



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Biomarcadores pronósticos en el diagnóstico del
carcinoma microcítico de pulmón**

Alumno: Mario Aparicio Vicente

Fdo.: 

Tutor: Eduardo García Pachón

Fdo.: 

Curso: 2018/2019

ÍNDICE

1. RESUMEN / PALABRAS CLAVE	1
2. ABSTRACT / KEYWORDS	2
3. INTRODUCCIÓN	3
4. HIPÓTESIS	5
5. OBJETIVOS	5
6. METODOLOGÍA	6
6.1. Diseño	6
6.2. Sujetos	6
6.3. Variables a estudio	6
6.4. Análisis de datos	7
6.5. Dificultades y limitaciones.....	8
7. PLAN DE TRABAJO	9
8. ASPECTOS ÉTICOS	9
9. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS.....	9
10. PRESUPUESTO	10
11. RESULTADOS	10
11.1. Características de la muestra	10
11.2. Curvas ROC y puntos de corte óptimos	12
11.3. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier	14
11.4. Interpretación de los resultados.....	16
11.5. Recomendaciones para futuras investigaciones	17
12. CONCLUSIONES	17
13. BIBLIOGRAFÍA.....	17

1. RESUMEN / PALABRAS CLAVE

Introducción: Se ha demostrado que algunos marcadores hematológicos como el recuento total de linfocitos (RTL), la ratio neutrófilo-linfocito (RNL) y la ratio plaqueta-linfocito (RPL), pueden influir en el pronóstico de diversos tipos de cáncer. En cambio, el rol pronóstico de estos marcadores en pacientes con carcinoma de pulmón de células pequeñas (CPCP) sigue siendo controvertido. El objetivo de este estudio es evaluar el valor pronóstico de estos y otros indicadores, previo al inicio del tratamiento, en pacientes con CPCP.

Metodología: Se recogieron 61 pacientes diagnosticados de CPCP desde 2012 a 2014 en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, y se evaluaron las características clínicas, los recuentos totales de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas, ancho de distribución eritrocitario (ADE), RNL y RPL, previos al inicio del tratamiento. Se utilizó el método Kaplan-Meier para evaluar el impacto sobre la supervivencia. Se consideró significativo $p < 0,05$.

Resultados: La mediana de supervivencia fue de 256 días (menos de 9 meses). Los pacientes con $RTL < 2020$, $RNL \geq 3,38$ y $ADE \geq 12,8$ se asociaron con menor supervivencia. No se encontró asociación con la RPL. El sexo masculino, el estadio extendido y la edad también fueron indicadores de peor pronóstico.

Conclusiones: La RNL elevada, el ADE elevado y el RTL disminuido, previos al inicio del tratamiento de los pacientes con CPCP se asociaron con una peor supervivencia. Estos marcadores podrían ser útiles para estratificar pacientes con CPCP y planificar el tratamiento.

Palabras clave: Carcinoma de pulmón de células pequeñas, factores pronósticos, supervivencia, ratio neutrófilo-linfocito, marcadores hematológicos.

2. ABSTRACT / KEYWORDS

Introduction: It has been shown that some hematological markers such as total lymphocyte count (TLC), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR), can influence the prognosis of various cancers. Instead, the prognostic role of these markers in patients with small cell lung carcinoma (SCLC) remains controversial. The aim of this study was to evaluate the prognostic value of these and other pretreatment markers, in patients with SCLC.

Methods: 61 patients diagnosed with SCLC from 2012 to 2014 at Clinic University Hospital “Virgen de la Arrixaca” were collected, and clinical characteristics, pretreatment total leukocyte count, neutrophils, lymphocytes, platelets, red blood cell distribution width (RDW), NLR and PLR, were evaluated. The Kaplan-Meier method was used to evaluate the impact on survival. It was considered significant $p < 0.05$.

Results: Median survival was 256 days (less than 9 months). Patients with pretreatment $TLC < 2020$, $ADE \geq 12,8$ and $NLR \geq 3,38$ were associated with shorter survival. No association was found with PLR. Male gender, extended stage and age were also indicators of poor prognosis.

Conclusion: Higher pretreatment NLR and ADE, and lower TLC of patients with SCLC were associated with worse survival. These markers may be useful for stratification of patients with SCLC and treatment approaches.

Keywords: Small-cell lung carcinoma, Prognostic factors, Survival, Neutrophil to lymphocyte ratio, Hematological markers.

3. INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) sigue siendo un serio problema de salud en la actualidad. Teniendo en cuenta conjuntamente ambos sexos, es el tipo de cáncer más diagnosticado a nivel mundial, con aproximadamente 2 millones de nuevos casos en el año 2018 (11,6% del total) y la principal causa de mortalidad por cáncer (18,4% del total de las muertes), representando cerca de 1 de cada 5 muertes por cáncer [1]. En España, se registraron más de 27 mil nuevos casos de CP en 2018, siendo su incidencia mayor en pacientes varones y en fumadores [2].

El cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP), o carcinoma microcítico, supone aproximadamente el 13% del total de los CP. Clínicamente se distingue por una alta prevalencia en fumadores, el hallazgo precoz de metástasis, una mortalidad muy elevada y una tasa elevada de respuesta al tratamiento con quimioterapia [3,4]. Los factores de riesgo del CPCP han sido menos estudiados que los relacionados con otros tumores pulmonares más frecuentes como el adenocarcinoma o el carcinoma epidermoide [5]. Aunque la incidencia del CPCP está en descenso, la proporción de mujeres afectadas ha aumentado durante las últimas décadas, encontrando en la actualidad una proporción hombre/mujer cercana a 1:1 [6]. El CPCP es el de peor pronóstico dentro de los CP, encontrando una supervivencia a 5 años del 10% en los estadios I-III, y menor del 5% en los casos diagnosticados en estadio IV (con una media de 6 meses), que suponen aproximadamente el 60% de los pacientes [7]. En ambos casos la tasa de supervivencia es ligeramente mayor en mujeres que en hombres [8]. Debido a su agresividad y el frecuente diagnóstico en estadios avanzados, el tratamiento suele tener una intención paliativa. La quimioterapia era considerada como el pilar del tratamiento hasta la década de los 80, cuando se demostró la efectividad de añadir la radioterapia al tratamiento sistémico [9]. Los mejores beneficios con la quimioterapia se han conseguido con la combinación de platino y etopósido [10]. La mayoría de los avances en términos de control de la enfermedad y mejoras en la supervivencia durante las últimas décadas han resultado de las mejoras en la radioterapia, particularmente en la radioterapia torácica y la radioterapia craneal profiláctica [11]. En los últimos años, la aparición de la inmunoterapia ha supuesto un cambio muy importante en el tratamiento del cáncer [12]. El desarrollo de las terapias moleculares dirigidas ha conseguido obtener enormes beneficios en la supervivencia de los pacientes diagnosticados de carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). En cambio, a pesar de los grandes esfuerzos realizados

para mejorar su diagnóstico y tratamiento, el pronóstico del CPCP no ha mejorado significativamente durante los últimos 15 años [13,14]. Por lo tanto, es esencial para nosotros descubrir nuevos y accesibles factores pronósticos para el CPCP.

Algunos factores pronósticos ya han sido identificados para este tipo de cáncer de pulmón, como la edad, el sexo, la pérdida de peso, el hábito tabáquico, la situación basal y el estadio de la enfermedad. En cambio, pocos de estos pueden ser utilizados en la práctica clínica para guiar el tratamiento y determinar el pronóstico. Rudolf Virchow en el siglo XIX postuló inicialmente la relación entre la inflamación y el cáncer [15]. En los últimos años, la evidencia científica ha puesto de manifiesto que el estado inmunológico e inflamatorio juegan un papel crucial en el desarrollo tumoral [16,17]. En pacientes inmunocompetentes, la respuesta inmune puede prevenir o inhibir el crecimiento tumoral mientras que, en pacientes inmunodeprimidos (expresado como linfopenia) se ha relacionado una peor supervivencia en numerosos cánceres. El estado inmune también ha demostrado influir en la respuesta al tratamiento de algunas neoplasias [17]. Algunos componentes celulares en el sistema hematológico, que pueden ser detectados de manera sencilla y poco costosa, podrían reflejar el estado inflamatorio, inmunitario y hemostático del huésped. Recientemente se han publicado estudios que ponen de manifiesto la utilidad de varios parámetros hematológicos como marcadores pronósticos en el CPCP, como la proteína C reactiva (PCR), la lactato deshidrogenasa (LDH), albúmina, neutrófilos, plaquetas, linfocitos, la ratio neutrófilo-linfocito (RNL) y la ratio plaqueta-linfocito (RPL). Las plaquetas tienen un papel importante en la homeostasia y la inflamación, y diversas publicaciones han relacionado un recuento elevado de plaquetas con un mal pronóstico en varios tipos de cáncer, incluido el de pulmón [18]. La RNL es un marcador de inflamación sistémica, calculada dividiendo el recuento de neutrófilos en sangre periférica entre el recuento de linfocitos. Se ha demostrado su utilidad como factor pronóstico en diversos tipos de cáncer como el melanoma metastásico [19], cáncer de esófago [20], cáncer colorrectal [21], cáncer de páncreas [22], cáncer gástrico [23], cáncer de próstata [24], linfoma difuso de células B grandes [25] y CPCNP [26,27]. La RPL es otro indicador de inflamación sistémica, calculada dividiendo el recuento total de plaquetas en sangre periférica entre el recuento total de linfocitos. También ha demostrado su utilidad como factor pronóstico en numerosos tumores malignos, como el cáncer de mama [28], colangiocarcinoma [29], cáncer de ovario [30], cáncer nasofaríngeo [31] y CPCNP [32]. En cambio, el rol pronóstico de estos marcadores en pacientes con

CPCP sigue siendo controvertido. En general, la mayoría de estudios sugieren que una RNL elevada implica un peor pronóstico en pacientes diagnosticados de carcinoma microcítico (33,34), mientras que la utilidad de la RPL no se ha demostrado consistentemente. Por lo tanto, sigue siendo esencial encontrar marcadores pronósticos accesibles, no invasivos, con buena sensibilidad y especificidad relacionados con el CPCP, que permitan optimizar el manejo y tratamiento de estos pacientes.

4. HIPÓTESIS

En los pacientes diagnosticados de carcinoma de pulmón de células pequeñas, seguidos y tratados en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) de Murcia, una alteración en algunos biomarcadores en sangre periférica previa al inicio del tratamiento, supone una peor supervivencia, respecto a aquellos pacientes que no tienen alterados dichos parámetros.

5. OBJETIVOS

- Objetivo principal: conocer el impacto sobre la supervivencia en función de la alteración de diversos biomarcadores en sangre periférica previa al inicio del tratamiento, en los pacientes diagnosticados de carcinoma de pulmón de células pequeñas, seguidos y tratados en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca entre los años 2012 y 2014.

- Objetivos específicos:

- Determinar si el recuento total de leucocitos, el recuento total de plaquetas, la ratio plaqueta-linfocito (RPL), la ratio neutrófilo-linfocito (RNL) y el ancho de distribución eritrocitaria (ADE) elevados, previo al inicio del tratamiento, suponen una disminución de la supervivencia en pacientes diagnosticados de CPCP.
- Determinar si el recuento total de linfocitos (RTL) disminuido previo al inicio del tratamiento en pacientes diagnosticados de CPCP se relaciona con una menor supervivencia.
- Analizar la relación de otras características del paciente (sexo, edad, hábito tabáquico) y de la enfermedad (estadio y metástasis en distintos órganos) con la supervivencia de estos pacientes.

6. METODOLOGÍA

6.1. Diseño

Se realizó el estudio retrospectivo de una cohorte con un periodo de seguimiento superior a 4 años, donde se incluyeron pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma microcítico de pulmón desde enero de 2012 a diciembre de 2014.

6.2. Sujetos

Se recogieron retrospectivamente 61 pacientes con un muestreo no probabilístico consecutivo desde el 31 de diciembre de 2014 hasta el 1 de enero de 2012, de una base de datos de pacientes diagnosticados de CPCP y tratados en el HCUVA, un único centro de tercer nivel. Los criterios de inclusión fueron: paciente mayor de 18 años, CPCP confirmado histopatológicamente tras una biopsia del tejido tumoral, diagnóstico realizado entre enero 2012 y diciembre 2014, y recuentos de sangre periférica previos al tratamiento disponibles en nuestro centro. Además de las biopsias del tumor y los test de laboratorio, el diagnóstico inicial debía incluir una tomografía computarizada (TC) de tórax y abdomen, una prueba de imagen del sistema nervioso central (TC o resonancia magnética) y una tomografía por emisión de positrones (PET-TC). Se excluyeron pacientes con recuento celular alterado, diagnóstico de algún tipo de infección sistémica aguda o diagnóstico previo de cáncer de cualquier tipo.

6.3. Variables a estudio

Los datos se extrajeron de los informes médicos (historia clínica electrónica) de los pacientes recogidos con ayuda del soporte informático del hospital (Selene).

La variable dependiente fue la supervivencia de los pacientes, calculando la diferencia entre la fecha del diagnóstico y la fecha de éxitus, o bien la fecha de fin del estudio. Se trata de una variable cuantitativa continua y se mide en días. Posteriormente, se creó otra variable cualitativa dicotómica, dividiendo la supervivencia en menor de 12 meses y mayor o igual a 12 meses.

Se estudiaron las siguientes variables independientes en el estudio, clasificándolas según la temática:

- ❖ Relacionadas con las características clínicas de los pacientes:
 - Sexo, variable cualitativa dicotómica: hombre o mujer.

- Edad en el momento del diagnóstico, variable cuantitativa continua: medida en días. Secundariamente se creó una variable cualitativa dicotómica: menor de 66 años y mayor o igual a 66 años.
 - Historia de tabaquismo, variable cualitativa dicotómica: sí o no.
 - Estadio de la enfermedad, variable cualitativa dicotómica: limitada, para aquellos casos en los que la enfermedad se encuentre limitada a un solo pulmón, o extendida, en los casos donde haya afectación pulmonar contralateral, pleural, pericárdica o metástasis a distancia.
 - Metástasis en hígado, variable cualitativa dicotómica: sí o no.
 - Metástasis en hueso, variable cualitativa dicotómica: sí o no.
 - Metástasis en sistema nervioso central (SNC), variable cualitativa dicotómica: sí o no.
 - Metástasis en glándulas suprarrenales, variable cualitativa dicotómica: sí o no.
- ❖ Variables hematológicas extraídas directamente de los recuentos en sangre periférica (hemograma). Todas se recogieron entre la fecha del diagnóstico histológico y previo al inicio del tratamiento:
- Recuento total de leucocitos, recuento total de neutrófilos, recuento total de linfocitos (RTL) y recuento total de plaquetas, variables cuantitativas continuas: medidas en unidades partidas por litro (leucocitos/l, neutrófilos/l, linfocitos/l, plaquetas/l).
 - Ancho de distribución eritrocitario (ADE), variable cuantitativa continua: medida en unidades y expresada como porcentaje (ADE%).
- ❖ Variables calculadas por el investigador:
- Ratio neutrófilo-linfocito (RNL), variable cuantitativa continua: calculada dividiendo el recuento total de neutrófilos por el recuento de linfocitos. Expresado como valor absoluto.
 - Ratio plaqueta-linfocito (RPL), variable cuantitativa continua: calculada dividiendo el recuento total de plaquetas por el recuento de linfocitos. Expresado como valor absoluto.

6.4. Análisis de datos

En primer lugar, se comprobó si las variables cuantitativas seguían una distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. A continuación, se realizó el análisis

estadístico descriptivo de las características clínico-patológicas y de los parámetros hematológicos. Se compararon las medias de las variables cuantitativas que seguían una distribución normal mediante la prueba t de Student, y se acompañaron de la desviación estándar (DE). Se compararon las medianas de las variables cuantitativas que seguían una distribución no normal mediante el test no paramétrico U de Mann-Whitney, acompañadas del rango intercuartílico (RIC). El resultado primario de interés fue la supervivencia, que se calculó desde la fecha del diagnóstico histopatológico hasta la fecha de muerte o día de fin del estudio. Se realizó un análisis univariante para evaluar potenciales asociaciones entre las variables y la supervivencia. Las variables cualitativas se compararon mediante el test de chi cuadrado o test no paramétrico de Fisher. Se realizó también la comparación entre la supervivencia medida en días y los distintos parámetros mediante la correlación de Spearman. Se realizó el análisis de curvas ROC (“*Receiver Operating Characteristic*”) para determinar los puntos de corte óptimos (seleccionándolos empleando el índice de Youden) de las variables con asociación estadísticamente significativa: RTL, RNL y ADE. Se compararon las diferencias entre los grupos de mayor o menor RTL, RNL y ADE mediante los test chi cuadrado o U de Mann-Whitney, según procediera. Se crearon las curvas de supervivencia mediante el método Kaplan-Meier, y se compararon las diferencias en los distintos grupos mediante el test de regresión logística o prueba de Mantel Cox. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa IBM SPSS Statistics 25 (SPSS Inc., Chicago, IL).

6.5. Dificultades y limitaciones.

En este estudio fue difícil encontrar algunos parámetros hematológicos en pacientes donde las pruebas de laboratorio iniciales se realizaron en otros hospitales de la Región de Murcia, aunque posteriormente fueran derivados al HCUVA para establecer el diagnóstico definitivo. Fue también imposible averiguar si algunas de las cifras alteradas en hemograma tenían relación con algún proceso infeccioso o inmune subyacente, no reflejado en los informes clínicos de los pacientes. Encontramos las limitaciones inherentes a un estudio con diseño retrospectivo y con un tamaño muestral limitado, lo cual compromete la generalización de los hallazgos. Por otro lado, no se incluyeron en el estudio algunos posibles factores de confusión, como podría ser el grado de tabaquismo (solo diferenciamos si los pacientes tuvieron contacto con el tabaco), la situación basal

previa u otras comorbilidades cardiovasculares como la hipertensión arterial, la obesidad, la dislipemia o la diabetes.

7. PLAN DE TRABAJO

El proyecto de investigación comenzó en diciembre de 2018. Inicialmente, se identificó el problema a estudiar y se realizó una búsqueda bibliográfica del tema durante aproximadamente un mes. De enero a febrero de 2019 se empezó a elaborar el protocolo, partiendo de la bibliografía seleccionada, se establecieron unas variables a estudiar, una hipótesis y unos objetivos, y se elaboró la introducción con la justificación del interés científico en el tema. En marzo de 2019 se solicitó la aprobación de los organismos pertinentes para iniciar la recogida de datos de los pacientes, la cual finalizó en abril de este mismo año. Durante el mes de mayo de 2019 se llevó a cabo el análisis estadístico de los datos. La redacción de los resultados y del resto del trabajo finalizó en el mes de junio de 2019. El trabajo será presentado oralmente ante un tribunal el día 28 de junio de 2019. El estudio podría ser presentado en congresos de índole nacional e internacional en los años próximos. Posteriormente, si los resultados son positivos, es posible que se amplíe el estudio con una mayor población y nuevas variables.

El autor del presente trabajo fue Mario Aparicio Vicente, encargado de la búsqueda bibliográfica, la recogida de datos, el análisis estadístico y el posterior desarrollo. El tutor del mismo fue Eduardo García Pachón, quien contribuyó al diseño del estudio y revisó posteriormente sus resultados y redacción.

8. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio fue aprobado por la Unidad de Docencia y por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. No fue necesaria la firma de consentimiento informado al tratarse de un estudio retrospectivo y no desprender ninguna información particular que pudiera permitir la identificación de los pacientes. Se trabajó sobre una base de datos con contraseña, sin incluir nombres o apellidos de los pacientes.

9. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS

Si se confirma que alguna de las alteraciones en los parámetros hematológicos en el momento del diagnóstico se comporta como indicador pronóstico, podría servir para concienciar a los profesionales de la salud directamente relacionados con el manejo de

estos pacientes de la importancia de optimizar el tratamiento desde el momento inicial del diagnóstico. Al tratarse de una determinación sencilla y rápida de estos parámetros en el hemograma, podría utilizarse sin suponer una sobrecarga excesiva en el trabajo de los médicos.

10. PRESUPUESTO

En este estudio, ni el investigador principal ni sus colaboradores precisaron de aportación económica. Se emplearon los ordenadores y aulas del HCUVA para la recogida de datos, pero no fue necesario realizar un gasto económico en cuanto al uso de impresoras u otro material de ofimática. Para el análisis de datos se utilizó el software informático SPSS, facilitado gratuitamente por la Universidad Miguel Hernández. Se calcula un gasto aproximado de 800 euros para asistir y presentar el trabajo en el próximo congreso nacional de la Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio (SEPAR) del año 2020 en Sevilla. Se planteará la publicación del estudio en Open Access, para lo cual se calcula un gasto aproximado de 2000 euros.

11. RESULTADOS

11.1. Características de la muestra

Un total de 61 pacientes diagnosticados de CPCP desde enero de 2012 a diciembre de 2014 cumplieron los criterios de inclusión. La media de edad de todos los pacientes fue de 64,77 años (DE 9,53) y comprendían un rango de edades de 44 a 82 años. La mayoría de los pacientes eran hombres (82%, 50/61), y solo un 18% mujeres. El 95,1% eran fumadores activos o exfumadores. El 65,6% tenían un estadio de enfermedad avanzado (EA), mientras que en el 34,4% la enfermedad estaba limitada a un hemitórax (EL). En el momento del diagnóstico, 23% tenían metástasis hepáticas, 21,3% suprarrenales, 16,4% óseas y 16,4% en SNC.

La supervivencia en nuestra muestra no seguía una distribución normal, encontrando una mediana de 256 días (RIC 80,5-932,5), equivalente a 8,5 meses aproximadamente. El 57,4% (35/61) tuvo una supervivencia menor de 12 meses, mientras que el 42,6% sobrevivió más de 12 meses. En el análisis de las pruebas de laboratorio, encontramos un recuento total de neutrófilos medio de 6183,77 por litro (DE 2058,33), recuento total de linfocitos medio 1685,91 (DE 771,22), recuento total de plaquetas medio 276180,33 (DE

87382,97). La RNL una mediana de 3,81 (RIC 2,56-5,89), la RPL una mediana de 164,88 (RIC 114,28-249,59) y el ADE 12,9% (RIC 12,0-14,7).

Se compararon las distintas variables con la supervivencia, diferenciando aquellos que tuvieron una supervivencia menor o mayor a 12 meses. Comparando variables cualitativas (Tabla 1) mediante la técnica de chi cuadrado, se encontró asociación estadísticamente significativa entre la supervivencia y el sexo ($p=0,042$), el hallazgo de metástasis suprarrenales ($p=0,004$), y el estadio ($p=0,027$). No se encontraron diferencias significativas entre la supervivencia y el tabaquismo, el hallazgo de metástasis hepáticas, óseas o en SNC. Comparando mediante la t de Student variables cuantitativas (Tabla 2) que seguían una distribución normal y la supervivencia en 12 meses, se encontró asociación estadísticamente significativa entre la supervivencia y la edad ($p=0,031$) y el recuento total de linfocitos ($p=0,005$). Con el test no paramétrico U de Mann Whitney, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la supervivencia en 12 meses y la RNL ($p=0,003$) y el ADE ($p=0,003$), quedando cerca de la significación estadística la relación con la RPL ($p=0,058$).

Tabla 1. Comparación de variables cualitativas con la supervivencia en 12 meses.

	Menos de 12 meses	Más de 12 meses	Valor de <i>p</i>
Sexo			0,042
Hombre	32 (64%)	18 (36%)	
Mujer	3 (27,3%)	8 (72,7%)	
Tabaquismo			0,570
Sí	34 (58,6%)	24 (41,4%)	
No	1 (33,3%)	2 (66,7%)	
Estadio			0,027
Limitado	8 (38,1%)	13 (61,9%)	
Extendido	27 (67,5%)	13 (32,5%)	
Suprarrenales			0,004
Sí	12 (92,3%)	1 (7,7%)	
No	23 (47,9%)	25 (52,1%)	
Hepáticas			0,759
Sí	9 (64,3%)	5 (35,3%)	
No	26 (55,3%)	21 (44,7%)	
Óseas			0,731
Sí	5 (50%)	5 (50%)	
No	30 (58,8%)	21 (41,2%)	
SNC			0,494
Sí	7 (70%)	3 (30%)	
No	28 (54,9%)	23 (45,1%)	
Total	35 (57,4%)	26 (42,6%)	

Se realizó también la comparación entre la supervivencia medida en días y los distintos parámetros mediante la correlación de Spearman. Encontramos una moderada correlación con un índice Rho de 0,459 entre la supervivencia y el recuento total de linfocitos ($p < 0,001$), moderada correlación con índice Rho de 0,482 entre la supervivencia y el RNL ($p < 0,001$), y escasa correlación entre supervivencia y ADE (índice Rho 0,368, $p = 0,004$) y RPL (índice Rho 0,331, $p = 0,009$).

Tabla 2. Comparación de variables cuantitativas con la supervivencia en 12 meses.

	Menos de 12 meses	Más de 12 meses	Valor de <i>p</i>
Edad			0,031
Media	67,03	61,73	
DE	9,89	8,26	
Leucocitos			0,510
Media	8880,86	8490,77	
DE	2075,27	2514,71	
Neutrófilos			0,137
Media	6522,29	5728,08	
DE	2170,61	1838,77	
Linfocitos			0,005
Media	1451,43	2001,54	
DE	685,47	779,64	
Plaquetas			0,431
Media	268514,29	286500,00	
DE	89802,19	84647,62	
RNL*			0,003
Mediana	4,73	2,96	
RIC	3,10-7,26	2,28-4,19	
RPL*			0,058
Mediana	195,87	145,45	
RIC	116,67-294,17	110,11-198,98	
ADE*			0,003
Mediana	13,70	12,25	
RIC	12,30-15,70	11,47-13,55	

*Distribución no normal, prueba U de Mann Whitney. *DE*: desviación estándar. *RIC*: rango intercuartílico. *RNL*: ratio neutrófilo-linfocito. *RPL*: ratio plaqueta-linfocito. *ADE*: ancho de distribución eritrocitario.

11.2. Curvas ROC y puntos de corte óptimos

Con el objetivo de evitar el uso de puntos de cortes predeterminados, se realizó el análisis de curvas ROC para determinar los puntos de corte óptimos del RTL, la RNL y el ADE en el momento del diagnóstico, tomando el valor de la unión de máxima sensibilidad y especificidad (índice de Youden). Siguiendo las curvas ROC mostradas en la Figura 1, encontramos valores para el área bajo la curva (AUC) para RTL, RNL y ADE de 0,713 (intervalo de confianza [IC] al 95%: 0,578-0,848, $p = 0,005$), 0,721 (IC 95%: 0,591-0,851,

$p=0,003$) y $0,720$ (IC 95%: $0,589-0,852$, $p=0,003$), respectivamente, por lo que consideramos estos test como aceptables para el diagnóstico de no supervivencia mayor a 12 meses. Tras el análisis de las curvas ROC, el punto de corte óptimo para linfocitos fue de 2020, para el RNL de 3,38 y para ADE 12,8. Encontramos 39 pacientes (63,9%) en el grupo de <2020 linfocitos y 22 (36,1%) en el grupo de ≥ 2020 linfocitos. En el grupo de RNL $<3,38$ había 26 pacientes (42,6%) y en el grupo de RNL $\geq 3,38$ 35 pacientes (57,4%). Para el grupo de ADE $<12,8$ encontramos 27 pacientes (44,3%) y para el grupo ADE $\geq 12,8$ 34 pacientes (55,7%). La relación entre el RNL dividido por sus puntos de corte y el resto de factores clínicos se muestra en la Tabla 3.

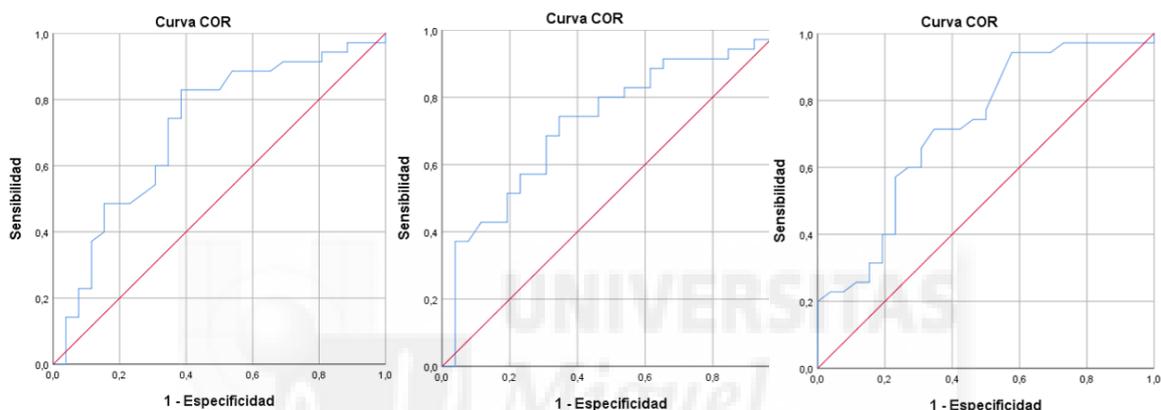


Figura 1. Curvas ROC para las variables RTL, RNL y ADE, respectivamente. *RTL: recuento total de linfocitos. RNL: ratio neutrófilo-linfocito. ADE: ancho de distribución eritrocitario.*

Nuestro estudio reveló que la RNL estaba asociada significativamente con el hallazgo de metástasis suprarrenales y en SNC al diagnóstico, la supervivencia en 12 meses, el recuento de linfocitos y el ADE. Como podemos ver en la Tabla 3, la supervivencia en el grupo RNL $<3,38$ es menor de 12 meses en el 25,7%, y mayor de 12 meses en el 74,3% de los casos, mientras que en el grupo de RNL $\geq 3,38$ la supervivencia es menor de 12 meses en el 65,4% y mayor en el 34,6%.

Tabla 3. Relación entre RNL (ratio neutrófilo-linfocito) y variables clínicas.

Variables	Casos (%)	RNL		Valor de <i>p</i>
		<3,38	≥3,38	
Edad				0,128
<65 años	28 (45,9%)	15 (53,6%)	13 (46,4%)	
≥65 años	33 (54,1%)	11 (33,3%)	22 (66,7%)	
Sexo				0,504
Hombre	50 (82%)	20 (40%)	30 (60%)	
Mujer	11 (18%)	6 (54,5%)	5 (45,5%)	
Tabaquismo				0,570
Sí	58 (95,1%)	24 (41,4%)	34 (58,6%)	
No	3 (4,9%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
Estadio				0,097
Limitado	21 (34,4%)	12 (57,1%)	9 (42,9%)	
Extendido	40 (65,6%)	14 (35%)	26 (65%)	
Hígado				0,525
Sí	14 (23%)	7 (50%)	7 (50%)	
No	47 (77%)	19 (40,4%)	28 (59,6%)	
Suprarrenales				0,030
Sí	13 (21,3%)	2 (15,4%)	11 (84,6%)	
No	48 (78,7%)	24 (50%)	24 (50%)	
Hueso				0,731
Sí	10 (16,4%)	5 (50%)	5 (50%)	
No	51 (83,6%)	21 (41,2%)	30 (58,8%)	
SNC				0,034
Sí	10 (16,4%)	1 (10%)	9 (90%)	
No	51 (83,6%)	25 (49%)	26 (51%)	
Supervivencia				0,002
<12 meses	35 (57,4%)	9 (25,7%)	26 (74,3%)	
≥12 meses	26 (42,6%)	17 (65,4%)	9 (34,6%)	
Linfocitos				0,000
<2020	39 (63,9%)	7 (17,9%)	32 (82,1%)	
≥2020	22 (36,1%)	19 (86,4%)	3 (13,6%)	
ADE				0,004
<12,8	27 (44,3%)	17 (63%)	10 (37%)	
≥12,8	34 (55,7%)	9 (26,5%)	25 (73,5%)	

RNL: ratio neutrófilo-linfocito. SNC: sistema nervioso central. ADE: ancho de distribución eritrocitario.

11.3. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier

Se analizaron las curvas de supervivencia Kaplan Meier, donde encontramos una supervivencia media medida en días mayor para el grupo de linfocitos ≥ 2020 (Figura 2A) respecto al grupo de linfocitos < 2020 ($p < 0,001$, prueba de Mantel Cox o *log-rank test*). También encontramos una supervivencia mayor para el grupo de RNL $< 3,38$ (Figura 2B) respecto al grupo RNL $\geq 3,38$ ($p = 0,001$, *log-rank test*). Por último, encontramos una

supervivencia mayor en el grupo de ADE $\geq 12,8$ (Figura 2C) respecto al grupo ADE $< 12,8$ ($p=0,002$, *log-rank test*).

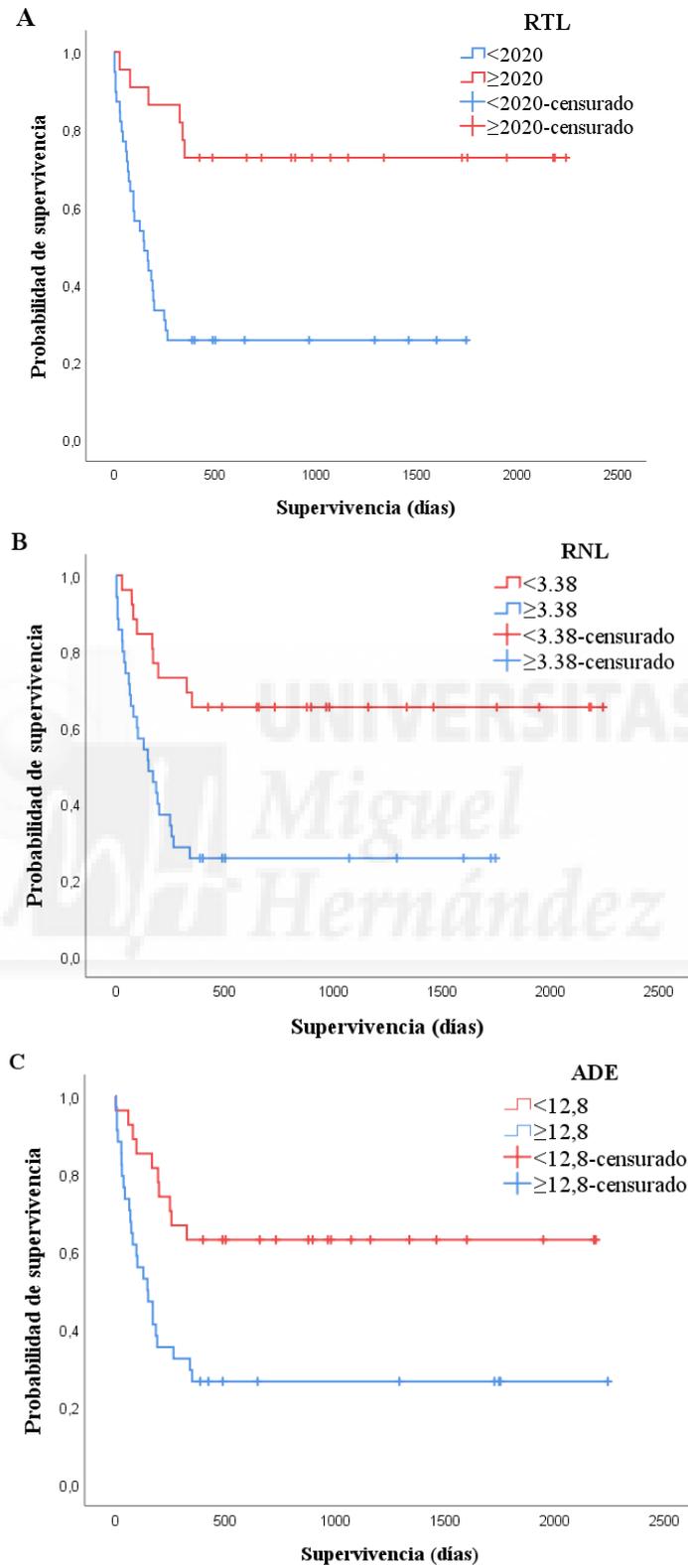


Figura 2. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier. 2A: RTL log-rank $p < 0,001$. 2B: RNL log-rank $p = 0,001$. 2C: ADE log-rank $p = 0,002$. RTL: recuento total de linfocitos. RNL: ratio neutrófilo-linfocito. ADE: ancho de distribución eritrocitario.

11.4. Interpretación de los resultados

En nuestro estudio, en el que incluimos 61 pacientes diagnosticados de CPCP, encontramos una edad media cercana a los 65 años, y una gran mayoría de pacientes varones, a pesar del notable aumento de la incidencia en mujeres durante los últimos años [33]. Destaca la gran prevalencia de tabaquismo en nuestra muestra, mayor al 95%, si bien no individualizamos la carga tabáquica o el tiempo desde que dejaron de fumar. Como es bien sabido, el tabaquismo es uno de los factores de riesgo más relacionados al CP [5]. Aproximadamente dos tercios de los pacientes se diagnosticaron con enfermedad extratorácica, siguiendo la tendencia de la evidencia disponible, que sitúa la frecuencia del diagnóstico en estadios avanzados en aproximadamente el 60% de los casos [7,34]. En estos pacientes, encontramos con mayor frecuencia metástasis hepáticas, seguidas de suprarrenales, y óseas o en SNC en último lugar. Encontramos una mediana de supervivencia menor de 9 meses, y más de la mitad de nuestros pacientes fallecieron antes de un año, lo cual pone de manifiesto nuevamente la gran agresividad de este tipo de cáncer y su elevada tasa de mortalidad.

Como ya comentamos previamente, numerosos estudios han explorado la relación entre determinados marcadores hematológicos (en especial la RNL y la RPL) y la supervivencia en CP. Encontramos diversos estudios publicados que recogen la relación entre ratios elevadas y un peor pronóstico en CPCNP [27,32]. En nuestro trabajo, pretendíamos estudiar la utilidad de algunos de estos marcadores en sangre periférica previo al inicio del tratamiento como predictores de mortalidad en CPCP. Encontramos una disminución de la supervivencia en pacientes con recuentos menores a 2020 linfocitos/L, recogido en algunos trabajos como indicador de inmunosupresión [35]. También encontramos una relación entre una RNL superior a 3,38 y una supervivencia disminuida, consiguiendo unos resultados similares a los recogidos en el metaanálisis publicado en el año 2015 [36] y otros estudios que específicamente relacionan este ratio con el mal pronóstico en CPCP [37–43]. Al volver a describir las características de la muestra en función de la RNL, además de con la supervivencia menor a 12 meses, encontramos asociación con un $RNL \geq 3,38$ y el hallazgo de metástasis suprarrenales y en SNC, lo cual podría ampliarse en futuras investigaciones. Finalmente, a pesar de no haber encontrado evidencia científica previa relacionada en cuanto a este tema, encontramos una asociación entre el ADE elevado por encima de 12,8% y la supervivencia en pacientes

con CPCP. Nuestro trabajo coincide con otras publicaciones, y no encontramos asociación significativa entre el RPL y la supervivencia.

11.5. Recomendaciones para futuras investigaciones

Siguen siendo necesarios futuros estudios, con muestras mayores y un diseño prospectivo, para conseguir comprender los resultados aquí expuestos, la relación de los mecanismos inmunológicos e inflamatorios con el desarrollo tumoral, y poder garantizar su aplicación en otros pacientes.

12. CONCLUSIONES

A pesar de las limitaciones de nuestro estudio, los hallazgos sugieren que el RTL disminuido, la RNL y el ADE elevados, determinados antes del inicio del tratamiento, pueden considerarse como factores de mal pronóstico en pacientes diagnosticados de CPCP. Estos parámetros se pueden recoger de los análisis sanguíneos rutinarios de los pacientes, por lo que podrían servir como biomarcadores pronósticos útiles y sencillos de obtener en el cáncer de pulmón, sin requerir nuevas pruebas diagnósticas. Estos resultados apoyan la evidencia ya existente de que la inmunosupresión y el estado inflamatorio están asociados con peores resultados clínicos. Un mejor conocimiento de los mecanismos relacionados con la inflamación podría llevar a la identificación de nuevas estrategias terapéuticas encaminadas a controlar el sistema inmune y el estado inflamatorio, para mejorar la supervivencia de los pacientes con CPCP.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
2. McIntyre A, Ganti AK. Lung cancer-A global perspective. *J Surg Oncol.* 2017;115(5):550–4.
3. Fruh M, De Ruysscher D, Popat S, Crino L, Peters S, Felip E. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct 1;24(suppl 6):vi99–105.
4. van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruysscher DK. Small-cell lung cancer. *Lancet.* 2011 Nov 12;378(9804):1741–55.

5. Rodríguez-Martínez Á, Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Vidal-García I, Leiro-Fernández V, Hernández-Hernández J, et al. Small Cell Lung Cancer. Methodology and Preliminary Results of the SMALL CELL Study | Cáncer de pulmón microcítico. Metodología y resultados preliminares del estudio SMALL CELL. Arch Bronconeumol. 2017;53(12):675–81.
6. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ CK. Cancer Statistics Review, 1975-2011 - SEER Statistics [Internet]. SEER Cancer Statistics Review. 2011 [citada 30 may 2019]. Disponible en: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/
7. Gaspar LE, McNamara EJ, Gay EG, Putnam JB, Crawford J, Herbst RS, et al. Small-cell lung cancer: Prognostic factors and changing treatment over 15 years. Clin Lung Cancer. 2012 Mar;13(2):115–22.
8. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCORE-5—a population-based study. Lancet Oncol. 2014 Jan 1;15(1):23–34.
9. Pignon J-P, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, et al. A Meta-Analysis of Thoracic Radiotherapy for Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 1992 Dec 3;327(23):1618–24.
10. Pietanza MC, Byers LA, Minna JD, Rudin CM. Small cell lung cancer: Will recent progress lead to improved outcomes? Clin Cancer Res. 2015;21(10):2244–55.
11. Woolf DK, Slotman BJ, Faivre-Finn C. The Current Role of Radiotherapy in the Treatment of Small Cell Lung Cancer. Clin Oncol. 2016 Nov 1;28(11):712–9.
12. K.A. M, J. N, J.R. B. Immunotherapy for Lung Cancer: No Longer an Abstract Concept. Semin Respir Crit Care Med. 2016;37(5):771–82.
13. Deng M, Ma X, Liang X, Zhu C, Wang M. Are pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio useful in predicting the outcomes of patients with small-cell lung cancer? Oncotarget. 2017;8(23):37200–7.
14. Koinis F, Kotsakis A, Georgoulas V. Small cell lung cancer (SCLC): no treatment advances in recent years. Transl lung cancer Res. 2016 Feb;5(1):39–50.

15. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008 Jul 23;454(7203):436–44.
16. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002 Dec;420(6917):860–7.
17. Grivnickov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*. 2010;140(6):883–99.
18. Buergy D, Wenz F, Groden C, Brockmann MA. Tumor-platelet interaction in solid tumors. *Int J Cancer*. 2012 Jun 15;130(12):2747–60.
19. Cananzi FCM, Dalgleish A, Mudan S. Surgical Management of Intraabdominal Metastases From Melanoma: Role of the Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Potential Prognostic Factor. *World J Surg*. 2014 Jun 24;38(6):1542–50.
20. Yoo EJ, Park JC, Kim EH, Park CH, Shim CN, Lee HJ, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients treated with concurrent chemoradiotherapy for locally advanced oesophageal cancer. *Dig Liver Dis*. 2014 Sep;46(9):846–53.
21. Azab B, Mohammad F, Shah N, Vonfrolio S, Lu W, Kedia S, et al. The value of the pretreatment neutrophil lymphocyte ratio vs. platelet lymphocyte ratio in predicting the long-term survival in colorectal cancer. *Cancer Biomark*. 2014 Aug 11;14(5):303–12.
22. Xu Q, Hong X, Cui B, Wang M, Yang Z, Wang L. SII Is Predictive of Poor Prognosis in SCLC Systemic Immune-inflammation Index, Based on Platelet Counts and Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Is Useful for Predicting Prognosis in Small Cell Lung Cancer. *Tohoku J Exp Med Tohoku J Exp Med*. 2015;236(2364):297–304.
23. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. The Baseline Ratio of Neutrophils to Lymphocytes Is Associated with Patient Prognosis in Advanced Gastric Cancer. *Oncology*. 2007;73(3–4):215–20.
24. Templeton AJ, Pezaro C, Omlin A, McNamara MG, Leibowitz-Amit R, Vera-Badillo FE, et al. Simple prognostic score for metastatic castration-resistant prostate cancer with incorporation of neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Cancer*. 2014

Nov 1;120(21):3346–52.

25. Troppan K, Deutsch A, Gerger A, Stojakovic T, Beham-Schmid C, Wenzl K, et al. The derived neutrophil to lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Cancer*. 2014 Jan 19;110(2):369–74.
26. Zhang H, Xia H, Zhang L, Zhang B, Yue D, Wang C. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte vs platelet-lymphocyte ratio in primary operable patients with non-small cell lung cancer. *Am J Surg*. 2015 Sep;210(3):526–35.
27. Teramukai S, Kitano T, Kishida Y, Kawahara M, Kubota K, Komuta K, et al. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: An analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03. *Eur J Cancer*. 2009;45(11):1950–8.
28. Koh C-H, Bhoo-Pathy N, Ng K-L, Jabir RS, Tan G-H, See M-H, et al. Utility of pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in breast cancer. *Br J Cancer*. 2015 Jun 30;113(1):150–8.
29. Kitano Y, Yamashita Y-I, Yamamura K, Arima K, Kaida T, Miyata T, et al. Effects of Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios on Survival in Patients with Extrahepatic Cholangiocarcinoma. *Anticancer Res*. 2017 May 29;37(6):3229–37.
30. Prodromidou A, Andreakos P, Kazakos C, Vlachos DE, Perrea D, Pergialiotis V. The diagnostic efficacy of platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer. *Inflamm Res*. 2017 Jun 4;66(6):467–75.
31. Jiang R, Zou X, Hu W, Fan Y-Y, Yan Y, Zhang M-X, et al. The elevated pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor outcome in nasopharyngeal carcinoma patients. *Tumour Biol*. 2015 Sep 6;36(10):7775–87.
32. Zhao Q-T, Yuan Z, Zhang H, Zhang X-P, Wang H-E, Wang Z-K, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancers: A meta-analysis including 3,720 patients. *Int J Cancer*. 2016 Jul 1;139(1):164–70.
33. Lim JH, Id JR, Kim JH, Kim H, Lee D. Gender as an independent prognostic factor

- in small-cell lung cancer : Inha Lung Cancer Cohort study using propensity score matching. 2018;1–9.
34. Suzuki R, Lin SH, Wei X, Allen PK, Welsh JW, Byers LA, et al. Prognostic significance of pretreatment total lymphocyte count and neutrophil-to-lymphocyte ratio in extensive-stage small-cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 2018;126(3):499–505.
 35. Ding N, Pang Z, Shen H, Ni Y, Du J, Liu Q. The Prognostic Value of PLR in Lung Cancer, a Meta-analysis Based on Results from a Large Consecutive Cohort. *Sci Rep*. 2016;6(September):1–9.
 36. Yin Y, Wang J, Wang X, Gu L, Pei H, Kuai S, et al. Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio in lung cancer: A meta-analysis. *Clinics*. 2015;70(7):524–30.
 37. Pan H, Shi X, Xiao D, He J, Zhang Y, Liang W, et al. Nomogram prediction for the survival of the patients with small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2017;9(3):507–18.
 38. Käsmann L, Bolm L, Schild SE, Janssen S, Rades D. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Outcome in Limited Disease Small-cell Lung Cancer. *Lung*. 2017 Apr 2;195(2):217–24.
 39. Xie D, Marks R, Zhang M, Jiang G, Jatoi A, Garces YI, et al. Nomograms predict overall survival for patients with small-cell lung cancer incorporating pretreatment peripheral blood markers. *J Thorac Oncol*. 2015;10(8):1213–20.
 40. Wang X, Teng F, Kong L, Yu J. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a survival predictor for small-cell lung cancer. *Onco Targets Ther*. 2016;9:5761–70.
 41. Liu D, Huang Y, Li L, Song J, Zhang L, Li W. High neutrophil-to-lymphocyte ratios confer poor prognoses in patients with small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2017;17(1):1–8.
 42. Shao N, Cai Q. High pretreatment neutrophil–lymphocyte ratio predicts recurrence and poor prognosis for combined small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(10):772–8.
 43. Kang MH, Go SI, Song HN, Lee A, Kim SH, Kang JH, et al. The prognostic impact

of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2014;111(3):452–60.

