

# Comorbilidad y sobrevida en pacientes con adenocarcinoma colónico tratado con quimioterapia

Rafael Aldás Erazo<sup>1</sup>, Galo F. Echeverría Bolaños<sup>1</sup>, David Villacrés Montesdeoca<sup>1</sup>, Maximiliano A. Ontaneda Luciano<sup>1</sup>, Verónica P. Pérez Encalada<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Oncología Clínica. Hospital SOLCA, Quito, Ecuador.

Rev Fac Cien Med (Quito), 2014; 39(2): 43-48

## Resumen

**Contexto:** el cáncer colorrectal es, en la actualidad, una patología potencialmente controlable dependiendo del estadio clínico que se determine al momento de su detección. Previo al tratamiento, deben valorarse condiciones patológicas asociadas que puedan influir en el pronóstico y sobrevida.

**Objetivo:** aplicar la escala Charlson para determinar el riesgo de complicaciones que eventualmente presenten pacientes con adenocarcinoma de colon en etapa clínica II y III y estimar el tiempo de sobrevida posterior al tratamiento quimioterápico.

**Diseño:** estudio de cohorte histórico mediante revisión de historias clínicas.

**Sujetos y métodos:** pacientes con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de colon en estadios clínicos II y III, atendidos en el Hospital de la Sociedad de Lucha contra el Cáncer SOLCA, en el periodo 2000 a 2013.

**Mediciones principales:** se identificaron comorbilidades previo el tratamiento quimioterápico con 5 fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino, aplicando la escala Charlson, catalogando el riesgo de los pacientes (medio, alto y muy alto) para desarrollar complicaciones y finalmente estimar su sobrevida.

**Resultados:** el riesgo de mortalidad en el grupo de muy alto riesgo fue 1,085 veces mayor respecto a los otros grupos, sin ser estadísticamente significativo ( $p = 0,864$ ,  $p > 0,05$ ).

**Discusión:** en varios artículos se pondera el uso de la escala Charlson para determinar el pronóstico y sobrevida en pacientes con cáncer. Los resultados del presente estudio no corroboran la utilidad de su aplicación en etapas tempranas atribuyéndose el hecho al diseño retrospectivo.

**Palabras clave:** cáncer colorrectal, adenocarcinoma, sobrevida, comorbilidad.

## Abstract

**Background:** Colorectal cancer is, at present, a potentially controllable disease depending on the clinical stage determined at the time of detection. Prior to treatment, it must be valued associated pathological conditions that may influence the prognosis and overall survival.

**Objective:** To apply the Charlson scale to determine the risk of complications that eventually patients with colon adenocarcinoma in clinical stage II and III could submit, and estimate overall survival time, subsequent to chemotherapy.

**Subjects and Methods:** historical cohort study by medical record review. Patients with histopathological diagnosis of colon adenocarcinoma in clinical stages II and III, treated at the Hospital of SOLCA in the period 2000-2013. Main measurements: the chemotherapy prior comorbidities identified with 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin, using the Charlson scale, cataloging the risk of patients (medium, high and very high), who develop complications, and finally to estimate their overall survival.

**Results:** the risk of mortality in the high risk group was 1,085 times greater than in the other groups, and it was not statistically significant ( $p = 0.864$ ,  $p > 0.05$ ).

**Discussion:** Several articles in the use of the Charlson scale are weighted to determine the prognosis and survival in patients with cancer. The results of this study do not support the utility of its application in early stages. It attributed the fact to the retrospective design.



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento - No comercial - Sin obras derivadas 4.0 International Licence

**Keywords:** colorectal cancer, adenocarcinoma, survival, comorbidity.

**Correspondencia:** Rafael Aldás Erazo Servicio de Oncología Clínica, Hospital SOLCA, Quito, Ecuador

Recibido: 12/12/13 • Aceptado: 10/02/14

Rev Fac Cien Med (Quito) 2014 - 39 (2)

## Introducción

El cáncer colorrectal es una de las patologías oncológicas más frecuentes en el mundo<sup>(1-4)</sup>, con una incidencia de 142.820 nuevos casos en el año 2013<sup>(5)</sup> y una mortalidad de 50.830 personas por año únicamente en Estados Unidos<sup>(3)</sup>. Su etiología es variada, con un componente tanto genético como ambiental<sup>(1,3)</sup>; se han identificado factores de riesgo asociados como son edad (mayor a 50 años)<sup>(1,3)</sup>, sexo con predominio en mujeres<sup>(1)</sup>, etnia (mayor prevalencia en raza blanca comparado con afroamericanos y asiáticos)<sup>(3)</sup> y grado de parentesco (el riesgo se duplica si un familiar en primer grado de consanguinidad está afectado y triplica si dos o más familiares presentaron este tipo de cáncer)<sup>(1)</sup>, estilo de vida y hábitos dietéticos<sup>(1,3,6)</sup>.

Las manifestaciones clínicas del cáncer colorrectal son variadas<sup>(1,3,4)</sup>; usualmente debutan con síntomas gastrointestinales como sangrado digestivo alto y/o bajo, astenia, pérdida de peso, anorexia o anemia secundaria a mala absorción de nutrientes. En casos avanzados puede existir obstrucción intestinal, problema quirúrgico más frecuente<sup>(1,7)</sup> que coincide con el estadio avanzado del tumor, su carácter no vegetante, pobre diferenciación, elevación de marcadores tumorales preoperatorios e invasión vascular, linfática o perineural, en sí considerados factores de mal pronóstico<sup>(7)</sup>. El cribado diagnóstico es fundamental, basado en exámenes de laboratorio, determinación de marcadores tumorales en sangre (antígeno carcinoembrionario CEA y Ca<sup>(19-9)</sup>) y exámenes de gabinete (colonoscopia, tomografía, resonancia magnética y/o Pet Scan)<sup>(5,7-9)</sup> por citar los más usuales.

El tratamiento puede ser exclusivamente quirúrgico en estadios tempranos, sin embargo, debe considerarse el alto porcentaje de recaídas (90%) durante los tres años que siguen a la cirugía, sumado a una micrometástasis residual en el 60% de pacientes sometidos a cirugía, demostrada por estudios de gabinete o laboratorio<sup>(1,2,10)</sup>. Pacientes en estadios potencialmente controlables (I, II y III) son candidatos a recibir quimioterapia adyuvante<sup>(4,11,12)</sup> con esquemas combinados de 5 fluorouracilo (5FLU), leucovorina (LV) y oxaliplatino (FOLFOX 4)<sup>(1,8,10,11,13-15)</sup>; Ontaneda y colaboradores, afirman que no existe una ventaja terapéutica significativa adicionar oxaliplatino<sup>(16)</sup>. FOLFOX 4 y 5FU/LV

El tratamiento no está exento de riesgos; por esta razón es importante valorar comorbilidades en pacientes con cáncer colorrectal<sup>(17,18)</sup>. Lieffers y colaboradores reportan en pacientes oncológicos mayores a 70 años, la presencia usual de tres comorbilidades, identificando como más frecuentes la enfermedad cardiovascular e HTA<sup>(1)</sup>. El enunciado anterior, es avalado por Austin y colaboradores<sup>(20)</sup> quienes defienden el uso de escalas de valoración de comorbilidad antes de programar cualquier tipo de terapéutica.

Existen varias escalas de valoración, siendo el índice de comorbilidad de Charlson o escala Charlson uno de los más usados; considera varios parámetros entre los que destaca la esperanza de vida a diez años vinculada a la edad del sujeto al momento de su evaluación y la presencia de comorbilidades. El instrumento consta de 19 ítems que, de presentarse, influyen en la esperanza de vida. A cada condición se le asigna un puntaje determinado<sup>(1, 2, 3 ó 6)</sup> y su sumatoria permite determinar el nivel de riesgo de fallecer (bajo, alto y muy alto) (ver cuadro 1)<sup>(21,22)</sup>.

Comorbilidad	Puntuación
Infarto de miocardio	1
Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Úlcera péptica	1
Afección hepática benigna	1
Diabetes	1
Hemiplejía	2
Insuficiencia renal moderada o severa	2
Diabetes con afección orgánica	2
Cáncer	2
Leucemia	2
Linfoma	2
Enfermedad hepática moderada o severa	3
Metástasis	3
SIDA	6

**Fuente.** España-Pons M, Blasco P, Pérez M, Rebollo P. La nicturia en pacientes con síntomas de vejiga hiperactiva. Arch Esp Urol 2010; 63 <sup>(5)</sup>: 363-372.

**Modificado.** Autores.

El objetivo del estudio retrospectivo, es identificar comorbilidades que presentan pacientes con adenocarcinoma de colon en etapas tempranas y candidatos a tratamiento quimioterápico, en base a una estimación del pronóstico y sobrevida luego de aplicar la escala de Charlson. Se complementa con una comparación del impacto de las comorbilidades sobre los diferentes esquemas quimioterápicos utilizados y su significación estadística.

## Sujetos y métodos

**Tipo de estudio:** estudio de cohorte histórica sustentado en la revisión de historias clínicas de pacientes que constan en la base de datos del Registro Nacional de Tumores del Hospital Solón Espinosa Ayala de Quito, perteneciente a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer SOLCA, en el periodo 2000 a 2013 (156 meses). Se contabilizaron 939 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de colon, de los cuales 177 (74 hombres y 103 mujeres) cumplieron criterios estrictos de elegibilidad relacionados a la enfermedad de base y recibieron tratamiento quimioterápico con FOLFOX 4 y 5FU/LV. Se verificó la información contenida en los expedientes clínicos de pacientes con adenocarcinoma de colon en estadios II y III; además, se comprobó la presencia de comorbilidades previas al tratamiento y se estimó el riesgo aplicando la escala Charlson. Se señala que no se sub estadificaron los estadios II y III. La calidad de la información recopilada fue supervisada por el Jefe del Servicio de Oncología Clínica del Hospital, durante todo el periodo de seguimiento.

**Población de estudio:** se seleccionó al Hospital Solón Espinosa Ayala de SOLCA por ser una unidad especializada en pacientes oncológicos y la disponibilidad del Servicio de Oncología Clínica que cuenta con la tecnología necesaria para efectuar el diagnóstico oncológico de la enfermedad en sus diversos estadios. Los pacientes elegibles para ser incluidos en el estudio fueron diagnosticados de adenocarcinoma de colon y tratados en la institución con quimioterapia (esquema FOLFOX 4 o 5FU/LV); se contactó a los pacientes vía telefónica para confirmar el tiempo de supervivencia, sin tomar en cuenta su edad, sexo y lugar de procedencia.

Se excluyeron sujetos con estadios clínicos I y IV, pacientes con adenocarcinoma de colon en estadio II y III no contactados vía telefónica, que fallecieron sin tratamiento quimioterápico o que recibieron otro tipo de tratamiento.

**Definición de las variables de estudio:** la variable respuesta fue construida tomando en cuenta el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de adenocarcinoma de colon, confirmado por un estudio de histopatología (evento inicial) y el fallecimiento del paciente (evento final). La variable de censura fue definida la ausencia del evento final (muerte del paciente) en el periodo de estudio; el mecanismo de censura se validó por la supervivencia del paciente hasta la finalización del estudio.

**Métodos estadísticos:** se utilizaron métodos no paramétricos. Para determinar mortalidad, supervivencia y tasa de riesgo en cada intervalo de tiempo, se utilizó la tabla de supervivencia. A fin de comprobar la probabilidad de supervivencia del paciente a un tiempo fijo y comparar los dos grupos de tratamiento, se usó el estimador Kaplan–Meier; se usaron las pruebas de Log–Rank, Breslow y Tarone–Ware para estimar la probabilidad de diferencia de pruebas centrales entre los dos tipos de quimioterapia. Para evaluar el efecto que tienen cada uno de los factores pronósticos sobre la supervivencia, se utilizó el modelo de regresión de Cox o modelo de riesgos proporcionales. El manejo y análisis de la información se procesó mediante el paquete estadístico SPSS versión 18.

## Resultados

En el periodo 2000-01 a 2013-09 se atendieron 939 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de colon; fueron seleccionados 177 expedientes que cumplieron los criterios de inclusión. De este grupo, 69 pacientes (38%) recibieron el esquema de quimioterapia 5FU/LV y 108 pacientes (62%) recibieron el esquema FOLFOX 4. De cada paciente se revisó el expediente clínico y, según el tipo y naturaleza de la comorbilidad previa al tratamiento oncológico, se le asignó una categoría de medio, alto y muy alto riesgo de desarrollar complicaciones (ver tablas 1 y 2).

**Tablas 1.** Distribución de pacientes según riesgo estimado por la escala de Charlson, estudio de comorbilidad y supervivencia de adenocarcinoma colónico tratado con quimioterapia, SOLCA, Quito, periodo 2000-2013.

Riesgo	Frecuencia	(1)	(2)
2=riesgo medio	109	1	0
3=riesgo alto	60	0	1
4=riesgo muy alto	8	0	0

Fuente: Historias clínicas, Estadística SOLCA.

Elaboración. Autores.

**Tablas 2.** Codificación de variables categóricas según riesgo estimado por la escala de Charlson, estudio de comorbilidad y supervivencia de adenocarcinoma colónico tratado con quimioterapia, SOLCA, Quito, periodo 2000-2013.

Paso 1	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp (B)
Riesgo Charlson			0,829	2	0,661	
Riesgo Charlson (1)	-0,106	0,466	0,052	1	0,820	0,900
Riesgo Charlson (2)	0,081	0,475	0,029	1	0,864	1,085

**Fuente.** Historias clínicas, Estadística SOLCA.

**Elaboración.** Autores.

**Tablas 3.** Impacto de las variables de mortalidad, estudio de comorbilidad y supervivencia de adenocarcinoma colónico tratado con quimioterapia, SOLCA, Quito, periodo 2000-2013.

Paso		B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp (B)
1	Cirugía	-0,931	0,350	7,066	1	0,0079	0,394
	Quimioterapia	-0,050	0,331	0,023	1	0,8799	0,951
	Tipo de quimioterapia	-0,342	0,303	1,274	1	0,2589	0,711
	Cirugía más quimioterapia				0		
	Cirugía y tipo de quimioterapia	0,298	0,430	0,480	1	0,4884	1,347
2	Cirugía	-0,955	0,313	9,323	1	0,0023	0,385
	Tipo de quimioterapia	-0,341	0,303	1,273	1	0,2592	0,711
	Cirugía más tipo de quimioterapia	0,278	0,409	0,462	1	0,4966	1,321
3	Cirugía	-0,793	0,202	15,462	1	0,0001	0,452
	Tipo de quimioterapia	-0,188	0,202	0,865	1	0,3524	0,829
4	Cirugía	-0,811	0,201	16,359	1	0,0001	0,444

**Fuente.** Historias clínicas, Estadística SOLCA.

**Elaboración.** Autores.

El análisis del riesgo para la supervivencia de los pacientes tratados esquemas de quimioterapia (grupo 5FU/LV y grupo FOLFOX 4), utilizó la regresión

de Cox, con la que se estimó la proporción global de riesgo (hazard ratio global), obteniéndose una tasa de mortalidad 1,085 veces superior en el grupo de riesgo muy alto en comparación a los otros grupos, no estadísticamente significativa ( $p= 0,864$ ). Adicionalmente, se consideraron otros factores que pueden influir en la mortalidad de los pacientes (antecedentes de cirugía, quimioterapia adyuvante o neoadyuvante, esquema de quimioterapia, cirugía más quimioterapia y cirugía más esquema de quimioterapia utilizado (ver tabla 3). Para el análisis se usó la regresión de Cox multivariable, que permite descartar paso a paso aquellos factores de riesgo que no son significativos. En el paso 4, el factor cirugía tiene un valor Exp (B) de 0,44 que indica su rol protector; por tanto, al aplicar la fórmula  $1-p = 1-0,444 = 0,556$ , indica que el someterse a cirugía tiene un riesgo de mortalidad de 44,4% (IC 95% = 5,00 a 83,79) respecto al mayor riesgo de morir (55,6%) en el grupo de pacientes que no fueron operados. Este último valor constituye una reducción relativa del riesgo (RRR).

## Discusión

La comorbilidad que presentan pacientes con cáncer de colon debe ser considerada un factor de riesgo de mortalidad; la valoración de enfermedades coexistentes no es rutinaria en estudios sobre supervivencia al cáncer, atribuyéndose a la carencia de protocolos de evaluación en el nivel primario de salud o bien a la falta de interés del médico general para indagarlas, lo cual impacta negativamente sobre el estilo de vida del paciente y el pronóstico de la neoplasia.

A nivel oncológico, resulta imprescindible usar escalas de riesgo de comorbilidad, para cumplir varios objetivos terapéuticos y pronósticos, como son:

- establecer una base sobre la cual el médico podrá trabajar,
- indagar datos que pasaron inadvertidos al momento de realizar la historia clínica inicial y profundizar en los mismos,
- identificar, mediante un puntaje determinado, el riesgo que tiene el paciente para presentar complicaciones,
- estimar el pronóstico de la enfermedad, para informarlo al paciente y familiares,
- anticipar, conforme avanza el tratamiento, las posibilidades de éxito o fracaso terapéutico,

lo cual incide directamente sobre la esfera psicológica del paciente, familia y médico. El objetivo del estudio fue identificar el impacto de las comorbilidades sobre el tratamiento del adenocarcinoma de colon, utilizando la escala Charlson. Al analizar las distintas variables, no se demostró un impacto significativo de las comorbilidades sobre el estadio clínico oncológico y el tratamiento administrado, reportado por otros investigadores. Los autores reconocen varias limitaciones del estudio como son recopilación de datos, carácter retrospectivo y problemas en la aplicación de la escala como las más importantes, mismas que pudieron influir en los resultados de la investigación. Además, se señala que el impacto de múltiples condiciones mórbidas, es sumativo en una escala relativa.

La correcta evaluación de la condición clínica del paciente para anticipar su supervivencia es útil al momento de establecer el pronóstico, situación que amerita disponer de un protocolo único de evaluación del impacto de la comorbilidad sobre el curso clínico del problema oncológico de base, que facilite su aplicación y análisis según las especificidades individuales del paciente.

Se concluye que la escala Charlson no evidenció un beneficio estadístico al valorar el impacto de la comorbilidad que presentan pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de colon en estadios tempranos, sobre la supervivencia y respuesta a la quimioterapia con los esquemas FOLFOX 4 o 5FU/LV. Al comparar los resultados obtenidos con otros estudios, se sugiere implementar un nuevo estudio que considere variables no contempladas, en especial, relacionadas a la sub estadificación de los estadios clínicos II y III, edad y sexo de los pacientes.

## Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

## Financiamiento

Los autores declaran que el financiamiento del estudio con recursos propios.

## Referencias:

- Niederhuber J, Cole C, Grochow L, et al. Colon cancer. *Abeloff Clinical Oncology*. 3ed. London: Churchill Livingstone, 2004, p 1877-1942.
- Regine W, Hanna N, De Simone P, et al. *Cáncer de recto. Oncología clínica*. 3ed. Madrid: Elsevier, 2005, p 1943-65.
- Ahnen D, Macrae F, Bendell J. Clinical presentation, diagnosis and staging of colorectal cancer. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosisand-staging-of-colorectal-cancer>; consultado el 15/11/2013.
- Gérvas J, Pérez Fernández M. Crí- bados: una propuesta de racionalización. *Gac Sanit* 2013; 27(4):372-373.
- Ahnen D, Macrae F. Colorectal cancer: epidemiology, risk factors and protective factors. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factorsand-protective-factors>; consultado el 15/11/2013.
- Ligbel J, Meyerhardt J. The roles of diet, physical activity and body weight in cancer survivorship. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/the-roles-of-diet-physical-activityand-body-weight-in-cancer>; consultado el 15/11/2013.
- Ramos G. Protocolo de Diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de colon y recto. Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador, Comité de Tumores. Disponible en: <http://www.solca.med.ec/htm/CancerColonRecto.htm>; consultado el 15/11/2013.
- Rodríguez-Bigas M, Grothey A. Overview of the management of primary colon cancer. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-primarycolon-cancer>; consultado el 12/11/2013.
- Fletcher R. Tests for screening for colorectal cancer: stool tests,



- radiologic imaging and endoscopy. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/tests-for-screening-for-colorectal-cancer-stool-tests-radiologic-imaging-and-endoscopy>; consultado el 16/11/2013.
10. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Eng J Med* 2004; 350: 2343-51.
  11. Politi P, Etchegoyen S, Braceras D. Cáncer de colon y recto. Cancer Team: equipo interdisciplinario de oncología. Disponible en: [www.cancerteam.com.ar/word/colon.doc](http://www.cancerteam.com.ar/word/colon.doc); consultado el 15/11/2013.
  12. Sanoff H. Adjuvant therapy for resected colon cancer in elderly patients. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/adjuvant-therapy-for-resected-colon-cancer-in-elderlypatients>; consultado el 16/11/2013.
  13. Aranda Aguilar E. Tratamiento del cáncer de colon estadios II, III y IV. *Oncología*, 2004; 27:258-61.
  14. Brenner T, Duggal S, Natale J, Wirth S. Treatment protocols for colorectal cancer. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-protocols-for-colorectal-cancer>; consultado el 15/11/2013.
  15. Clark J, Grothey A. Systemic chemotherapy for metastatic colorectal cancer: completed clinical trials. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/systemic-chemotherapy-for-metastatic-colorectal-cancer-completed-clinical-trials>; consultado el 16/11/2013.
  16. Ontaneda M, Villacrés D, Aldás R, Echeverría G, Andrade M, Pérez V. Quimioterapia en adenocarcinoma de colon. Comparación entre esquemas FOLFOX 4 versus 5FU/LV en estadios clínicos II y III. *Oncología Clínica* 2014; 19(2):106-112.
  17. Ostensfeld EV, Norgaard M, Wernich Thomsen R, Hjerrild Iversen L, Bonde Jacobsen J, et al. Comorbidity and survival of Danish patients with colon and rectal cancer from 2000-2011: a population-based cohort study. *Clin Epidemiol* 2013; 5(1):65-74.
  18. Sarfati D, Gurney J, Stanley J, Salmond C, Crampton P, et al. Cancer-specific administrative data-based comorbidity indices provided valid alternative to Charlson and National Cancer Institute indices. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24582212>; consultado el 24/09/2014
  19. Lieffers J, Baracos V, Winget M, Fassbender K. A Comparison of Charlson and Elixhauser Comorbidity Measures to Predict Colorectal Cancer Survival Using Administrative Health Data. *Cancer* 2011; 117 (9): 1957-1965.
  20. Austin SR, Wong YN, Uzzo RG, Beck JR, Egleston BL. Why summary comorbidity measures such as the Charlson comorbidity index and Elixhauser Score Work. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23703645>; consultado el 24/09/2014.
  21. Espuña-Pons M, Blasco P, Pérez M, Rebollo P. La nicturia en pacientes con síntomas de vejiga hiperactiva. *Arch Esp Urol* 2010; 63(5):363-372.
  22. Gil-Bona J, Sabaté A, Miguelena Bovadilla JM, Adroer R, Koo M, et al. Valor de los índices de Charlson y la escala de riesgo quirúrgico en el análisis de la mortalidad operatoria. *Cirugía Española* 2010; 88(3):174-179.