



Universidad Veracruzana



Universidad Veracruzana
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los
Trabajadores del Estado

*“Valor pronóstico del índice neutrófilo-linfocito en
pacientes con cáncer de colon sometidos a cirugía
electiva”.*

Tesis para obtener el título de:

Cirujano General

Presenta

Dr. Guillermo Roberto Guevara Morales

Director de tesis

Dr. Ricardo Castro Salas

Asesor Metodológico

Dr. José Manuel Hurtado Capetillo

H. Veracruz, Veracruz, 31 enero de 2018.



No. de Registro: _0159-221-2018_

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Unidad Médica ó área donde se desarrolló el protocolo:

_____ HOSPITAL REGIONAL ISSSTE VERACRUZ _____

Título de la investigación:

“Valor pronóstico del índice neutrófilo-linfocito en pacientes con cáncer de colon sometidos a cirugía electiva”

Investigador(es) responsable(s):

Dr. Guillermo Roberto Guevara Morales

Dr. Ricardo Castro Salas. (Director de tesis)

Dr José Manuel Hurtado Capetillo. (Asesor metodológico)

Para ser llenado por la Jefatura de Investigación

Fecha de recepción: _____ Fecha de aprobación: _____

Fecha de terminación: _____

Fecha de informes parciales: _____

Evaluación de informes: _____

HOSPITAL REGIONAL ISSSTE VERACRUZ
ACEPTACIÓN DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Dr. José Luis Palmeros Sarmiento
Director del Hospital General ISSSTE Veracruz

Dr. Manuel E. Ybarra Muñiz
Coordinador de Enseñanza e Investigación

Dr. Ricardo Castro Salas
Director de Tesis

Dr. José Manuel Hurtado Capetillo
Asesor Metodológico

Dr. Guillermo Roberto Guevara Morales
Autor de tesis

Dedicatoria

A mis Padres:

Guillermo Guevara y Ángeles Morales

A mi hermana: *Angie Guevara.*

Agradecimientos

En primer lugar a Dios por darme la vida y haberme ayudado hasta aquí.

A mis Padres y mi hermana por apoyarme en todo momento.

A mi profesor de curso, Dr. Marco Regalado por ser un pilar en mi carrera, por haberme orientado, por haber compartido sus destrezas quirúrgicas y por todas sus enseñanzas a lo largo de todo este tiempo.

Al Dr. Ricardo Castro por haberme brindado su apoyo, además de ser un maestro, fue un consejero en mi preparación como cirujano; agradezco sea el Director de la presente tesis.

Al Dr. Juan Carlos Castellanos y Dr. Rafael Barragán por motivarme y ayudarme a ser mejor médico.

A todos los cirujanos: Dr. Sergio Olivares, Dra. Odett Sosa, Dra. Rebeca Maldonado, Dr. Jorge Lohmann, Dr. Joana Castillo, Dr. Guillermo Gutiérrez, Dr. Cecilio García, Dra. Olga Pacheco, Dr. Armando Petrokwoski, Dr. Juan Herrera quienes fueron parte esencial en mi formación.

A Diana Mancisidor por su apoyo incondicional.

A mis residentes de mayor grado y menor grado: Miriam Beltrán, Raúl Gijón, Eduardo Catarell, Julio Larios, Antonio Hernández, Alberico Rodríguez, David González, Diana Ibáñez, Marlon Terreros, pero en especial a Héctor Esquivel.

Al Dr. Manuel Hurtado por la asesoría metodológica brindada.

En conclusión agradezco a todas las personas, ya sea personal médico, enfermería y pacientes que contribuyeron a mi formación como Cirujano General.

Abreviaturas

CC cáncer de colon

EC etapa clínica

NLR (Índice Neutrófilo-Linfocito)

dNLR (Índice derivado de Neutrófilos-leucocitos)

Tabla de contenido

Resumen	8
Abstract	9
Introducción.....	10
Epidemiología	10
Etiología	10
Diagnóstico	13
Estadificación.....	13
Principios quirúrgicos del cáncer de colon.....	15
Pronóstico del cáncer de colon	17
Índices pronósticos derivados de marcadores de inflamación.....	17
Justificación	18
Planteamiento del Problema	19
Objetivos.....	20
Hipótesis	21
Diseño metodológico.....	22
Tamaño de la muestra.....	22
Definición de variables de observación	22
Criterios de inclusión:.....	23
Criterios de exclusión :	23
Criterios de eliminación:	23
Definición de variables y unidades de medida.....	24
Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.....	26
Consideraciones éticas	26
Consideraciones de bioseguridad.....	26
Resultados	27
Discusión.....	37
Conclusión.....	39
Bibliografía.....	40

Resumen

Introducción: Se ha demostrado que el valor pronóstico de un índice combinado con el recuento de neutrófilos y linfocitos (índice neutrófilo-linfocito, NLR) en sangre periférica, en el resultado clínico en diferentes tipos de cáncer. En los últimos años estudios han demostrado que el grado de inflamación sistémica puede establecer pronóstico en pacientes con cáncer de colon.

Objetivo: Determinar el valor pronóstico del NLR en pacientes con cáncer de colon sometidos a cirugía electiva.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, analítico y comparativo en pacientes con cáncer de colon (etapa I-IV) sometidos a cirugía electiva en enero de 2012 al diciembre de 2014, se realizó análisis de supervivencia mediante curvas Kaplan-Meier, log-rank y regresión de Cox en el análisis multivariado.

Resultados: Se analizaron 32 pacientes, la etapa clínica (EC) fue: etapa I el 6.2% , II el 15.6%, III el 43.75% y IV el 34.3%. solo se encontró diferencia significativa en el valor del NLR de los pacientes con cáncer de colon EC IV ($p=0.014$). En las curvas Kaplan-Meier la enfermedad ganglionar se relacionó con un mayor riesgo de muerte, Razón de Hazard 1.81 (1.65-4.46) $p=0.055$, así como la Etapa Clínica y el grado de diferenciación mostraron tener relación con la mortalidad ($p=0.048$ y $p=0.04$) En el análisis de supervivencia según el NLR con punto de corte >3 no fue significativamente estadístico. $p=0.308$

Conclusión: En el pronóstico de los pacientes con cáncer de colon el índice NLR mostró asociación con etapas avanzadas de la enfermedad y peor pronóstico para los pacientes.

Abstract

Background: It has been shown that the prognostic value of a ratio combined with the neutrophil and lymphocyte count (neutrophil-lymphocyte ratio, NLR) in peripheral blood, in the clinical result in different types of cancer. In recent years studies have shown that the degree of systemic inflammation can be established in patients with colon cancer.

Aim: To determine the prognostic value of NLR in patients with colon cancer undergoing elective surgery.

Methods: Retrospective, analytical and comparative study in patients with colon cancer (stage I-IV) undergoing elective surgery in January 2012 to December 2014, survival analysis was performed using Kaplan-Meier curves, log-rank and Cox regression in multivariate analysis .

Results: We analyzed 32 patients, the clinical stage (CS) was: stage I 6.2%, II 15.6%, III 43.75% and IV 34.3%. only significant difference was found in the NLR value of patients with colon cancer CS IV ($p = 0.014$). in Kaplan-Meier curves, lymph node disease was associated with an increased risk of death, Hazard ratio 1.81 (1.65-4.46) ($p = 0.055$), as well as the clinical stage and the degree of differentiation showed to be related to mortality ($p = 0.048$ and $p = 0.04$) In the analysis of survival according to the NLR with cut-off point > 3 it was not statistically significant. $p = 0.308$.

Conclusion: In the prognosis of patients with colon cancer, the NLR showed association with advanced stages of the disease and worse prognosis for patients.

Introducción

En la literatura médica mundial el cáncer de colon normalmente se describe asociado al cáncer de recto, por lo que en la gran mayoría de textos y artículos es referido como cáncer de colon y recto o cáncer colorrectal; Sin embargo existen características que permiten diferenciarlos, como son: el origen embriológico, anatómico, función, comportamiento y respuesta al tratamiento de la enfermedad; De tal manera que se establece que no se trata de la misma patología.¹

Dentro de las diferencias del comportamiento entre cáncer de colon y cáncer de recto que se ha demostrado que en cuanto al patrón metastásico de los tumores es más frecuente la metástasis a pulmón de los tumores relaciones con recto distal, esto probablemente explicado por el drenaje venoso del recto, no obstante se han reportado discordancias en gen *K-ras* entre los tumores primarios y las metástasis extrahepáticas siendo más frecuentes en pulmón.²

Epidemiología

El cáncer colorrectal es el cáncer más frecuente del tracto gastrointestinal y ocupa el tercer lugar en el mundo, en México el Globocan reportó en el año 2015 una incidencia de 9,554 casos por cada 100,000 habitantes y una mortalidad de 5,171 muertes/año; lo que representa el 5.17% de la población mexicana. Así mismo para el 2020 se espera una incidencia aproximada de 11,376 casos/100,000 habitantes con 6,216 muertes/año.³

El 90% de los casos se presenta en mayores de 50 años. Del total de estos casos de cáncer colorrectal se estima que aproximadamente dos terceras partes (65%) corresponden a cancer de colon. No ha mostrado predilección por algun sexo, reportandose una relación hombre mujer 1:1. Se calcula que una persona tiene 5% de probailidad de presentar un carcinoma colorrectal si vive hasta los 80 años.^{3,4}

Etiología

Dentro de su etiología se describen casos esporádicos, herdiatrios y relacionados con enfermedad inflamatoria intestinal, Se estima que aproximadamente entre 70 a 80% de los casos correponden a cancer de tipo esporádico, en los cuales se ha postulado que

los factores dietéticos como el alto consumo de grasas y carnes rojas, bajo consumo de fibra y vegetales, obesidad, tabaquismo, consumo de alcohol.

El cáncer de colon hereditario que corresponde aproximadamente a 10-15% de los casos se puede dividir en Cáncer Colorrectal relacionado con pólipos tales como la poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Cowden, Peutz-Jeghers entre otros, y Cáncer Colorrectal Hereditario no polipósico (síndrome de Lynch) el cual es autosómico dominante y se estima que entre un 2-4% de las neoplasias colorrectales se explican por este síndrome. Se describen Síndrome Lynch tipo I el cual presenta afección solo a nivel colorrectal y Lynch II con afección colorrectal y otros órganos como estómago, ovario, endometrio, intestino delgado.

Otro factor predisponente importante para cáncer de colon en la enfermedad inflamatoria intestinal; como lo es la colitis ulcerativa crónica inespecífica reportarse incidencia hasta 20 veces mayor que en la población general.

Factores como la schistosomiasis, otras infecciones parasitarias, radioterapia pélvica se han asociado como factor de riesgo para cáncer de colon. Se estima que hasta 5% de la población <50 años es portadora de pólipos adenomatosos en el colon o el recto pudiendo llegar hasta 30% de la población mayor de 70 años.

Prevención

Al ser algunos de los hábitos dietéticos factores de riesgo la prevención se enfoca principalmente para el cambio de los mismos en personas sin antecedentes hereditarios o de enfermedad inflamatoria intestinal; tales como son incremento de consumo de fibras, agua, vegetales. Y la prevención secundaria reservada para pacientes portadores de lesiones premalignas con el fin de disminuir el riesgo de malignización. Se ha postulado el uso de ácido acetilsalicílico, celecoxib y suplementos con calcio y vitamina D.

Anatomía patológica

La localización de los tumores varía según la serie o estudio publicado; se reportado que se presentan aproximadamente 32% en sigmoideas, ciego y colon ascendente 18%, colon transversal 4%, colon descendente 5%, ángulo hepático 4% y ángulo esplénico 2%.

Macroscopicamente pueden ser: a) exofítico/fungante, b) endofítico/ulcerado, 3) infiltrante difuso y 4) anular.⁵

Dentro del tipo histológico la clasificación más aceptada es la propuesta por la Organización Mundial de la salud.

- **Neoplasia epiteliales**
 - Adenoma: tubular, veloso, tubuloveloso, serrado.
 - Adenocarcinoma: corresponden a 95-98%; adenocarcinoma usual, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma en células de anillo de sello, carcinoma de células pequeñas, carcinoma epidermoide, carcinoma adenoescamoso, carcinoma medular, carcinoma indiferenciado.
 - Carcinoide (neoplasia neuroendocrina bien diferenciada).
- **Neoplasias no epiteliales:** lipoma, leiomioma, tumor del estroma gastrointestinal, leiomiোসарcoma, angiosarcoma, sarcoma de Kaposi, melanoma.

La mayor parte de los casos de cáncer de colon se originan a partir de lesión premaligna (adenoma), los cuales sufren proceso de displasia leve y posteriormente severa. El modelo de carcinogénesis más conocido es el de Vogelstein; dentro del cual los diferentes tipos de mecanismos de carcinogénesis pueden estar relacionados con diversas alteraciones genéticas y, por tanto, dar lugar a tres grupos de carcinomas: 1) los asociados con inestabilidad cromosómica, 2) asociados con inestabilidad intragénica o microsatelital. (hMSH2 y hMLH1) y 3) combinados.

Cuadro clínico

Unas de las manifestaciones clínicas más frecuentes son los cambios en el hábito intestinal con alteraciones de la frecuencia y consistencia de las heces; se estima que 60-70% de los casos se presenta con enfermedad localizada. Se ha reportado que hasta un 30% de las tumoraciones pueden estar presentes en colon derecho, las cuales pueden permanecer asintomáticas hasta que el tumor alcance grandes dimensiones y consecuentemente se manifieste con heces líquidas, pérdida de peso, dolor abdominal difuso, síndrome anémico.

Se estima que el 60% restante se localizan en colon izquierdo en donde pueden manifestarse con obstrucción intestinal, dolor abdominal, disminución del calibre de las heces y hematoquecia. La presencia de enfermedad ganglionar se reporta hasta en 70% de los

casoso. Y las metástasis a distancia del cancer de colon son principalmente en hígado 40-60%, cavidad peiritoneal 30-40% y pulmón 30%.Se estima que 3-5% de los tumores pueden ser sincrónicos o multicéntricos.

Diagnóstico

Se realiza al integrar historia clínica completa con datos que orienten al diagnóstico, el uso de exámenes de laboratorio como biometria hematica, pruebas de funcionamiento hepático, en caso del antígeno carcinoembrionario un nivel normal no descarta la presencia de tumor. Se ha descrito que tiene un papel importante en el seguimiento de pacientes que presentan elevación preoperatoria, así como su elevación >5ng/ml se ha relacionado con peor pronóstico.¹⁶

La TC permite evaluar la dimension del tumor, invasión local, afección ganglionar, metástasis a distancia y descartar ascitis y tumores sincrónicos.

Existen pruebas moleculares para detección de mutaciones en el oncogen *K-ras* en células que se desprenden de la superficie del adenoma temprano y que se pueden obtener mediante material fecal.⁶

Estadificación

Una adecuada clasificación y estadificación permiten establecer un pronóstico, así como aplicación de tratamiento mas adecuado, se estima que la supervivencia a 5 años para tumores limitados a la pared del colon es de 85%, y con presencia de metástasis ganglionares es de 50%. Se utiliza el sistema de TNM de la AJCC (American Joint Committe on Cancer) 7ª. Edición. Tanto la AJCC como la UICC (Union for International Cancer Control) (Cuadro 1,2,3 y 4), recomiendan al menos 12 ganglios linfáticos para una adecuada estatificación. Existen algunas otras clasificaciones como la de Dukes y Astler-Costler modificada, sin embargo se ha sugerido mayor precisión pronóstica por el TNM.⁷

(Cuadro 1,2,3 y 4 Estadificación del cáncer del cáncer colorrectal AJCC 7ª. ed.)

.T: TUMOR PRIMARIO		
Tx		El tumor primario no puede ser evaluado
T0		No hay evidencia de tumor primario
Tis		Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia
T1		El tumor invade la submucosa
T2		El tumor invade la muscular propia
T3		El tumor invade la subserosa o tejidos pericólicos o perirrectales no peritonizados
T4	T4a	Invade el peritoneo visceral
	T4b	Invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras

N: GANGLIOS LINFÁTICOS		
Nx		Ganglios regionales no pueden ser evaluados
N0		No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales
N1		Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos regionales
	N1a	Metástasis en 1 ganglio linfático regional
	N1b	Metástasis en 2-3 ganglios linfáticos regionales
	N1c	Depósito(s) en la subserosa, mesenterio o tejidos pericólicos o perirrectales no peritonizados, sin metástasis ganglionar regional
N2		Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales
	N2a	Metástasis en 4-6 ganglios linfáticos regionales
	N2b	Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales

M: METÁSTASIS		
M0		No hay metástasis a distancia
M1		Metástasis a distancia
	M1a	Metástasis limitada a un solo órgano o sitio (por ejemplo, hígado, pulmón, ovario o ganglio no regional)
	M1b	Metástasis en más de un órgano o sitio el peritoneo

ESTADIO	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
II A	T3	N0	M0
II B	T4a	N0	M0
II C	T4b	N0	M0
III A	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
III B	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
III C	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b

Principios quirúrgicos del cáncer de colon

De los tumores de colon resecables lo ideal es que se lleva a cabo resección del tumor junto con los vasos sanguíneos y linfáticos relacionados con el mismo (resección en bloque) con márgenes de mínimo 5 cm en proximal y distal, que incluya ligadura alta de los vasos principales del segmento reseca y obtener un mínimo de 12 ganglios para la estadificación ganglionar, que se considera continua siendo el principal factor pronóstico. Los cuatro grupos ganglionares: epicólicos, paracólicos, intermedios y principales.^{8,9,10}

Bajo estos principios quirúrgicos se estima que etapas tempranas se alcanza la curación de hasta 70% de los casos. El tipo de resección puede modificarse de acuerdo al grado de infiltración tumoral (T)¹¹

Extensión de la resección de acuerdo a la localización. (Cuadro 5).

A) Carcinoma de ciego y colon ascendente.

- Hemicolectomía derecha más íleon terminal (15cm).
- Linfadenectomía que involucre vasos cólicos derechos hasta el borde derecho de la mesentérica superior .

B) Carcinoma de ángulo hepático

- Hemicolectomía derecha extendida en colon transverso.
- Involucra vasos cólicos derechos y la media.

C) Carcinoma de colon transverso

- Transversectomía vs. Hemicolectomía derecha ampliada.
- Involucra cólica media.

D) Carcinoma de ángulo esplénico

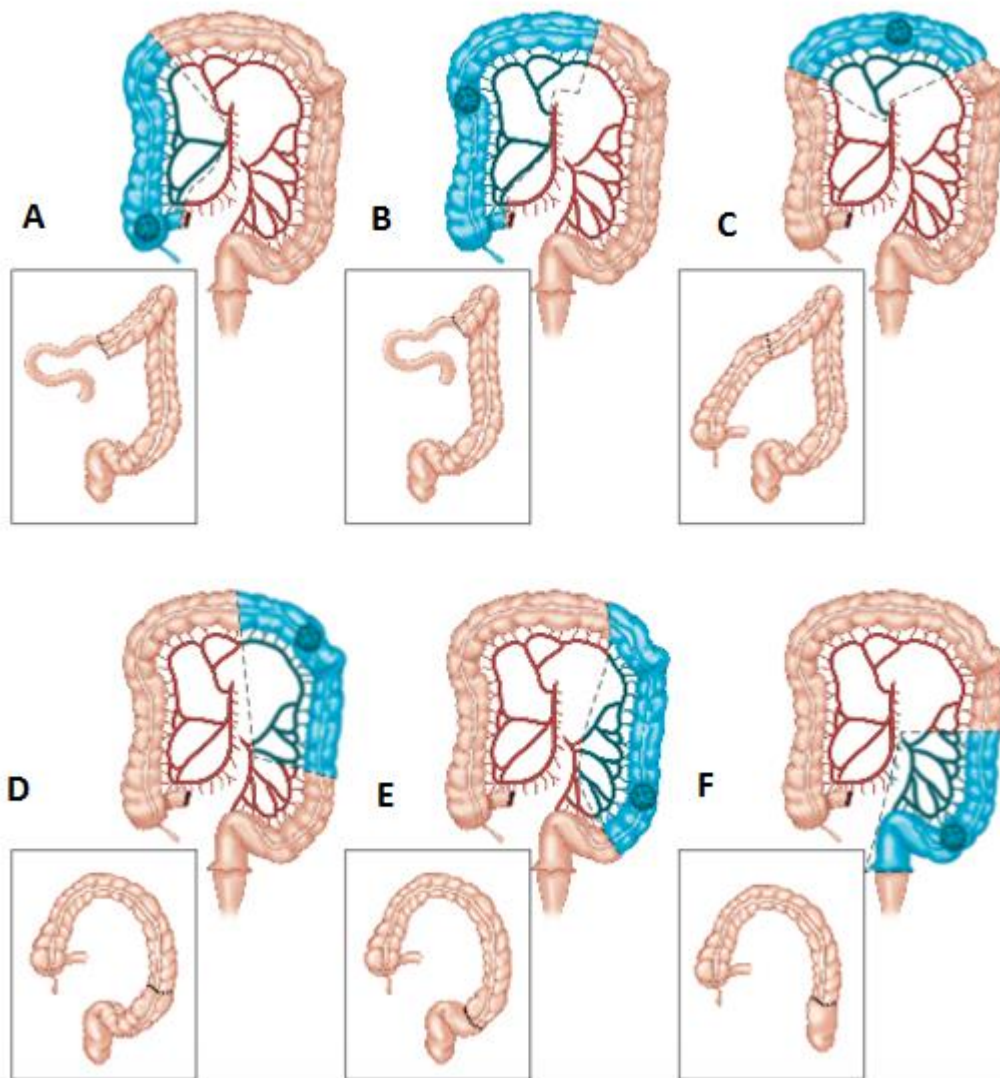
- Hemicolectomía izquierda involucre colon transverso y descendente.
- Linfadenectomía relacionada con vasos cólicos izquierdos.

E) Carcinoma de colon descendente

- Hemicolectomía izquierda superior extendida a la parte proximal del sigma.
- Linfadenectomía relacionada a la cólica izquierda y sigmoidea proximal

F) Carcinoma sigmoideo

- Resección de colon sigmoides con o sin anastomosis.



Cuadro 5. Tipos de resección de colon acorde a localización del tumor. *Tomado del Clinical Radiation Oncology, Capítulo 50, 977-991.*

Principios de quimioterapia

Los pacientes con enfermedad temprana (Etapa I y II) de alto riesgo de metasis no se benefician de quimioterapia adyuvante por lo que pueden continuar en observación siempre y cuando el tratamiento quirúrgico haya sido óptimo. El objetivo de la quimioterapia adyuvante es destruir la enfermedad micrometastásica para mejorar el control local y tener impacto en la sobrevida y progresión de la enfermedad.^{13,14}

Pronóstico del cáncer de colon

Por cada 4 semanas que se retrase en diagnóstico la supervivencia disminuye 14%, tumoración, invasión linfovascular, compromiso ganglionar, así como presencia o ausencia de metástasis.^{5,15,16}

Índices pronósticos derivados de marcadores de inflamación

Es ampliamente aceptado que la inflamación tiene un papel crítico en la patogénesis y la progresión del cáncer. Las alteraciones genéticas, que activan oncogenes o resultan en la inactivación de los genes tumorales supresores, inducen la transcripción de mediadores inflamatorios.¹⁷

Esto genera un microambiente inflamatorio relacionado con el tumor y podría explicar la presencia de células inflamatorias en tumores sin evidencia clínica de inflamación. Por otro lado, la respuesta inflamatoria sistémica a los tumores causa cambios en los componentes hematológicos, como los glóbulos blancos, específicamente los neutrófilos, los linfocitos y los monocitos.¹⁸

Se ha demostrado que el valor pronóstico de un índice combinado con el recuento de neutrófilos y linfocitos (índice neutrófilo-linfocito, NLR) en sangre periférica, influye en el resultado clínico en diferentes tipos de cáncer. En los últimos años estudios han demostrado que el grado de inflamación sistémica puede establecer pronóstico en pacientes con cáncer del tubo digestivo, cáncer de cérvix, cáncer de riñón, y cáncer de pulmón.^{19,20,21,22,23,24}

Recientemente, se ha evaluado una puntuación derivada compuesta de recuentos de neutrófilos y leucocitos (recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento absoluto de glóbulos blancos menos el recuento absoluto de neutrófilos; dNLR) en un gran número de pacientes con cáncer, que muestra un valor pronóstico similar al NLR.²¹

Se ha documentado el papel pronóstico del NLR en pacientes con cáncer de colon a fin de determinar resultado clínico de pacientes; concluyendo que un NLR elevado pretratamiento sugiere una disminución de supervivencia, disminución de periodo libre de enfermedad, e incluso mala respuesta a quimioterapia.^{25,26,27,28,29}

Justificación

El cáncer de colon representa la quinta causa de muerte por cáncer en México, La incidencia en el año 2015 del colorrectal fue de 6,210 casos, y dado el aumento de manera sustancial en el número de nuevos casos y la mortalidad; se prevé que para el año 2020 la mortalidad del cáncer de colon en México sea de 4,040 defunciones/año por cada 100,000 habitantes.³

Múltiples estudios demuestran que el índice neutrofilo-linfocito (NLR) permite establecer pronóstico de los pacientes con cáncer colon. Sin embargo no existen estudios de este tipo en población mexicana^{25,26,27,28}

La realización de este estudio permitió conocer el impacto del NLR como marcador pronóstico en pacientes con cancer de colon en una cohorte de pacientes mexicanos.

Planteamiento del Problema

¿ Puede el índice neutrófilo-linfocito (NLR) tener valor pronóstico en pacientes con cáncer de colon sometidos a cirugía electiva?

Objetivos

General

- a) Determinar el valor pronóstico del neutrófilo-linfocito (NLR) en pacientes con cáncer de colon sometidos a cirugía electiva en el Hospital ISSSTE Veracruz.

Específicos

- b) Determinar el valor pronóstico del índice derivado de neutrófilos-leucocitos (dNLR) en pacientes con cáncer de colon sometidos a cirugía electiva en el Hospital ISSSTE Veracruz.
- c) Determinar el número de muertes durante el seguimiento.
- d) Identificar factores relacionados con la muerte de pacientes con cáncer de colon.
- e) Identificar el índice con mayor valor pronóstico.

Hipótesis

H0 El índice neutrófilo-linfocito (NLR) no tiene valor pronóstico en pacientes con cáncer de colon sometidos a cirugía electiva.

HA El índice neutrófilo-linfocito (NLR) tiene valor pronóstico en pacientes con cáncer de colon sometidos a cirugía electiva.

Diseño metodológico

Se trata de estudio retrospectivo, transversal, analítico y comparativo, mediante el análisis de datos de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon en el periodo comprendido 01 de enero de 2012 al 31 de diciembre del 2014.

Se realizó análisis de supervivencia mediante curvas Kaplan-Meier, log-rank y regresión de Cox en el análisis multivariado.

Los datos se analizaron con programa SPSS 20. Y se considero $p > 0.05$ como estadísticamente significativo.

Tamaño de la muestra

Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de colon sometidos a cirugía electiva en el periodo comprendido 01 de enero de 2012 al 31 de diciembre del 2014.

Definición de variables de observación

Todos los pacientes con cáncer de colon sometidos a resección de colon electiva del Hospital ISSSTE Veracruz en el periodo comprendido enero 2012- diciembre 2014.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años de edad con cáncer de colon sometidos a cirugía electiva en el periodo comprendido enero 2012 a diciembre 2014.
- Se incluirá a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal en los que la cirugía se haya efectuado con fines curativos.

Criterios de exclusión :

- Pacientes que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante.
- Pacientes con sospecha de perforación, obstrucción intestinal.
- Pacientes con sospecha o evidencia de infección preoperatoria.
- Pacientes con sospecha de o evidencia de patología hemática.
- Pacientes con evidencia de leucocitosis.
- Pacientes con cáncer colorectal asociado a enfermedad inflamatoria intestinal, poliposis adenomatosa familiar.

Criterios de eliminación:

- Pacientes con reporte histopatológico que no permita conocer las variables estudiadas.
- Pacientes con hoja de cirugía que no especifique técnica quirúrgica empleada
- Pacientes con menos de 12 ganglios resecados
- Pacientes que no hayan sido operados en el Hospital Regional ISSSTE Veracruz

Definición de variables y unidades de medida

Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	indicador	Escala de medición
Cáncer de colon	Diagnóstico de adenocarcinoma de colon.	Diagnóstico de adenocarcinoma de colon mediante Reporte histopatológico	Si No	Cualitativa nominal Dicotómica
Duración de seguimiento	Tiempo de evolución de la enfermedad después de cirugía.	Seguimiento del paciente	Meses	Cuantitativa discreta en escala de razón
Muerte	Estado con ausencia de funciones vitales	Obtenida del expediente, o en su defecto confirmada por teléfono.	Si No	Cualitativa
Edad	Mención de la vida de una persona en transcurso del tiempo	Obtenida del expediente	Años	Cuantitativa
Índice neutrófilo-linfocito. (NLR)	Índice de estado inflamatorio	Recuento de neutrófilos sobre linfocitos absolutos en sangre periférica del paciente pre	>3 <3	Cuantitativa

		tratamiento		
Índice derivado de neutrófilos-leucocitos (dNLR)	Índice de estado inflamatorio	Recuento de neutrófilos sobre diferencia entre leucocitos y neutrófilos en sangre periférica del paciente pre tratamiento	>2.2 <2.2	Cuantitativa
Etapas clínicas	Estadificación de la enfermedad de acuerdo al TNM	Clasificación de acuerdo de reporte de histopatología más presencia o no de metástasis a distancia	De acuerdo al Sistema TNM	Cualitativa nominal

Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.

Se realizó la investigación por medio de una base de datos de reportes de histopatología de los pacientes con diagnóstico de cáncer de colon, y posteriormente el Análisis de los datos del expediente clínico de los pacientes, con base a diagnóstico y características histopatológicas de tumoración maligna, así como tipo de resección. Se corroboró seguimiento clínico a 36 meses, y se confirmó la muerte del sujeto mediante expediente o llamada telefónica a número en el registro de pacientes del hospital (SIMEF)

Consideraciones éticas

Esta investigación cumple con las normas de la ley General de Salud en su título segundo relacionado a aspectos éticos de la investigación en seres humanos, en sus artículos 13 al 27, para salvaguardar su integridad y respetando sus derechos. De acuerdo a su artículo 17 se considera riesgo tipo 1 investigación sin riesgo.

Asimismo reúne los principios éticos: humanismo, beneficencia, justicia, equidad, y consentimiento informado de la declaración de Helsinki en su 64 asamblea General de Fortaleza, Brasil en Octubre de 2013, para investigación médica en seres humanos y su última actualización de los artículos 26al 29 del apartado consentimiento informado en 2015. Manifestando que esta investigación, no se presenta ningún riesgo que ponga en peligro la integridad de los participantes, garantizando la confidencialidad de su identidad y de la información obtenida.

Consideraciones de bioseguridad

El desarrollo de esta investigación no requirió el uso de dispositivos generadores de radiación, material biológico ni procedimientos que presenten un riesgo para la salud, la integridad o la vida de los pacientes.

Resultados

Se analizaron 52 expedientes de pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de colon (n=19 del 2012, n=16 del 2013, n=17 del 2014) de los cuales 20 fueron eliminados de acuerdo a criterios de exclusión y eliminación (cirugía de urgencia, no ser resección completa (R0) y/o no cumplir con criterios oncológicos, asociados a factor hereditario).

De los 32 pacientes analizados fueron 17 (53%) mujeres y 15 (46%) hombres, la edad promedio 60.2 ± 12.1 años. Solo el 75% contaban con valores preoperatorio de antígeno Carcinoembrionario con promedio de 2.7 ng/ml, por lo que no se utilizó como variable en el análisis estadístico. El 100% de los pacientes fueron sometidos a cirugía abierta previa preparación del colon más profilaxis antibiótica, de los cuales el 87.5% se realizó resección más anastomosis de primera intención y en el 12.5% restante se realizó cirugía de dos etapas (colostomía-restitución) hasta obtener reporte histopatológico definitivo.

Las cirugías realizadas fueron 40% hemicolectomía izquierda, 28% hemicolectomía derecha, 15.6% resección multiestructural unibloque, 12% hemicolectomía derecha extendida y solo a un paciente se realizó tranversectomía. El total de ganglios resecados fue de 16.34 ± 5.2 , los límites quirúrgicos fue 7.3 ± 8.9 cm y 19.8 ± 11.22 cm. En cuanto a la localización del tumor el 50% (16) de los casos se presentó en colon izquierdo, el 40.6% (13) en colon derecho y en el 9% (3) en colon transversal. (Tabla 1).

Tabla 1. Características Clínicas de casos con Cáncer de Colon.

	n	%
Edad media 60.1 ± 12.1 años	32	100
Sexo		
Masculino	15	46.8
Femenino	17	53.1
Localización del tumor		
Colon derecho	13	40.6
Colon izquierdo	16	50
Colon transversal	3	9.3

El 100% de los tumores recibió diagnóstico de adenocarcinoma de colon; el subtipo histológico fue adenocarcinoma típico en 85% (27), en 10% (3) adenocarcinoma mucinoso y el 5% (3) de los adenocarcinomas no fue clasificado en algún subtipo histológico.(Figura1).

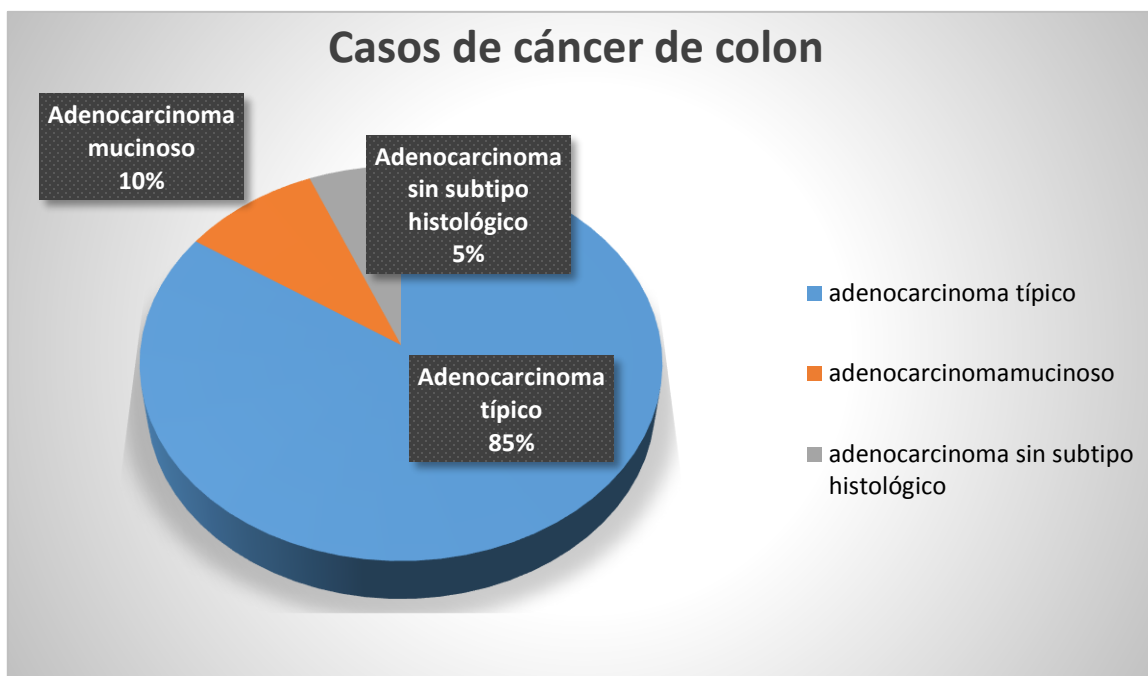


Figura 1. Gráfica de sectores que muestra tipos de adenocarcinoma de colon.

Dentro de las características histopatológicas de los tumores el 6% (2) se reportó como bien diferenciado (G1), 78% (25) como moderadamente diferenciado (G2) y el 15% (5) restante como poco diferenciado (G3). En lo que respecta a la invasión tumoral (T) no se reportaron tumores intramucoso (Tis), ni con invasión a la submucosa (T1), 9% (3) se reportó con invasión la muscular propia (T2), 46.8% (15) con invasión de tejidos pericolónicos (T3), 18.7% (6) con invasión de la superficie del peritoneo visceral (T4a) y 25% (8) con invasión a estructuras adyacentes (T4b).

La enfermedad ganglionar estuvo presente en el 75% (24) de los casos, con invasión linfovascular reportada en el 65.6% (21) de los pacientes.

La presencia de metástasis a distancia fue 34.3% siendo más frecuentes en hígado y cavidad peritoneal (66%), y el 33% con metástasis a pulmón. (Tabla 2).

Tabla 2. Características Histopatológicas de los tumores de casos de Cáncer de colon

Características histopatológicas del tumor	n	%
T (invasión tumoral)		
T1	0	0
T2	3	9
T3	15	46.8
T4a	6	18
T4b	8	25
Ganglios retirados 16.34 ± 5.2		
Enfermedad ganglionar		
Presente	24	75
Ausente	8	25
Grado		
G1	2	6
G2	25	78
G3	5	15
Invasión linfovascular		
Presente	21	65.6
Ausente	11	34.3
Metástasis a distancia		
	11	34.3

Con base a la séptima edición del TNM de la AJCC, correspondió a etapa I el 6.2% (2), etapa II 15.6% (5), etapa III 43.75% (14) y etapa IV 34.3%(11). (Tabla 3).

Tabla 3. Etapa clínica de los pacientes con cáncer de colon.

Etapa Clínica	n	%
I	2	6.2
II	5	15.6
III	14	43.75
IV	11	34.3

Durante el seguimiento a 36 meses 9.3% presentó recurrencia de la enfermedad, 43% recibió al menos algún tipo de Quimioterapia, en el análisis de supervivencia hubo 34% de pérdidas, de los cuales el en el 54.5% (6) fue por muerte y en 45.45% (5) corresponden a casos censurados (abandono de tratamiento oncológico, cambio de residencia, entre otros). (Tabla 4).

Tabla 4. Datos clínicos considerados en el análisis de supervivencia.

Características	n	%
QT	14	43
Recurrencia	3	9.3
Muerte	6	18.7
Censurados	5	15

Dentro del recuento absoluto de neutrófilos en sangre periférica de n=32 fue $4.36 \pm 1.61 \times 10^3$, del cual se obtuvo en promedio un índice neutrófilo-linfocito de 2.46 ± 0.90 .(Tabla 5).

Tabla 5. Índice neutrófilo linfocito (NLR) de acuerdo a etapa clínica.

Etapa Clínica	NLR	IC 95%	Valor de <i>p</i>
I	1.32	(1.10-4.18)	0.26
II	1.6	(1.19-2.0)	0.087
III	2.56	(2.01-3.12)	0.188
IV	2.92	(2.44-3.34)	0.014

En el análisis estadístico solo se encontró diferencia significativa en el valor del NLR de los pacientes con cáncer de colon EC IV ($p=0.014$). (Figura 2)

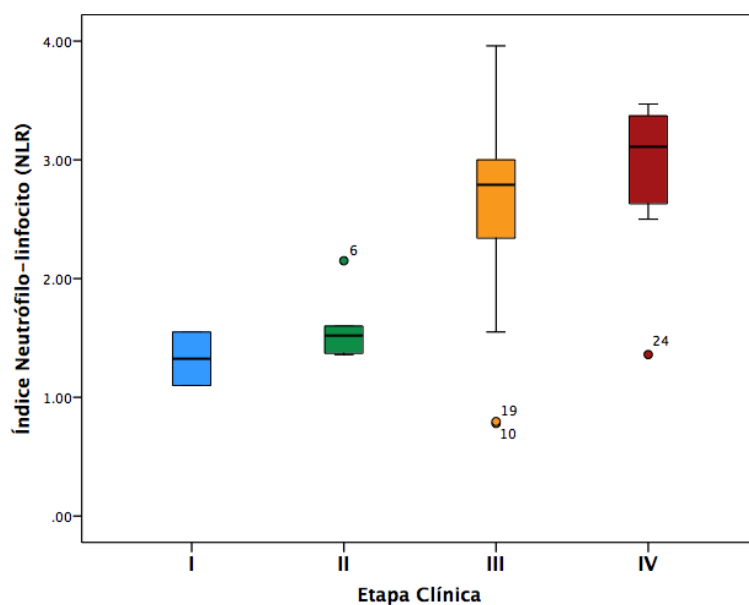


Figura 2. Diagrama de cajas que muestra valores de NLR según EC.

El índice derivado de Neutrófilos -Leucocitos (dNLR) fue en promedio 1.63 ± 0.80 . (Tabla 6).

Tabla 6. Índice derivado de neutrófilos-leucocitos (dNLR) de acuerdo a etapa clínica.

Etapa clínica	dNLR	IC 95%	p
I	0.64	(0.42-0.86)	0.26
II	1.02	(0.61-1.42)	0.93
III	1.69	(1.23-2.16)	0.12
IV	2.01	(1.51-2.5)	0.62

Al comparar los niveles de dNLR de acuerdo a la etapa clínica no mostraron diferencia significativa entre los grupos.(Figura 3).

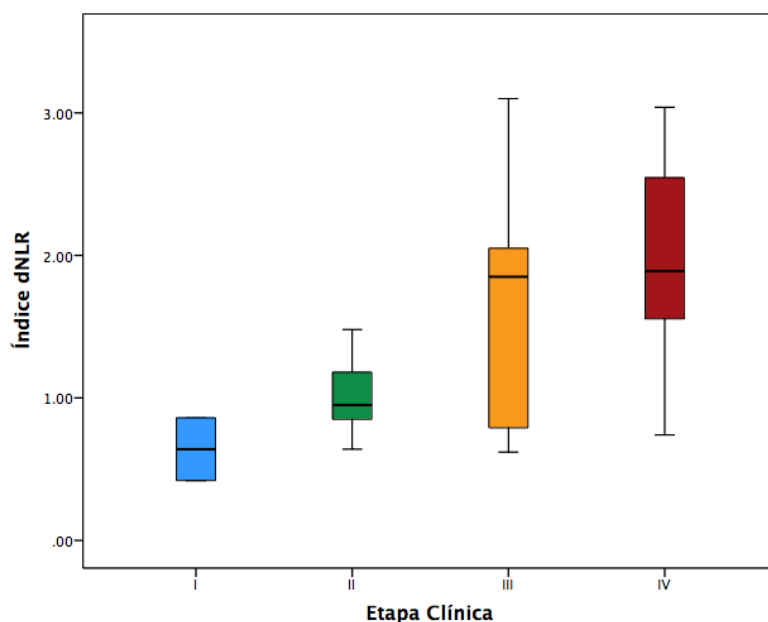


Figura 3. Diagrama de cajas que muestra valores de dNLR según EC.

En el análisis de supervivencia de los pacientes con adenocarcinoma de colon mediante curvas de Kaplan-Meier entre las características del tumor, sitio, así como el índice neutrófilo-linfocito (NLR) y el índice derivado de Neutrófilos-Leucocitos (dNLR), dentro de los factores que no se asociaron con la supervivencia fue el sexo $p=0.9$, invasión tumoral (T) $p=0.67$, invasión vascular y la localización del tumor ($p=0.58$ y $p=0.66$).

En análisis multivariado la enfermedad ganglionar se relacionó con un mayor riesgo de muerte función de Hazard 1.81 (1.65-4.46) $p=0.055$, así como la Etapa Clínica y el grado de diferenciación mostraron tener relación con la mortalidad $p=0.048$ y $p=0.04$. (Figura 4).

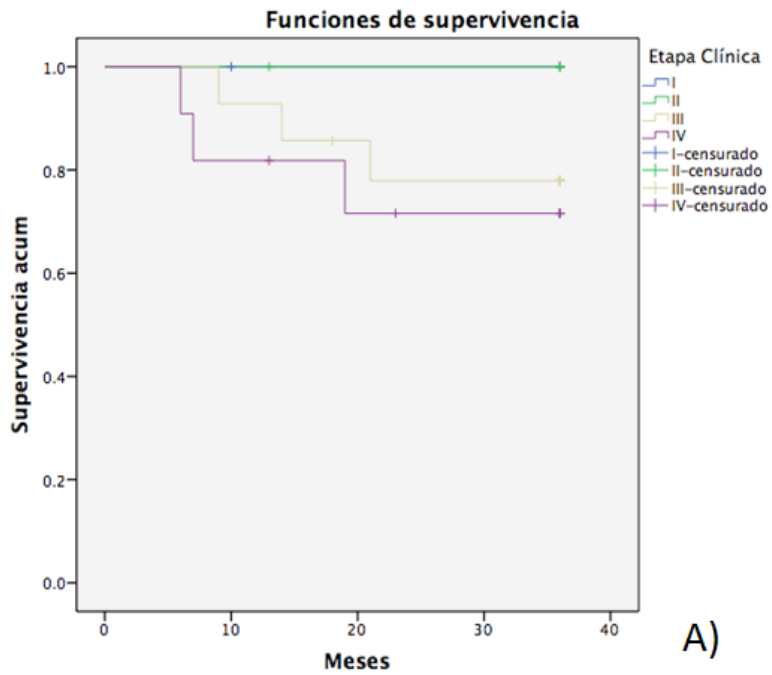
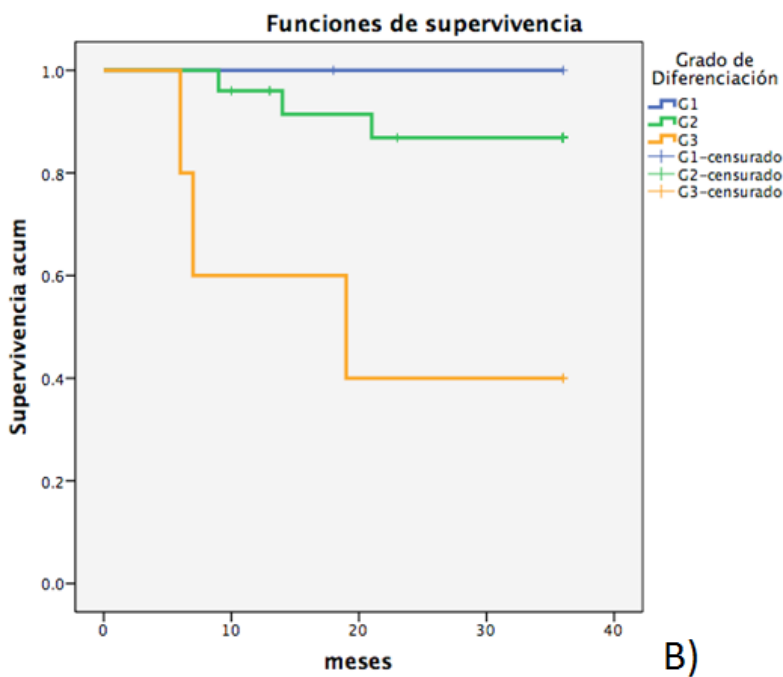


Figura 4. Análisis Kaplan-Meier de paciente con cáncer de colon A) de acuerdo a etapa clínica $p=0.04$ y B) grado de diferenciación $p=0.03$.



Para el análisis Kaplan-Meier de los pacientes con cáncer de colon según el índice NLR con punto de corte >3. La prueba log-rank no fue significativamente estadístico. ($p=0.308$)

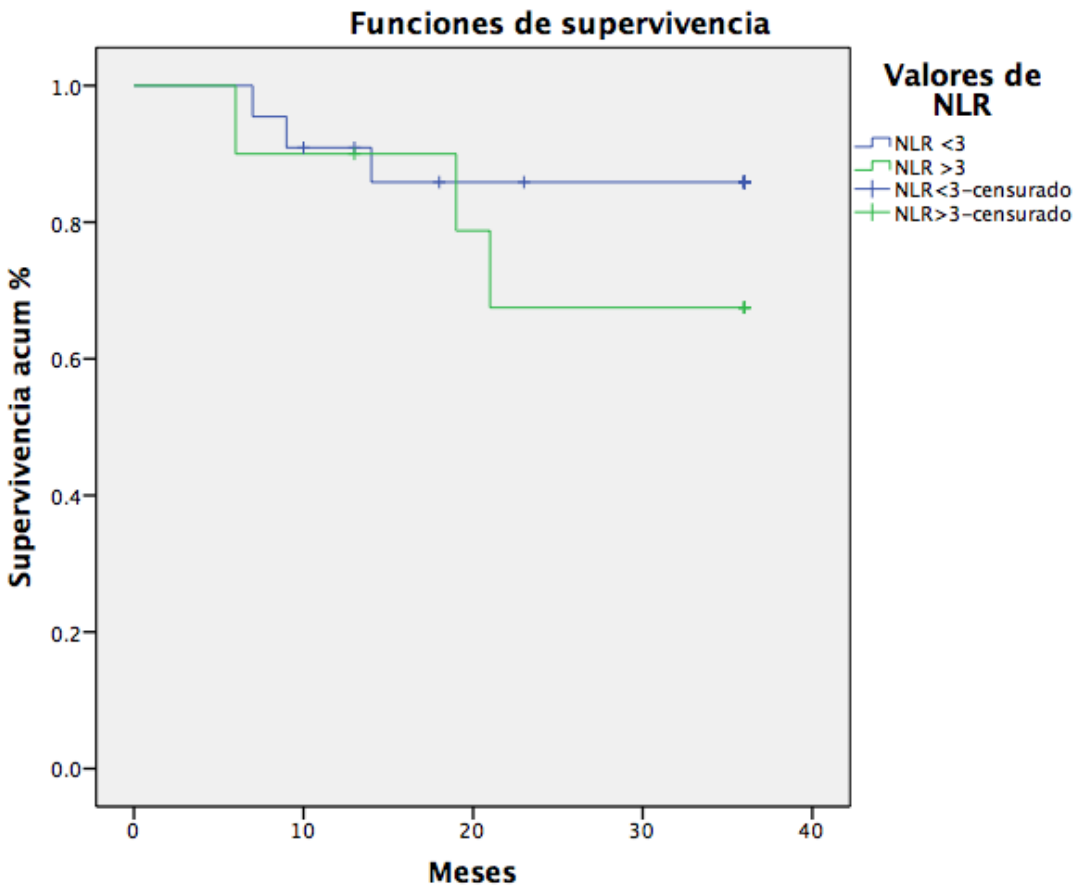


Figura 5. Análisis Kaplan-Meier de paciente con cáncer de colon de acuerdo a NLR punto de corte de 3. $p=0.308$

En el análisis de supervivencia de los pacientes con cáncer de colon de acuerdo a el dNLR con un punto de corte >2.2; No se obtuvo diferencia estadísticamente significativa. (Figura 6)

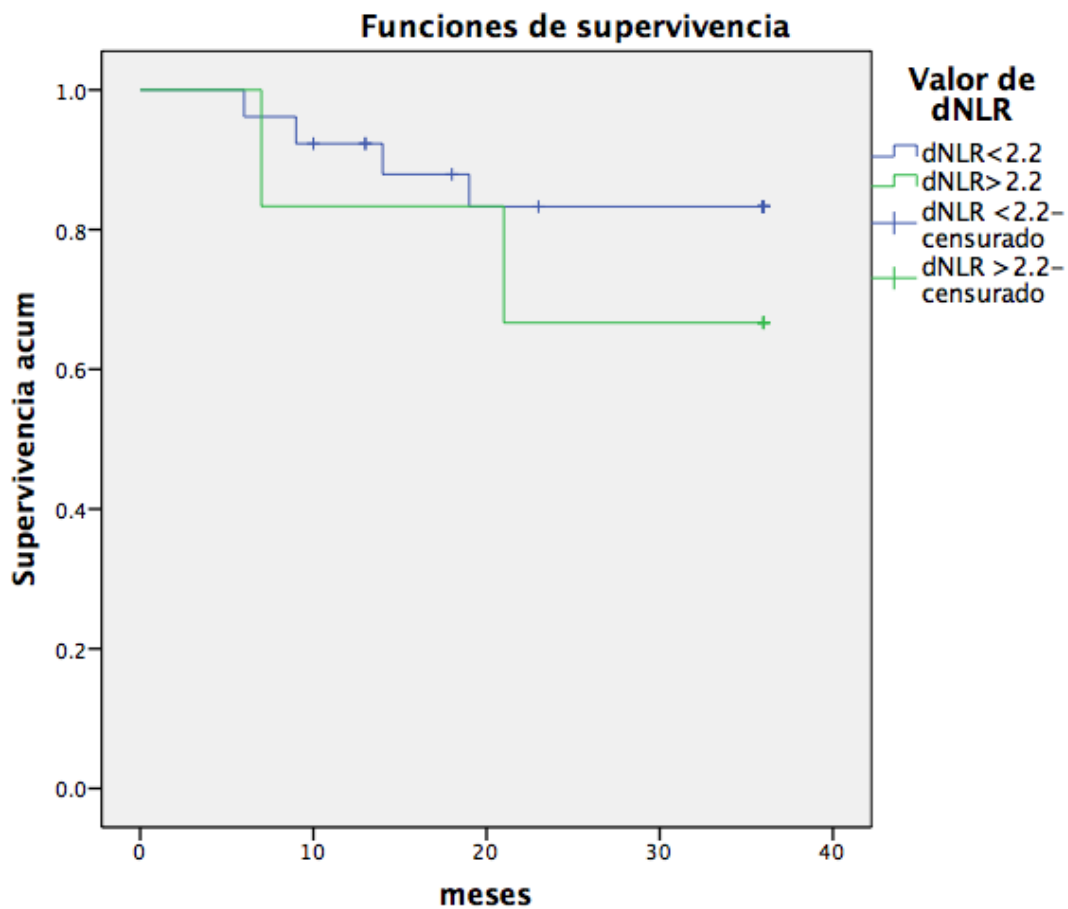


Figura 6. Análisis Kaplan-Meier de paciente con cáncer de colon de acuerdo dNLR punto de corte 2.2, $p=0.389$

Mediante el análisis de Curvas ROC para los valores de NLR vs dNLR relacionados con muerte, los resultados del análisis demostraron superioridad pronóstica en pacientes con cáncer de colon del NLR frente al dNLR, con valores bajo la curva 0.814 vs 0.808. (Figura 7).

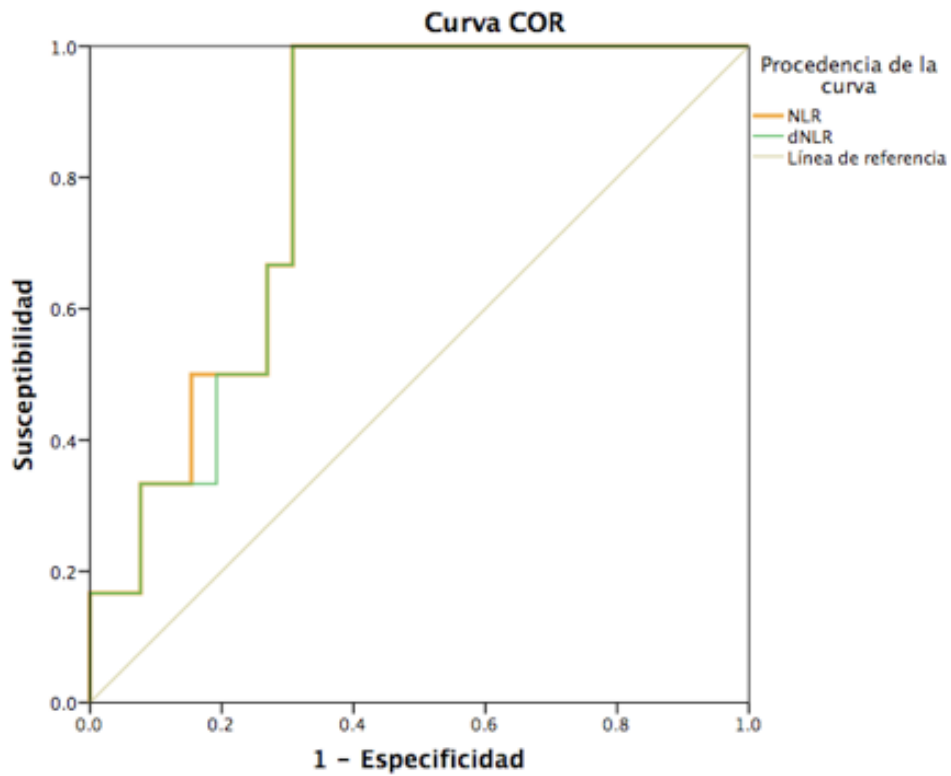


Figura 7. Análisis ROC de los valores del NLR (AUC0.814) y dNLR (AUC0.808) para supervivencia específica en pacientes con Cáncer de colon.

Discusión

Los resultados del presente estudio muestran que los niveles altos de NLR y dNLR se asocian con etapas más avanzadas del cáncer de colon y en el análisis de supervivencia demostró tener impacto, sin embargo no fue significativamente estadístico; contrastando con los resultados de Absenger *et al.* 2013, que demostraron que el dNLR es un marcador pronóstico independiente en pacientes con cáncer de colon etapa II y III.²¹

En un estudio realizado en la Clínica Mayo, Rochester por Rashtak *et al.* 2017, se determinó el impacto del valor del NLR en pacientes con cáncer colorrectal antes de ser sometidos algún tipo de tratamiento; dentro de sus resultados destaca que tiene valor predictivo sobre mortalidad y efectos negativos en este tipo de pacientes, también identificaron algunas características clínicas como la grado de diferenciación, sitio de la tumoración ya que los tumores del colon derecho presentaron peor pronóstico; también bajas cifras de NLR se asociaron con mayor periodo en la supervivencia y mayor tiempo libre de enfermedad. El punto de corte utilizado en este estudio fue de 3 para el NLR concluyendo que mejora el pronóstico que ofrece el TNM para pacientes con cáncer de colon²⁸, no siendo así para pacientes con cáncer rectal.

Con los resultados del presente estudio se demostró el impacto en la supervivencia de acuerdo al grado de diferenciación celular, presencia de enfermedad ganglionar, así como etapas avanzadas de la enfermedad, sin embargo la localización, y el sexo no tuvieron papel en la sobrevida de los pacientes.

Otro estudio realizado por Chua *et al.* 2011 encontró que un NLR > 5 se asocio con peor pronóstico en la sobrevida de los pacientes con cáncer de colon y recto metastásico, mientras que la normalización del NLR después de un ciclo de quimioterapia mejoró en periodo libre de enfermedad²⁶.

En este estudio se demostró la superioridad para determinar peor pronóstico del NLR sobre el dNLR; misma conclusión que se obtuvo en el primer estudio que evaluó el dNLR y que incluyó 12,118 pacientes con diferentes tipos de cáncer al encontrar que el DNL y dNLR tienen efectos pronóstico similar pero con una superioridad persistente del valor del NLR como marcador pronóstico sobre el dNLR²⁰; lo cual presupone que el dNLR mezcla ampliamente los valores de los linfocitos y de los monocitos, teniendo repercusión en el valor predictivo como marcador.

Es preciso mencionar que el presente estudio tiene algunas limitaciones, como el tamaño de la muestra, el número de casos censurados, así como falta de unificación de criterios para tratamiento por parte de oncología médica.

La asociación de niveles de elevados de NLR y dNLR a etapas avanzadas de cáncer de colon reflejan la respuesta sistémica del huésped hacia el tumor y en múltiples estudios se ha propuesto como factor independiente para sobrevida, periodo libre de enfermedad y efectos adversos de la enfermedad.^{22,23,24,25,26,27,28,29.}

Conclusión

En el pronóstico de los pacientes con cáncer de colon esporádico existen factores que determinan peor pronóstico de la enfermedad como presencia de enfermedad ganglionar, niveles bajos de diferenciación celular, presencia de metástasis mismos que se relacionan con etapa clínicas avanzadas de la enfermedad.

Los valores elevados de los índices NLR y dNLR muestran asociación con etapas avanzadas de la enfermedad y peor pronóstico para los pacientes, por lo que de acuerdo a los resultado del presente estudio y de la evidencia de la literatura médica, pueden emplearse después de descartar alguna morbilidad como infección o alguna anormalidad hematológica asociado a otros clasificaciones de pronóstico de cáncer de colon como el TNM. obteniendo pronóstico independiente cuando se reportan valores altos.

Es importante la reproducción de estos índices en cohortes de población mexicana, no solo para cáncer de colon si no con otros tipos de cáncer para determinar puntos de corte y efectividad como marcadores pronósticos independientes.

Bibliografía

1. Tamas K, Walenkamp A, de Vries A, et al. Rectal and colon cancer: Not just a different anatomic site. *Cancer Treatment Reviews* 41 (2015) 671–679
2. Iacopetta B. Are there two sides to colorectal cancer? *Int J Cancer* 2002;101:403–8.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11.
4. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013 Mar 1;132(5):1133-45.
5. Kniery K, Nishtala M, Steele S. Staging, prognosis, and survivorship in colon cancer. *Seminars in Colon and Rectal Surgery* 27 (2016) 193–198.
6. Grobbee EJ, Wieten E, Hansen BE, et al. Fecal immunochemical test-based colorectal cancer screening: The gender dilemma. *United European Gastroenterology Journal* 2017; 5:448e454.
7. AJCC. Colon and Rectum Cancer Staging. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010.
8. Amri R, Klos C, Bordeianou L, et al. The prognostic value of lymph node ratio in colon cancer is independent of resection length. *The American Journal of Surgery* (2016) 212, 251-257.
9. Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Prognostic value of the lymph node ratio in stage III colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2847–55.
10. Mutch M, Wells K. Surgical approach to colon cancer *Seminars in Colon and Rectal Surgery* 27 (2016) 199–203.
11. Chin CC, Yeh CY, Tang R, et al. The oncologic benefit of high ligation of the inferior mesenteric artery in the surgical treatment of rectal or sigmoid colon cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2008;23(8):783–788.
12. Colon Cancer *Clinical Radiation Oncology*, Capítulo 50, 977-991. El Sevier.
13. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision-making. *Ann Oncol* 2012; 23:2479–516.
14. Shen H, Yang J, Huang Q, et al. Different treatment strategies and molecular features between right-sided and left-sided colon cancers. *World J Gastroenterol* 2015;21:6470–8.
15. Gaitonde et al. Sex-Specific Differences in Colon Cancer when Quality Measures Are Adhered to: Results from International, Prospective, Multicenter Clinical Trials. *J Am Coll Surg* 2017 23: 110.

16. Thirunavukarasu P, Talati C, Munjal S, Attwood K, Edge SB, Francescutti V. Effect of incorporation of pretreatment serum carcinoembryonic antigen levels into AJCC staging for colon cancer on 5-year survival. *J Am Med Assoc Surg.* 2015; 150(8):747–755.
17. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2013;39:534–40.
18. Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncol* 2010;6:149–63.
19. Hu P, Shen H, Wang G, et al. Prognostic significance of systemic inflammation-based lymphocyte-monocyte ratio in patients with lung cancer: based on a large cohort study. *PLoS One* 2014;9:e108062.
20. Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS, et al. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *British Journal of Cancer* (2012) 107: 695–699.
21. Absenger G, Szkandera J, Pichler M. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts clinical outcome in stage II and III colon cancer patients. *British Journal of Cancer* (2013) 109, 395–400
22. Chiang, Hung, Tang, et al. Can neutrophil-to-lymphocyte ratio predict the survival of colorectal cancer patients who have received curative surgery electively? *International Journal of Colorectal Disease* (2012) 27: 1347–1357.
23. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, et al. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* (2013) .03.010.
24. Lee YY, Choi CH, Kim HJ, et al. Pretreatment neutrophil:lymphocyte ratio as a prognostic factor in cervical carcinoma. *Anticancer Researcher* (2012) 32: 1555–1561.
25. Li M, Liu X, Zhang X, et al. Prognostic role of neutrophil-to- lymphocyte ratio in colorectal cancer: a systematic review and meta- analysis. *Internatinonal Journal of Cancer* (2014) ;134:2403–13.
26. Chua W, Charles KA, Baracos VE, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio predicts chemotherapy outcomes in patients with advanced colorectal cancer. *British Journal of Cancer* (2011) 104: 1288–1295.
27. Ding PR, An X, Zhang RX, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts risk of recurrence following curative resection for stage IIA colon cancer. *Internatinonal Journal of Colorectal Disease* (2010) 25: 1427–1433.
28. Rashtak S, Ruan X, Drulner B, et al. Peripheral neutrophil to lymphocyte ratio improves prognostication in colon cancer. *Clinical Colorectal Cancer* (2017) 16: 115-23.
29. D.G. Watt et al. Neutrophil count is the most important prognostic component of the differential white cell count in patients undergoing elective surgery for colorectal cancer. *The American Journal of Surgery* (2015) 210, 24-30