

Importancia de la anemia en el cáncer colorrectal

Dres. Adriana Della Valle*, Carlos Sarroca†

Hospital Central de las Fuerzas Armadas

Resumen

El cáncer colorrectal es la segunda causa de mortalidad por cáncer en Uruguay con 23,61% del total de fallecidos por cáncer. La presencia de anemia es un signo frecuente en los pacientes con cáncer colorrectal asociándose a una reducción en la sobrevida, su papel como factor pronóstico es discutido.

El objetivo de esta presentación es observar si la presencia de anemia preoperatoria en los pacientes con cáncer colorrectal afecta el pronóstico.

Se seleccionaron 411 pacientes para un estudio retrospectivo de seguimiento por cáncer colorrectal desde el año 1987 al año 2002.

Presentaron anemia preoperatoria (230/411) 56% de los casos, en este subgrupo predominó la topografía lesional en colon derecho con 36,5% (84/230) de los casos, la edad media fue 68 años comparado al grupo de pacientes sin anemia donde predominó la topografía rectal con 40,3% (73/181) de los casos y la edad media fue 64 años. Los pacientes con anemia tuvieron mayores índices de mortalidad global, 47% versus 34% $p=0,05$, y quirúrgica que los pacientes sin anemia, 10% versus 3% $p=0,009$. Del total de los casos, 96% (394/411) fueron estadios B, C y D de Dukes.

Surge la evidencia de los datos analizados que la presencia de anemia preoperatoria en pacientes con cáncer colorrectal tiene incidencia negativa en el pronóstico, aumentando tanto la mortalidad global como la quirúrgica.

Palabras clave: NEOPLASMAS COLORRECTALES.
ANEMIA.
PRONÓSTICO.

Introducción

El cáncer en Uruguay es la segunda causa de mortalidad, superada únicamente por las enfermedades cardiovasculares⁽¹⁾, representando un verdadero problema de salud pública. El carcinoma colorrectal (CCR) en la mujer es la segunda causa de muerte por cáncer siguiendo al neoplasma mamario. En el hombre es la tercera causa de muerte por cáncer luego de los tumores de pulmón y de próstata, totalizando 23,61% de la mortalidad por cáncer en el país.

Globalmente el CCR ocupa el segundo lugar en mortalidad luego de la topografía pulmonar⁽²⁾.

La enterorragia y la anemia son los signos más frecuentes en los pacientes con CCR⁽³⁻⁵⁾, así como son pre-

* Residente de Oncología Médica del Hospital de Clínicas de Montevideo. Miembro del Grupo Colaborativo Uruguayo: Investigación de Afecciones Oncológicas Hereditarias. Hospital Central de las Fuerzas Armadas.

† Cirujano. Director del Grupo Colaborativo Uruguayo: Investigación de Afecciones Oncológicas Hereditarias. Hospital Central de las Fuerzas Armadas.

Correspondencia: Dra. Adriana Della Valle
Obligado 1145 apto. 906. Montevideo, Uruguay
E-mail: adellavalle@hotmail.com - proctologia@hotmail.com
Recibido: 23/6/03.

Aceptado: Aceptado luego de modificaciones: 28/5/04.

dectores independientes para el mismo en aquellos pacientes referidos para colonoscopia⁽⁶⁾. La anemia es común en los pacientes con cáncer y se ha asociado a una reducción en la sobrevida⁽⁴⁾. Sin embargo, no está definido si la anemia debe identificarse como un factor de importancia pronóstica^(7,8). Los niveles bajos de hemoglobina aun sin anemia evidente son útiles indicadores de CCR avanzado⁽⁹⁾. Si bien la anemia es un signo que podemos detectar, el mismo en realidad es la representación de una serie de modificaciones que adquirió el individuo afectado portador de la enfermedad avanzada, de tipo: inmunitarias, nutricionales y otras que desconocemos. El hecho de la reposición sanguínea en el preoperatorio no modifica la condición inicial del paciente con anemia porque la disminución de glóbulos rojos no es un factor pronóstico per se^(10,11).

Habitualmente una hemoglobina menor o igual a 10 g/dl es criterio de anemia^(5,12).

Clásicamente este signo es atribuido al cáncer de colon derecho^(4,5), por pérdidas sanguíneas endoluminales, lo que provoca una anemia de tipo microcítica hipocrómica hiposiderémica⁽⁵⁾, con valores de volumen corpuscular medio (VCM) menores a 80 mm³, hemoglobina corpuscular media (HCM) menor a 27 pg y sideremia menor a 59 mg/dl⁽¹³⁾.

La anemia suele ser asintomática hasta muy avanzada la enfermedad, cuando la fatiga, las palpitaciones o probablemente signosintomatología propia tumoral obliguen al paciente a consultar⁽³⁾. Esto resalta la importancia de la realización de programas de screening a nivel poblacional para CCR, donde un cuerpo creciente de evidencia (nivel I) ha establecido que el screening en mayores de 50 años asintomáticos con tests inmunológicos con Ac antihemoglobina (sensibilidad y especificidad de 91% y 90%, respectivamente), con evaluación diagnóstica completa de colon, primariamente con colonoscopia, y el tratamiento de aquellos pacientes que resulten positivos, reduce la mortalidad por CCR (estudios randomizados en Estados Unidos, Inglaterra y Dinamarca)⁽¹⁴⁾.

Objetivo

Observar si la presencia de anemia preoperatoria en los pacientes con CCR afecta el pronóstico.

Material y método

El Servicio de Coloproctología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas reclutó 444 pacientes en seguimiento por CCR. Seleccionamos 411 de ellos por presentar consignados todos los datos necesarios para la configuración de este estudio, 93% (411/444) del total de los pacientes seguidos por nuestro servicio, con un seguimiento

posoperatorio mínimo de un año y un máximo de 15 años, del 1° de enero de 1987 al 31 de marzo de 2002.

Se admitió como anemia la presencia en los diez días previos a la cirugía de niveles de hemoglobina \leq 10 g/dl. Si bien en algunos pacientes se trató la anemia mediante transfusiones sanguíneas preoperatorias, indicación que quedó a cargo del equipo tratante, en ningún caso se emplearon otros tratamientos como eritropoyetina.

Como criterios de selección para el presente estudio se estipuló que todos los pacientes fueran operados por su enfermedad, que fuese consignado si tuvieron o no anemia en la valoración preoperatoria y estadio de Dukes modificado por Astler y Coller⁽¹⁵⁾ por anatomía patológica de la pieza de resección, y que presentaran un seguimiento mínimo de un año desde la resección.

La media de edad para la cohorte estudiada fue de 67 años con un rango de 18 a 96 (P25=58 años y P75=74 años). En cuanto a los sexos se presentó un total de 224 hombres (54,5%) y 187 mujeres (45,5%). (P: percentilo)

Se tomaron dos grupos de análisis, el primero fue el grupo de pacientes que presentó anemia en la valoración preoperatoria 230/411 (56%), versus el segundo grupo de pacientes sin anemia 181/411 (44%).

Se empleó el programa Epi-Info 6.0, de donde se obtuvieron los valores de p mediante el test exacto de Fisher y χ^2 , así como para registrar y analizar los datos. Se consideraron significativas las diferencias cuando el valor de P \leq 0,05.

Resultados

Grupo con anemia

En el grupo de pacientes que presentó anemia en la valoración preoperatoria, el colon derecho y el recto fueron los primeros lugares involucrados con 36,5% y 30% (tabla y figura 1). Con respecto a los estadios, 227/230 (98,6%) fueron B, C y D de Dukes (tabla 2). La edad media fue de 68 años con un rango de 21 a 91 (P25=60 años y P75=75 años).

La mortalidad en este grupo fue de 108/230 (47%), subrayamos que 64/230 (28%) fallecieron por progresión lesional, en tanto hubo 23/230 (10%) fallecidos en el período posquirúrgico cercano que compromete el primer mes luego de la cirugía, y 21/230 (9%) por otras causas. De los 230 pacientes se realizaron 87 transfusiones sanguíneas preoperatorias, no encontrando diferencias en la mortalidad global y por complicaciones quirúrgicas entre los pacientes que recibieron y los que no.

La relación entre estadios B, C y D y sobrevida muestra que 121/227 (53%) viven, 23/227 (10%) fallecen por la intervención quirúrgica y que 64/227 (28%) fallecen por progresión lesional (tabla 3).

Tabla 1. Pacientes con anemia. División topográfica

Topografía	Número de pacientes	Porcentaje
Ángulo hepático	14	6,1
Colon transverso	12	5,2
Colon descendente	10	4,3
Colon sigmoide	41	17,8
Ciego válvula	28	12,2
Apéndice	1	0,4
Colon ascendente	41	17,8
Ángulo izquierdo	6	2,6
Porción rectosigmoidea	8	3,5
Recto ampolla	3	1,3
Recto alto	20	8,7
Recto medio	22	9,6
Recto bajo	24	10,4
Total	230	100

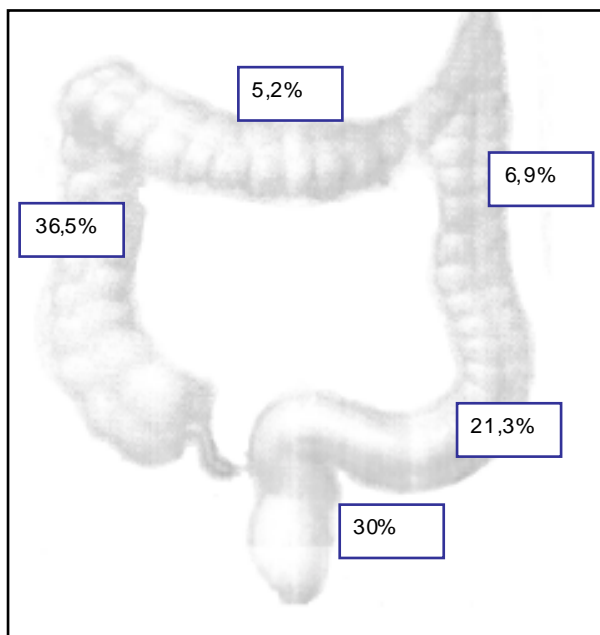


Figura 1. División por sectores topográficos. Grupo con anemia

Tabla 2. Comparación de los grupos con y sin anemia por estadio de Dukes

Estadio de Dukes	Grupo con anemia	Grupo sin anemia	Total	Valor de p
A	3 (1,3%)	14 (7,7%)	17	< 0,05
B	123 (53,4%)	95 (52,4%)	218	> 0,05
C	59 (25,6%)	47 (25,9%)	106	> 0,05
D	45 (19,5%)	25 (13,8%)	70	> 0,05
Total	230	181	411	

Tabla 3. Pacientes con anemia. Relación entre estadio de Dukes y mortalidad

Dukes	Vivos	Fallecidos cirugía	Fallecidos enfermedad	Fallecidos otro neoplasma	Fallecidos enfermedad no neoplasma	Fallecidos complicaciones coadyuvantes	Causa desconocida
A	1	0	0	0	1	0	1
B	80	7	22	1	10	0	3
C	33	10	11	1	3	1	0
D	8	6	31	0	0	0	0
Total	122	23	64	2	14	1	4

Grupo sin anemia

En el grupo en el cual no se encontró anemia en la valoración preoperatoria, en cuanto a topografía lesional predominó el recto y el sigmoides con 40,3% y 25,4%, respectivamente (tabla 4 y figura 2).

En estadios B, C y D de Dukes encontramos 167/181 (92%) de los pacientes.

La edad media fue de 64 años con un rango de 18 a 96 (P25=52 años y P75=72 años).

La mortalidad total fue de 62/181 (34%). Señalamos que 41/181 (22,6%) fallecieron por progresión lesional, mientras que 6/181 (3%) fallecieron por la intervención quirúrgica, y 15/181 (8%) por otras causas.

La relación entre los estadios B, C y D y la mortalidad muestra que 107/167 (64%) viven, 6/167 (3,5%) fallecieron

por la intervención quirúrgica, y que 41/167 (24,5%) fallecieron por progresión lesional (tabla 5).

Discusión

Hemos encontrado que 56% de los pacientes en seguimiento por CCR presentó anemia preoperatoria^(4,12,16,17). En ningún caso se encontró evidencia de otra causa de la anemia más allá del propio CCR, como, por ejemplo, carencial o hemolítica.

En cuanto a la topografía lesional, el colon derecho en el que incluimos ángulo hepático, colon ascendente, ciego y apéndice, presenta 36,5% (84/230) de prevalencia en el grupo de pacientes con anemia, en tanto en el segundo grupo de pacientes sin anemia el sector derecho del colon pasa a tener 17% (31/181), existe en este caso una diferen-

Tabla 4. Pacientes sin anemia. División topográfica

Topografía	Número de pacientes	Porcentaje
Ángulo hepático	4	2,2
Colon transverso	12	6,6
Colon descendente	7	3,9
Colon sigmoide	35	19,3
Ciego válvula	11	6,1
Apéndice	7	3,9
Colon ascendente	9	5,0
Ángulo izquierdo	12	6,6
Porción rectosigmoidea	11	6,1
Recto ampolla	1	0,6
Recto alto	18	9,9
Recto medio	28	15,5
Recto bajo	26	14,3
Total	181	100

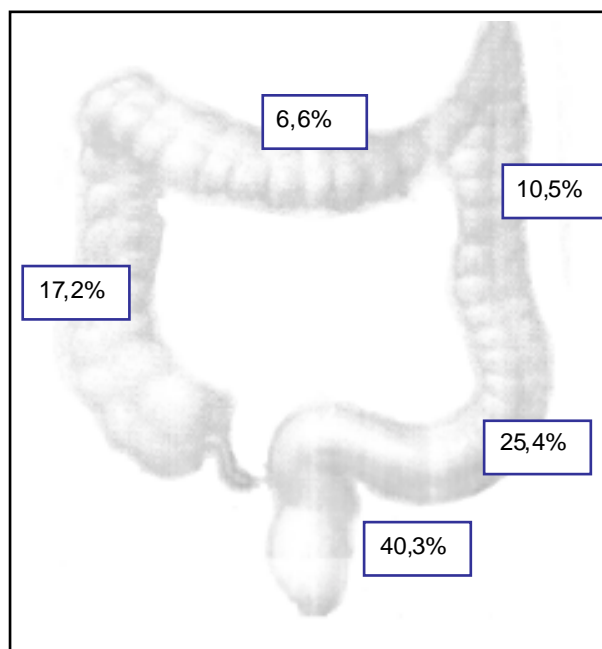


Figura 2. División por sectores topográficos. Grupo sin anemia

Tabla 5. Pacientes sin anemia. Relación entre estadio de Dukes y mortalidad

Dukes	Vivos	Fallecidos cirugía	Fallecidos enfermedad	Fallecidos otro neoplasma	Fallecidos enfermedad no neoplasma	Fallecidos complicaciones coadyuvantes	Causa desconocida
A	12	0	0	0	1	0	1
B	68	5	15	1	6	0	0
C	31	1	12	1	1	1	0
D	8	0	14	1	2	0	0
Total	119	6	41	3	10	1	1

cia estadísticamente significativa $p=0,000583$, como se menciona en la literatura^(4,12,17).

Con respecto al estadio tumoral, en ambos grupos existió una amplia mayoría de pacientes con enfermedad avanzada, 394/411 (96%), estadios B, C y D de la clasificación de Dukes modificada, de estos pacientes continúan vivos y en seguimiento 120/223 (54%) del grupo con anemia y 103/156 (66%) del grupo sin anemia, $p=0,13$, similar a lo que muestra la literatura^(17,18).

Si bien se menciona en publicaciones recientes que la edad no es un factor de riesgo significativo para la presencia de anemia preoperatoria de pacientes con CCR^(14,15), hemos encontrado que en el primer grupo de pacientes con anemia la edad media fue mayor, 68 años^(3-5,18), comparado al segundo grupo de pacientes sin anemia, 64 años^(3,4).

La distribución por sexos fue similar en el total de casos así como entre ambos grupos de estudio, lo mismo ocurre en la bibliografía consultada^(5,17,18).

Encontramos una diferencia significativa, $p=0,05$, en el número de pacientes fallecidos, en donde los pacientes que no tuvieron anemia la mortalidad fue de 34% (62/181) versus 47% (108/230) de los pacientes del grupo con anemia.

En el grupo de los pacientes fallecidos, tomando la variable progresión lesional no se halló diferencia en los grupos separados con y sin anemia, 64/230 (28%) versus 41/181 (22,6%) respectivamente, $p=0,2$. De los pacientes fallecidos por progresión lesional, 100% (105/105) eran estadios avanzados de Dukes.

Por otro lado, considerando los pacientes fallecidos por complicaciones de la intervención quirúrgica, se halló una amplia diferencia en la mortalidad en el grupo con anemia, 23/230 (10%) versus 6/181 (3%), $p=0,009$, variable netamente significativa.

Todos los pacientes fallecidos por la intervención quirúrgica eran estadios avanzados en ambos grupos.

Otros factores pronósticos pueden influir en los resultados observados. En cuanto al estadio, principal factor pronóstico en CCR, nuestro trabajo observó que en estadios B, C y D (tabla 2) que abarcan más de 95% de los pacientes, existe una distribución equilibrada en ambos grupos, por lo cual las diferencias observadas en la mortalidad podemos atribuir las a la anemia.

Conclusiones

Esta presentación que abarca 411 pacientes operados de CCR en el período 1987-2002, halló que 56% (230/411) de los pacientes se presentaron con anemia al momento del diagnóstico.

De los pacientes con anemia la topografía lesional preponderante fue el colon derecho con 36,5%, diferenciándose claramente de lo que sucede en los pacientes sin

anemia donde predomina el cáncer de recto con 40,4% de los casos. Del total de los pacientes 96% se diagnosticó en estadios B, C y D de Dukes, encontrando una mayor edad en el grupo de pacientes con anemia, lo que podría sugerir o guiar al clínico en cuanto a posibilidades diagnósticas, paciente añoso con anemia microcítica, descartar CCR por frecuencia, importancia y gravedad. Recordando que la anemia es un signo fácilmente detectable, pero que representa una serie de modificaciones que adquirió el individuo afectado portador de la enfermedad avanzada, de tipo inmunitarias, nutricionales y otras desconocidas.

Los pacientes del grupo sin anemia tuvieron menores índices de mortalidad global y mortalidad por la intervención quirúrgica, lo que apunta a que la presencia de anemia preoperatoria es un valioso factor pronóstico adverso. Los estadios de Dukes B, C y D representan 100% de los pacientes fallecidos por la enfermedad y 96% de todos los pacientes diagnosticados con CCR, lo que muestra la falla en la detección y el diagnóstico precoz, herramienta esencial en la disminución de la mortalidad por CCR⁽¹²⁾.

En suma, surge la evidencia comparando dos grupos de pacientes similares en un estudio retrospectivo, que en el grupo que presentó anemia preoperatoria predominó la topografía lesional del sector derecho con 36,5% (84/230), mientras que en el grupo sin anemia predominó la topografía rectal, 40,3% (73/181) ($p=0,000583$), coincidiendo con la bibliografía publicada^(4,5), y que de aquellos pacientes que presentaron anemia en la valoración preoperatoria, 23/230 (10%) fallecieron por la intervención quirúrgica en contraste con aquellos sin anemia, 6/181 (3%), siendo significativa la diferencia ($p=0,009$).

Creemos fundamentada, con estos resultados, la realización de estudios prospectivos con el fin de utilizar este conocimiento en la implementación de nuevos enfoques terapéuticos prequirúrgicos que puedan modificar el pronóstico adverso que el signo anemia representa.

Summary

Colorectal cancer is the second cause of cancer mortality in Uruguay accounting for 23.61% out of the total death for cancer. Anemia, a frequent symptom in patients with colorectal cancer, is associated with shorter life-time but its prognostic value is questioned.

The aim of the paper is to determine the role of anemia before surgery in patients with colorectal cancer in the prognosis.

A retrospective follow up study of 411 patients with colorectal cancer from 1987 to 2002. Anemia before surgery was seen in 230 patients (56%): injuries were predominant in right colon (84/230, 36.5%), mean age was 68 years. Anemia was not observed in 181 patients: injuries

were predominant at rectal level (73/181, 40.3%), mean age was 64 years. Global and surgical mortality were higher in patients with anemia: 47% versus 34% $p=0.05$, and 10% versus 3% $p=0.009$. Dukes stages B, C and D were predominant (394/411, 96%).

Anemia before surgery in patients with colorectal cancer has negative incidence in prognosis, and increases global and surgical mortality rates.

Résumé

En Uruguay, le cancer colorectal est la deuxième cause de mort, 23,61% du total des morts par cancer. L'anémie en est un signe fréquent chez ces patients et est liée à une réduction de la survie quoique son utilité diagnostique est discutée.

Le but de cette présentation est justement d'évaluer si la présence d'anémie pré-opératoire chez les patients avec cancer colorectal agit sur le pronostic.

On a choisi 411 patients pour une étude rétrospective de suivi de cancer colorectal depuis 1987 jusqu'en 2002. 56% (230/411) des cas ont présenté une anémie pré-opératoire; dans ce sous-groupe, la topographie lésionnelle au côlon droit (36,5%- 84/230 des cas) a prédominé; la moyenne d'âge a été de 68 ans. On l'a comparé au groupe de patients sans anémie où la topographie rectale a prédominé (40,3%-73/181 des cas) et dont la moyenne d'âge a été de 64 ans. Les patients avec anémie ont eu des indices de mortalité globale supérieures (47% versus 34% $p=0,05$), et chirurgicale aussi si on compare aux patients sans anémie (10% versus 3%/ $p=0,009$. 96% des cas (394/411) ont été stades B, C et D de Dukes.

Bref, la présence d'anémie pré-opératoire chez les patients avec cancer colorectal aurait une incidence négative dans le pronostic, et augmenterait ainsi la mortalité globale et chirurgicale.

Bibliografía

1. **Organización Panamericana de la Salud.** Las Condiciones de Salud en las Américas: volumen II. Washington: OPS, 1994: 466-77.
2. **Vasallo JA, Barrios E.** Cáncer Colorrectal. In: II Atlas de mortalidad por cáncer en el Uruguay. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer, 1999: 20-1.
3. **Kemppainen M, Raiha I, Rajala T, Sourander L.** Delay in diagnosis of colorectal cancer in elderly patients. *Age Ageing* 1993; 22(4): 260-4.
4. **Dunne JR, Gannon CJ, Osborn TM, Taylor MD, Malone DL, Napolitano LM.** Preoperative anemia in colon cancer: assessment of risk factors. *Am Surg* 2002; 68(6): 582-7.
5. **Sadahiro S, Suzuki T, Tokunaga N, Mukai M, Tajima T, Makuuchi H, et al.** Anemia in patients with colorectal cancer. *J Gastroenterol* 1998; 33(4): 488-94.
6. **Tan YM, Rosmawati M, Ranjeev P, Goh KL.** Predictive factors by multivariate analysis for colorectal cancer in Malaysian patients undergoing colonoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17(3): 281-4.
7. **Diculescu M, Iacob R, Iacob S, Croitoru A, Becheanu G, Popenciu V.** The importance of histopathological and clinical variables in predicting the evolution of colon cancer. *Rom J Gastroenterol* 2002; 11(3): 183-9.
8. **Dunne JR, Malone D, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM.** Perioperative anemia: an independent risk factor for infection, mortality, and resource utilization in surgery. *J Surg Res* 2002; 102(2): 237-44.
9. **Kishida T, Sato J, Fujimori S, Minami S, Yamakado S, Tamagawa Y, et al.** Clinical significance of serum iron and ferritin in patients with colorectal cancer. *J Gastroenterol* 1994; 29(1): 19-23.
10. **Arnoux R, Corman J, Peloquin A, Smeesters C, St-Louis G.** Adverse effect of blood transfusions on patient survival after resection of rectal cancer. *Can J Surg* 1988; 31(2): 121-6.
11. **Sibbering DM, Locker AP, Hardcastle JD, Armitage NC.** Blood transfusion and survival in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994; 37(4): 358-63.
12. **Celestino A, Castillo T, Frisancho O, Contardo C, Espejo H, Tomioka C, et al.** Colorectal cancer: study on 365 cases. *Rev Gastroenterol Perú* 1996; 16(3): 187-96.
13. **Bioinformación Latino América. Hemograma.** www.bioinformacion.net [consulta: 01/06/2003].
14. **Rubiano J, Mariño G, Kestenberg A.** Guías de Práctica Clínica basada en la Evidencia: tamizaje en Cáncer Digestivo. Santafé de Bogotá: ASCOFAME-ISS 1998: 30-4.
15. **Astler VB, Coller FA.** The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1954; 139(6): 846-52.
16. **Prelipcean CC, Mihai C, Stanciu C.** The examination of the digestive tract in patients with iron-deficiency anemia. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2000; 104(4): 51-3.
17. **Ayyub MI, Al-Radi AO, Khazeindar AM, Nagi AH, Maniyar IA.** Clinicopathological trends in colorectal cancer in a tertiary care hospital. *Saudi Med J* 2002; 23(2): 160-3.
18. **Harris GJ, Simson JN.** Causes of late diagnosis in cases of colorectal cancer seen in a district general hospital over a 2-year period. *Ann R Coll Surg Engl* 1998; 80(4): 246-8.