008; 26(25): 4109-15.
45. Meyerhardt JA, et al. Influence of body mass index on outcomes and treatment-related toxicity in patients with colon carcinoma. *Cancer.* 2003; 98(3): 484-95.
46. Dignam JJ, et al. Body mass index and outcomes in patients who receive adjuvant chemotherapy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(22): 1647-54.
47. Sinicrope FA, et al. Obesity is an independent prognostic variable in colon cancer survivors. *Clin Can Res.* 2010; 16(6): 1884-93.
48. Sinicrope FA, et al. Body mass index at diagnosis and survival among colon cancer patients enrolled in clinical trials of adjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2013; 119(8): 1528-36.
49. Campbell PT, et al. Impact of body mass index on survival after colorectal cancer diagnosis: the Cancer Prevention Study –II Nutrition Cohort. *J Clin Oncol.* 2012; 30(1): 42-52.
50. Haydon AMM, et al. Effect of physical activity and body size on survival after diagnosis with colorectal cancer. *Gut.* 2006; 55(1): 62-7
51. Prizment AE, et al. Survival of women with colon cancer in relation to precancer anthropometric

- characteristics: the Iowa Womens's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19(9): 2229-37.
52. Fedirko V, et al. Pre-diagnostic anthropometry and survival after colorectal cancer diagnosis in Western european populations. *Int J Cancer.* 2014; 135(8): 1949-60.
53. Makino T, et al. The impact of obesity on perioperative outcomes after laparoscopic colorectal resection. *Ann Surg.* 2012; 255(2): 228-36.
54. Zhou, Y, et al. Outcome of laparoscopic colorectal surgery in obese and nonobese patients: a meta-analysis. *Surg Endosc.* 2012; 26(3):783-9.
55. Meyerhardt JA, et al. Impact of body mass index on outcomes and treatment-related toxicity in patients with stage II and III rectal cancer: findings from Intergroup Trial 0114. *J Clin Oncol.* 2004; 22(4): 648-57.
56. Chen J, et al. Insulin decreases therapeutic efficacy in colon cancer cell line HT29 via the activation of the PI3K/AKT pathway. *Curr Drug Discov Technol.* 2011; 8(2): 119-25.
57. Guiu B, et al. Visceral fat área is an independent predictive biomarker of outcome after first-line bevacizumab-based treatment in metastatic colorectal cancer.