

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



**“UTILIDAD DEL ÍNDICE DE INMUNIDAD-INFLAMACIÓN SISTÉMICA
PREOPERATORIO COMO PREDICTOR DE METÁSTASIS POST RESECCIÓN
QUIRÚRGICA POR CÁNCER DE COLON”**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORA: KATHERINE JOYCE JIMÉNEZ RODRÍGUEZ

ASESOR: DR. JUAN ALBERTO DIAZ PLASENCIA

TRUJILLO - PERÚ

2019

DR. RAFAEL GUZMAN GAVIDIA
Presidente

DR. EDGAR YAN QUIROZ
Secretario

DR. JULIO GARCÍA CABRERA
Vocal

ÍNDICE

CONTENIDO	Pág.
RESUMEN.....	6
ABSTRACT.....	7
INTRODUCCIÓN.....	8
MATERIAL Y MÉTODO.....	14
RESULTADOS.....	20
DISCUSIÓN.....	25
CONCLUSIONES.....	30
RECOMENDACIONES.....	31
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32
ANEXOS.....	37

DEDICATORIA

A Dios y a mi madre, que sin el apoyo y amor de ellos no podría haber logrado llegar a este momento; este y todos mis logros son nuestros, siempre estaré infinitamente agradecida.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios, por acompañarme en todo momento, por guiarme y darme personas maravillosas en mi vida. A mi madre María Elena Rodríguez Sánchez y a mi hermana mayor Johana del Pilar Jiménez Rodríguez, que me han apoyado durante toda la carrera, guiándome y dándome aliento para continuar.

Un agradecimiento especial a mi asesor el Dr. Juan Alberto Díaz Plasencia, por su tiempo y conocimientos aportados a la elaboración del presente estudio, cuyo apoyo fue fundamental para culminarlo.

Agradecer también al Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas por haberme facilitado toda la información necesaria, siempre con amabilidad y disponibilidad de todo su personal médico y administrativo.

A la Universidad Privada Antenor Orrego que me permitió tener una formación tanto profesional como personal durante todos estos años, y a todos mis docentes que recordaré siempre por sus enseñanzas y conocimientos brindados.

Finalmente quiero agradecer a mis amigos que me apoyaron durante estos años, siempre los recordaré con gratitud.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar al índice de inmunidad-inflamación sistémica (IIS) preoperatorio como predictor de metástasis en pacientes con cáncer de colon y determinar factores de riesgo posoperatorios de cáncer de colon metastásico.

Material y métodos: Este estudio analítico de pruebas diagnósticas y de casos y controles anidado en una cohorte incluyó a 93 pacientes posoperados (46 casos y 47 controles) aleatoriamente, de cáncer de colon entre los años 2014 al 2018. Se realizó análisis bivariado mediante la prueba de t de Student y X^2 considerándose un valor $p < 0.05$. En la evaluación de los factores de riesgo se usó OR e IC al 95%. El IIS fue calculado mediante la curva de ROC hallando su punto de corte óptimo, así como la sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

Resultados: El IIS preoperatorio fue superior en quienes presentaron metástasis de cáncer de colon (1070.8 vs 645.8, $p < 0.001$). El análisis de la curva ROC determinó que el mejor punto de corte del IIS preoperatorio fue de 528.5. El IIS presentó una sensibilidad de 84.8%, especificidad de 63.8%, valor predictivo positivo de 69.6% y negativo de 81.1% en el diagnóstico de cáncer de colon. Los pacientes con un valor mayor de IIS al punto de corte de cáncer de colon tuvieron mayor riesgo de metástasis (OR: 9.83, $p < 0.001$). En cuanto a las variables intervinientes, existió una mayor proporción de hombres con metástasis (OR:2.5, $p = 0.049$), y la localización más frecuente fue el colon izquierdo (OR: 3.11, $p = 0.009$). Finalmente, el análisis multivariado muestra como único factor independiente al IIS con OR:9.51 e IC al 95%:3.19 - 25.14.

Conclusiones: Un índice de inmunidad-inflamación sistémica (IIS) preoperatorio es un predictor de metástasis además de ser un factor de riesgo posoperatorio de cáncer de colon. El IIS preoperatorio junto con la localización izquierda del cáncer y el sexo masculino constituyen factores de riesgo posoperatorios para cáncer de colon metastásico.

Palabras clave: *índice de inmunidad-inflamación sistémica; metástasis; cáncer de colon*

ABSTRACT

Objective: To evaluate the preoperative systemic immunity-inflammation index (IIS) as a predictor of metastasis in patients with colon cancer and to determine postoperative risk factors for metastatic colon cancer.

Material and methods: This analytical study of diagnostic and case-control tests nested in a cohort included 93 post-operative patients (46 cases and 47 controls) randomized selected from colon cancer between 2014 and 2018. Bivariate analysis was performed using the t test and chi-square considering a p value <0.05. In the evaluation of the risk factors, OR and 95% CI were used. The IIS was calculated using the ROC curve finding its optimal cut-off point, as well as the sensitivity, specificity and predictive values.

Results: The preoperative IIS was higher in those who had colon cancer metastases (1070.8 vs 645.8, p <0.001). The analysis of the ROC curve determined that the best cut-off point of the preoperative IIS was 528.5. The IIS presented a sensitivity of 84.8%, specificity of 63.8%, positive predictive value of 69.6% and negative of 81.1% in the diagnosis of colon cancer. Patients with a higher IIS value at the colon cancer cut-off point had a higher risk of metastasis (OR: 9.83, p <0.001). Regarding the intervening variables, there was a higher proportion of men with metastases (OR: 2.5, p = 0.049), and the most frequent location was the left colon (OR: 3.11, p = 0.009). Finally, the multivariate analysis shows as the only independent factor the IIS with OR: 9.51 and 95% CI: 3.19 - 25.14.

Conclusions: A preoperative systemic immunity-inflammation index (IIS) is a predictor of metastasis as well as being a postoperative risk factor for colon cancer. The preoperative IIS together with the left location of the cancer and the male sex are postoperative risk factors for metastatic colon cancer.

Keywords: *systemic immunity-inflammation index; metastasis; colon cancer*

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de colon (CC) tiene el segundo lugar de cáncer más frecuente en mujeres y es el tercero en hombres en todo el mundo¹; así mismo acarrea una significativa morbimortalidad mundial por cáncer, siendo la cuarta causa más común de mortalidad por cáncer a nivel mundial². En nuestro país, según el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, es el octavo tipo de cáncer más diagnosticado³, en donde el 85 a 90% de casos son diagnosticados después de los 55 años, aunque puede perjudicar a todos los grupos etarios^{4,5} y actualmente se ha reportado que existe una disminución en la tendencia de la incidencia de los casos de CC en adultos jóvenes peruanos en los últimos 10 años⁶.

Para su desarrollo existen diversos factores, de entre ellos el más relacionado es el estilo de vida, dado que se ha registrado mayor proporción de cáncer sobre personas que no llevan vida saludable como quienes presentan obesidad, sedentarismo y una dieta rica en carnes y grasas con deficiente fibra^{7,8}, así mismo el alcohol⁹, tabaco¹⁰, y procesos que conllevan inflamación intestinal como la enfermedad de Cröhn, también ha demostrado aumentar el riesgo de cáncer colon y de recto, aunque no en el mismo grado que la colitis ulcerosa¹¹, y esto es debido a una remodelación celular gracias a los mecanismos pro inflamatorios que suceden en el microambiente intestinal, y a los mecanismos de defensa de la persona que aumentan las señales moleculares y generan inflamación-inmunidad continuamente, mecanismo básico para la progresión y desarrollo del cáncer^{12, 13}.

El tratamiento del CC depende de varios factores, tales como la salud del paciente, el tamaño del tumor y su ubicación¹⁴, siendo la cirugía la opción más común, así mismo, el tipo de cirugía a su vez, dependerá de factores como la ubicación del cáncer o la existencia y alcance de la metástasis^{7,15}. En pacientes con enfermedad localizada, la resección quirúrgica amplia más quimioterapia adyuvante da como resultado una tasa de supervivencia sin enfermedad a 5 años mayor al 70%¹⁶. Sin embargo, la recurrencia del tumor después de la resección, tanto local como distante, sucede aproximadamente en el 40% de los pacientes con CC primario, dentro de los 5

primeros años¹⁷, estimándose que más del 80% de las recurrencias ocurren dentro de los primeros 3 años¹⁸.

La recurrencia no es el único problema, la metástasis se presenta en muchos de los pacientes, su diseminación se realiza por diferentes vías (hemáticas, linfática, contigüidad)¹⁹ y el tumor de colon metastásico se aloja con mayor frecuencia en hígado (50-60%), seguido del pulmón (20-30%), y el 14% llega hacia glándulas suprarrenales²⁰, órganos vitales de gran importancia, por lo que estos pacientes suelen desarrollar complicaciones hepáticas y pulmonares en mayor frecuencia, lo que disminuye sus años de vida.

La metástasis del cáncer depende de múltiples interacciones favorables entre las células cancerosas por sobre los mecanismos homeostáticos del huésped²¹. Para mejorar el pronóstico de metástasis, es esencial revelar los factores modificantes del microambiente que permiten la colonización metastásica o la promoción del crecimiento metastásico, en este punto la inflamación es un factor clave en la progresión del tumor ya que se ha informado que el cambio microambiental debido a la inflamación contribuye a la metástasis^{22, 23}; por lo tanto desde hace algunos años, se han probado marcadores inflamatorios como predictores de metástasis en pacientes con CC.

Dentro de estos, los más simples han mostrado ser de gran utilidad, entre ellos se puede citar marcadores tumorales como el antígeno carcinoembrionario, CA19.9, entre otros²⁴. Así mismo, se reconoce que los índices inflamatorios se asociaron a desarrollo tumoral desfavorable y una disminución en la supervivencia del paciente afectado, estas de las cuales, combinaciones como neutrófilos / linfocitos²⁵, plaquetas / linfocitos²⁴ y relación de linfocitos / monocitos²⁶, resultaron ser correlativos con mala evolución, metástasis, entre otros²⁷.

Hace cuatro años, desarrollan un índice novedoso, definido como el índice de inmunidad- inflamación sistémica (IIS), basado en los recuentos de linfocitos, neutrófilos y plaquetas, implicados en procesos onco-inflamatorios²⁸. Los linfocitos juegan un papel importante en la inmunidad antitumoral del huésped debido a que

inducen muerte celular e inhiben proliferación y migración de células tumorales. De manera que, el recuento absoluto de linfocitos refleja el grado de respuesta del sistema inmune del paciente^{26,29}. Los neutrófilos son indicadores agudos y crónicos, que inhiben el sistema inmunológico promoviendo un desarrollo tumoral, progresión y metástasis mediante la restricción de la actividad citolítica de las células inmunes y la secreción de citoquinas y quimiocinas, como la matriz metaloproteinasa-9 y el factor de crecimiento endotelial vascular; además de, promover adhesión en órganos distantes a través de factores de crecimiento circulantes. Y en el caso de las plaquetas, se ha demostrado que favorecen a la protección de las células tumorales circulantes y promueven su extravasación a sitios metastásicos, mejorando su migración transendotelial y metástasis mediante la liberación de nucleótidos de adenina y apertura de la barrera endotelial. Por todo lo mencionado anteriormente, podemos concluir que reflejan de forma más certera el desequilibrio de la inmunidad / inflamación en padecimientos oncológicos^{29,30,31}.

Yang R. et al, en el año 2018, realizan un metaanálisis para determinar la utilidad del IIS en el pronóstico de distintos tipos de cáncer, entre ellos el de colon, tomando en cuenta a la supervivencia, metástasis o recurrencia como resultado a evaluar, entre los resultados más resaltantes muestran que el IIS elevado aumenta en 1.57 veces el riesgo de mal pronóstico en los pacientes sometidos a intervención quirúrgica curativa por cáncer de colon, sin embargo, se requerirían de más estudios al respecto³².

Xie Q. et al, llevan a cabo un estudio de cohorte prospectivo, en el año 2018, con el objetivo de analizar el IIS en pacientes con metástasis de cáncer de colon, luego de un seguimiento de 26 meses, el IIS alto (>649.45) se asocia significativamente con una supervivencia global deficiente (P = 0,009, OR: 1.462), y mayor riesgo de metástasis (OR: 1.548; p=0.008), por lo que se propone como un método predictor útil en la determinación de la metástasis en el paciente con cáncer de colon³³.

Chen J. et al, en el año 2017, ejecutan un estudio retrospectivo en donde analizan a 1383 casos de pacientes con cáncer de colon sometidos a cirugía radical, en donde evaluaron la utilidad del IIS como predictor de metástasis, mortalidad o recurrencia,

encontrando que el mejor punto de corte fue de 340, con área bajo la curva de 0.707, sensibilidad del 85.7% y especificidad del 52.4%, concluyendo que dicho índice es de utilidad en el pronóstico de los pacientes afectados por cáncer de colon³⁴.

Por lo comentado líneas arriba se puede decir que el cáncer de colon representa una de las enfermedades de mayor mortalidad a nivel mundial, y por lo cual los profesionales especialistas determinan la cirugía potencialmente curativa en ciertos casos; sin embargo, un considerable porcentaje presenta recidivas y peor aún, metástasis luego de realizada la resección quirúrgica, lo cual ha motivado se investiguen marcadores que ayuden a identificar a estos pacientes, y recientemente el índice de inmuno-inflamación sistémica muestra ser una variable de gran ayuda en este propósito. La finalidad es probar este índice sobre los pacientes con cáncer de colon, cuyos resultados servirán de base para la toma de decisiones y ayudar a seleccionar los pacientes con potencial riesgo de metástasis antes de la cirugía y proponerles una mejor terapia y seguimiento.

1.1 Enunciado del problema

- ¿Es el índice de inmunidad-inflamación sistémica preoperatorio un predictor de metástasis post resección quirúrgica por cáncer de colon?
- ¿Cuáles son factores de riesgo posoperatorios de cáncer de colon metastásico?

1.2 Objetivos

Objetivo general

- Evaluar el valor del índice de inmunidad-inflamación sistémica preoperatorio en la predicción de metástasis post resección quirúrgica por cáncer de colon y factores de riesgo posoperatorio de cáncer de colon metastásico.

Objetivos específicos

- Determinar la sensibilidad y especificidad del índice de inmunidad-inflamación sistémica preoperatorio para predecir metástasis post resección quirúrgica por cáncer de colon.
- Determinar el valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del índice de inmunidad-inflamación sistémica preoperatorio para predecir metástasis post resección quirúrgica por cáncer de colon.
- Determinar la exactitud diagnóstica del índice de inmunidad-inflamación sistémica preoperatorio para predecir metástasis post resección quirúrgica por cáncer de colon.
- Establecer si sexo, IMC, IIS, obstrucción intestinal, transfusión, comorbilidades, Diabetes Mellitus tipo 2, hipertensión arterial y localización del tumor son factores de riesgo posoperatorios de cáncer de colon metastásico.

1.3 Hipótesis

H1:

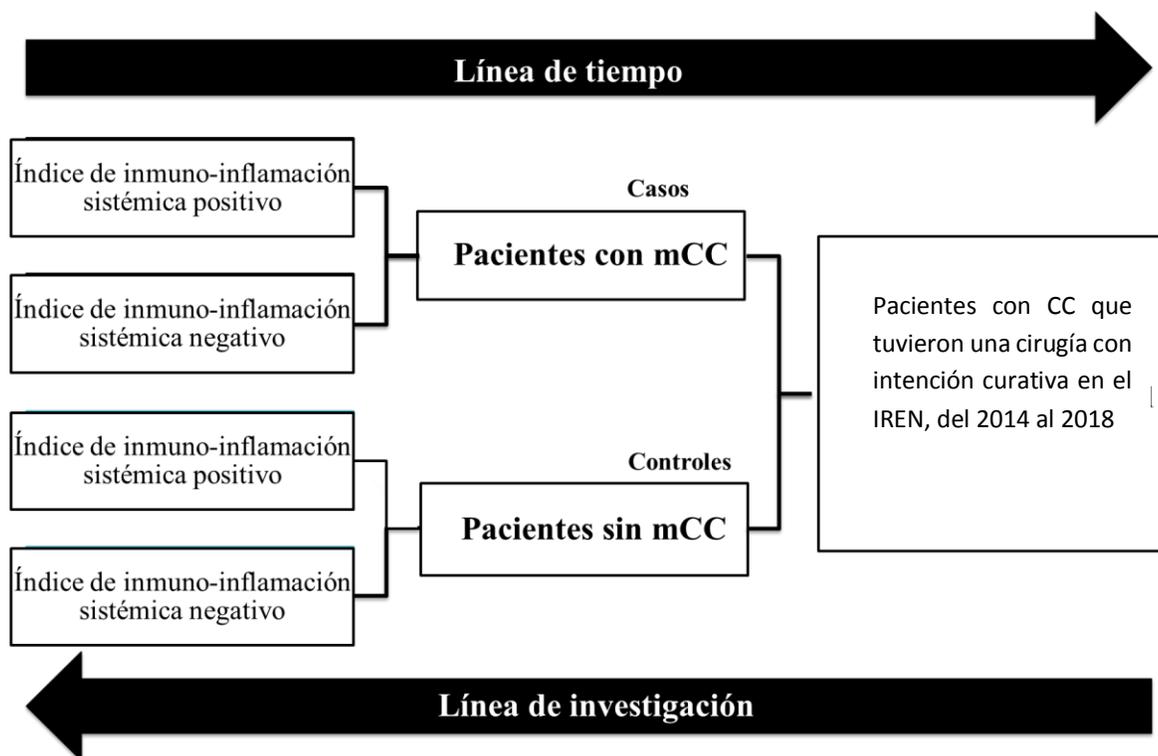
- **Ho:** El índice de inmunidad-inflamación sistémica preoperatorio no es un predictor de metástasis post resección quirúrgica por cáncer de colon.
- **Ha:** El índice de inmunidad-inflamación sistémica preoperatorio es un predictor de metástasis post resección quirúrgica por cáncer de colon.

H2:

- **Ho:** El sexo, IMC, IIS, obstrucción intestinal, transfusión, comorbilidades, Diabetes Mellitus tipo 2, hipertensión arterial y localización del tumor no son factores de riesgo posoperatorios de cáncer de colon metastásico.
- **Ha:** El sexo, IMC, IIS, obstrucción intestinal, transfusión, comorbilidades, Diabetes Mellitus tipo 2, hipertensión arterial y localización del tumor son factores de riesgo posoperatorios de cáncer de colon metastásico.

II. Material y método:

2.1. **Diseño de estudio:** analítico, pruebas diagnósticas, casos y controles anidado en una cohorte.



- **IREN:** Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas. **mCC:** metástasis de cáncer colon; **IIS:** Índice de inmunoinflamación sistémica.

2.2. Población, muestra y muestreo:

Población

- **Población objetivo:** Pacientes con cáncer colon que tuvieron una cirugía con intención curativa.
- **Población accesible:** Pacientes con cáncer colon que tuvieron una cirugía con intención curativa en el IREN del 2014 al 2018.

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes mayores de 18 años
2. Pacientes de ambos sexos
3. Pacientes con exámenes de imágenes múltiples orientados a investigar metástasis previamente y posteriormente a la cirugía curativa
4. Pacientes con análisis prequirúrgicos a su primera cirugía curativa, en donde figure su hemograma completo
5. Pacientes con seguimiento postcirugía de al menos seis meses.
6. Pacientes con historias clínicas completas.

Casos: pacientes con metástasis metacrónicas posoperatorias, considerando solo metástasis hepáticas y de pulmón.

Controles: pacientes que no presentaron metástasis, luego de la intervención quirúrgica.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes que padecieron de algún otro tipo de cáncer
2. Pacientes con diagnóstico de metástasis sincrónica
3. Pacientes con metástasis a órganos diferentes a hígado, pulmón o ambas.
4. Pacientes que tuvieron evidencia clínica de infección
5. Pacientes con presencia de enfermedades del sistema hematológico

6. Pacientes con tratamiento previo con quimioterapia neoadyuvante o radioquimioterapia
7. Pacientes con enfermedades crónicas inflamatorias

Muestra y muestreo

- **UNIDAD DE ANÁLISIS**

Historias clínicas.

- **UNIDAD DE MUESTREO**

Paciente con cáncer colon que tuvieron una cirugía con intención curativa en el IREN del 2014 al 2018.

- **TAMAÑO MUESTRAL**

Se realizó un estudio censal, tomando en cuenta las historias clínicas de todos los pacientes que fueron sometidos a cirugía con intención curativa por cáncer de colon entre 2014-2018, en el IREN, tomándose como un mínimo de 60 pacientes (30 casos y 30 controles), para la utilización de la prueba estadística detallada más adelante.

- **Tipo de muestreo:** Censal

2.3. Definición operacional de variables

Variable	Definición operacional	Tipo y Escala	Indicador
VARIABLE DEPENDIENTE			
Metástasis de cáncer colon	Diseminación del cáncer local o a distancia, corroborado por informe imagenológico específico consignado en la historia, de aparición post cirugía curativa ¹⁹	Cualitativa Nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
VARIABLE INDEPENDIENTE			
Índice de inmunoinflamación sistémica (IIS)	Obtenido del hemograma preoperatorio, calculado según: IIS= (P x N) / L, donde P, N y L, son plaquetas, neutrófilos y linfocitos, respectivamente ²⁸	Cuantitativa de razón	<ul style="list-style-type: none"> • Por encima del punto de corte • Por debajo del punto de corte
COVARIABLES			
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la recolección de los datos y registrada en la historia clínica.	Cuantitativa de razón	<ul style="list-style-type: none"> • Años
Sexo	Género del paciente, consignado en la historia clínica.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino
Índice de masa corporal	Relación entre el peso (kg) y el cuadrado de la altura (metro).	Cuantitativa de razón	<ul style="list-style-type: none"> • Kg/m²
Obesidad	IMC mayor o igual a 30 kg/m ²	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO

Obstrucción intestinal	Diagnóstico de obstrucción intestinal, consignado en la historia clínica	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
Transfusión sanguínea	Necesidad de transfusión de sangre en el momento de la cirugía con intención curativa	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
Comorbilidades	Diagnóstico de alguna enfermedad crónica o en tratamiento de la misma, consignado en la historia clínica.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
• Diabetes Mellitus tipo 2	Diagnóstico médico de Diabetes Mellitus tipo 2, consignado en la historia clínica.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
• Hipertensión arterial	Diagnóstico de hipertensión arterial, consignado en la historia clínica	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
Localización	Ubicación del tumor resecable, dentro del colon	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Derecha • Izquierda

2.4. Procedimientos y técnicas

1. Obtenida la aprobación del proyecto de investigación y la resolución del Proyecto de investigación de parte del comité de investigación de la Escuela de Medicina, así como del Comité de ética de la Universidad, se solicitó la autorización de ejecución del proyecto de tesis al Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas (IREN).
2. Se solicitó al área de Estadística del IREN la cantidad y números de historias clínicas de todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de colon posoperados de Hemicolectomía en el período de 2014 al 2018, y a Archivo del IREN el acceso a todas esas historias clínicas.

3. Se recogieron los datos en la hoja de recolección de datos (ANEXO 01), fueron pasados a un Excel, únicamente en los que se encontró todos los datos requeridos completos en las historias clínicas, y seleccionados por los criterios de inclusión y exclusión ya mencionados.

2.5. Plan de análisis y datos

Los datos fueron ordenados en una Hoja de cálculo de Excel® 2013 para luego ser analizados con el programa SPSS versión 24 para Windows, según:

1. **Estadística descriptiva**: Se utilizaron frecuencias y porcentajes, así como tablas y figuras descriptivas, si es que fueron necesarios.
2. **Estadística analítica**: Se realizó un análisis bivariado mediante la prueba de t de Student y X² considerándose un valor $p < 0.05$. En la evaluación de los factores de riesgo se usó OR e IC al 95%. El IIS fue calculado mediante la curva de ROC hallando su punto de corte óptimo; para analizar la utilidad se realizaron pruebas de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo. Por último, se realiza un análisis multivariado con Odds ratio ajustado, obtenido mediante la construcción de la regresión logística.

2.6 Aspectos éticos:

Se solicitó aprobación previa del proyecto por parte de la Universidad Privada Antenor Orrego, y los permisos necesarios para acceder al área de historias clínicas del IREN, de donde se obtuvieron los datos tomando en consideración las normas que dicta la declaración de Helsinki³⁴, la ley general de salud peruana³⁵ y el código de ética y deontología del Colegio Médico del Perú³⁶, los cuales hablan acerca de la veracidad de los datos obtenidos y que solo deben ser utilizados para los fines de la investigación.

III. RESULTADOS

Tabla 1. Análisis de la edad, índice de masa corporal y marcadores hematológicos según la presencia o no de metástasis de cáncer de colon.

METÁSTASIS				
	Si (n= 46)	No (n=47)	T	Valor p
Edad (años)	61.3 ± 16.0	65.3 ± 11.1	4.52	0.172*
IMC (Kg/m²)	24.5 ± 4.3	23.5 ± 4.6	2.18	0.322*
Plaquetas	342.7 ± 119.2	367.5 ± 136.9	2.06	0.353*
Neutrófilos	6653.3 ± 2263.4	5112.9 ± 1364.9	32.44	0.000*
Linfocitos	1494.5 ± 614.2	1736.9 ± 739.2	6.71	0.103*
IIS	1070.8 ± 746.1	645.8 ± 513.1	28.59	0.002*

Edad, IMC, plaquetas, neutrófilos, linfocitos e IIS se muestran por promedios ± desviación estándar. *t de Student para muestras independientes.

IMC: índice de masa corporal; **IIS:** índice de inmunidad-inflamación sistémica.

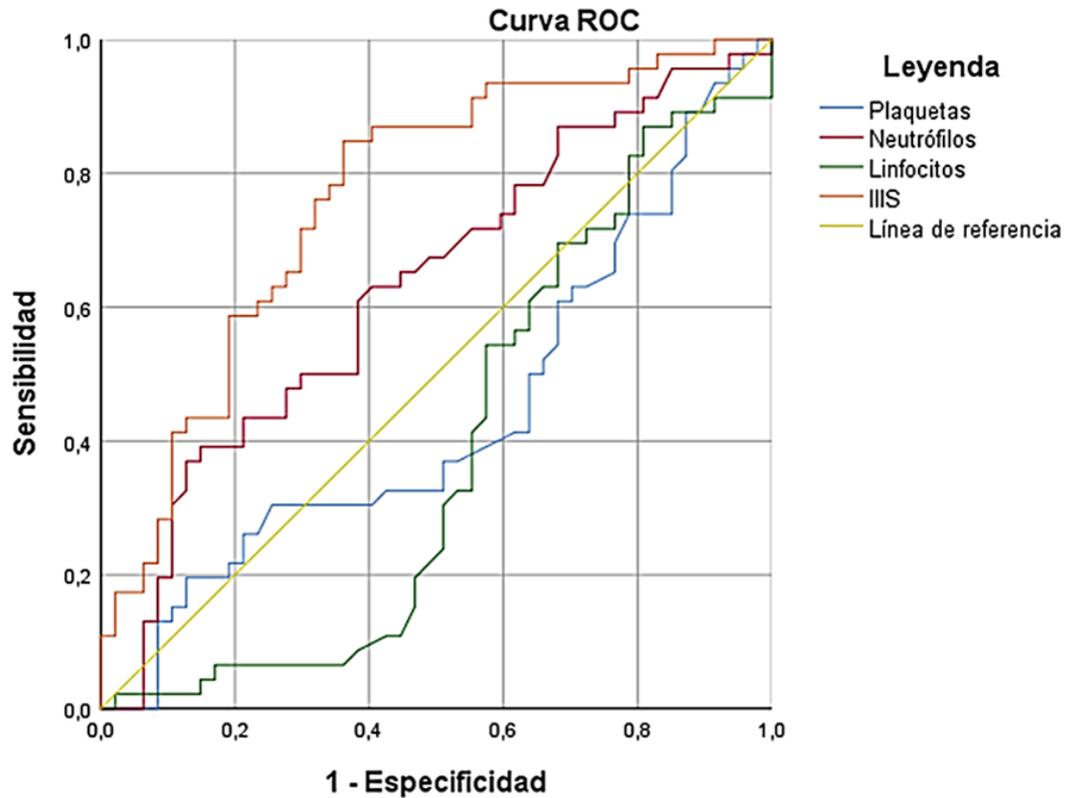
Fuente: Archivo del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas.

Tabla 2. Análisis bivariado de los pacientes según la presencia o no de metástasis de cáncer de colon y sus factores asociados.

	METÁSTASIS		OR (IC 95%)	Valor p
	Si (n= 46) (%)	No (n=47) (%)		
Sexo				
Femenino	19 (41)	30 (64)		
Masculino	27 (59)	17 (36)	2.5 [1.08-5.78]	0.049
Obstrucción intestinal				
Si	12 (26)	9 (19)	1.49 [0.56-3.97]	0.424
No	34 (74)	38 (81)		
Transfusión				
Si	14 (30)	10 (21)	1.62 [0.63-4.14]	0.313
No	32 (70)	37 (79)		
Obesidad				
Si	5 (11)	6 (13)	1.20 [0.50-3.22]	0.212
No	41 (89)	41 (87)		
Comorbilidades				
Si	14 (30)	14 (30)	1.03 [0.42-2.50]	0.946
No	32 (70)	33 (70)		
Diabetes mellitus tipo 2				
Si	3 (6)	6 (13)	0.48 [0.11-2.03]	0.309
No	43 (94)	41 (87)		
Hipertensión arterial				
Si	14 (30)	11 (23)	1.43 [0.57-3.60]	0.445
No	32 (70)	36 (77)		
Localización				
Derecha	21 (46)	34 (72)		
Izquierda	25 (54)	13 (28)	3.11 [1.31-7.41]	0.009

Fuente: Archivo del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas.

Figura 1. Curva ROC de los marcadores hematológicos en la detección de metástasis de cáncer de colon.



Punto de corte óptimo del IIS: 528.5

Análisis de la curva ROC de los marcadores hematológicos en la detección de metástasis de cáncer de colon

Prueba	Área	Error estándar	Significancia asintótica	95% IC asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
IIS	0.763	0.05	0.000	0.665	0.861
Neutrófilos	0.631	0.58	0.030	0.517	0.744
Plaquetas	0.441	0.61	0.323	0.322	0.559
Linfocitos	0.386	0.60	0.058	0.268	0.503

Fuente: Archivo del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas.

Tabla 3. Determinación de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del IIS preoperatorio en la predicción de metástasis de cáncer de colon con el punto de corte óptimo hallado.

	IIS	Límite inferior	Límite superior
Sensibilidad	84.8	76.5	94.2
Especificidad	63.80	48.3	78.9
Valor predictivo positivo	69.6	54.4	83.7
Valor predictivo negativo	81.1	72.7	93.6

Los resultados se expresan en porcentaje (%)

Fuente: Archivo del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas.

Tabla 4. Análisis del riesgo de metástasis de cáncer de colon según el índice de inmunidad-inflamación sistémica.

IIS	Metástasis		TOTAL
	Si n (%)	No n (%)	
>528.5	39 (85)	17 (36)	56
≤ 528.5	7 (15)	30 (64)	37
TOTAL	46 (100)	47 (100)	93

OR: 9.83 IC95%: 3.61-26.74 X²: 22.932 p< 0.001

Fuente: Archivo del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas.

Tabla 5. Análisis multivariado de los factores de riesgo de metástasis de cáncer de colon.

	Valor p	ORa	IC 95%
IIS	0.000	9.51	3.19 - 25.14

ORa: Odds ratio ajustado, obtenido mediante la construcción de la regresión logística que incluyó el IIS, sexo masculino y la localización izquierda de cáncer de colon dentro de su análisis.

Fuente: Archivo del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas.

IV.- DISCUSIÓN:

El presente estudio tiene como objetivo evaluar al índice de inmunidad-inflamación sistémica preoperatorio como un predictor de metástasis en pacientes de cáncer de colon resecable con intención curativa, por lo cual es esencial identificar los factores de riesgo que permiten la colonización metastásica o la promoción del crecimiento metastásico, siendo en este punto la inflamación un factor clave que promueve la progresión tumoral, invasión y la metástasis; teniendo como ejemplo a los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, los cuales tienen un mayor riesgo de cáncer de colon debido a que la inflamación implica interacción de células inmunitarias, células inflamatorias, mediadores proinflamatorios y muchos más, que conducen a una proliferación, crecimiento e invasión de células tumorales²³, siendo estas capaces de modificar el microambiente normal a uno que induce a la angiogénesis, inflamación e inmunosupresión²².

En este estudio, la edad no presentó diferencia significativa entre ambos grupos ($p=0.172$), los pacientes que tenían cáncer de colon con metástasis y sin metástasis se encontraban en edades mayores (61.3 vs 65.3 años), la diferencia no fue significativa ($p>0.05$). Charúa L. et al en el año 2009, considera la edad promedio de los pacientes con cáncer de colon para la primera década de 62.9 años con una mediana de 66 mientras que en la segunda década fue de 64.5 con una mediana de 69 años (38); más recientemente por Steele S. et al en EEUU, en el 2014, halla que la mayoría (77%) de los pacientes estaban en el grupo de edad de 50 a 79 años, en estadio III hasta un 25% de ellos³⁹. No se evidencia la disminución en la tendencia de

los casos de cáncer de colon en adultos jóvenes en los últimos 10 años como menciona en su estudio, Luna J. et al en el año 2017, en Perú, el cual considera La Libertad en segundo lugar después de Lima⁶. Pues posiblemente se debe a que en este estudio se buscó la diferencia significativa de la edad en cáncer de colon metastásico posoperatorio, el cual no presenta un estudio previo relacionado.

En cuanto a las variables intervinientes (tabla 2), existió una mayor proporción de hombres con metástasis (59 vs 41%, $p=0.049$), y la localización más frecuente fue el colon izquierdo el cual se asoció a un incremento del riesgo de metástasis (OR: 3.11, $p=0.009$). Al igual que en un estudio de Hendifar A. et al en el año 2015, en EEUU, en el cual 54.2% de los hombres presentan lesiones en lado izquierdo mientras que 45.6% de las mujeres presentan lesiones en ese mismo lado, encontrando diferencias significativas en la frecuencia de lesiones de colon derecho e izquierdo entre los hombres y mujeres⁴¹.

A diferencia de los artículos de revisión de Duarte M.⁴² y Juárez C.⁴³, no se encontró una asociación significativa de Diabetes Mellitus tipo 2 con cáncer de colon, la cual se plantea por la hipótesis del factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1), la cual explica que niveles elevados de insulina e IGF-1 libres promueven proliferación celular debido a que ejerce una acción metabólica y un efecto mitogénico activando apoptosis, proliferación y crecimiento de células del colon, resultando en cáncer de colon. Igualmente, en el caso de la obesidad y de la hipertensión arterial se consideraron como factores de riesgo no asociados a cáncer de colon en nuestro estudio, pero se

conoce que se relación entre ellos a través de la adiposidad visceral, que es el factor desencadenante de una serie de mecanismos patogénicos, como disfunción endotelial, procesos inflamatorios y estrés oxidativo. Al igual que en la edad, no se encuentran estudios previos que los consideren como factores de riesgo posoperatorio de cáncer de colon metastásico.

Un metaanálisis efectuado en 221 series publicadas entre 1966 y 2007 demuestra que el riesgo relativo de cáncer se incrementa en forma significativa cuando el IMC aumenta en 5 kg/m², tanto en hombres como en mujeres. La obesidad se asocia a mayor riesgo relativo (> 1,2) de cáncer de esófago, tiroides, colon y riñón en hombres; y en el caso de las mujeres a endometrio, vejiga, esófago y riñón⁴⁴. El índice de masa corporal (IMC) no presentó diferencia significativa entre grupos (p= 0.322), se encontraban entre 23.5 a 24.5 por lo cual no se pudo encontrar tampoco asociación a pacientes obesos con cáncer de colon.

Dentro de los marcadores hematológicos, solo los neutrófilos fueron significativamente superiores en el grupo de pacientes con metástasis (p<0.001), así mismo el IIS preoperatorio fue superior en quienes presentaron metástasis de cáncer de colon (1070.8 vs 645.8, p<0.001). De forma similar, Hu B. et al en China en el año 2014, encuentra que pacientes con IIS preoperatorio elevado eran diagnosticados de trombocitopenia, neutrofilia o linfopenia, lo que sugiere que un estado inflamatorio elevado y una débil respuesta inmune siempre van acompañados en estos pacientes

28.

Para encontrar el mejor punto de corte para este estudio, se analizó la muestra en la curva de ROC hallándose como un punto de corte óptimo a 528.5, el que obtuvo así mismo la mayor área bajo la curva para la detección de metástasis de cáncer de colon (0.763, $p=0.000$). Este punto presentó una sensibilidad de 84.8%, especificidad de 63.8%, valor predictivo positivo de 69.6% y valor predictivo negativo de 81.1% para su propósito (Tabla 3). Al respecto, Chen J. et al en China en el 2017, analizan a 1383 casos de pacientes con cáncer de colon sometidos a cirugía radical, en donde evaluaron la utilidad del IIS, encontrando que el mejor punto de corte fue de 340, con área bajo la curva de 0.707, sensibilidad del 85.7% y especificidad del 52.4% por lo que concluyen que el índice es de utilidad en el pronóstico de los pacientes afectados por cáncer de colon³⁴; en nuestro estudio encontramos que los valores más elevados correspondieron a la sensibilidad y valor predictivo negativo con cifras de 85% y 81%; con los cuales se puede considerar que el índice en estudio ostenta utilidad en la predicción de metástasis en cáncer de colon.

Se complementa el análisis respecto al desempeño del índice de inmunidad-inflamación sistémica como predictor de metástasis en pacientes con cáncer de colon (figura 1), observando al área bajo la curva calculada en 76%, se describe que la exactitud pronostica denota un grado de exactitud pronostica intermedia, lo cual resulta de relevancia clínica para un marcador analítico con fines pronósticos. En cuanto a trabajos previos, se considera al estudio de Xie Q. et al. en China en el 2018, quienes analizan el IIS en pacientes con metástasis de cáncer de colon, el IIS alto (>649.45) se asocia significativamente con una supervivencia global deficiente ($P = 0,009$, OR:

1.462), y mayor riesgo de metástasis (OR: 1.548; p=0.008), por lo que han propuesto al ISS como un método predictor útil en la determinación de la metástasis en cáncer de colon ³³.

Así mismo, incrementó la probabilidad de 9.83 veces de presentar metástasis de cáncer de colon (Tabla 4), se encuentra similitud con el estudio de Yang R, et al en China en el 2018, quienes determinan la utilidad del IIS en el pronóstico de cáncer de colon, tomando en cuenta la metástasis o recurrencia, encuentran que el IIS elevado aumenta en 1.57 veces el riesgo de mal pronóstico en los pacientes sometidos a intervención quirúrgica curativa por cáncer de colon, pero concluyen que se requieren de más estudios al respecto³². Finalmente, el análisis multivariado señaló como único factor independiente al IIS con OR: 9.51 e IC al 95%:3.19 - 25.14, descartando al sexo masculino y a la localización izquierda como factores independientes (Tabla 5).

V.- CONCLUSIONES:

1. El promedio índice de inmunidad-inflamación sistémica preoperatorio, el promedio de neutrófilos, la frecuencia de sexo masculino y de localización izquierda fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes con metástasis de cáncer de colon.
2. La exactitud pronóstica del índice de inmunidad inflamación sistémica preoperatorio en la predicción de metástasis en pacientes con cáncer de colon fue de 76%, correspondiendo a una exactitud intermedia, siendo el mejor punto de corte el de 528.5.
3. El índice de inmunidad-inflamación sistémica preoperatorio con un punto de corte de 528.5 alcanzó una sensibilidad de 84.8%, especificidad 63.8%, valor predictivo positivo de 69.6% y valor predictivo negativo de 81.1%, siendo dos de estos mayores de 80% por lo cual el índice del estudio se considera de utilidad para la predicción de metástasis en pacientes con cáncer de colon post resección quirúrgica.
4. El índice de inmunidad-inflamación sistémica preoperatorio elevado, mayor de 528.5, incrementa la posibilidad de presentar metástasis en pacientes con cáncer de colon en 9.83 veces más ($p < 0.05$) que en pacientes con un IIS preoperatorio normal o bajo.
5. El índice de inmunidad-inflamación sistémica preoperatorio en el análisis bivariado y multivariado es el único factor independiente con OR: 9.51 e IC al 95%:3.19-25.14.

VI. RECOMENDACIONES

1. Las tendencias encontradas debieran ser reconocidas para sustentar la inclusión del índice de inmunidad-inflamación sistémica preoperatorio en la valoración rutinaria de pacientes con cáncer de colon.
2. Debido a que el estudio es retrospectivo, se recomendaría nuevos estudios prospectivos con la finalidad de corroborar los hallazgos tomando en cuenta un contexto poblacional más numeroso para de este modo poder extrapolarlos al ámbito regional.
3. Es necesario hacer efectivo el análisis del índice de inmunidad-inflamación sistémica preoperatorio en pacientes con cáncer de colon en relación a la predicción y a la aparición de otros desenlaces claves en la historia natural de pacientes con esta neoplasia.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kolligs F. Diagnostics and epidemiology of colorectal cancer. *Visc. Med.* 2016; 32(3): 158-64.
2. Roswall N, Weiderpass E. Alcohol as a risk factor for cancer: Existing evidence in a global perspective. *J. Prev. Med. Public Health.* 2015; 48(1):1–9
3. Ministerio de Salud. Análisis de la situación del cáncer en el Perú, 2013. Lima: Dirección General de Epidemiología, MINSA; 2013.
4. Vásquez L, Oscanoa M, Maza I, Gerónimo J, Tarrillo F, Latorre A, et al. Cáncer colorrectal en niños: reporte de tres casos. *Rev Gastroenterol Peru.* 2014; 34(3): 243-6.
5. Guilherme F. Colorectal cancer in young adults: A difficult challenge. *World J Gastroenterol.* 2017 Jul 28; 23(28): 5041-4.
6. Luna J, Rafael E, Gil F. Cáncer colorrectal en adultos jóvenes: características clínico epidemiológicas en la población peruana. *Rev. gastroenterol.* 2017; 37(2): 137-41.
7. Johnson C, Wei C, Ensor J, Smolenski D, Amos C, Levin B, et al. Meta-analyses of Colorectal Cancer Risk Factors. *Cancer Causes Control.* 2013; 24(6): 1207-22.
8. Kim J, Won S, Kim Y, Kwon H, Joh H, Lee J, et al. Association between dietary fat intake and colorectal adenoma in korean adults. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(1): e5759.
9. Wang Y, Duan H, Yang H, Lin J. A pooled analysis of alcohol intake and colorectal cancer. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(5): 6878-89.

10. Cross A, Boca S, Freedman N, Caporaso N, Huang W, Sinha R, et al. Metabolites of tobacco smoking and colorectal cancer risk. *Carcinogenesis*. 2014; 35(7): 1516-22.
11. Yashiro M. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 16389-97
12. Riedl J, Posch F, Moik F, Bezan A, Szkandera J, Smolle M, et al. Inflammatory biomarkers in metastatic colorectal cancer: prognostic and predictive role beyond the first line setting. *Oncotarget*. 2017; 8(56): 96048-61.
13. Leake I. Colorectal cancer: Understanding the routes of metastasis in colorectal cancer. *Nat Rev Gastr Hepatol*. 2014; 11: 1.
14. Benson A, Venook A, Al-Hawary M, Cederquist L, Chen Y, Ciombor K, et al. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018; 16(4): 359-69.
15. Bradley C, Yabroff KR, Warren JL, Zeruto C, Chawla N, Lamont E. Trends in the Treatment of Metastatic Colon and Rectal Cancer in Elderly Patients. *Med Care*. 2016; 54(5): 490-7.
16. Shah M, Renfro LA, Allegra C. Impact of Patient Factors on Recurrence Risk and Time Dependency of Oxaliplatin Benefit in Patients With Colon Cancer: Analysis From Modern-Era Adjuvant Studies in the Adjuvant Colon Cancer End Points (ACCENT) Database. *J Clin Oncol*. 2016; 34(8): 843-53.
17. Ryuk JP, Choi G, Park J, Kim H, Park S, Yoon G, et al. Predictive factors and the prognosis of recurrence of colorectal cancer within 2 years after curative resection. *Ann Surg Treat Res*. 2014; 86(3): 143-51.
18. Steele SR, Chang GJ, Hendren S, et al. Practice Guideline for the Surveillance of Patients After Curative Treatment of Colon and Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2015; 58: 713-25.

19. Martini G, Troiani T, Cardone C, Vitiello P, Sforza V, Ciardiello D, et al. Present and future of metastatic colorectal cancer treatment: A review of new candidate targets. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(26): 4675-88.
20. Stidtzing S, Tejpar S, Gibbs P, Thiebach L, Lenz H. Understanding the role of primary tumour localisation in colorectal cancer treatment and outcomes. *Eur J Cancer*. 2017; 84: 69-80.
21. Chen S, Wang Y, Zhang L, Su Y, Zhang M, Wang J, et al. Exploration of the mechanism of colorectal cancer metastasis using microarray analysis. *Oncol Lett*. 2017; 14(6): 667- 71.
22. Dubois R. Role of Inflammation and Inflammatory Mediators in Colorectal Cancer. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2014; 125: 358-73.
23. Janakiram N, Rao CV. The role of inflammation in colon cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2014; 816:25-52.
24. Pine J, Morris E, Hutchins G, West N, Jayne D, Quirke P, Prasad K. Systemic neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: the relationship to patient survival, tumour biology and local lymphocytic response to tumour. *Br J Cancer*. 2015; 113: 204-11.
25. Ying H, Deng Q, He B, Pan Y, Wang F, Sun HL, et al. The prognostic value of preoperative NLR, d-NLR, PLR and LMR for predicting clinical outcome in surgical colorectal cancer patients. *Med Oncol*. 2014; 31: 305.
26. Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, Ohtani H, Sakurai K, Yamazoe S, et al. Prognostic significance of the lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2015; 21: 9966-73.
27. Passardi A, Scarpi E, Cavanna L, Dallapos, Agata M, et al. Inflammatory indexes as predictors of prognosis and bevacizumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016; 7: 33210-9.

28. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, Zhang X, Wang WM, Qiu SJ, Zhou J, Fan J. Systemic immuneinflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2014; 20:6212–6122.
29. Stotz M, Pichler M, Absenger G, et al. The preoperative lymphocyte to monocyte ratio predicts clinical outcome in patients with stage III colon cancer. *Br J Cancer.* 2014; 110(2): 435–440.
30. Chen L, Yan Y, Zhu L, Cong X, Li S, Song S, et al. Systemic immune-inflammation index as a useful prognostic indicator predicts survival in patients with advanced gastric cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Manag Res.* 2017; 9: 849-67.
31. Yang Z, Zhang J, Lu Y, Xu Q, Tang B, Wang Q, et al. Aspartate aminotransferase-lymphocyte ratio index and systemic immune-inflammation index predict overall survival in HBV-related hepatocellular carcinoma patients after transcatheter arterial chemoembolization. *Oncotarget.* 2015; 6:43090-8.
32. Yang R, Chang Q, Meng X, Gao N, Wang W. Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. *J Cancer.* 2018; 9(18): 3295–302.
33. Xie Q, Chen P, Hu W, Sun P, He W, Jiang C, et al. The systemic immune-inflammation index is an independent predictor of survival for metastatic colorectal cancer and its association with the lymphocytic response to the tumor. *J Transl Med.* 2018; 16(1): 273.
34. Chen J, Zhai E, Yuan Y, Wu K, Xu J, Peng J, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2017; 23(34): 6261-72.
35. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Ginebra, 2008 .

36. Ley que establece los Derechos de las personas usuarias de los servicios de la salud Ley N° 29414. Perú 2009 .
37. Código de Ética y Deontología. Colegio Médico del Perú 2007
38. Charúa L, Lagunes A, Villanueva J, Jiménez B, Avendaño O, Charúa E. Comportamiento epidemiológico del cáncer de colon y recto en el Hospital General de México. Análisis de 20 años: 1988-2007
39. Steele S, Park G, Johnson E, Martin M, Stojadinovic A, Maykel J, et al. The impact of age on colorectal cancer incidence, treatment, and outcomes in an equal-access health care system. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(3):303-10
40. Cuervo J. Índice de masa corporal y su relación con el cáncer. 2011. Vol. 13. Núm. 52. páginas 119-121
41. Hendifar A, Yang D, Lenz F, Lurje G, Pohl A, Lenz C, et al. Gender Disparities in Metastatic Colorectal Cancer Survival. *Clin Cancer Res*. 2009; 15(20): 6391–6397.
42. Duarte M, Romero F, Espinosa L, Sánchez R. Diabetes y cáncer ¿es real la asociación? *Med Int Méx*. 2016 mayo;32(3):318-329.
43. Juárez C, Rosales L. Diabetes mellitus tipo 2 y cáncer colorrectal: posibles mecanismos moleculares asociados. *Gaceta Médica de México*. 2013;149-322.
44. Robert Eckel R, Manejo de las comorbilidades en la obesidad I: cáncer, hipertensión y diabetes. *Medwave* 2009;9(3)

ANEXOS:

ANEXO 01

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Utilidad del índice de inmunidad-inflamación sistémica preoperatorio como predictor de metástasis post resección quirúrgica por cáncer de colon”

N° Hcl: _____

- **Metástasis:** SI () NO () _____
- **Sexo:** M () F ()
- **Edad:** _____ años
- **IMC:** _____ Kg/m²
- **Plaquetas:** _____
- **Neutrófilos:** _____
- **Linfocitos:** _____
- **IIS:** _____
- **DM2 :** SI () NO () - **HTA:** SI () NO ()
- **Otras comorbilidades:** SI () NO ()