



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN**

Morbilidad asociada a cáncer colorrectal metastásico

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

Abigail Samayoa Mateos Soria

TUTORES DE TESIS:

Dra. Vanessa Rosas Camargo

Dr. Alfonso Gulías Herrero

Ciudad de México 2021



INCMNSZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

ÍNDICE

1. MARCO TEÓRICO
2. JUSTIFICACIÓN
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN
4. OBJETIVOS
5. HIPÓTESIS
6. MATERIAL Y MÉTODOS
7. RESULTADOS
8. DISCUSIÓN
9. CONCLUSIÓN
10. REFERENCIAS
11. ANEXOS

1. MARCO TEÓRICO

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad por cáncer, constituye el 10% de los 19 292 789 casos nuevos de cáncer a nivel mundial. De acuerdo con el GLOBOCAN 2020, el CCR representa el cuarto lugar en incidencia (1 931 590 casos) y el tercer lugar en mortalidad (915 880 muertes) a nivel mundial en ambos géneros¹¹. Sin embargo, al separar la incidencia por género, en hombres representa la tercer lugar y en mujeres el segundo lugar. En Estados Unidos de América (EUA) es responsable de 155 008 casos nuevos y 53 069 muertes en ambos géneros, es decir el cuarto lugar en incidencia y mortalidad; la incidencia de acuerdo al género es la misma, tercer lugar tanto en hombres como en mujeres. En México, representa el cuarto lugar en incidencia (14 901 casos) y el tercer lugar en mortalidad (7 674 muertes) en ambos géneros. En hombres representa el segundo lugar y en mujeres el cuarto lugar en incidencia¹¹.

A nivel mundial, se estima que para el año 2035 la incidencia y mortalidad por CCR aumentará significativamente en ambos géneros (2 440 905 casos y 1 283 206 muertes); sin embargo, la incidencia (1 356 113 vs 1 084 792) y mortalidad (700 951 vs 582 255) serán mayor en los hombres que en las mujeres (Douaiher J, Ravipati A, Grams B, et al. Colorectal cancer-global burden, trends, and geographical variations. J Surg Oncol. 2017;9999:1-12). Este aumento no será uniforme, dependerá de varios factores, por ejemplo región geográfica, estado socioeconómico, edad, género; sin embargo, la incidencia será más alta en regiones desarrolladas y la mortalidad más alta en regiones menos desarrolladas.

En general, el 20-25% de los pacientes con CCR se presentan con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico³ y entre el 20-50% de los pacientes con CCR localizado o

localmente avanzado desarrollarán recurrencia de la enfermedad con enfermedad metastásica. Los sitios principales de metástasis son el hígado (70%), pulmón (32-47%) y peritoneo (21%)⁶, aunque la frecuencia varía entre las diferentes cohortes. En una cohorte previa de pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) que incluyó a 179 pacientes con CCR metastásico, 66% con metástasis al diagnóstico y 34% con metástasis a la recurrencia, los principales sitios de metástasis fueron: hígado (58.7%), pulmón (31.3%), peritoneo (27.4%) y ganglios linfáticos no regionales (20.1%), similar a lo reportado en otras cohortes (Bourlon MT, Carpinteyro P, Mora-Pineda M, et al. Clinical colorectal cancer (CRC) subsets in advanced disease: Patterns of metastatic spread to predict survival. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr e 14703)).

Al diagnóstico, los pacientes con CCR se pueden presentar con síntomas relacionados al tumor primario y/o metástasis.

La clínica frecuentemente relacionada al crecimiento del tumor primario es: cambios en el hábito intestinal (74%), sangrado gastrointestinal (37%), masa rectal o abdominal (24.5 y 12.5 respectivamente), anemia ferropénica (23%) y dolor abdominal (34%); adicionalmente, otros síntomas inespecíficos se han asociado a la presencia de CCR como pérdida de peso no intencionada y pérdida de apetito inexplicable, sin embargo, la atribución al sitio del tumor primario o la presencia de metástasis es compleja. Los síntomas obstructivos son menos frecuentes¹⁻², aunque se ha descrito obstrucción intestinal entre el 8-40% de los casos dependiendo de la cohorte. Entre el 3-10% de los pacientes con CCR se presentan con perforación intestinal (Chen, TM., Huang, YT. & Wang, GC. Outcome of colon cancer initially

presenting as colon perforation and obstruction. World J Surg Onc 15,164 (2017)). En general, la presencia de síntomas refleja una enfermedad más avanzada. Los pacientes sintomáticos al diagnóstico típicamente tienen peores desenlaces⁷. Por ejemplo, Chen W., et al. evaluaron las características clínico-patológicas y desenlaces a largo plazo en una cohorte de pacientes con cáncer colorrectal metastásico (N=381), el 22.5% (N=86) de los pacientes se presentó con obstrucción intestinal. La tasa de supervivencia a años fue significativamente menor en pacientes con obstrucción intestinal en comparación con aquellos pacientes sin obstrucción intestinal, 34.4% y 84.3% respectivamente ($P=0.044$) (Chen W., Tan X-P., Ye J-W., et al. Effect of bowel obstruction on stage IV colorectal cancer. Molecular and Clinical Oncology. 2014;2:302-312.).

Por otro lado, los pacientes que presentan síntomas atribuibles a la presencia de metástasis generalmente están relacionados al sitio de la enfermedad metastásica y carga o volumen tumoral de ésta. Adicionalmente, los pacientes pueden presentar algunos síntomas inespecíficos como pérdida de peso no intencionada, pérdida de apetito o fatiga inexplicable. La presencia de síntomas traduce una enfermedad más avanzada y pobre pronóstico generalmente. Sin embargo, el manejo multidisciplinario y las diferentes opciones de tratamiento sistémico han mejorado los desenlaces oncológicos en pacientes seleccionados. Por ejemplo, en aquellos pacientes con CCR y metástasis hepáticas que son llevados a metastasectomía hepática la supervivencia es entre 45 y 60% a 5 años⁸. De forma similar, las metástasis a pulmón, cuando son tratadas con intención curativa, la supervivencia a 5 años es del 68%⁹. En contraste, la carcinomatosis peritoneal, es un modo de progresión de

muy mal pronóstico, con supervivencia de 7 meses, los cuales desarrollan síntomas como ascitis en un 28%, perforación en un 10% y obstrucción en un 10%¹⁰.

Se estima que el 50% de todos los pacientes con CCR morirán de enfermedad metastásica. De acuerdo al programa SEER (por sus siglas en inglés para (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) de EUA, la tasa de supervivencia relativa a 5 años para aquellos pacientes con cáncer de colon y recto metastásico es 14% y 16%, respectivamente (<https://seer.cancer.gov>).

Sin embargo, la supervivencia depende de diferentes factores incluyendo el patrón de enfermedad metastásica y acceso a tratamiento estándar. Por ejemplo, en la cohorte de pacientes con CCR reportada por Bourlon MT., et al. la mediana de supervivencia de toda la cohorte (N=179) fue 15 meses; sin embargo, la supervivencia fue diferente de acuerdo con el patrón de enfermedad metastásica: 9, 13, 22, 23 y 52 meses para enfermedad peritoneal, difusa, hepática, localmente avanzada y pulmonar, respectivamente ($P=0.18$) (Bourlon MT, Carpinteyro P, Mora-Pineda M, et al. Clinical colorectal cancer (CRC) subsets in advanced disease: Patterns of metastatic spread to predict survival. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr e 14703)). Por otro lado, en una cohorte de pacientes con cáncer de recto atendidos en el INCMNSZ que incluyó 99 pacientes, se identificó que el 24% tenía enfermedad metastásica al diagnóstico, la mayoría (58%) con metástasis en un solo sitio. La tasa de supervivencia a 5 años de toda la cohorte fue 56%; sin embargo, la mediana de supervivencia en el grupo de pacientes con enfermedad metastásica fue solo 18.6 meses ($P=0.001$) (Rosas-Camargo V., Buerba H., Martínez-Cruz PL., et al. Treatment modalities and outcomes in patients with

rectal cancer (RC) in a referral center in Mexico. *J Clin Oncol* 38:2020 (suppl; abstr e16105)). Esta mediana de supervivencia es inferior a lo reportado en los estudios contemporáneos de tratamiento sistémico para pacientes con CCR; por ejemplo, en el estudio CALGB/SWOG 80450 que evaluó el tratamiento de quimioterapia en primera línea en combinación con terapia blanco (cetuximab o bevacizumab) en pacientes con cáncer CCR *KRAS* no mutado la mediana de supervivencia fue alrededor de 30 meses (Venook A.P., Niedzwiecki D., Lenz H.J, et al. Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with *KRAS* wild-type advanced or metastatic colorectal cancer. A randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317(23):2392-2401.). En nuestro medio el acceso al tratamiento sistémico estándar es limitado por el alto costo, lo cual impacta negativamente en la supervivencia de los pacientes.

La información disponible sobre la morbilidad asociada a sitios específicos de metástasis (por ejemplo, hígado, pulmón, peritoneo, etc.) en pacientes con CCR y su posible impacto en supervivencia es limitada. Zacharakis M. y colaboradores evaluaron predictores de supervivencia en una cohorte de 541 pacientes con CCR metastásico, entre las variables asociadas a morbilidad por tumor solo incluyeron fiebre, dolor y sitio de metástasis; la mediana de supervivencia de la cohorte fue de 9.8 meses (rango 8.8-10.8), ninguna de las variables asociadas al tumor (fiebre, dolor, sitio de metástasis) se asociaron a mejor o peor supervivencia (Zacharakis M., Xynos I. D., Lazaris A., et al. Predictors of survival in stage IV metastatic colorectal cancer. *Anticancer Research*. 2010;30:653-660.).

2. JUSTIFICACIÓN

La información disponible relacionada al cáncer colorrectal metastásico y su pronóstico deriva de estudios clínicos que evalúan pacientes altamente seleccionados. Por lo tanto, se considera que la información pronóstica no es necesariamente aplicable a nuestro medio. La información disponible en población mexicana tratada en centros nacionales es limitada.

Los pacientes con cáncer colorrectal metastásico presentan una morbilidad asociada importante. Esto conlleva, de manera intrínseca a un deterioro de su estado funcional, lo que los hace menos susceptibles de recibir tratamiento activo y por lo tanto un peor pronóstico. Es importante describir la morbilidad al diagnóstico y durante la evolución del cáncer colorrectal metastásico y su correlación con supervivencia, así como los resultados de las diferentes estrategias terapéuticas que se aplican en nuestro centro.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

La pregunta de investigación que motivó la realización de este estudio es la siguiente:

- ¿Cuál es la morbilidad asociada al cáncer colorrectal metastásico?

4. OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Describir la morbilidad asociada al diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico de los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

Objetivos secundarios

- Describir las características clínicas de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico al momento del diagnóstico.

- Describir la supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico y morbilidad asociada.
- Describir la morbilidad asociada durante la evolución del cáncer colorrectal metastásico.
- Describir las modalidades terapéuticas de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico.
- Describir la supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico y su correlación con factores pronósticos.

5. HIPÓTESIS

La supervivencia de los pacientes con diagnóstico inicial de cáncer colorrectal metastásico y morbilidad asociada es menor en comparación con aquellos pacientes asintomáticos.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de cohorte, retrospectivo, observacional, analítico.

Se realizó una búsqueda en la base de datos del archivo clínico electrónico del INCMNSZ para identificar aquellos pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico durante enero de 2010 a diciembre de 2019. La información demográfica y clínica relevante se obtuvo de la revisión sistemática del expediente clínico y radiológico. Las variables de potencial pronóstico se registraron de manera basal; es decir, al momento del diagnóstico de cáncer colorrectal y al momento de la primera progresión de la enfermedad.

Variables/Desenlaces principales a medir

Variables con potencial pronóstico

Clínicas: sexo, edad, factores de riesgo para cáncer colorrectal, localización del tumor primario, presencia de síntomas por tumor, presencia de síntomas por metástasis, etapa clínica, sitios de metástasis, estado de desempeño físico.

Patológicas: grado, diferenciación.

Bioquímicas: niveles séricos de antígeno carcinoembrionario, hemoglobina, bilirrubina total, albúmina.

Variables desenlace

Supervivencia global: tiempo transcurrido entre la fecha del diagnóstico histológico y la fecha de muerte por cualquier causa o última visita de seguimiento en pacientes vivos.

Variables/Desenlaces secundarios a medir

Otras variables: modalidades terapéuticas utilizadas.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinoma colorrectal metastásico al momento del diagnóstico inicial del cáncer.
- Atendidos en el INCMNSZ durante el periodo de interés (2010-2019).
- Hombres o mujeres con edad igual o mayor de 18 años.
- Cualquier intervención terapéutica.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico histológico diferente a adenocarcinoma colorrectal; por ejemplo, carcinoma neuroendócrino o carcinoma epidermoide.
- Pacientes con cáncer colorrectal localizado o localmente avanzado.
- Pacientes con cáncer colorrectal recurrente como enfermedad metastásica

Criterios de eliminación:

- Se eliminaron a los pacientes con información incompleta al momento del diagnóstico en el expediente clínico o seguimiento en el INCMNSZ.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para las variables clínicas, patológicas y bioquímicas; la descripción de variables cualitativas se realizó mediante frecuencias absolutas y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas mediante medidas tendencia central como media y desviación estándar o mediana y rangos. Se estimó la supervivencia por el método de Kaplan y Meier. Mediante análisis univariado se investigó la asociación de las diferentes variables categóricas presentes al diagnóstico con el desenlace tiempo evento. Las diferencias fueron evaluadas mediante la prueba de Log-rank, se consideró estadísticamente significativa una $P < 0.1$.

Recursos para el estudio

No se generaron costos para los pacientes, toda la información se generó en el pasado como parte del diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes.

Consideraciones éticas

Debido al diseño del estudio no fue posible obtener el consentimiento informado de los participantes incluidos; sin embargo, la información recolectada del expediente clínico se mantuvo en anonimato.

7. RESULTADOS

Durante enero de 2010 a diciembre de 2019 se identificaron 58 pacientes con adenocarcinoma colorrectal metastásico, se eliminaron 5 pacientes debido a información incompleta. Fueron incluidos 53 pacientes. El 57% hombres y el 43% mujeres. La mediana de edad al diagnóstico fue de 64 años (rango 18-88 años); el grupo de edad de ≥ 65 años representó el 49% de la cohorte. En la mayoría de los pacientes (62%) se identificó al menos un factor de riesgo para cáncer colorrectal, entre los que se destacan, tabaquismo (40%), obesidad (23%), diabetes mellitus tipo 2 (15%) e historia de cáncer colorrectal en familiares de primer grado (11%) (**Tabla 1**).

De acuerdo con el sitio del tumor primario, 77% (N=41) y 23% (N=12) se localizaron en colon y recto, respectivamente. De acuerdo con la lateralidad del tumor primario, el 72% corresponde al lado izquierdo (colon izquierdo + recto) y el 28% al lado derecho (colon derecho).

El estado de desempeño físico (ECOG) fue 0-1 en 40% de los pacientes; sin embargo, en el 45% no fue posible obtener.

El 87% de los pacientes tuvieron colonoscopia y tomografía axial computarizada (TAC) como parte de los estudios de gabinete; el PET-CT como auxiliar diagnóstico se realizó raramente (N=5).

Al momento del diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico, solo un paciente se encontraba asintomático, mientras que el resto de la cohorte se presentó sintomático; los principales síntomas atribuibles al tumor primario fueron cambios del hábito intestinal (60%), sangrado gastrointestinal (49%) y dolor (28%). (Ver **Tabla 2**).

Al diagnóstico, el 49% (N=26) de los pacientes tenían metástasis en un solo sitio y el 51% (N=27) tenían dos o más sitios de metástasis. El sitio más frecuente de metástasis fue el hígado (64%), seguido de pulmón (43%), peritoneo (26%) y ganglios linfáticos no regionales (23%). El 57% (N=30) de los pacientes tenía pérdida de peso atribuible a la enfermedad metastásica. Con respecto a la morbilidad asociada a la presencia de metástasis, el 34% (18/53) de los pacientes presentaba algún tipo de morbilidad, excluyendo a la pérdida de peso (presente en el 57% de los pacientes). El sitio de metástasis que con mayor frecuencia generó morbilidad al momento del diagnóstico, fue el peritoneo en un 57% (8/14), seguido de ganglios linfáticos no regionales 33% (4/12), otros sitios de metástasis (como hueso) 29% (2/7), e hígado en 21% (7/34) (**Tabla 3**).

Durante el seguimiento, el 71% (38) de los pacientes al menos tuvieron una progresión, 30% (16) progresión a 2 líneas de tratamiento y 17% (9) 3 o más progresiones. De este grupo de pacientes, 39% (15/38) desarrollaron algún tipo de morbilidad relacionado a enfermedad metastásica en la primera progresión, 43% (7/16) en la segunda progresión y 66% (6/9) en la tercera progresión. El sitio que generó mayor morbilidad en la primera progresión fue el peritoneo (75%, 6/8), y tanto en la segunda como en la tercera progresión fueron otros sitios de metástasis en un 66% (2/3) y 100% (2/2), respectivamente. Las metástasis hepáticas provocaron morbilidad en el 24% (5/21), 37% (3/8) y 50% (4/8), en la primera, segunda y tercera progresión, respectivamente. Las metástasis ganglionares provocaron morbilidad en

el 44% (4/9), 25% (1/4) y 0% (0/0) en la primera, segunda y tercera progresión, respectivamente. Por último, la morbilidad relacionada por el tumor primario en la evolución se presentó en 25% (13) de los casos, predominantemente en la primera progresión (11 eventos). (**Tabla 3**).

De manera global, el 52.8% de nuestra población presentó algún tipo de morbilidad asociada a la enfermedad metastásica, excluyendo a la pérdida de peso. En cuanto a los sitios de metástasis que generan mayor morbilidad, predomina la morbilidad asociada a la enfermedad hepática (37%), peritoneal (26%) y ganglionar (19%). Tanto la enfermedad pulmonar, como el derrame pleural y otros sitios de metástasis, representan una baja proporción de los casos de morbilidad asociada a la metástasis (7%, 0% y 11% respectivamente) (**Tabla 3**).

En la **Tabla 4** se presentan los estudios de laboratorio basales más relevantes. La mediana de hemoglobina fue 12.6 g/dL (rango 6.4-16.4 g/dL), la mediana de antígeno carcinoembrionario (ACE) fue 54.4 ng/mL (rango 1-10,830.0 ng/mL) y la mediana de albúmina fue 4.0 g/dL (rango 2.4-4.8 g/dL). En 45% (18/40) de los pacientes se identificó un valor de hemoglobina ≤ 12 g/dL. Además, el 24% (10/41) presentó hipoalbuminemia (albúmina ≤ 3.5 g/dL) y el 22% (9/40) hiperbilirrubinemia (bilirrubina total ≥ 1.1 mg/dL). El 53% (20/38) tuvo un valor de ACE igual o mayor a 50 ng/mL.

En relación con las características histológicas, el 77% de los casos fueron moderadamente diferenciados, 13% pobremente diferenciados y 10% bien diferenciados. Al momento del diagnóstico, el 57% de los casos no tenía evaluación de las proteínas de reparación de ADN y en el 53% tampoco se determinó el estado mutacional de *RAS/BRAF*. Sin embargo, en

aquellos evaluados la prevalencia de inestabilidad microsatélite fue 13% y de *RAS* mutado fue 56%. (Ver **Tabla 5**).

En esta cohorte de pacientes con cáncer colorrectal metastásico al 28% (N=15) se ofreció tratamiento con intención curativa. En la **Tabla 6** se presentan las estrategias de tratamiento y la supervivencia de acuerdo con las diferentes modalidades de tratamiento.

En el último seguimiento, 40 pacientes habían muerto (75.5%). La mediana de supervivencia global de nuestra cohorte fue 19.7 meses (rango 13.5-25.9 meses) (**Figura 1**). Los pacientes que se presentaron con morbilidad de enfermedad metastásica tuvieron una supervivencia menor en comparación con aquellos que no la presentan: 19.7 meses (rango 13.9-25.5) vs 26.8 meses (rango 0-58.6), aunque no hubo diferencia estadística ($P=0.32$) (**Tabla 7** y **Figura 2**). Mediante análisis univariado, la supervivencia fue significativamente mejor para aquellos pacientes menores a 65 años, albúmina normal (> 3.5 g/dL) y con estabilidad microsatélite. (Ver **Tabla 7**).

8. DISCUSIÓN

Presentamos una cohorte de pacientes con diagnóstico inicial de cáncer colorrectal metastásico, es importante mencionar que no se incluyeron pacientes en etapas localizadas o localmente avanzadas con recurrencia metastásica durante su evolución, dado que el objetivo principal del estudio fue describir las características clínicas de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico al momento del diagnóstico.

En general, las características basales de la población estudiada son similares a lo reportado en términos de edad, sexo, factores de riesgo, síntomas, sitio de tumor primario y metástasis. Sin embargo, en esta cohorte de pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico encontramos que la mitad fueron adultos mayores. Es importante mencionar que en la

evaluación inicial, el 45% de los pacientes no tenía información relacionada al estado de desempeño físico y funcionalidad, a pesar de ser una variable importante para la toma de decisiones terapéuticas y como factor pronóstico. Por otro lado, en esta cohorte de pacientes no se encontraron estudios previos de tamizaje, lo que podría hablarnos de una falta de concientización del cáncer colorrectal, tanto en médicos como pacientes, e incluso del acceso a tamizaje del mismo.

Interesantemente, el síntoma que más se reportó en nuestra población, fue pérdida de peso, un reflejo de la enfermedad sistémica, y cambios en el hábito intestinal, como síntoma relacionado al tumor primario. Sin embargo, la morbilidad específicamente por las metástasis se vio en apenas un tercio de los pacientes, y con una frecuencia variable de acuerdo al sitio de metástasis, siendo la enfermedad en el hígado, la causante de mayor morbilidad. Adicionalmente, mediante análisis univariado encontramos algunos factores asociados a una menor supervivencia, como son adultos mayores (≥ 65 años), hipoalbuminemia (≤ 3.5 g/dL), e inestabilidad microsatelite. Dado el tamaño de muestra limitado no fue posible hacer un análisis multivariado, por lo que dichos factores deben tomarse con reserva. Interesantemente, en aquellos pacientes con morbilidad asociada a metástasis se encontró una menor supervivencia, en comparación con pacientes sin morbilidad asociada a metástasis (19.7 vs 26.8 meses), con una diferencia de 7.1 meses, aunque no fue estadísticamente significativo.

La principal limitante de nuestro estudio, es el diseño del mismo, que al ser retrospectivo y basado en la información reportada en el expediente, contamos con datos incompletos.

Además, debido a un tamaño de muestra reducido, no se pudieron resolver todas las interrogantes surgidas durante su análisis, y detectar algunos los factores pronóstico estándares (por ejemplo, estado mutacional) o propios de nuestra población (por ejemplo, tipo de morbilidad con peores desenlaces). Sin embargo, esta información ofrece un panorama general sobre las características de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico y los tratamientos que reciben, identificando áreas de oportunidad en la atención de este grupo de pacientes en nuestro medio.

9. CONCLUSIÓN

En esta cohorte de pacientes con cáncer colorrectal metastásico al diagnóstico, la mayoría se presentan con síntomas asociados al tumor primario y como algún tipo de morbilidad asociada a la enfermedad metastásica. El sitio de metástasis que con mayor frecuencia se asocia a morbilidad es el hígado. Los pacientes que se presentaron con morbilidad de enfermedad metastásica al diagnóstico tuvieron una supervivencia menor en comparación con pacientes sin morbilidad asociada a metástasis (19.7 vs 26.8 meses), con una diferencia de 7.1 meses, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($P=0.32$).

10. REFERENCIAS

1. Thompson, M. R.; O'Leary, D. P.; Flashman, K.; Asiimwe, A.; Ellis, B. G.; Senapati, A. (2017). Clinical assessment to determine the risk of bowel cancer using Symptoms, Age, Mass and Iron deficiency anaemia (SAMI). *British Journal of Surgery*.
2. Moreno, C. C., Mittal, P. K., Sullivan, P. S., Rutherford, R., Staley, C. A., Cardona, K., Votaw, J. R. (2016). Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clinical Colorectal Cancer*, 15(1), 67–73.
3. Siegel, Rebecca L.; Miller, Kimberly D.; Jemal, Ahmedin (2020). Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70(1), 7–30.
4. Tong, Guo-Jun; Zhang, Gui-Yang; Liu, Jian; Zheng, Zhao-Zheng; Chen, Yan; Niu, Ping-Ping; Xu, Xu-Ting (2018). Comparison of the eighth version of the American Joint Committee on Cancer manual to the seventh version for colorectal cancer: A retrospective review of our data. *World Journal of Clinical Oncology*, 9(7), 148–161.
5. Heinemann, V., von Weikersthal, L. F., Decker, T., Kiani, A., Vehling-Kaiser, U., Al-Batran, S.-E., Stintzing, S. (2014). FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 15(10), 1065–1075.
6. Riihimäki, Matias; Hemminki, Akseli; Sundquist, Jan; Hemminki, Kari (2016). Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Scientific Reports*, 6, 29765.
7. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, Rutherford R, Staley CA, Cardona K, Hawk NN, Dixon WT, Kitajima HD, Kang J, Small WC, Oshinski J, Votaw JR Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and

Tumor Stage and Size at Initial Presentation. Clin Colorectal Cancer. 2016 Mar;15(1):67-73.

8. Kow, Alfred Wei Chieh (2019). Hepatic metastasis from colorectal cancer. Journal of Gastrointestinal Oncology, 10(6), 1274–1298.
9. Okumura, Takehiro; Boku, Narikazu; Hishida, Tomoyuki; Ohde, Yasuhisa; Sakao, Yukinori; Yoshiya, Katsuo; Higashiyama, Masahiko; Hyodo, Ichinosuke; Mori, Keita; Kondo, Haruhiko (2017). Surgical Outcome and Prognostic Stratification for Pulmonary Metastasis from Colorectal Cancer. The Annals of Thoracic Surgery, S0003497517304356.
10. D. G. Jayne; S. Fook; C. Loi; Professor F. Seow-Choen (2002). Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. 89(12), 1545–1550.
11. GLOBOCAN 2020. <https://gco.iarc.fr/>

11.- ANEXOS

Tabla 1. Características demográficas.

Variable	% (N=53)
Edad, mediana (rango)	64 años (18-88)
Hombres	57% (30)
Mujeres	43% (23)
Sitio tumor primario	
Colon	77% (41)
Recto	23% (12)
Sin factores de riesgo	34% (18)
Un factor de riesgo	38% (20)
≥2 factores de riesgo	24% (13)
Desconocido	4% (2)
Tabaquismo positivo	40% (21)
Alcoholismo intenso	4% (2)
Obesidad	23% (12)
Diabetes mellitus tipo 2	15% (8)
CUCI	2%(1)
Antecedentes CCR en familiares de 1er grado	11% (6)
ECOG	

0-1	40% (21)
2-3	15% (8)
No evaluado	45% (24)

Tabla 2. Síntomas relacionados al tumor primario.

Síntoma	%(N=53)
Presencia de síntomas	96% (51)
Dolor abdominal	28% (15)
Cambios en el hábito intestinal	60% (32)
Sangrado gastrointestinal	49% (26)
Obstrucción intestinal	15% (8)
Perforación intestinal	2% (1)

Tabla 3. Morbilidad asociada a cáncer colorrectal metastásico.

Sitio metástasis/Morbilidad	Al diagnóstico % (N=53)	Número de progresiones % (N)	Primera progresión N=38	Segunda progresión N=16	Tercera progresión N=9	Cuarta progresión N=3	Quinta progresión N=1	Morbilidad global % (N)	
Síntomas por enfermedad metastásica		0= 28.3%(15) 1= 41.5% (22) 2= 13.2% (7) 3= 11.3% (6) 4= 3.8% (2) 5= 1.9% (1)							
Sí	34% (18)		39% (15)	43% (7)	66% (6)	33% (1)	0% (0)	52.8% (28)* 47.2% (25)	
No	66% (35)		-	-	-	-	-		
Pérdida de peso asociada a cáncer									
Sí	57% (30)		-	-	-	-	-	-	-
No	43% (23)								
Metástasis hepáticas -Morbilidad asociada (hepatalgia, colestasis intrahepática)	64% (34) 20% (7/34)			55% (21) 24% (5/21)	50% (8) 37% (3/8)	89% (8) 50% (4/8)	100% (3) 33% (1/3)	100% (1) 0% (0/1)	37% (20)
Metástasis peritoneales -Morbilidad asociada (suboclusión/oclusión intestinal, dolor abdominal)	26% (14) 53% (8/14)			21% (8) 75% (6/8)	6% (1) 0% (0/1)	0% 0%	33% (1) 0% (0/1)	0% 0%	26% (14)
Metástasis pulmonares -Morbilidad asociada	43% (23) 4% (1/23)			42% (16) 12% (2/16)	37% (6) 17% (1/6)	33% (3) 0% (0/3)	66% (2) 0% (0/2)	100% (1) 0% (0/1)	7% (4)
Derrame pleural -Morbilidad asociada	2% (1) 0% (0/1)		0% 0%	0% 0%	0% 0%	0% 0%	0% 0%	0% (0)	
Metástasis ganglionar -Morbilidad asociada	22% (12) 33% (4/12)		24% (9) 44% (4/9)	25% (4) 25% (1/4)	0% 0%	33% (1) 100% (1/1)	0% 0%	19% (10)	
Metástasis a otros sitios -Morbilidad asociada	13% (7) 28% (2/7)		5% (2) 0% (0/2)	19% (3) 67% (2/3)	22% (2) 100% (2/2)	33% (1) 0% (0/1)	0% 0%	11% (6)	
Síntomas por tumor primario	98% (52)	-	29% (11)	6% (1)	11% (1)	0% (0)	0% (0)	25% (13)**	

Si tomamos en cuenta la sumatoria es igual a 47 eventos, lo que significa una morbilidad del 88.6%.

Los síntomas por tumor primario a la evolución.

Tabla 4. Estudios de laboratorio basales.

Estudio	Resultado (rango)
---------	-------------------

Hemoglobina, mediana (g/dL)	12.6 (6.4-16.4)
Bilirrubina total, mediana (mg/dL)	0.5(0.2-13.1)
Albúmina, mediana (g/dL)	4.0 (2.2-4.8)
ACE*, mediana (ng/mL)	54.4 (1-10,830)

*ACE: antígeno carcinoembrionario.

Tabla 5. Características histológicas.

Variable	% (N)
<i>Sitio de biopsia</i>	N=53
Primario	62% (33)
Metástasis	11% (6)
Ambos	27% (14)
<i>Grado de diferenciación</i>	N=53
G1 bien diferenciado	10% (5)
G2 moderadamente diferenciado	77% (41)
G3 pobremente diferenciado	13% (7)
<i>Inestabilidad microsatélite</i>	
No evaluado	57% (30/53)
Negativo	87% (20/23)
Positivo	13% (3/23)
<i>Estado mutacional</i>	
No evaluado	53% (28/53)
WT*	40% (10/25)
KRAS	44% (11/25)
NRAS	12% (3/25)
BRAF	4% (1/25)

*WT: wild type o no mutado.

Tabla 6. Modalidades de tratamiento y supervivencia.

	% (N)	Mediana (meses)	IC al 95%	P
Intención del tratamiento				
Curativo	25% (12)	44.4	23.5-65.2	0.000
Paliativo	75% (35)	13.7	5.9-21.5	
Modalidades terapéuticas con intención curativa				
Cirugía				
Resección tumor primario	17% (2/12)	4.1	-	0.000
Resección tumor primario + metástasis	83% (10/12)	59.4	29.2-89.6	
Tipo resección de metástasis				

Hepáticas	90% (9/10)	61.1	41.9-80.3	0.001
Pulmonares	10% (1/10)	59.4	-	
Quimioterapia (QT)				0.001
No	17% (2/12)	4.1	-	
Sí	83% (10/12)	59.4	37.5-81.3	
Modalidades terapéuticas con intención paliativa				
Cirugía con intento paliativo				0.004
No	49% (17/35)	7.9	5.1-10.6	
Sí	51% (18/35)	12.1	6.9-15.1	
Resección tumor primario	50% (9/18)	9.4	6.9-11.8	
Resección tumor primario + metástasis	11% (2/18)	5.1	-	
Resección metástasis	5.5% (1/18)	19.7	-	
Cirugía derivativa	33% (6/18)	14.2	13.2-15.1	
QT paliativa				0.000
No	17% (6/35)	0.9	12.7-19.7	
Sí	83% (29/35)	16.2	23.5-65.2	
RT paliativa				0.001
No	69% (24/35)	7.6	5.1-10.1	
Sí	31% (11/35)	19.7	12-27.4	

Tabla 7. Análisis univariado.

Variable (N)	Mediana (meses)	IC al 95%	P
Global	19.7	13.5-25.9	
Género			0.447
Hombres (30)	19.7	14.6-24.8	
Mujeres (23)	21.2	12.8-29.6	
Edad			0.032
< 65 años (27)	26.8	14.9-35.7	
≥ 65 años (26)	9.6	0-22.1	
Sitio de tumor			0.15
Colon (41)	22.2	22.5-31.9	
Recto (12)	13.7	0.3-27.1	
Lateralidad de tumor			0.145
Derecho (15)	7.6	3.4-11.8	
Izquierdo/recto (38)	18.8	12.1-25.5	
ECOG			0.96
0-1 (21)	26.8	10-43	
≥ 2 (32)	14.6	5.3-23.8	
Tabaquismo			0.7
No (30)	21.2	11.3-31.1	

Sí (21)	17.7	10-25.3	
Obesidad			
No (39)	20.7	13.1-28.3	0.8
Sí (12)	18.8	10-27.6	
DM2			
No (43)	20.7	12.40-29.1	0.62
Sí (8)	18.8	12.2-25.4	
Pérdida de peso			
No (23)	26.8	7.3-46.3	0.39
Sí (30)	17.7	9.8-25.5	
Dolor			
No (38)	18.8	10-27.6	0.3
Sí (15)	21.2	13.8-28.6	
Cambios en hábito intestinal			
No (21)	26.8	3.6-50	0.18
Sí (32)	14.6	7.7-21.4	
Sangrado gastrointestinal			
No (27)	21.2	8.6-33.8	0.62
Sí (26)	19.7	6.7-32.7	
Hemoglobina			
> 12 g/dL (22)	21.2	8.6-33.8	0.75
≤ 12 g/dL (18)	19.7	6.7-32.7	
Bilirrubina total			
<1.1 mg/dL (31)	19.7	6.0-33.4	0.85
≥1.1 mg/dL (9)	22.2	17.8-26.6	
Albúmina			
> 3.5 g/dL (31)	33.6	14.1-53.0	0.024
≤ 3.5 g/dL (10)	6.9	0-17.6	
ACE			
< 50 ng/mL (18)	14.2	3.6-23.8	0.31
≥ 50 ng/mL (20)	28.4	4.8-76.8	
Diferenciación			
Bien (5)	5.5	2.6-8.3	0.65
Moderadamente (41)	21.1	12.5-29.8	
Pobrementemente (7)	5.1	0-15.3	
MSI			
No (20)	20.7	13.3-28.2	0.01
Sí (3)	7.6	0-19.3	
KRAS			
Sin mutaciones (10)	21.2	0-51.5	0.64
Mutado (10)	28.4	15.9-40.9	
Número de metástasis			
1 (26)	17.7	3.9-31.4	0.36

≥2 (27)	20.7	1.4.4-27	
Morbilidad de enfermedad metastásica al diagnóstico			
No (17)	26.8	5.4-48.2	0.4
Sí (36)	18.8	12.2-25.4	
Morbilidad de enfermedad metastásica a la evolución			
No (37)	17.7	2.5-32.8	0.76
Sí (16)	21.2	18.9-23.5	
Morbilidad de enfermedad metastásica Global			
No (14)	26.8	0-58.6	0.32
Sí (39)	19.7	13.9-25.5	

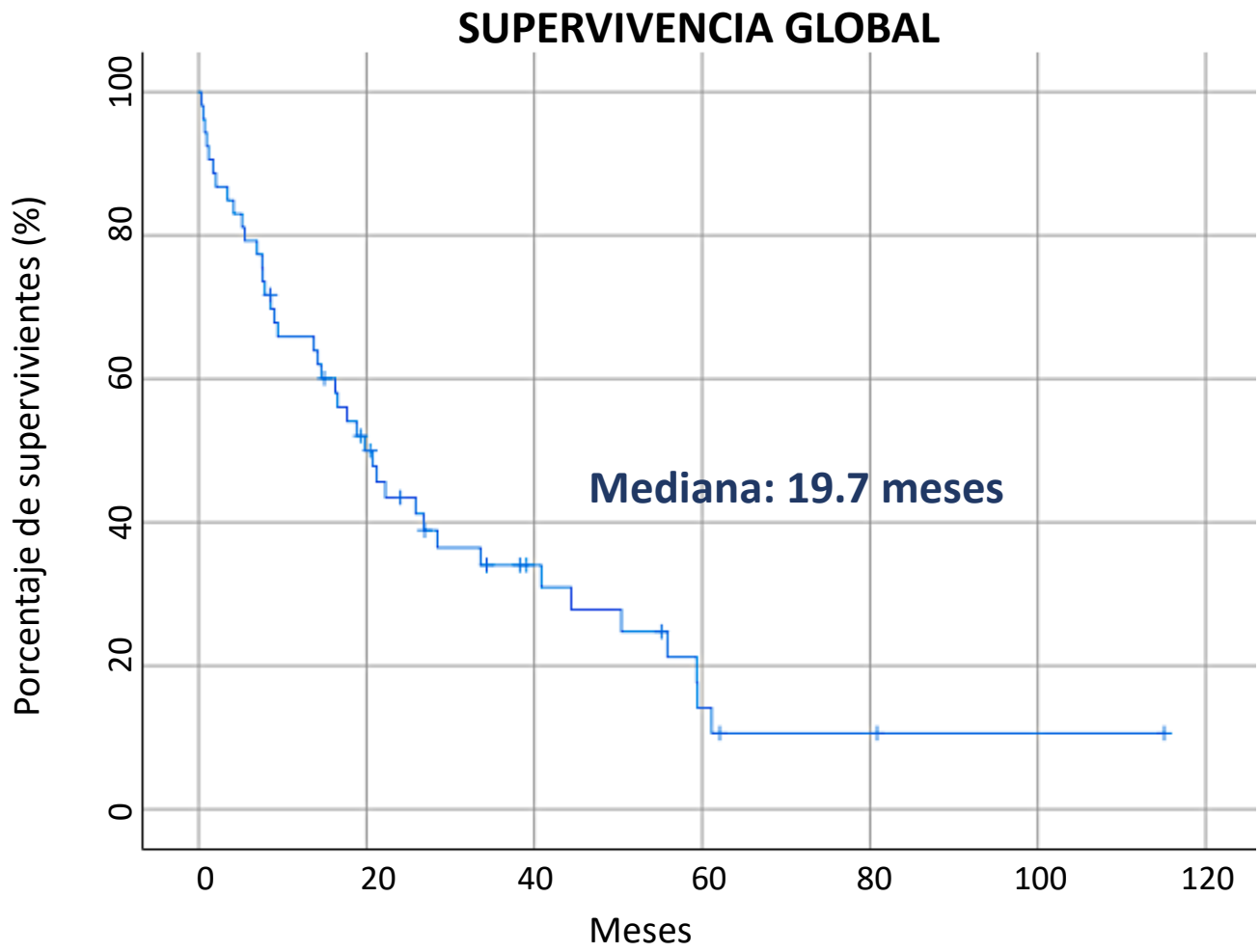


Figura 1. Supervivencia global.

**SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES
CON MORBILIDAD ASOCIADA**

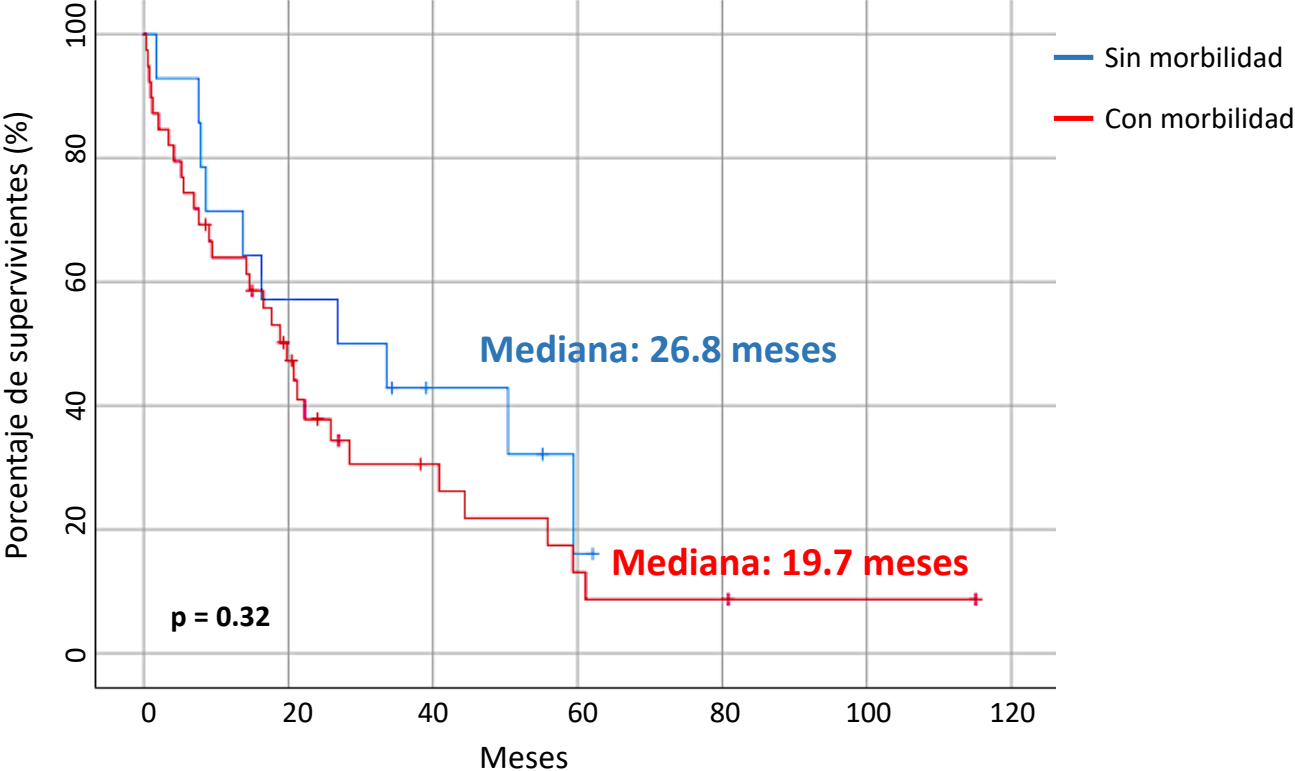


Figura 2. Supervivencia global en pacientes con morbilidad asociada.