

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta clínico-radiológica con bevacizumab adicionado a la quimioterapia en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico en los pacientes atendidos en hospitales de la caja costarricense de seguro social en el periodo comprendido de enero 2014 a diciembre 2018

Tesis sometida a consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Oncología Médica para optar al grado y título de Especialista en Oncología Médica

Dr. Dionisio Flores Núñez

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2020

DEDICATORIA

A Wen por siempre apoyarme a seguir adelante

A mi madre y hermanos por confiar en mi

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Diana Zamora por ser mi tutora de tesis, por su entrega y dedicación en la revisión de esta investigación, por su tiempo y recomendaciones para culminar este trabajo de graduación

Al Dr. Allan Ramos por orientarme en el tema de investigación, guiarme en la dinámica de la estadística e investigación.

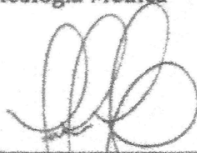
Al Dr. Chaves por su apoyo en la lectura y recomendaciones en la investigación.

Al Dr. Jiménez por su guía en el proceso de la residencia en oncología médica.

Al personal de farmacia y comité de farmacoterapia de cada centro hospitalario por proveerme de los datos para poder realizar esta investigación.

A los jefes de archivo clínico por ser responsables, dedicados y ágiles en la obtención de los diferentes expedientes de los pacientes tanto del archivo activo como pasivo para poder hacer realidad este estudio.

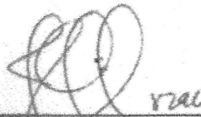
Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Oncología Médica de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Oncología Médica



Dra. Diana Zamora Bolaños
Especialista en Oncología Médica
Tutora



Dr. Allan Ramos Esquivel
Especialista en Oncología Médica
Lector



Dr. Jorge Chavez Porras
Especialista en Oncología Médica
Lector



Dr. Geiner Jiménez Jiménez
Especialista en Oncología Médica
Coordinador del Posgrado en Oncología Médica



Dr. Dionisio Flores Núñez
Sustentante

TABLA DE CONTENIDO

Pág.

Dedicatoria	ii
Agradecimiento	iii
Hoja de aprobación de tesis	iv
Lista de figuras	vii
Lista de tablas	x
Lista de abreviaturas	xii
CAPÍTULO I	
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Generalidades	2
1.2 Justificación	4
1.3 Pregunta de Investigación	6
1.4 Objetivos	6
1.4.1 Objetivo General	6
1.4.2 Objetivos Específicos	6
CAPÍTULO II	
MARCO TEÓRICO	7
2.1 Epidemiología	8
2.2 Factores de Riesgo y Tamizaje	12

	Pág.
2.3 Biología Molecular del Cáncer Colorrectal	13
2.4 Diagnóstico y Presentación Clínica	14
2.5 Estadificación	16
2.6. Manejo	18
CAPÍTULO III	
MARCO METODOLÓGICO	25
3.1 Población de estudio	26
3.2 Criterios de Inclusión	26
3.3 Criterios de Exclusión	26
3.4 Diseño y Naturaleza de la Investigación	27
3.5 Operacionalización de las Variables	28
3.6 Procesamiento y Análisis de los Datos	30
CAPÍTULO IV	
RESULTADOS	32
CAPÍTULO V	
DISCUSIÓN DEL TEMA	51
CAPÍTULO VI	
CONCLUSIONES Y LIMITACIONES	60
CAPÍTULO VII	
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
CAPÍTULO VIII	
ANEXOS	76

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura N°1 Porcentaje de casos nuevos por cáncer a nivel mundial 2018	8
Figura N°2 Porcentaje de muertes por cáncer a nivel mundial 2018	9
Figura N°3 Incidencia y mortalidad de cáncer de colon a nivel mundial según sexo	10
Figura N°4 Bases moleculares del cáncer colorrectal	13
Figura N°5 Diagrama de distribución del estudio	28
Figura N°6 Distribución según respuesta al tratamiento en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico en tratamiento con quimioterapia más Bevacizumab como terapia de conversión y en primera línea de tratamiento atendidos en la Caja Costarricense de Seguro Social entre el 2014 al 2018	42
Figura N°7 Determinación de la supervivencia libre de progresión en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico en tratamiento con quimioterapia más bevacizumab como terapia de conversión y en primera línea de tratamiento atendidos en la Caja Costarricense de Seguro Social entre el 2014 al 2018	43

- Figura N°8** Determinación de supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer colorrectal metastásico en tratamiento con bevacizumab más quimioterapia en terapia de conversión y en primera línea de tratamiento según tipo de terapia, atendidos en la Caja Costarricense de Seguro Social. 2014-2018 **43**
- Figura N°9** Determinación de la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer colorrectal metastásico en tratamiento con Bevacizumab más quimioterapia en terapia de conversión según margen de resección tumoral metastásico, atendidos en la Caja Costarricense de Seguro Social. 2014-2018 **45**
- Figura N°10** Determinación de supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer colorrectal metastásico en tratamiento con bevacizumab más quimioterapia en terapia de conversión y en primera línea de tratamiento según tipo de quimioterapia, atendidos en la Caja Costarricense de Seguro Social. 2014-2018 **46**
- Figura N°11** Determinación de la supervivencia global en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico en tratamiento con quimioterapia más bevacizumab como terapia de conversión y en primera línea de tratamiento atendidos en la Caja Costarricense de Seguro Social entre el 2014 al 2018 **47**

Figura N°12 Determinación de supervivencia global en pacientes con
cáncer colorrectal metastásico en tratamiento con bevacizumab
más quimioterapia según tipo de tratamiento utilizado, atendidos
en la Caja Costarricense de Seguro Social. 2014-2018 **48**

Figura N°13 Determinación de supervivencia global en pacientes con
cáncer colorrectal metastásico en tratamiento con bevacizumab
más quimioterapia en terapia de conversión según margen de
resección tumoral metastásico, atendidos en la Caja Costarricense
de Seguro Social. 2014-2018 **49**

Figura N°14 Determinación de supervivencia global en pacientes con
cáncer colorrectal metastásico en tratamiento con bevacizumab
más quimioterapia en terapia de conversión y en primera línea
de tratamiento según tipo de quimioterapia, atendidos en la
Caja Costarricense de Seguro Social. 2014-2018 **50**

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla N°1 TNM de acuerdo al AJCC 8va. Edición	17
Tabla N°2 Distribución según edad, sexo y estado funcional de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico en tratamiento con quimioterapia más bevacizumab como terapia de conversión y en primera línea de tratamiento atendidos en la Caja Costarricense de Seguro Social entre el 2014 al 2018	34
Tabla N°3 Distribución según localización y cirugía del tumor primario de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico en tratamiento con quimioterapia más bevacizumab como terapia de conversión y en primera línea de tratamiento atendidos en la Caja Costarricense de Seguro Social entre el 2014 al 2018	35
Tabla N°4 Distribución según esquema de quimioterapia utilizada en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico en tratamiento con quimioterapia más bevacizumab como terapia de conversión y en primera línea de tratamiento atendidos en la Caja Costarricense de Seguro Social entre el 2014 al 2018	36

	Pág.
Tabla N°5 Distribución según grado histológico, profundidad de invasión y número de ganglios en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico en tratamiento con quimioterapia más bevacizumab como terapia de conversión y en primera línea de tratamiento atendidos en la Caja Costarricense de Seguro Social entre el 2014 al 2018	37
Tabla N°6 Distribución según estado metastásico, sitio inicial de la metástasis y su potencial quirúrgico en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico en tratamiento con quimioterapia más bevacizumab como terapia de conversión y en primera línea de tratamiento atendidos en la Caja Costarricense de Seguro Social entre el 2014 al 2018	39
Tabla N°7 Distribución según metastasectomía y margen de resección en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico en tratamiento con quimioterapia más bevacizumab como terapia de conversión y en primera línea de tratamiento atendidos en la Caja Costarricense de Seguro Social entre el 2014 al 2018	40
Tabla N°8 Distribución según escenario de uso de bevacizumab en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico en tratamiento con quimioterapia más bevacizumab como terapia de conversión y en primera línea de tratamiento atendidos en la Caja Costarricense de Seguro Social entre el 2014 al 2018	41

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AJCC	Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EDUS	Expediente Digital Único en Salud
FOLFOX	Leucovorina, 5-Fluorouracilo, Oxaliplatino
FOLFIRI	Leucovorina, 5-Fluorouracilo, Irinotecan
FOLFOXIRI	Leucovorina, 5-Fluorouracilo, Oxaliplatino, Irinotecan
G	Grado
GONO	Grupo Oncológico Nord Ovest
HORG	Grupo de Investigación de Oncología Helénica del Comité Gastrointestinal
HR	Hazard ratio
IARC	Agencia Internacional de Investigación en Cáncer
IC	Intervalo de confianza
MSI	Inestabilidad de microsatélites
R0	Resección quirúrgica completa
R1	Margen microscópico positivo luego de una cirugía
R2	Margen macroscópico positivo luego de una cirugía
RM	Resonancia magnética
SEER	Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales
SG	Supervivencia global
SLP	Supervivencia libre de progresión
TAC	Tomografía axial computarizada
TNM	Tumor, Nódulo, Metástasis
UICC	Unión para el Control Internacional del Cáncer
VEGF	Factor de crecimiento epidémico vascular
5-FU	5-Fluorouracilo



Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Dionisio Flores Núñez, con cédula de identidad 1 1246 0692, en mi condición de autor del TFG titulado Supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta clínico-radiológica con bevacizumab adicionado a la quimioterapia en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico en los pacientes atendidos en hospitales de la Caja Costarricense de Seguro Social en el periodo comprendido de enero 2014 a diciembre 2018

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Dionisio Flores Núñez

Número de Carné: A97513 Número de cédula: 1 1246 0692

Correo Electrónico: dionisiofn@gmail.com

Fecha: 01.08.2020 . Número de teléfono: 8830 8999

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dra. Diana Zamora Bolaños

Dionisio
Flores
Núñez
FIRMA ESTUDIANTE

Firmado digitalmente por
Dionisio Flores
Núñez
Fecha: 2020.07.27
11:36:43 -06'00'

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

CAPÍTULO I
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 GENERALIDADES

El cáncer de colon es una patología prevalente y letal en la población. El riesgo de desarrollar esta enfermedad es multifactorial e involucra factores ambientales y genéticos. Las tasas de incidencia y mortalidad varían según cada región. De acuerdo con la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) en la última actualización el pasado 12 setiembre de 2018, a nivel mundial el cáncer de colon se ubicaba en el tercer puesto de incidencia correspondiente al 10.2% de la población, y la segunda causa de muerte por cáncer ocupando el 9.2%¹.

En relación con la distribución mundial del cáncer de colon por sexo, la incidencia acumulada corresponde a un 10.9% del total de tumores malignos diagnosticados en hombres y a un 9.5% de todas las neoplasias diagnosticadas en mujeres (ocupando el tercer y segundo lugar, respectivamente) y en lo referente a mortalidad, el cáncer colorrectal ocasiona el 9% del total de muertes secundarias a cáncer en hombres y el 9.5% en mujeres¹ (ocupando la cuarta y tercera causa de muerte por cáncer, respectivamente)

En Costa Rica se cuenta con el Plan Nacional para la Prevención y Control del Cáncer como un medio para fortalecer y dirigir los esfuerzos que se realizan en

el abordaje integral de la problemática relacionada con esta patología. Sin embargo, el cáncer debe ser un trabajo conjunto con varias entidades públicas y un trabajo coordinado con todo el personal de salud del país con la intención de disminuir la prevalencia, mejorar la calidad de atención y dirigir los esfuerzos para el tratamiento óptimo de los pacientes con esta enfermedad.

En nuestro país existen estudios de investigación del cáncer y específicamente del cáncer colorrectal metastásico^{2,30}. El estudio actual trata sobre el impacto del tratamiento con anticuerpos monoclonales adicionado a la quimioterapia en el marco del paciente con cáncer colorrectal metastásico. La combinación de tratamientos oncológicos, incluido el uso de anticuerpos monoclonales como el bevacizumab, ha demostrado mejorar la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión de los pacientes³⁷, a pesar del limitado acceso al tratamiento biológico, como consecuencia del alto costo de la terapia blanco.

La resección hepática es la terapia más efectiva para los pacientes con metástasis hepáticas colorrectales confinadas al hígado, con tasas de supervivencia cercanas al 58% a los 5 años⁴⁷. Varios factores se han utilizado para identificar aquellos pacientes que se benefician más de la resección. Pero esta claro que la combinación de terapia antiangiogénica y quimioterapia mejoran la supervivencia de los pacientes en general³⁶.

A la fecha se desconoce la tasa de respuesta que se logra con este tipo de tratamiento. Por lo tanto, el presente estudio pretende describir la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta al tratamiento citotóxico empleado en combinación con bevacizumab, en los pacientes atendidos en los hospitales de la Caja Costarricense de Seguro Social en escenario de terapia de conversión y esquema de tratamiento metastásico. Además este estudio enriquecerá la evidencia médica sobre el uso de este fármaco en pacientes con este tipo de neoplasia.

1.2 JUSTIFICACIÓN

El cáncer de colon corresponde a la tercera causa de muerte en mujeres y cuarta en hombres en Costa Rica. Sin embargo, se ha logrado mejorar la supervivencia de los pacientes con esta malignidad como consecuencia de la identificación de factores de riesgo, el mayor acceso a programas de tamizaje, y a la disponibilidad de tratamiento quirúrgico y médico. Toda la evidencia de esta información será desarrollada dentro del marco teórico de la investigación.

En nuestro país existen estudios de investigación sobre los distintos tipos de cáncer, en particular del cáncer colorrectal metastásico. El estudio actual concierne a un análisis de datos del tratamiento con un anticuerpo monoclonal (bevacizumab) adicionado a la quimioterapia en el marco del paciente con enfermedad avanzada en los hospitales de la Caja Costarricense de Seguro Social (Hospital México, Hospital Calderón Guardia, Hospital San Juan de Dios,

Hospital Max Peralta). El tratamiento con bevacizumab ha demostrado mejorar la supervivencia global y supervivencia libre de progresión de los pacientes^{30,40}, a pesar de que el uso del tratamiento es limitado por ser un medicamento de alto costo para la seguridad social.

Es de interés científico conocer el comportamiento clínico de la población costarricense con esta enfermedad y su tratamiento, ya que, con la evidencia estadística obtenida se puede conocer su impacto en la toma de decisiones en cuanto al manejo y seguimiento de ellos.

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta clínico-radiológica con bevacizumab adicionado a la quimioterapia, en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico de los pacientes atendidos en hospitales de la Caja Costarricense de Seguro Social, en el periodo comprendido de enero 2014 a diciembre 2018?

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 OBJETIVO GENERAL

Describir la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta clínico-radiológica de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico en tratamiento con bevacizumab más quimioterapia para terapia de conversión y en primera línea de tratamiento en lesiones irresecables, atendidos en los hospitales de la Caja Costarricense de Seguro Social en el periodo comprendido de enero de 2014 a diciembre de 2018.

1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- A. Describir las características clínico-patológicas de los pacientes que recibieron el tratamiento con bevacizumab más quimioterapia en el periodo de estudio establecido.
- B. Establecer el porcentaje de pacientes que lograron llegar a una resección completa de la lesión metastásica con bevacizumab más quimioterapia como terapia de conversión.
- C. Cuantificar la supervivencia global en la población estudiada.

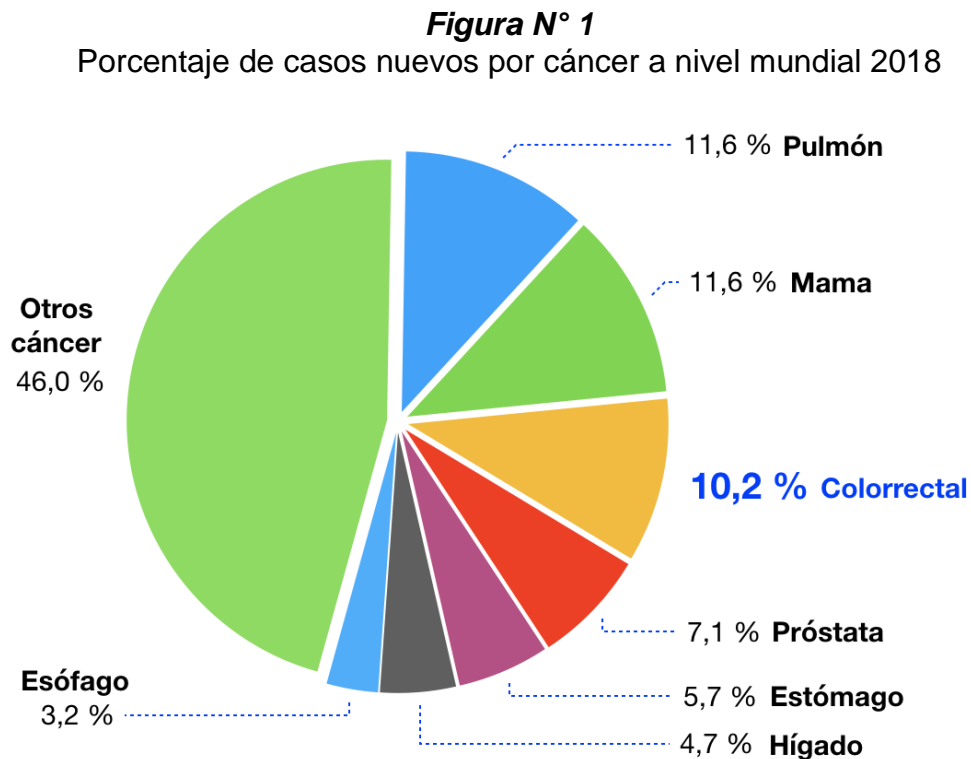
CAPÍTULO II
MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

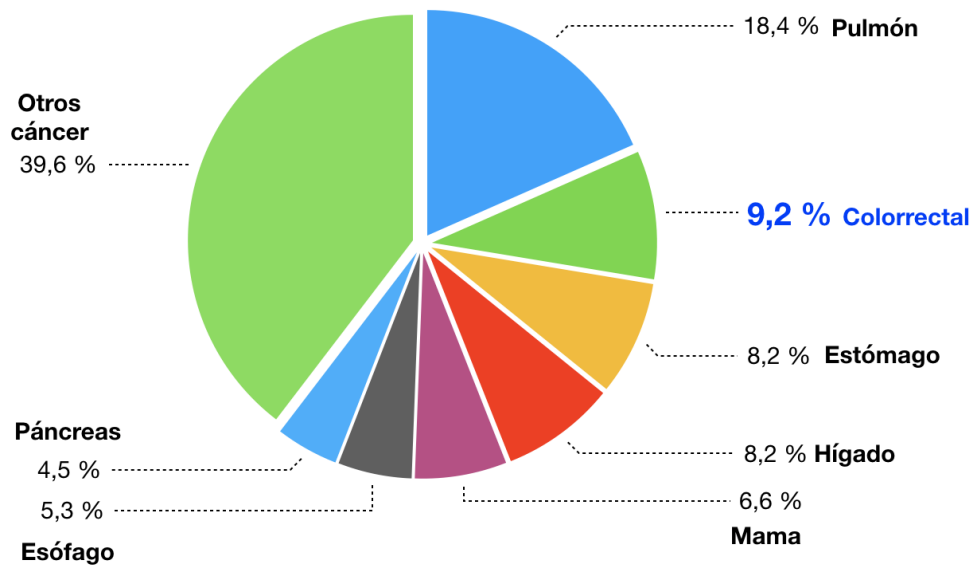
2.1 EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de colon es una patología prevalente y letal en la población. El riesgo de desarrollar esta enfermedad es multifactorial e involucra factores ambientales y genéticos. Las tasas de incidencia y mortalidad varían según cada región. De acuerdo con la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) en la última actualización en setiembre de 2018, a nivel mundial el cáncer de colon se ubicaba en el tercer puesto de incidencia correspondiente al 10.2% de la población, y la segunda causa de muerte por cáncer ocupando el 9.2%¹. (figura n° 1 y n° 2)



Fuente: GLOBOCAN 2018

Figura N° 2
 Porcentaje de muertes por cáncer a nivel mundial 2018

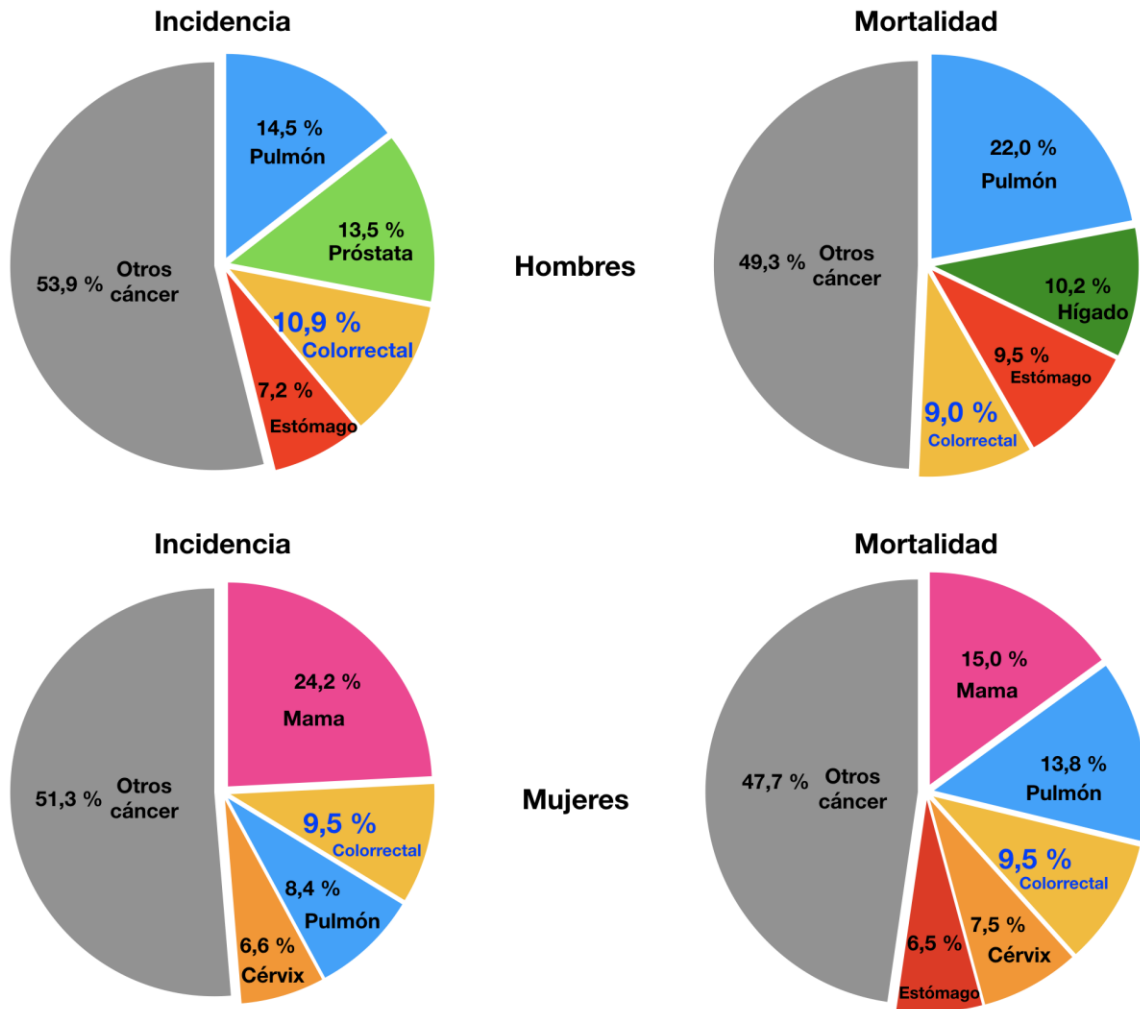


Fuente: GLOBOCAN 2018

En relación con la distribución mundial del cáncer de colon por sexo (figura n° 3) la incidencia corresponde a un 10.9% del total de tumores malignos diagnosticados en hombres y a un 9.5% de todas las neoplasias diagnosticadas en mujeres (ocupando el tercer y segundo lugar, respectivamente) y en referente a mortalidad, el cáncer colorrectal ocasiona el 9% del total de muertes secundarias a cáncer en hombres y el 9.5% en mujeres (ocupando la cuarta y tercera causa de muerte por cáncer, respectivamente)

Figura N° 3

Incidencia y mortalidad de cáncer de colon a nivel mundial según sexo



Fuente: GLOBOCAN 2018

La estimación de la incidencia por regiones según GLOBOCAN 2018 los tres lugares con mayores tasas de cáncer de colon son el Sur de Europa, Australia/Nueva Zelanda y el Norte de Europa, mientras que para el cáncer de recto son Europa del Este, Australia/Nueva Zelanda y Este Asiático¹. La enfermedad puede considerarse un marcador de desarrollo socioeconómico y en

países que experimentan una importante transición de desarrollo, las tasas de incidencia tienden a subir de manera uniforme con el aumento del índice de desarrollo humano^{16,17}.

La información estadística en Costa Rica obtenida de la Dirección de Vigilancia de la Salud del Ministerio de Salud al 2015 es la siguiente: incidencia de 12.26 por cada 100 000 mujeres, correspondiente a la quinta posición en incidencia en cáncer, excluyendo a los cánceres de piel. Por otro lado, en hombres la tasa de incidencia es de 8.32 por cada 100 000 varones, ocupando la tercera posición².

En cuanto a mortalidad se refiere, tanto en mujeres como en hombres corresponde a la tercera causa de muerte por cáncer en el país, con tasas de 7.36 decesos por 100 000 mujeres fallecidas y de 7.68 por cada 100 000 varones muertos².

De acuerdo al proyecto de Fortalecimiento de la Atención Integral del Cáncer en la Red, y a datos del Registro Nacional de Tumores y del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos de 2016, los cantones con mayor incidencia de cáncer de colon son Montes de Oca, Belén y San José, mientras que la mortalidad con mayor frecuencia sucede en Tarrazú, Zarcero y Valverde Vega³³.

2.2 FACTORES DE RIESGO Y TAMIZAJE

Un factor de riesgo para el cáncer de colon esporádico es la edad ya que la incidencia se incrementa paulatinamente a partir de los 40 años. Información reciente de la base de datos de Estados Unidos de Vigilancia, Epidemiología e Informe de Resultados Finales (SEER, por sus siglas en inglés) sugiere que la incidencia está aumentando en las personas menores de 50 años mientras que en los adultos mayores tiende a la disminución^{4,5}. Debido a lo anterior, en el 2018, la Sociedad Estadounidense del Cáncer emitió una recomendación “calificada” para comenzar a tamizar a las personas con un riesgo promedio de cáncer de colon a la edad de 45 años⁶.

Las recomendaciones de detección de cáncer de colon son diferentes para familias con síndromes de cáncer de colon hereditario, sobre la base de antecedentes personales o familiares de cáncer colorrectal o adenomas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, así como en aquellos sujetos que han estado expuestos a radiación abdominal⁷.

Dentro de los factores de riesgo que no alteran las recomendaciones de tamizaje se incluyen: la obesidad, diabetes mellitus, el consumo de carne roja y procesada, fumado, alcohol y otros factores menores con cierto grado de controversias⁷. Por otro lado, algunos estudios demuestran que existe una asociación entre factores protectores y una disminución del riesgo de cáncer colorrectal⁷. Estos factores incluyen la actividad física regular, componentes

dietéticos (como el consumo de fibra, vegetales, frutas y antioxidantes), el uso regular de la aspirina y antiinflamatorios no esteroideos, así como la terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas.

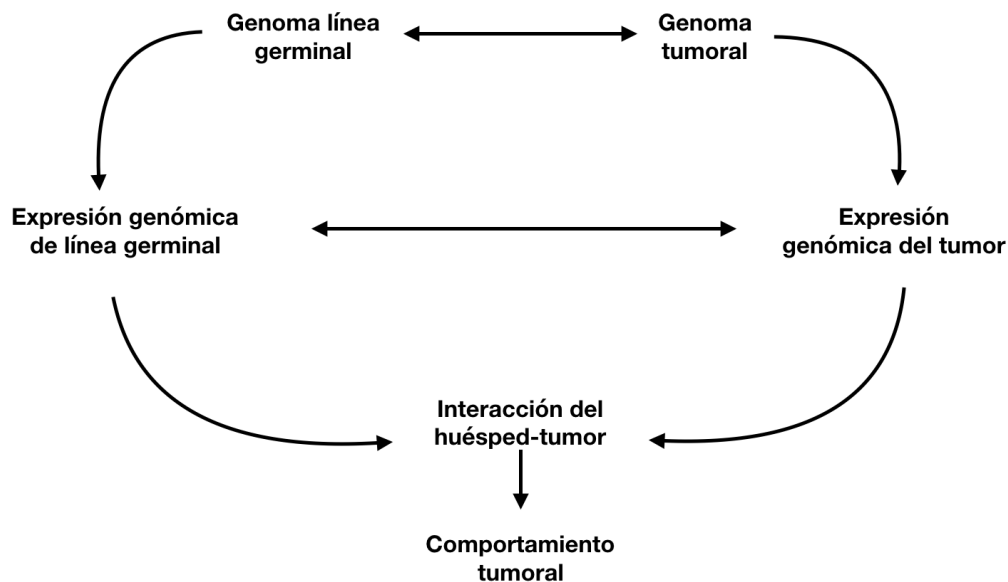
2.3 BIOLOGÍA MOLECULAR DEL CÁNCER COLORRECTAL

El comportamiento clínico del cáncer colorrectal es consecuencia de múltiples interacciones a nivel molecular. Los desafíos actuales se enfocan en comprender las bases moleculares de la susceptibilidad individual al cáncer colorrectal.

Figura N° 4

Bases moleculares del cáncer de colorrectal

Influencias ambientales



Fuente: Traducido al español. Markowitz, S. D., Bertagnolli, M. M. (2009). Molecular Basis of Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*, 361(25), 2449-2460. Reproducido con permiso de (citación de referencia científica), Copyright Sociedad Médica de Massachusetts

Tal y como se visualiza en la figura N° 4, los eventos que conducen a la iniciación, promoción y progresión del cáncer colorrectal ocurren de manera dinámica e involucran interacciones entre la influencia ambiental y la susceptibilidad individual al cáncer, ya sea por defectos celulares en la línea germinal, o bien, cambios somáticos acumulados en el epitelio colorrectal⁸.

Dentro de los factores moleculares implicados están la inestabilidad genómica que incluye la inestabilidad cromosómica, defectos de reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN), metilación aberrante del ADN; inactivación de genes supresores de tumores; activación de mecanismos oncogénicos; mecanismos de factores de crecimiento; entre otros⁸.

Los estudios que permiten entender estos mecanismos proveen herramientas importantes para desarrollar las pruebas genéticas de los factores de alto riesgo, marcadores predictivos para seleccionar pacientes para ciertas terapias farmacológicas y diagnósticos moleculares para la detección no invasiva de cánceres tempranos.

2.4 DIAGNÓSTICO Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación clínica de los pacientes con cáncer colorrectal puede manifestarse mediante síntomas y/o signos sospechosos, desde un curso asintomático detectado a través de una rutina de tamizaje o bien, por síntomas graves de una emergencia de obstrucción o perforación intestinal. En la mayoría

de los pacientes no se presentan síntomas en las etapas tempranas del cáncer de colon y estos pacientes son diagnosticados como resultado de una prueba de tamizaje⁹.

En un estudio retrospectivo cerca de 29 000 pacientes referidos a una clínica de cirugía colorrectal ambulatoria durante un período de 22 años, 1626 pacientes fueron diagnosticados con cáncer de intestino, e incluyeron síntomas como: cambios en el hábito intestinal 74%, sangrado rectal 51%, masa rectal 24.5%, masa abdominal 12.5%, anemia por deficiencia de hierro 9.6% y dolor abdominal 3.8%¹⁰.

El diagnóstico puede basarse en sospecha de uno o más síntomas antes descritos o, bien la presentación puede ser asintomática y descubierta por rutina de tamizaje. Una vez que es sospechada, el siguiente paso es realizar una colonoscopia, enema baritado, o colonografía por tomografía computarizada. Sin embargo, la biopsia es requerida para establecer el diagnóstico, y ésta es usualmente obtenida mediante colonoscopia. Histopatológicamente, la mayoría de los cánceres que surgen en el colon y el recto son adenocarcinomas.

En el caso de los pólipos malignos documentados por endoscopia se recomienda marcar el sitio del pólipo que se reseca durante la colonoscopia y revisar la histología de la misma con el objetivo de tomar decisiones de seguimiento y/o tratamiento respectivo una vez que se tenga el resultado.

2.5 ESTADIFICACIÓN

El sistema de estadificación del tumor, nódulo y metástasis (TNM) del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC, por sus siglas en inglés) y la Unión para el Control Internacional del Cáncer (UICC, por sus siglas en inglés) es el sistema de estadificación para el cáncer colorrectal^{11,42}.

Dentro de los estudios para estadificación de los pacientes están:

- a. tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis el cual evalúa la extensión del tumor, infiltración de estructuras adyacentes o enfermedad metastásica a pulmones, ganglios linfáticos abdominales o torácicos, hígado, cavidad peritoneal y otros órganos.
- b. resonancia magnética (RM) puede ayudar en la evaluación del diagnóstico de cáncer de recto versus cáncer de colon.
- c. tomografía de emisión de positrones, la cual no está indicado de manera rutinaria. Y solo debe utilizarse para evaluar un hallazgo equívoco en una TAC o RM con contraste o en pacientes con contraindicación para la administración del medio de contraste⁴².

En la tabla N° 1 se muestran los criterios de estadificación TNM para el tumor primario de colon, los nódulos linfáticos regionales y las metástasis a distancia.

Tabla N° 1
TNM de acuerdo al AJCC 8va edición

Tumor primario (T)

TX	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ: carcinoma intramucoso
T1	Tumor invade la submucosa
T2	Tumor invade la muscular propia
T3	Tumor invade más allá de la muscular propia a los tejidos pericólicas
T4a	Tumor invade más allá de peritoneo visceral
T4b	Tumor invade directamente o se adhiere a órganos o estructuras adyacentes

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	No hay presencia de ganglios linfáticos regionales
N1a	Un ganglio linfático regional positivo
N1b	Dos a tres ganglios linfáticos regionales positivos
N1c	Depósitos de tumor en subserosa, mesenterio o tejidos pericólicos o perirrectales / mesorrectales
N2a	Cuatro a seis ganglios linfáticos regionales positivos
N2b	>7 ganglios linfáticos regionales positivos

Enfermedad a distancia (M)

M0	No evidencia de metástasis a distancia
M1a	Metástasis a un órgano sin afectación peritoneal
M1b	Metástasis a dos o más sitios sin afectación peritoneal
M1c	Metástasis a superficie peritoneal y/o afectación de otros órganos

Fuente: AJCC Manual de Estadía de del Cáncer, Octava Edición, 2017

2.6 MANEJO

Aproximadamente 80% de los cánceres están localizados en la pared del colon y/o nódulos regionales. La cirugía es la única modalidad curativa para el cáncer de colon localizado. El objetivo de la cirugía en el cáncer invasivo es remover el tumor completamente junto con los ganglios linfáticos del segmento colónico afectado.

La cirugía del cáncer de colon no debe ser denegada basándose solo en la edad del paciente. Una valoración geriátrica integral con enfoque oncológico puede ser útil en el abordaje del adulto mayor con cáncer, ya que el tratamiento debe ser individualizado^{12,13}.

En cuanto al manejo de los pólipos colónicos (adenomas), éstos pueden extirparse mediante endoscopia (polipectomía), siempre y cuando los márgenes de resección estén libres de enfermedad invasiva. La resección endoscópica es también una alternativa razonable a la cirugía radical para cánceres seleccionados de colon en estadio temprano de riesgo favorable que surgen en un pólipo.

Para los pacientes que se han sometido a una resección potencialmente curativa de un cáncer de colon, la quimioterapia postoperatoria (adyuvante) erradica las micrometástasis, reduce la probabilidad de recurrencia de la enfermedad y aumenta las tasas de curación^{15,43}. Los beneficios se han demostrado más

claramente en pacientes con enfermedad en estadio III (ganglio positivo). En este contexto se recomienda un tratamiento de seis meses de quimioterapia basado en 5-fluorouracilo o capecitabina y oxaliplatino^{14,15}. El beneficio de la quimioterapia para la enfermedad resecada en estadio II es controvertido y las decisiones de tratamiento deben ser individualizadas⁵⁰.

Aproximadamente el 50-60% de los pacientes que son diagnosticados con cáncer colorrectal desarrollan metástasis¹⁸, y de éstos un 80-90% tienen metástasis hepática irresecable¹⁹. La enfermedad metastásica puede estar presente desde el diagnóstico (sincrónico) o se puede desarrollar luego del tratamiento locorregional del cáncer colorrectal (metacrónico), siendo el hígado el sitio más frecuente de metástasis. El 20-34% de los pacientes con cáncer colorrectal presentan metástasis hepática sincrónica²⁰. En un estudio retrospectivo de 155 pacientes que fueron sometidos a resección hepática por cáncer colorrectal metastásico, los que poseían metástasis sincrónicas tenían mayor afectación hepática en cuanto al número de lesiones e incluso de los dos lóbulos que aquellos con la metástasis metacrónica³¹.

Es necesario el equipo multidisciplinario para la toma de decisiones del manejo del paciente, en el cual deben participar diferentes profesionales con experiencia en la cirugía hepática, además de oncólogos, radiólogos y otros, con el fin evaluar el estado de resecabilidad de una metástasis. Existen tres escenarios: enfermedad resecable, potencialmente resecable e irresecable. Los criterios

para determinar la idoneidad del paciente para la resección de la enfermedad metastásica son las probabilidades de lograr la excisión completa (márgenes quirúrgicos negativos) y mantener una reserva hepática suficiente^{44,45,46}.

En cuanto a las lesiones hepáticas potencialmente resecables, se definen como aquellos pacientes que no cuentan con al menos un tercio de reserva hepática total o al menos dos segmentos hepáticos sanos. Para ello, se requiere en ocasiones embolización de la vena porta o hepatectomía en dos etapas para aumentar la reserva funcional hepática o una combinación de ellas (cirugía y ablación)^{45,46}. Y se considera lesiones irresecables del hígado a la enfermedad avanzada no candidata a resección o terapias ablativas^{45,46}.

Poultides et al, publicaron un estudio en el 2009⁴⁷, que valoró el impacto quirúrgico del margen de resección. Incluyó el análisis de varios estudios realizados entre 1991 y 2008 donde un margen de 1 cm se había considerado tradicionalmente necesario para evitar la recurrencia intrahepática local y la supervivencia después de la resección hepática. Sin embargo, estos estudios clínicos determinaron que la probabilidad de recurrencia local es independiente del ancho del margen. Además considerar que la biología del tumor es un predictor de recurrencia hepática en cualquier sitio y peor supervivencia general⁴⁷. El incumplimiento de la regla de un centímetro ya no puede considerarse una contraindicación para la resección quirúrgica de la metástasis.

Para los pacientes con enfermedad potencialmente resecable limitada al hígado, que por involucrar estructuras vitales no puede ser inmediatamente resecado, es cada vez más considerado el uso de quimioterapia preoperatoria en casos seleccionados en un intento de reducir el tamaño de las metástasis y convertirlas en un estado resecable. Por otro lado, existe el escenario de aquellos pacientes que presentan lesiones en hígado de gran tamaño o número, lo cual dificulta una resección completa (R0) por lo que estos pacientes deben ser considerados como irresecables o no candidatos a terapia de conversión³².

En el escenario de enfermedad metastásica irresecable en hígado que es candidato potencial a resección de la lesión, en los estudios han utilizado quimioterapia sola y otros en combinación con terapia blanco. Un estudio de Pozzo et al, reportó que la quimioterapia combinada de irinotecan con 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina produjo que un 32% de los pacientes con lesiones hepáticas metastásicas irresecables fueran sometidos a resección. La mediana del tiempo de progresión en este ensayo fue de 14.3 meses²¹.

Otro estudio fase II del Grupo de Tratamiento del Cáncer del Norte Central (NCCTG, por sus siglas en inglés) incluyó 42 pacientes con enfermedad metastásica irresecable a los cuales se les administró leucovorina, 5-fluorouracilo y oxaliplatino (FOLFOX). Los resultados aportaron información sobre una reducción del tumor en 25 pacientes, en tanto que 17 se sometieron a

resección quirúrgica después de un periodo promedio de 6 meses de quimioterapia²².

Un esquema con 5-FU, leucovorin, oxaliplatino e irinotecan (FOLFOXIRI) fue comparado con 5-FU, leucovorin, irinotecan (FOLFIRI) en dos ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con enfermedad irresecable. En ambos, FOLFOXIRI permite un aumento en las tasas de resección R0 en 6% versus 15%, ($p=0.033$) en el estudio del Grupo Oncológico Nord Ovest (GONO, por sus siglas en inglés)²³ y 4% frente a 10%, ($p=0.08$) en el estudio del Grupo de Investigación de Oncología Helénica del Comité Gastrointestinal (HORG, por sus siglas en inglés)²⁴.

También se ha estudiado el rol del bevacizumab en la enfermedad metastásica irresecable. Este medicamento es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido en contra del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) que fue aprobado en febrero de 2004. El bevacizumab se une al VEGF y previene la interacción con sus receptores en la superficie de las células endoteliales³⁴.

En una revisión sistemática publicada en el 2017 se incluyeron once estudios con 889 pacientes, de los cuales 877 fueron evaluados clínicamente para tasas de respuesta global. La tasa de respuesta objetiva con el uso de FOLFOXIRI-bevacizumab fue de 69% (intervalo de confianza IC de 95%: 65-72%) Este

estudio reportó que la tasa de conversión quirúrgica global fue de 39.1% (IC 95%: 26.9-52.8%) y, la tasa de conversión quirúrgica R0 fue del 28.1% (IC 95%: 18.1-40.8%)²⁵.

En un análisis de los ensayos clínicos se demostró que la adición de bevacizumab al 5-FU/leucovorin estuvo asociado con una mediana de supervivencia de 17.9 versus 14.6 meses comparado con aquellos a los que no se utilizaba el bevacizumab ($p=0.008$)²⁶.

La combinación de tratamientos oncológicos basados en oxaliplatino más bevacizumab fue asociado con un aumento modesto de 1.4 meses en la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) comparado con el mismo régimen sin bevacizumab, con un cociente de riesgo (Hazard Ratio o HR, por sus siglas en inglés) de 0.83; 97.5% IC: 0.72-0.95; ($p=0.0023$) En cuanto a la supervivencia global (SG) este estudio no demostró significancia estadística²⁷.

Otro de los esquemas que han sido estudiados en el cáncer colorrectal avanzado es la combinación de FOLFIRI y bevacizumab siempre bajo el concepto de tratamiento de primera línea metastásica. Un análisis reciente, que involucra una revisión sistemática para un total de 3502 pacientes, encontró que la combinación obtuvo una tasa de respuesta de 51.4% con una mediana de SLP de 10.8 meses (95% de IC: 8.9-12.8) y una media de SG de 23.7 meses (95% de IC: 18.1-31.6)²⁸.

Similarmente, un meta-análisis reciente demostró el beneficio del uso de bevacizumab en el mismo escenario. En este estudio se incluyeron 3060 pacientes para valorar la eficacia del bevacizumab en primera línea de tratamiento de enfermedad metastásica, y se documentó una mejoría en SLP (HR:0.72; IC 95%: 0.66-0.78; $p < 0.00001$) y en SG (HR: 0.84; IC 95%: 0.77-0.91; $p < 0.00001$)²⁹.

En Costa Rica, un estudio demostró que las metastasectomías hepáticas y la terapia sistémica mejora la SG en comparación con cirugía sola luego de resección hepática curativa en el cáncer colorrectal metastásico³⁰. En 170 pacientes tratados en el Centro Nacional de Cirugía Hepatobiliar del Hospital México, con metástasis hepáticas, 51 pacientes fueron sometidos a resección hepática con intención curativa. Luego de un seguimiento de 41.6 meses, la SG fue significativamente mejor para los pacientes tratados con tratamiento sistémico (antes o después de la resección hepática) *versus* cirugía sola (3 años de SG: 66% *versus* 41.7%; HR:0.37; IC 95%, 0.15-0.91) No hubo diferencias entre pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante (48.7%), perioperatorio (46.2%), y tratamiento adyuvante (5.1%) El uso de tratamiento sistémico fue asociado significativamente con mejor SG luego de ajuste de variables de confusión (HR:0.23; IC 95%:0.07-0.92; $p=0.03$). En este estudio solo el 33% de los pacientes recibieron bevacizumab.

CAPÍTULO III
MARCO METODOLÓGICO

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población fue definida con base en la lista de pacientes que recibieron bevacizumab y quimioterapia en el contexto de cáncer de colon metastásico en los hospitales de la Caja Costarricense de Seguro Social (Hospital México, Hospital San Juan de Dios, Hospital Calderón Guardia y Hospital Max Peralta) de enero 2014 a diciembre de 2018.

3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad: mayores de 18 años.
- Sexo : masculino y femenino.
- Características de la enfermedad y paciente: pacientes con adenocarcinoma colorrectal metastásico en tratamiento con bevacizumab más quimioterapia como primera línea o como terapia de conversión.
- Tiempo del estudio: enero 2014-diciembre 2018

3.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Diagnóstico de un segundo primario a excepción de cáncer de piel no melanoma en el periodo de estudio.

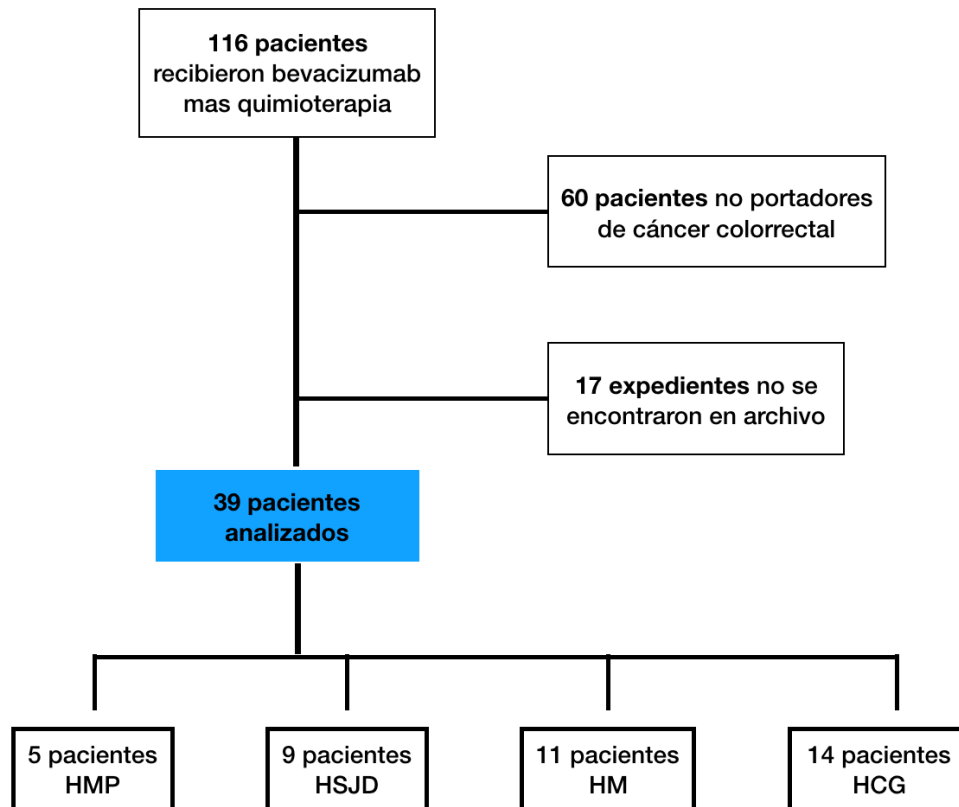
3.4. DISEÑO Y NATURALEZA DE LA INVESTIGACIÓN

Es un estudio descriptivo y retrospectivo. Por su naturaleza es una investigación de tipo cuantitativo, porque estudia la problemática a través de datos que son susceptibles de medición, a través de los listados de pacientes que recibieron bevacizumab y quimioterapia (independiente del tumor primario) proporcionados por el servicio de farmacia de cada hospital. Se revisaron los expedientes físicos tanto activos como pasivos (éste último se refiere a usuarios fallecidos) proporcionados por el servicio de archivo de cada centro y el expediente digital EDUS (Expediente Digital Único en Salud).

Se procedió a realizar un cronograma de trabajo donde fue organizado el tiempo destinado a llenar el cuestionario de hoja de recolección de datos, ver anexo N° 1. Se excluyeron los pacientes que usaron bevacizumab en el escenario de tratamiento de otros tumores que no sea cáncer colorrectal. El total de pacientes fue de 116; de ellos 60 eran portadores de cáncer de ovario, cérvix, glioblastoma, entre otros. Diecisiete expedientes no se encontraron en el archivo activo o pasivo, por lo que, finalmente la muestra fue de 39 pacientes; de este total de pacientes 5 eran del Hospital Max Peralta, 9 del Hospital San Juan de Dios, 11 del Hospital México y 14 del Hospital Calderón Guardia como se muestra en la figura N° 5

Figura N° 5

Diagrama de distribución del estudio



3.5 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

En relación con este apartado se detalla por cada objetivo del estudio, las variables, la definición conceptual y operativa, así como las subvariables y los valores que se le atribuyen a cada uno. Ver anexo N° 2.

Las variables utilizadas fueron:

1. Edad
2. Sexo

3. ECOG³⁹ (Eastern Cooperative Oncology Group), por sus siglas en inglés.
4. Localización del tumor primario
5. Cirugía del tumor primario
6. Quimioterapia utilizada
7. Grado histológico
8. Estado mutacional
9. Profundidad de la invasión
10. Número de ganglios afectados
11. Estado metastásico
12. Sitio inicial de la metástasis
13. Estado inicial del tumor metastásico
14. Metastasectomía
15. Margen de resección tumoral metastásico
16. Escenario de uso del bevacizumab
17. Logro en terapia de conversión
18. Fecha de inicio del tratamiento
19. Fecha de finalización del tratamiento
20. Motivo de finalización del tratamiento
21. Respuesta al tratamiento
22. Progresión (supervivencia libre de progresión)
23. Muerte (supervivencia global)

3.6 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Para el análisis de datos se estimó para la descripción de las variables cuantitativas la media y el rango como medida de dispersión. Las variables cualitativas se describieron por medio de frecuencias y porcentajes. Dentro de las variables cuantitativas analizadas fueron la edad con la estimación según sexo. Las variables cualitativas analizadas fueron el sexo, la escala ECOG, la localización del tumor, la cirugía del tumor primario, la quimioterapia utilizada, las características histológicas del tumor, las características y manejo de las metástasis así como el uso del bevacizumab en relación con los motivos de finalización del tratamiento y la respuesta.

Se definió supervivencia libre de progresión (SLP) como el tiempo en meses desde el inicio del tratamiento con bevacizumab y quimioterapia hasta la manifestación clínico-radiológica de progresión de enfermedad.

Se definió supervivencia global (SG) como el tiempo en meses desde el inicio del tratamiento con bevacizumab y quimioterapia hasta la determinación de fallecimiento en el expediente o según verificación en la página web del Registro Civil de Costa Rica en la fecha de la recolección de los datos.

Tasa de respuesta: Porcentaje de pacientes cuyo cáncer disminuye de tamaño o desaparece después del tratamiento mediante evaluación clínico-radiológica.

Las determinaciones de supervivencia libre de progresión y supervivencia global fueron estimadas según margen de resección tumoral metastásica y esquema de tratamiento, con la respectiva comparación de las curvas por medio de la prueba de log-rank. Todos los análisis fueron desarrollados por medio de Stata 15.1 (Stata Corp, 2019 Texas, USA) y se definió como estadísticamente significativo un punto crítico de 0.05.

CAPÍTULO IV
RESULTADOS

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

En este estudio fueron evaluados un total de 39 casos con cáncer colorrectal metastásico en tratamiento con bevacizumab más quimioterapia como terapia de conversión y en primera línea de tratamiento con lesiones irresecables atendidos en la Caja Costarricense de Seguro Social, de los cuales la edad media al diagnóstico fue de 54.2 (rango: 27-77) años y según sexo fue de 53 (rango: 31-77) años en el sexo femenino y de 55.5 (rango: 27-70) años para el sexo masculino. La distribución según sexo evidenció que el más frecuente fue el femenino en el 53.8% (21/39) de los casos. En cuanto al estado funcional según la escala ECOG evidenció que el 69.2% (27/39) de los casos presentó un buen estado funcional representado por el 0. Tabla N° 2.

Tabla N° 2

Distribución según edad, sexo y estado funcional de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico en tratamiento con quimioterapia más bevacizumab como terapia de conversión y en primera línea de tratamiento atendidos en la Caja Costarricense de Seguro Social entre el 2014 al 2018.

Características	n	Media	Rango
Edad (años)			
Femenino	21	53.0	31.0-77.0
Masculino	18	55.5	27.0-70.0
General	39	54.2	27.0-77.0
Sexo			
	n		%
Femenino	21		53.8
Masculino	18		46.2
Escala ECOG			
	n		%
0	27		69.2
1	12		30.8

En cuanto a la localización del tumor primario fue más frecuente en el recto en el 46.2% (18/39) de los casos y en menor frecuencia en colon izquierdo en el 38.4% (15/39) de los casos. Se documentó cirugía del tumor primario en el 97.4% (38/39) de los casos. Tabla 3.

Tabla N° 3

Distribución según localización y cirugía del tumor primario de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico en tratamiento con quimioterapia más bevacizumab como terapia de conversión y en primera línea de tratamiento atendidos en la Caja Costarricense de Seguro Social entre el 2014 al 2018.

Características del tumor primario	n	%
Localización del tumor primario		
Recto	18	46.2
Izquierdo	15	38.4
Derecho	6	15.4
Cirugía del tumor primario	38	97.4

La distribución de los casos según la quimioterapia empleada evidenció que el esquema FOLFOX fue el más utilizado en el 59% (23/39) de los casos, seguido de CAPEOX en el 15.4% (6/39) y en menor porcentaje FOLFIRI en el 12.8% (5/39). Tabla N° 4

Tabla N° 4

Distribución según esquema de quimioterapia utilizada en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico en tratamiento con quimioterapia más bevacizumab como terapia de conversión y en primera línea de tratamiento atendidos en la Caja Costarricense de Seguro Social entre el 2014 al 2018.

Quimioterapia utilizada	n	%
FOLFOX	23	59.0
CAPEOX	6	15.4
FOLFIRI	5	12.8
FOLFOXIRI	2	5.1
Otro	3	7.7

FOLFOX (5-fluorouracilo, leucovorin y oxaliplatino), CAPEOX (capecitabina y oxaliplatino), FOLFIRI (5-fluorouracilo e irinotecan), FOLFOXIRI (5-fluorouracilo, oxaliplatino e irinotecan)

La determinación del grado histológico evidenció que los más frecuentes fueron el grado 1 en el 51.3% (20/39) como el más frecuente y grado 2 en el 46.2% (18/39) como segunda categoría más frecuente. Con respecto a la profundidad de la lesión se evidenció que la categoría T3 fue la más frecuente con 58.8% (21/39) y 35.9% (14/39) en la categoría T4. La categorización del número de ganglios comprometidos más frecuente fue la de N1 en el 46.2% (18/39) de los pacientes. Tabla N° 5

Tabla N° 5

Distribución según grado histológico, profundidad de invasión y número de ganglios en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico en tratamiento con quimioterapia más bevacizumab como terapia de conversión y en primera línea de tratamiento atendidos en la Caja Costarricense de Seguro Social entre el 2014 al 2018.

Características Histológicas	n	%
Grado histológico		
G1	20	51.3
G2	18	46.2
G3	1	2.6
G4	0	0.0
Profundidad de la invasión		
T1	1	2.6
T2	3	7.7
T3	21	58.8
T4	14	35.9
Número de ganglios		
N0	5	12.8
N1	18	46.2
N2	14	35.9

G: grado T: tamaño N: nódulos

El estado mutacional se determinó en 12 pacientes de los cuales el más frecuente fue la medición por inmunohistoquímica de inestabilidad de microsatélites (MSI, por sus siglas en inglés) en 15% (6/39), donde 5 de ellos tenían estabilidad de microsatélites; 10% (4/39) tenían un resultado del análisis de los genes KRAS/NRAS no mutado; 5% (2/39) BRAF no mutado y no fue analizado la presencia de mutaciones en el 69% (27/39) de los pacientes.

En lo que se refiere a las características de la metástasis se evidenció que el escenario metastásico sincrónico fue el más frecuente en el 61.5% (24/39) y el sitio de metástasis más frecuente fue el hígado en el 79.9% (30/39) de los pacientes evaluados. En sesión multidisciplinaria se decidió el potencial quirúrgico de las metástasis y en este estudio se documentó que el 53.8% (21/39) eran lesiones potencialmente resecables y 46.2% (18/39) lesiones irresecables en el 46.2% (18/39) de los casos. Tabla N° 6.

Tabla N° 6

Distribución según estado metastásico, sitio inicial de la metástasis y su potencial quirúrgico en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico en tratamiento con quimioterapia más bevacizumab como terapia de conversión y en primera línea de tratamiento atendidos en la Caja Costarricense de Seguro Social entre el 2014 al 2018.

Características	N	%
Estado metastásico		
Sincrónico	24	61.5
Metacrónico	15	38.5
Sitio inicial de la metástasis		
Hígado	24	61.5
Pulmón	6	15.3
Otras localizaciones	9	23
Potencial quirúrgico		
Potencialmente resecable	21	53.8
Irresecable	18	46.2

Con respecto al manejo de las metástasis se evidenció que un 76.2% (16/21) se le practicó metastasectomía, de los cuales 81.3% (13/16) fueron clasificados como R0 y un 18.7% (3/16) como R1. Tabla N° 7

Tabla N° 7

Distribución según metastasectomía y margen de resección en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico en tratamiento con quimioterapia más bevacizumab como terapia de conversión atendidos en la Caja Costarricense de Seguro Social entre el 2014 al 2018.

Características	n	%
Metastasectomía	16	76.2
Margen de resección		
R0	13	81.3
R1	3	18.7

En relación al escenario de uso de bevacizumab se evidenció que la terapia de conversión fue utilizada en el 53.8% (21/39). En los 18 casos restantes (46.2%) lo emplearon como esquema de primera línea del tratamiento metastásico irresecable. El logro de la terapia de conversión fue alcanzado en el 76.2% (16/17). Tabla N° 8

Tabla N° 8

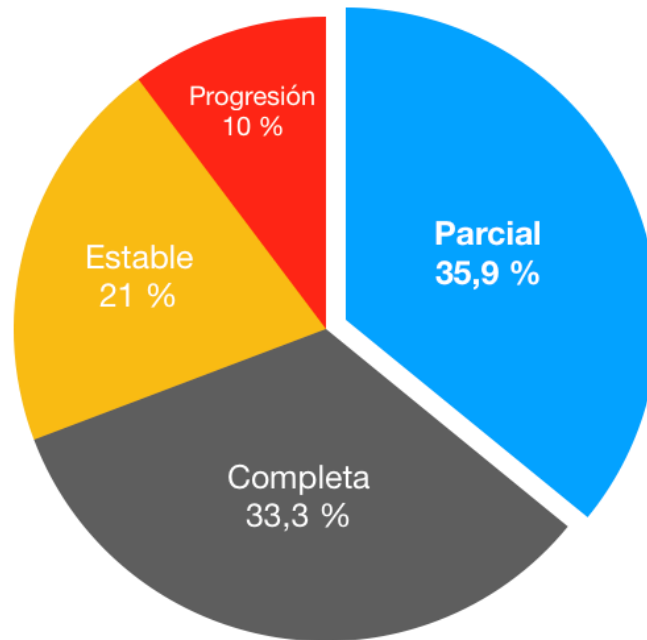
Distribución según escenario de uso de bevacizumab en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico en tratamiento con quimioterapia más bevacizumab como terapia de conversión y en primera línea de tratamiento atendidos en la Caja Costarricense de Seguro Social entre el 2014 al 2018.

Escenario de uso de bevacizumab	n	%
Terapia de conversión	21	53.8
Primera línea	18	46.2
Logro en conversión		
Sí	16	76.2
No	5	23.8

Se documentó finalización del tratamiento con bevacizumab en el 43.6% (17/39) de los pacientes debido al tiempo finito de aprobación del medicamento por los comités de farmacoterapia; en segundo lugar debido a progresión de la enfermedad en 30.8% (12/39); un 7.7% (3/39) por toxicidad o fallecimiento. La respuesta completa al tratamiento fue del 33.3% (13/39); parcial en el 35.9% (14/39) y 20.5% enfermedad estable (8/39) de los casos. Figura N° 6.

Figura N° 6

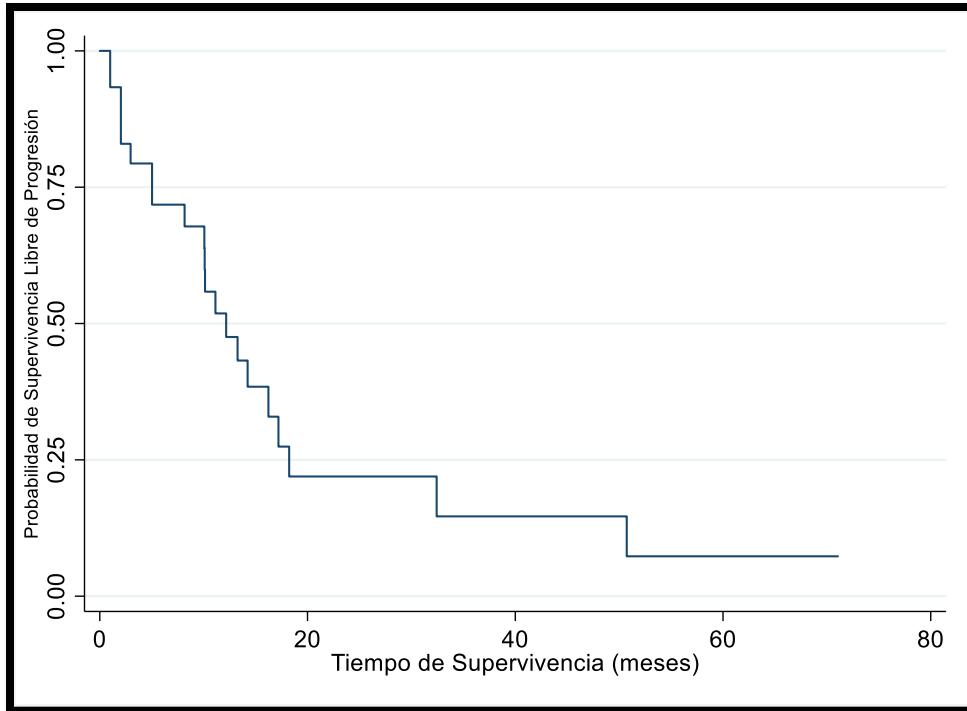
Distribución según respuesta al tratamiento en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico en tratamiento con quimioterapia más bevacizumab como terapia de conversión y en primera línea de tratamiento atendidos en la Caja Costarricense de Seguro Social entre el 2014 al 2018.



Con respecto a la progresión se documentó en el 74.4% (29/39) y la muerte en el 68.4% (26/39). La supervivencia libre de progresión tuvo una mediana de 12.2 meses (IC95%:8.2-17.2) y a 60 meses fue del 5.7%. Figura N° 7.

Figura N° 7

Determinación de supervivencia libre de progresión en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico en tratamiento con quimioterapia más bevacizumab como terapia de conversión y en primera línea de tratamiento atendidos en la Caja Costarricense de Seguro Social entre el 2014 al 2018.

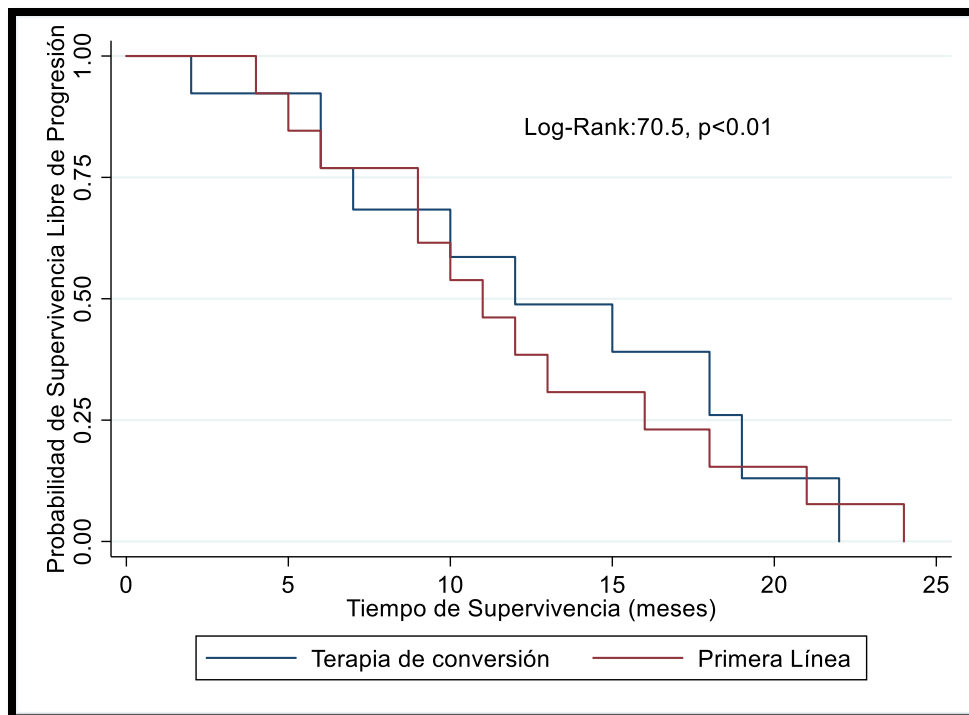


La estimación de la SLP según grupo de tratamiento, para los pacientes con terapia de conversión presentó una mediana de 12 meses (IC95%:6.0-19.0) y para el grupo de terapia de primera línea fue de 11 meses (IC95%:6.0-16.0), con diferencias significativas en la supervivencia entre ambos grupos ($p < 0.01$).

Figura N° 8

Figura N° 8

Determinación de supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer colorrectal metastásico en tratamiento con bevacizumab más quimioterapia en terapia de conversión y en primera línea de tratamiento según tipo de terapia, atendidos en la Caja Costarricense de Seguro Social. 2014-2018

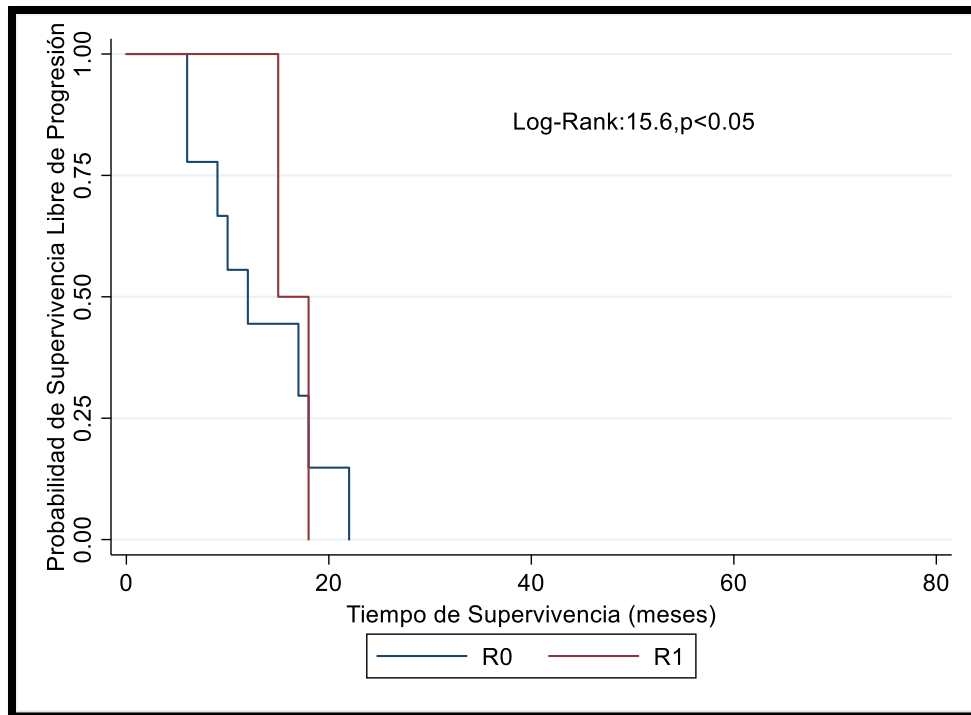


La estimación de la SLP según el margen de resección tumoral metastásico se evidenció que en los pacientes con resección completa la mediana fue a los 12 meses (IC95%:6.0-18.0) y aquellos con margen microscópico positivo 15 meses (IC95%:no calculable), con diferencias significativas entre grupos ($p=0.05$).

Figura N° 9

Figura N° 9

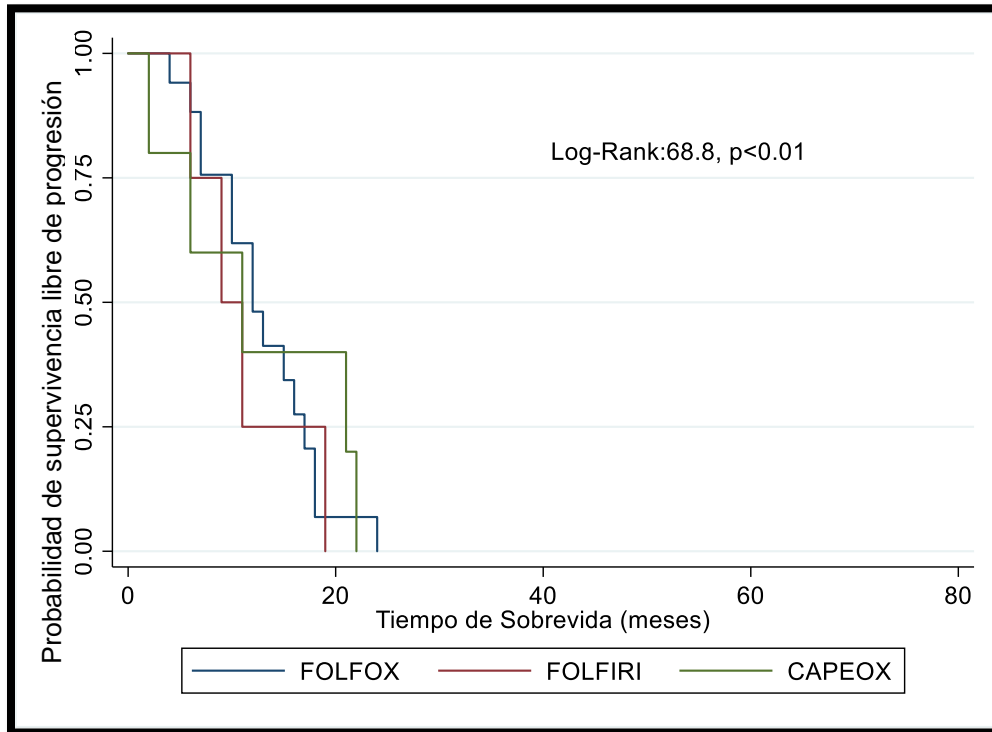
Determinación de la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer colorrectal metastásico en tratamiento con bevacizumab más quimioterapia en terapia de conversión según margen de resección tumoral metastásico, atendidos en la Caja Costarricense de Seguro Social. 2014-2018



La supervivencia libre de progresión según tipo de quimioterapia evidenció que la mediana para el tratamiento con FOLFOX fue de 12 (IC95%7.0-17.0) meses, de 9 (IC95% No calculable) meses para los pacientes tratados con FOLFIRI y de 11 (IC95% No calculable) meses para los pacientes tratados con CAPEOX. La comparación de la supervivencia evidenció diferencias significativas entre grupos ($p<0.01$). Figura N° 10

Figura N° 10

Determinación de supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer colorrectal metastásico en tratamiento con bevacizumab más quimioterapia en terapia de conversión y en primera línea de tratamiento según tipo de quimioterapia, atendidos en la Caja Costarricense de Seguro Social. 2014-2018

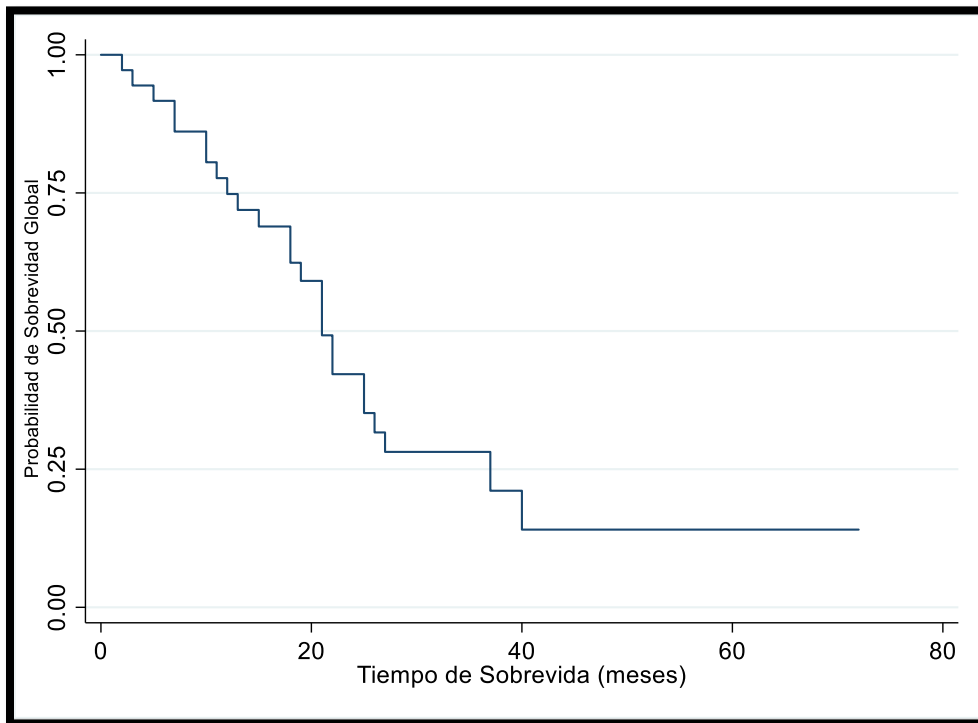


Con respecto a la mortalidad se evidenció que el 69.3% (27/39) de los casos fallecieron.

La estimación de la supervivencia global evidenció una mediana de 21 meses (IC95%:18.0-26.0) con una probabilidad de supervivencia al final del periodo de seguimiento de 60 meses de 13.4%. Figura N° 11

Figura N° 11

Determinación de la supervivencia global en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico en tratamiento con quimioterapia más bevacizumab como terapia de conversión y en primera línea de tratamiento atendidos en la Caja Costarricense de Seguro Social entre el 2014 al 2018.

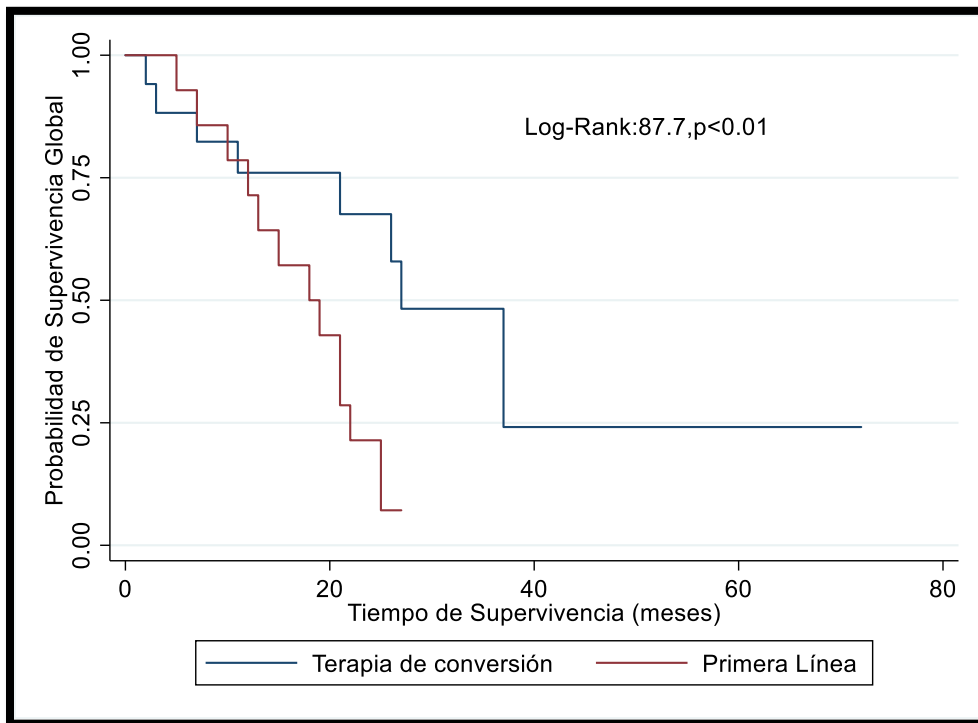


La estimación de la SG según grupo de tratamiento evidenció una mediana de 27 meses (IC95%:No Calculable) para los pacientes con terapia de conversión y para el grupo de terapia de primera línea fue de 18 meses (IC95%:10.0-22.0), con diferencias significativas en la supervivencia entre ambos grupos ($p < 0.01$).

Figura N° 12

Figura N° 12

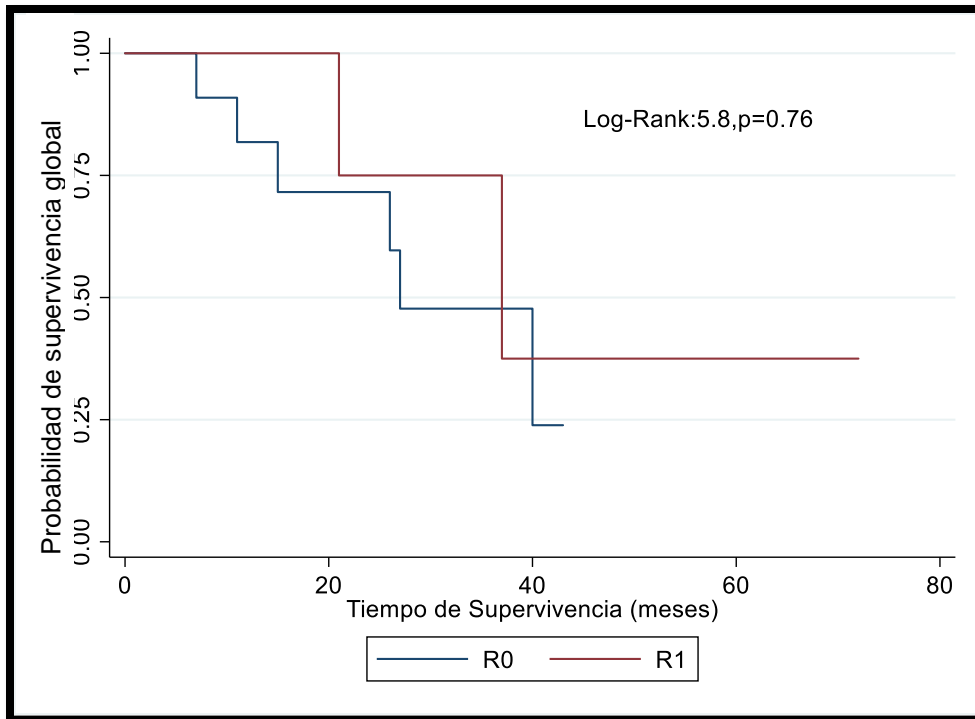
Determinación de supervivencia global en pacientes con cáncer colorrectal metastásico en tratamiento con bevacizumab más quimioterapia según tipo de tratamiento utilizado, atendidos en la Caja Costarricense de Seguro Social. 2014-2018



La estimación de la SG según margen de resección tumoral metastásico evidenció que para el grupo de pacientes con resección completa una mediana de 27 meses (IC95%:No calculable) y para la resección con margen microscópico positivo 37 meses (IC95%:No calculable), sin demostrar diferencias significativas en la supervivencia entre grupos ($p=0.76$). Figura N° 13

Figura N° 13

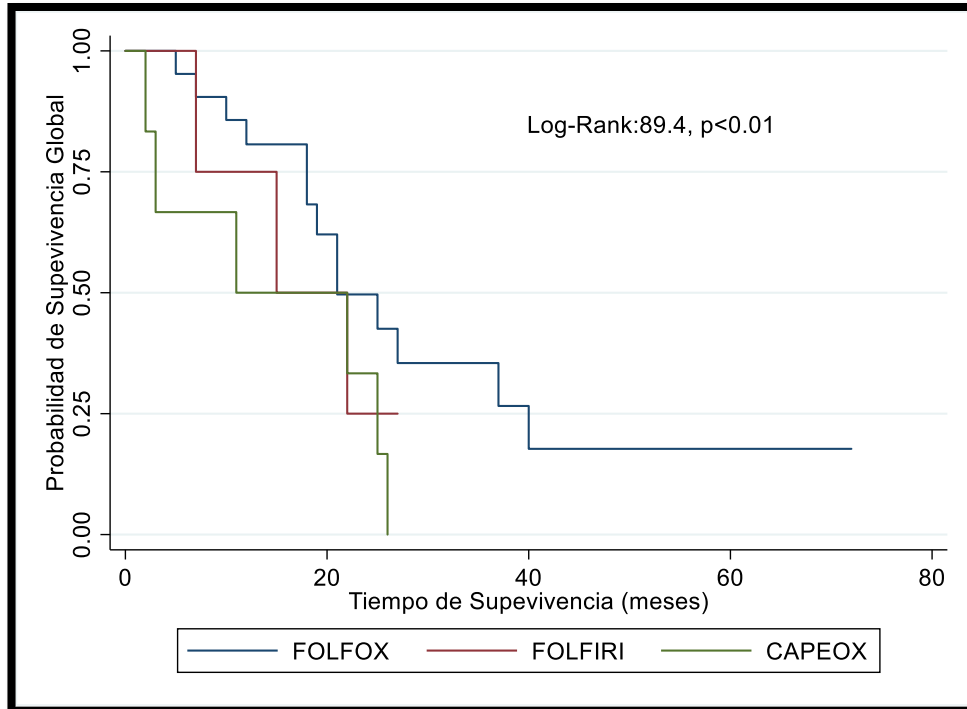
Determinación de supervivencia global en pacientes con cáncer colorrectal metastásico en tratamiento con bevacizumab más quimioterapia en terapia de conversión según margen de resección tumoral metastásico, atendidos en la Caja Costarricense de Seguro Social. 2014-2018



Con respecto a la supervivencia global según tipo de quimioterapia evidenció que la mediana para el tratamiento con FOLFOX fue de 21 (IC95%18.0-40.0) meses, de 15 (IC95% no calculable) meses para los pacientes tratados con FOLFIRI y 11 (IC95% No Calculable) meses para los pacientes tratados con CAPEOX. La comparación de la supervivencia global evidenció diferencias significativas entre grupos ($p < 0.01$). Figura N° 14

Figura N° 14

Determinación de supervivencia global en pacientes con cáncer colorrectal metastásico en tratamiento con bevacizumab más quimioterapia en terapia de conversión y en primera línea de tratamiento según tipo de quimioterapia, atendidos en la Caja Costarricense de Seguro Social. 2014-2018



CAPÍTULO V
DISCUSIÓN DEL TEMA

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En cuanto a las características de los pacientes, en este estudio se encontró que la edad media al diagnóstico fue de 54.2 años; 53 años en el sexo femenino y 55.5 años reportado en hombres. En un estudio nacional similar publicado en una revista científica en el 2016, se reporta que la edad promedio de los pacientes fue de 61.7 años³⁰, en un escenario de cáncer colorrectal metastásico con similares características. Según la Sociedad Americana del Cáncer en su última publicación, de 2007 a 2016, las tasas de incidencia disminuyeron un 3.6% anual entre los adultos de 55 años y más, pero aumentaron un 2% anual entre los adultos menores de 55 años³⁵, lo cual sugiere que esta muestra más reciente tenga un comportamiento epidemiológico similar al reportado en otros países.

Si bien esta neoplasia es una enfermedad que afecta particularmente a los adultos mayores, se ha descrito una tendencia al aumento de la incidencia en poblaciones a partir de los 50 años, tal y como se registra en Costa Rica según la base de datos del Registro Nacional de Tumores al 2020³⁶.

En relación con la distribución del sexo de los pacientes del estudio, se reportó un porcentaje muy similar entre ambos géneros con mayor tendencia en las mujeres en un 53.8%. Tanto en la estadística nacional como en los estudios

internacionales en relación con la epidemiología del cáncer de colon, se ha descrito de forma consistente que esta malignidad es más prevalente y con mayor representación en el sexo masculino³⁶.

Por su parte, la evaluación del estado funcional de los pacientes es imprescindible para la toma de decisiones en cuanto al manejo de la enfermedad en general. Cabe destacar, que prácticamente la mayoría de ellos contaban con un buen estado funcional, que los hacía partícipes del beneficio de una terapia oncológica en el escenario de cáncer colorrectal metastásico, como lo es usual en los estudios clínicos.

En cuanto a la localización del tumor primario se reportó mayor número de casos a nivel de recto, muy similar al colon izquierdo, y pocos pacientes con localización del cáncer en colon derecho. En lo que respecta a esta información, la mayoría de los estudios solo hace división de los pacientes en colon o recto como se registra en un estudio similar en el país³⁰, que documentó un porcentaje mayor de tumor primario localizado en el colon; y con estudios internacionales presentando la misma tendencia³⁶. Claro está, que si se realiza una sumatoria de los casos de cáncer de colon derecho e izquierdo del presente estudio, correlaciona con los resultados descritos previamente.

Acerca de la variable de la cirugía del tumor primario, prácticamente todos los pacientes estaban operados cuando se recolectaron los datos. En el estudio asiático publicado por Lu et al en el 2016³⁶, se reporta un alto porcentaje de pacientes con remoción del tumor en un 81%, sin significancia estadística.

Sobre el uso de la terapia citotóxica, el presente estudio en el escenario metastásico en terapia de conversión y primera línea asociado al bevacizumab, el esquema mayormente utilizado fue FOLFOX administrado prácticamente en el 60% de los pacientes. En el estudio costarricense publicado por Quesada et al en el año 2017, con población similar se registró el uso predominantemente de FOLFIRI en 63% de los pacientes a los que se les añadió la terapia antiangiogénica, sin observar una significancia estadística a la hora de la escogencia del régimen a utilizar. En el caso de revisiones científicas a nivel internacional, las investigaciones son muy heterogéneas a la hora de escoger una terapia citotóxica inicial, pues incluyen varios esquemas. El estudio de Yamazaki et al³⁷ concluyó que FOLFIRI vs FOLFOX con bevacizumab no fue inferior en supervivencia libre de progresión. Por esta razón no se puede concluir cuál es el mejor protocolo de quimioterapia combinada con bevacizumab.

En referencia a las características histológicas de los pacientes analizados, en su mayoría se consideran tumores de bajo grado como puede entenderse para grado 1 y 2; bien y moderadamente diferenciado, respectivamente. Basados en la clasificación TNM de la AJCC en su octava edición, prácticamente el 95% de

los casos tenían tumores mayores a T3 con enfermedad ganglionar en el 82% de ellos. En otros estudios clínicos de relevancia se repite el mismo patrón, con la mayoría de pacientes compartiendo un perfil histológico bien diferenciado, sin traducir una influencia estadísticamente en los pacientes en relación con el tratamiento³⁶.

Dentro de las características patológicas de los pacientes, se incluye el estado mutacional, que en la mayoría de los casos estudiados es desconocida y representó el 69% de la muestra. Solo a 6 pacientes de la muestra se logró documentar la presencia o no de inestabilidad de microsatélites. Con respecto a mutaciones en el gen NRAS este fue analizado en 4 pacientes mientras que el BRAF solo hubo dos pacientes y en ambos el resultado fue no presentar la mutación. Todo esto infiere que por la temporalidad del estudio y el bajo número de pacientes con análisis de alteraciones genéticas tumorales durante el período estudiado podría deberse a que no todos los centros hospitalarios cuentan con el análisis de estos parámetros de patología. Por lo que en futuras investigaciones se debería considerar incluir esos datos dentro del análisis de la respuesta al tratamiento y supervivencia.

En el área de las características de la metástasis de los pacientes, el 61.5% de la muestra analizada fue reportada con lesiones metastásicas sincrónicas. Debe señalarse, que el sitio de lesión a distancia predominante fue el hígado con un 61.5%, seguido del pulmón en 15.4% y otras localizaciones, ya sea sola o en

combinación, como en peritoneo, ovario, hueso y mediastino. Finalmente, en el presente estudio, el potencial quirúrgico de ellas representó un 46.2% lesiones irresecables y en mayor porcentaje 53.8% potencialmente resecables al momento del diagnóstico de la metástasis. En el plano de investigaciones similares que evalúan estas variables, el estudio realizado por la Dra. Quesada y colaboradores³⁰ reportó que el porcentaje de pacientes con lesiones sincrónicas metastásicas a hígado que usaron tratamiento sistémico y cirugía fue de 69.2% con significancia estadística al compararse con el grupo control (cirugía sola). En el estudio de Lu et al³⁶, en el cual utilizaron terapias de combinación (FOLFOX o FOLFIRI) más bevacizumab se reportó un 82% de lesiones irresecables al momento de la valoración inicial de la lesión a distancia, sin que se determinara una significancia estadística al compararse con el grupo de pacientes que solo recibían quimioterapia.

En lo concerniente a la lesión a distancia y su resultado quirúrgico un 76.2% de los pacientes fueron sometidos a metastasectomías, con un 81.3% de ellos obteniendo resecciones completas (R0) y un 18.7% márgenes microscópicamente positivos (R1). Si comparamos estos resultados con el estudio de Quesada et al³⁰, el porcentaje de pacientes con resección incompleta fue del 12.8% cuando se utilizaba la terapia combinada, sin significancia estadística. La tasa de resección completa reportada por el grupo de investigadores del Dr. Lu³⁶ fue del 56.3% con una p 0,440. En un meta-análisis realizado en España³⁸ el porcentaje de pacientes con resección completa de la

lesión iba de 23% hasta un 90%, dependiendo del tipo de estudio y de la quimioterapia utilizada más bevacizumab. En los estudios descritos los resultados son similares, en los cuales la resección completa es el resultado en la mayoría de los estudios.

Con el tema de la variable del uso del bevacizumab, el 53.8% de los pacientes lo usaron con intención de terapia de conversión y un 46.2% en el escenario de primera línea de tratamiento metastásico. De los que utilizaron el antiangiogénico como conversión el 76.2% logro convertirse a una lesión operable. El estudio del grupo asiático³⁶, reportó una tasa de conversión del 51.9% en el grupo de terapia combinada con quimioterapia y bevacizumab sin que fuera estadísticamente significativo. En ambos estudios se evidencia que el uso combinado ha tenido buenos resultados en cuanto a terapia de conversión se refiere.

En lo referente a la tasa de respuesta objetiva al tratamiento oncológico en la población general, ésta se reportó en un 69.2% de los pacientes expuestos al tratamiento citotóxico combinado con bevacizumab, en tanto que un 20.5% de los pacientes presentó enfermedad estable. En un meta-análisis español³⁸ la tasa de respuesta en estudios retrospectivos ronda del 51% hasta un 85% de los pacientes. El resultado del presente estudio es similar a los ensayos clínicos internacionales^{38,48,51}.

En la variable de supervivencia libre de progresión este estudio describe una mediana de 12.2 meses. El Dr. Lu y colaboradores reportaron en su estudio una SLP de 10.9 meses; en tanto que el meta-análisis del grupo español registró el mismo resultado de 10 a 13.6 meses. A la hora de diferenciar los grupos de tratamiento, el presente estudio determinó con significancia estadística una diferencia entre ambos grupos: aquellos que se sometieron a la terapia de conversión versus el grupo de pacientes con tratamiento de primera línea metastásico (12 vrs 11 meses) muy similar a los estudios retrospectivos de Terrebonne et al^{38,49}, donde claramente aquellos pacientes que se sometían a cirugía luego de terapia de conversión tuvieron mejor supervivencia.

Aquellos pacientes que se sometían a cirugía y se evaluaba el margen de resección, en el estudio hubo una diferencia marginal en ambos grupos (R0 vs R1) en cuanto a la supervivencia libre de progresión y sin diferencia en la supervivencia global. Según el estudio de Poultsides et al⁴⁷, han informado que la probabilidad de recurrencia local es independiente del margen quirúrgico; aunque los cirujanos no deben esforzarse por lograr un margen “mínimo”, una resección limitada de margen negativo en enfermedad metastásica no parece afectar en la supervivencia, el riesgo de recurrencia o el sitio de la misma.

La selección del tipo de quimioterapia, en el entorno perioperatorio o en primera línea depende de varios factores, incluido el historial de quimioterapia del paciente, si la enfermedad es sincrónica o metacrónica, las tasas de respuesta y

los problemas de seguridad/toxicidad asociados con los regímenes. En el presente estudio, la supervivencia con mayor significancia estadística fue a favor del FOLFOX. Sin embargo, hay que tomar en cuenta que la muestra de los pacientes con otros esquemas fue pequeño.

Finalmente, en la variable de supervivencia global de esta investigación se reporta una mediana de 21 meses. En el estudio de la Dra. Quesada et al, la mediana de supervivencia de todos los pacientes fue de 41.8 meses (IC 95%, 39.25-44.3) y para el grupo de tratamiento sistémico el reporte fue de 44.4 meses (IC 95%, 21.1-51.48) En estudios retrospectivos y prospectivos internacionales³⁸ con poblaciones de similares características determinan una mediana de supervivencia entre 21.4 hasta 48.9 meses. La investigación actual cuenta con similares resultados al compararlos con los estudios clínicos. Cuando se hace diferenciación de grupos de tratamiento, sea terapia de conversión o primera línea de tratamiento, los resultados demuestran significancia estadística entre los grupos, donde la terapia de conversión logra mayor supervivencia global en los pacientes³⁸.

CAPÍTULO VI
CONCLUSIONES Y LIMITACIONES

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES Y LIMITACIONES

El cumplimiento de los objetivos del estudio y todos los resultados obtenidos brindan una base firme en la cual apoyar las siguientes conclusiones:

- En cuanto a las características generales de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico hubo mayor incidencia del género femenino con edad promedio en ambos grupos de 54 años con un buen estado funcional.
- La mayoría de los tumores se localizaron en el colon más que en recto y prácticamente todos tenían su tumor primario reseado.
- El esquema de tratamiento citotóxico adicionado al bevacizumab que se utilizó con mayor frecuencia fue el FOLFOX.
- La mayoría de tumores fueron de bajo grado y profundidad T3 con estado ganglionar N1.
- Por su parte, en cuanto a las metástasis, la mayoría de los casos presentaban lesiones sincrónicas, siendo el hígado el sitio más afectado, con un porcentaje importante siendo candidatos potenciales a resección quirúrgica de la misma.

- La mayoría de los pacientes se sometieron a metastasectomía, las cuales en su mayoría fueron reportadas con márgenes quirúrgicos negativos.
- La mayoría de los pacientes que usaron el bevacizumab en el escenario de terapia de conversión de lesión potencialmente resecable se lograron convertir a una lesión operable.
- Más de la mitad de los pacientes lograron una tasa de respuesta objetiva cuando se utilizó una terapia combinada de citotóxicos con bevacizumab.
- En el análisis de la supervivencia libre de progresión, los pacientes tuvieron una mediana prácticamente de un año, con diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, con mejor tasa de supervivencia en el grupo de terapia de conversión.
- No hubo diferencias en supervivencia en cuanto a los márgenes quirúrgicos de los pacientes que se sometieron a una metastasectomía.
- Se requieren más estudios con muestras más grandes para analizar el tipo de quimioterapia a utilizar para conclusiones más robustas en supervivencia.
- La supervivencia global llegó a casi los dos años siendo similar a los estudios prospectivos y retrospectivos internacionales plasmados en meta-

análisis. La diferencia fue estadísticamente significativa entre ambos grupos, con mayor tasa de supervivencia en el grupo de terapia de conversión.

Las principales limitaciones del estudio fueron:

- Contar con un periodo de transición entre expediente físico y Expediente Digital Universal en Salud (EDUS), ya que algunos casos contaban con el resumen del paciente en el expediente digital, pero no se contaba con todos los detalles y datos iniciales de la enfermedad debido a extravíos de expedientes en el archivo.
- En el Hospital San Juan de Dios algunos expedientes de personas fallecidas fueron desechados del archivo clínico antes del 2018, ya que los expedientes se envían a microfilmarse y solo se registra información de hojas de emergencias, pero no datos de consulta externa ni hospitalización.
- La pequeña muestra del estudio y el diseño retrospectivo del mismo podría sobrestimar la magnitud de los resultados reportados. El sesgo de selección podría ocurrir como resultado de ser un estudio no aleatorizado en la inclusión de pacientes y en la naturaleza retrospectiva de la información.

- No fue posible incorporar el perfil molecular de los tumores dentro del análisis
- No todas las clasificaciones de respuesta fueron basadas en criterios de RECIST vigentes.

CAPÍTULO VII
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CAPÍTULO VII

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gco.iarc.net (Internet). Cedex, Francia: International Agency for Research on Cancer; 2018 (actualizado 2018), citado el 15 set 2018. Disponible en: <http://gco.iarc.fr>
2. Ministeriodesalud.go.cr (Internet). San José, Costa Rica: Ministerio de Salud-Registro Nacional de Tumores; 2013 (actualizado 2015), citado el 15 set 2018. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores/boletines-de-incidencia-cancer/2788-boletin-de-incidencia-de-cancer-2013/file>
3. Doubeni CA, Laiyemo AO, Major JM, et al. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: an analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Cancer* 2012; 118:3636.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:7.
5. Davis DM, Marcet JE, Frattini JC, et al. Is it time to lower the recommended screening age for colorectal cancer? *J Am Coll Surg* 2011; 213:352.

6. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society <https://onlinelibrary-wiley-com.binasss.idm.oclc.org/doi/abs/10.3322/caac.21457>.
7. Jänne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 342:1960.
8. Markowitz, S. D., Bertagnolli, M. M. (2009). Molecular Basis of Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*, 361(25), 2449-2460.
9. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, et al. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15:67.
10. Thompson MR, O'Leary DP, Flashman K, et al. Clinical assessment to determine the risk of bowel cancer using Symptoms, Age, Mass and Iron deficiency anaemia (SAMI). *Br J Surg* 2017; 104:1393.
11. Jessup JM, Goldberg RM, Aware EA, et al. Colon and Rectum. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.251.

12. Chautard J, Alves A, Zalinski S, et al. Laparoscopic colorectal surgery in elderly patients: a matched case-control study in 178 patients. *J Am Coll Surg* 2008; 206:255.

□□□□Frasson M, Braga M, Vignali A, et al. Benefits of laparoscopic colorectal resection are more pronounced in elderly patients. *Dis Colon Rectum* 2008; 51:296.

14. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:1177.

15. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2009; 27:872.

16. Bray F. Transitions in human development and the global cancer burden. In: Stewart BW, Wild CP, eds. *World Cancer Report 2014*. Lyon: IARC Press; 2014:42-55.

17. Maule M, Merletti F. Cancer transition and priorities for cancer control. *Lancet Oncol*.2012;13:745-746.

18. Yoo PS, Lopez-Soler RI, Longo WE, Cha CH. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the age of neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab. *Clin Colorectal Cancer* 2006;6:202-207.
19. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006;42:2212-2221.
20. Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, et al. Asymptomatic colorectal cancer with unresectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy? *Ann Surg Oncol* 2007;14:766-770.
21. Pozzo C, Basso M, Cassano A, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2004;15:933-939.
22. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol* 2005;23:9243-9249.
23. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional

fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25:1670-1676.

24. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* 2006;94:798-805.

25. Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M, et al. FOLFOXIRI plus Bevacizumab as conversion therapy for patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. *JAMA Oncol.* 2017;3(7):e170278.

26. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, et al. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3706-3712.

27. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-2019.

28. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. FOLFIRI-bevacizumab as first-line chemotherapy in 3500 patients with advanced colorectal cancer: a pooled analysis of 29 published trials. *Clin Colorectal Cancer* 2013;12:145-151.
29. Macedo LT, da Costa Lima AB, Sasse AD. Addition of bevacizumab to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis, with emphasis on chemotherapy subgroups. *BMC Cancer* 2012;12:89.
30. Quesada P, Landaverde D, Ramos A. Liver metastasectomy and systemic therapy improve overall survival compared with surgery alone after curative liver resection of colorectal metastases in a developing country (Costa Rica). *JGO* 2017, vol. 3(1)
31. Tsai M-S, Su Y-H, Ho M-C, et al. Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastasis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:786-794.
32. Abdalla EK. Commentary: Radiofrequency ablation for colorectal livermetastases: do not blame the biology when it is the technology. *Am J Surg* 2009;197:737-739.
33. Proyecto cáncer (Internet) 2014. Caja Costarricense del Seguro Social disponible en: <https://www.ccss.sa.cr/cancer>.

34. Devita, Hellman, and Rosenberg's. Cancer, Principles and Practice of Oncology. 11th ed. Wolters Kluwer. Philadelphia. 2019.

35. American Cancer Society. Cancer Fact and Figures 2020. Atlanta: American Cancer Society;2020.

36. Calderón A. Situación epidemiológica del cáncer gastrointestinal. Proyecto de fortalecimiento de la atención integral del cáncer, Caja Costarricense de Seguro Social, 2020.

36. Lu Z-H, Peng J-H, Wang F-L, Yuan Y-F, Jiang W, Li Y-H, et al. Bevacizumab with preoperative chemotherapy versus preoperative chemotherapy alone for colorectal cancer liver metastases: a retrospective cohort study. *Medicine*. 2016;95(35):e4767.

37. Cao, D., Zheng, Y., Xu, H. et al. Bevacizumab improves survival in metastatic colorectal cancer patients with primary tumor resection: A meta-analysis. *Sci Rep* 9, 20326 (2019).

38. García-Alfonso, P., Ferrer, A., Gil, S. et al. Neoadjuvant and conversion treatment of patients with colorectal liver metastasis: the potential role of bevacizumab and other antiangiogenic agents. *Targ Oncol* 10, 453–465 (2015).

39. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982 Dec;5(6):649-55

40. Hurwitz HI, Tebbutt NC, Kabbinavar F, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trial. *Oncologist*. 2013;18(9):1004-12.

41. Galfrascoli, E., Piva S., Cinquini M., et al. Risk/benefit profile of bevacizumab in metastatic colon cancer: A systematic review and meta-analysis. *Digestive and Liver Disease* 43 (2011) 286-294.

42. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 2010;257:674-684

43. Booth CM, Nanji S, Wei X, et al. Use and effectiveness of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: a population-based study. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14:47-56.

44. Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:165-192.
45. Gallinger, S., Biagi, J., Fletcher, G., Nhan, C., Ruo, L., & McLeod, R. (1). Liver resection for colorectal cancer metastases. *Current Oncology*, 20(3), e255-e265.
46. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer*. 2006;94(7):982-999
47. Poultsides, G. A., Schulick, R. D., & Pawlik, T. M. (2010). Hepatic resection for colorectal metastases: the impact of surgical margin status on outcome. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 12(1), 43–49.
48. Oki E, Ando K, Nakanishi R, et al. Recent advances in treatment for colorectal liver metastasis. *Ann Gastroenterol Surg*. 2018;2:167–175.
49. Terrebonne E, Smith D, Becouarn Y, Michel P, Guimbaud R, Auby Det al (2010) Resection of colorectal cancer (CRC) metastases after bevacizumab (BV)

treatment for first-line therapy: Results of the ETNA cohort study. *J Clin Oncol* 28(15 suppl):3594.

50. Benson AB, 3er, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3408-3419.

51. Antonuzzo, L., Giommoni, E., Pastorelli, D., Latiano, T., Pavese, I., Azzarello, D., Aieta, M., Pastina, I., Di Fabio, F., Bertolini, A., Corsi, D. C., Mogavero, S., Angelini, V., Pazzagli, M., & Di Costanzo, F. (2015). Bevacizumab plus XELOX as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: The OBELIX study. *World journal of gastroenterology*, 21(23), 7281–7288.

CAPÍTULO VIII

ANEXOS

ANEXO N° 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Número de consecutivo: _____

Edad: _____

Género: 1. Hombre 2. Mujer

ECOG: 1. 0 2. 1 3. 2 4. 3 5. 4 6. 5

Localización del tumor: 1. Derecho 2. Izquierdo 3. Recto

Cirugía del tumor primario: 1. SI 2. NO

Quimioterapia utilizada: 1. FOLFOX 2. FOLFIRI 3. CAPEOX 4. FOLFOXIRI 5. Otro

Grado histológico: 1. G1 2. G2 3. G3 4. G4

Estado mutacional: 1. KRAS/NRAS 2. BRAF 3. MSI

Profundidad de invasión: 1. T1 2. T2 3. T3 4. T4

Número de ganglios afectados 1. N0 2. N1 3. N2

Estado metastásico 1. Metacrónico 2. Sincrónico

Sitio inicial de la metástasis 1. Hígado 2. Pulmón 3. Peritoneo 4. Otro _____

Estado inicial del tumor metastásico 1. Resecable 2. Potencialmente resecable

3. Irresecable

Metastastomía: 1. Sí 2. No ; Fecha de cirugía: _____

Margen de resección tumoral metastásico 1. R0 2. R1 3. R2

Escenario de uso del Bevacizumab 1. Terapia de Conversión 2. Primera línea

Logro en terapia de conversión: 1. Sí 2. No

Fecha de inicio de tratamiento _____

Fecha de finalización del tratamiento _____; Meses totales _____

Motivo de finalización del tratamiento

1. Progresión 2. Fallecimiento 3. Toxicidad 4. Aprobación 5. Otro

Respuesta al tratamiento (primera respuesta):

1. Completa 2. Parcial 3. Estable 4. Progresión

Progresión: 1. Sí 2. No ; Fecha de Progresión: _____ Meses: _____

Muerte: 1. Sí 2. No ; Fecha de muerte o última observación: _____ Meses: _____

Investigador: Dr. Dionisio Flores N.

ANEXO N° 2

TABLA DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

	Variables	Clasificación	Definición conceptual	Definición operativa	Dimensiones (subvariables)	Valores	Instrumento
Objetivo específico 1	Género	Variable cualitativa nominal	Grupo al que pertenecen los seres humanos según el sexo	Identidad sexual de los seres vivos	Hombre Mujer	1. Hombre 2. Mujer	N/A
Objetivo específico 1	Edad	Variable cuantitativa discreta	Indicador que resume en un solo número la distribución por edades de una población	Edad en años cumplidos al momento del diagnóstico	No aplica	N/A	N/A
Objetivo específico 1	Estado funcional Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	Variable cualitativa nominal	Medida práctica de la calidad de vida de un paciente exclusivamente con cáncer	Valora la evolución de las capacidades del paciente en su vida diaria	0 actividades normales de la vida diaria 1 desempeño en actividades cotidianas y trabajos ligeros 2 no realiza ningún trabajo, permanece en cama menos del 50% del día 3 encamado más de 50% por la presencia de síntomas 4 encamado el 100% con dependencia todas las actividades básicas 5 fallecido	1. ECOG 0 2. ECOG 1 3. ECOG 2 4. ECOG 3 5. ECOG 4 6. ECOG 5	ECOG

Objetivo específico 1	Localización del tumor primario	Variable cualitativa nominal	Sitio de origen de la neoplasia colónica	Se refiere a la ubicación del cáncer de colon	derecho e izquierdo y recto	1. derecho 2. izquierdo 3. recto	N/A
Objetivo específico 1	Cirugía del tumor primario	Variable cualitativa nominal	Procedimiento quirúrgico realizado para extirpación de una neoplasia	Extirpación del tumor y el tejido que lo rodea durante una operación	Si No	1. Si 2. No	N/A
Objetivo específico 1	Quimioterapia	Variable cualitativa nominal	Quimioterapia utilizada en el esquema metastásico	Tratamiento para el cáncer que se administra para controlar la enfermedad metastásica	FOLFOX FOLFIRI CAPEOX FOLFOXIRI Otro	1. FOLFOX 2. FOLFIRI 3. CAPEOX 4. FOLFOXIRI 5. Otro	N/A
Objetivo específico 1	Grado histológico	Variable cualitativa nominal	Descripción de un tumor según grado de diferenciación de las células	Especie de puntuación que indica el grado en que se diferencia la apariencia y patrones de crecimiento de las células	Grado 1 bien diferenciado Grado 2 moderadamente diferenciado Grado 3 Pobremente diferenciado Grado 4 Indiferenciado	1. G1 2. G2 3. G3 4. G4	Colegio Americano de Patólogos versión 4.0.1.0

Objetivo específico 1	Estado mutacional	Variable cualitativa nominal	Existencia de mutaciones específicas en el ADN de células y tejidos tumorales	Presencia de mutaciones NRAS, BRAF o inestabilidad de microsatélites	KRAS / NRAS BRAF Inestabilidad de microsatélites	1. KRAS/NRAS 2. BRAF 3. Inestabilidad de microsatélites	N/A
Objetivo específico 1	Profundidad de invasión	Variable cualitativa nominal	Se refiere al tamaño y extensión del tumor principal	Invasión del tumor a través de las capas del colon	T1 tumor invade la submucosa T2: tumor invade la muscular propia T3: tumor invade hasta el tejido pericolónico T4: tumor invade peritoneo visceral u órganos adyacentes	1. T1 2. T2 3. T3 4. T4	TNM 8va ed.
Objetivo específico 1	Numero de ganglios afectados	Variable cualitativa nominal	Se refiere a la extensión de cáncer que se ha diseminado a los ganglios linfáticos regionales	Positividad por cáncer de los ganglios linfáticos	N1: 1-3 ganglios linfáticos comprometidos N2: >4 ganglios linfáticos comprometidos	1. N0 2. N1 3. N2	TNM 8va ed.
Objetivo específico 1	Estado metastásico	Variable cualitativa nominal	Aparición de la metástasis en relación a la aparición del primario	Metástasis que se desarrolla en una etapa ulterior Metástasis presente al mismo tiempo que el cáncer índice	Metacrónico Lesiones detectadas >6 meses Sincrónico Lesiones detectadas al diagnóstico o <6 meses	1. metacrónico 2. sincrónico	N/A

Objetivo específico 1	Sitio inicial de metástasis	Variable cualitativa nominal	Lugar anatómico donde se presenta una metástasis	Órgano metastásico afecto	Hígado Pulmón Peritoneo Otro	1. Hígado 2. Pulmón 3. Peritoneo 4. Otro	N/A
Objetivo específico 1	Estado inicial del tumor metastásico	Variable cualitativa nominal	Posibilidad de resección de tumor metastásico en hígado	Opción quirúrgica de retirar lesiones metastásicas del hígado	Resecable Irresecable Potencialmente resecable	1. Resecable 2. Irresecable 3. Potencialmente resecable	N/A
Objetivo específico 1	Metastasectomía	Variable cualitativa nominal	Cirugía para extraer una o más metástasis	Presencia o no y fecha de excisión de metástasis hepática, pulmonar o peritoneal	SI No Fecha de cirugía	1. Sí 2. No Fecha de cirugía	N/A
Objetivo específico 1	Margen de resección del tumor metastásico	Variable cualitativa nominal	Margen de tejido tumoral alrededor de un tumor que ha sido extirpado quirúrgicamente	Existencia de tumor residual poscirugía	R0 márgenes libres de tumor R1 márgenes microscópicamente afectados R2 márgenes macroscópicamente afectados	1. R0 2. R1 3. R2	Union for International Cancer Control "márgenes de resección"

Objetivo general y específico 2	Escenario de uso de bevacizumab	Variable cualitativa nominal	Uso de bevacizumab de acuerdo a la forma de presentación del cáncer colorrectal	Se refiere a la utilización del tratamiento en escenario metastásico de lesiones irresecables y como terapia de conversión	Terapia de conversión Terapia de primera línea metastásica	1. terapia de conversión 2. primaria línea	N/A
Objetivo específico 2	Logro en terapia de conversión	Variable cualitativa nominal	Se refiere aquellos pacientes que lograron hacerse la resección metastásica que inicialmente eran lesiones irresecables con el uso de bevacizumab.	Resección de la metastasectomía de lesiones irresecables	Si No	1. SI 2. No	N/A
Objetivo general y específico 3	Fecha de inicio de tratamiento	Variable cualitativa discreta	Tiempo determinado por el día, el mes y el año que se inicia el bevacizumab	Registro de inicio del tratamiento según perfil de farmacia de cada hospital	Fecha de inicio de tratamiento	Fecha de inicio de tratamiento	N/A
Objetivo general y específico 3	Fecha de finalización de tratamiento	Variable cualitativa discreta	Tiempo determinado por el día, el mes y el año que finaliza el bevacizumab	Registro del tiempo de finalización del tratamiento con bevacizumab según expediente médico físico/digital	Fecha de finalización del tratamiento	Fecha de finalización del tratamiento	N/A

Objetivo general y específico 3	Motivo de finalización del tratamiento	Variable cualitativa nominal	Causa específica de culminación del tratamiento médico con bevacizumab	Interrupción del tratamiento por motivo de progresión de la enfermedad, fallecimiento, toxicidad, falta de continuidad de aprobación por el comité de farmacoterapia	Progresión Fallecimiento Toxicidad Aprobación	1. Progresión 2. Fallecimiento 3. Toxicidad 4. Aprobación 5. Otro	N/A
Objetivo general	Respuesta al tratamiento (primera respuesta)	Variable cuantitativa nominal	Resultado final del tratamiento implementado con anticuerpo monoclonal	Definición de la respuesta al tratamiento con el uso del anticuerpo	Respuesta completa Respuesta Parcial Estable Progresión	1. Completa 2. Parcial 3. Estable 4. Progresión	Clínica y/o Radiológica por RECIST 1.1
Objetivo general	Progresión	Variable cuantitativa nominal	Determinación clínica y/o hallazgos radiológicos de la presencia de enfermedad progresiva	Manifestación clinicoradiológica de progresión de enfermedad medible.	SI No Fecha de progresión	1. SI 2. No Fecha de progresión	Clínica y/o Radiológica RECIST 1.1
Objetivo específico 3	Muerte	Variable cuantitativa nominal	Efecto terminal que resulta de la extinción del proceso homeostático en un ser vivo	Determinación de fallecimiento en el expediente o según investigación digital en el registro civil de Costa Rica	Si No Fecha de muerte	1. SI 2. No Fecha de muerte	N/A