



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES
FACTULTAD DE MEDICINA

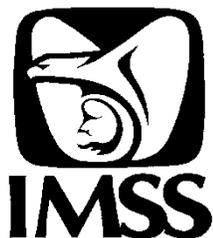
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

“TROMBOCITOSIS COMO FACTOR PRONÓSTICO PARA RECURRENCIA
A DISTANCIA EN PACIENTES CON CANCER COLORRECTAL,
SOMETIDOS A PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO CON INTENTO
CURATIVO”

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO EN LA SUBESPECIALIDAD DE

CIRUGÍA ONCOLÓGICA



PRESENTA: DR CARLOS CORDERO VARGAS

ASESOR: DR ADRIÁN CRAVIOTO VILLANUEVA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Francisco Gallegos Hernández
Profesor Titular del Curso Cirugía Oncológica

Dr. Adrián Cravioto Villanueva
Asesor de Tesis

Dr. Gabriel González Ávila
Director de Educación e Investigación en Salud



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
 Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
 Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3602

FECHA 08/09/2008

Estimado Adrián Cravioto Villanueva

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle que, el protocolo de investigación en salud presentado por usted, cuyo título es:

TROMBOCITOSIS COMO FACTOR PREDICTIVO PARA EL DESARROLLO DE METASTASIS HEPATICAS EN PACIENTES CON CANCER COLORRECTAL SOMETIDOS A PROCEDIMIENTO QUIRURGICO CON INTENTO CURATIVO

fue sometido a consideración del Comité Local de Investigación en Salud, quien de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores consideraron que cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética médica y de investigación vigentes, por lo que el dictamen emitido fue de: **A U T O R I Z A D O**.

Habiéndose asignado el siguiente número de registro institucional

| |
|------------------------|
| No. de Registro |
| R-2008-3602-23 |

Atentamente


Dr. Pedro Escudero De los Rios
 Presidente del Comité Local de Investigación en Salud Núm 3602

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INDICE

| | |
|---|-----------|
| RESUMEN | 5 |
| ANTECEDENTES CIENTÍFICOS | 6 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 8 |
| JUSTIFICACIÓN | 8 |
| HIPÓTESIS | 8 |
| OBJETIVOS | 9 |
| ESPECIFICACION DE LAS VARIABLES | 9 |
| TIPO DE ESTUDIO | 11 |
| UNIVERSO DE TRABAJO | 11 |
| CRITERIOS DE SELECCIÓN | 11 |
| CARACTERISTICAS DEL GRUPO EXPERIMENTAL | 12 |
| CARACTERISTICAS DEL GRUPO CONTROL | 12 |
| PROCEDIMIENTOS PARA OBTENER LA MUESTRA | 12 |
| MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS | 13 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 14 |
| RESULTADOS | 14 |
| FACTORES PRONÓSTICOS | 19 |
| DISCUSIÓN | 21 |
| CONCLUSIONES | 23 |
| BIBLIOGRAFÍA | 24 |

RESUMEN

Introducción: La presencia de trombocitosis en pacientes oncológicos es un factor de mal pronóstico en diversos tipos de cáncer como en el cervicouterino, epitelial de ovario, broncogénico, carcinoma de esófago, así como en cáncer de páncreas, y recientemente se ha descubierto que en los pacientes con cáncer de recto, la elevación de plaquetas tiene impacto en la sobrevida. En los pacientes con cáncer, especialmente en etapas avanzadas, la expresión de moléculas de adhesión plaquetaria y sus productos relacionados se encuentran incrementados, las plaquetas son capaces de promover la capacidad de adhesión y migración de las células tumorales, ya que la selectina-P plaquetaria y el complejo plaquetario GP IIb-IIIa (α IIb β IIIa) juegan un rol importante en la adhesión a la matriz extracelular (26).

Material y métodos: El presente estudio fue realizado de manera prospectiva, comparativa y observacional, se incluyeron los pacientes con trombocitosis preoperatoria sometidos a procedimiento quirúrgico con cáncer colorrectal en el Hospital de Ontología del Centro Médico Nacional siglo XXI del 1° de Enero del 2005 al 31 de Julio del 2008, posteriormente se comparó con pacientes cuyas cifras plaquetarias eran normales, e igualmente fueron sometidos a procedimiento quirúrgico oncológico con intento curativo.

Resultados: 56 pacientes, 34 (60.7%) correspondieron al sexo masculino y 22 (39.3%) pertenecientes al sexo femenino. La edad promedio fue de 55.8 ± 12.15 años con intervalo de 28 a 79. Todos los pacientes tenían confirmación histológica preoperatoria de adenocarcinoma, fueron etapificados de acuerdo al TNM (AJCC/UICC), Después de realizar el análisis Univariado mediante regresión lineal de Cox, se encontraron como factores pronósticos significativos para metástasis a distancia lo siguiente: localización ($p=0.05$), edad ($p=0.021$), tipo de cirugía ($p=0.039$), plaquetas mayores y menores de 350,000 ($p=0.001$). Las variables significativas en el análisis univariado fueron consideradas en el multivariado. Las plaquetas mayores a 350,000 fueron el único valor significativo ($p=0.001$). Mediante un análisis de Kaplan-Meier se determinó que los pacientes con plaquetas menores a 350,000 tuvieron una sobrevida a 4 años de 95 por ciento con una sobrevida media de 40 meses (38-41), mientras que los pacientes con plaquetas mayores a 350,000 tuvieron una sobrevida a 4 años de 17 por ciento con una sobrevida media de 24 (16-31)

Conclusiones: La trombocitosis en pacientes con cáncer colorrectal sometidos a procedimiento quirúrgico con intento curativo, es un factor pronostico significativo para sobrevida, recurrencia y enfermedad a distancia, la elevación del conteo plaquetario en dichos pacientes pudiera reflejar enfermedad micrometastásica oculta en el momento de la evaluación inicial.

Palabras clave: Trombocitosis, metástasis, cáncer colorrectal.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

El hígado es un sitio común de metástasis hematógenas de tumores del tracto gastrointestinal, en el cáncer colorrectal se ha reportado que entre el 16% y el 25% de los pacientes tienen metástasis hepáticas en el momento de establecer el diagnóstico (1). La frecuencia de metástasis hepáticas sincrónicas es del 15% al 30%, las metástasis metacrónicas se desarrollan en el mismo porcentaje de pacientes, usualmente se presentan dentro de los 3 primeros años de seguimiento postoperatorio (2-4).

Los pacientes con enfermedad a distancia no tratados rara vez sobrevive 5 años, la sobrevivida media reportada es de 6 a 13 meses(5), la sobrevivida total a 5 años seguida de resección de las metástasis hepáticas en pacientes con cáncer colorrectal en series recientes es mayor al 58%(6-7).

Se han identificado factores predictivos para el desarrollo de recurrencia locorregional, metástasis a distancia y sobrevivida total (8-9). Recientes estudios han encontrado en el análisis univariado, factores predictivos significativos para recurrencia locorregional como: sexo femenino, etapa clínica y patología del T y N. Para metástasis a distancia: extensión circunferencial del tumor, movilidad del tumor durante el procedimiento quirúrgico, invasión linfovascular y perineural, así como resultado patológico del T y N(10).

En el análisis multivariado, se encontró que para recurrencia locorregional, fueron factores predictivos independientes, el estado patológico del T y N, así como el sexo femenino. Para metástasis a distancia, únicamente el estado patológico del T y N, fueron factores predictivos independientes(10).

Sabemos también que la trombocitosis es un factor de mal pronóstico en diversos tipos de cáncer como en el cervicouterino(11-13), epitelial de ovario(14), broncogénico(15), carcinoma de esófago(16), así como en cáncer de páncreas(17), y recientemente en pacientes con cáncer de recto(18-19).

Diversos mecanismos se han relacionado con la trombocitosis y la enfermedad a distancia, estudios in vivo, han demostrado la inhibición del desarrollo de las metástasis mediante agentes antiplaquetarios induciendo trombocitopenia, así como la relación existente y la participación de moléculas de adhesión como selectina-P, integrinas, cadherinas(20-21).

Se ha observado la respuesta del huésped ante el cáncer mediante la liberación de citocinas como factores estimulantes en la médula ósea, principalmente IL-6, IL-1 y factor estimulador de colonias de macrófagos, la IL-6 es un potente estimulador de la megacariocitopoyesis. (22). En diversos estudios se ha demostrado que los niveles de IL-6, e IL1 se encuentran significativamente incrementados en pacientes con cáncer gástrico (23-24).

En los pacientes con cáncer, especialmente en etapas avanzadas, la expresión de moléculas de adhesión plaquetaria y sus productos relacionados se encuentran incrementados(25).

Recientemente se demostró que las plaquetas son capaces de promover la capacidad de adhesión y migración de las células tumorales, ya que la selectina-P plaquetaria y el complejo plaquetario GP IIb-IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_{IIIa}$), juegan un rol importante en la adhesión a la matriz extracelular (26).

Por otra parte, la angiogénesis y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), desempeñan un rol importante durante la progresión neoplásica, ya que su expresión se relaciona inversamente con el pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal (27).

En general, del 50 al 70% de los pacientes con cáncer colon expresan (VEGF), en aquellos que se encuentran elevados los niveles preoperatorios, tiene un significado pronostico (28). En la etapa IV de la enfermedad se encuentra presente en el 68% de las metástasis abdominales y en el 21% de las metástasis hepáticas (29).

Existen algunos factores proangiogénicos identificados, entre ellos el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, su expresión se correlaciona con la angiogénesis y las metástasis en el cáncer colon (30).

En un estudio retrospectivo realizado por el Dr. Cravioto y cols, analizaron 163 pacientes con cáncer de recto sometidos a resección anterior baja. Demostraron que los pacientes con cáncer de recto y trombocitosis preoperatoria y postoperatoria mayor a 350,00 plaquetas (n=13), tuvieron una sobrevida de 0 por ciento a 5 años, comparada con la sobrevida de 80% en pacientes con menos de 350,000 plaquetas. La trombocitosis fue un factor de mal pronóstico para el desarrollo de recurrencia local y a distancia.

Debido a las características retrospectivas del estudio, existieron varios sesgos que generaron duda en los investigadores. Uno de estos problemas fue que los pacientes con tumores del recto superior no recibieron quimioradioterapia. Otro problema fue que no se analizaron a los pacientes que presentaron sepsis abdominal.

Se decidió realizar este estudio para determinar, de forma prospectiva, si la elevación de plaquetas es un factor de mal pronóstico para el desarrollo de metástasis hepáticas en pacientes con cáncer de colorrectal.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Es la trombocitosis un factor pronóstico para recurrencia a distancia en pacientes con cáncer colorrectal sometidos a procedimiento quirúrgico con intento curativo?

JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal que se presentan en el preoperatorio o durante el seguimiento con trombocitosis, se ha observado que es un factor pronóstico para recurrencia a distancia.

HIPÓTESIS

Hipótesis General

La trombocitosis es un factor pronóstico para recurrencia a distancia en pacientes con cáncer colorrectal sometidos a procedimiento quirúrgico con intento curativo.

Hipótesis de trabajo

La elevación de las plaquetas preoperatorias, postoperatorias, o durante el seguimiento tiene impacto como factor pronóstico para recurrencia a distancia en pacientes con cáncer colorrectal sometidos a procedimiento quirúrgico con intento curativo.

Hipótesis de nulidad

La elevación de las plaquetas preoperatorias, postoperatorias, o durante el seguimiento, no tiene impacto en la recurrencia a distancia en pacientes con cáncer colorrectal sometidos a procedimiento quirúrgico con intento curativo.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Identificar si la trombocitosis, es un factor pronóstico para recurrencia a distancia en pacientes con cáncer colorrectal sometidos a procedimiento quirúrgico con intento curativo.

ESPECIFICACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable independiente: Medición de las plaquetas preoperatorias.

Variable dependiente: Tiempo de sobrevida global, recurrencia locorregional, metástasis a distancia, periodo libre de enfermedad.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable independiente:

Medición de plaquetas:

Plaquetas preoperatorias es el valor de las plaquetas medido en el periodo comprendido hasta un día antes del procedimiento quirúrgico.

Variable dependiente:

Tiempo de sobrevida, estadificación del cáncer de recto.

Corresponde a los factores pronósticos de sobrevida, momento de detección de enfermedad a distancia y recurrencia locorregional, estadificación en pacientes con cáncer colorrectal sometidos a procedimiento quirúrgico.

ESCALA DE MEDICIÓN DE LAS VARIABLES

Variable independiente: aleatorias, nominales y escalares, infinita

Variable dependiente: aleatoria, nominal, infinita

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA INFORMACIÓN QUE SE OBTENDRÁ

1) HIPOTESIS ESTADISTICAS

a) Términos matemáticos:

A= Frecuencia de trombocitosis con factores de riesgo
B= Frecuencia de trombocitosis sin factores de riesgo

Por lo tanto: $H_0 A=B$ $H_1 A > B$

2)TIPO DE ESTUDIO

Es unilateral con zona de rechazo a la derecha

3) ALFA

a 0.05

4) EL COEFICIENTE DE CONFIANZA SERA: Regresión logística de Cox, Kaplan-Meier

El valor crítico del coeficiente de confianza con 1 gl y alfa de 0.05 es de: 2.706

5) EL CRITERIO DE RECHAZO DE H_0 SERA:

Rechazo H_0 si $p < 0.05$ y

Rechazo H_0 si χ^2 cuadrada experimental $>$ χ^2 cuadrada crítica, es decir, si χ^2 cuadrada experimental $>$ 2.706

TIPO DE ESTUDIO

Prospectivo, comparativo y observacional

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes que fueron sometidos a procedimiento quirúrgico con cáncer colorrectal en el Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional "Siglo XXI" del 1° de Enero del 2005 al 31 de Julio del 2008.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

I) Inclusión

Derechohabientes del IMSS
Cualquier estado civil
Cualquier edad
Cualquier sexo
Pacientes sometidos a procedimiento curativo por cáncer colorrectal

II) No inclusión

No derechohabientes

III) Exclusión

Pacientes con histología diferente al adenocarcinoma
Pacientes con cáncer colorrectal en quienes no se puede identificar la cifra de plaquetas preoperatoria
Pacientes con cáncer colorrectal tratados fuera de unidad de primera instancia

CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO EXPERIMENTAL

Pacientes que ingresaron con diagnóstico de cáncer colorrectal en el periodo entre el 1° Enero del 2005 al 31 de Julio del 2008 en Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI en quienes se corroboró trombocitosis preoperatoria o durante el seguimiento y fueron sometidos a procedimiento quirúrgico con intento curativo.

CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO CONTROL

Pacientes que ingresaron con diagnóstico de cáncer de recto en el periodo entre el 1° Enero del 2005 al 31 de Julio del 2008 en Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI con cifras de plaquetas preoperatorias normales y fueron sometidos a procedimiento quirúrgico con intento curativo.

PROCEDIMIENTOS PARA OBTENER LA MUESTRA

No es necesario, ya que se incluirán todos los pacientes con cáncer colorrectal sometidos a procedimiento quirúrgico con intento curativo.

DETERMINACIÓN ESTADÍSTICA DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

No aplica

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se ajusta a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud en materia de experimentación en seres humanos, y así como a la declaración de Helsinki, con modificación en el congreso de Tokio, Japón en 1983

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio fue realizado de manera prospectiva, comparativa y observacional, se incluyeron los pacientes con trombocitosis preoperatoria sometidos a procedimiento quirúrgico con cáncer colorrectal en el Hospital de Ontología del Centro Médico Nacional siglo XXI del 1° de Enero del 2005 al 31 de Julio del 2008, posteriormente se comparó con pacientes cuyas cifras plaquetarias eran normales e igualmente fueron sometidos a procedimiento quirúrgico oncológico con intento curativo.

Se realizó conteo de las plaquetas preoperatorias en la totalidad de los pacientes, posteriormente se realizaron los procedimientos quirúrgicos oncológicos dependiendo de la localización y hallazgos intraoperatorios que incluyeron, hemicolectomía derecha, izquierda, resección anterior, resección anterior baja, resección abdominoperineal, resecciones multiviscerales y multiestructurales.

En todos los pacientes se consiguió un margen mayor de 2 cm, así como por reporte histopatológico no hubo evidencia de residual tumoral micro o microscópico (R0). La reconstrucción se llevó a cabo mediante técnica manual o engrapadora y en casos seleccionados se realizó colostomía de protección.

La presencia de metástasis hepáticas o en otros sitios, fueron evaluadas de manera preoperatoria mediante TAC abdominal con material de contraste, así como USG abdominal en ambos grupos como parte de los estudios necesarios de extensión y posteriormente durante el procedimiento quirúrgico, se evaluó la presencia o ausencia de metástasis hepáticas, implantes peritoneales, así como enfermedad locorregionalmente avanzada. El seguimiento postoperatorio de los pacientes que desarrollaron metástasis hepáticas, fue detectado mediante TAC abdominal y/o USG abdominal durante el seguimiento de los pacientes en los dos grupos incluidos en el presente estudio.

Después de la cirugía, todos los pacientes fueron clasificados de acuerdo al TNM (AJCC/UICC) en base al reporte histopatológico.

El análisis se realizó incluyendo factores como edad, sexo, medición de hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas, antecedentes patológicos de importancia como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, cardiopatías, etc, fueron incluidos los síntomas de presentación como sangrado, dolor, obstrucción, disminución del calibre de las heces y perforación, se valoró el sangrado transoperatorio, unidades de paquetes globulares transfundidos, complicaciones intraoperatorios y postoperatorias, tiempo quirúrgico, resecciones multiorgánicas y multiviscerales, tipo de anastomosis y colostomía de protección en casos seleccionados, factores relacionados con el tumor como invasión, localización, distancia del margen anal, grado de diferenciación, permeación linfática y vascular, numero de ganglios, ganglios positivos con o si

ruptura capsular, por otra parte se analizó en el presente estudio el antecedente de neoadyuvancia en cáncer de recto, quimiorradioterapia o radioterapia sola, así como adyuvancia incluyendo esquemas de quimioterapia, y duración de los mismos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 13 para el análisis, se realizaron pruebas estadísticas de frecuencia y descriptivas.

La comparación entre grupos de variables no paramétricas, fue realizada con el método chi cuadrada. Los factores de riesgo que afectaron la sobrevida fueron determinados con un análisis univariado utilizando la regresión logística. Los predictores significativos identificados en el análisis univariado, fueron valorados mediante un análisis multivariado utilizando el modelo de Cox. Las probabilidades de sobrevida global fueron calculadas utilizando el método de Kaplan-Meier. Los valores de p de doble cola <0.05 fueron considerados estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Cifras de plaquetas y variables clínico patológicas

Se incluyeron 56 pacientes en el presente estudio, de los cuales 20 (35.7%) con diagnóstico de cáncer de colon derecho, 1(1.8%) cáncer de colon izquierdo, 26 (46.4%) con cáncer de recto, 8 (14.3%) con cáncer de sigmoides y 1 (1.8%) cáncer colorrectal sincrónico (tabla 1). 34 (60.7%) correspondieron al sexo masculino y 22 (39.3%) pertenecientes al sexo femenino. La edad promedio fue de 55.8 ± 12.15 años con intervalo de 28 a 79. Referente a los antecedentes personales patológicos, 14 (25%) diabéticos, 9 (16.1%) con hipertensión arterial sistémica, 2 (3.6%) cardiopatas, 4 (7.1%) otros y 27 (48.2%) sin antecedentes patológicos. (tabla 2)

TABLA 1 LOCALIZACION

| | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje valido | Porcentaje acumulado |
|-----------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| colon derecho | 20 | 35.7 | 35.7 | 35.7 |
| colon izquierdo | 1 | 1.8 | 1.8 | 37.5 |
| sigmoides | 8 | 14.3 | 14.3 | 51.8 |
| recto | 26 | 46.4 | 46.4 | 98.2 |
| sincrónicos | 1 | 1.8 | 1.8 | 100.0 |
| Total | 56 | 100.0 | 100.0 | |

TABLA 2 ANTECEDENTES PATOLOGICOS

| | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje valido | Porcentaje acumulado |
|------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Diabetes | 14 | 25.0 | 25.0 | 25.0 |
| HAS | 9 | 16.1 | 16.1 | 41.1 |
| Cardiacos | 2 | 3.6 | 3.6 | 44.6 |
| Otros | 4 | 7.1 | 7.1 | 51.8 |
| sin antecedentes | 27 | 48.2 | 48.2 | 100.0 |
| Total | 56 | 100.0 | 100.0 | |

Los síntomas de presentación más frecuentemente encontrados fueron: sangrado en 37 (66.1%) pacientes, dolor en 11 (19.6%), obstrucción en 5 (8.9%), perforación 2 (3.6%), otros síntomas 1 (1.8%).

La cifra de plaquetas preoperatorias promedio fue de $416,410 \pm 152,980$ /dL (188,000-778,000), 24 (52.2%) pacientes presentaron plaquetas mayores a 350,000 d/L y 22 (47.8%) el conteo fue menor a 350,000 d/L. Los valores de hemoglobina promedio fueron de 11.66 ± 2.04 g/dL (7.10-16.50), hematocrito promedio 36.55 ± 5.85 % (23.6-50.4), leucocitos promedio $7,000 \pm 3,130$ (1,600-19,400).

Procedimiento quirúrgico y complicaciones

El sangrado transoperatorio promedio fue de $317.5 \text{ ml} \pm 281.82$ (20-1600), del total de los pacientes a 18 (32.1%) se les realizó hemicolectomía derecha, a 10 (17.9%) resección anterior, 16 (28.6%) resección anterior baja, 8 (14.3%) resecciones multiviscerales, y a 4 (7.1%) pacientes se les realizó procedimiento quirúrgico paliativo (colostomía o ileostomía) (Tabla 3)

TABLA 3 TIPO DE PROCEDIMIENTO QUIRURGICO

| | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje Valido | Porcentaje Acumulado |
|------------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| hemicolectomia derecha | 18 | 32.1 | 32.1 | 32.1 |
| resección anterior | 10 | 17.9 | 17.9 | 50.0 |
| RAB | 16 | 28.6 | 28.6 | 78.6 |
| Multivisceral | 8 | 14.3 | 14.3 | 92.9 |
| Paliativa | 4 | 7.1 | 7.1 | 100.0 |
| Total | 56 | 100.0 | 100.0 | |

En cuanto a la morbilidad quirúrgica, no se encontró ningún paciente con dehiscencia en la anastomosis, 17 (30.4%) presentaron infección en sitio de herida quirúrgica y 39 (69.6%) sin complicaciones. No hubo mortalidad perioperatoria.

Neoadyuvancia

22 (39.3%) pacientes con cáncer de recto recibieron neoadyuvancia con quimioradioterapia, 1 (1.8%) solo radioterapia, el resto de los pacientes incluidos 33 (58.9%) por localización (cáncer de colon) no recibieron neoadyuvancia. (tabla 4).

TABLA 4 NEOADYUVANCIA

| | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje Valido | Porcentaje Acumulado |
|-------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| quimio/radio | 22 | 39.3 | 39.3 | 39.3 |
| Radio | 1 | 1.8 | 1.8 | 41.1 |
| sin neoadyuvancia | 33 | 58.9 | 58.9 | 100.0 |
| Total | 56 | 100.0 | 100.0 | |

Diagnostico histológico

Todos los pacientes 56 (100%) el diagnostico histológico fue adenocarcinoma, 1 (1.8%) bien diferenciado o G1, 49 (87.5%) moderadamente diferenciado o G2 y 6 (10.7%) poco diferenciado o G3. En 7 (12.5%) se encontró invasión vascular, 15 (26.8%) invasión linfática, 10 (17.9%) invasión linfovascular, y 24 (42.9%) sin evidencia de invasión linfática y/o vascular (tabla 5 y 6)

TABLA 5 GRADO HISTOLOGICO

| | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje Valido | Porcentaje Acumulado |
|----------------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| bien diferenciado | 1 | 1.8 | 1.8 | 1.8 |
| moderadamente diferenciado | 49 | 87.5 | 87.5 | 89.3 |
| poco diferenciado | 6 | 10.7 | 10.7 | 100.0 |
| Total | 56 | 100.0 | 100.0 | |

TABLA 6 INVASION LINFOVASCULAR

| | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|----------------------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid invasión vascular | 7 | 12.5 | 12.5 | 12.5 |
| invación linfática | 15 | 26.8 | 26.8 | 39.3 |
| invación linfovascular | 10 | 17.9 | 17.9 | 57.1 |
| sin invación linfovascular | 24 | 42.9 | 42.9 | 100.0 |
| Total | 56 | 100.0 | 100.0 | |

Etapa (AJCC/UICC)

Todos los pacientes tenían confirmación histológica preoperatoria de adenocarcinoma, fueron etapificados de acuerdo al TNM (AJCC/UICC) ningún reporte de patología fue T1 o T2.

38 (67.9%) fueron T3 y 18 (32.1%) T4. El número de ganglios promedio fue de 23 ± 13.5 (0-76), fueron etapificados de la siguiente manera N0 (8 (14.3%), N1 19 (33.9%), N2 25 (44.6%), Nx 4 (7.1%).

En 46 (82.1%) pacientes no se encuentre evidencia de metástasis (M0), 10 pacientes que corresponde al 17.9% del total se encontró evidencia de enfermedad a distancia (M1).

De acuerdo a la etapificación se agruparon de la siguiente manera: Ninguna etapa 0 o I, IIA 6 pacientes (10.7%), IIB 2 pacientes (3.6%), ninguna etapa IIIA, IIIB 15 pacientes (26.8%), IIIC 23 pacientes que corresponden al 41.1% del total, y etapa IV 10 pacientes (17.9%) (tabla 7).

TABLA 7 ETAPA AJCC

| | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje Valido | Porcentaje Acumulado |
|-------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| IIA | 6 | 10.7 | 10.7 | 10.7 |
| IIB | 2 | 3.6 | 3.6 | 14.3 |
| IIIB | 15 | 26.8 | 26.8 | 41.1 |
| IIIC | 23 | 41.1 | 41.1 | 82.1 |
| IV | 10 | 17.9 | 17.9 | 100.0 |
| Total | 56 | 100.0 | 100.0 | |

Adyuvancia

5 pacientes (8.9%) no recibieron adyuvancia, 33 (58.9%) recibieron esquema con 5FU/Leu, 14 pacientes (25%) folfox, 1 (1.8%) folfiri y 3 (5.4%) otros esquemas de quimioterapia adyuvante. Ningún paciente de los 56 incluidos en este estudio recibió radioterapia adyuvante (tabla 8).

TABLA 8 ADYUVANCIA

| | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje Valido | Porcentaje Acumulado |
|-------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| sin quimioterapia | 5 | 8.9 | 8.9 | 8.9 |
| 5FU/Leu | 33 | 58.9 | 58.9 | 67.9 |
| Folfox | 14 | 25.0 | 25.0 | 92.9 |
| Folfiri | 1 | 1.8 | 1.8 | 94.6 |
| otro | 3 | 5.4 | 5.4 | 100.0 |
| Total | 56 | 100.0 | 100.0 | |

Recurrencia local y enfermedad a distancia.

42 pacientes (75%) no presentaron durante el seguimiento recurrencias locorregionales, 9 que corresponde al 16.1% presentaron recurrencia y 5 (8.9%) persistencia de la enfermedad.

Referente a la enfermedad a distancia, 30 (53.6%) no presentaron metástasis, 46.4% de los pacientes presentaron metástasis durante el seguimiento, de ellos, 19 (33.9%) a hígado, 1 (1.8%) a pulmón, 5 pacientes (8.9%) a peritoneo y 1 (1.8%) otros sitios (tabla 9 y 10).

TABLA 9 RECURRENCIA LOCORREGIONAL

| | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje Valido | Porcentaje Acumulado |
|---------------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| sin recurrencia | 42 | 75.0 | 75.0 | 75.0 |
| recurrencia locorregional | 9 | 16.1 | 16.1 | 91.1 |
| persistencia | 5 | 8.9 | 8.9 | 100.0 |
| Total | 56 | 100.0 | 100.0 | |

TABLA 10 METASTASIS

| | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje Valido | Porcentaje Acumulado |
|-----------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| sin recurrencia | 30 | 53.6 | 53.6 | 53.6 |
| hígado | 19 | 33.9 | 33.9 | 87.5 |
| pulmón | 1 | 1.8 | 1.8 | 89.3 |
| peritoneo | 5 | 8.9 | 8.9 | 98.2 |
| otros | 1 | 1.8 | 1.8 | 100.0 |
| Total | 56 | 100.0 | 100.0 | |

FACTORES PRONÓSTICOS

Análisis Univariado

El análisis se realizó incluyendo factores como edad, sexo, medición de hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas, antecedentes patológicos de importancia como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, cardiopatías, etc, fueron incluidos los síntomas de presentación como sangrado, dolor, obstrucción, disminución del calibre de las heces y perforación, se valoró el sangrado trasoperatorio (mayor y menor de 1000 mL), unidades de paquetes globulares transfundidos (más y menos de 3), complicaciones intraoperatorios y postoperatorias, tiempo quirúrgico, resecciones multiorgánicas y multiviscerales, tipo de anastomosis y colostomía de protección en casos seleccionados, factores relacionados con el tumor como invasión, localización, distancia del margen anal, grado de diferenciación, permeación linfática y vascular, número de ganglios, ganglios positivos con o sin ruptura capsular, por otra parte se analizó en el presente estudio el antecedente de neoadyuvancia en cáncer de recto, quimiorradioterapia o radioterapia sola, así como adyuvancia incluyendo esquemas de quimioterapia, y duración de los mismos.

| Variable | P |
|-----------------|-------|
| Neoadyuvancia | 0.116 |
| Sangrado | 0.787 |
| Complicaciones | 0.833 |
| Histología | 0.780 |
| Grado | 0.920 |
| invasión | 0.527 |
| Tumor (T) | 0.614 |
| Ganglios | 0.636 |
| Numero ganglios | 0.785 |
| Etapa | 0.308 |
| QT adyuvante | 0.107 |
| | |
| | |
| | |
| | |

Después de realizar el análisis Univariado mediante regresión lineal de Cox, se encontraron como factores pronósticos significativos para metástasis a distancia lo siguiente: localización ($p=0.05$), edad ($p=0.021$), tipo de cirugía ($p=0.039$), plaquetas mayores y menores de 350,000 ($p=0.001$).

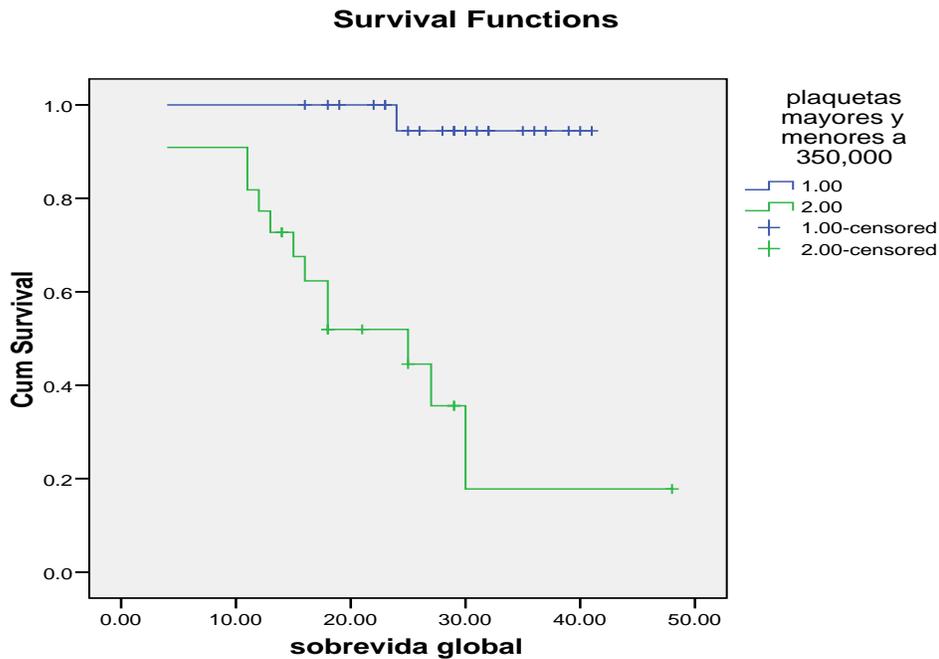
Análisis multivariado

Las variables significativas en el análisis univariado fueron consideradas en el multivariado. Las plaquetas mayores a 350,000 fueron el único valor significativo ($p=0.001$)

| | | B | SE | Wald | df | p= | Exp(B) |
|--------|--------------|-------|-------|--------|----|------|--------|
| Step 1 | plt350 | 3.342 | 1.090 | 9.400 | 1 | .002 | 28.274 |
| | Edad | .021 | .024 | .736 | 1 | .391 | 1.021 |
| | localización | -.410 | .294 | 1.945 | 1 | .163 | .663 |
| | cirugía | .256 | .192 | 1.765 | 1 | .184 | 1.291 |
| Step 2 | plt350 | 3.436 | 1.080 | 10.124 | 1 | .001 | 31.078 |
| | localización | -.378 | .294 | 1.646 | 1 | .200 | .685 |
| | cirugía | .205 | .181 | 1.275 | 1 | .259 | 1.227 |
| Step 3 | plt350 | 3.282 | 1.072 | 9.369 | 1 | .002 | 26.619 |
| | localización | -.137 | .205 | .448 | 1 | .503 | .872 |
| Step 4 | plt350 | 3.460 | 1.041 | 11.053 | 1 | .001 | 31.827 |

Sobrevida

Mediante un análisis de Kaplan-Meier se determinó que los pacientes con plaquetas menores a 350,000 tuvieron una sobrevida a 4 años de 95 por ciento con una sobrevida media de 40 meses (38-41), mientras que los pacientes con plaquetas mayores a 350,000 tuvieron una sobrevida a 4 años de 17 por ciento con una sobrevida media de 24 (16-31)



DISCUSIÓN

Entre el 16% y el 25% de los pacientes con cáncer colorrectal presentan metástasis hepáticas en el momento de establecer el diagnóstico (1). La frecuencia de metástasis hepáticas sincrónicas es del 15% al 30%, las metástasis metacrónicas se desarrollan en el mismo porcentaje de pacientes, usualmente se presentan dentro de los 3 primeros años de seguimiento postoperatorio (2-4). Recientes estudios han encontrado en el análisis univariado, factores predictivos significativos para recurrencia locorregional como: sexo femenino, etapa clínica y patología del T y N. Para metástasis a distancia: extensión circunferencial del tumor, movilidad del tumor durante el procedimiento quirúrgico, invasión linfovascular y perineural, así como resultado patológico del T y N (10). Otros estudios únicamente han reportado para el desarrollo de metástasis a distancia el estado patológico del T y N, como factores predictivos independientes (10). Sabemos también que la trombocitosis es un factor de mal pronóstico en diversos tipos de cáncer como en el cervicouterino(11-13), epitelial de ovario(14), broncogénico(15), carcinoma de esófago(16), así como en cáncer de páncreas(17), y recientemente en pacientes con cáncer de recto(18-19).

Se ha demostrado en estudios retrospectivos que los pacientes con cáncer de recto y trombocitosis preoperatoria y postoperatoria mayor a 350,00 plaquetas (n=13), tuvieron una supervivencia de 0 por ciento a 5 años, comparada con la supervivencia de 80% en pacientes con menos de 350,000 plaquetas. La

trombocitosis fue un factor de mal pronóstico para el desarrollo de recurrencia local y a distancia (19).

Hasta ahora, los estudios que se han realizado son retrospectivos, el nuestro es el primer estudio prospectivo que logra demostrar que la trombocitosis es un factor pronóstico significativo para sobrevida y enfermedad a distancia en pacientes con cáncer colorrectal sometidos a procedimiento quirúrgico con intento curativo.

Actualmente no contamos con evidencia que logre explicar cuáles son los mecanismos asociados de la trombocitosis como factor de mal pronóstico en pacientes oncológicos, En los pacientes con cáncer, especialmente en etapas avanzadas, la expresión de moléculas de adhesión plaquetaria y sus productos relacionados se encuentran incrementados (25).

Recientemente se demostró que las plaquetas son capaces de promover la capacidad de adhesión y migración de las células tumorales, ya que la selectina-P plaquetaria y el complejo plaquetario GP IIb-IIIa (α IIb β IIIa) juegan un rol importante en la adhesión a la matriz extracelular (26). Se ha demostrado la relación entre cáncer colorrectal avanzado y elevación del dímero D(31), en el presente estudio no se logró demostrar alguna relación entre la elevación de plaquetas con respecto a la etapa clínica de acuerdo al AJCC.

Nuestros resultados muestran que los pacientes con plaquetas menores a 350,000 tuvieron una sobrevida a 4 años de 95 por ciento con una sobrevida media de 40 meses (38-41), mientras que los pacientes con plaquetas mayores a 350,000 tuvieron una sobrevida a 4 años de 17 por ciento con una sobrevida media de 24 (16-31), mostrando en los pacientes con trombocitosis el desarrollo temprano de metástasis hepáticas.

Sin embargo, en los pacientes con etapas tempranas y con trombocitosis mayor a 350,000, el desarrollo de enfermedad a distancia es mayor, al igual que el impacto en la sobrevida que en aquellos sin trombocitosis, probablemente a pesar de la etapa temprana dichos pacientes, en el momento del diagnóstico la elevación de plaquetas refleja enfermedad micrometastásica oculta.

Nuestro estudio demostró mediante el análisis univariado como factores pronósticos significativos para metástasis a distancia lo siguiente: localización ($p=0.05$), edad ($p=0.021$), tipo de cirugía ($p=0.039$), plaquetas mayores y menores de 350,000 ($p=0.001$).

Las variables significativas en el análisis univariado fueron consideradas en el multivariado. Las plaquetas mayores a 350,000 fueron el único valor significativo ($p=0.001$).

Podemos determinar, gracias a estos resultados, que los pacientes con trombocitosis tienen riesgo de producir metástasis a distancia en mayor

proporción que los pacientes sin trombocitosis y que este grupo debe de recibir tratamiento adyuvante independientemente de la etapa. Este grupo de pacientes se podría beneficiar con el tratamiento de Bevacizumab o con la utilización de inhibidores plaquetarios como aspirina y/o heparinas de bajo peso molecular. Se requiere de otros estudios para lograr contestar estas preguntas.

CONCLUSIÓN

La trombocitosis en pacientes con cáncer colorrectal sometidos a procedimiento quirúrgico con intento curativo, es un factor pronostico significativo para sobrevida y enfermedad a distancia, la elevación del conteo plaquetario en dichos pacientes pudiera reflejar enfermedad micrometastásica oculta en el momento de la evaluación inicial.

Si logramos identificar dicha enfermedad oculta mediante la selección de pacientes con trombocitosis, la conducta en el manejo oncológico deberá ser diferente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bengtsson G, Carlson G, Hafstrom L, et al. Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *Am J Surg* 1981;141(5):586-9.
2. Bengmark S, Hafstrom L. The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. I- The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. *Cancer* 1969;23:198-202.
3. Baden H, Andersen B. Survival of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 1975;10:221-223.
4. Finlay IG, McArdle CS, Occult hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1986;73:732-735.
5. McCarter M, Fong Y. Metastases liver tumors. *Semin Surg Oncol* 2000;19:177-188.
6. Choti M, Sitzmann J, Tiburri M, et al. Trends in long term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002;235(6):759-766.
7. Abdalla E, Vauthey J, Ellis L, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;239(6):818-827.
8. Gunderson L, Sargent D, Tepper J, et al. Impact of T and N stage and treatment and survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2004;22:1785-1796.
9. Sauer R, Becker H, Hohenberg W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:1731-1740.
10. Prajnan D, Skibber J, Rodriguez M, et al. Clinical and pathologic predictors of locoregional recurrence, distant metastasis, and overall survival in patients treated with chemoradiation and mesorectal excision for rectal cancer. *Am J Clin Oncol*. 2006;29(3) 219-224.
11. Rodriguez GC, Clarke PD, Soper JT, Berchuck A, Synan I, Dodge RK. The negative prognostic implications of thrombocytosis in women with stage IB cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1994;83: 445-8.
12. Hernandez E, Donohue KA, Anderson LL, Heller PB, Stehman FB. The significance of thrombocytosis in patients with locally advanced cervical

carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2000;78:137–42.

13. Hernandez E, Lavine M, Dunton CJ, Gracely E, Parker J. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with cervical cancer. *Cancer* 1992;69:2975–7.

14. Zeimet AG, Marth C, Muller HE, Daxenbichler G, Dapunt O. Significance of thrombocytosis in patients with epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:549–54.

15. Costantini V, Zacharski LR, Moritz TE, Edwards RL. The platelet count in carcinoma of the lung and colon. *Thromb Haemost* 1990;64:501–5.

16. Shimada H, Oohira G, Okazumi S, et al. Trombocitosis associated with poor prognosis in patients with esophageal carcinoma. *J Am Coll Surg* 2004;198(5):737-741.

17. Brown K, Domin C, Aranha G, et al. Increased preoperative platelet count is associated with decreased survival after resection for adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg* 2005;189:278-282.

18. Monreal M, Fernández J, Piñol M, et al. Platelet count and survival in patients with colorectal cancer a preliminary study. *Thromb Haemost* 1998;79:916-918.

19. Cravioto A, Luna P, Gutiérrez M, et al. Trombocitosis como factor pronostico en cáncer de recto. 2005.

20. Kim YJ, Borsig L, Varki NM, et al. P-selectin deficiency attenuates tumor growth and metastasis. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95:9325-1330.

21. Dardik R, Kaufmann Y, Savion N, et al. Platelets mediate tumor cell adhesion to the subendothelium under flow conditions: involvement of platelet GP IIb-IIIa and tumor cell integrins. *Int J Cancer* 1997;70:201-207.

22. Lidor YJ, Xu FJ, Martínez MO, et al. Constitutive production of macrophage colony stimulating factor and interleukin-6 by human ovarian surface epithelial cells. *Exp Cell Res* 1993;207:332–9.

23. Kabir S, Daar GA. Serum levels of interleukin-1, interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha in patients with gastric carcinoma. *Cancer Lett* 1995;95:207–12.

24. Wu CW, Wang SR, Chao MF, et al. Serum interleukin-6 levels reflect disease status of gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1417–22.

25. Zhang PT, Pei YX, Piao BK, et al. Clinical observation on the adhesion molecule expression and functional study of platelets in cancer patients. *Chin J Tumor* 1998;20:207-209.
26. Yu Y, Zhou Y, Liu N, et al. Platelets promote the adhesion of human hematoma cells with a highly metastatic potential to extracellular matrix protein: involvement of platelets P-selectin and GP IIb-IIIa. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002;128:283-287
27. Takebayashi Y, Aklyama S, Yamada K, et al. Angiogenesis as an unfavorable prognostic factor in human colorectal carcinoma. *Cancer* 1996;78(2):226-231.
28. Werther K, Christensen IJ, Nielsen HJ. Prognostic impact of matched preoperative plasma and serum VEGF in patients with primary colorectal carcinoma. *Br J Cancer* 2002;86(3):417-423.
29. Cascinu S, Graziano F, Catalano V, et al. Differences of vascular endothelium growth factor (VEGF) expression between liver and abdominal metastases from colorectal cancer. Implications for the treatment with VEGF inhibitors. *Clin Exp Metastasis* 2000;(18):651-655.
30. Reinmuth N, Parikh AA, Ahmad SA, et al. Biology of angiogenesis in tumors of the gastrointestinal tract. *Microse Res Tech* 2003;60(2):199-207.
31. Edwards CM, Warren J, Armstrong L et al. D-dimer: a useful marker of disease stage in surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 1993; 80: 1404-1405.