



Universidad Nacional Autónoma de México
Programas de Maestría y doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud
Facultad de Medicina
Unidad de Postgrado
Instituto Nacional de Cancerología, México

Factores de Pronóstico en Carcinoma Colorrectal: un Estudio Retrospectivo de Cohorte de 25 años en un centro de referencia de tercer nivel en la Ciudad de México

Tesis
que para optar por el grado de Maestro en Ciencias Médicas
Presenta

Luis Fernando Oñate Ocaña

Tutor

Doctor Oscar Gerardo Arrieta Rodríguez (Instituto Nacional de Cancerología).

Comité tutorial

Dr. Patricio Santillán Doherty (Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias)
Dr. Miguel Herrera Hernández (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán)
Dr. Luis Alonso Herrera Montalvo (Instituto Nacional de Cancerología)
Dr. Edgar Zenteno Galindo (Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México)



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.

Declaración de conflicto de interés: El autor de esta tesis declara que no existe conflicto de interés.

Fondeo: Este estudio fue financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social (FOSSIS); Protocolo número 272334 (Ciudad de México, México).

Para Ximena y Daniel, porque son mis regalos del cielo.

Resumen:

Antecedentes: La clasificación TNM no explica completamente el pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal (CCR). Se han utilizado varios factores clínicos para aumentar el valor pronóstico de esta clasificación en diferentes estudios, pero generalmente no se han considerado los factores relacionados con el estado inmunonutricional de los pacientes. De tal manera que el objetivo de este estudio es evaluar el papel pronóstico de diversos factores de pronóstico bien conocidos, incluyendo los principales marcadores inmunonutricionales, mediante análisis multivariado en una cohorte de pacientes con CCR.

Métodos: Este es un estudio retrospectivo de cohortes de pacientes consecutivos con CCR que asistieron para su atención a un centro oncológico durante un período de 25 años. Se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox para definir la asociación de diferentes factores de pronóstico y la supervivencia global (SVG).

Resultados: se incluyeron 3,301 pacientes, de los que 47.7% fueron mujeres y 52.3% hombres; la edad promedio fue de 58.7 años. Mediante análisis multivariado, el modelo de pronóstico final incluyó NPI, localización del tumor en el colon o recto, hemoglobina basal, recuento de linfocitos, relación de neutrófilos / linfocitos, relación plaquetas / linfocitos, etapas TNM, grado de diferenciación, clasificación R y la ocurrencia de complicaciones postoperatorias.

Conclusión: Este modelo multivariado es capaz de explicar el pronóstico de los pacientes con CCR de una manera más precisa que la clasificación TNM. La definición del pronóstico presenta un gradiente biológico claro, y es posible que los factores de pronóstico aquí definidos puedan utilizarse para definir nomogramas que puedan ser utilizados en subgrupos específicos en pacientes con CCR.

Palabras clave: cáncer colorrectal, clasificación TNM, índice de pronóstico nutricional, pronóstico, supervivencia.

Introducción

A nivel mundial, el cáncer colorrectal (CCR) es la cuarta causa de mortalidad relacionada con el cáncer (1, 2, 3). Cada año se diagnostican 1.2 millones de personas con CCR, y de ellos, más de 600,000 mueren por esta enfermedad (1). La incidencia del CCR varía mucho en diferentes regiones del mundo y está estrechamente relacionada, desde el punto de vista epidemiológico, con el estilo de vida occidental incluyendo la dieta, el sedentarismo, la obesidad (1). La incidencia es mayor en los varones que en las mujeres y se incrementa gradualmente con la edad (2, 3); el promedio de edad de los pacientes es de aproximadamente 70 años en los países desarrollados (3). Existe una gran tendencia a la agregación familiar, pero la mayoría de los casos son del tipo esporádico y se desarrollan lentamente durante varios muchos años a través de la secuencia adenoma-carcinoma (1).

En México, el CRC es el tercer lugar en cuanto a la incidencia de cáncer y se reconoce como un problema de salud que se está incrementando gravemente, incluso adquiriendo proporciones epidémicas (2, 4), aun cuando en nuestro país no existe estadísticas epidemiológicas con base poblacional.

En todo el mundo es ampliamente reconocido que la cirugía es la única opción curativa para los pacientes con CCR localizado y en los últimos años los nuevos tratamientos han mejorado la supervivencia global (SVG) en la enfermedad localmente avanzada o metastásica (5). La quimioterapia adyuvante es fundamental para pacientes con carcinoma de colon en etapas III y IV sometido a cirugía radical con intención curativa, y en aquellos con etapa II de alto riesgo (5). La quimioradioterapia neoadyuvante es fundamental para pacientes con carcinoma localizado en el recto (5).

La SVG a 5 años varía desde más del 90% en pacientes con etapa I hasta el 10% en pacientes con etapa IV (1, 3).

Se ha demostrado los programas de detección en etapa incipiente reducen tanto la incidencia y la mortalidad por CCR (6), pero lamentablemente estos programas no se han implementado en México ni en otros muchos países en vías de desarrollo (6).

Etapa	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b

Figura 1.- Clasificación TNM

Tis, carcinoma in situ; T1, invasión submucosa; T2, muscular; T3, tejido pericolónico; T4a, serosa visceral; T4b, órgano adyacente; N1, metástasis a 1-3 ganglios linfáticos; N1a, a uno; N1b, a 2 ó 3; N1c, implantes en subserosa, mesenterio, tejido no peritoneizado; N2, 4 o más; M1a, metástasis a un órgano; M1b, a más de un órgano.

La clasificación por etapas TNM está aceptada y es utilizada a nivel mundial (7). Sin duda, es la herramienta más útil que tenemos disponible hoy en día para definir el pronóstico y para definir la mejor opción de tratamiento para cada paciente.

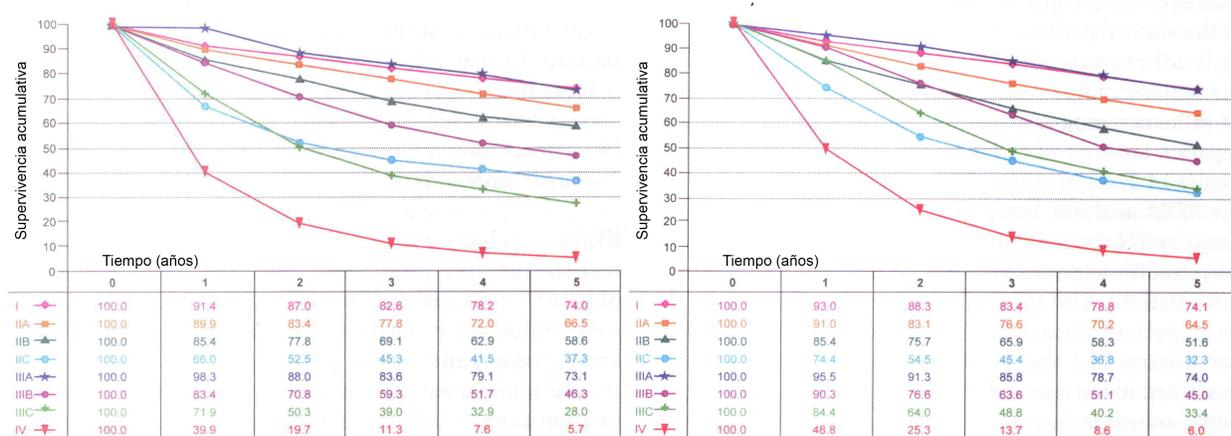


Figura 2.- Curvas de supervivencia global de pacientes con carcinoma de colon (izquierda) y de recto (derecha) clasificados con el sistema TNM en su séptima edición 2010 (figuras adaptadas de la referencia número 15).

Sin embargo, la SVG no puede explicarse completamente por la clasificación TNM o por los factores pronósticos conocidos actuales (7). Además, claramente puede apreciarse en la Figura 2, que el gradiente biológico que se observa es incongruente. A los pacientes con etapa IIIa les va mejor que a casi todos (—*—) tanto en el cáncer de colon como en el cáncer de recto, y esto es un problema grave que representa incongruencia y que tiene implicaciones muy relevantes en cuanto a la elección del mejor tratamiento para cada paciente. Por esa razón, se han descrito múltiples factores de pronóstico que pueden mejorar el valor predictivo de la clasificación TNM (8). En el Instituto Nacional de Cancerología, nuestro grupo ha publicado un estudio explorando el valor predictivo de diversos factores poco estudiados, pero muy prometedores por su bajo costo y amplia disponibilidad (9). Este fue un estudio de factores de pronóstico que incluyó 1,465 pacientes con CCR, y que identificó a la clasificación TNM, la clasificación R de enfermedad residual después de la resección quirúrgica, edad, conteo de linfocitos en sangre, la relación neutrófilos/plaquetas, la relación neutrófilos/linfocitos, la relación plaquetas/linfocitos, la ocurrencia de complicaciones postoperatorias, y la albúmina sérica basal como factores de pronóstico asociados a la SVG.

Sin embargo, se necesitan herramientas más refinadas para aumentar su valor pronóstico. Dos ejemplos importantes son el modelo del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, que fue diseñado para predecir la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de colon (10), o los nomogramas de ECCO/ESSO para predicción de recurrencia (11). Ambos son contribuciones importantes en el campo. Pero como ocurre frecuentemente con los estudios de factores de pronóstico en CCR (8), el estado inicial de inmunonutrición de los pacientes no se consideró como parte de la mayoría de los modelos conceptuales que respaldan estas herramientas.

En consecuencia, el objetivo de este estudio es evaluar el papel pronóstico de diversos marcadores clínicos que son baratos y fácilmente accesibles en cualquier sitio en el que haya un laboratorio clínico mediante análisis multivariado, incluyendo otros factores de pronóstico bien conocidos y los factores inmunonutricionales más simples, y desarrollar un modelo de pronóstico en una cohorte de pacientes con CCR tratados en un centro oncológico de referencia de tercer nivel de la ciudad de México.

Material y Metodología

Pacientes

En este estudio se incluyeron todos los pacientes consecutivos con CCR que fueron tratados en el "Instituto Nacional de Cancerología" (INCan) en la Ciudad de México de enero de 1992 a diciembre de 2016. Los criterios de inclusión para esta cohorte incluyeron colonoscopia con biopsia, y diagnóstico final de adenocarcinoma colorrectal por histopatología; también se incluyeron pacientes de sexo femenino o masculino de cualquier edad. Se requirieron radiografías de tórax, ultrasonografía hepática, tomografía computarizada, tomografía por emisión de positrones e imágenes por resonancia magnética en el protocolo de clasificación por etapas TNM, según correspondiera. Los datos se extrajeron retrospectivamente de los registros clínicos e incluyeron la historia clínica, el examen físico, la citología y la bioquímica sanguínea, los marcadores tumorales, los procedimientos quirúrgicos, la quimioterapia adyuvante, la radiación o la quimiorradiación y diversos procedimientos paliativos. En todos los casos se siguieron los protocolos de estudio y tratamiento recomendados por las Guías de manejo del CCR (12, 13). El Comité de Investigación y el Comité de Bioética del INCan aprobaron el protocolo de estudio (Registro Rev / 01/15).

Variables

La ubicación de la neoplasia en el colon y recto se definió de acuerdo con los hallazgos de la colonoscopia. Dos patólogos independientes revisaron el material de la patología quirúrgica y el desacuerdo fue conciliado por consenso. Se buscaron los datos demográficos habituales, incluyendo la información de estudios de laboratorio basales y los estudios de gabinete arriba mencionados. Se registró el nivel basal de albúmina sérica y el recuento absoluto de linfocitos y se calculó el Índice de Pronóstico Nutricional (NPI): $\text{albúmina sérica en g / dL} \times 10 + (0.005 \times \text{recuento total de linfocitos en células / } \mu\text{L})$ (14). Se utilizó la 7ª edición del sistema de clasificación TNM (15) y los pacientes tratados antes de enero de 2010 se reclasificaron con este sistema. La cirugía se codificó como hemicolectomía radical derecha o izquierda, sigmoidectomía radical, resección rectal anterior baja o resección abdominoperineal. Se calculó el

número de ganglios linfáticos recuperados, el número de ganglios linfáticos positivos y la relación de ganglios linfáticos metastásicos (número de ganglios linfáticos positivos / totales recuperados). Las neoplasias localizadas al colon derecho o izquierdo o sigmoides se trataron con el concepto de escisión total de mesocolon, y las localizadas al recto se trataron de acuerdo con el enfoque de escisión total de mesorrecto; la quimioterapia adyuvante, la quimiorradiación preoperatoria o la quimioterapia paliativa se utilizaron según corresponda siguiendo las directrices de NCCN (12, 13).

Análisis estadístico

Después del análisis descriptivo, Las variables continuas se categorizaron por quintiles aun cuando en todos los casos se prefirió trabajar con las variables continuas (16); el análisis de correlación se realizó calculando el coeficiente de correlación de Pearson; y el análisis bivariado de los factores de pronóstico se realizó empleando la T de Student, el análisis de varianza o la prueba de Chi cuadrado, según se requirió para las variables continuas o categóricas. La asociación de los factores de pronóstico con la SVG se analizó mediante el método de Kaplan-Meier y las diferencias se analizaron mediante la prueba de log-rank (17). El análisis multivariado se realizó con el modelo de riesgos proporcionales (Cox). En el análisis multivariado, se exploró el papel de todos los factores de pronóstico que tuvieron un valor de probabilidad de 0.2 o menor durante el análisis bivariado. El modelaje se realizó con el método reverso paso a paso de Wald y los términos de interacción y las suposiciones de proporcionalidad se probaron en el modelo final (17). Para el cálculo de SVG se consideró la fecha del diagnóstico del CCR como la fecha inicial, y la última fecha de visita al INCAN como la fecha final. Cualquier causa de muerte se consideró el evento de interés, aun cuando la causa de la misma no se hubiera definido. Todos los pacientes perdidos al seguimiento se intentaron localizar por vía telefónica para tener mejor control de los eventos. Se realizó análisis de valores faltantes, y estos se manejaron mediante la técnica de imputación múltiple (18). Cualquier probabilidad de 0.05 o menos se consideró significativa; se consideraron las estadísticas de dos colas en todos los casos, y el software estadístico SPSS para Mac, versión 23, se utilizó elaborar la base de datos, para realizar todos los cálculos estadísticos y las gráficas de supervivencia (IBM Corp., Armonk, NY, Estados Unidos).

Resultados

Pacientes

Hubo 3,301 pacientes con CRC que se incluyeron durante el período de tiempo descrito de esta cohorte. Fueron 1,574 mujeres (47.7%) y 1,727 varones (52.3%); con promedio de edad de 58.7, rango de 16 a 97 (desviación estándar [DE] 15.6). En la figura 1 se muestra la distribución de frecuencias de las edades de los pacientes.

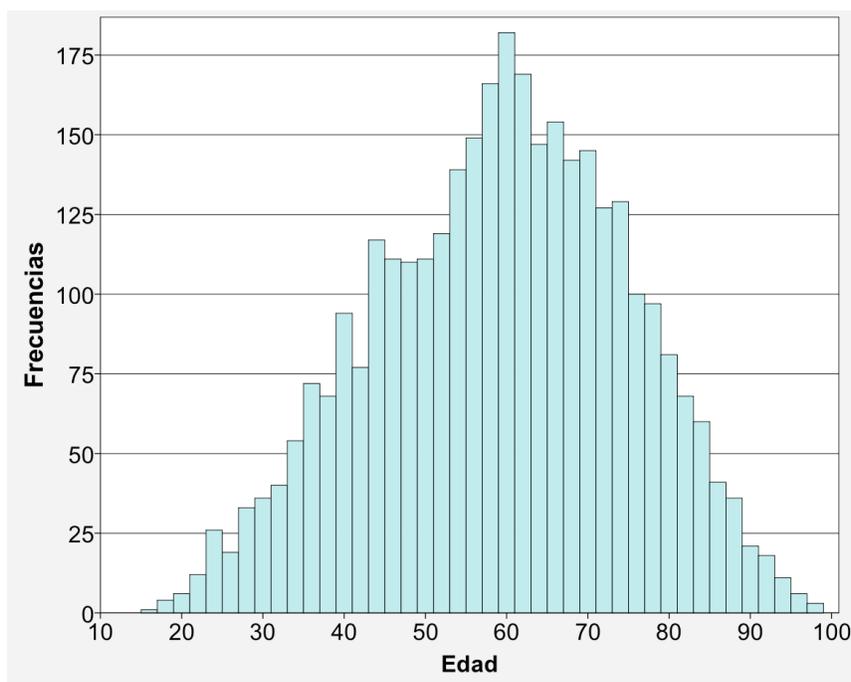


Figure 3.- Frecuencia de casos por grupos de edad.

Las localizaciones de las neoplasias fueron 753 (22.8%) en colon derecho, 118 (3.6%) en colon transverso, 197 (6%) en colon izquierdo, 551 (16.7%) en el colon sigmoides y 1,682 (51%) en el recto. En cuanto a las variables histopatológicas, 529 pacientes (16%) presentaron neoplasias bien diferenciadas, 2,120 (64.2%) moderadamente diferenciadas, 462 (14%) pobremente diferenciadas y 190 (5.8%) indiferenciadas; 156 pacientes (4.7%) tuvieron etapa I, 947 (28.7%) etapa IIa, 87 (2.6%) etapa IIb, 149 (4.5%) etapa IIc, 98 (3%) etapa IIIa, 278 (8.4%) fueron etapa IIIb, 553 (16.8%) fueron etapa IIIc, 662 (20.1%) etapa IVa y 371 (11.2%) etapa IVb.

Las figuras 4 y 5 muestran la frecuencia de casos por localización de las neoplasias en el colon y la frecuencia de etapas TNM.

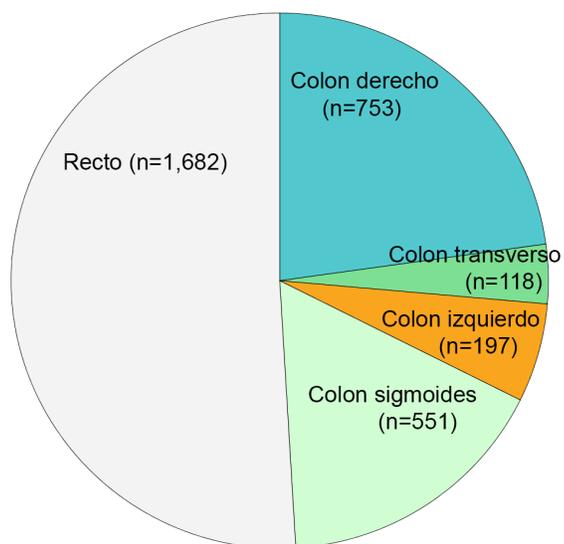


Figura 4.- Frecuencia relativa de la localización de las neoplasias.

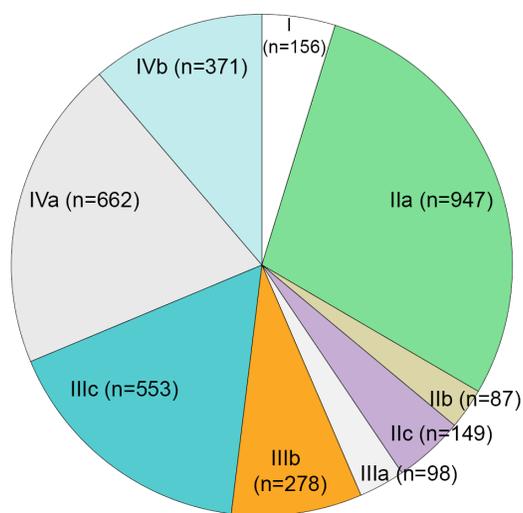


Figura 5.- Frecuencia relativa de etapas clínicas TNM.

En la tabla 1 se muestran algunos datos de la estadística descriptiva dependiendo de la localización dentro del órgano, con la intención de mostrar la gran heterogeneidad que presenta la enfermedad desde el punto de vista clínico.

Tabla 1.- Estadística descriptiva de la cohorte dependiendo de la localización de la neoplasia dentro del colon.

Factor		derecho (n=753)	transverso (n=118)	izquierdo (n=197)	sigmoides (n=551)	recto (n=1,682)	p
Edad ^a		58.5 (15.8)	58.6 (15.2)	56.6 (15)	58.6 (15.2)	59.1 (15.6)	0.268
Género ^a	Mujeres	379 (50.3)	55 (46.6)	104 (52.7)	268 (48.6)	768 (45.7)	0.126
	Varones	374	63	93	283	914	
Hemoglobina (g/dL) ^a		11.5 (2.7)	11.4 (2.5)	12.6 (2.2)	12.8 (2.3)	12.7 (2.5)	<0.0001
Linfocitos (conteo) ^a		1834 (686)	1785 (728)	2026 (726)	1934 (713)	1879 (736)	0.003
Neutrófilos (conteo) ^a		5040 (1850)	4852 (1832)	4987 (1832)	4940 (1896)	4893 (1852)	0.444
Plaquetas (conteo) ^a		408 (169)	402 (145)	382 (150)	359 (125)	355 (130)	<0.0001
Albumina sérica (g/dL) ^a		3.4 (0.75)	3.28 (0.77)	3.47 (0.63)	3.56 (0.63)	3.55 (0.65)	<0.0001
Globulina sérica (g/dL) ^a		3.78 (0.82)	4.1 (0.88)	3.8 (0.82)	3.7 (0.83)	3.7 (0.86)	<0.0001
Relación alb/glob ^a		0.951 (0.33)	0.835 (0.29)	0.961 (0.308)	1.005 (0.31)	1.02 (0.421)	<0.0001
IMC ^a		24.01 (4.05)	24.1 (4.09)	24.7 (4.04)	24.9 (4.1)	24.49 (4.39)	0.007
IPN ^a		43.2 (8.9)	41.7 (9.1)	44.9 (7.6)	45.3 (7.7)	44.9 (7.8)	<0.0001
ACE inicial ^a		403 (4028)	112 (433)	123 (525)	234 (2090)	133 (1107)	0.091
Clasificación TNM ^b	I	20 (2.7)	2 (1.7)	7 (3.6)	27 (4.9)	100 (5.9)	0.04
	Ila	249 (33.1)	28 (23.7)	51 (25.9)	155 (28.1)	464 (27.6)	
	IIb	18 (2.4)	5 (4.2)	4 (2)	16 (2.9)	44 (2.6)	
	IIc	25 (3.3)	6 (5.1)	6 (3)	20 (3.6)	92 (5.5)	
	IIIa	15 (2)	2 (1.7)	6 (3)	17 (3.1)	58 (3.4)	
	IIIb	71 (9.4)	10 (8.5)	21 (10.7)	53 (9.6)	123 (7.3)	
	IIIc	124 (16.5)	21 (17.8)	34 (17.3)	85 (15.4)	289 (17.2)	
	IVa	140 (18.6)	28 (23.7)	45 (22.8)	119 (21.6)	330 (19.6)	
	IVb	91 (12.1)	16 (13.6)	23 (11.7)	59 (10.7)	182 (10.8)	
Diferenciación ^b	bien	109 (14.5)	24 (20.3)	33 (16.8)	85 (15.4)	278 (16.5)	<0.0001
	moderada	426 (56.6)	71 (60.2)	125 (63.5)	380 (69)	1118 (66.5)	
	pobre	158 (21)	17 (14.4)	28 (14.2)	56 (10.2)	203 (12.2)	
	indiferenciada	60 (8.6)	6 (5.1)	11 (5.6)	30 (5.4)	83 (4.9)	
Clasificación R ^b	R0	477 (63.3)	74 (62.7)	114 (57.9)	342 (62.1)	811 (48.2)	<0.0001
	R1	20 (2.7)	2 (1.7)	7 (3.6)	13 (2.4)	71 (4.2)	
	R2	106 (14.1)	15 (12.7)	32 (16.2)	90 (16.3)	239 (14.2)	
	Sin cirugía resectiva	150 (19.9)	27 (22.9)	44 (22.3)	106 (19.2)	561 (33.4)	
Permeación linfovascular ^b		128 (17)	24 (20.3)	26 (13.2)	104 (18.9)	157 (9.4)	<0.0001
Permeación neural ^b		59 (7.8)	7 (6)	11 (5.6)	48 (8.7)	101 (6)	0.782
Permeación venosa ^b		101 (13.4)	21 (17.7)	21 (10.7)	83 (15)	141 (8.4)	0.002
Quimioradio neoadyuvante ^b		9 (1.2)	5 (4.2)	6 (3)	30 (5.4)	526 (31.3)	<0.0001
Quimioterapia adyuvante ^b		237 (31.5)	40 (33.9)	61 (30.9)	172 (31.2)	431 (25.6)	0.005
Quimioterapia paliativa ^b		103 (13.7)	17 (14.4)	35 (17.8)	96 (17.4)	272 (16.2)	0.26

p, probabilidad; ACE, antígeno carcinoembrionario; R, enfermedad residual; NLR, razón neutrófilos/linfocitos; PLR, razón plaquetas/linfocitos; NPR, razón neutrófilos/plaquetas;
^a, variables continuas, promedio (desviación estándar); ^b, variables categóricas, números (porcentaje).

Supervivencia

La mediana de SVG de la cohorte fue de 3.47 años (IC del 95%: 3,01 a 3,9). Hubo 1,334 pacientes muertos (40.4%) durante el seguimiento de este estudio. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 1.1 años (el rango intercuartil fue de 0.29 a 2.5 años).

En la figura 6 se muestra la SVG de la cohorte dependiendo de la clasificación TNM, incluyéndose pacientes con cáncer de colon y recto en la misma figura. El análisis bivariado de la asociación de diversos factores de pronóstico y la SVG se presenta en la Tabla 2.

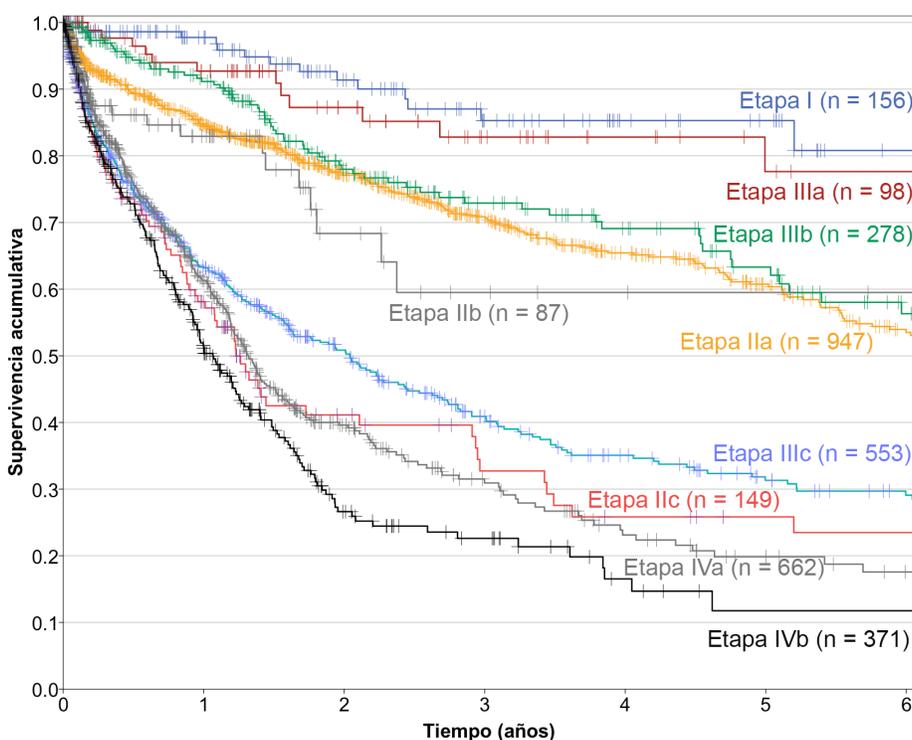


Figura 6.- Supervivencia global de pacientes 3,301 mexicanos con carcinoma colorrectal dependiendo de la etapa clínica, según la clasificación TNM en su séptima edición (2010).

Después de varios procedimientos de modelaje se obtuvo el modelo multivariado final con los factores de pronóstico independientes asociados a la SVG, y éste se muestra con sus estimadores e intervalos de confianza en la Tabla 3.

Tabla 2. Asociación bivariada de factores de pronóstico y supervivencia global.

Factor de Pronóstico		RR	IC 95%	<i>p</i>
Edad		1	0.996-1.003	0.804
Género masculino		0.93	0.835-1.035	0.184
Localización	Derecho *	1	-	0.106
	Transverso	0.857	0.608-1.207	0.377
	Izquierdo	1.04	0.811-1.334	0.756
	Sigmoides	1.056	0.885-1.259	0.548
	Recto	1.163	1.013-1.335	0.032
Hemoglobina basal		0.943	0.924-0.962	<0.0001
Albúmina sérica		0.726	0.673-0.784	<0.0001
Linfocitos (conteo)		1	1-1	<0.0001
IPN		0.968	0.962-0.974	<0.0001
IMC		0.963	0.95-0.977	<0.0001
Antígeno carcinoembrionario		1	1-1	0.942
Razón neutrófilos/linfocitos		1.038	1.029-1.047	<0.0001
Reazón plaquetas/linfocitos		1.709	1.493-1.956	<0.0001
Razón neutrófilos/plaquetas		1.003	1.001-1.005	0.003
Diferenciación	Buena *	1	-	<0.0001
	Moderada	1.344	1.14-1.586	<0.0001
	Pobre	1.882	1.53	<0.0001
	Indiferenciados	1.27	0.97-1.664	0.082
Clasificación TNM	I *	-	-	<0.0001
	Ila	3.064	1.823-5.149	<0.0001
	Ilb	3.386	1.733-6.615	<0.0001
	Ilc	8.604	4.958-14.932	<0.0001
	IIla	1.39	0.661-2.922	0.385
	IIlb	2.575	1.477-4.49	0.001
	IIlc	7.198	4.286-12.088	<0.0001
	IVa	9.35	5.568-15.701	<0.0001
	IVb	11.704	6.926-19.779	<0.0001
Clasificación R	R0 *	1	-	<0.0001
	R1	1.454	1.027-2.059	0.035
	R2	2.945	2.505-3.462	<0.0001
	Sin cirugía resectiva	5.792	5.104-6.572	<0.0001
Quimioterapia adyuvante		0.38	0.333-0.434	<0.0001

RR: riesgo relativo; IC, intervalo de confianza; *p*, probabilidad; IPN, índice pronóstico nutricional; IMC, índice de masa corporal; R, enfermedad residual; *, categoría de referencia.

Tabla 3. Modelo final de los factores de pronóstico asociados a la supervivencia global mediante análisis multivariado con el modelo de riesgos proporcionales de Cox ($p < 0.0001$).

Factor de pronóstico		β (SE)	Exp β	IC 95%	p
Localización	derecho *	-	1	-	0.08
	Transverso	-0.309 (0.177)	0.734	0.519-1.037	0.08
	izquierdo	0.077 (0.129)	1.08	0.838-1.391	0.552
	sigmoides	0.092 (0.093)	1.096	0.914-1.315	0.321
	recto	-0.074 (0.075)	0.929	0.801-1.077	0.33
Hemoglobina basal	(g/dL)	-0.027 (0.013)	0.973	0.949-0.998	0.033
Linfocitos totales	<1,300 c/mm ³ *	-	1	-	<0.0001
	1,300-1,700 c/mm ³	0.038 (0.1)	1.039	0.854-1.265	0.701
	1,701-1,980 c/mm ³	0.331 (0.108)	1.393	1.127-1.721	0.002
	1,981-2,400 c/mm ³	0.089 (0.114)	1.093	0.875-1.367	0.433
	>2,400 c/mm ³	-0.223 (0.138)	0.8	0.611-1.049	0.106
Razón neutrófilos/linfocitos	(unit)	0.031 (0.007)	1.031	1.018-1.044	<0.0001
Razón neutrófilos/linfocitos	<1.7 *	-	1	-	0.047
	1.17-2.34	-0.022 (0.103)	0.978	0.799-1.196	0.828
	2.34-2.79	0.236 (0.105)	1.266	1.031-1.553	0.024
	2.8-4	0.054 (0.111)	1.055	0.849-1.312	0.628
	>4	0.122 (0.133)	1.13	0.871-1.465	0.358
Razón plaquetas/linfocitos	<0.13 *	-	1	-	0.1
	0.13-0.17	-0.204 (0.096)	0.816	0.675-0.985	0.034
	0.17-0.22	-0.105 (0.102)	0.9	0.737-1.101	0.305
	0.22-0.31	-0.262 (0.111)	0.769	0.619-0.957	0.019
	>0.31	-0.248 (0.134)	0.781	0.6-1.015	0.064
IPN	<34 *	-	1	-	<0.001
	34.1-43.4	-0.311 (0.093)	0.732	0.611-0.878	0.001
	43.5-47	-0.422 (0.109)	0.656	0.529-0.813	<0.0001
	>47	-0.436 (0.11)	0.646	0.521-0.802	<0.0001
Diferenciación	Buena *	-	1	-	0.002
	Moderada	0.242 (0.085)	1.274	1.078-1.506	0.005
	Pobre/indiferenciada	0.352 (0.099)	1.421	1.169-1.727	<0.0001
Clasificación TNM	I *	-	1	-	<0.0001
	Ila	0.98 (0.266)	2.665	1.584-4.484	<0.0001
	Ilb	0.898 (0.344)	2.455	1.251-4.817	0.009
	Ilc	1.561 (0.285)	4.765	2.727-8.325	<0.0001

	IIIa	0.2 (0.38)	1.222	0.58-2.572	0.598
	IIIb	0.856 (0.285)	2.354	1.348-4.112	0.003
	IIIc	1.551 (0.267)	4.715	2.793-7.959	<0.0001
	IVa	1.228 (0.272)	3.416	2.004-5.82	<0.0001
	IVb	1.369 (0.275)	3.932	2.292-6.745	<0.0001
Clasificación R	R0 *	-	1	-	<0.0001
	R1	0.281 (0.18)	1.324	0.931-1.883	0.118
	R2	0.895 (0.098)	2.446	2.018-2.965	<0.0001
	Sin cirugía resectiva	1.56 (0.082)	4.759	4.053-5.589	<0.0001
Complicación postoperatoria	(si)	0.25 (0.076)	1.284	1.106-1.491	0.001

β , coeficiente de regresión; ES, error estándar; $\exp \beta$, exponente beta (corresponde al riesgo relativo); IC, intervalo de confianza del exponente beta; p , probabilidad; IPN, índice pronóstico nutricional; *, categoría de referencia.

Discusión

Hasta hace poco tiempo, la progresión del cáncer se había percibido como un proceso autónomo de células anormales, caracterizado por una serie de eventos intrínsecos de una célula que parecían relativamente poco afectados por el entorno celular circundante en el que se producían. La investigación durante varias décadas se centró principalmente en descubrir los factores genéticos de la transformación y la progresión del cáncer, incluyendo las mutaciones y los cambios epigenéticos en las células neoplásicas (19). Progresivamente, el impacto del microambiente tumoral, incluida la inflamación crónica subyacente en el cáncer, ha sido reconocido como un factor fundamental en el desarrollo y progresión del cáncer. Se realizaron investigaciones que exploraron las combinaciones de factores extrínsecos e intrínsecos que modulan el microambiente del cáncer, incluyendo la regulación del metabolismo, los efectos de los estímulos ambientales y los factores de riesgo (humo de tabaco, obesidad, o metabolitos químicos nocivos). Los estudios más recientes incluyen el papel del microbiota en la génesis, desarrollo, progresión y respuesta al tratamiento de diversas neoplasias (20).

Por otro lado, la clasificación TNM es una construcción de los tres factores de pronóstico más poderosos y es la base para definir el pronóstico y adaptar las diferentes opciones de tratamiento en CRC (7). Sin embargo, se ha reconocido que es inexacta para definir el pronóstico en ciertos subgrupos de pacientes con CCR. Por ejemplo, en pacientes con ausencia de ganglios linfáticos metastásicos, en pacientes con etapa IV con metástasis potencialmente resecables, etcétera. Por lo tanto, se han informado muchos factores de pronóstico con la intención de aumentar el valor predictivo de la clasificación TNM (8). Recientemente, el AJCC-UICC ha incluido otros factores de pronóstico como el grado de diferenciación, la clasificación R, el margen de circunferencial de resección, el puntaje de regresión tumoral, el nivel de antígeno carcinoembrionario, la invasión linfovascular, la invasión perineural, la inestabilidad microsatelital, KRAS, NRAS y BRAF (7).

La mayoría de los factores de pronóstico evaluados incluyen factores asociados a la propia neoplasia, factores morfológicos, proteómica, genómica o epigenómica, y el estado inmune y nutricional del paciente a menudo se han pasado por alto (5, 7, 8). Cada vez hay más pruebas de que la inflamación sistémica tiene un papel fundamental en la carcinogénesis y el proceso de invasión o metástasis en el CRC (21). Como parte de esos factores inmunonutricionales, se ha informado que el NPI es un importante factor de pronóstico en varias neoplasias malignas, como el carcinoma gástrico, hepatocelular, pancreático y esofágico, y el mesotelioma pleural maligno (22). En el caso del CRC, el NPI ha demostrado ser un factor de pronóstico robusto para la SG y también para la supervivencia específica del cáncer (23).

En este estudio de tesis, informamos una asociación importante entre diversos factores de pronóstico y la SVG en una gran cohorte de pacientes con CRC en un centro de tercer nivel de atención de la ciudad de México. El modelo multivariado final demuestra por supuesto que la clasificación TNM es un importante factor de pronóstico independiente, junto con el grado de diferenciación, la clasificación R, y la incidencia de complicaciones operatorias. Adicionalmente, estamos informando que la localización de la neoplasia en el colon y recto, la hemoglobina basal, el conteo de linfocitos totales en sangre, la razón de neutrófilos/linfocitos, la razón plaquetas/linfocitos, y el índice pronóstico nutricional son factores de pronóstico independientes que podrían ser

capaces de definir el pronóstico de una manera más precisa que simplemente utilizando la clasificación TNM. Estos nuevos factores de pronóstico podrían tener una mayor utilidad en subgrupos específicos de pacientes con CCR, y en el futuro nos enfocaremos en realizar investigación con este propósito.

El principal inconveniente del presente estudio es la naturaleza retrospectiva de los datos y el sesgo de referencia institucional inherente a cualquier institución médica de tercer nivel como el Instituto Nacional de Cancerología, en donde se concentran los casos más graves de la enfermedad. No obstante, la principal fortaleza de nuestros hallazgos es que la albúmina sérica y los linfocitos absolutos son marcadores precisos, baratos, y fácilmente disponibles en casi cualquier parte del país. El modelo de pronóstico presentado en este estudio se puede construir fácilmente en casi cualquier lugar. Estos factores son muy económicos e incluye datos que se pueden obtener de la simple prueba de citología hemática y química sanguínea que generalmente se realizan antes de llevar a cabo cualquier protocolo de diagnóstico o procedimiento terapéutico. Algunos de estos factores de pronóstico se han ensayado en otras neoplasias malignas, en cáncer de colon o en cáncer de recto (8).

El presente estudio no es el más grande reportado, pero tampoco es el más pequeño. La información mostrada aquí debe considerarse como exploratoria, y debe validarse en estudios nuevos, independientes y en poblaciones diversas. Sin embargo,

En conclusión, los parámetros inmunonutricionales son relevantes. La cifra de albumina sérica, el conteo de linfocitos, la hemoglobina en sangre basal, y los factores de pronóstico arriba mencionados debe medirse y controlarse en estudios de fase III de intervenciones terapéuticas que involucren pacientes con CCR. Estos factores de pronóstico son potencialmente útiles, tanto para definir el pronóstico, como para establecer diferencias y planear tratamientos diferenciales en diferentes estratos de la clasificación TNM. También pueden usarse para diseñar modelos de pronóstico para definir el pronóstico en subgrupos específicos de pacientes con CCR.

Es posible que al mejorar los parámetros inmunonutricionales mediante intervenciones diversas (ejercicio aeróbico, nutrición, modificaciones del microbioma) los resultados de

la cirugía, la quimioterapia o la radioterapia puedan mejorar y se los considere un componente importante de los tratamientos multimodal para pacientes con CCR.

Referencias:

- 1) Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet* 2014; 383:1490-1502. doi:10.1016/s0140-6736(13)61649-9.
- 2) Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. Globocan 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancerbase no. 11 [internet]. Lyon, France: International agency for research on cancer; 2013. [11/diciembre/2017]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.
- 3) Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 177-93. DOI: 10.3322/caac.21395.
- 4) Villalobos Pérez JJ, Bourlon MT, Loaeza del Castillo A, et al. A 35-year report of the study of group on gastrointestinal cancer in Mexico City: variations in frequency of different digestive tract neoplasms among different socioeconomic statuses. *Gac Med Mex* 2014; 150:49-57.
- 5) Williams CD, Grady WM, Zullig LL. Use of NCCN Guidelines, Other Guidelines, and Biomarkers for Colorectal Cancer Screening. *J Natl Compr Canc Netw* 2016; 14:1479-1485.
- 6) Hodgson DC, Fuchs CS, Ayanian JZ. Impact of patient and provider characteristics on the treatment and outcomes of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 501-15.
- 7) Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. Eight edition. Springer: New York 2017.
- 8) Mahar AL, Compton C, Halabi S, et al. Personalizing prognosis in colorectal cancer: A systematic review of the quality and nature of clinical prognostic tools for survival outcomes. *J Surg Oncol* 2017; en prensa. DOI: 10.1002/jso.24774.
- 9) Gonzalez-Trejo S, Carrillo JF, Carmona-Herrera DD, et al. Baseline serum albumin and other common clinical markers are prognostic factors in colorectal carcinoma: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6610. DOI: 10.1097/MD.0000000000006610.
- 10) Weiser MR, Landmann RG, Kattan MW, et al. Individualized prediction of colon cancer recurrence using a nomogram. *J Clin Oncol* 2008; 26: 380-5. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.1291.
- 11) van Gijn W, van Stiphout RG, van de Velde CJ, et al. Nomograms to predict survival and the risk for developing local or distant recurrence in patients with

- rectal cancer treated with optional short-term radiotherapy. *Ann Oncol* 2015; 26: 928-35. DOI: 10.1093/annonc/mdv023.
- 12) Benson AB, Venook AP, Cederquist L, Chan E, Chen Y-J, Cooper HS et al. Colon cancer, version 1.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15: 370-98.
 - 13) Benson AB, Venook AP, Bekaii-Saab T, Chan E, Chen Y-J, Cooper HS et al. Rectal cancer, version 2.2015, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13: 719-28.
 - 14) Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1984; 85: 1001-05.
 - 15) Edge S, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. Seventh edition. Springer: New York, 2010.
 - 16) Mazumdar M, Smith A, Bacik J. Methods for categorizing a prognostic variable in a multivariable setting. *Stat Med* 2003; 22: 559-71.
 - 17) Hosmer DW, May S. *Applied survival analysis: Regression modeling of time to event data*. Second edition. Wiley: New Jersey, 2008.
 - 18) Graham JW. *Missing data: Analysis and design*. Springer. New York, NY, 2012.
 - 19) Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144:646-674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
 - 20) Kang M, Martin A. Microbiome and colorectal cancer: Unraveling host-microbiota interactions in colitis-associated colorectal cancer development. *Semin Immunol* 2017; 32:3-13. doi: 10.1016/j.smim.2017.04.003.
 - 21) Suzuki Y, Okabayashi K, Hasegawa H, et al. Comparison of preoperative inflammation-based prognostic scores in patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 2016; doi: 10.1097/SLA.0000000000002115.
 - 22) Sun K, Chen S, Xu J, Li G, He Y. The prognostic significance of the prognostic nutritional index in cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140:1537-1549. doi: 10.1007/s00432-014-1714-3.
 - 23) Yang Y, Gao P, Chen X, Song Y, Shi J, Zhao J et al. Prognostic significance of preoperative prognostic nutritional index in colorectal cancer: Results from a retrospective cohort study and a meta-analysis. *Oncotarget* 2016; 7: 58543. DOI: 10.18632/oncotarget.10148.