

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**TROMBOCITOSIS COMO PREDICTOR DE METÁSTASIS EN PACIENTES CON
CÁNCER COLORRECTAL DEL IREN.**

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTOR:

JHONATAN YARLEQUE MEDINA

ASESOR:

DR. HUGO VALENCIA MARIÑAS

TRUJILLO – PERÚ

2018

Dr. JOSE CABALLERO ALVARADO

PRESIDENTE

Dr. MANUEL JARA AMARI

SECRETARIO

Dr. MIGUEL VERA QUIPUZCO

VOCAL

DEDICATORIA

A mis queridos padres Gregorio y María Mercedes, son ustedes los artífices de este logro.

A mis hermanos, Janina, Jasmin y Jhilson Jhonatan, por acompañarme en todo momento y confiar en mí.

A mis amados sobrinos Mary Alejandra, Jhon Gregory, Flavio Manuel y Keylor Jesús quienes con actos inocentes me dan grandes lecciones.

A mis tíos, Quireyna, Maryuri, Jhimmer, por acompañarme y por brindarme consejos y grandes ejemplos en todo momento.

A mi abuela fallecida, Maximina; en sus brazos nació el amor por la medicina y una promesa que con este logro puedo decir que he cumplido mi palabra.

A mis abuelos, ejemplos de perseverancia y valentía.

A los amores que elegí para compartir el resto de mi vida Ana Karina y Leonardo Mathías.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por haberme formado como la persona que soy actualmente, muchos de mis logros se los debo a ustedes y entre ellos se incluye este, me formaron con reglas y algunas libertades, y siempre me motivaron para alcanzar mis anhelos.

A mi hermano Jhilson Jhonatan, por el sacrificio de posponer sus anhelos para que yo pueda culminar uno de los míos.

A mis docentes de la escuela de medicina humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, por la formación académica y humanística que demanda esta carrera profesional.

RESUMEN

Objetivo: El objetivo de este estudio fue determinar si la trombocitosis es predictor de metástasis en pacientes con cáncer colorrectal.

Material y Métodos: Se llevó a cabo un estudio de tipo analítico, observacional, retrospectivo, de corte transversal. La población de estudio estuvo constituida por 181 pacientes con cáncer colorrectal según criterios de inclusión y exclusión establecidos distribuidos en dos grupos: con metástasis o sin ella, se calculó el odds ratio (OR) y la prueba Chi cuadrado.

Resultados: La proporción de trombocitosis en pacientes con cáncer colorrectal metastásico fue de 31%. La proporción de trombocitosis en pacientes con cáncer colorrectal no metastásico fue de 12%. La trombocitosis es predictor de metástasis en pacientes con cáncer colorrectal [OR 3.32 IC 95% (1.66 – 6.64) $p < 0.05$]. En el análisis multivariado se verifica la significancia del riesgo para las variables trombocitosis [OR 2.8 (1.7 – 4.3) IC 95% $p=0.036$], pobre grado de diferenciación histológica [OR 2.6 (1.3 – 3.5) IC 95% $p=0.039$], y tiempo de enfermedad mayor a 2 años [OR 2.4 (1.2 – 4.1) IC 95% $p=0.041$], como predictores de metástasis en cáncer colorrectal.

Conclusiones: La trombocitosis es predictor de metástasis en pacientes con cáncer colorrectal.

Palabras claves: *Trombocitosis, metástasis, cáncer colorrectal.*

ABSTRACT

Objective: The objective of this study was to determine if thrombocytosis is a predictor of metastasis in patients with colorectal cancer.

Material and Methods: An analytical, observational, retrospective, cross-sectional study was carried out. The study population consisted of 181 patients with colorectal cancer according to established inclusion and exclusion criteria divided into two groups: with or without metastasis, the odds ratio (OR) and chi square test were calculated.

Results: The proportion of thrombocytosis in patients with metastatic colorectal cancer was 31%. The proportion of thrombocytosis in patients with non-metastatic colorectal cancer was 12%. Thrombocytosis is a predictor of metastasis in patients with colorectal cancer [OR 3.32 IC 95% (1.66 – 6.64) $p < 0.05$]. In the multivariate analysis, the significance of the risk variables for thrombocytosis [OR 2.8 (1.7 – 4.3) IC 95% $p=0.036$], poor degree of histological differentiation [OR 2.6 (1.3 – 3.5) IC 95% $p=0.039$] and disease time greater than 2 years [OR 2.4 (1.2 – 4.1) IC 95% $p=0.041$], as predictors of colorectal cancer metastasis are verified.

Conclusions: Thrombocytosis is a predictor of metastasis in patients with colorectal cancer.

Keywords: *Thrombocytosis, metastasis, colorectal cancer.*

TABLA DE CONTENIDOS

CARATULA.....	1
PAGINA PRELIMINAR.....	2
PAGINA DE DEDICATORIA.....	3
PAGINA DE AGRADECIMIENTOS.....	4
RESUMEN	5
ABSTRACT.....	6
TABLA DE CONTENIDOS.....	7
INTRODUCCION.....	8
MATERIAL Y METODOS.....	15
RESULTADOS.....	25
DISCUSION.....	29
CONCLUSIONES.....	32
RECOMENDACIONES.....	33
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	34
ANEXOS.....	40

I. INTRODUCCION

El cáncer colorrectal considerado como la segunda causa de muerte que se relaciona con cáncer en los Estados Unidos y el tercero más frecuente sin discriminación de sexo (1). Se estimó que 600,920 estadounidenses morirían de cáncer en 2017, que correspondía a alrededor de 1.650 muertes por día, siendo las principales causas en hombres los cáncer de pulmón, colorrectal y próstata, y en mujeres los de pulmón, mama y colorrectal (2). Es sabido que el cáncer colorrectal es un padecimiento de adultos mayores, pero entre los años 2000 - 2013 las tasas de incidencia aumentaron en 22% para la población menor de 50 años y la tasa de mortalidad en 13% (1).

El cáncer colorrectal, en su mayoría son causados por el cambio de los estilos de vida y el envejecimiento, en menos proporción son debido a trastornos genéticos hereditarios. Los factores de riesgo incluyen la dieta, la obesidad, el tabaquismo, y la falta de suficiente actividad física (3,4).

La mayoría de los cáncer colorrectal tienen su origen en pólipos adenomatosos, menos del 1% de estos pólipos se malignizan (5), para ello atraviesan múltiples etapas que incluyen anomalías en genes y vías reguladoras moleculares, que involucran a p53, Wnt, genes de reparación del desemparejamiento del ADN y Ras los que conducen a la progresión de la enfermedad desde el adenoma benigno hasta el carcinoma y finalmente a la enfermedad metastásica (6).

Los carcinomas de colon pueden crecer como masas exofíticas (fungantes o ulcerativo) como los de colon proximal, o crecer como masas endofíticas y anulares como los de colon transverso y descendente, posteriormente a extensión transmural y comprometer estructuras adyacentes, los carcinomas rectales pueden extenderse a estructuras pélvicas pero no acceder directamente a la cavidad peritoneal, a diferencia de los carcinomas colónicos que pueden extenderse directamente a la superficie serosa y asociarse a perforación y carcinomatosis peritoneal para luego adherirse a estructuras adyacentes (7).

El cáncer colorrectal se disemina por vía hematógena, linfática y por contigüidad (8), siendo más frecuentes las metástasis a hígado entre 50% - 60% (9), pulmón aproximadamente 20% – 30% (10) y el 14% hacia glándulas suprarrenales (8).

Existen diferentes exámenes auxiliares que tienen valor predictivo de metástasis de cáncer colorrectal, por ejemplo el antígeno carcinoembrionario (CEA), CA19.9 (11), CA19.9, CA50, CA72.4, CA29.11, genes supresores (12), el ratio neutrófilos/linfocitos, el recuento de plaquetas (13).

Las plaquetas son células sanguíneas que provienen de la serie megacariocítica, y circula en un gran número ($1.5 - 4.0 \times 10^9/L$). Se encuentran involucradas en múltiples procesos fisiológicos y fisiopatológicos, incluyendo el progreso del cáncer, especialmente durante la metástasis (14). Existen estudios que reportan asociación de trombocitosis con metástasis cáncer de ovario, de mama (15), de pulmón, gastrointestinales entre ellos gástrico y colorrectal (16).

La trombocitosis se define como un aumento en el número de plaquetas mayor a $400 \times 10^9/L$ (16,17).

La fisiopatología que explica la trombocitosis en el cáncer aun no es clara, pero existen estudio que informan sobre el papel de las citocinas sobre todo la interleucina 6 (IL6), esta estimula a los hepatocitos para desencadenar la producción de trombopoyetina, en los carcinomas gastrointestinales los niveles de IL6 son mayores, sobre todo en los cáncer gástrico y colorrectal (18,19). La trombocitosis es también el resultado de la relación directa que tienen las plaquetas en la carcinogénesis, la integridad vascular del tumor y el transporte de moléculas bioactivas que facilitan activamente la progresión metastásica (20).

Existen estudios que niegan el valor predictor de la trombocitosis para el diagnóstico de metástasis de cáncer colorrectal, así como estudios que lo afirman, por lo que citamos los siguientes:

Nyasavajjala SM, et al (Inglaterra, 2010); se llevó a cabo un estudio con la finalidad de demostrar la relación entre trombocitosis y la presencia de metástasis y supervivencia en pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal, a través de un diseño prospectivo de cohortes en el que se incluyeron a 629 pacientes quienes fueron seguidos durante un periodo de 28 meses; encontrando que la frecuencia de trombocitosis en pacientes sin metástasis fue de 91.9% mientras que la frecuencia de trombocitosis en pacientes con metástasis fue de 8.1%; negando el valor de la trombocitosis como predictor de metástasis ($p > 0.05$) (21).

Kulik U, et al (Alemania, 2016); realizaron un estudio con el objetivo de documentar el valor pronóstico del perfil hematológico, entre ellos la hemoglobina y el recuento de plaquetas; asociados a la existencia de metástasis hepáticas y la supervivencia de cáncer colorrectal, por medio de un estudio retrospectivo donde se incluyeron 938 pacientes, concluyendo que la hemoglobina si está relacionado con el riesgo de metástasis y la supervivencia, en cambio el recuento de plaquetas elevado no está relacionado con el riesgo de metástasis y la supervivencia de cáncer colorrectal ($p < 0.05$) (22).

Sasaki K, et al (Japón, 2012); realizaron un estudio con el objetivo de reconocer la relación entre trombocitosis y metástasis en pacientes diagnosticados con cáncer de colorrectal, se llevó a cabo un estudio retrospectivo de casos y controles que incluyó 636 pacientes con dicho diagnóstico; definiendo como trombocitosis a los valores de recuento plaquetario superiores a 400 000 /mm³; observando que esta circunstancia analítica se identificó como factor pronóstico de metástasis en este grupo de pacientes de manera significativa (OR= 2.96, IC 95% 1.72-5.00; $p < 0.05$) (23).

Baranyai Z, et al (Hungría, 2013); desarrollaron un estudio con el objetivo de verificar la influencia de la trombocitosis en relación con la presencia de metástasis en pacientes con cáncer de colon; por medio de un estudio de casos y controles donde se incluyó a 336 pacientes con cáncer de colon sin metástasis y 118 pacientes con metástasis; observando que la trombocitosis constituye un factor pronostico relacionado con metástasis en este contexto patológico específico (OR = 3.1, $p = 0.017$); así mismo el promedio del recuento plaquetario fue significativamente

superior en el grupo de pacientes con metástasis respecto al grupo con metástasis ($p < 0.05$) (24).

Baranyai Z, et al (Hungría, 2014); llevaron a cabo un estudio con el objetivo de reconocer la asociación entre la trombocitosis y la presencia de metástasis en pacientes con cáncer colorrectal, por medio de un estudio retrospectivo en el que se incluyeron a 554 pacientes en quienes se realizó la valoración del recuento plaquetario en el momento del diagnóstico de la neoplasia; observando que el tener un recuento plaquetario de más de 400 000 / mm³; se asoció con la presencia de metástasis de cáncer colorrectal de manera significativa (OR = 1.7, $p = 0.035$); así mismo se observó que el promedio de recuento plaquetario fue significativamente superior en el grupo con metástasis ($p < 0.05$) (25).

Bonardi R, et al (Brasil, 2010); se realizó un estudio con la finalidad de documentar la asociación entre trombocitosis y la existencia de metástasis en pacientes con cáncer colorrectal, a través de un estudio de casos y controles retrospectivo en el que se incluyeron a 243 pacientes, de los cuales 41 presentaron metástasis; encontrando que la frecuencia de trombocitosis en pacientes sin metástasis fue de 9.4% mientras que la frecuencia de trombocitosis en pacientes con metástasis fue de 21.8%; reconociendo a la trombocitosis como un factor pronóstico para este desenlace patológico en particular ($p < 0.05$) (26).

El cáncer colorrectal, en la actualidad se ha convertido en problema de salud pública y además socioeconómica, es sabido que la morbimortalidad experimenta un incremento directamente proporcional con la edad, pero los últimos estudios reflejan

que ha experimentado incremento de su incidencia en la población más joven. Con el pasar de los años se han introducido nuevas tecnologías para su diagnóstico y tratamiento. Tomando en cuenta que su estadiaje es de gran importancia en el manejo terapéutico. Considerando la controversia en las investigaciones descritas respecto a la utilidad del recuento plaquetario como predictor de metástasis de cáncer colorrectal, se cree conveniente e importante afianzar dichos hallazgos, tomando en cuenta que el recuento de plaquetas es de uso amplio y de acceso fácil a la mayor parte de pacientes en nuestra realidad sanitaria.

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Es la trombocitosis predictor de metástasis en pacientes con cáncer colorrectal del IREN, 2007 - 2015?

1.2 OBJETIVOS:

Objetivo General:

- Determinar si la trombocitosis es predictor de metástasis en pacientes con cáncer colorrectal.

Objetivos Específicos:

- Determinar la proporción de trombocitosis en pacientes con cáncer colorrectal metastásico.
- Determinar la proporción de trombocitosis en pacientes con cáncer colorrectal no metastásico.
- Comparar la proporción de trombocitosis entre pacientes con cáncer colorrectal metastásico y no metastásico.
- Comparar el promedio de recuento plaquetario entre pacientes con cáncer colorrectal metastásico y no metastásico.

1.3 HIPÓTESIS:

Hipótesis Nula (H₀):

- La trombocitosis no es predictor de metástasis en pacientes con cáncer colorrectal.

Hipótesis Alternativa (H_a):

La trombocitosis es predictor de metástasis en pacientes con cáncer colorrectal.

II. MATERIAL Y METODOS:

2.1 POBLACION UNIVERSO:

El presente estudio tuvo como población universo a los 622 pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal atendidos en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2007 – 2015 (27).

a. Población de Estudio:

Es parte de la población universo que cumplieron con los siguientes criterios:

b. Criterios de Selección:

- **Criterios de inclusión:**

- Pacientes con cáncer colorrectal con examen tomográfico de tórax y/o abdominal con contraste orientados a investigar la presencia de metástasis.
- Pacientes con análisis hematológicos en la primera consulta.
- Pacientes en cualquier modalidad terapéutica de su neoplasia.

- **Criterios de exclusión:**

- Pacientes en los que coexista otra neoplasia.
- Pacientes con aplasia medular.
- Pacientes con tuberculosis pulmonar.
- Pacientes con cirrosis hepática.
- Pacientes con hiperesplenismo.

- Pacientes con purpura trombocitopénica autoinmune.
- Pacientes con trombocitosis esencial.
- Pacientes con historias clínicas en las que no se encuentre datos necesarios para precisar las variables en estudio.

2.2 Muestra:

Unidad de Análisis:

Fue cada paciente con diagnóstico de cáncer colorrectal que se atendieron en el IREN en el periodo 2007-2015 y que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión respectivos.

ii. Unidad de Muestreo:

Fue la historia clínica de cada uno de los pacientes.

iii. Tamaño muestral:

Para determinar el tamaño de muestra utilizamos la fórmula estadística para población finita (28):

$$n = \frac{NZ^2(p * q)}{e^2(N - 1) + Z^2(p * q)}$$

Donde:

n = Tamaño de muestra.

N = Tamaño de la población.

Z = Es el valor de la desviación normal, igual a 1.96 para un nivel de significación del 5%.

e = nivel de precisión absoluta.

p = proporción aproximada del fenómeno en estudio en la población de referencia
= 21.8%

q = proporción de la población de referencia que no presenta el fenómeno en estudio
= (1 - p)

Bonardi R, et al. En Brasil en el 2010 encontraron que la frecuencia de trombocitosis en pacientes con metástasis fue de 21,8% (26).

Reemplazando los valores, se obtiene:

$$n = 181.$$

2.3 Diseño del Estudio:

i. Tipo de Estudio:

Analítico, observacional, retrospectivo de corte transversal.

ii. Diseño de Estudio:

		G1	X1
P	NA		
		G2	X1

P: Población (pacientes con cáncer colorrectal).

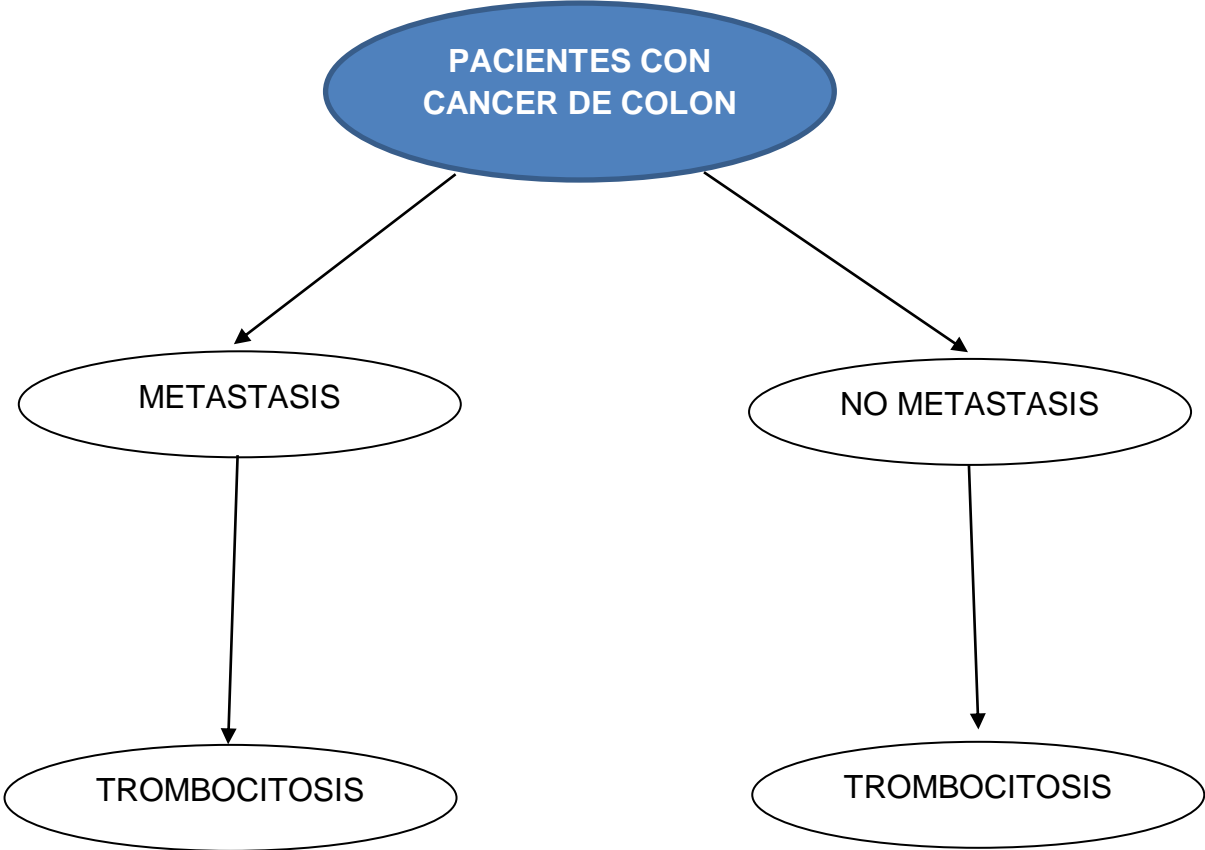
NA: No aleatorizado.

G1: Pacientes con metástasis.

G2: Pacientes sin metástasis.

X1: Trombocitosis.

ESQUEMA DEL DISEÑO



2.4 Variables y Escalas de Medición:

	TIPO	ESCALA	INDICADORES	INDICES
RESULTADO				
Metástasis	Cualitativa	Nominal	Tomografía abdominal con contraste Tomografía torácica con contraste	Si – No
EXPOSICION				
Trombocitosis	Cualitativa	Nominal	Recuento plaquetario	Si: >400 000 mm ³ No: ≤400 000 mm ³
CO VARIABLES				
Edad	Cuantitativa	Discreta	Historia clínica	Años
Sexo	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Masculino-Femenino
Procedencia	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Urbano – Rural
Hematocrito	Cuantitativa	Discreta	Historia clínica	Porcentaje
Grado Histológico	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Diferenciación
Recuento Neutrófilos	Cuantitativa	Discreta	Historia clínica	Células/mm ³
Recuento Linfocitos	Cuantitativa	Discreta	Historia clínica	Células/mm ³
Tiempo de Enfermedad	Cuantitativa	Discreta	Historia clínica	Años

2.5 Definiciones Operacionales:

Cáncer colorrectal: Muestras quirúrgicas colorrectal con presencia de adenocarcinoma o biopsias de los pacientes estudiados (29).

Metástasis de carcinoma colorrectal: Se considerará la evidencia de diseminación de la enfermedad primaria corroborada por medio del informe del estudio de imagen que corresponde: tomografía torácica y/o abdominal con contraste; esto se podrá verificar en la historia clínica correspondiente como el registro correspondiente al estadio IV de esta neoplasia (25).

Trombocitosis: Se tomará en cuenta el primer valor de recuento plaquetario registrado en el hemograma automatizado previo a la realización de la tomografía abdominal con contraste, tomando como punto de corte un valor superior a 400 000 por mm³ (16,17).

2.6 Procedimiento:

La técnica de recolección de información que se uso fue la de observación indirecta en base a fuentes secundarias, en este caso historias clínicas; consiste en la toma de datos previamente registrados (30).

El instrumento a utilizar fue una ficha de recolección de datos, la cual constó de cuatro secciones, la primera sección correspondió a los datos generales como número de historia clínica, edad, sexo y procedencia. La segunda sección correspondió a datos de la variable de exposición que se constituyó por el recuento

plaquetario y la presencia o ausencia de trombocitosis. La tercera sección correspondió a datos de la variable resultado constituida por resultados de tomografía abdominal con contraste, tomografía torácica con contraste, radiografía de torax, ecografía abdominal estos datos concluyeron en la presencia o ausencia de metástasis. La cuarta sección la conformaron datos correspondientes a las variables como el valor del hematocrito, grado histológico, recuento de linfocitos, recuento de neutrófilos, tiempo de enfermedad. (Ver Anexo 01)

Se solicitó la autorización del director del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas y del departamento de investigación, luego se acudió al archivo de estadística del IREN desde donde se solicitaron los números de historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal codificado por CIE 10, posteriormente se seleccionó a través de un intervalo de selección aleatorio la cantidad de historias clínicas necesarias para completar el tamaño muestral requerido; luego se procedió a acudir al archivo de historias clínicas para solicitar los expedientes en físico a fin de recaudar la información relacionada con las variables en estudio, se tomaron en cuenta las historias clínicas de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección hasta obtener el tamaño muestral que se requiere, se recogieron los datos de las historias clínicas que correspondieron a la presencia o ausencia de metástasis, además se obtuvieron los valores del recuento plaquetario y del resto de variables en estudio; los que fueron registrados en la ficha de recolección de datos. (Ver Anexo 01).

Se recogió la información de todas las fichas de recolección de datos con el objetivo de fabricar una base de datos y posteriormente proceder con el análisis estadístico respectivo.

2.7 Procesamiento y Análisis de la Información:

La información consignada en la base de datos elaborada con el registro de las hojas de recolección de datos, fue procesada con el paquete estadístico IBM SPSS V 24.0, posteriormente se presentaron en cuadros de entrada simple y doble, así como gráficos de relevancia.

Estadística Descriptiva:

Para las variables cualitativas se obtuvieron datos de distribución de frecuencias, y para las variables cuantitativas se hicieron cálculos de medidas de tendencia central y de dispersión.

Estadística Analítica:

Para las variables cualitativas se utilizó la prueba Chi cuadrado (χ^2), para las variables cuantitativas se usó el estadístico t de Student; las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse fue menor al 5% ($p < 0.05$).

Estadígrafo propio del estudio:

Dado que el estudio correspondió a un diseño transversal analítico, se obtendrá el Odds Ratio (OR) para trombocitosis en cuanto a su asociación con la presencia de metástasis en cáncer colorrectal por medio de análisis bivariado. Se aplicó el análisis multivariado para desarrollar regresión logística con la finalidad de construir un modelo para las variables en estudio y determinar el Odds Ratio crudo y el Odds Ratio ajustado correspondiente para verificar la influencia de las co variables. Se calculó el intervalo de confianza al 95% del estadígrafo correspondiente.

2.8 Aspectos Éticos :

La presente investigación contó con la autorización del comité de Investigación y Ética del IREN y de la Universidad Privada Antenor Orrego. Debido a que en este estudio se recogieron datos de las historias de los pacientes; se tomó en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15,22 y 23) (31). Y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA) (32).

III. RESULTADOS:

Dentro de la distribución de pacientes según variables intervinientes y su asociación con metástasis de cáncer colorrectal, se reconoce el valor significativo de las variables: recuento de plaquetas ($p=0.024$), edad ($p=0.019$), grado de diferenciación histológica del tumor ($p=0.024$) y tiempo de enfermedad promedio ($p=0.031$) (Tabla N° 01).

Se reporta que la proporción de trombocitosis en el grupo de pacientes con cáncer colorrectal fue de 31% mientras que en el grupo de pacientes sin metástasis de cáncer de colorrectal fue de 12% (Tabla N° 02).

Se reporta la distribución de pacientes con trombocitosis y metástasis de cáncer colorrectal, se obtiene que la trombocitosis tuvo un OR 3.32 IC 95% (1.66 – 6.64) $p < 0.05$ y Chi cuadrado = 5.4 (Tabla N° 03).

Se reporta el análisis multivariado donde se obtiene: que la trombocitosis [OR 2.8 (1.7 – 4.3) IC 95% $p=0.036$], el pobre grado de diferenciación histológica [OR 2.6 (1.3 – 3.5) IC 95% $p=0.039$], y el tiempo de enfermedad mayor a 2 años [OR 2.4 (1.2 – 4.1) IC 95% $p=0.041$], tienen relación con la aparición del desenlace metástasis en cáncer colorrectal (Tabla N° 04).

TABLA N° 01. DISTRIBUCION DE PACIENTES SEGÚN CARACTERÍSTICAS GENERALES Y PRESENCIA DE METASTASIS DE CANCER COLORRECTAL EN EL IREN EN EL PERIODO 2007-2015:

Características Generales	Metástasis		ORc IC 95%	Valor p
	Si (n=48)	No (n=133)		
Edad	62.2 ± 17.5	57.7 ±13.3	NA	0.019
Hematocrito	35.6 ± 8.4	37.2 ± 7.9	NA	0.068
Género				
- Masculino	28(57%)	78(60%)	0.98 [0.76 – 1.78]	0.074
- Femenino	20(43%)	55 (40%)		
Procedencia:				
- Urbano	44(98%)	128(94%)	0.42 [0.31 – 1.56]	0.078
- Rural	4(2%)	5(6%)		
Grado histológico				
- Buena diferenciación	10(21%)	64(48%)	2.56 [1.4 – 3.8]	0.024
- Moderada diferenciación	16(33%)	36(27%)		
- Pobre diferenciación	22(47%)	33(25%)		
Recuento de Plaquetas	424 670 ± 64568	368 768 ± 56 452	NA	0.024
Recuento de neutrófilos	8745 ± 1248	8246 ± 1349	NA	0.076
Recuento de linfocitos	1578 ± 469	1764 ± 504	NA	0.071
Tiempo de enfermedad	2.6 ± 1.5	1.4 ± 0.9	NA	0.031

* t student; Chi cuadrado. FUENTE: IREN–Archivo historias clínicas: 2007-2015.

TABLA Nº 02: PROPORCIÓN DE TROMBOCITOSIS EN PACIENTES CON METASTASIS DE CÁNCER COLORRECTAL EN EL IREN EN EL PERIODO 2007-2015:

Metástasis	Trombocitosis		Total
	Si	No	
Si	15 (31%)	33 (69%)	48 (100%)
No	16 (12%)	117 (88%)	133 (100%)

FUENTE: IREN–Archivo historias clínicas: 2007-2015.

GRÁFICO Nº 01: TROMBOCITOSIS COMO PREDICTOR DE METÁSTASIS EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL EN EL IREN EN EL PERIODO 2007-2015:

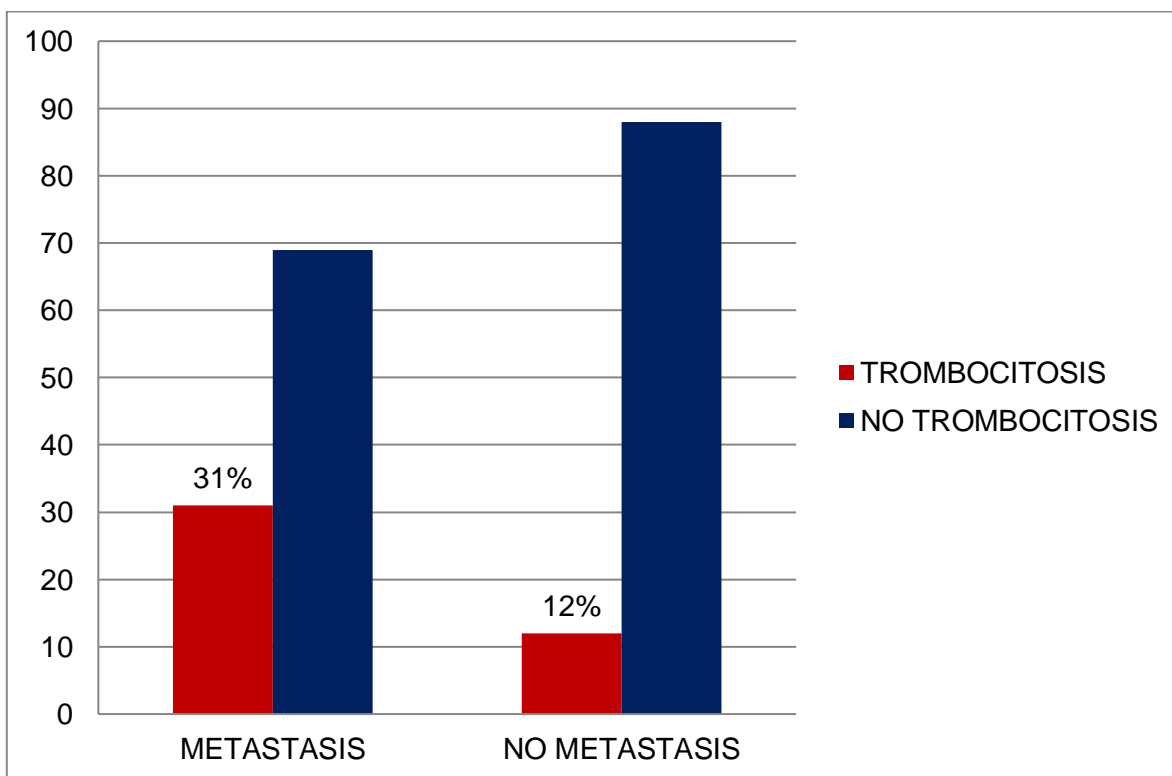


TABLA N° 03: TROMBOCITOSIS COMO PREDICTOR DE METÁSTASIS EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL EN EL IREN EN EL PERIODO 2007-2015:

Trombocitosis	Metástasis de Cáncer Colorrectal		Total
	Si	No	
Si	15 (31%)	16 (12%)	31
No	33 (69%)	117 (88%)	150
Total	48 (100%)	133 (100%)	181

FUENTE: IREN–Archivo historias clínicas: 2007-2015.

- Chi cuadrado: 5.4
- $p < 0.05$.
- Odds ratio: 3.32
- Intervalo de confianza al 95%: [1.66 – 6.64].

TABLA N° 04: ANÁLISIS MULTIVARIADO DE LOS PREDICTORES DE METÁSTASIS EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL EN EL IREN EN EL PERIODO 2007-2015:

Variable	B	Wald	ORa	Valor p	IC 95%
Trombocitosis	0.83	5.9	2.8	0.036	[1.7 – 4.3]
Grado de diferenciación pobre	0.78	5.6	2.6	0.039	[1.3 – 3.5]
Tiempo enfermedad > 2 años	0.76	4.8	2.4	0.041	[1.2 – 4.1]
Procedencia urbana	0.54	2.6	1.7	0.072	[0.7 – 2.4]
Sexo masculino	0.43	2.1	1.4	0.078	[0.6 – 2.2]

FUENTE: IREN–Archivo historias clínicas: 2007-2015.

IV. DISCUSION:

Existen estudios que reportan asociación de trombocitosis con metástasis de cáncer de ovario, de mama (15), de pulmón, gastrointestinales entre ellos gástrico y colorrectal (16). La trombocitosis se define como un aumento en el número de plaquetas mayor a $400 \times 10^9/L$ (16,17). La fisiopatología que explica la trombocitosis en el cáncer aun no es clara, pero existen estudio que informan sobre el papel de la interleucina 6 (IL6), esta estimula a los hepatocitos para desencadenar la producción de trombopoyetina, en los carcinomas gastrointestinales los niveles de IL6 son mayores, sobre todo en los cáncer gástrico y colorrectal (18,19). La trombocitosis es también el resultado de la relación directa que tienen las plaquetas en la carcinogénesis, la integridad vascular del tumor y el transporte de moléculas bioactivas que facilitan activamente la progresión metastásica (20).

En la Tabla N° 01 se compara las variables intervinientes para la asociación que entre trombocitosis y metástasis de cáncer colorrectal, en tal sentido se comparó género, procedencia, valor de hematocrito, promedio de neutrófilos y de linfocitos sin verificar diferencias significativas respecto a estas características entre los pacientes de uno u otro grupo de estudio; si se reconoce sin embargo diferencia respecto a las variables edad, grado de diferenciación histológica del tumor, tiempo de enfermedad y recuento de plaquetas; estos hallazgos son coincidentes con los descritos por Sasaki K, et al. En el 2012 (23) y Baranyai Z, et al. En el 2013 (24); quienes también registran diferencia respecto a las variables tiempo de enfermedad, grado de diferenciación histológica y recuento de plaquetas entre los pacientes oncológicos con o sin metástasis.

En la Tabla 02 realizamos la valoración de las frecuencias de trombocitosis en primer término en el grupo con metástasis de cáncer colorrectal, encontrando que de los 48 pacientes de este grupo, el 31% presentaron esta alteración hematológica. Además se verifica la frecuencia de trombocitosis en el grupo de pacientes sin metástasis de cáncer colorrectal, encontrando en este grupo que únicamente una frecuencia de 12% presentó el desorden hematológico en estudio. En cuanto a los trabajos previos observados se puede considerar al estudio de Nyasavajjala SM, et al en Inglaterra en el 2010 quienes demostraron la relación entre trombocitosis y la presencia de metástasis y supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal, en un diseño de cohortes en 629 pacientes encontrando que la frecuencia de trombocitosis en pacientes con metástasis fue 91.9% y en pacientes sin metástasis fue 8.1%; ($p < 0.05$) (21).

Dentro de los antecedentes encontrados tenemos el estudio de Bonardi R, et al en Brasil en el 2010 quienes documentaron la asociación entre trombocitosis y la existencia de metástasis en un estudio de casos y controles retrospectivo en 243 pacientes, encontrando que la frecuencia de trombocitosis en pacientes sin metástasis fue 9.4% y en pacientes con metástasis fue de 21.8% ($p < 0.05$) (26).

En la Tabla 03 se verifica la asociación de las variables trombocitosis y el desenlace correspondiente a metástasis en pacientes con cáncer colorrectal, con un odds ratio de 3.32; verificado a través de la prueba chi cuadrado para extrapolar esta conclusión a la población; siendo el valor alcanzado suficiente para poder afirmar que la misma tiene significancia estadística ($p < 0.05$) lo que permite asignar la condición de factor predictor para este desenlace adverso.

En la Tabla 04 se aprecia el análisis multivariado en el que se puede reconocer a través de la técnica de regresión logística la influencia de cada factor de riesgo en un contexto más sistemático e integrado y con un mejor control de sesgos y a través de este se corroboran los hallazgos observados en el análisis bivariado al reconocer también a las variables trombocitosis, grado de diferenciación histológica y tiempo de enfermedad, como predictores para la aparición de metástasis en este tipo de cáncer.

Reconocemos los hallazgos descritos por Sasaki K, et al. En Japón en el 2012 quienes reconocen la relación entre trombocitosis y metástasis en cáncer colorrectal, en un estudio retrospectivo de casos y controles en 636 pacientes observando que esta alteración se identificó como factor pronóstico de metástasis de manera significativa (OR= 2.96, IC 95% 1.72-5.00; $p < 0.05$) (23).

Describimos los hallazgos encontrados por Baranyai Z, et al En Hungría en el 2013 quienes verificaron la influencia de la trombocitosis en relación con la presencia de metástasis en un estudio de casos y controles donde en 336 pacientes con cáncer colorrectal observando que la trombocitosis constituye un factor pronóstico relacionado con metástasis de cáncer colorrectal (OR = 3.1, $p = 0.017$) (24).

Finalmente se verifican los hallazgos de Baranyai Z, et al. En Hungría en el 2014 quienes reconocieron la asociación entre la trombocitosis y la presencia de metástasis en el que se incluyeron a 554 pacientes observando que el tener un recuento plaquetario de más de 400 000 / mm³; se asoció con la presencia de metástasis de cáncer colorrectal de manera significativa (OR = 1.7, $p = 0.035$) (25).

V. CONCLUSIONES

1. El promedio de edad, recuento de plaquetas y tiempo de enfermedad mayor a 2 años resultaron significativamente mayor en el grupo de pacientes con metástasis de cáncer colorrectal.
2. Encontramos mayor proporción de trombocitos en pacientes con metástasis de cáncer colorrectal con respecto a los que no presentan metástasis
3. La trombocitosis es predictor de metástasis en pacientes con cáncer colorrectal.
4. En el análisis multivariado se verificó la significancia del riesgo para las variables trombocitosis, pobre grado de diferenciación histológica y tiempo de enfermedad mayor a 2 años como predictores de metástasis en cáncer colorrectal.

VI. RECOMENDACIONES

1. Las asociaciones observadas debieran ser tomadas en cuenta como base para desarrollar estrategias de intervención que permitan la identificación precoz y oportuna de metástasis en este tipo de pacientes oncológicos.
2. Nuevas investigaciones multicéntricas con mayor muestra poblacional prospectivos con la finalidad de obtener una mayor validez interna en su determinación y con el control de un mayor numero de variables intervinientes deberian ser llevadas a cabo, para extrapolar nuestros hallazgos al ámbito regional.
3. Es conveniente identificar otros desenlaces adversos asociados a la aparición de trombocitosis durante la historia natural de pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal; como por ejemplo la supervivencia, mortalidad intrahospitalaria e infecciones nosocomiales.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Burbano Luna D.F. et al. Epidemiología del cáncer colorrectal en menores de 50 años en el Hospital Juárez. *Endoscopia*. 2016; 28(4):160-165. (Acceso 08/12/2017). <https://core.ac.uk/download/pdf/81106588.pdf>
2. Siegel R L. et al. Colorectal Cancer Statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 66: 7-30. (Acceso 08/12/2017). <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21395/epdf>
3. Valle TD, Turrini RNT, Poveda VB. Intervening factors for the initiation of treatment of patients with stomach and colorectal cancer. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* 2017; 25: e2879. (Acceso 08/12/2017). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5465974/pdf/0104-1169-rlae-25-e2879.pdf>
4. Young JC. Tumores en Costa Rica: Énfasis en Cáncer Colorrectal. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*. 2013; 7(1): 20-32. (Acceso 08/12/2017). <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica/article/view/9999/9405>
5. Montenegro, Brenes. Revisión Bibliográfica De Cáncer De Colon. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXX*. 2013;(605): 103-108. (Acceso 09/12/2017). <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2013/rmc131s.pdf>

6. Vaiopoulos A.G. et al. Epigenetic modifications in colorectal cancer: Molecular insights and therapeutic challenges. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014; 1842(7):971–980. (Acceso 09/12/2017).
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443914000453?via%3Dihub>
7. Calva M, Acevedo MT. Revisión y actualización general en cáncer colorrectal. *Anales de Radiología México*. 2009; 1:99-115. (Acceso 11/12/2017).
<http://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2009/arm091i.pdf>
8. Fornell R, Junquera P. Metástasis atípicas del cáncer colorrectal: lo infrecuente de lo frecuente. *SERAM*. 2012, 31: 1-31. (Acceso 11/12/2017).
<http://dx.doi.org/10.1594/seram2012/S-0717>
9. Navarro F, Navarro P. et. al. Recurrencia de la cirugía de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal y repetición de la resección. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015. 107(12): 732-739. (Acceso 12/12/2017).
http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v107n12/es_original2.pdf.
10. Jiménez E, Arrieta O. et. al. Metástasis a pulmón: manejo individualizado. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2016; 15(6): 350-357. (Acceso 12/12/2017).
<http://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-metastasis-pulmon-manejo-individualizado-S1665920116301134>
11. Bolocan A, Ion D, et. al. Prognostic and Predictive Factors in Colorectal Cancer. *Chirurgia*. 2012; 107(5): 555-563. (Acceso 12/12/2017).
<http://revistachirurgia.ro/pdfs/2012-5-555.pdf>

12. Binefa G, Rodriguez F, et. al. Colorectal cancer: From prevention to personalized medicine. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(22): 6786-6808. (Acceso 16/12/2017). <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i22/6786.htm>
13. Lu C, Gao P, et. al. Prognostic evaluation of platelet to lymphocyte ratio in patients with colorectal cancer. *Oncotarget.* 2017; 8(49): 86287-86295. (Acceso 16/12/2017). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5689685/pdf/oncotarget-08-86287.pdf>
14. Li N. Platelets in cancer metastasis: to help the “villain” to do evil. *International Journal of Cancer* 2016; 138(9): 2078-2087. (Acceso 16/12/2017). <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.29847/epdf>
15. Rajkumar A, Szallasi A. Paraneoplastic Thrombocytosis in Breast Cancer. *Anticancer Research.* 2013; 33: 4545-4546. (Acceso 21/12/2017). <http://ar.iiarjournals.org/content/33/10/4545.long>
16. Bailey S, Ukoumunne OC. et. al. Clinical relevance of thrombocytosis in primary care: a prospective cohort study of cancer incidence using English electronic medical records and cancer registry data. *British Journal of General Practice,* 2017; 405-413. (Acceso 21/12/2017). <http://bjgp.org/content/bjgp/67/659/e405.full.pdf>
17. Stravodimou A, Voutsadakis IA Pretreatment thrombocytosis as a prognostic factor in metastatic breast cancer. *Int J Breast Cancer* 2013:289563. (Acceso 21/12/2017). <https://www.hindawi.com/journals/ijbc/2013/289563/>

18. Voutsadakis IO. Thrombocytosis as a prognostic marker in gastrointestinal cancers. *World J Gastrointest Oncol* 2014; 6(2):34-40. (Acceso 27/12/2017).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3926972/pdf/WJGO-6-34.pdf>
19. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Kubota K. Combination of platelet count and neutrophil to lymphocyte ratio is a useful predictor of postoperative survival in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 2013; 109(2):401–407. (Acceso 27/12/2017). <https://www.nature.com/articles/bjc2013350.pdf>
20. Yun ZY, Zhang X. et. al. Lower mean platelet volume predicts poor prognosis in renal cell carcinoma. *Scientific Reports*. 2017; 7:1-7. (Acceso 27/12/2017).
<https://www.nature.com/articles/s41598-017-07168-x.pdf>
21. Nyasavajjala SM, Runau, F. et al. Is there a role for pre-operative thrombocytosis in the management of colorectal cancer? *International Journal of Surgery*. 2010; 8: 436-438. (Acceso 27/01/2018). [http://www.journal-surgery.net/article/S1743-9191\(10\)00084-1/pdf](http://www.journal-surgery.net/article/S1743-9191(10)00084-1/pdf)
22. Kulik U, Schrem H, et. al. Prognostic relevance of hematological profile before resection for colorectal liver metastases. *Journal of Surgical Research*. 2016; 206: 498-506. (Acceso 27/01/2018).
[http://www.journalofsurgicalresearch.com/article/S0022-4804\(16\)30272-4/pdf](http://www.journalofsurgicalresearch.com/article/S0022-4804(16)30272-4/pdf)
23. Sasaki K, Kawai K, Tsuno N. Impact of preoperative thrombocytosis on the survival of patients with primary colorectal cancer. *World J Surg*. 2012; 36(1):192-200. (Acceso 04/01/2018).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22045447>

24. Baranyai Z, J6sa V, Krzystanek M. Evaluation of thrombocytosis as predictive factor in colorectal cancer. *Magy Seb.* 2013; 66(6): 331-7. (Acceso 04/01/2018).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24333978>
25. Baranyai Z, Krzystanek M, J6sa V. The comparison of thrombocytosis and platelet-lymphocyte ratio as potential prognostic markers in colorectal cancer. *Thromb Haemost.* 2014; 111(3): 483-90. (Acceso 04/01/2018).
<https://www.researchgate.net/publication/258958562>
26. Bonardi R, et. al. Trombocitose como Fator Progn6stico no C6ncer Colorretal. *Rev bras Coloproct,* 2010;30(2): 128-133 (Acceso 05/01/2018).
<http://www.scielo.br/pdf/rbc/v30n2/v30n2a02.pdf>
27. Burga A, Yache E, Morales M. Informe del Registro Hospitalario de C6ncer 2007 - 2015. Instituto de Enfermedades Neopl6sicas – Norte. 2016. (Acceso 05/03/2018).
<http://www.irennorte.gob.pe/pdf/epidemiologia/informe-RHC-2007-2015.pdf>
28. Aguilar S. F6rmulas para el c6lculo de la muestra en investigaciones de salud. *Redalyc.* 2015; 11(1-2): 333 – 338. (Acceso 05/03/2018).
<http://www.redalyc.org/pdf/487/48711206.pdf>
29. Horna A, Valencia H. Valor del ACE, como predictor de met6stasis peritoneal en c6ncer colorrectal del IREN. Trujillo – Per6 2009 – 2013. Tesis para optar el T6tulo de M6dico Cirujano. 2014. (Acceso 20/12/2017).
http://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/upaorep/518/1/HORNA_%C3%81NGEL_ ACE_ MET%C3%81STASIS_C%C3%81NCER_COLORRECTAL.pdf

30. Pulido M. Ceremonial y protocolo: métodos y técnicas de investigación científica. Universidad de Cádiz, España. 2015; 31(1):1137-1156. (Acceso 05/03/2018). <http://www.redalyc.org/pdf/310/31043005061.pdf>
31. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983, la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, octubre 1989, 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013. (Acceso 05/01/2018). <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/fd-evaluacion/fd-evaluacion-etica-investigacion/Declaracion-Helsinki-2013-Esp.pdf>
32. Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú: 20 de julio de 1997. (Acceso 05/01/2018). <http://www.minsa.gob.pe/renhice/documentos/normativa/Ley%2026842-1997%20-%20Ley%20General%20de%20Salud%20Concordada.pdf>

ANEXO

ANEXO Nº 01

**Trombocitosis como predictor de metástasis en pacientes con cáncer
colorrectal del IREN.**

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha: _____ N°: _____

I. DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica: _____.

1.2. Edad: _____ años.

1.3 Sexo: Masculino (___) Femenino (___).

1.4. Procedencia: Urbano (___) Rural (___)

II. VARIABLE INDEPENDIENTE:

Recuento plaquetario: _____

Trombocitosis: Si (___) No (___)

III. VARIABLE DEPENDIENTE:

Tomografía abdominal con contraste: _____

Tomografía torácica con contraste: _____

Radiografía de tórax: _____

Ecografía abdominal: _____

Metástasis: Si () No ()

IV. CO VARIABLES:

Hematocrito: _____

Grado Histológico: _____

Recuento Linfocitos: _____

Recuento Neutrófilos: _____

Tiempo de Enfermedad: _____