

La trombocitosis es un marcador de supervivencia reducida en pacientes con carcinoma de células renales. Un estudio multicéntrico.

Luis Eduardo Cadena Castro*¹, Jorge Eduardo Cadena Vizúete¹

1. Departamento de Postgrados, Postgrado de Urología, Instituto Superior de Investigación y Postgrado, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador, Quito.

Resumen

Introducción: La trombocitosis se presenta como una respuesta medular inflamatoria ante la presencia de enfermedades crónicas, generalmente infecciosas. La asociación de trombocitosis y su impacto en el pronóstico en la supervivencia de pacientes con carcinoma de células renales (CCR), no se ha establecido en forma determinada. El objetivo del presente estudio fue determinar la supervivencia en dos centros de referencia de Quito-Ecuador, para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales.

Métodos: El presente estudio longitudinal, se realizó en el Hospital de Especialidades "Carlos Andrade Marín" y el Hospital General de Especialidades Número 1, de Quito-Ecuador, de enero del 2005 hasta diciembre del 2016. Se incluyeron pacientes con CCR con 1 año de supervivencia desde la nefrectomía. Se determinó la mortalidad, edad, estadiaje, supervivencia. Se analizaron 2 grupos con presencia o ausencia de trombocitosis. La muestra fue probabilística. Se realiza un análisis de supervivencia con el método de Kaplan Meier. En las variables asociadas se realiza una regresión de COX.

Resultados: Se incluyeron 183 pacientes, de 62.2 ±12.8 años. Fueron 132 casos (72.1%) CCR en estadio localizado, 35 casos (19.1%) de estadio avanzado y 16 casos (8.7%) de estadio metastásico. La media de plaquetas 300020 ±102300 u/ul. Cincuenta pacientes (27.3%) presentaron trombocitosis. La sobrevida global del grupo con trombocitosis fue de 50.4 (38.2-62.6) meses versus 68.1 (60.8-75.3) meses en el grupo sin trombocitosis, $P < 0.005$.

Conclusiones: La presencia de trombocitopenia en pacientes con RCC disminuye en promedio 7.7 meses la supervivencia global, comparada con el grupo control sin trombocitopenia.


Keywords:

DeCS: Trombocitosis, Neoplasias Renales, Análisis de Supervivencia, Carcinoma de Células Renales, Nefrectomía.

Recibido: Diciembre 03, 2021
Aceptado: Enero 26, 2022
Publicado: Febrero 28, 2022
Editor: Dr. Franklin Mora Bravo.

Como citar:

Cadena L, Cadena J. La trombocitosis es un marcador de supervivencia reducida en pacientes con carcinoma de células renales. Un estudio multicéntrico. REV SEN 2022;10(1):43-48.

 Copyright Cadena L, et al. This article is distributed under the [Creative Commons CC BY-NC-SA 4.0 Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/) which allows the use and redistribution citing the source and the original author for non-commercial purposes.

* Autor de correspondencia



Thrombocytosis is a marker of reduced survival in patients with renal cell carcinoma. A multi-center study.

Abstract

Introduction: Thrombocytosis occurs as an inflammatory bone marrow response in the presence of chronic diseases, generally infectious. The association of thrombocytosis and its prognostic impact on survival in patients with renal cell carcinoma (RCC) has not been definitively established. The objective of this study was to determine survival in two reference centers in Quito-Ecuador, for the treatment of patients with renal cell carcinoma.

Methods: The present longitudinal study was carried out at the "Carlos Andrade Marín" Specialty Hospital and the General Specialty Hospital Number 1, in Quito-Ecuador, from January 2005 to December 2016. Patients with CRC at one year of age were included. Survival since nephrectomy. Mortality, age, staging, and survival were determined. Two groups with the presence or absence of thrombocytosis were analyzed. The sample was probabilistic. Survival analysis is performed using the Kaplan Meier method, and a COX regression is performed on the associated variables.

Results: 183 patients, 62.2 ± 12.8 years old, were included. There were 132 cases (72.1%) of localized CRC, 35 cases (19.1%) of advanced stage, and 16 cases (8.7%) of the metastatic stage. The mean number of platelets was 300020 ± 102300 u/ul. Fifty patients (27.3%) presented thrombocytosis. Overall survival of the group with thrombocytosis was 50.4 (38.2-62.6) months versus 68.1 (60.8-75.3) months in the group without thrombocytosis, $P < 0.005$.

Conclusions: The presence of thrombocytopenia in patients with RCC decreases overall survival by an average of 7.7 months compared to the control group without thrombocytopenia.

Keywords:

MESH: Thrombocytosis; Kidney Neoplasms; Survival Analysis; Carcinoma, Renal Cell; Nephrectomy.

Estudios recientes han abordado la prevalencia e impacto pronóstico de la trombocitosis en varios tumores malignos tales como gástrico, renal, de pulmón, y ginecológicos. La trombocitosis también parece tener un valor pronóstico en pacientes con tumores renales malignos; el carcinoma de células renales (CCR) representa aproximadamente el 3% de todas las neoplasias de adultos y es el tumor maligno primario más común (85%) del parénquima

renal [1]. El papel pronóstico del recuento plaquetario, que son fáciles de conseguir en sangre periférica y recientemente se ha estudiado en pacientes con CCR la asociación entre la trombocitosis y la disminución de la supervivencia con resultados contradictorios y no concluyentes. La trombocitosis reactiva en CCR es causada por la producción citoquinas inflamatorias tales como la de IL-6 y el factor de crecimiento endotelial (VEGF) [1].



El valor pronóstico de la trombocitosis en CCR es desconocida en población hispana, aunque se asume que el comportamiento es igual que en población angosajona. Se ha descrito que la trombocitopenia facilita la adherencia y penetración de las células tumorales a través de la pared endotelial por varias vías [2, 3]; por ejemplo los gránulos de plaquetas contienen una variedad de factores angiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, y el factor de crecimiento transformante Beta, todos ellos están implicados en la progresión tumoral [2, 3].

El objetivo del presente estudio fue realizar un estudio observacional de supervivencia en un grupo de pacientes con CCR analizando la presencia de trombocitosis en población hispana.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

El presente estudio es observacional, analítico de corte longitudinal.

Escenario

El estudio se llevó a cabo en dos centros de referencia para el tratamiento de CCR: El Hospital de Especialidades “Carlos Andrade Marín” del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social de Quito y El Hospital General de Especialidades Número 1, del Instituto de Seguridad Social de la Fuerzas Armadas, Quito-Ecuador. El período del estudio fue 1ro de enero del 2005 hasta el 31 de diciembre del 2016. El estudio terminó la fase de recolección de datos el 23 Marzo del 2017.

Participantes

Se incluyeron pacientes mayores o iguales 18 años, con diagnóstico de CCR con al menos 1 año de supervivencia desde su resolución quirúrgica por nefrectomía. Se excluyeron pacientes sin estudio histopatológico confirmatorio y con datos incompletos en la historia clínica que no permitieron el análisis.

Variables

La variable dependiente fue la presencia de mortalidad. Se analizaron 2 grupos de pacientes tomando en cuenta la presencia o ausencia de trombocitosis. Se describieron variables como edad, sexo, estadiaje, tiempo de supervivencia.

Fuentes de datos/mediciones

Las variables fueron tomadas del expediente clínico institucional. La presencia de trombocitosis se definió como el aumento de plaquetas >350 mil u/uL.

Sesgos

Con el fin de evitar posibles sesgos de entrevistador, de información y de memoria, los datos fueron custodiados durante todo

el tiempo por el investigador principal con una guía y registros aprobados en el protocolo de investigación. El sesgo de observación y selección fueron evitados con la aplicación de los criterios de selección de los participantes. Se consignaron todas las variables clínicas y paraclínicas del periodo ya comentado. Dos investigadores de manera independiente analizaron cada uno de los registros por duplicado y se consignaron las variables en la base de datos una vez verificada su concordancia.

Tamaño del estudio

La muestra fue probabilística. La prevalencia del evento de trombocitosis se consideró como 12%. El nivel de confianza fue del 95%, el poder estadístico del 80%. Con una población total aproximada de 183 casos y con reportes de estudios previos de OR 2.9, el cálculo muestral fue de 153 casos, 135 en el grupo sin Trombocitosis y 18 en el grupo con trombocitosis.

Variables cuantitativas

Se utilizó estadística descriptiva inferencial. Se expresaron los resultados en escala en medias y desviación estándar. Los datos categóricos como el sexo y el estadiaje en proporciones.

Análisis estadístico

Se realiza un análisis de supervivencia con el método de Kaplan Meier. En las variables asociadas se realiza una regresión de COX. El paquete estadístico utilizado fue SPSS 22.0 para PC (IBM Corp. Released 2013. Armonk, NY.)

Resultados

Participantes

Ingresaron al estudio 183 pacientes. El diagrama de participantes se presenta en la figura 1.

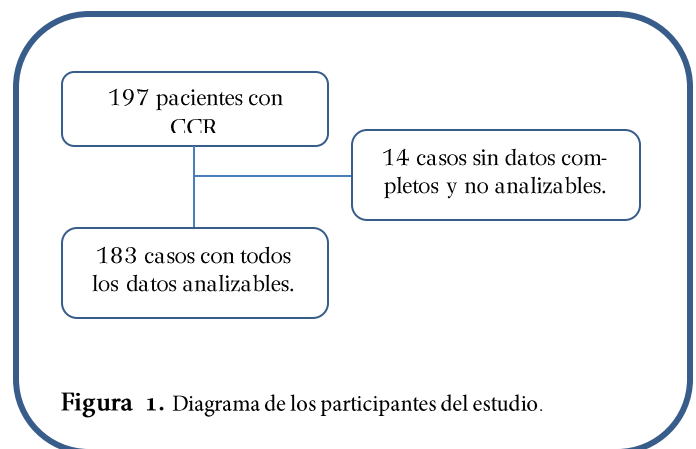


Figura 1. Diagrama de los participantes del estudio.

Características de la población de estudio

La edad de 62.2 ± 12.8 años. Fueron 132 casos (72.1%) CCR en estadio localizado, 35 casos (19.1%) de estadio avanzado y



16 casos (8.7%) de estadio metastásico. Fueron sometidos a nefrectomía radical 170 pacientes (92.9%) y a nefrectomía parcial 13 casos (13%). Fueron 164 casos (89.6%) del Hospital Carlos Andrade Marín (IESS) y 19 casos (10.4%) del Hospital General 1-(ISSFA).

Análisis principal

La media de plaquetas 300020 ±102300 u/ul. Cincuenta pacientes (27.3%) presentaron trombocitosis y 133 casos (72.2%) tuvieron un recuento de plaquetas normales. El tiempo promedio de supervida del grupo fue de 30.4 ± 28.8 meses. La supervida en pacientes con CCR en estadio localizado fue de 84 meses, en estadio avanzado fue de 27 meses y en estadio metastásico fue de 7.7 meses. En la tabla 1 se presenta la supervivencia en los grupos de estadio. La supervivencia fue mayor en el grupo sin trombocitosis.

Tabla 1. Supervida en pacientes con CCR.

Variable	Grupo sin Trombocitosis n=133	Grupo con trombocitosis N=50	P
CCR Localizado (meses)	77.5 (70.6-84.5)	70.1 (61.7-78.6)	<0.005
CCR Avanzado (meses)	36.7 (23.1-50.2)	29.4 (16.1-42.8)	<0.005
CCR Metastásico (meses)	13.2 (2.2-24.1)	7.8 (4-11.6)	<0.005
Sobrevida global en CCR	68.1 (60.8-75.3)	50.4 (38.2-62.6)	<0.005

CCR: Carcinoma de células renales.

Regresión de COX

Se presenta con diseño factorial las variables estadísticamente significativas que predicen el tiempo de supervivencia. La variable principal fue el estadio y la covariable modificadora fue el recuento plaquetario (Tabla 2).

Tabla 2. Regresión de COX.

Variable	B	Se	Wald	GL	P	Exp(b)
Plaquetas	0.004	0.0019	2.46	1	0.002	1.004
T_COV	0.060	0.0103	5.403	1	<0.0001	1.062

Logaritmo de verosimilitud 437.078; X² global:68.39; GL: 2; P=<0.0001; X² paso anterior: 39.02, GL: 2, P<0.0001

Discusión

Uno de los factores del aumento de la incidencia de CCR se debe a de la detección de masas sólidas renales de tipo incidental provocado por el uso cada vez más generalizado de técnicas de imagen. Numerosos factores pronósticos han sido establecidos para el carcinoma de células renales, pudiendo dividirse los mismos en factores anatómicos, histológicos, clínicos y moleculares y debemos aplicar los que disponemos en nuestro medio para el apoyo y evaluación. La Asociación Europea de Urología (EUA) recomienda en su guía de práctica clínica para el manejo del CCR la utilización rutinaria de la clasificación TNM de 2002, el grado nuclear de Fuhrman y el subtipo histológico de CCR, ya que son los factores que tienen valor para evaluar el pronóstico

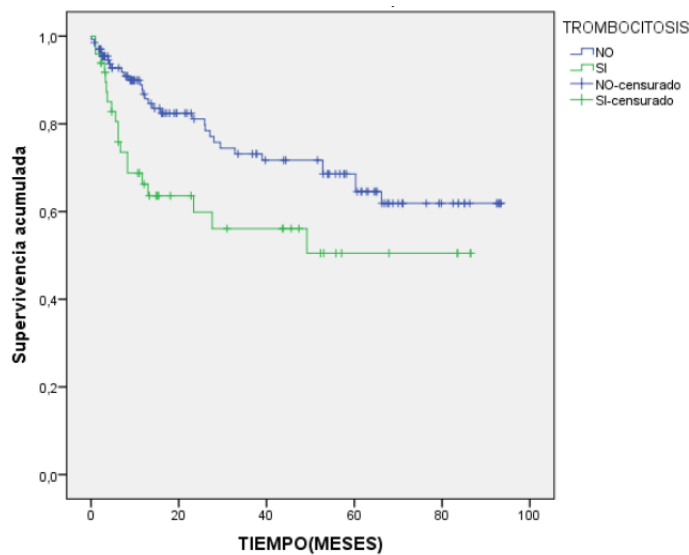


Figura 2. Gráfico de barras de la prevalencia de comorbilidades.



y decidir el tratamiento, siendo el estadio patológico según la clasificación TNM el factor pronóstico más importante en el CCR [1]. El recuento plaquetario, se han incluido como factor pronóstico de índole clínica junto a la pérdida de peso, la presencia de síntomas y el estado general del paciente medido a través de la clasificación ECOG, los cuales están al acceso en todos los niveles de salud [4]. La presencia de trombocitosis, entendida como un recuento plaquetario patológicamente alto, ha sido demostrada como factor pronóstico independiente tanto en pacientes metastásicos como en aquellos con tumores localizados. En la población sometida al estudio la supervivencia en meses es mayor si el estadio es menor y la trombocitosis está ausente: (media fue: localizado 77.5 meses; avanzado 36.7 meses, metastásico 13.2, y global 68.1, con una $P < 0.005$; en comparación con el grupo con trombocitosis la media fue: en CCR localizado 70.1 meses, CCR avanzado: la media de 29.4 meses, CCR metastásico 7.8 meses y CCR global 50.4 meses; con un valor $P < 0.005$. En un estudio previo, se informó de la importancia de la trombocitosis en CCR localizado; se demostró que los pacientes con trombocitosis tuvieron una supervivencia media de 45.2 meses en comparación con 76.6 meses en los pacientes sin trombocitosis ($P = 0.0002$) [5]. En relación a un estudio con 8735 pacientes el 12.1% presento trombocitosis, y su riesgo estimado de muerte a 5 años fue 1.61 veces mayor en comparación con el grupo normal de plaquetas [RR = 1.61, IC del 95% = (1.31 – 1.98), $P < 0.001$] [6]. El nivel de trombocitosis en 350000 cels/mm³ demuestra una relación directa y significativa de la trombocitosis con los factores pronósticos establecidos e incluso con la PCR, por lo que aplicamos este parámetro para el grupo estudiado. Recientemente, se ha establecido que de forma estadísticamente significativa en el análisis multivariante, el recuento plaquetario y los niveles de PCR en el preoperatorio, se correlacionan con la mortalidad global durante el primer año de la cirugía [7]. Este papel de la trombocitosis en la mayor agresividad de los CCR no es del todo conocido. Por un lado, está bien documentada la implicación de las plaquetas en los procesos neoangiogénicos a través de la liberación de diferentes marcadores, siendo quizá el más importante el factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEGF), del que además se han demostrado niveles elevados en el interior de las plaquetas de los pacientes con cáncer.

Una de las explicaciones de la asociación que se plantean es que la trombocitosis en el CCR es el reflejo de una cascada biológica en el que actuarían de forma sinérgica el VEGF y la trombopoyetina, generando en la médula ósea una mayor producción de megacariocitos cargados de VEGF, y una maduración acelerada de éstos hacia plaquetas circulantes, con la consiguiente liberación de mayores cantidades de VEGF y trombopoyetina [4]. El estudio enfoca en la teoría ya demostrada de la trombocitosis como factor de mal pronóstico importante en el CCR, con variables estadísticamente significativas entre recuento plaquetario

y supervivencia, resultados que concuerdan con los de las publicaciones previas [1]. El estudio realizado mostro de forma estadísticamente significativa que la trombocitosis muestra que cifras mayores a 350000 cel/mm³ se relacionaban con un peor pronóstico. En la literatura se encuentran diferentes puntos de corte para definir la trombocitosis. En nuestro caso elegimos el de 350000 cel/mm³ al ser una cifra estándar de nuestra población.

Conclusiones

La presencia de trombocitopenia en pacientes con CCR disminuye en promedio 7.7 meses la supervivencia global, comparada con el grupo control sin trombocitopenia.

Abreviaturas

CCR: Carcinoma de células renales.

UF: Ultrafiltración.

Información suplementaria

Materiales suplementarios no han sido declarados.

Agradecimientos

No aplica.

Contribuciones de los autores

Luis Eduardo Cadena Castro: Conceptualización, Curación de datos, Análisis formal, Adquisición de fondos, Investigación, Metodología, Administración de proyecto, Recursos, Software, Escritura – borrador original.

Jorge Eduardo Cadena Vizúete: Conceptualización, Supervisión, Validación, Visualización, Redacción: revisión y edición.

Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Financiamiento

Los autores proveyeron los gastos de la investigación. Los estudios de laboratorio fueron parte de la actividad normal institucional y no fueron gastos sobreañadidos a la institución o a los pacientes.

Disponibilidad de datos o materiales

Los conjuntos de datos generados y analizados durante el estudio actual no están disponibles públicamente debido a la confidencialidad de los participantes, pero están disponibles a través del autor correspondiente a pedido académico razonable.

Declaraciones

Aprobación del comité de ética y consentimiento para participar

No fue requerido.

Consentimiento para publicación

No aplica cuando no se publican imágenes o fotografías del examen físico o radiografías/tomografías/resonancias de pacientes.

Conflictos de interés

Los autores reportan no tener conflictos de interés.



Información de los autores

Luis Eduardo Cadena Castro, Médico por la Universidad Central del Ecuador (Quito, 2011). Especialista en Urología por la Universidad Central del Ecuador (Quito, 2017). Médico tratante en Uroendolap-Quito, Ecuador.

Jorge Eduardo Cadena Vizuete, Médico por la Universidad Central del Ecuador (Quito, 2003), Especialista en Urología por la Universidad Internacional del Ecuador (Quito, 2007).

Referencias

1. Men H, Liang C, Yu M. Thrombocytosis as a prognostic factor in patients with renal cell carcinoma: a meta-analysis of literature. *J Cancer Res Ther.* 2015 Jan-Mar;11(1):67-72. DOI: 10.4103/0973-1482.150345. PMID: [25879339](#).
2. Vano YA, Tartour E, Fournier LS, Beuselinck B, Mejean A, Ourdard S. Prognostic factors in patients with advanced renal cell carcinoma treated with VEGF-targeted agents. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2014 May;14(5):523-42. DOI: 10.1586/14737140.2014.882773. Epub 2014 Mar 18. PMID: [24640949](#).
3. Cho DS, Kim SJ, Lee SH, Ahn HS, Kim YS, Kim SI. Prognostic significance of preoperative C-reactive protein elevation and thrombocytosis in patients with non-metastatic renal cell carcinoma. *Korean J Urol.* 2011 Feb;52(2):104-9. DOI: 10.4111/kju.2011.52.2.104. Epub 2011 Feb 21. PMID: [21379426](#); PMID: PMC3045714.
4. Seda CJ, Salas AS, Sánchez CG, Blasco JM, García IO, Sánchez JM, Ruíz CB, Navarro SM, López RA. Thrombocytosis and hematocrit as prognostic factors in renal carcinoma. *Arch Esp Urol.* 2011 Nov;64(9):883-90. English, Spanish. PMID: [22155876](#).
5. Golriz M, Ghamarnejad O, Khajeh E, Sabagh M, Mieth M, Hoffmann K, Ulrich A, Hackert T, Weiss KH, Schirmacher P, Büchler MW, Mehrabi A. Preoperative Thrombocytopenia May Predict Poor Surgical Outcome after Extended Hepatectomy. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Nov 1;2018:1275720. DOI: 10.1155/2018/1275720. PMID: [30515369](#); PMID: PMC6236772.
6. Men H, Liang C, Yu M. Thrombocytosis as a prognostic factor in patients with renal cell carcinoma: a meta-analysis of literature. *J Cancer Res Ther.* 2015 Jan-Mar;11(1):67-72. DOI: 10.4103/0973-1482.150345. PMID: [25879339](#).
7. Alsaif SH, Rogers AC, Pua P, Casey PT, Aherne GG, Brannigan AE, et al. Preoperative C-reactive protein and other inflammatory markers as predictors of postoperative complications in patients with colorectal neoplasia. *World J Surg Oncol.* 2021 Mar 13;19(1):74. DOI: 10.1186/s12957-021-02142-4. PMID: 33714275; PMID: [PMC7956109](#).

DOI: Digital Object Identifier. PMID: PubMed Identifier.

Nota del Editor

La REV SEN se mantiene neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales sobre mapas publicados y afiliaciones institucionales.