

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO



**LATERALIDAD DEL CÁNCER DE COLON Y DIFERENCIAS PRONÓSTICAS
UN ESCENARIO DE VIDA REAL EN UNA INSTITUCIÓN ONCOLÓGICA
BOGOTÁ, COLOMBIA**

PROYECTO DE GRADO

**CARLOS ALBERTO CARVAJAL
DIEGO GALVIS RONCANCIO
OSCAR IVAN REYES CORTES**

**BOGOTÁ, COLOMBIA
2021**

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO



**LATERALIDAD DEL CÁNCER DE COLON Y DIFERENCIAS PRONÓSTICAS
UN ESCENARIO DE VIDA REAL EN UNA INSTITUCIÓN ONCOLÓGICA
BOGOTÁ, COLOMBIA**

PROYECTO DE GRADO

CARLOS ALBERTO CARVAJAL

carlosa.carvajal@urosario.edu.co

DIEGO GALVIS RONCANCIO

diego.galvisr@urosario.edu.co

OSCAR IVAN REYES CORTES

oscari.reyes@urosario.edu.co

TUTOR

GILMA HERNANDEZ HERRERA

MAESTRÍA EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ, COLOMBIA

2021

TABLA DE CONTENIDO

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
JUSTIFICACIÓN	3
MARCO CONCEPTUAL	4
ORIGEN EMBRIOLÓGICO	4
DIFERENCIAS CLÍNICAS	5
DIFERENCIAS MOLECULARES.....	5
LATERALIDAD Y PRONÓSTICO	6
PRONÓSTICO PATOLÓGICO	6
OBJETIVOS	8
OBJETIVO GENERAL	8
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
METODOLOGÍA.....	9
POTENCIALES DE SESGO Y SU CONTROL	10
VARIABLES	10
PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS	10
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN	23
LIMITACIONES	25
CONCLUSIÓN	25
BIBLIOGRAFÍA.....	26
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	31
CONFIDENCIALIDAD DEL PACIENTE	31
ANEXOS.....	33

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Gráfico 1. Supervivencia global de cáncer de colon con los intervalos de confianza al 95%.	19
Gráfico 2. Supervivencia de cáncer según lateralidad.....	19
Gráfico 3. Supervivencia de cáncer por Grado Histológico.	20
Gráfico 4. Supervivencia de cáncer por STAGE.....	20
Gráfico 5. Supervivencia de cáncer por Invasión Linfática	21
Gráfico 6. Supervivencia de cáncer por Invasión Vascular	21

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Tabla de Variables.	11
Tabla 2 Características demográficas y patológicas de los pacientes	14
Tabla 3 Hazard Ratio para modelo de supervivencia.	22
Tabla 4 Modelo de COX:.....	22

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de colon es una enfermedad neoplásica de comportamiento clínico y biológico diverso(1). En Efecto, hace parte de las patologías oncológicas más prevalentes a nivel mundial. En EEUU es el cuarto en frecuencia y segundo en mortalidad, con un estimado de 53.200 muertes para 2020(2). De igual forma, en Colombia se calculan cerca de 9.000 casos y hasta un 50% de muertes relacionadas(3). Costumbres relacionadas al desarrollo occidental como el sedentarismo y las dietas bajas en fibra y ricas en grasas han facilitado el aumento en la incidencia de cáncer de colon(4).

Aproximadamente, 20-25% de las personas afectadas presentan enfermedad metastásica al diagnóstico y una cuarta parte de la población con cáncer de colon desarrollaran metástasis durante su evolución. A pesar de que existe una correlación pronóstica entre la invasión tumoral, el compromiso nodal y la presencia de metástasis. El estado de clasificación TNM (tumor-ganglios linfáticos - metástasis) es insuficiente para la selección del tratamiento y la predicción pronóstica(5).

En los últimos años, se ha desarrollado un interés especial en la ubicación del tumor primario a través de los diferentes segmentos del colon. Esta atención tiene sus bases en el desarrollo embriológico del colon. El intestino medio da origen al colon derecho el cual comprende el ciego, el colon ascendente y los dos tercios proximales del colon transversal mientras el colon izquierdo surge del intestino posterior y abarca desde el tercio distal del colon transversal hasta el colon sigmoide y recto(6),(7).

Al examen endoscópico o macroscópico las lesiones del colon derecho suelen ser polipoides, exofíticas y voluminosas proyectadas hacia la luz y clínicamente manifestadas como anemia. En contraste las lesiones en el colon izquierdo

presentan características infiltrativas con disminución del calibre intestinal que causan obstrucción(8).

Genéticamente, el cáncer de colon también presenta diferencias significativas. En general, los adenocarcinomas de colon siguen dos vías oncogénicas la inestabilidad cromosómica y la inestabilidad micro satelital. Respecto a los cánceres originados en el colon izquierdo presentan mayor inestabilidad cromosómica y agresividad pero aquellos del colon derecho muestran peor pronóstico(9),(10),(11).

La vía molecular más comúnmente alterada en cáncer colon es la vía de señalización RAS-MAPK hasta en 55% de los tumores(12). Mutaciones de KRAS, NRAS o BRAF han sido establecidos como marcadores predictivos de tratamiento dirigido a inhibir el Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR, por sus siglas en ingles) y exhiben una fuerte relación pronóstica con la localización del tumor(13). Lo cual es más evidente con los tratamientos biológicos dirigidos a estos blancos moleculares(14),(15),(16). Por tanto, aun se continúa estudiando el impacto de la lateralidad sobre el pronóstico y respuesta al tratamiento del cáncer de colon.

JUSTIFICACIÓN

El cáncer de colon es la tercera causa prevalente tanto en hombres como mujeres a nivel mundial generando altas tasas de morbilidad y mortalidad, lo cual no es diferente en nuestro país. Estudios recientes siguen ratificando el papel pronóstico y predictivo de la localización del tumor primario en cáncer de colon.

Pero en nuestro país existe escasa información sobre la relación de la lateralidad con el pronóstico del cáncer de colon. Por lo anterior, consideramos conveniente realizar estudios de nuestra realidad y evaluar el comportamiento de este factor sobre la respuesta al tratamiento y su desenlace en pacientes colombianos con cáncer de colon.

Se espera aporta conocimiento del comportamiento del cáncer de colon en nuestro país con respecto a la lateralidad. Incluso podríamos encontrar diferencias con resultados obtenidos en países desarrollados puesto que difieren en las costumbres culturas. Además de generar futuras hipótesis e investigaciones en nuestro país.

MARCO CONCEPTUAL

El cáncer de colon es una enfermedad oncológica de interés mundial por su alta incidencia y mortalidad tanto en hombres como en mujeres. De forma característica el cáncer de colon muestra variaciones étnicas y culturales por lo cual se considera un fuerte componente ambiental en su etiología(4). En Colombia, los estilos de vida y las prácticas culturales son factores altamente relacionados a la frecuencia de esta enfermedad, lo cual ocurre en forma similar en otros países de Latinoamérica(17),(18).

El cáncer de colon se clasifica clásicamente en tres segmentos: una porción proximal, una porción distal y el recto(19). La razón para considerar separadamente al cáncer rectal es su peculiar comportamiento local y la necesidad de tratamiento complementario como la radioterapia. En la actualidad, hay un renovado interés en la localización del tumor primario de colon como factor pronóstico y predictivo. Tal separación de lateralidad de las neoplasias del colon van desde la simple división en relación a la flexura esplénica, considerando colon derecho todo lo anterior a esta y colon izquierdo a los tumores ubicados más allá de la misma; hasta la basada en el origen embrionario(20),(21).

Origen Embriológico

Embriológicamente, el intestino primitivo se desarrolla durante la cuarta semana de gestación, su desarrollo se dará a través de la capa el endodermo que originará gran parte del intestino, y este a su vez determinará la posición temporal y posicional. El intestino primitivo se divide en anterior, medio y posterior. Las partes media y posterior darán origen a intestino delgado, ciego, apéndice, colon ascendente, colon transversal, colon descendente, colon sigmoide, recto y parte superior del conducto anal(22).

A pesar de tener un origen común en el endodermo, los comportamientos biológicos de los tumores difieren entre el colon derecho e izquierdo, lo cual señala un mecanismo ajeno al origen embrionario como fuente de estas diferencias.

Diferencias Clínicas

Los síntomas de los tumores del colon difieren en frecuencia y en patrón clínico según la posición anatómica, la edad del paciente y el género. Las neoplasias del colon derecho se presentan más comúnmente con anemia y pérdida de peso, predominio por el sexo femenino y edades más avanzadas. En cuanto al comportamiento biológico son tumores de mayor tamaño y peor pronóstico por extensión al diagnóstico. En contraste, el cáncer de colon izquierdo típicamente presenta sangrados y/o obstrucción intestinal y una predilección por los hombres. Además, las neoplasias del colon izquierdo tienen una relación más estrecha con los factores ambientales como la dieta baja en fibra en la dieta(23).

Diferencias Moleculares

En los últimos años, respecto a la inestabilidad genética del cáncer han sido descritas las dos principales vías oncogénicas del cáncer del colon corresponden a la inestabilidad cromosómica y la inestabilidad microsatelital(24). Hasta un 70% de los tumores presentan inestabilidad cromosómica (aneuploidía) y están asociados con un comportamiento clínico agresivo(10). En contraparte, El fenotipo de inestabilidad microsatelital (MSI) es de mejor pronóstico, localización proximal y diferenciación mucinosa. La acumulación de mutaciones en esta vía es el producto del silenciamiento de genes del sistema de reparación de apareamiento del DNA (MMR, siglas en inglés) y ocurre en el 15% (11).

La vía molecular más comúnmente alterada es la vía de señalización RAS-MAPK hasta en 55% de los tumores(12). Mutaciones de KRAS, NRAS o BRAF han sido establecidos como marcadores predictivos de tratamiento dirigido a inhibir el Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés)(13).

Marcadores moleculares como inestabilidad micro satelital, mutaciones de KRAS y BRAF han exhibido utilidad pronóstica. Por lo cual, la capacidad pronóstica de la combinación de estos marcadores moleculares ha sido evaluada. La presencia de MSI asociada a KRAS wild type o BRAF esbozan grupos de mejor pronóstico y menor riesgo de diseminación, respectivamente(25),(26).

Lateralidad y Pronóstico

El primer estudio en mostrar un valor pronóstico de la localización del tumor en cáncer de colon fue el estudio FIRE-1, en el cual los tumores del colon derecho presentaban sobrevida libre de progresión más corta en comparación con los de colon izquierdo(19). Estudios prospectivos posteriores proporcionaron evidencia concluyente de diferencias en sobrevida global y sobrevida libre de progresión en relación con la localización del cáncer de colon(20).

Desde entonces se reconoce la presencia de tumores del colon derecho como factor de mal pronóstico. Un meta-análisis de 66 estudios ratifica la disminución del riesgo de morir en hasta un 20% para los tumores originados en el colon izquierdo(27).

Pronóstico patológico

Desde la primera edición del manual de estadificación de cáncer americano (AJCC American Joint Commission on Cancer) en 1977 hasta su octava versión actual revisada 2018, hay varias características pronósticas de significancia tanto clásicas (TNM) como la necesidad de incluir otros parámetros que si bien no se encuentran relacionados de forma clásica, se conocen por diferentes estudios de cohortes que modifican sustancialmente el pronóstico de la enfermedad (como el tamaño tumoral, la edad del paciente, y su grado de diferenciación) que sumados nos darían información relevante y veraz acerca del verdadero papel pronóstico de todas estas variables relacionadas y su tratamiento más óptimo.

Se han descrito algunos esfuerzos por tener una mejor aproximación pronóstica y terapéutica para este grupo de pacientes, ya en estudios previos se ha descrito la relación del efecto de la edad, del tamaño tumoral y el estado de diferenciación tumoral, características no incluidas en la clasificación clásica del TNM y cuyo aporte en el análisis de cohortes retrospectivas (mayores a 300 mil pacientes; The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database) han mostrado diferencias sustanciales en supervivencia con índices utilizados como el P-Stage.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Determinar diferencias pronósticas entre el cáncer de colon originado en el lado derecho versus el lado izquierdo.

Objetivos Específicos

- Estimar la sobrevida global según la lateralidad del cáncer de colon, ajustadas a covariables.
- Explorar la combinación de variables pronósticas en cáncer de colon según su lateralidad.
- Determinar la relación entre el estadio P y la lateralidad del cáncer de colon.
- Establecer el papel pronóstico del tamaño en el cáncer de colon.

METODOLOGÍA

La investigación tiene un enfoque cuantitativo, para la cual se utilizó un diseño observacional analítico de cohorte retrospectivo.

Población: Pacientes diagnosticados con Cáncer de Colon en la Unidad Oncológica de la Clínica Los Nogales desde el 2014 hasta el presente año.

Para el presente estudio se recolectaron los datos clínicos de los registros médicos de todos los pacientes tratados por cáncer de colon en la Clínica Los Nogales en la Ciudad de Bogotá D.C. Esta es una institución privada acreditada en salud, incluida en 2017 entre las mejores de Latino América. Presta atención en Oncología para el régimen contributivo, planes complementarios y pólizas.

Con los datos obtenidos se construyó una cohorte retrospectiva en la que los pacientes elegibles cumplieron con las siguientes características:

- ▶ Tener diagnóstico de cáncer de colon confirmado por patología.
- ▶ Códigos de la clasificación internacional de enfermedades en su décima edición desde C180 hasta C189.
- ▶ La localización clasificada como *colon derecho* -CCD- (ciego, colon ascendente, flexura hepática y colon transversal en sus dos tercios proximales) y *colon izquierdo* -CCI- (flexura esplénica, colon descendente y sigmoide excluyendo recto)

Con los anteriores criterios de elegibilidad se incluyeron en el estudio:

- Pacientes con diagnóstico de Cáncer de Colon.
- Mayores de 18 años.
- Historia clínica accesible.
- Pacientes con diagnóstico de Cáncer de colon confirmado por histopatología.

Y se excluyeron pacientes con las siguientes características:

- Pacientes con cáncer de recto o ano. Aquellos con tumores de colon con histologías diferentes a adenocarcinomas.

- Pacientes con más del 20% de ausencia de información de las variables de interés.

Potenciales de sesgo y su control

- Sesgo de información, dado que se trata de un estudio retrospectivo donde la información se obtuvo de la historia clínica. Para mitigar este sesgo se recolectó información de las historias clínicas realizadas por los servicios de Oncología Clínica, Gastroenterología, Coloproctología, Cirugía General, Cirugía Hepatobiliar y Medicina General.
- Sesgo de clasificación, para disminuir este sesgo se revisaron las biopsias de las patologías emitidas por el laboratorio clínico y/o que estuvieron reportadas en la historia clínica, para así realizar la corrección debida de esta información que fue tabulada en la base de datos.

VARIABLES

Las variables que se tomaron de la historia clínica, de la patología y del FOSYGA fueron: Edad al Diagnóstico, Edad al Evento, Sexo, Estatus, Time, CIE 10, Subdivisión Anatómica, Localización del Cáncer, Estado Tumoral y Tamaño. Las variables que se crearon con la información anterior fueron: P Score T, P Score G, P Score A y el P STAGE.

Procesamiento y análisis estadístico de los datos

Los datos fueron normalizados en una hoja de Excel y luego procesados y analizados con el paquete estadístico R 3.6.7 y R Studio

El análisis estadístico de la información se llevó a cabo de la siguiente manera

- Descripción estadística de la cohorte
Se calcularon distribuciones de frecuencias absolutas y porcentajes para las variables de naturaleza cualitativa, según la lateralidad del cáncer. Así

mismo, se obtuvieron medidas de tendencia central (media o mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar y rango intercuartil) para las variables de naturaleza cuantitativa de acuerdo con la distribución de probabilidad de estas variables. Adicionalmente se construyeron algunos gráficos que muestran de manera comparativa el comportamiento de algunas variables según lateralidad.

- La estimación de la supervivencia

Para estimar la supervivencia de los pacientes con cáncer de colon se calculó el estimador de Kaplan-Meier para la supervivencia global, presentando los resultados con las curvas de sobrevivencia comparando por lateralidad. Adicionalmente, se comparó la supervivencia utilizando la prueba de log-rank con nivel de significancia de 0.05.

- Modelo de supervivencia multivariado ajustado por covariables

Para identificar las variables pronósticas para incluir en el modelo multivariado se eligieron por criterios médicos y estadísticos, y se construyó y evaluó el modelo de supervivencia de riesgos proporcionales de Cox.

Las variables incluidas en el estudio para los pacientes fueron las siguientes.

Tabla 1 Tabla de Variables.

Variable	Definición	Resultado	Naturaleza	Escala
Edad al Diagnóstico	Años cumplidos por fecha de nacimiento que se especifica en la cédula de Ciudadanía hasta el diagnóstico.	Años	Cuantitativa/Discreta	Razón
Edad al Evento	Años cumplidos por fecha de nacimiento que se especifica en la cédula de Ciudadanía en el momento que presente el evento.	Años	Cuantitativa/Discreta	Razón

Variable	Definición	Resultado	Naturaleza	Escala
Sexo	Según registro en la cédula de ciudadanía	Masculino y/o Femenino	Cualitativa	Nominal
Estatus	Estado vivo o fallecido que reporte el FOSYGA.	Vivo= 0 y/o Fallecido= 1	Cualitativa	Nominal
Time	Años desde del diagnóstico hasta el evento.	Años	Cuantitativa	Continua
Subdivisión Anatómica	Localización subanatomica de la lesión maligna.	1= Ciego; 2= Colon Ascendente; 3= Colon Transverso; 4= Colon Descendente; 5= Colon Sigmoides	Cualitativa	Nominal
Localización del Cáncer	Localización anatómica de la lesión maligna.	1= Derecho; 3= Izquierdo	Cualitativa	Nominal
Estado Tumoral	ETAPA según clasificación de AJCC basada en la metodología TNM	I=T1oT2N0M0, IIA=T3N0M0, IIB=T4aN0M0, IIC= T4bN0M0, IIIA= T1oT2-N1/N1c-M0, IIIB=T2oT3N2aM0, IIIC= T3oT4aN2bM0, IVA= CualquierTCualquierNM1a, IVB= CualquierTCualquierNM1b, IVC= CualquierTCualquierNM1c	Cualitativa	Ordinal
Tamaño	Descripción dada por tamaño en patología y/o imágenes.	Centímetros	Cuantitativa	Continua

Variable	Definición	Resultado	Naturaleza	Escala
Presencia de invasión linfática	Presencia o Ausencia reportado por los hallazgos en la patología.	0= "Ausente" 1= "Presente"	Cualitativa	Nominal
Presencia de invasión vascular	Presencia o Ausencia reportado por los hallazgos en la patología.	0= "Ausente" 1= "Presente"	Cualitativa	Nominal
Presencia de metástasis	Presencia o Ausencia reportado por los hallazgos en la patología.	0= "Ausente" 1= "Presente"	Cualitativa	Nominal
P SCORE T	Clasificación por rango de tamaño tumoral.	0= "<2cm", 1= ">2 a 4cm", 2= "4 a 6cm", 3= ">6cm"	Cualitativa	Nominal
P SCORE G	Clasificación por rango de grado.	0= "Grado I", 1= "Grado II", 2= "Grado III", 3= "Grado IV"	Cualitativa	Nominal
P SCORE A	Clasificación por rango de edad,	0= "<49 años", 1= ">49 a 64 años", 2= ">64 a 79 años", 3= ">79 años"	Cualitativa	Nominal
P STAGE	Clasificación basada en el puntaje aportado por el P Score de T, G y A, entre 0 y 3 para un puntaje máximo entre 9.	0="Bajo Riesgo", 1="Alto Riesgo"	Cualitativa	Nominal

RESULTADOS

Un total de 321 pacientes con cáncer de colon se incluyeron en el estudio. 195 con cáncer de colon izquierdo y 126 de colon derecho. Se evaluaron las características de los pacientes de acuerdo con las variables de interés. Se decidió evaluar la sobrevida a 10 años. Por lo cual, 15 pacientes no se tuvieron en cuenta en el análisis. En la tabla 2 se presentan los estadísticos que describen los pacientes según las variables evaluadas y comparando por localización del cáncer.

Tabla 2 **Características demográficas y patológicas de los pacientes**

	Colon Derecho	Colon Izquierdo	Total	Valor p
n	126	195	321	
(%)	(39.25)	(60.75)	(100)	
Edad al diagnóstico (años)				
Median	62.72	59.44	60.36	0.115*
Q1	50.12	48.34	49.10	
Q3	72.32	68.38	69.51	
Sobrevida (años)				
Median	2.28	3.06	2.65	0.006*
Q1	1.21	1.36	1.26	
Q3	3.98	5.54	4.60	
Sexo				
Femenino	66 (52.38%)	98 (50.26%)	164 (51.09%)	**
Masculino	60 (47.62%)	97 (49.74%)	157 (48.91%)	

Tabla 2 **Características demográficas y patológicas de los pacientes**

	Colon Derecho	Colon Izquierdo	Total	Valor p
Grado				
Grado I	9 (7.14%)	27 (13.85%)	36 (11.21%)	0.194 **
Grado II	78 (61.90%)	112 (57.44%)	190 (59.19%)	
Grado III	24 (19.05%)	28 (14.36%)	52 (16.20%)	
Grado IV	15 (11.90%)	28 (14.36%)	43 (13.40%)	
Invasión linfática				
Ausente	74 (58.73%)	132 (67.69%)	206 (64.17%)	0.130 **
Presente	52 (41.27%)	63 (32.31%)	115 (35.83%)	
Invasión vascular				
Ausente	75 (59.52%)	136 (69.74%)	211 (65.73%)	0.078 **
Presente	51 (40.48%)	59 (30.26%)	110 (34.27%)	
Estado T				
T1	5 (3.97%)	10 (5.13%)	15 (4.67%)	0.063 **
T2	18 (14.29%)	29 (14.87%)	47 (14.64%)	
T3	35 (27.78%)	79 (40.51%)	114 (35.51%)	
T4	68 (53.97%)	77 (39.49%)	145 (45.17%)	

Tabla 2 **Características demográficas y patológicas de los pacientes**

	Colon Derecho	Colon Izquierdo	Total	Valor p
Estado Nodal				
N0	67 (53.17%)	107 (54.87%)	174 (54.21%)	0.552 **
N1	27 (21.43%)	48 (24.62%)	75 (23.36%)	
N2	32 (25.40%)	40 (20.51%)	72 (22.43%)	
Metástasis				
Ausente	95 (75.40%)	154 (78.97%)	249 (77.57%)	0.540 **
Presente	31 (24.60%)	41 (21.03%)	72 (22.43%)	
Estadificación				
Estado I	19 (15.08%)	26 (13.33%)	45 (14.02%)	0.657 **
Estado II	36 (28.57%)	67 (34.36%)	103 (32.09%)	
Estado III	39 (30.95%)	61 (31.28%)	100 (31.15%)	
Estado IV	32 (25.40%)	41 (21.03%)	73 (22.74%)	
Tamaño tumoral (cm)				0.052 **

Tabla 2 **Características demográficas y patológicas de los pacientes**

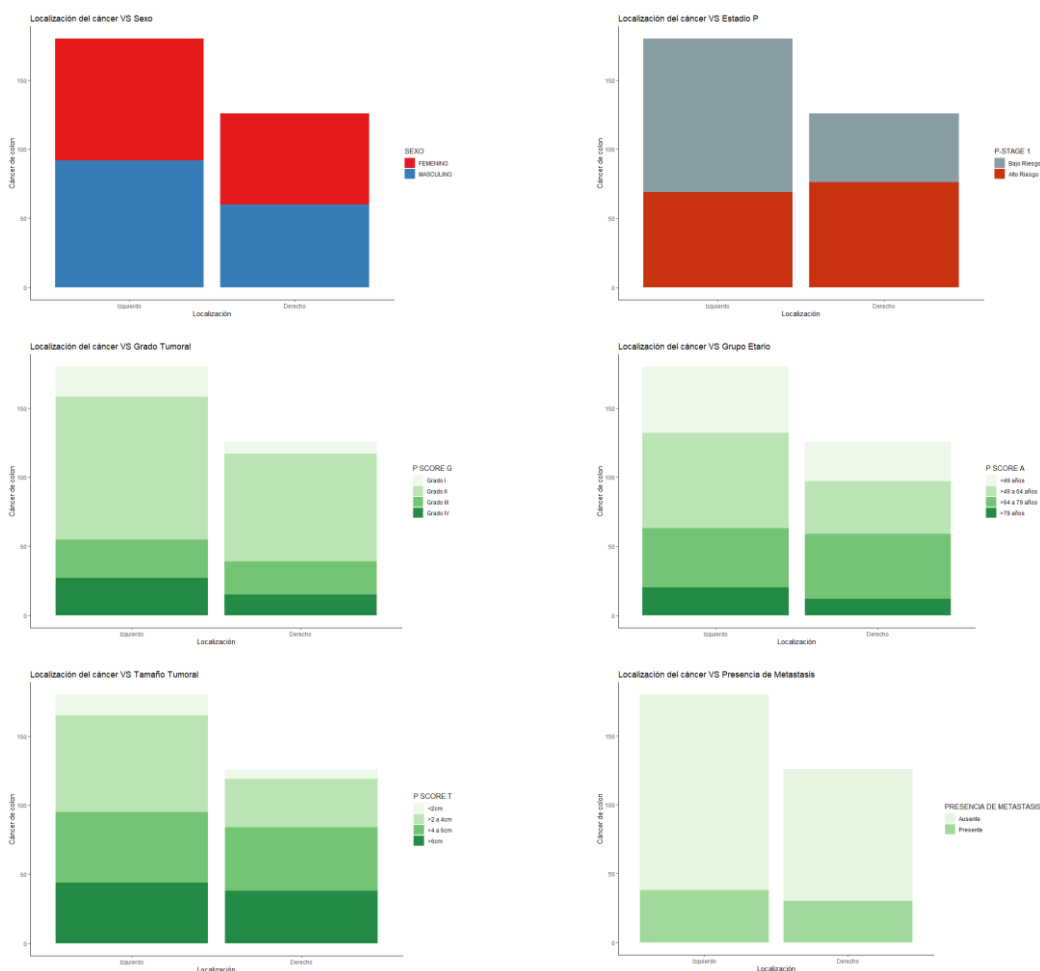
	Colon Derecho	Colon Izquierdo	Total	Valor p
≤ 2	7 (5.56%)	20 (10.26%)	27 (8.41%)	
> 2-4	35 (27.78%)	75 (38.46%)	110 (34.27%)	
> 4-6	46 (36.51%)	54 (27.69%)	100 (31.15%)	
> 6	38 (30.16%)	46 (23.59%)	84 (26.17%)	
Grupo etario (años)				
≤ 49	29 (23.02%)	56 (28.72%)	85 (26.48%)	0.110 **
> 49-64	38 (30.16%)	71 (36.41%)	109 (33.96%)	
> 64-79	47 (37.30%)	48 (24.62%)	95 (29.60%)	
> 79	12 (9.52%)	20 (10.26%)	32 (9.97%)	

*Prueba U de Mann Whitney

** Prueba Chi Cuadrado de asociación

De la tabla anterior se resalta que el grado II tumoral es el de mayor presencia con 190 pacientes (59,19%), siendo predominante en el lado izquierdo del colon (57,44%). Grupo etario con mayor impacto esta entre el rango de >49 a 64 años con 109 pacientes (33,96%), siendo predominante en el lado izquierdo del colon (36,41%). Tamaño tumoral >2 a 4 cm es el de mayor frecuencia con 110 pacientes (34,27%), siendo predominante en el lado izquierdo del colon (38,46%). Metástasis

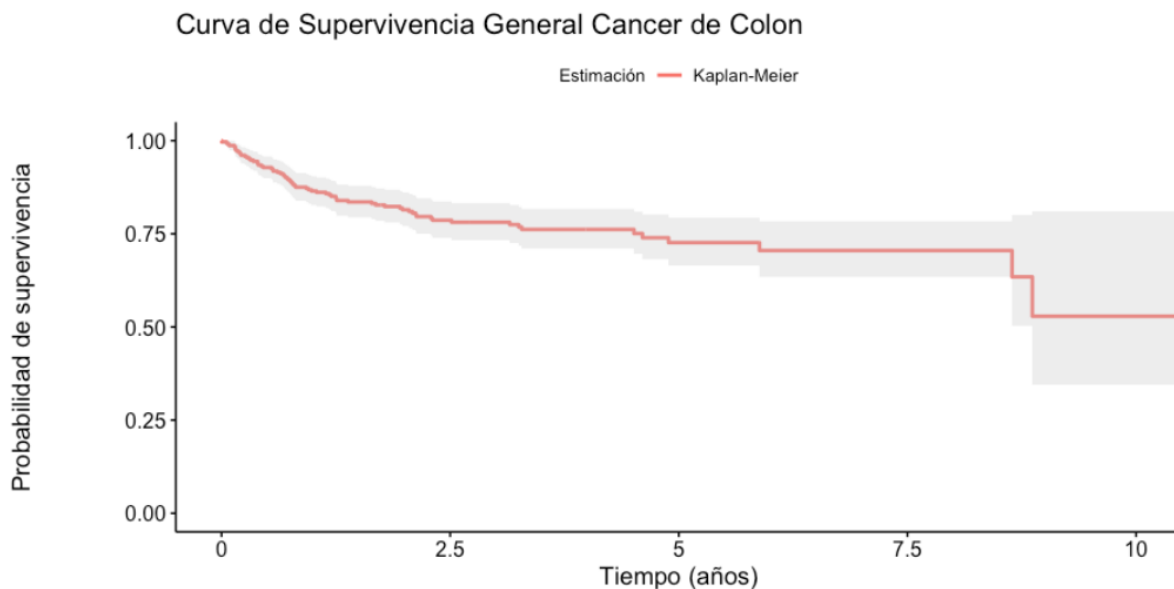
fue ausente en 249 pacientes (77,57%), con predominio del lado izquierdo del colon (78,97%).



Para la estimación de la supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier y se compararon las curvas por lateralidad usando la prueba de Log Rank.

Se analizó la relación con la supervivencia global (Gráfica 1.) de las siguientes variables: Lateralidad (Gráfica 2), Grado Histológico (Gráfica 3), STAGE (Gráfica 4), Invasión Linfática (Gráfica 5) e Invasión Vascular (Gráfica 6). Las siguientes Gráficas muestran la sobrevida global de las variables descritas. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia en función de todas las variables mencionadas con un valor de $P = < 0,05$.

Gráfico 1. Supervivencia global de cáncer de colon con los intervalos de confianza al 95%.



*En el periodo de seguimiento de 10 años no se alcanzó la mediana de sobrevida.

Gráfico 2. Supervivencia de cáncer según lateralidad.

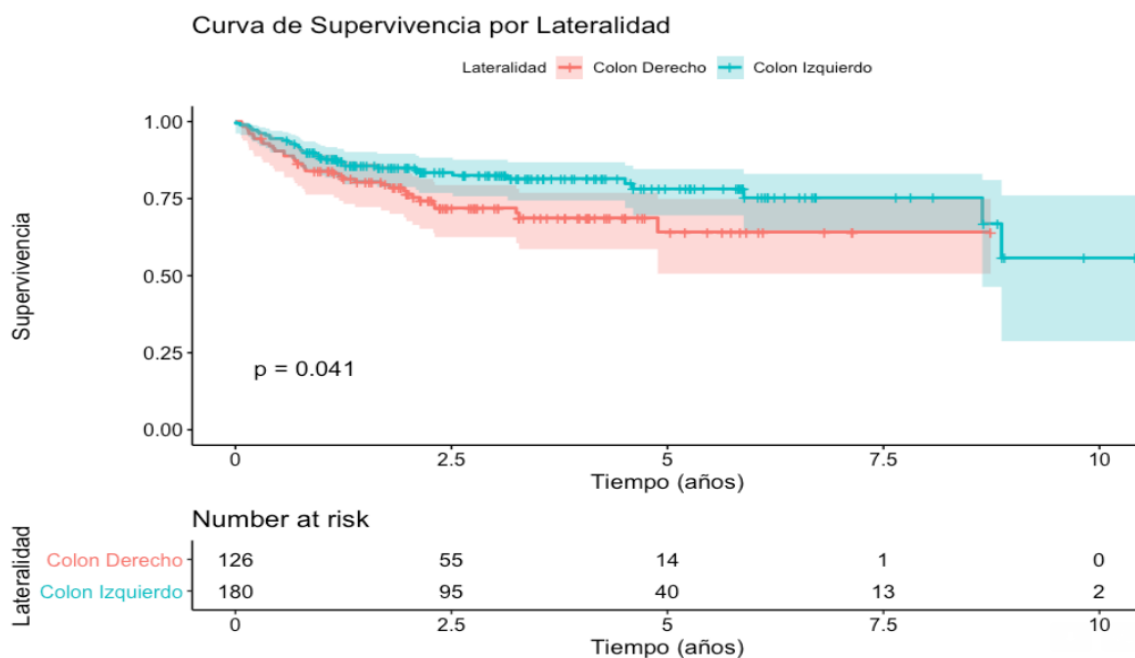


Gráfico 3. Supervivencia de cáncer por Grado Histológico.

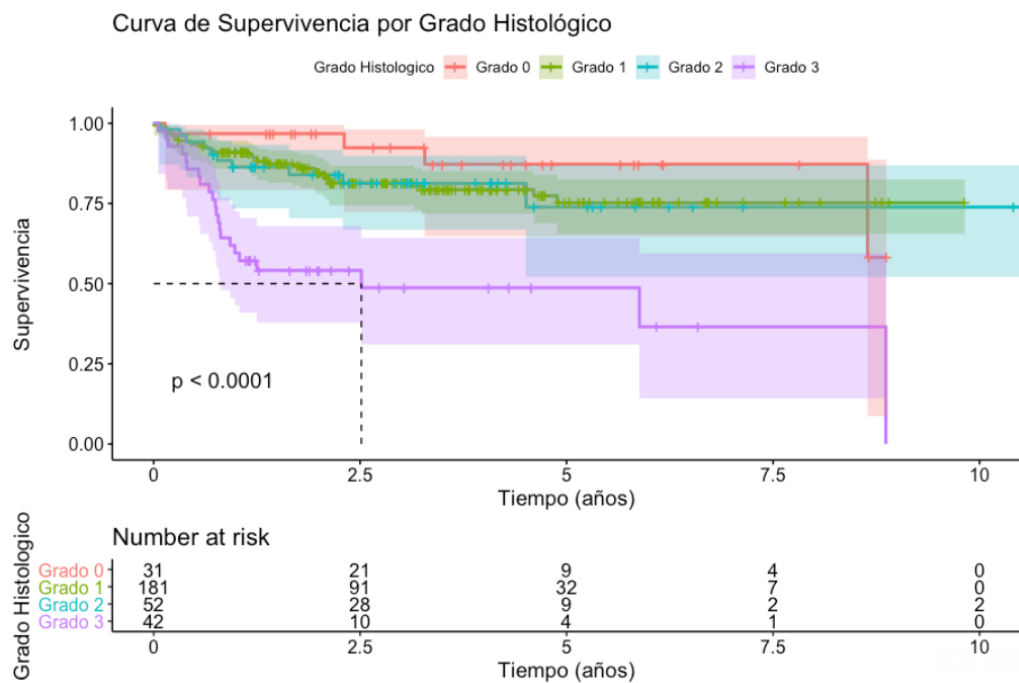


Gráfico 4. Supervivencia de cáncer por STAGE

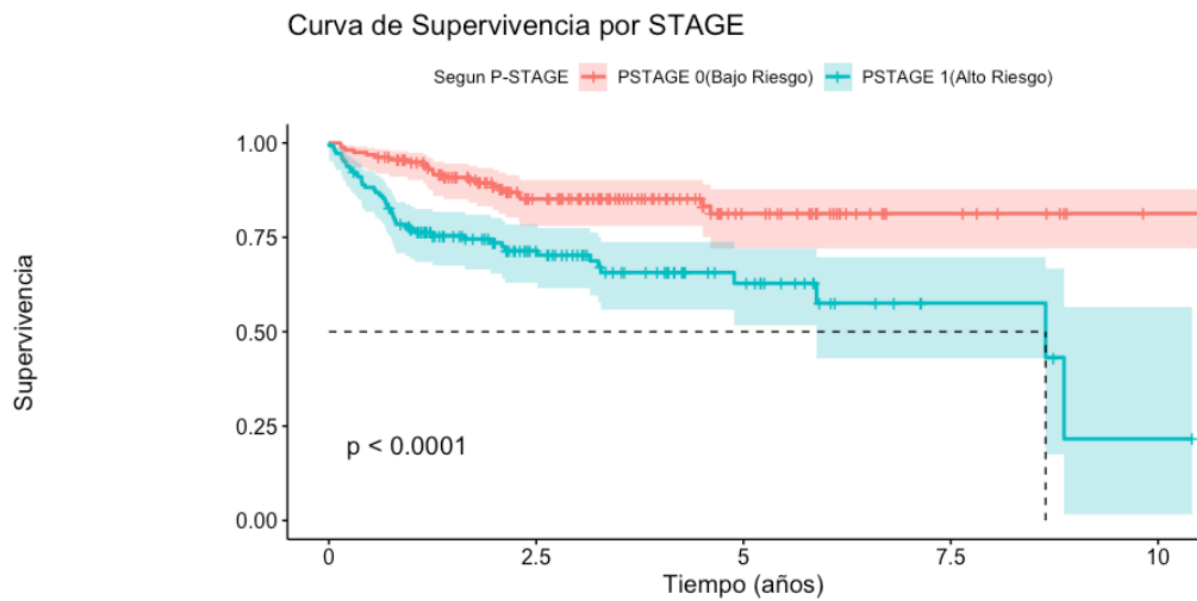


Gráfico 5. Supervivencia de cáncer por Invasión Linfática

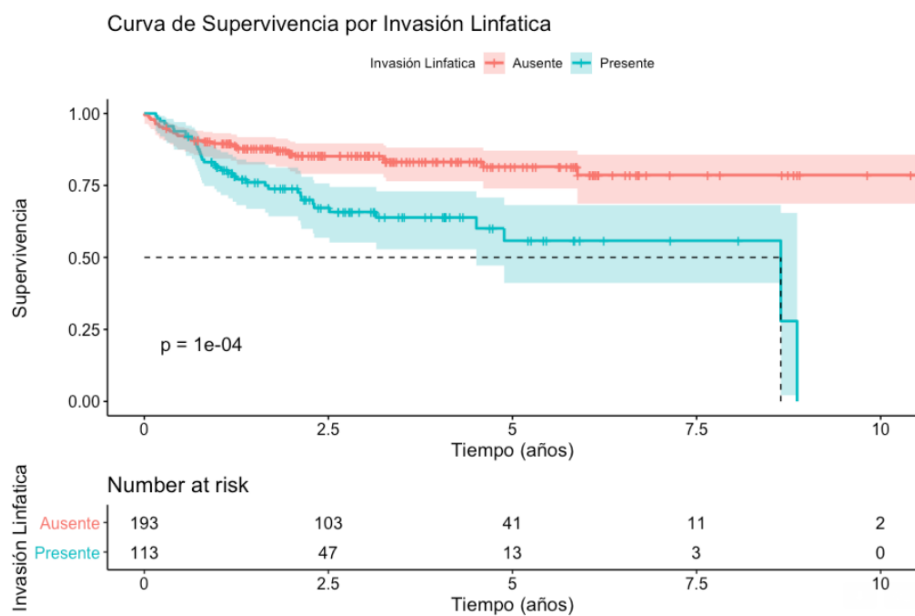
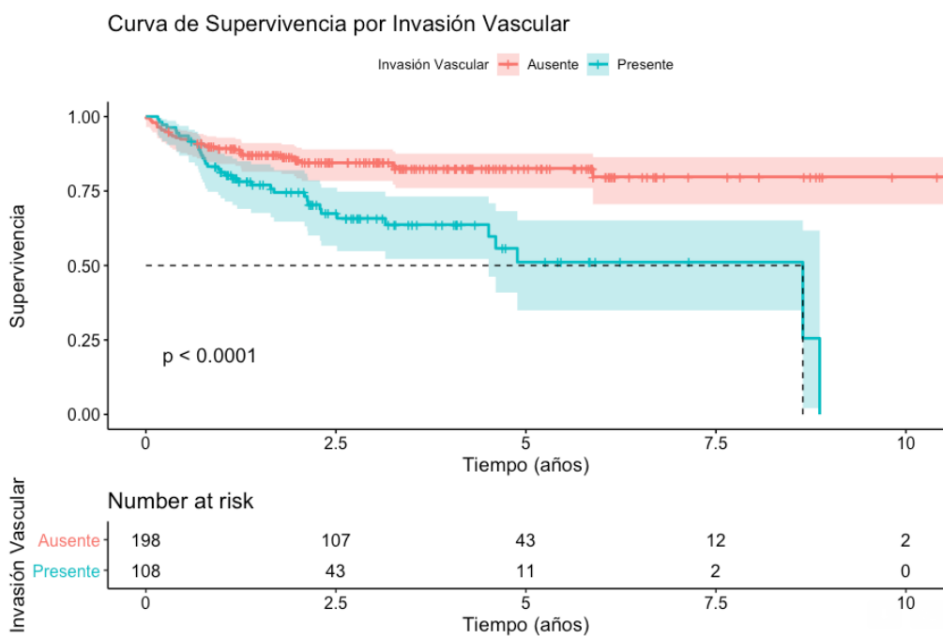


Gráfico 6. Supervivencia de cáncer por Invasión Vascular



Después del análisis bivariado y teniendo en cuenta la relevancia clínica se consideraron las siguientes variables para ser incluidas en el modelo de riesgos proporcionales de Cox: Grupo etario, lateralidad, compromiso ganglionar y Grado histológico.

Tabla 3 Hazard Ratio para modelo de supervivencia.

Crude			Adjusted		
Variable	HR	2.5 % to 97.5 %		HR	2.5 % to 97.5 %
PSCOREA					
>49 a 64 años	1.15	0.60 to 2.21		1.98	1.00 to 3.88
>64 a 79 años	1.63	0.87 to 3.04		2.44	1.26 to 4.71
>79 años	1.01	0.39 to 2.59		2.62	0.95 to 7.21
Izquierdo	0.61	0.38 to 0.98		0.60	0.37 to 0.99
GRADO					
I	0.58	0.21 to 1.64		0.69	0.24 to 1.97
III	1.02	0.50 to 2.06		0.62	0.30 to 1.29
IV	3.71	2.16 to 6.37		3.53	2.00 to 6.22
GANGLIOS					
N1	2.58	1.37 to 4.88		2.83	1.48 to 5.38
N2	4.97	2.81 to 8.80		6.26	3.37 to 11.60

Según el modelo de COX encontramos significativas las variables con un valor de $p < 0,05$. (Tabla 4).

Tabla 4 Modelo de COX:

	β	$\exp(\beta)$	$se(\beta)$	z	Pvalue	LI	LS
PSCOREG	0.5349	1,7073	0.1464	3.653	0,0002	1,28	2,27
PSCOREA	0.3202	1,3775	0.1298	2.467	0,0136	1,06	1,77
LOCALIZACIÓN DEL CANCER	-0.2273	0,7967	0.1220	-1.863	0,0624	0,62	1,01
NN1	0.8741	2,3967	0.3254	2.686	0,0072	1,26	4,53
NN2	1,5187	4,5664	0.3054	4.973	0,0000	2,50	8,30

DISCUSIÓN

En cáncer de colon es conocido varios factores clínicos y moleculares como predictores pronósticos. En los últimos años la localización del cáncer de colon ha cobrado interés pronóstico. Nuestra intención fue explorar la relación entre la lateralidad tumoral y la sobrevida global en pacientes de la vida real con cáncer de colon en una institución oncológica. Postulamos que los tumores del colon distal tendrían mejor pronóstico comparados con los del colon proximal o derecho.

Evidencia de diferencias biológicas asociadas a la localización del cáncer de colon fueron propuestas incluso antes de demostrar divergencias moleculares(28). Varios estudios han encontrado relación entre la localización del tumor primario y particularidades clínico-patológicas (27,29).

Adicionalmente la lateralidad del cáncer de colon tiene implicaciones predictivas. Estudios clínicos muestran que tumores del colon izquierdo tratados con quimioterapia y terapia anti EGFR presentan sobrevida más prolongada (30–32). Nuestra hipótesis fue confirmada. Encontramos una diferencia significativa de la sobrevida global a favor de los pacientes con cáncer de colon distal con $p=0,04$. En nuestro conocimiento es el primer estudio en Colombia que encuentra diferencias en la sobrevida global según la lateralidad (33). Villegas y colaboradores, realizaron un estudio similar al nuestro con 442 pacientes con cáncer de colon y recto pertenecientes a un solo centro oncológico. En su estudio no hubo diferencia en la sobrevida con respecto a la localización del tumor primario. No obstante, evidenciaron en el lado derecho histología más agresiva, mayor nivel ganglionar y mayor extensión tumoral. Dado que el cáncer de rectal tiene un pronóstico y tratamiento diferencial al cáncer de colon, consideramos dichos hallazgos pudieron haber estado en relación con la inclusión del carcinoma rectal como parte del análisis de sobrevida del cáncer distal.

Varios factores pronósticos clásicamente reconocidos están incluidos en el sistema de estadificación de la AJCC (34,35), pero la extensión del tumor primario, el estado nodal y la diseminación a distancia, son subóptimas para predecir el pronóstico de

los pacientes durante la práctica clínica. Dicho esto, se han buscado factores alternativos que ayuden a explicar los desenlaces de los pacientes como la lateralidad. Según nuestros hallazgos el grado histológico, el tamaño tumoral, la invasión linfática, la invasión vascular, la edad y el compromiso ganglionar exhiben una relación estrecha con el pronóstico del cáncer de colon. Por lo tanto, consideramos incluirlas en un modelo de Cox de forma exploratoria. Encontrando que el grado tumoral, la edad, la localización y el compromiso ganglionar tienen un grado de concordancia del 0.77. Existe en la actualidad otros modelos predictivos que están basados en el componente molecular y clínico, no obstante resultantes difíciles de aplicar en la práctica diaria (36). Nuestro modelo ilustra la posibilidad de utilizar variables clínicas sencillas que permitan establecer predicciones pronosticas más asertivas. No pretendemos desarrollar un modelo dada la naturaleza retrospectiva de nuestro estudio y el limitado número de sujetos, pero deseamos estimular estudios prospectivos que aborden modelos predictivos para esta enfermedad.

Por otro lado, nos pareció importante evaluar el papel pronostico del tamaño tumoral y el estado P como potenciales variables pronosticas junto con la lateralidad del cáncer de colon. El tamaño tumoral es un factor reconocido y determinante del estadio T para otros tumores sólidos como los canceres de seno, pulmón, riñón y tiroides. Saha y col. tomaron 300,386 pacientes con cáncer de colon del National Cancer Data Base (NCDB) y los dividieron en 4 grupos según tamaño, documentando que el tamaño tumoral esta inversamente relacionado con la sobrevida (37). Otros estudios han mostrado que la edad al diagnóstico (38–40) y el grado tumoral están fuertemente correlacionados con pronóstico del cáncer de colon (41). Siguiendo estos hallazgos Liu y col. plantearon un nuevo score pronostico basado en estas tres variables. El P score resultante fue obtenido de la sumatoria de 0 a 3 puntos por cada categoría, con un máximo de 9 indicando un mal pronóstico y un mínimo de 0 indicando el mejor pronóstico. Posteriormente los mismos autores realizaron una comparación con el TNM de la AJCC separando los grupos en estadio P-0 y P-1 con un score entre 0 a 4 para buen pronóstico, y entre

5 a 9 para mal pronóstico, respectivamente (42). En los dos estudios retrospectivos tanto el P score y estadio P se comportaron como factores pronósticos independientes. En nuestro estudio el grado tumoral y la edad al diagnóstico fueron factores pronósticos relevantes. Además, el estadio P fue capaz de diferenciar los pacientes de mayor sobrevida de manera estadísticamente significativa con $p < 0,005$.

LIMITACIONES

La principal limitación del presente estudio radica en que los datos son provenientes de fuentes secundarias que limitaron la verificación de algunos valores inconsistentes.

CONCLUSIÓN

Existen diferencias en supervivencia global a favor del cáncer de colon izquierdo con respecto al derecho con resultados estadísticamente significativos, así como factores pronósticos relevantes como la edad, el estadio P y el grado tumoral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Linnekamp JF, Wang X, Medema JP, Vermeulen L. Colorectal cancer heterogeneity and targeted therapy: a case for molecular disease subtypes. *Cancer Res.* 2015 Jan 15;75(2):245–9.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7–30.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
4. Boyle P, Langman JS. ABC of colorectal cancer: Epidemiology. *BMJ.* 2000 Sep 30;321(7264):805–8.
5. Li J, Yi C-H, Hu Y-T, Li J-S, Yuan Y, Zhang S-Z, et al. TNM Staging of Colorectal Cancer Should be Reconsidered According to Weighting of the T Stage: Verification Based on a 25-Year Follow-Up. *Medicine (Baltimore).* 2016 Feb;95(6):e2711.
6. Gervaz P, Bucher P, Morel P. Two colons-two cancers: paradigm shift and clinical implications. *J Surg Oncol.* 2004 Dec 15;88(4):261–6.
7. Iacopetta B. Are there two sides to colorectal cancer? *Int J Cancer.* 2002 Oct 10;101(5):403–8.
8. Nitsche U, Stögbauer F, Späth C, Haller B, Wilhelm D, Friess H, et al. Right Sided Colon Cancer as a Distinct Histopathological Subtype with Reduced Prognosis. *Dig Surg.* 2016;33(2):157–63.
9. Jung M-K, Shin US, Ki Y-J, Kim Y-B, Moon S-M, Sung S-J. Is the Location of the Tumor Another Prognostic Factor for Patients With Colon Cancer? *Ann Coloproctology.* 2017 Dec;33(6):210–8.
10. Walther A, Houlston R, Tomlinson I. Association between chromosomal instability and prognosis in colorectal cancer: a meta-analysis. *Gut.* 2008 Jul;57(7):941–50.
11. Guastadisegni C, Colafranceschi M, Ottini L, Dogliotti E. Microsatellite instability as a marker of prognosis and response to therapy: a meta-analysis of

colorectal cancer survival data. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2010 Oct;46(15):2788–98.

12. Rosty C, Young JP, Walsh MD, Clendenning M, Walters RJ, Pearson S, et al. Colorectal carcinomas with KRAS mutation are associated with distinctive morphological and molecular features. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2013 Jun;26(6):825–34.

13. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, Sartore-Bianchi A, Arena S, Saletti P, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Dec 10;26(35):5705–12.

14. Lee B, Wong H-L, Tacey M, Tie J, Wong R, Lee M, et al. The impact of bevacizumab in metastatic colorectal cancer with an intact primary tumor: Results from a large prospective cohort study. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017 Aug;13(4):314–21.

15. Modest DP, Schulz C, von Weikersthal LF, Quietzsch D, von Einem JC, Schalhorn A, et al. Outcome of patients with metastatic colorectal cancer depends on the primary tumor site (midgut vs. hindgut): analysis of the FIRE1-trial (FuFIRI or mIROX as first-line treatment). *Anticancer Drugs*. 2014 Feb;25(2):212–8.

16. Wang F, Bai L, Liu T-S, Yu Y-Y, He M-M, Liu K-Y, et al. Right-sided colon cancer and left-sided colorectal cancers respond differently to cetuximab. *Chin J Cancer*. 2015 Jun 10;34(9):384–93.

17. Jurado D, Bravo LM, Cerón C, Guerrero-R N, Yépez-Ch MC. Hábitos de vida y cáncer colorrectal: Un estudio de casos y controles en una población de ingresos medios y bajos. *Univ Salud*. :11.

18. Torres-Román JS, Toro-Huamanchumo CJ, Grados-Sánchez O. Cáncer colorrectal en Latinoamérica: una enfermedad que necesitamos recordar. *Rev Gastroenterol Perú*. 2015 Oct;35(4):366–366.

19. Bufill JA. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Ann Intern Med*. 1990 Nov 15;113(10):779–88.

20. Loupakis F, Yang D, Yau L, Feng S, Cremolini C, Zhang W, et al. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Mar;107(3).
21. Price TJ, Beeke C, Ullah S, Padbury R, Maddern G, Roder D, et al. Does the primary site of colorectal cancer impact outcomes for patients with metastatic disease? *Cancer.* 2015 Mar 15;121(6):830–5.
22. Noah TK, Donahue B, Shroyer NF. Intestinal development and differentiation. *Exp Cell Res.* 2011 Nov 15;317(19):2702–10.
23. Sinicrope FA, Mahoney MR, Yoon HH, Smyrk TC, Thibodeau SN, Goldberg RM, et al. Analysis of Molecular Markers by Anatomic Tumor Site in Stage III Colon Carcinomas from Adjuvant Chemotherapy Trial NCCTG N0147 (Alliance). *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2015 Dec 1;21(23):5294–304.
24. Walther A, Johnstone E, Swanton C, Midgley R, Tomlinson I, Kerr D. Genetic prognostic and predictive markers in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer.* 2009 Jul;9(7):489–99.
25. Birgisson H, Edlund K, Wallin U, Pålman L, Kultima HG, Mayrhofer M, et al. Microsatellite instability and mutations in BRAF and KRAS are significant predictors of disseminated disease in colon cancer. *BMC Cancer.* 2015 Mar 14;15:125.
26. Hu J, Yan W-Y, Xie L, Cheng L, Yang M, Li L, et al. Coexistence of MSI with KRAS mutation is associated with worse prognosis in colorectal cancer. *Medicine (Baltimore).* 2016 Dec;95(50):e5649.
27. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, Ghidini M, Turati L, Dallera P, et al. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017 Feb 1;3(2):211–9.
28. Bufill JA. Colorectal Cancer: Evidence for Distinct Genetic Categories Based on Proximal or Distal Tumor Location. *Ann Intern Med.* 1990 Nov 15;113(10):779.
29. Arnold D, Lueza B, Douillard J-Y, Peeters M, Lenz H-J, Venook A, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol.* 2017 Aug;28(8):1713–29.

30. Kim D, Kim SY, Lee JS, Hong YS, Kim JE, Kim K, et al. Primary tumor location predicts poor clinical outcome with cetuximab in RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *BMC Gastroenterol*. 2017 Dec;17(1):121.
31. Boeckx N, Koukakis R, Op de Beeck K, Rolfo C, Van Camp G, Siena S, et al. Primary tumor sidedness has an impact on prognosis and treatment outcome in metastatic colorectal cancer: results from two randomized first-line panitumumab studies. *Ann Oncol*. 2017 Aug;28(8):1862–8.
32. Koncina, Haan, Rauh, Letellier. Prognostic and Predictive Molecular Biomarkers for Colorectal Cancer: Updates and Challenges. *Cancers*. 2020 Jan 30;12(2):319.
33. Campo-Sánchez SM, Camargo-Trillos J, Calle-Ramírez JA, Gómez-Wolff LR, Sánchez-Patiño LA, García-García HI. Colorectal cancer survival at an oncologic center in Colombia. A historic cohort study. *Rev Gastroenterol México Engl Ed*. 2019 Apr;84(2):174–84.
34. Chen VW, Hsieh M-C, Charlton ME, Ruiz BA, Karlitz J, Altekruse SF, et al. Analysis of stage and clinical/prognostic factors for colon and rectal cancer from SEER registries: AJCC and collaborative stage data collection system: Stage and Prognostic Factors for Colorectal Cancer. *Cancer*. 2014 Dec 1;120:3793–806.
35. Shepherd NA, Saraga E-P, Love SB, Jass JR. Prognostic factors in colonic cancer. *Histopathology*. 1989 Jun;14(6):613–20.
36. Dienstmann R, Mason MJ, Sinicrope FA, Phipps AI, Tejpar S, Nesbakken A, et al. Prediction of overall survival in stage II and III colon cancer beyond TNM system: a retrospective, pooled biomarker study. *Ann Oncol*. 2017 May;28(5):1023–31.
37. Saha S, Shaik M, Johnston G, Saha SK, Berbiglia L, Hicks M, et al. Tumor size predicts long-term survival in colon cancer: an analysis of the National Cancer Data Base. *Am J Surg*. 2015 Mar;209(3):570–4.
38. Patel SS, Nelson R, Sanchez J, Lee W, Uyeno L, Garcia-Aguilar J, et al. Elderly patients with colon cancer have unique tumor characteristics and poor survival: Elderly Patients With Colon Cancer. *Cancer*. 2013 Feb 15;119(4):739–47.

39. Yamano T, Yamauchi S, Kimura K, Babaya A, Hamanaka M, Kobayashi M, et al. Influence of age and comorbidity on prognosis and application of adjuvant chemotherapy in elderly Japanese patients with colorectal cancer: A retrospective multicentre study. *Eur J Cancer*. 2017 Aug;81:90–101.
40. Li Q, Cai G, Li D, Wang Y, Zhuo C, Cai S. Better Long-Term Survival in Young Patients with Non-Metastatic Colorectal Cancer after Surgery, an Analysis of 69,835 Patients in SEER Database. Brody JP, editor. *PLoS ONE*. 2014 Apr 3;9(4):e93756.
41. Cerottini JP, Caplin S, Pampallona S, Givel JC. Prognostic factors in colorectal cancer. *Oncol Rep* [Internet]. 1999 Mar 1 [cited 2021 Jan 12]; Disponible en: <https://doi.org/10.3892/or.6.2.409>
42. Liu Q, Ma Y, Luo D, Cai S, Li Q, Li X. Real-world study of a novel prognostic scoring system: for a more precise prognostication and better clinical treatment guidance in stages II and III colon cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2018 Aug;33(8):1107–14.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para conseguir nuestro objetivo planeamos la revisión y el registro de los datos obtenidos de historias clínicas incluyendo imágenes, estudios histopatológicos y moleculares cuando estén disponibles de pacientes con cáncer de colon. Dado que el estudio emplea solo técnicas de investigación documental retrospectiva y no planeamos realizar intervenciones ni indagar sobre información sensible de la conducta de los pacientes con cáncer de colon aseguramos que se trata de una investigación sin riesgo según el artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia.

Adicionalmente los investigadores aseguramos que el presente estudio se llevara en completa conformidad con la revisión actual de la Declaración de Helsinki de 1964 (64^a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013) con la meta de obtener la protección del paciente y sus derechos.

Este protocolo de investigación será enviado para consideración, comentario y aprobación del comité de ética en investigación de la Clínica Los Nogales (Anexo 1). Los investigadores garantizamos nuestra obligación de proporcionar la información sobre enmiendas al presente protocolo para la discusión y aprobación del comité. Además, nos comprometemos a presentar un informe final con un resumen de los resultados y conclusiones del estudio.

CONFIDENCIALIDAD DEL PACIENTE

Por ser fuente secundaria de información, nos regimos por la Ley de Habeas Data y manejo de la historia Clínica, para la protección de la información de los pacientes del estudio. Los investigadores certificamos que la privacidad del paciente será mantenida en toda instancia de la investigación. Los datos de los pacientes serán recolectados y registrados en una base datos de Excel incluida en un solo computador el cual tendrá una clave conocida únicamente por los investigadores y

adicionalmente el archivo de Excel será encriptado para mayor seguridad. Una vez sea recolectado el ultimo registro la base de datos será anonimizada y será compartida solamente entre los investigadores para su análisis para evitar que los datos sean identificables, en caso de llegar por motivos ajenos a la intención de los investigadores a manos de un tercero. Los documentos del archivo de los investigadores serán mantenidos encriptados con estricta confidencialidad.

ANEXOS

ANEXO 1. Carta de aprobación por parte del Comité de Ética de la Investigación de Clínica Los Nogales.



EL COMITÉ DE ETICA DE LA INVESTIGACIÓN DE Clínica Los Nogales

CERTIFICA QUE:

Que el proyecto de investigación titulado "*Lateralidad del cáncer de colon y diferencias pronosticas un escenario de vida real*", cuyo investigador principal es el Doctor Carlos Alberto Carvajal, fue evaluado y aprobado por parte del Comité de Ética de la Investigación de **Clínica Los Nogales**, en su sesión del 30 de septiembre de 2020, considerando la pertinencia de la investigación, el rigor metodológico, su calidad científica, la coherencia, el cumplimiento de las normas científicas, técnicas y éticas, nacionales e internacionales que rigen este tipo de investigaciones.

El proyecto no implica investigación en seres humanos.

El consentimiento informado elaborado para este proyecto incluye los aspectos requeridos para proveer la información necesaria a las personas que se incluyan en el estudio y el investigador principal debe garantizar la obtención del consentimiento informado por cada uno de los participantes en el estudio.

Con base en lo expresado anteriormente, el Comité de Investigación y Ética conceptúa que el proyecto cumple con todos los requisitos de calidad exigidos y en consecuencia otorga su aprobación; el respectivo concepto se consigna en el acta de la correspondiente sesión.

Los datos personales deben ser encriptados con un código que garantiza la

**Dirección: Calle 95 N° 23-61
Tel: 5937000
Nit: 900291018-4**



confidencialidad de la información de acuerdo con lo normado en la Ley 1581 de 2012 sobre el tratamiento de datos privados y sensibles con finalidad científica, artículo 6, literal e y posterior custodia por parte del CEI.

Se expide esta certificación en la ciudad de Bogotá el 5 de octubre de 2020.

En constancia se firma por el Presidente del CEI

Carlos Alberto Velasquez Ibarra

Dirección: Calle 95 N° 23-61
Tel: 5937000
Nit: 900291018-4