

Asociación de linfocitos T CD3+/T CD8+ en infiltración linfática y perineural en cáncer colorrectal

Aportación original
Vol. 63
Núm. 1

Association of T CD3+/T CD8+ lymphocytes in lymphatic and perineural infiltration in colorectal cancer

Edgar Joaquín Cortés-Torres^{1a}, María del Refugio Flores-Betancourt^{1b}, Alejandro González-Ojeda^{2c}, Clotilde Fuentes-Orozco^{2d}, Gabino Cervantes-Guevara^{2e}, Enrique Cervantes-Pérez^{3f}, Alejandro Ramírez-Velázquez^{2g}, Ana Karen Hernández-Guzmán^{4h}

Resumen

Introducción: el cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias más frecuentes y letales globalmente. Los factores pronósticos clave incluyen la infiltración linfovascular y perineural, la cual afecta negativamente al aumentar el riesgo de metástasis. Estudios indican que niveles bajos de células T CD8+ y T CD3+ pueden estar asociados con metástasis tempranas.

Objetivo: evaluar la sensibilidad y especificidad de los linfocitos T citotóxicos (CD8+ y CD3+) séricos preoperatorios con infiltración linfática y perineural en el CCR.

Material y métodos: estudio prospectivo, transversal, analítico, en linfocitos T citotóxicos (CD8+ y CD3+). Se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas, frecuencia y porcentaje para las cualitativas. Las muestras obtenidas se asociaron con la presencia de infiltración linfovascular o perineural.

Resultados: se incluyeron 37 pacientes, con edad media de 58 ± 10.9 años; 24 (64.8%) fueron mujeres. Se diagnosticaron 16 (43.2%) neoplasias malignas de colon y 21 (56.7%) tumores malignos de recto. Se encontró infiltración linfovascular en 13 (35.1%) y 18 (48.6%) perineural. Los niveles medios de linfocitos T CD8+ fueron 219 cel./AL ± 140.5 cel./AL, y 16 (43.2%) presentaron niveles bajos. Los linfocitos T CD3+ con promedio de 943 cel/uL ± 640.4 cel./AL y 16 (43.2%) presentaron niveles bajos.

Conclusiones: encontramos una asociación a nivel sérico de los linfocitos T CD3+ y T CD8+ con la infiltración linfovascular y perineural a nivel histopatológico. Se deben hacer más investigaciones para fortalecer los resultados obtenidos.

Abstract

Background: Colorectal cancer (CRC) is one of the most common and lethal neoplasia in the world. Key prognostic factors include lymphovascular and perineural infiltration, which negatively affect the disease by increasing the risk of metastasis. Studies indicate that low levels of CD8+ and CD3+ T cells may be associated with early metastasis.

Objective: To evaluate the sensitivity and specificity of preoperative serum cytotoxic T lymphocytes (CD8+ and CD3+) with lymphatic and perineural infiltration in colorectal cancer.

Material and methods: Prospective, cross-sectional, analytical study on cytotoxic T lymphocytes (CD8+ and CD3+). Descriptive statistics, measures of central tendency and dispersion for quantitative variables, frequency and percentage for qualitative variables were used. The samples obtained were associated with the presence of lymphovascular or perineural infiltration.

Results: 37 patients were included, with a mean age of 58 ± 10.9 years; 24 (64.8%) were female. 16 (43.2%) were diagnosed with malignant colon neoplasms, and 21 (56.7%) with malignant rectal tumors. Lymphovascular infiltration was found in 13 (35.1%) and 18 (48.6%) perineural infiltrates. CD8+ T lymphocyte levels were 219 cells/AL ± 140.5 cells/AL, and 16 (43.2%) had low levels. CD3+ T lymphocytes averaged with 943 cells/uL ± 640.4 cells/AL, and 16 (43.2%) had low levels.

Conclusions: Histopathologically we found an association between the serum level of CD3+ and CD8+ T cells and lymphovascular and perineural infiltration. Additional research has to be done to strengthen the results obtained.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional de Occidente, Hospital de Especialidades "Lic. Ignacio García Téllez", Servicio de Cirugía Oncológica. Guadalajara, Jalisco, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional de Occidente, Hospital de Especialidades "Lic. Ignacio García Téllez", Unidad de Investigación Biomédica 02. Guadalajara, Jalisco, México

³Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Departamento de Medicina Interna. Guadalajara, Jalisco, México

⁴Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional de Occidente, Hospital de Especialidades "Lic. Ignacio García Téllez", Departamento de Cirugía General. Guadalajara, Jalisco, México

ORCID: 0000-0002-0430-2888^a, 0009-0008-5859-5752^b, 0000-0003-2935-8703^c, 0000-0001-6230-8359^d, 0000-0001-6249-4737^e, 0000-0002-6333-9082^f, 0009-0008-6323-2999^g, 0000-0002-5007-5778^h

Palabras clave

Neoplasias Colorrectales
Linfocitos
Metástasis de la Neoplasia
Pronóstico
Suero

Keywords

Colorectal Neoplasms
Lymphocytes
Neoplasm Metastasis
Prognosis
Serum

Fecha de recibido: 18/07/2024

Fecha de aceptado: 01/10/2024

Comunicación con:

Clotilde Fuentes Orozco

✉ clotilde.fuentes@gmail.com

☎ 33 3115 4287

Cómo citar este artículo: Cortés-Torres EJ, Flores-Betancourt MR, González-Ojeda A, *et al.* Asociación de linfocitos T CD3+/T CD8+ en infiltración linfática y perineural en cáncer colorrectal. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2025;63(1):e6321. doi: 10.5281/zenodo.14200044

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) se posiciona como una de las neoplasias más prevalentes a nivel global, pues está ubicada en el tercer lugar. Esta patología se caracteriza por el crecimiento descontrolado de células en el revestimiento interno del intestino grueso y puede invadir órganos distantes debido a su capacidad metastásica. Se distingue como *cáncer de colon* cuando afecta áreas específicas como el colon ascendente, transverso o descendente y como *cáncer de recto* cuando se desarrolla en la porción más cercana al ano del tracto intestinal.¹

El CCR se destaca como la segunda neoplasia más letal a nivel global, después del cáncer de pulmón, dado que originó el 10% de las muertes en 2023 por algún tipo de cáncer. Sin embargo, algunos avances en métodos diagnósticos, como la colonoscopia y la detección temprana mediante pruebas de sangre oculta en heces, han contribuido a una disminución en las incidencias de nuevos casos y mejoras en las tasas de supervivencia. Además, el desarrollo de terapias más efectivas y personalizadas, entre las que se incluye la quimioterapia y la terapia dirigida, ha tenido un papel crucial en la gestión de esta enfermedad, lo cual ha mejorado significativamente los resultados clínicos de los pacientes afectados.^{2,3}

El CCR se puede presentar de forma esporádica (70%), familiar (20%), como la poliposis familiar adenomatosa, y como atribuido a síndromes (10%), por ejemplo, el síndrome de Lynch. La edad diagnóstica se da en promedio a los 50 años y mayormente se atribuye a factores ambientales, como el consumo de alimentos procesados, carnes rojas, tabaco, alcohol; la obesidad; terapias de privación androgénica; cambios en la microbiota intestinal y colecistectomía; o patologías como CUCI y EII.^{4,5}

Se han identificado diversos factores protectores contra esta neoplasia. Entre ellos, destaca la importancia de mantener un estilo de vida activo con la práctica regular de actividad física, lo cual no solo promueve la salud general, sino también reduce el riesgo de desarrollar CCR. La dieta tiene un papel crucial, especialmente aquella que incluye una ingesta balanceada y completa de frutas, vegetales y fibras, junto con la incorporación de pescado, que proporciona ácidos grasos y omega-3, que son benéficos para la salud intestinal. También es benéfico el uso de suplementos como folatos, ácido fólico, piridoxina (vitamina B6), calcio, vitamina D y magnesio. A nivel farmacológico, se han estudiado varios medicamentos que de igual forma ofrecen un efecto protector. El uso regular de aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos ha sido beneficioso, así como la terapia de reemplazo hormonal en las mujeres postmenopáusicas. Otros medicamentos relacionados

son las estatinas, los bifosfonatos y los inhibidores de la angiotensina.⁶

El adenocarcinoma papilar constituye el subtipo histológico más común del CCR, pues representa aproximadamente el 90% de los casos. Este tipo de cáncer se puede clasificar con base en los criterios de Broder en 4 grados de diferenciación: bien diferenciado (I), moderadamente diferenciado (II), pobremente diferenciado (III) e indiferenciado o anaplásico (IV). Esta clasificación se basa en la observación de la diferenciación glandular en las muestras histopatológicas obtenidas durante la evaluación del cáncer colorrectal.^{7,8}

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2020 se diagnosticaron 1.9 millones de casos nuevos, de los cuales se registraron 930,000 muertes a nivel mundial. Entre ellos, Europa, Australia y Nueva Zelanda tuvieron la incidencia más alta para el CCR. Si bien la edad media diagnóstica es a los 50 años, de 10 a 12% de los CCR ocurren en menores de 50 años y cursan con un peor pronóstico. Se estima que para 2030, 11% del cáncer de colon y 23% del cáncer de recto se presentarán en menores de 50 años.⁹ Para 2040, se estima que la incidencia aumente a 3.2 millones de casos nuevos por año (> 63%) y un incremento de 1.6 millones de muertes por año (> 73%).¹⁰

En México, el CCR representa un desafío creciente para la salud pública, con aproximadamente 15,000 nuevos casos diagnosticados anualmente. Esta enfermedad es la principal causa de mortalidad por cáncer en áreas urbanas como la Ciudad de México, el Estado de México y diversas regiones del norte del país. La detección precoz es crucial, ya que permite una tasa de curación del 90% cuando se trata oportunamente. En el año 2020, se registraron oficialmente 14,901 nuevos casos de CCR. Anualmente, se estima que alrededor de 6500 personas pierden la vida debido a esta enfermedad, y se subraya la necesidad urgente de mejorar los programas de detección y concientización para reducir la mortalidad en nuestro país.¹¹ En el 2022, según datos oficiales del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) la tasa de mortalidad del CCR, en hombres de 30 a 59 años fue de 5.86 por cada 100,000 habitantes, mientras que en mujeres del mismo grupo etario se registró una tasa de 4.05. En la población de 60 años o más, la tasa de mortalidad fue de 39.54 en hombres y 30.69 en mujeres, respectivamente.¹²

La evaluación inicial se basa en realizar una buena anamnesis y exploración física del paciente, incluidos varios estudios de laboratorio e imagen para su diagnóstico. Entre ellos la colonoscopia es esencial para la recolección de muestras de tejido. La sensibilidad de esta es de 94.7% si la lleva a cabo un operador experimentado.¹³

La resección del cáncer colónico o rectal primario es el tratamiento preferido en casi todos los casos. Es curativo en los pacientes con cáncer en estadios I, II y III e incluso en algunos pacientes con metástasis (estadio IV). En el caso del cáncer de colon debe hacerse una disección regional de al menos 12 ganglios linfáticos para establecer el estadio, lo cual guía las decisiones del tratamiento adyuvante. En cuanto a la estrategia terapéutica del cáncer rectal, esta depende de la estadificación clínica establecida por medio de colonoscopia, ecografía endorrectal o resonancia magnética rectal. En pacientes con cánceres rectales pequeños (< 4cm) móviles, T1, bien diferenciados, que se encuentren a menos de 8 cm del borde anal, se puede considerar la posibilidad de una ablación endoscópica o quirúrgica transanal. En los demás pacientes con CCR se podría optar por una anastomosis colorrectal, o una resección abdominoperineal con colostomía, dependiendo de la distancia del cancer del borde anal y del grado de diseminación.¹⁴

En los casos en que haya evidencia de metástasis, se recomienda la aplicación de terapias sistémicas, como radioterapia o quimioterapia. Diversos estudios han respaldado la idea de que los pacientes sometidos a cirugías y manejo adyuvante experimentan una tasa de supervivencia más alta en comparación con aquellos que no reciben alguna terapia adicional.^{15,16}

Los avances en la comprensión del CCR han revelado un papel fundamental del sistema inmunitario en la detección temprana de la metástasis, especialmente en relación con la permeación linfática y perineural. En este contexto, la respuesta inmunitaria desempeña un papel fundamental, con un enfoque especial en los linfocitos T, específicamente en los fenotipos CD8, CD45RO+, CCR7 y CD3+.

Anteriormente se consideraba que el CCR era inmunogénico y difícil de tratar con inmunoterapia.¹⁷ Sin embargo, las células inmunitarias desempeñan un papel importante en la tumorogénesis, debido a que la evasión de la vigilancia inmunitaria o la supresión del sistema inmunitario se ha descrito como un sello distintivo de las células cancerosas. Además, se sabe que las interacciones tumor-inmunitarias ofrecen información pronóstica muy importante para algunos pacientes con cáncer. El sistema *Immunescore* se mide mediante técnicas de inmunohistoquímica y se basa en la enumeración de dos poblaciones de linfocitos (CD3/CD8) en el núcleo del tumor y en el margen invasivo. En el CCR se ha informado que el *Immunescore* es un marcador pronóstico.¹⁸

Ciertas moléculas producidas por estas células, como las perforinas, las granzimas, las granulinas, el ligando Fas, el factor de necrosis tumoral, el IL-12 y el interferón participan activamente en el proceso de citotoxicidad, lo cual permite la identificación de antígenos tumorales y la

eliminación de las células animales.¹⁷ Numerosos estudios han demostrado que la presencia de linfocitos T CD8+ en los ambientes tumorales ha sido relacionada con efectos anticancerígenos y con un mejor pronóstico. Por ejemplo Galon *et al.*¹⁹ condujeron el primer análisis de la función de las células T CD8 en el pronóstico en una cohorte significativa de pacientes con CCR.

Además, Kuwahara *et al.*²⁰ evaluaron el pronóstico de pacientes con CCR y midieron las concentraciones de células CD4+ y FOXP3+, lo que sugiere que una concentración baja de estas células se asocia con un pronóstico desfavorable. Naito *et al.*²¹ confirmaron en su estudio que la infiltración de neoplasias con linfocitos T CD8+ ejerce un impacto beneficioso en el pronóstico del CCR y también en otras neoplasias malignas, como el cancer de pulmón, riñón, páncreas y endometrio.

Se ha sugerido que la presencia de niveles aumentados de células T en muestras quirúrgicas se asocia con la ausencia de metástasis temprana, particularmente en relación con la infiltración perineural y linfovascular. Además, recientemente se ha propuesto que la medición del número de linfocitos T en la sangre periférica podría ser un predictor para el desarrollo tumoral y características clínicas. Por lo tanto, el propósito de este estudio es cuantificar los niveles séricos de linfocitos T CD8+ y T CD3+ en el periodo prequirúrgico y determinar si existe una asociación significativa entre estos niveles y la ausencia de permeación linfovascular o perineural.

Material y métodos

Estudio prospectivo, transversal y analítico con cuantificación sérica en el periodo prequirúrgico de linfocitos T CD8+ y T CD3+ en los pacientes derivados del Servicio de Oncología Quirúrgica del Hospital de Especialidades “Lic. Ignacio García Téllez” del Centro Médico Nacional de Occidente entre el 1 de marzo y el 1 de octubre del 2022.

Población y muestra

Se incluyeron pacientes con confirmación histológica de CCR, sin restricción de edad, tipo histológico y estadio tumoral, que aceptaron participar en el estudio. Los criterios de exclusión fueron todos aquellos pacientes inmunocomprometidos, con antecedente de CCR, operados de urgencia y que no se hicieran el análisis sérico en el preoperatorio, aquellos operados fuera de la unidad, los pacientes que recibieron neoadyuvancia y aquellos pacientes que no aceptaran participar en el estudio.

Procedimiento y técnica

Aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y que aceptaron participar fueron provistos de un consentimiento informado.

Se tomó una muestra sanguínea para cuantificar los valores de linfocitos T CD8+ y T CD3+ por citometría de flujo, bajo los protocolos del laboratorio clínico. Los valores representativos en los subtipos linfocitarios oscilan para T CD3+ entre 723 -2737 cel./AL, mientras que para T CD8+ oscilan entre 220-1120 cel./AL. Los resultados obtenidos fueron registrados en una hoja de recolección de datos. Se definió la *infiltración linfovascular* como la invasión de células tumorales desde el tumor primario hacia los vasos sanguíneos y linfáticos. La infiltración perineural se consideró como la propagación de células tumorales desde el tumor primario a lo largo de las vainas nerviosas.

Se recabó el resultado histopatológico y con los datos obtenidos se realizó una asociación entre la medición sérica baja de linfocitos T (CD8+ y CD3+) y la presencia de infiltración linfovascular y perineural. La sensibilidad y la especificidad fueron calculadas mediante curvas COR.

Análisis estadístico

La información capturada se registró en el formato de recolección de datos y posteriormente se vació en una base de datos en el sistema Excel para ser analizada en el programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versión 24.0. Se utilizó estadística descriptiva, medidas de dispersión y de tendencia central para las variables cuantitativas y para las variables cualitativas se usó la medición de frecuencia, porcentaje; asimismo, se empleó estadística inferencial, como medidas de asociación (*odds ratio* [OR], con intervalos de confianza del 95% [IC95%], y se midió la sensibilidad y la especificidad por medio de curvas COR.

Consideraciones éticas

Los aspectos éticos en ese estudio se basaron en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y en la Declaración de Helsinki de 1989 y sus enmiendas. Se autorizó con el número de registro del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud: R- 2022-1301-146.

Resultados

Se incluyeron 37 pacientes con una edad media de 58 ±

10.9 años; 24 pacientes fueron mujeres (64.8%) y 13 hombres (35.1%). Se realizaron 10 resecciones abdominales perineales (27%), 4 hemicolectomías izquierdas (10.8%), 5 sigmoidectomías (13.5%), 12 resecciones anteriores bajas (32.4%) y 6 hemicolectomías derechas (16.6%). Del total de pacientes, 16 presentaron neoplasia maligna de colon (43.2%), mientras que 21 tuvieron tumores malignos de recto (56.7%). Las muestras histopatológicas obtenidas consistieron en adenocarcinomas: 10 de los casos correspondieron a neoplasias bien diferenciadas (27%) y 27 presentaron una diferenciación moderada (72.9%).

La cosecha ganglionar durante los procedimientos quirúrgicos fue de 5 a 15 ganglios linfáticos, con una media de 9 ganglios. Sin embargo, ninguno se reportó positivo.

La cuantificación de linfocitos T CD8+ fue de 219 cel./AL ± 140.5 cel. /AL. De los pacientes, 16 (43.2%) presentaron niveles bajos (0-200 cel./uL), mientras que 21 (56.6%) no presentaron dichos niveles, $p = 0.18$. La media de linfocitos T CD3+ fue de 943 cel./uL ± 640.4; 16 (43.2%) presentó niveles bajos (0-722 cel./uL), mientras que 21 (56.6%) no presentó niveles bajos, $p = 0.994$.

Se encontró que 9 de los pacientes con infiltración linfovascular (69.9%) correspondían a adenocarcinomas moderadamente diferenciados en comparación con 4 (39.9%) bien diferenciados ($p = 0.333$), mientras que de los que presentaban infiltración perineural, 14 (77.7%) correspondieron a adenocarcinomas moderadamente diferenciados y 4 (22.2%) a bien diferenciados ($p = 0.667$) (OR 5, IC95% 27-91.5) (cuadro I).

Se determinaron los resultados de la sensibilidad y especificidad en relación con la infiltración perineural y linfovascular, y se consideró la presencia de células T CD8+ y CD3+.

En el contexto de la infiltración perineural, se observó que los linfocitos T CD8+ exhibieron una sensibilidad del 94% y una especificidad del 78% con un punto de corte establecido en el 91.5. En contraste, los linfocitos T CD3+ presentaron una sensibilidad del 100% y una especificidad del 73% con un punto de corte en el 33.

Por otro lado, en el caso de la infiltración linfovascular, los linfocitos T CD8+ demostraron una sensibilidad del 92% con una especificidad del 83% y se estableció el punto corte de 91.5. En cuanto a los linfocitos T CD3+, se registró una sensibilidad del 100% una especificidad del 83% con un punto de corte de 25.

En relación con el seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio, todos presentaban etapas clínicas I y II de

Cuadro I Características generales de los pacientes del estudio (N = 37)

Variable	Media ± DE
Edad	58 ± 10.9 (años)
	<i>n</i> (%)
Sexo	
Femenino	24 (64.8)
Masculino	13 (35.1)
Diagnóstico	
Cáncer de colon	16 (42.2)
Cáncer de recto	21 (56.7)
Etapa clínica	
Cáncer de colon	
Etapa I	9 (56.2)
Etapa II	7 (43.7)
Cáncer de recto	
Etapa I	16 (76.1)
Etapa II	5 (23.8)
Resultado de patología	
Adenocarcinoma bien diferenciado	10 (27)
Adenocarcinoma moderadamente diferenciado	27 (72.9)
Procedimientos	
Resección abdomino-perineal	10 (27)
Hemicolectomía izquierda	4 (10.8)
Sigmoidectomía	5 (13.5)
Resección anterior baja	12 (32.4)
Hemicolectomía derecha	6 (16.6)
Infiltración linfática	
Presente	13 (35.1)
Ausente	24 (64.8)
Infiltración perineural	
Presente	17 (45.9)
Ausente	19 (51.3)

DE: desviación estándar

CCR, por lo que no recibieron tratamiento adyuvante con quimioterapia o radioterapia, de acuerdo con las guías terapéuticas actuales.

Durante el periodo de observación posterior a la intervención quirúrgica, no se ha documentado recurrencia tumoral. Los pacientes se encuentran en seguimiento clínico y se mantienen en un estado de salud estable y sin evidencia de progresión de la enfermedad.

Discusión

El CCR consiste en un tumor de crecimiento lento que se origina en el epitelio del colon o recto. Este tipo de cáncer inicia mediante una tumoración o pólipo que eventualmente

llega a ser maligno y adquiere la posibilidad de diseminarse de forma circulatoria o linfática a otros tejidos. Las metástasis más comunes se presentan en el hígado (70%), pulmón (47%) o sistema nervioso (8%), entre otros. Este proceso de diseminación convierte al CCR en una enfermedad particularmente peligrosa y cuyo tratamiento es desafiante.^{22,23}

Se ha destacado la importancia de la infiltración linfovascular y perineural como factores que pueden predisponer a un pronóstico desfavorable en pacientes con CCR. Estos factores se han relacionado con mayor riesgo de metástasis a distancia y menor éxito en el tratamiento local de la enfermedad. Por lo tanto, la identificación de la infiltración linfovascular y perineural es crucial para definir estrategias de tratamiento más efectivas. La presencia de estas infiltraciones puede determinar la agresividad del tratamiento necesario y la vigilancia posterior para evitar recurrencias.

Huh *et al.*²⁴ llevaron a cabo un estudio en el que categorizaron a pacientes con CCR en etapas clínicas II y III en 4 grupos según la presencia de infiltración linfovascular (LVI) y la infiltración perineural (PNI). Los grupos se definieron como LVI-/PNI-, LVI/PNI, LVI-/PNI+ y LVI/PNI+. Encontraron que aquellos pacientes con LVI/PNI+ tenían un peor pronóstico en términos de supervivencia y periodo libre de la enfermedad. Los pacientes con ganglios linfáticos negativos, especialmente en etapas clínicas II, parecen ser quienes obtuvieron un mayor beneficio en la identificación de LVI y PNI. Estos pacientes que en principio no se consideran candidatos para el uso de quimioterapia adyuvante sustancialmente podrían beneficiarse de dicho tratamiento, lo cual mejora el progreso libre de enfermedad. Esto sugiere que una evaluación más detallada y temprana de la LVI y PNI puede alterar significativamente el manejo clínico y los resultados de los pacientes.

Las directrices del NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) y de la ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) resaltan la importancia de la identificación de la LVI y PNI como factores que se deben considerar en la administración de terapia adyuvante, especialmente en pacientes con etapa clínica II.²⁵ Estas organizaciones han reconocido que la presencia de LVI y PNI puede influir en la decisión de administrar quimioterapia adicional después de la cirugía, lo cual podría prolongar la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, el principal problema es que estos datos no se proporcionan hasta que se obtenga la pieza quirúrgica y sea examinada por el Área de Patología. Esto crea un retraso en el tratamiento y enfatiza en la necesidad de métodos más rápidos y menos invasivos para obtener esta información crítica.

El objetivo central de nuestro estudio fue explorar el análisis para la detección de la infiltración linfovascular y peri-

neural en pacientes diagnosticados con CCR. Sin embargo, una de las limitaciones de nuestro estudio fue el tamaño de muestra, dado que es importante considerar la influencia de variables confusoras como la edad, el sexo, el tipo de diagnóstico (cáncer de colon frente a cáncer de recto), el estadio clínico, el grado de diferenciación y los procedimientos realizados, ya que estos factores pueden afectar la respuesta inmune y la progresión de la enfermedad.

La implementación exitosa de estas técnicas podría suponer una revolución en el manejo clínico de esta enfermedad al permitir la identificación de estos factores de riesgo antes de la cirugía, lo cual les permitiría a los médicos diseñar estrategias terapéuticas más personalizadas y agresivas en caso de ser necesario. Esto no solo optimizará la planificación preoperatoria, sino que también podría mejorar significativamente los resultados clínicos al evitar los resultados de patología en el postoperatorio.

Nuestro sistema inmune es un complejo entramado de células especializadas que trabajan en conjunto para detectar y neutralizar amenazas internas y externas. Estas células se dividen en 2 grupos principales: la inmunidad innata, que incluye macrófagos, células *natural killer*, células dendríticas, entre otras; y la inmunidad adquirida, que está compuesta por los linfocitos T CD4, CD8 y linfocitos B.²⁶ Los linfocitos T maduran en el timo, son activados por citoquinas y antígenos presentados por células presentadoras de antígenos (CPA). Estos linfocitos desempeñan un papel crucial en la respuesta inmune, reconocen una amplia gama de antígenos y son fundamentales en la defensa contra infecciones intracelulares bacterianas, virales y ciertos tipos de cáncer.²⁷

Pagès *et al.*²⁸ descubrieron que existían poblaciones de linfocitos T CD8 y T CD3 en piezas quirúrgicas correspondientes a pacientes con CCR que no presentaban infiltración perineural y linfovascular. A partir de esta observación, plantearon la hipótesis de que los niveles séricos de linfocitos T CD8 y T CD3 podrían estar asociados con la infiltración perineural y linfovascular como marcadores tempranos de metástasis temprana de esta enfermedad. Los autores incluyeron un total de 959 especímenes durante un periodo de 18 años y utilizaron diversas técnicas de estudio. Sin embargo, nuestro estudio se enfrentó a la principal limitación que incluyó solo 37 pacientes. Esta pequeña muestra impidió que se pudieran obtener conclusiones estadísticamente significativas. Esto se debió a que estamos en un hospital de tercer nivel, donde los casos suelen ser resueltos en hospitales de segundo nivel por cirujanos generales o por cirujanos de colon y recto. Además, nuestras muestras quirúrgicas recabadas contenían una cantidad limitada de ganglios linfáticos, lo que también afectó la amplitud de nuestros hallazgos.

El estudio llevado a cabo por Yuan *et al.*²⁹ encontró una relación estrecha entre los subconjuntos de linfocitos T en sangre periférica y las características clínicas del CCR. Observaron que un aumento de la expresión del marcador Ki 67 es indicativo de la proliferación celular, y está asociado con una capacidad proliferativa elevada de las células tumorales y un pronóstico desfavorable para los pacientes. Además, observaron que la disminución de linfocitos T CD4+ en la relación CD4+/CD8+ indicaba un estado progresivo y una proliferación acelerada del CCR. Por otro lado, un aumento de los linfocitos T CD8+ se asoció con malos resultados clínicos. El estadio clínico del CCR es crucial, ya que evalúa la gravedad de la enfermedad y predice la probabilidad de recurrencia tumoral y metástasis después de la cirugía. El estudio también reveló que niveles elevados de linfocitos T CD4+ estaban asociados con un estadio clínico temprano, lo cual indicaba una neoplasia menos avanzada, mientras que el aumento de los linfocitos T CD8+ reflejaba un avance a etapas más avanzadas de la enfermedad. Además, los autores establecieron una asociación directa entre estos subgrupos celulares y la invasión vascular y nerviosa, y encontraron que una disminución en los linfocitos T CD4+ y un aumento en los linfocitos T CD8+ podrían incrementar el riesgo de invasión vascular y nerviosa del CCR. La medición aumentada de linfocitos T CD4+/CD8+ está asociada con una respuesta inmunitaria mejorada que podría inhibir la progresión tumoral, mientras que una disminución en estas concentraciones podría comprometer la respuesta inmunitaria, lo cual permitiría la proliferación tumoral.

Los estudios consultados han demostrado la importancia de los linfocitos T y sus subgrupos en la progresión y pronóstico del CCR. La identificación temprana y precisa de la infiltración linfovascular y perineural, así como el perfil inmunológico de los pacientes pueden proporcionar información valiosa para el manejo clínico del CCR y una mejor supervivencia de los pacientes.

Conclusiones

En el presente estudio, pudimos confirmar que existe una asociación en las muestras de linfocitos T CD8+ y T CD3+ séricos, con la presencia de infiltración perineural y linfovascular en las muestras histopatológicas de nuestra población. Con nuestros hallazgos consideramos que se deben hacer investigaciones adicionales con el propósito de fortalecer nuestras observaciones.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

1. Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Cáncer de colon: terapéutica actual Farmacéuticos. [sin lugar de publicación]: CGCF; marzo de 2023. Disponible en: <https://www.farmacologicos.com/wp-content/uploads/2023/03/Punto-farmacologico-168-Cancer-de-colon.pdf>
2. Menon G, Recio-Boiles A, Lotfollahzadeh S, et al. Colon cancer. StatPearls - NCBI Bookshelf. Last Update: April 20, 2024 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470380/>
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021. doi: 10.3322/caac.21660
4. Song M, Chan AT, Sun J. Influence of the gut microbiome, diet, and environment on risk of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2020;158:322-40.
5. Fridman WH, Miller I, Sautès-Fridman C, et al. Therapeutic targeting of the colorectal tumor stroma. *Gastroenterology*. 2020; 158:303-21.
6. Vernia F, Longo S, Stefanelli G, et al. Dietary Factors Modulating Colorectal Carcinogenesis. *Nutrients*. 2021;13(1):143. doi: 10.3390/nu13010143
7. Duan B, Zhao Y, Bai J, et al. Colorectal Cancer: An Overview. In: Morgado-Diaz JA, editor. *Gastrointestinal Cancers*. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022 Sep 30. Chapter 1.
8. Zhou P, Cao Y, Li M, et al. HCCANet: histopathological image grading of colorectal cancer using CNN based on multichannel fusion attention mechanism. *Sci Rep*. 2022;12(1):15103. doi: 10.1038/s41598-022-18879-1
9. Stoffel EM, Murphy CC. Epidemiology and mechanisms of the increasing incidence of colon and rectal cancers in young adults. *Gastroenterology*. 2020;158:341-53.
10. World Health Organization. Colorectal cancer. Geneva: WHO; 11 July 2023. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/colorectal-cancer>
11. Instituto de Salud para el Bienestar. 31 de marzo| Día Mundial contra el Cáncer de Colon. México: INSABI; 31 de marzo de 2023. Disponible en: <https://www.gob.mx/insabi/articulos/dia-mundial-contra-el-cancer-de-colon-31-de-marzo#:~:text=El%20c%C3%A1ncer%20de%20colon%20representa,casos%20en%20todo%20el%20mundo>
12. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a propósito del Día Mundial Contra el Cáncer, Datos Nacionales. México: INEGI; 2024. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2024/EAP_CANCER24.pdf
13. Dawson H, Kirsch R, Messenger D, et al. A Review of Current Challenges in Colorectal Cancer Reporting. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(7):869-82. doi: 10.5858/arpa.2017-0475-RA
14. Wang S, Dea TO, Friedman LS, et al. "Cáncer colorrectal." En *Diagnóstico clínico y tratamiento 2024*. Eds. Papadakis MA, et al. McGraw Hill; 2024.
15. Johnson and Johnson MedTech. El cáncer de colon y recto es el tercer tipo de cáncer más frecuente en México. 25 03 2020. Disponible en: <https://www.jnjmedtech.com/es-419/news-events/el-cancer-de-colon-y-recto-es-el-tercer-tipo-de-cancer-mas-frecuente-en-mexico>
16. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(3):329-59. doi: 10.6004/jccn.2021.0012
17. Irawan E, Lukman K, Usman N, et al. Identification of tumor infiltrating lymphocyte CD8 in Indonesian colorectal cancer population: a cross-sectional study. *Bali Medical Journal*. 2023;12(2):1781-5. doi: 10.15562/bmj.v12i2.4520
18. Pamplona Sanz R, Melas M, Maoz A et al. Lymphocytic infiltration in stage II microsatellite stable colorectal tumors: A retrospective prognosis biomarker analysis. *Plos Medicine*. 2020. doi: 10.1371/journal.pmed.1003292
19. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science*. 2006;313(5795):1960-4.
20. Kuwahara T, Hazama S, Suzuki N, et al. Correction: intratumoral-infiltrating CD4+and FOXP3+T cells as strong positive predictive markers for the prognosis of resectable colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2019:983-6.
21. Naito Y, Saito K, Shiiba K, et al. CD8+ T cells infiltrated within cancer cell nests as a prognostic factor in human colorectal cancer. *Cancer Res*. 1998;58(16):3491-6.
22. Rodríguez Hernández H, Rodríguez Jacobo S. Cáncer Colorrectal. En: Méndez Sánchez N, ed. *Gastroenterología*. Cuarta edición. Ciudad de México: McGraw-Hill; 2022. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=271980334&bookid=3246&Resultclick=2>
23. You YN, Hardiman KM, Bafford A, et al. The American Society of Colon and Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2020;63:1191-222.
24. Huh JW, Lee JH, Kim HR, et al. Prognostic significance of lymphovascular or perineural invasion in patients with locally advanced colorectal cancer. *Am J Surg*. 2013;206(5):758-63. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.02.010
25. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. Plymouth Meeting, PA: NCCN; 2023.
26. Vergara U, Palomo I. Linfocitos. En Palomo I, Pereira J, Fuentes E, eds. *Hematología. Fisiología y Fisiopatología*. Tercera edición. Talca, Chile: Editorial Universidad de Talca, 2022. pp. 189-210. Disponible en: <https://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/187538/Linfocitos.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
27. Zenteno Savin T, Reyes Ramos CA, Ramírez Jirano LJ, et al. Bases del Funcionamiento del Sistema Inmune. México: Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste; 2020. doi: 10.18846/renaysoc.2020.06.06.01.0005
28. Pagès F, Berger A, Camus M, et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2654-66. doi: 10.1056/NEJMoa051424
29. Yuan C, Huang J, Li H, et al. Association of clinical outcomes and the predictive value of T lymphocyte subsets within colorectal cancer patients. *Front Surg*. 2023;10:1102545. doi: 10.3389/fsurg.2023.1102545