

## Índice de masa corporal como pronóstico de supervivencia global en pacientes con cáncer colorectal metastásico

Body mass index as prognosis for overall survival in patients with metastatic colorectal cancer

Mayté Lima Pérez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6607-3913>

Jorge Luis Soriano García<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7713-5750>

Andrea Elizabeth Castillo Gálvez<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2770-0405>

Vilma Fleites Calvo<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7218-4118>

Dunia Morales Morgado<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8499-0790>

Masiel González Meisoza<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5433-014X>

Iván Ramón Concepción<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7541-1777>

Noyde Batista Albuerne<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2234-5689>

<sup>1</sup>Hospital "Hermanos Ameijeiras", Servicio de Oncología Clínica. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Hospital General "Isidro Ayora". Loja, Ecuador.

\*Autora para la correspondencia: [mayte.lima@infomed.sld.cu](mailto:mayte.lima@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** El índice de masa corporal puede influir en el pronóstico de supervivencia de pacientes con carcinoma de colon.

**Objetivo:** Evaluar el índice de masa corporal como factor pronóstico en supervivencia global de pacientes con carcinoma de colon metastásico.

**Métodos:** Se realizó un estudio monocéntrico, observacional y retrospectivo, de 408 pacientes con carcinoma colorectal metastásico, entre 2012 y 2017. Se evaluó la supervivencia global acorde al índice de masa corporal.

**Resultados:** La edad media fue 62,7 años, predominaron las mujeres; mayores de 50 años; ECOG 1; tumor primario inicial en colon, y un solo sitio metastásico. Los pacientes con normopeso y sobrepeso fueron los más frecuentemente observados

con 38,6 %, y 33,1 %, respectivamente. De forma global, la supervivencia fue peor en pacientes con bajo peso: 11,5 meses ( $p < 0,01$ ), así como los de bajo peso con más de un sitio metastásico y ECOG 1-2 ( $p < 0,05$ ), y en obesos del sexo masculino ( $p < 0,05$ ). Se observó una mejor supervivencia en pacientes con sobrepeso (27,8 meses), en relación a normopesos y obesos (25,5 y 21,4 meses, respectivamente).

**Conclusiones:** El índice de masa corporal es predictivo de pobre pronóstico de supervivencia en pacientes con bajo peso, pero otras variables que evalúen el estado inmunonutricional del paciente con colorectal metastásico que requiera quimioterapia, deben incorporarse en la práctica clínica.

**Palabras clave:** índice de masa corporal; carcinoma colorectal metastásico; supervivencia; pronóstico.

## ABSTRACT

**Introduction:** Body mass index may influence the survival prognosis in patients with colon carcinoma.

**Objective:** Evaluate body mass index as a prognostic factor for overall survival in patients with metastatic colon carcinoma.

**Methods:** A monocentric retrospective observational study was conducted of 408 patients with metastatic colorectal carcinoma in the period 2012-2017. Overall survival was evaluated in relation to body mass index.

**Results:** Mean age was 62.7 years, women prevailed, age over 50 years, ECOG 1, initial primary tumor in colon, and a single metastatic site. Normal weight and overweight patients were the most frequently observed with 38.6% and 33.1%, respectively. In general terms, survival was worse in low weight patients: 11.5 months ( $p < 0.01$ ), in low weight patients with more than one metastatic site and ECOG 1-2 ( $p < 0.05$ ), and in male obese patients ( $p < 0.05$ ). Better survival values were observed in overweight patients (27.8 months) as compared with normal weight and obese patients (25.5 and 21.4 months, respectively).

**Conclusions:** Body mass index is predictive of a poor survival prognosis in low weight patients, but other variables evaluating the immunonutritional status of patients with metastatic colorectal carcinoma requiring chemotherapy should be incorporated into clinical practice.

**Key words:** body mass index; metastatic colorectal carcinoma; survival; prognosis.

Recibido: 12/06/2020

Aprobado: 15/07/2020

## Introducción

El sobrepeso se define como un índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 25, y la obesidad como un IMC igual o superior a 30.<sup>(1)</sup> Ambos resultan del desequilibrio crónico entre la ingesta y el gasto de energía, por lo que ciertos comportamientos individuales o estilos de vida (hábitos alimentarios y actividad física), así como factores genéticos y hormonales que son considerados predisponentes.<sup>(2)</sup> La obesidad es considerada uno de los más importantes problemas sanitarios en el mundo.<sup>(3)</sup> A nivel global, la proporción de adultos con un IMC de 25 o más aumentó de 28,8 % en 1980 a 36,9 % en 2013 para hombres, y 29,8 % a 38 % para mujeres.<sup>(4)</sup> La obesidad se vincula en forma directa con la aparición de diabetes mellitus tipo 2 y con el incremento del riesgo cardiovascular a través, del mecanismo de resistencia a la acción de la insulina, y también con ciertas formas de cáncer.<sup>(2,4,5)</sup>

El cáncer colorrectal (CCR), es el tercer cáncer con mayor frecuencia diagnosticado en hombres, y el segundo, en mujeres.<sup>(6)</sup> Se estima que en el 2018 en el mundo se diagnosticaron 1,8 millones de casos con CCR.<sup>(6)</sup> En Cuba, constituye la quinta causa en incidencia, y la tercera en mortalidad, para ambos sexos.<sup>(7)</sup>

Existen evidencias epidemiológicas que demuestran que un alto IMC en la infancia o en la edad adulta, aumenta el riesgo de incidencia y mortalidad por CCR.<sup>(8)</sup> Varios mecanismos biológicos podrían explicar la asociación entre la adiposidad y la carcinogénesis de colon.<sup>(9)</sup> Un metaanálisis reveló que ser obeso antes del diagnóstico de CCR, cualquiera que sea la etapa, se asocia con un aumento de la mortalidad específica por CCR, y por todas las causas de mortalidad.<sup>(10)</sup> Además,

el análisis de la base de datos *Adjuvant Colon Cancer End Points* reveló que los pacientes con enfermedad en estadio II o III, con bajo peso u obesidad tenían una peor supervivencia global (SG), y supervivencia libre de enfermedad (SLE), en comparación con los pacientes con un IMC normal.<sup>(11)</sup>

En el escenario metastásico, se informaron datos contradictorios para el efecto pronóstico del IMC. El estudio de metanálisis ARCAD, que agrupó pacientes de 25 ensayos clínicos que utilizó quimioterapia de primera línea en CCRm mostró que un IMC bajo se asociaba con un mayor riesgo de progresión, y muerte. No se encontró un aumento en el riesgo de muerte para pacientes con alto IMC, en comparación a aquellos pacientes de los estudios en el escenario adyuvante.<sup>(12)</sup>

En el estudio mencionado, el IMC no fue un predictor de progresión o muerte por tipo de tratamiento (dirigido, combinado a anti-angiogénicos o anti-EGFr versus terapia no dirigida).

Por todo lo anterior, decidimos realizar esta investigación, cuyo objetivo fue evaluar el índice de masa corporal como factor de pronóstico en la supervivencia global de pacientes con diagnóstico de CCRm.

## Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo y observacional en pacientes con diagnóstico de cáncer colorectal metastásico atendidos en el Servicio de Oncología Clínica del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", en el período de enero 2012 hasta diciembre de 2017.

### Universo y muestra

El universo quedó constituido por todos los pacientes con diagnóstico de cáncer colorectal metastásico (n = 482). La muestra incluida en el estudio, cumplió con los criterios de selección: edad >18 años; diagnóstico histológico confirmado de carcinoma colorectal, y haber recibido tratamiento en el hospital, con quimioterapia de primera línea para la enfermedad metastásica. La muestra quedó constituida por 408 pacientes. No se incluyeron 74 pacientes debido a datos insuficientes (n = 15) y 59 pacientes que no se atendieron primariamente en el

hospital del estudio, o no recibieron tratamiento de quimioterapia pautado como primera línea de tratamiento.

### **Definición y operacionalización de las variables**

Se calculó el IMC según la fórmula:  $IMC = \text{peso (kg)} / \text{talla (m}^2\text{)}$ .

Se agruparon los pacientes en 4 subgrupos según categorías de IMC:

- Bajo peso:  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$
- Normo peso:  $18,5 \text{ a } 24,9 \text{ kg/m}^2$
- Sobre peso:  $25 \text{ a } 29,9 \text{ kg/m}^2$
- Obesidad:  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$

### **Factores relacionados con el pronóstico**

- Edad:  $\leq 50$  años y  $> 50$  años.
- Sexo: masculino y femenino.
- Sitio inicial del tumor primario: colon y recto.
- ECOG: 0 y I-II.
- Número de sitios metastásicos: 1 y  $\geq 2$ .

### **Procedimientos para la recogida de la información**

Se revisaron las historias clínicas y planillas de tratamiento ambulatorio de los pacientes diagnosticados con cáncer colorectal, y tratados en el servicio. Luego se obtuvo la información para la confección de la base de datos, y se completaron con los del Registro Nacional de Cáncer.

### **Procedimientos para el análisis de la información**

Se confeccionó una base de datos en el programa Excel que se procesó con la ayuda del paquete estadístico SPSS- v.20.0. Se emplearon medidas de resumen para las variables cualitativas, frecuencias absolutas y relativas expresadas en porcentajes, además de la prueba estadística Chi-cuadrado de *Pearson* ( $\chi^2$ ) como método de análisis para evaluar la asociación entre variables.

Se estimó la probabilidad de supervivencia global mediante el empleo del método de *Kaplan Meier*. Para la comparación de las diferentes curvas se empleó la prueba de Log

Rank. En todas las pruebas se fijó un nivel de significación de 0,05, con un intervalo de confianza (IC) de 95 %.

### Aspectos éticos

El presente estudio contó con la aprobación del Consejo Científico y el Comité de Ética de Investigaciones del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", quienes revisaron la calidad del proyecto y el adecuado cumplimiento de sus procedimientos. La investigación se diseñó y ejecutó según los principios éticos para la investigación médica con sujetos humanos. Los procedimientos terapéuticos aplicados a los pacientes fueron explicados inicialmente o cuando hubo que realizar algún cambio en el tratamiento, forman parte del Protocolo de Actuación Asistencial de atención a esta enfermedad, contenido en el *Manual de Prácticas Médicas* del hospital, <sup>13</sup> con el consentimiento informado asistencial. De ahí que no fuera necesario solicitar un consentimiento informado al paciente específicamente para esta investigación.

## Resultados

En la tabla 1 se analizan las características demográficas de los pacientes al diagnóstico de la enfermedad metastásica. La media de edad fue 62,7 años y 73,8 % de los pacientes tenían 50 años o más. Predominaron los pacientes de sexo femenino, con ECOG 1, tumor primario en colon, y con un solo sitio metastásico. Los sitios metastásicos más frecuentemente comprometidos fueron el hígado y el peritoneo, en un 74,3 %, y 9,4 %, respectivamente.

**Tabla 1-** Características clínicas y demográficas de pacientes con cáncer colorrectal metastásico

Variable	Frecuencia	%
<i>Edad</i>		
≤ 50	107	26,2
> 50	301	73,8
<i>Sexo</i>		
Masculino	187	45,8
Femenino	221	54,2
<i>ECOG</i>		
0	59	14,5
1	335	82,1
2	14	3,4

<i>Localización anatómica del tumor primario</i>		
Colon	285	69,9
Recto	123	30,1
<i>Número de sitios metastásicos</i>		
1	321	78,7
≥ 2	87	21,3
<i>Sitios metastásicos n = 509</i>		
Hígado	378	74,3
Pulmón	25	4,9
Hueso	14	2,8
Cerebro	17	3,3
Partes blandas	10	2,0
Carcinosis peritoneal	48	9,4
Otros	17	3,3

Leyenda: ECOG: escala utilizada por el *Eastern Cooperative Oncology Group*.

En la muestra, predominaron los pacientes con una histología de adenocarcinoma (sin especificar subtipo), los moderadamente diferenciados, los tumores que atraviesan la muscular propia hacia los tejidos pericorectales, así como las metástasis a más de tres ganglios linfáticos regionales (Tabla 2).

**Tabla 2-** Características anatomopatológicas de pacientes con cáncer colorrectal metastásico al diagnóstico

Histología del tumor	Frecuencia	%
Adenocarcinoma	326	79,9
Adenocarcinoma Mucinoso	48	11,8
Adenocarcinoma con células en anillo de sello	34	8,3
<i>Diferenciación histológica</i>		
Bien diferenciado	51	12,5
Moderadamente diferenciado	319	78,2
Pobremente diferenciado	38	9,3
<i>Tumor</i>		
T2	51	12,5
T3	164	40,2
T4	115	28,2
T4a	78	19,1
<i>Ganglio</i>		
N1	41	10,0
N1a	3	0,7
N1b	48	11,8

N2	173	42,4
N2a	68	16,7
N2b	75	18,4

En la tabla 3 se muestra el predominio de pacientes normopeso y sobrepeso. Acorde a las variables seleccionadas para pronóstico, no hubo predominio de ninguna de las categorías representadas. Solo hubo una ligera tendencia a la significación en pacientes mayores de 50 años con tumor en el colon como sitio inicial ( $p = 0,08$ ).

**Tabla 3-** Distribución de pacientes con carcinoma colorectal metastásico acorde a IMC según variables seleccionadas

Variables		Bajo Peso 54 (13,2 %)		Normo Peso 158 (38,6 %)		Sobre Peso 135 (33,1 %)		Obeso 61 (14,9 %)	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Sexo	Masc	24	44,4	74	46,8	58	43,0	27	44,3
	Fem	30	55,6	84	53,2	77	57,0	34	55,7
Edad	≤ 50	14	25,9	44	28	37	27,4	12	19,7
	> 50	40	74,1	114	72,2	98	72,6	49	80,3
Sitio Inicial	Colon	35	64,3	108	68,3	92	68,4	50	81,8
	Recto	19	35,7	50	31,7	43	31,6	11	18,2
ECOG	0	8	15,7	21	13,4	20	14,9	10	16,9
	1-2	46	84,3	137	86,8	115	85,1	51	83,1
No. Sitios Metast.	1	43	79,6	125	79,1	105	77,8	48	78,7
	≥ 2	11	20,4	33	20,9	30	22,2	13	21,3

La tabla 4 representa la supervivencia global (SV) de los pacientes incluidos en el estudio. De forma global, la mediana de SV obtenida fue de poco más de dos años. Se observó una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,038$ ) en la SV entre los pacientes con solo un sitio metastásico y dos o más (variación de 7,5 meses). A pesar de la diferencia de cuatro meses y medio, los pacientes con tumores inicialmente en colon no alcanzaron una diferencia estadísticamente significativa en comparación con los tumores rectales.



**Tabla 4-** Mediana de supervivencia global acorde a características de pacientes con carcinoma colorectal metastásico según variables seleccionadas

Característica	Mediana (meses)	IC 95 %	P (log-rank)
<i>Edad</i>			
≤ 50	21,91	19,37; 24,88	
> 50	24,59	21,25; 27,88	0,574
<i>Sexo</i>			
Masculino	23,61	20,63; 26,86	
Femenino	24,70	20,92; 28,14	0,642
<i>ECOG</i>			
0	24,70	17,65; 26,87	
1-2	20,46	18,7; 27,7	0,133
<i>Localización anatómica del tumor primario</i>			
Colon	26,38	20,11; 29,20	
Recto	22,62	20,38; 25,19	0,061
<i>No. de sitios metastásicos</i>			
1	26,92	17,94; 29,54	
≥ 2	19,43	12,08; 22,25	0,038
<i>Índice de Masa Corporal</i>			
BP - (< 18,5 kg/m <sup>2</sup> )	11,5	6,31; 14,50	0,01*
NP - (18,5 - 24,9 kg/m <sup>2</sup> )	25,5	21,82; 31,22	
SP - (25 - 29,9 kg/m <sup>2</sup> )	27,8	22,1; 30,9	
OB - (≥30 kg/m <sup>2</sup> )	21,4	15,72; 26,63	0,031**
Mediana	26,18	20,81; 29,80	

BP: bajo peso; NP: normopeso; SP: sobrepeso; OB: obeso. \*BP versus NP, SP y OB. \*\*OB versus NP y SP. ECOG: escala utilizada por el Eastern Cooperative Oncology Group

Se observó una diferencia estadísticamente significativa en los pacientes con bajo peso y ECOG 1-2, así como estos pacientes de bajo peso con más de un sitio metastásico. Los pacientes obesos del sexo masculino tuvieron menos probabilidad de sobrevivir que las del sexo femenino. El resto de las variables analizadas no fueron estadísticamente significativas en los análisis realizados en relación con la supervivencia global (Tabla 5).

**Tabla 5- Mediana de supervivencia global acorde a Índice de Masa Corporal según variables seleccionadas**

Variables		Bajo Peso	Normo Peso	Sobre Peso	Obeso
		Mediana SV (meses)	Mediana SV (meses)	Mediana SV (meses)	Mediana SV (meses)
Sexo	Masc	11,9	24,8	27,6	11,1*
	IC (95 %)	(7,4; 16,4)	(19,2; 29,2)	(21,8; 31,1)	(7,8; 18,3)
	Fem	12,8	26,1	25,9	22,1
	IC (95 %)	(5,6; 16,7)	(21,3; 31,2)	(19,5; 28,4)	(10,2; 27,5)
Edad	≤50	10,2	25,7	27,1	19,5
	IC (95 %)	(5,3; 13,1)	(20,5; 30,3)	(20,4; 30,5)	(8,5; 25,3)
	>50	12,3	25,1	27,6	22,8
	IC (95 %)	(4,2; 16,7)	(19,4; 30,2)	(19,4; 30,9)	(16,2; 27,6)
Sitio Inicial	Colon	12,8	26,2	28,1	21,5
	IC (95 %)	(4,1; 16,7)	(21,3; 30,3)	(22,1; 31,1)	(8,3; 27,6)
	Recto	11,1	24,7	26,8	20,8
	IC (95 %)	(5,3; 13,1)	(18,9; 29,7)	(19,5; 30,5)	(8,5; 25,8)
	0	14,3	27,3	28,1	22,9
	IC (95%)	(7,3; 16,4)	(17,8; 30,2)	(22,1; 31,1)	(16,2; 27,8)
	1-2	5,2*	25,1	26,9	21,1
	IC (95%)	(4,1; 13,1)	(10,5; 29,7)	(19,5; 30,9)	(7,8; 27,6)
NSM	1	13,7	26,9	28,3	23,2
	IC (95 %)	(5,6; 16,4)	(19,8; 30,3)	(22,1; 31,3)	(12,4; 27,8)
	≥2	5,3*	24,1	26,1	19,9
	IC (95 %)	(4,2; 13,1)	(12,1; 29,5)	(19,5; 29,2)	(7,8; 25,3)

SV: supervivencia global; NSM: número de sitios metastásicos; \* $p < 0,05$ .

## Discusión

La atención multidisciplinaria y los recientes avances en la terapéutica han llevado a mejoras significativas en la supervivencia, para la mayoría de los pacientes con CCRm. Las opciones actuales incluyen quimioterapia citotóxica y terapias dirigidas en múltiples líneas de tratamiento, y aunque el uso óptimo y la secuenciación de estos agentes, aún no se ha determinado, se ha observado en

las últimas dos décadas, un incremento de la mediana de supervivencia en este subgrupo de pacientes, de 12 a 36 meses. Múltiples factores influyen en la elección del tratamiento de primera línea en el CCRm, que van desde factores clínicos a marcadores moleculares.<sup>(14,15)</sup>

Un índice de masa corporal (IMC) elevado se asocia con un mayor riesgo de CCR, y recurrencia después del tratamiento adyuvante, pero, los datos en el entorno metastásico son limitados. Una serie de estudios observacionales han sido publicados durante la última década que evalúan el papel del IMC en el pronóstico de pacientes con CCR.<sup>(16)</sup> Los resultados de estos han sido hasta ahora contradictorios, con algunos informando un mayor riesgo en pacientes obesos y con bajo peso, mientras que otros informan que no existen tales asociaciones. Además, los estudios han identificado diferencias en la mortalidad al comparar los cánceres de colon y recto, así como las diferencias de género, con las mujeres obesas que tienen una mayor mortalidad que los hombres.<sup>(17)</sup> Además, como la obesidad está asociada con la enfermedad cardiovascular, la evaluación de la mortalidad específica por cáncer es esencial con preferencia al informe de mortalidad por todas las causas.<sup>(18)</sup>

La obesidad/IMC más alto parece ser determinantes importantes en el desarrollo del cáncer de colon, así como en la predicción de resultados en el entorno adyuvante en estos pacientes. Estas asociaciones parecen ser más fuertes para los hombres y tienden a ser 'en forma de J', con peores resultados en las categorías de IMC inferior y superior que en las categorías medias. ¿Cómo esto influye en el escenario metastásico es menos claro? Un análisis de pacientes con CCRm que recibieron bevacizumab en la primera línea de tratamiento observó que los pacientes con el IMC más bajo tenían la mediana de supervivencia global más baja. Un aumento incremental del IMC de 5 kg/m<sup>2</sup> condujo a una disminución del riesgo de muerte.<sup>(19)</sup> La asociación observada no significa necesariamente que la obesidad sea una ventaja para los pacientes con CCRm. Es más probable que sea concebible que, en pacientes con CCRm con un IMC más bajo, los efectos de la caquexia relacionada con el cáncer puedan ser más perjudiciales que los posibles eventos adversos relacionados con un IMC más alto. En pacientes ya diagnosticados con enfermedad metastásica, el estudio de cómo el peso corporal

afecta la biología del tumor y las decisiones relacionadas con el tratamiento son consideraciones importantes.

Una explicación de la discrepancia del resultado de este estudio y el estudio ARCAD es la diferencia en la distribución de peso de los pacientes. En este último, la tasa de sobrepeso y obesidad fue mucho mayor.<sup>(12)</sup> Además, en el presente estudio, pocos pacientes tenían una obesidad severa o mórbida, lo cual impide arribar a conclusiones para este subgrupo de pacientes.

El impacto negativo observado de la obesidad en el pronóstico en pacientes con CCR se ha atribuido al aumento de la mortalidad postoperatoria, la insuficiencia respiratoria, y el efecto de la desnutrición en las proteínas de fase aguda.<sup>(20)</sup> Pero esto es más aplicable al cáncer en estadios operables. En el CCRm, la información aportada por varios estudios es contradictoria y con una tendencia a la confusión. Un grupo de investigadores han sugerido que existen posibles mutaciones genéticas subyacentes responsables del mayor riesgo de CCR en pacientes obesos, debido a que los valores de IMC por encima de 30 Kg/m<sup>2</sup> están asociados con un mayor riesgo de tumores con mutación de KRAS, y tumores estables a inestabilidad microsatélite (*MSI*, por sus siglas en inglés), que pueden explicar la disminución de la supervivencia específica del cáncer. Sin embargo, las personas obesas también tienen el doble de riesgo de tumores de tipo BRAF “salvaje”, y niveles bajos de CIMP (CpG island methylator phenotype), que se han asociado con una mejor supervivencia.<sup>(21,22)</sup> El CCR relacionado con la obesidad parece seguir una ruta tumorigénica diferente que no depende de la activación de beta catenina.<sup>(23)</sup> El mecanismo carcinogénico y las implicaciones pronósticas de estos hallazgos aún no están claros.

En el presente estudio, se observa una tendencia a la disminución de la supervivencia en comparación con los pacientes de peso normal o en la categoría de sobrepeso. Sin embargo, cuando se asociaron las variables obesidad y sexo masculino, estos pacientes tienen dos veces menos de probabilidad de sobrevivir que cada variable por separado (datos no mostrados).

Se observan asociaciones significativas entre obesidad, solo en hombres. Un estudio demostró que las mujeres tienen una mortalidad reducida y una supervivencia libre de enfermedad más larga que los hombres. Estas

observaciones pueden deberse a diferencias en la distribución de grasa entre los sexos. Los hombres son más propensos a depositar el exceso de grasa en la región abdominal, y dicho tejido adiposo abdominal está más asociado con la resistencia a la insulina, la hipertensión y la dislipidemia. Estos cambios hormonales afectan tanto la función inmune como los factores de crecimiento que promueven crecimiento tumoral.<sup>(10,16)</sup>

Nuestro estudio confirma que un IMC bajo es un factor pronóstico negativo fuerte. Un IMC bajo podría reflejar caquexia, que es un marcador sustituto de la agresividad tumoral. La pérdida de peso relacionada con el cáncer se ha asociado con una respuesta antitumoral deteriorada y una inmunidad deteriorada que conduce a una reducción de la supervivencia global específica del cáncer.

El exceso de mortalidad entre los pacientes con bajo peso y cáncer de colon se ha atribuido a causas no tumorales, y principalmente a afecciones respiratorias crónicas.<sup>(10,16)</sup> En el estudio de nosotros, las diferencias entre el IMC y ECOG, no son estadísticamente significativos. No obstante, los pacientes con ECOG 1-2 con bajo peso, tienen una probabilidad de morir tres veces más que aquellos pacientes sin esa asociación de variables. El hecho de no ser significativa de forma global, debe ser porque se utilizan criterios estrictos de elegibilidad para la quimioterapia en la primera línea en el escenario metastásico, y se excluyeron a los pacientes que tenían comorbilidades significativas. Esta conclusión ha sido señalada por otros autores.<sup>(11,12)</sup>

En este sentido, será importante en el futuro, distinguir entre los pacientes con bajo peso, pero que tienen un peso estable en el tiempo frente a aquellos que experimentaron una pérdida de peso significativa relacionada con el cáncer, poco antes del comienzo de la terapia, lo cual de una forma sencilla, puede identificar un subgrupo de mal pronóstico, porque la caquexia secundaria al cáncer se asocia con resultados inferiores en términos de supervivencia y/o calidad de vida. La pérdida de tejido adiposo representa la mayor parte de la pérdida de peso relacionada con el cáncer, aunque la pérdida preferencial del músculo esquelético afecta negativamente la mortalidad.

Se sabe que la caquexia es un factor pronóstico negativo independiente, una de las principales causas de detrimento de la calidad de vida, y que produce un

deterioro funcional de los pacientes oncológicos. La caquexia relacionada con el cáncer es un síndrome multifactorial complejo definido por una pérdida continua de masa corporal magra (principalmente masa muscular esquelética) que no puede revertirse por completo mediante el soporte nutricional convencional como una sola intervención, y conduce a un deterioro funcional progresivo de todo el organismo.<sup>(24)</sup> La caquexia por cáncer podría estar asociada con una mayor toxicidad del tratamiento citotóxico, y con frecuencia, requiere la finalización prematura de la terapia. Además, los pacientes caquéticos tienen un estado de bajo rendimiento. Se desarrolla un círculo vicioso: la caquexia reduce la posibilidad de uso de agentes citotóxicos, lo que conduce a la progresión de la enfermedad, y esto a su vez promueve el desarrollo de una caquexia “resistente”. El resultado no solo genera un pronóstico desfavorable, sino también, una mala calidad de vida para los pacientes. Los niveles más altos de albúmina sérica se asocian con un mejor pronóstico, menos complicaciones después del tratamiento oncológico y un mayor tiempo de supervivencia. En pacientes con tumores colorrectales recurrentes o no resecables, las bajas concentraciones de albúmina se correlacionaron con una SG más corta.<sup>(25)</sup>

La evaluación del estado nutricional y la identificación de la sarcopenia y la caquexia contribuyen a la decisión sobre qué pacientes se beneficiarían de la quimioterapia y qué pacientes solo necesitan atención de apoyo. Habitualmente, en los estudios donde se evalúan los aspectos nutricionales en el paciente con cáncer, se considera caquexia, a una pérdida de peso superior al 5 % en los 6 meses anteriores al comienzo del estudio. Sin embargo, considerar solo la pérdida de peso para definir la caquexia puede ser inadecuado, ya que esto no tiene en cuenta la acumulación de líquido, la gran carga tumoral y la atrofia grasa de los órganos viscerales presentes en pacientes con cáncer. Siempre que sea posible, se pueden evaluar variables de inflamación y de función en estos pacientes para complementar el diagnóstico de caquexia, y de sarcopenia.<sup>(26,27)</sup> En el presente estudio, estos criterios no se obtuvieron porque no formaban parte de los exámenes de rutina realizados al paciente.

La evidencia creciente demuestra que la pérdida de masa muscular se asocia con peores resultados en el CCRm. Parece que esto es más frecuente durante los

períodos de progresión de la enfermedad, y al final de la vida. Los autores plantearon la hipótesis sobre la relación entre los mecanismos comunes y los factores de riesgo compartidos por la sarcopenia y las vías de progresión del CCR.<sup>(28)</sup> Además, hay evidencia emergente de que varios productos secretados de tumores metastásicos (citocinas, microARN, exosomas) pueden influir en los órganos del huésped y promover la sarcopenia.<sup>(29)</sup> Los pacientes con metástasis metacrónicas perdieron un tres por ciento más de masa muscular durante la terapia sistémica inicial en comparación con los pacientes con metástasis sincrónicas.<sup>(30)</sup> Idealmente, los pacientes con CCR deberían ser examinados para detectar sarcopenia durante su primera visita, ya sea por oncólogos médicos o cirujanos, para informar a los pacientes sobre los posibles efectos negativos de la sarcopenia. Se deben ofrecer estrategias de prevención y tratamiento para la sarcopenia a los pacientes.

*Aparicio* y otros, en un estudio que agrupó 2085 pacientes de ocho ensayos clínicos con quimioterapia de primera línea para enfermedad metastásica, demostró en los análisis por subgrupos, que los pacientes en sobrepeso tenían una SG comparable a los pacientes con peso normal, aunque la asociación significativa solo fue en hombres.<sup>(31)</sup> El peor pronóstico lo tuvieron los pacientes con bajo peso. Nuestros resultados son muy similares a los obtenidos en el citado estudio.

En una investigación realizada por nuestro equipo de trabajo, pero en cáncer de mama, planteábamos como una problemática (que es aplicable también en el cáncer de colon), que el IMC no tiene en cuenta la distribución de la grasa corporal; así que algunos individuos que presentan peso normal o sobrepeso leve, pero con una distribución anormal de la grasa corporal podrían estar en alto riesgo de mortalidad general; y no serían considerados en riesgo según estos criterios.<sup>(32)</sup> Esto se definió como la paradoja de la obesidad pues, contrario a lo que se espera, diversos estudios demostraron que sujetos con sobrepeso u obesidad leve tienen mejor pronóstico que sujetos con peso normal o bajo.

Los subconjuntos de individuos en la categoría de sobrepeso u obesidad probablemente tienen reservas para tolerar mejor algunos efectos secundarios relacionados con el cáncer y/o el tratamiento en comparación con individuos normales o con bajo peso. Por otra parte, solo se tiene en cuenta el IMC previo al

tratamiento y subestima los cambios que pueden ocurrir en los pacientes durante el tratamiento, lo que pudiera cambiar el IMC en el tiempo. Los hallazgos destacan que la caída del IMC posterior al diagnóstico en más del 10 % se asocia con una peor supervivencia en comparación con la caída del IMC <10 %.<sup>(33)</sup>

La progresión del tumor debido a una pobre respuesta a la quimioterapia o al empeoramiento del estado general causado por la toxicidad relacionada con el tratamiento son las principales razones para suspender la quimioterapia. Aunque la mayoría de los estudios clínicos se han centrado en los efectos de la quimioterapia, el estado nutricional de los pacientes durante la quimioterapia también es un factor importante.<sup>(34)</sup> La desnutrición relacionada con el cáncer es multifactorial y depende principalmente del curso de la enfermedad y del estado general del paciente.

Unos marcadores que deben incorporarse habitualmente en el manejo de pacientes con CCRm deben ser la albúmina y el conteo absoluto de linfocitos.<sup>(35)</sup>

La albúmina sérica es producida principalmente por hepatocitos y la síntesis de albúmina está regulada por varias citoquinas proinflamatorias, que son producidas por el huésped, el microambiente tumoral, y las células tumorales, y pueden desempeñar funciones cruciales en la carcinogénesis, la progresión del cáncer, y la angiogénesis. El nivel de albúmina sérica se correlaciona con un aumento de la respuesta inflamatoria al tumor. Las subpoblaciones de linfocitos incluyen células T CD4 + y CD8 +, células NK, células NKT, células T gamma-delta y células B, que están estrechamente relacionadas con la inmunidad tumoral. El nivel de albúmina sérica y el recuento absoluto de linfocitos están regulados por mecanismos relacionados. Es por ello que grupos de trabajo, como el del Instituto Nacional de Cancerología de México, han desarrollado un modelo pronóstico en CCR, donde incluyen la albúmina, el conteo absoluto de linfocitos, localización de la neoplasia primaria, nivel basal de hemoglobina, índice neutrófilo/linfocito, e índice plaqueta/linfocito, que pretenden evaluar el estado inmunonutricional del paciente que va a ser sometido a un tratamiento con quimioterapia sistémica.<sup>(36)</sup>

Dada la sencillez y las posibles aplicaciones prácticas del mismo, sería muy interesante su validación en la Unidad Funcional de Tumores de nuestra institución.



En la literatura nacional revisada no existen estudios epidemiológicos de esta enfermedad en la población cubana que aborden su pronóstico en función del estado nutricional. A pesar de las limitaciones inherentes de los estudios retrospectivos, y, de no haber evaluado otras medidas antropométricas, el presente trabajo constituye una referencia de base para otras investigaciones que puedan realizarse en el futuro con el objetivo de correlacionar el estado nutricional y la supervivencia del CCRm, quizás con otros métodos más exhaustivos y precisos que permitan hallar mayores diferencias entre los grupos e identificar aquellos con un mayor riesgo de mortalidad, y modificar el factor de riesgo. En el paciente con CCRm, los criterios convencionales acorde al IMC, que es práctica habitual en la práctica clínica en nuestros hospitales, no debe ser el único parámetro a medir desde el punto de vista nutricional, sino, se deben incorporar otros marcadores, como los que han sido descritos anteriormente con vistas a administrar una quimioterapia personalizada al paciente y con una seguridad mucho mayor.

## Referencias bibliográficas

1. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:1-17. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_1).
2. Singh RK, Kumar P, Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *C R Biol.* 2017;340(2):87-108. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crv.2016.11.007>.
3. Meldrum DR, Morris MA, Gambone JC. Obesity pandemic: causes, consequences and solutions-but do we have the will. *Fertil Steril.* 2017;107(4):833-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.02.104>.
4. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2014;384:766-81. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8).

5. Colditz GA, Peterson LL. Obesity and Cancer: Evidence, Impact, and Future Directions. *Clin Chem*. 2018;64(1):154-62. DOI: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2017.277376>.
6. Huang JF, Shen J, Li X, Rengan R, Silvestris N, Wang M, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. DOI: <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2020.03.55>.
7. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Cuba 2019. MINSAP, Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud: La Habana. 2019 [acceso 30/04/2020]. Disponible en: [www.sld.cu](http://www.sld.cu).
8. World Cancer Research Fund continuous update project. Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer. 2017 [acceso 20/06/2020]. Disponible en: <http://www.aicr.org/continuous-update-project/reports/colorectal-cancer-2017-report.pdf>
9. Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer*. 2015;15:484-98. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc3967>.
10. Lee J, Meyerhardt JA, Giovannucci E, Jeon JY. Association between body mass index and prognosis of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2015;10:e0120706. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0120706>.
11. Sinicrope FA, Foster NR, Yothers G, Benson A, Seitz JF, Labianca R, et al. Body mass index at diagnosis and survival among colon cancer patients enrolled in clinical trials of adjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2013;119:1528-36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.27938>.
12. Renfro LA, Loupakis F, Adams RA, Seymour MT, Heinemann V, Schmol HJ, et al. Body mass index is prognostic in metastatic colorectal cancer: pooled analysis of patients from firstline clinical trials in the ARCAD database. *J Clin Oncol*. 2016;34:144-50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6441>.
13. Soriano JL, Lima M, Batista N, González J, Copo JA, Rodríguez M, et al. Cáncer de Colon y Recto Metastásico. En: Manual de Prácticas Médicas IV

Edición. Unidad Funcional de Tumores. Tomo 1. La Habana. Editorial de Ciencias Médicas. 2012. p. 385-404.

14. Ciombor KK, Bekaii-Saab T. A Comprehensive review of sequencing and combination strategies of targeted agents in metastatic colorectal cancer.

Oncologist. 2018;23(1):25-34. DOI:

<http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0203>.

15. Modest DP, Pant S, Sartore-Bianchi A. Treatment sequencing in metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer. 2019;109:70-83. DOI:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.019>.

16. Doleman B, Mills KT, Lim S, Zelhart MD, Gagliardi G. Body mass index and colorectal cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. Tech

Coloproctol. 2016;20(8): 517-535. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10151-016-1498-3>.

17. Johnson CM, Wei C, Ensor JE. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. Cancer Causes Control. 2013;24(6):1207-22. DOI:

<http://dx.doi.org/10.1007/s10552-013-0201-5>.

18. Boyle T, Fritschi L, Platell C, Heyworth J. Lifestyle factors associated with survival after colorectal cancer diagnosis. Br J Cancer. 2013;109:814-22.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.310>.

19. Kaidar-Person O, Badarna H, Bar-Sela G. Bevacizumab for metastatic colon cancer: does patient BMI influence survival? Anticancer Drugs.

2015;26(3):363-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/CAD.0000000000000201>.

20. Hede P, Sorensson MA, Polleryd P, Persson K, Hallgren T. Influence of BMI on short-term surgical outcome after colorectal cancer surgery: a study based on the Swedish national quality registry. Int J Colorectal Dis. 2015;30:1201-7.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00384-015-2280-0>.

21. Brändstedt J, Wangefjord S, Nodin B, Eberhard J, Sundström M, Manjer J, et al. Associations of anthropometric factors with KRAS and BRAF mutation

status of primary colorectal cancer in men and women: a cohort study. PLoS One. 2014;9:e98964. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0098964>.

22. Hughes LA, Williamson EJ, van Engeland M, Jenkins MA, Giles GG, Hopper JL, et al. Body size and risk for colorectal cancers showing BRAF mutations or

microsatellite instability: a pooled analysis. *Int J Epidemiol.* 2012;41:1060-72.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dys055>.

23. Neumann JH. Prognostic biomarkers for metastatic colorectal cancer.

*Pathologe.* 2016;37(Suppl 2):180-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00292-016-0204-6>.

24. Broughman JR, Williams GR, Deal AM, Yu H, Nyrop KA, Alston SM, et al.

Prevalence of sarcopenia in older patients with colorectal cancer. *J Geriatr Oncol.* 2015;6:442-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgo.2015.08.005>.

25. Ziętarska M, Krawczyk-Lipiec J, Kraj L, Zaucha R, Małgorzewicz S.

Chemotherapy-related toxicity, nutritional status and quality of life in precachectic oncologic patients with, or without, high protein nutritional support. A prospective, randomized study. *Nutrients.* 2017;9(10). E1108. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/nu9101108>.

26. Park YS, Kim JW, Kim BG, Lee KL, Lee JK, Kim JS, et al. Sarcopenia is associated with an increased risk of advanced colorectal neoplasia. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32(4):557-65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00384-016-2738-8>.

27. da Rocha IMG, Marcadenti A, de Medeiros GOC, Bezerra RA, Rego JFM, Gonzalez MC, et al. Is cachexia associated with chemotherapy toxicities in gastrointestinal cancer patients? A prospective study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019;10(2):445-54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jcsm.12391>.

28. Vergara Fernández O, Trejo Ávila M, Salgado Nesme N. Sarcopenia in patients with colorectal cancer: A comprehensive review. *World J Clin Cases.* 2020;8(7):1188-202. DOI: <http://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v8.i7.1188>.

29. Okugawa Y, Toiyama Y, Hur K, Yamamoto A, Yin C, Ide S, et al.

Circulating miR-203 derived from metastatic tissues promotes myopenia in colorectal cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019;10:536-48. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jcsm.12403>.

30. Derksen JWG, Kurk SA, Oskam MJ, Peeters PHM, Punt CJA, Koopman M, et al. Factors contributing to cancer-related muscle wasting during first-line systemic treatment for metastatic colorectal cancer. *JNCI Cancer Spectr.*

2019;3:pkz014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/jncics/pkz016>.

31. Aparicio T, Ducreux M, Faroux R, Barbier E, Manfredi S, Lecomte T, et al. Overweight is associated to a better prognosis in metastatic colorectal cancer: A pooled analysis of FFCD trials. *Eur J Cancer*. 2018;98:1-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2018.03.031>.
32. Soriano JL, Milanés L, Batista N, Lima M, Ramón I, Fleites V, et al. Índice de masa corporal como pronóstico de supervivencia en pacientes operadas con cáncer de mama. *Acta Médica*. 2019 [acceso 30/04/2020];20(2):e01. Disponible en: <http://www.revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/22/10>.
33. Kocarnik JM, Hua X, Hardikar S, Robinson J, Lindor NM, Win AK, et al. Long-term weight loss after colorectal cancer diagnosis is associated with lower survival: the colon cancer family registry. *Cancer*. 2017;123:4701-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.30932>.
34. Okada S, Yamazaki S, Kaiga T, Funada T, Kochi M, Takayama T, et al. Impact of nutritional status in the era of FOLFOX/FOLFIRI-based chemotherapy. *World J Surg Oncol*. 2017;15:162. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12957-017-1226-0>.
35. Gonzalez-Trejo S, Carrillo JF, Carmona-Herrera DD. Baseline serum albumin and other common clinical markers are prognostic factors in colorectal carcinoma: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e6610. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000006610>.
36. Luvían-Morales J, Gonzalez-Trejo S, Carrillo JF, Herrera-Goepfert R, Aiello-Crocifoglio V, Gallardo-Rincon D, et al. Association of the prognostic nutritional index and overall survival in patients with colorectal cancer: A STROBE compliant retrospective cohort study. *Cancer Medicine*. 2019;8:3379-88. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.2212>.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

*Mayté Lima Pérez:* Idea original, recolección de datos, análisis estadístico, preparación y aprobación del artículo final.

*Jorge Luis Soriano García:* Idea original, recolección de datos, análisis estadístico, preparación y aprobación del artículo final.

*Andrea Elizabeth Castillo Gálvez:* Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

*Vilma Fleites Calvo:* Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

*Dunia Morales Morgado:* Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

*Masiel González Meisozo:* Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

*Iván Ramón Concepción:* Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

*Noyde Batista Albuerne:* Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.