

Evaluación del tratamiento adyuvante en Cáncer Colorrectal estadio II.

Evaluation of adjuvant treatment in stage II colorectal cancer.

Jorge Tomalá Mateo^{1*} , Katherine García Matamoros², José Encalada O^{2,3}.

1. Postgrado de Medicina Interna de la Universidad de Guayaquil.
2. Servicio de Hematología y Oncología Clínica, Instituto Oncológico Nacional "Dr Juan Tanca Marengo", Solca -Guayaquil.
3. Hospital Luis Vernaza de la Junta de Beneficencia de Guayaquil.

***Correspondencia:**

drjorgetomala@gmail.com

Teléfono [593] 992 491 338

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Fondos: Ver la página 90

Recibido: 09 Enero 2013

Aceptado: 19 Enero 2016

Publicado: 30 Agosto 2017

Membrete bibliográfico:

Tomalá J, García K, Encalada J. Evaluación del tratamiento adyuvante en Cáncer Colorrectal estadio II. Rev. Oncol. Ecu 2017;27(2):84-92.

DOI: <https://doi.org/10.33821/124>

Copyright Tomalá et al. Este artículo es distribuido bajo los términos de [Creative Commons Attribution License](#), el cual permite el uso y redistribución citando la fuente y al autor original.

Resumen

Introducción: El 70 % de los casos de cáncer colorrectal se diagnostican en estadios en los que es posible la resección quirúrgica del tumor. Sin embargo, un 50 % de estos pacientes fallecen o recaen por enfermedad metastásica. El objetivo de este estudio es conocer la tasa de supervivencia global y libre de enfermedad en los pacientes con cáncer colorrectal estadio II.

Métodos: El presente estudio es de tipo descriptivo, retrospectivo realizado en el período de enero de 2006 a diciembre del 2010. Se analizaron las características clínico-patológicas de pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de colon estadio II que recibieron quimioterapia adyuvante en el Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Solca-Guayaquil. Se reporta la supervivencia a cinco años y se compara con chi cuadrado.

Resultados: 64 pacientes fueron incluidos en el estudio. La tasa de supervivencia global (SG) y libre de enfermedad fue del 75 % a 5 años. 14 casos (21.9 %) presentaron recurrencia tumoral, con una supervivencia 2.7 años. Los pacientes que recibieron el protocolo Folfox 4 tuvieron una SG de 78.4 % a 5 años, mientras que los pacientes que recibieron Folfox 6 tuvieron una SG de 81.8 % a 5 años $P=0.57$. Los factores que significativamente disminuyen la supervivencia fueron resección de 1-3 nodos supervivencia 53.8 % $P=0.048$, Recurrencia supervivencia 35.7 % $P<0.0001$. La edad >50 años supervivencia 64.3 % $P=0.294$, Obstrucción intestinal 67.6 % $P=0.193$.

Conclusión: En este estudio los factores que influyen en la supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal estadio II fueron la resección ganglionar inadecuada, y la recurrencia de la enfermedad. La supervivencia global mejora con el protocolo Folfox 6.

Palabras Claves: NEOPLASIAS DEL COLON, NEOPLASIAS DEL RECTO, NEOPLASIAS COLORRECTALES, QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE, ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.

DOI: 10.33821/124

Abstract

Introduction: 70 % of cases of colorectal cancer are diagnosed in stages in which surgical resection of the tumor is possible. However, 50% of these patients die or relapse due to metastatic disease. The aim of this study is to know the global and disease-free survival rate in patients with stage II colorectal cancer.

Methods: The present study is a descriptive, retrospective study conducted in the period from January 2006 to December 2010. Clinical-pathological characteristics of patients diagnosed with stage II colon adenocarcinoma who received adjuvant chemotherapy at the National Oncology Institute were analyzed. "Dr. Juan Tanca Marengo", Solca-Guayaquil. Five-year survival is reported and compared to chi-square.

Results: 64 patients were included in the study. The global survival (SG) and disease free rate was 75 % at 5 years. 14 cases (21.9 %) presented tumor recurrence, with a survival 2.7 years. The patients who received the FOLFOX 4 protocol had a OS of 78.4 % at 5 years, while the patients who received FOLFOX 6 had a OS of 81.8 % at 5 years $P = 0.57$. The factors that significantly decrease survival were resection of 1-3 nodes survival 53.8 % $P = 0.048$, Recurrence survival 35.7 % $P < 0.0001$. Age > 50 years survival 64.3 % $P = 0.294$, intestinal obstruction 67.6 % $P = 0.193$.

Conclusion: In this study the factors that influence the survival of patients with stage II colorectal cancer were inadequate lymph node resection, and recurrence of the disease. Global survival improves with the Folfox 6 protocol.

Keywords: NEOPLASMS OF THE COLON, NEOPLASMS OF THE RECTUM, COLORECTAL NEOPLASMS, ADJUVANT CHEMOTHERAPY, SURVIVAL ANALYSIS.

DOI: 10.33821/124

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad frecuente en países industrializados como en vías de desarrollo [1]. Representa la tercera causa por neoplasia y la segunda causa de muerte luego del cáncer de pulmón en varones y del cáncer de mama en mujeres [2]. Constituye un modelo de estudio epidemiológico, ya que interactúan componentes genéticos y ambientales [3].

Existen varios factores de riesgos que influyen en el pronóstico de la enfermedad. La estadificación tumoral es el factor de riesgo más importante para evaluar el tiempo libre de enfermedad y la sobrevida global. La cirugía es el tratamiento principal en estadios I – III, sin embargo, la posibilidad de recurrencia es alta. Por lo tanto, la utilidad de la quimioterapia adyuvante permite erradicar las micrometástasis y mejorar la sobrevida del paciente [4, 5].

En el estadio II de la enfermedad colorrectal, es controversial su uso, debido a que estos pacientes tienen un buen pronóstico, excepto aquellos con factores desfavorables. Además, es más difícil de demostrar un incremento en la supervivencia, ya que el número de pacientes incluidos en los ensayos clínicos es pequeño. Por otro lado, el paciente debe

de comprender que no se ha demostrado definitivamente su eficacia, y que el beneficio si existe, es pobre, y que no está exenta de toxicidad.

Hasta el año 2000, la combinación del 5 Fluorouracilo (5FU) con el Levamisol era el tratamiento estándar para el estadio III, por lo que también se lo recomendó para el estadio II. En el año 2004, se aprobó el ensayo MOSAIC con el régimen FOLFOX (5 Fluorouracilo, Leucovorina y Oxaliplatino) demostrando de manera retrospectiva una mejoría en la sobrevida de este grupo de pacientes [6].

Los paneles de expertos de la National Cooperative Cancer Network (NCCN) y la American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomiendan la adyuvancia en pacientes con factores clínico – patológicos de alto riesgo, y con el consentimiento del mismo. Además, que sea aplicable dentro de los ensayos clínicos [7].

Las actuales pautas “estándar” brindan las opciones de la adyuvancia u observación sola tras cirugía, para esta categoría intermedia de la enfermedad, que representa la cuarta parte de todos los casos de cáncer colorrectal.

Debido a que la quimioterapia adyuvante en estadio II es controversial hasta la actualidad, fue conveniente realizar este estudio para conocer la supervivencia de estos pacientes. Además, de identificar los factores pronósticos desfavorables, y el protocolo de quimioterapia adyuvante más utilizado.

Materiales y Métodos

El presente estudio es de tipo descriptivo, diseño no experimental, longitudinal – retrospectivo, realizado en pacientes con cáncer colorrectal estadio II de alto riesgo, que recibieron quimioterapia adyuvante en el Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo” en el período de enero 2006 a diciembre 2010.

Se incluyeron en este estudio a los pacientes con diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma de colon estadio II, con las siguientes características: 1) Enfermedad T 4 (T4a-T4b N0 M0); 2) Mala diferenciación tumoral; 3) Infiltración vascular, linfática o perineural; 4) Por lo menos 12 ganglios resecados positivos y; 5) Pacientes con obstrucción y/o perforación intestinal. Se excluyeron a pacientes con cáncer anorrectal, tumores colorrectales metastásicos y sincrónicos.

Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas, y a través de un programa de recolección de datos diseñado por data editor de Microsoft (SPSS 13.0) se analizaron las diferentes variables, como la edad, género, localización, número de ganglios resecados, complicaciones como obstrucción y/o perforación intestinal, protocolo de quimioterapia administrada. Se realizó el estudio con la aprobación del Departamento de Docencia e Investigación, y por las autoridades de Solca.

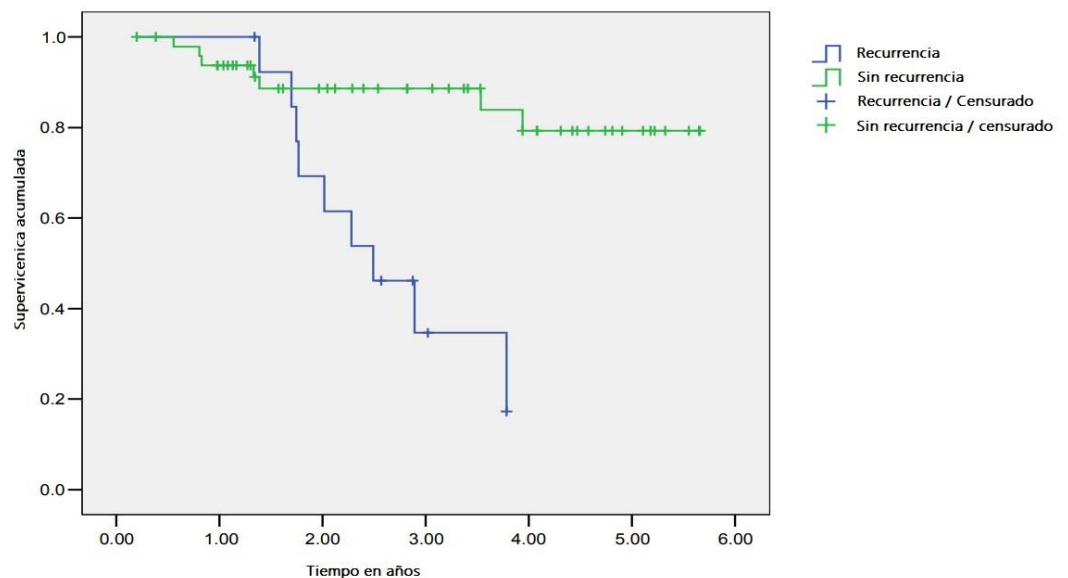
Las características de la población y los hallazgos del estudio se presentaron a través de estadígrafos, histogramas, porcentajes. Se utiliza Chi cuadrado para comparación de porcentajes y se reportan significancias estadísticas cuando el valor P es menor a 0.05.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 64 pacientes con adenocarcinoma de colon en estadio II con factores de alto riesgo. Del total de la muestra, 16 pacientes (15.85 %) eran adenocarcinomas mal diferenciados, mientras que el 58.41 % y 25.74 % eran moderadamente y bien diferenciados respectivamente.

La sobrevida global media en estadio II fue del 75 % a los 5 años, con 48 vivos y 16 fallecidos. 14 casos (21.9 %) presentaron recurrencia tumoral, con una sobrevida 2.7 años (Figura 1).

Figura 1. Supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal estadio II, en función de la recurrencia tumoral.



La sobrevida global estimada por etapa resultó del 76.5 % en el estadio IIA de Dukes, mientras se observó una mejor supervivencia global para el estadio IIIA del 77.3 % según la curva de Kaplan Meier resultante. La Sobrevida Global de los estadios IIA, IIB y IIC varía de 71.4 % a 76.5 % (Tabla 1).

Tabla 1. Sobrevida Global en función del estadio tumoral.

Dukes - TNM	Total	Fallecidos	Supervivencia individual	
			Vivos	%
II A (T3N0M0)	34	8	26	76.5
II B (T4aN0M0)	23	6	17	73.9
II C (T4bN0M0)	7	2	5	71.4
Sobrevida Global	64	16	48	75.0

La sobrevida global media en estadio II, en función con la edad del paciente fue del 64.3 % en menores de 50 años de edad, y del 78 % en mayores de 50 años de edad (**Tabla 2**).

La sobrevida global media en los pacientes con estadio II de alto riesgo, con menos de 12 ganglios linfáticos resecados fue de 35 casos (74.5 %), con más de 12 ganglios fue de 4 casos (76.5 %) $\chi^2=0.03$, $P=0.87$. Cuando se compara con resección de 1 a 3 ganglios el resultado fue significativo (**Tabla 2**).

Tabla 2. Sobrevida Global media estimada en pacientes con Cáncer Colorrectal estadio II, en función de los ganglios linfáticos resecados.

Variable	Total N=64	Fallecidos	Supervivencia		χ^2	P
			Vivos	%		
1-3 nodos vs >3 nodos	13	6	7	53.8 %	3.9	0.048*
<12 nodos vs >12 nodos	47	12	35	74.5 %	0.03	0.87
Recurrencia vs no recurrencia	14	9	5	35.7 %	14.8	<0.0001*
<50 años vs >50 años	14	5	9	64.3 %	1.1	0.294
Obstrucción vs No Obstrucción	31	10	21	67.7	1.7	0.193

31 pacientes con estadio II presentaron obstrucción intestinal, con una sobrevida global media del 67.7 %.

El protocolo Folfox 4 (5 Fluorouracilo 400 mg/m² intravenoso en bolo, seguido por 600 mg/m² infusión continua de 22 horas), demostró una mejoría en la sobrevida global en estadio II con un 78.4 % (**Tabla 3**). Mientras que Folfox 6 (5 Fluorouracilo 400 mg/m² intravenoso en bolo, seguido de 2400 mg/m² infusión continua de 46 horas) demostró una mejoría significativa en la sobrevida global de un 81.8 % (11 pacientes).

Tabla 3. Sobrevida Global media estimada en pacientes con cáncer colorrectal estadio II, según el protocolo de quimioterapia adyuvante.

Protocolo Quimioterapia	Total	Fallecidos	Supervivencia II		X ²	P
			Vivos	%		
5FU + L	10	3	7	70.0 %	0.15	0.69
C + O	6	3	3	50.0 %	2.20	0.14
Folfox 4	37	8	29	78.4 %	0.53	0.46
Folfox 6	11	2	9	81.8 %	0.32	0.57

C + O = Capecitabina + oxaliplatino. 5FU + L= 5FU + Leucovorin.

Discusión

El presente estudio presenta la supervivencia de pacientes con cáncer de colon estadio II, la cual es modificada negativamente por la recurrencia y el tipo de cirugía que realiza extracción de solamente 1 a 3 nodos. La quimioterapia adyuvante más eficaz fue el protocolo Folfox 6. Kopetz y colaboradores, indican que la quimioterapia adyuvante en el estadio II del cáncer colorrectal es controvertida, y está indicada en aquellos pacientes con factores pronósticos desfavorables [8].

Según el estudio español de Bosch y colaboradores, en el que se valoraron 126 pacientes con adenocarcinoma de colon en estadio II y III tratados con adyuvancia, la sobrevida global a los 5 años fue del 68.3 % y la sobrevida libre de enfermedad del 54 %, identificando como factores de mal pronóstico el número de ganglios afectados, la infiltración linfovascular y la obstrucción intestinal, además de la edad del paciente [9].

Según Chabner y colaboradores, el estado de los ganglios linfáticos es un marcador de riesgo importante, pero el número de ganglios evaluados tienen un gran valor pronóstico. Las actuales pautas de la ASCO recomiendan una evaluación de al menos 12 ganglios linfáticos para poder lograr una adecuada estadificación tumoral. La valoración de menos de 12 ganglios linfáticos incrementan el riesgo de recurrencia, incluso si tienen un resultado negativo, con peor pronóstico [10]. Así mismo, la edad y el estado actual del paciente son factores de mal pronóstico [11].

Según normas internacionales de la ASCO, se requieren de al menos 4700 pacientes para detectar una reducción en el riesgo absoluto del 4 % a los 5 años [4].

El ensayo clínico MOSAIC con el régimen FOLFOX 4, aprobado en el año 2004, demostró de manera retrospectiva, una reducción del riesgo de recurrencia en pacientes con cáncer colorrectal estadio II de alto riesgo [7].

Inicialmente, se analizaron 101 pacientes con diagnóstico bien establecido de adenocarcinoma de colon estadio II, pero debido a la inadecuada resección ganglionar y al número de ganglios positivos que reportaron los datos quirúrgicos, se logró una nueva

estadificación en este grupo de pacientes, determinándose 64 casos en estadio II y 37 casos estadio III, es por esto que se los incluyó en el estudio.

La controversia de la quimioterapia adyuvante en estadio II continúa hasta hoy, la misma que se intentará contestar con el ensayo clínico en curso PETACC – 4 actualmente pendiente de apertura.

Este estudio brinda un alto valor práctico, ya que existe la necesidad de desarrollar medidas clínico-administrativas que permitan analizar la relación costo-beneficio para obtener mejores resultados terapéuticos. Además aportará con el conocimiento científico para una mejor perspectiva en el manejo clínico – oncológico de estos pacientes.

Conclusiones

En este estudio los factores que influyen en la supervivencia de los pacientes con cáncer colorectal estadio II fueron la resección ganglionar inadecuada, y la recurrencia de la enfermedad. La supervivencia global mejora con el protocolo Folfox 6.

Agradecimientos

Se reconoce a las personas que participaron indirectamente en el estudio tales como los pacientes, como personal técnico, otras en general de ION "Dr. Juan Tanca Marengo" SOLCA-Guayaquil.

Información adicional

Nota del Editor

La Revista Oncología Ecu permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

Abreviaturas

5FU: 5 Fluorouracilo
ASCO: American Society of Clinical Oncology
CCR: cáncer colorrectal
NCCN: National Cooperative Cancer Network
SOLCA: Sociedad de Lucha contra el Cáncer.

Archivos Adicionales

Ninguno declarado por los autores.

Fondos

Los fondos para la presente investigación fueron propios de los autores del presente artículo.

Disponibilidad de datos y materiales

Existe la disponibilidad de datos bajo solicitud al autor de correspondencia. No se reportan otros materiales.

Contribuciones de los autores

JTM, KGM, JEO contribuyeron igual en el proceso de la investigación, idea de investigación, diseño, recolección de datos, análisis estadístico, escritura académica, análisis crítico del artículo. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Aprobación de ética y consentimiento para participar

No aplica ya que es un estudio observacional retrospectivo.

Consentimiento para publicación

No aplica ya que es un estudio observacional retrospectivo.

Información de los autores

Jorge Tomalá Mateo, Médico  Internista. Postgradista de Medicina Interna, SOLCA – Guayaquil, período 2008 – 2011 <https://orcid.org/0000-0003-2967-8731>

Katherine García M, Onco-hematóloga del Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Solca-Guayaquil.

José Encalada O, Oncólogo Clínico, Solca-Guayaquil, Médico Clínico Sala San José Hospital Luis Vernaza, Guayaquil.

Revisiones por pares

Acceda a la revisión de pares académicos en el siguiente enlace:
<https://publons.com/review/2847138>

Referencias

1. Jemal A, Siegel R, Ward E. Cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2006;56(2):106-130.

Abreviaturas en la referencias

DOI: Digital Object Identifier

PMID: PubMed Identifier

SU: Short URL

2. Málaga A. Programa de cribado de cáncer colorrectal de la comunidad valenciana. Rev. Esp. 2010;84(6):729-741.
3. Lynch HT, De la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med. 2003; 348 (10):919-932.
4. Grávalos Castro C, Pérez Escutia M. Tratamiento adyuvante y resultados. Cir Esp. 2003;73(1):38-45.
5. Wainstein R, Milano M, García C, Tomadoni A. Cáncer colorrectal. Rev Medicina (Buenos Aires) 2002;58(2):1-10.
6. Hosemann S, Eng C. Cáncer de colon en estadio II: ¿Terapia adyuvante? Oncol 2010; 55(10):1-6.
7. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer. CA J Clin. 2010;3:1-2.
8. Kopetz S, Freitas D, Calabrich AFC, Hoff PM. Adjuvant Chemotherapy for stage II colon cancer. Oncology (Williston Park) 2008;22(3):260-270.
9. Bosch C, Morales M, Mollins C, Almenar D, Olmos S, Muñoz J, et al. Adenocarcinoma colorrectal: Factores pronósticos de supervivencia en el tratamiento adyuvante con 5 Fluorouracilo y Levamisol. Oncología (Barc.) 2004;27(8):1-10.
10. O'connor E, Greenblatt D, LoConte N, Gangnon R, Liou J, Heise C, et al. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer with poor prognostic features. J Clin Oncol. 2011;29(25):3381-3387.
11. Ryan D. Cáncer de Colon. En: Romero G, editor. Harrison Manual de Oncología. México DF: Mc Graw Hill. 2009;423-429.