



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA ONCOLÓGICA

“MARCADORES TUMORALES Y RELACION NEUTROFILO LINFOCITO Y LINFOCITO MONOCITO COMO PREDICTOR DE RECURRENCIA EN CANCER DE PULMON DE CELULAS NO MICROCITICO EN ESTADIOS CLINICOS TEMPRANOS EN UN HOSPITAL NACIONAL”

Nombre del Autor: Rodrigo Motta Guerrero

Nombre del Asesor: Dr. Luis Alberto Vera Valdivia

LIMA – PERÚ

2019

RESUMEN:

La recurrencia del cáncer de pulmón temprano después de su resección quirúrgica es el principal obstáculo para la supervivencia a largo plazo. Por esto, la identificación de factores relacionados con la recurrencia puede ayudar a determinar predictores de riesgo, diferentes tipos de seguimiento y tratamiento en este tipo de pacientes. Reportes indican que niveles altos de marcadores tumorales (CEA, el CYFRA21 y el Ca125) como factores asociados con recurrencia de enfermedad. Metaanálisis señalan que una relación elevada de neutrófilos-linfocitos (RNL) y una baja relación linfocitos-monocitos (RLM) son predictores de recurrencia de enfermedad en diversas neoplasias en estadios avanzados. Estos marcadores laboratoriales son económicos y accesibles a la mayoría de centros de salud, lo cual podría beneficiar a los centros de baja complejidad. El presente es un estudio de serie de casos retrospectivo. Se buscaron las historias clínicas de los pacientes con cáncer de pulmón temprano operado desde 2008 hasta el 2016 y evaluarán marcadores laboratoriales (CEA, CYFRA21, Ca125, RNL y RLM) previos a la cirugía y se determinará la fecha de recurrencia de enfermedad. Posteriormente se realizará el análisis de variables con el programa SPSS para determinar si existe una asociación estadística entre los resultados.

Palabras claves: neutrófilo, linfocito, monocito, cáncer, pulmón, temprano.

INTRODUCCION:

El cáncer de pulmón es una de las causas más comunes de muerte por cáncer a nivel mundial. Ha sido la causa de mortalidad por cáncer más importante en el hombre desde los 60s, mientras que en la mujer ha igualado las cifras de muerte de causa neoplásica por cáncer de mama.¹ Según las guías europeas, el cáncer primario de pulmón es la neoplasia maligna más frecuente luego del melanoma maligno. En el 2012, el cáncer de pulmón fue la causa de muerte por cáncer más frecuente en varones; siendo en mujeres la causa más frecuente de muerte por cáncer en países desarrollados y la segunda más frecuente en países en vías de desarrollo.²

En el Perú, la base de datos del Instituto de investigación del Maes Heller del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, reporta que el cáncer de pulmón tiene una prevalencia de 6 x 100,000; con una edad media de 60 años. Es más frecuente en sexo masculino, con una relación de 2.5/1 con respecto al sexo femenino. Se reporta que un 75% de pacientes con cáncer de pulmón está expuesto de forma activa o pasiva a humo de cigarro. Así mismo, se reporta que el 59.7% de pacientes son diagnosticados en estadios clínicos avanzados (Estadio clínico IV); mientras que el 3.5%, 4.4% y el 32.4% son diagnosticados en estadios clínicos I, II y III respectivamente.³ El tipo histológico más frecuente es el cáncer de pulmón de células no microcíticas, siendo el más común en este subgrupo el adenocarcinoma, seguido del subtipo escamoso y de células grandes.⁴

Las guías europeas y americanas de tratamiento señalan que la cirugía es el tratamiento de elección en el cáncer de pulmón de células no microcíticas EC I, II y III. Siendo la lobectomía el procedimiento quirúrgico óptimo estándar.^{5 - 6 - 7} En nuestro país, el 25% de neoplasias primarias de pulmón son catalogadas como quirúrgicamente operables, siendo el 60% de éstas resecables en el momento del acto quirúrgico. La morbilidad y mortalidad operatorias son del 10% y 2% respectivamente.³

La recurrencia del tumor después de la resección quirúrgica es el principal obstáculo para la supervivencia a largo plazo en pacientes con cáncer de pulmón de células no microcíticas. A pesar que la resección quirúrgica es la opción terapéutica de elección, sólo el 15-25 % de pacientes operados con estadios tempranos de cáncer de pulmón de células no microcíticas llegan a beneficiarse de la resección quirúrgica. Incluso en estadio clínico I adecuadamente operado, su control es un desafío debido a la recurrencia de enfermedad.⁷ Por esto, la identificación de factores relacionados con la recurrencia puede ayudar a determinar nuevos predictores de riesgo y orientar las diferentes tipos de seguimiento y hasta tratamiento en este tipo de pacientes.⁸

Debido a su baja sensibilidad y especificidad, los marcadores tumorales han desempeñado, hasta ahora, un papel poco importante en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón. Sin embargo, los marcadores tumorales pueden ser un indicador de agresividad biológica tumoral. Entre ellos, el antígeno carcinoembrionario (CEA) ha sido uno de los más frecuentemente utilizados hasta la fecha. Su sensibilidad para la detección del tumor primario es baja (30-60%), dependiendo de la histología y el estadio clínico. Sin embargo, existe literatura que reporta que el nivel sérico del CEA proporciona

información útil para establecer el pronóstico pre operatorio en pacientes con enfermedad localizada y resecable, ayudando de esta forma al seguimiento del paciente después del tratamiento quirúrgico.⁹ Incluso, algunas revisiones señalan el valor del CEA como probable predictor de recurrencia de enfermedad en cáncer de pulmón de células no microcíticas en estadios clínicos tempranos operados y en el escenario Metastásico.¹⁰

Otros marcadores, menos evaluado es el CYFRA21 (fragmento de la citoqueratina 19), expresado en el citoplasma de células tumorales epiteliales, expresado en el cáncer de pulmón y vejiga. Se ha reportado que el nivel de CYFRA sérico se asocia con el estadio clínico del paciente e incluso su pronóstico. Evidencia señala que es un predictor de efectividad de respuesta a tratamiento y pronóstico de pacientes operados y tratados con quimioterapia, radioterapia y terapia target. Un valor elevado de CYFRA21 durante el debut de enfermedad neoplásica se asocia con mal pronóstico en el cáncer de pulmón de células no microcíticas avanzado.¹¹ El Ca125 es una glicoproteína producida en tejido fetal y en células mesoteliales del adulto. Ha sido estudiada como marcador tumoral para el screening y seguimiento del cáncer de ovario. Existen reportes que indican que un Ca125 alto es un marcador de mal pronóstico y factor asociado a recurrencia en cáncer de pulmón.^{12- 13}

Recientemente, diversos metaanálisis han reportado que una proporción elevada de neutrófilos-linfocitos (RNL) y una baja relación linfocitos-monocitos (RLM) son predictores de recurrencia de enfermedad y pobre sobrevida en pacientes con linfoma no hodgking de células B, linfomas de células T, melanoma maligno y cáncer de pulmón de células no microcíticas en estadio avanzado. Sin embargo, existe escasa evidencia de la utilidad de estos predictores en estadios tempranos del cáncer de pulmón no microcítico. Por lo cual, no se conoce si la proporción elevada de neutrófilos-linfocitos (RNL) o la baja relación linfocitos-monocitos (RLM) puedan predecir recurrencia en el escenario temprano del cáncer.¹⁴

Estos marcadores laboratoriales son económicos y accesibles a la mayoría de centros de salud. Su estudio y determinación como agentes predictores de recurrencia en cáncer de pulmón de células no microcíticas en estadio temprano puede ayudar a poblaciones y centros de salud de baja complejidad que cuentan con escasos recursos financieros y se encuentren escasamente implementados; así como para mejorar el seguimiento de los pacientes con este tipo de patología.

OBJETIVOS

Objetivo General

1. Determinar si marcadores tumorales y laboratoriales predicen recurrencia de enfermedad en pacientes con cáncer de pulmón de células no microcíticas en estadios clínicos tempranos.

Objetivos específicos:

2. Determinar si un CYFRA21 alto es un factor asociado a recurrencia de enfermedad en pacientes con cáncer de pulmón no microcitico en estadio clínico temprano.
3. Determinar si un CEA alto es un factor asociado a recurrencia de enfermedad en pacientes con cáncer de pulmón no microcitico en estadio clínico temprano.
4. Determinar si un Ca125 alto es un factor asociado a recurrencia de enfermedad en pacientes con cáncer de pulmón no microcitico en estadio clínico temprano.
5. Determinar si un ratio linfocito-monocito (RLM) baja es un factor asociado a recurrencia de enfermedad en pacientes con cáncer de pulmón no microcitico en estadio clínico temprano.
6. Determinar si un ratio neutrófilo-linfocito (RNL) alto es un factor asociado a recurrencia de enfermedad en pacientes con cáncer de pulmón no microcitico en estadio clínico temprano.

MATERIALES Y METODOS

Diseño del Estudio

El presente es un estudio cohorte retrospectiva.

Población:

La totalidad de historias clínicas de pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de pulmón de células no microcíticas, en estadio clínico I, II y III; sometidos a resección quirúrgica en el hospital Edgardo Rebagliati Martins, entre enero 2008 y diciembre del 2016.

Muestra:

La totalidad de historias clínicas de pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de pulmón de células no microcíticas, en estadio clínico I, II y III; sometidos a resección quirúrgica en el hospital Edgardo Rebagliati Martins, entre enero 2008 y diciembre del 2016.

Criterios de inclusión

- Historias clínicas de pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de pulmón tipo no microcitico, siguiendo las normas diagnósticas de la Organización Mundial de la Salud
- Se incluirán los estadios clínico diagnóstico EC I, II y III; según la clasificación de AJCC edición 7°.
- El diagnóstico anatomopatológico, así como la cirugía, debió realizarse en el hospital Edgardo Rebagliati Martins, en el periodo 2008-2016.

Criterios de exclusión

- Pacientes con historias clínicas con registro incompleto de datos solicitados.
- Pacientes con cáncer de pulmón estadio clínico IV.
- Pacientes inadecuadamente operados (cirugía sub óptima).
- Pacientes con más de un tipo de neoplasia al momento del diagnóstico.

Definición y operacionalización de variables

Variable	Indicador	Categorías o rango	Criterio de medición	Tipo	Escala de medición
Tiempo libre de enfermedad	Tiempo transcurrido entre la Presencia de Enfermedad local o a distancia después de la cirugía.	1-20	Meses	Numérica	Cuantitativa continua
CEA	Valor del CEA previo a la cirugía.	>3 ng/ml <3 ng/ml	Alto o normal	Dicotomica	Cualitativa nominal
CYFRA21	Valor del CYFRA21 previo a la cirugía.	>3.3 ng/ml <3.3 ng/ml	Alto o normal	Dicotomica	Cualitativa nominal
Ca125	Valor del Ca125 previo a la cirugía.	>40 ng/ml <40 ng/ml	Alto o normal	Dicotomica	Cualitativa nominal
Ratio linfocito-monocito	Valor del ratio linfocito-monocito previo a la cirugía.	<2.3 >2.3	Bajo o Alto	Dicotomica	Cualitativa nominal
Ratio Neutrofilo-linfocito	Valor del ratio Neutrofilo linfocito previo a la cirugía.	>1.5 <1.5	Alto o Bajo	Dicotomica	Cualitativa nominal
Edad	Años de edad del paciente	18-90	Años	Numérica	Cuantitativa continua
Cirugía	Tipo de cirugía realizada según informe de cirugía	Neumonectomía Lobectomía Segmentectomía Resección en manga	Tipo de Cirugía	Politomica	Cualitativa nominal

Tipo histológico	Tipo de células encontradas en registro de historias clínicas	Adenocarcinoma Escamosas Células macrocíticas	Tipo de histología	Politémica	Cualitativa nominal
------------------	---------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------	--------------------	------------	---------------------

Procedimiento y técnicas

Se requerirá del correcto llenado manual de una ficha de recolección de datos donde figure el nombre del paciente, sexo, edad, estadio clínico del cáncer de pulmón, subtipo histológico, tipo de cirugía, fecha de cirugía, fecha de recurrencia de enfermedad, CEA previa cirugía, CYFRA21 previa cirugía, Ca125 previa cirugía, ratio neutrófilo linfocito previa cirugía y ratio linfocito monocito previa cirugía.

Los datos serán registrados teniendo en consideración que la totalidad de ellos deben ser recabados en las fichas, o la historia clínica será excluida del estudio, siguiendo los criterios de exclusión ya mencionados.

Posteriormente, los datos se digitarán en los formatos de software dados por el investigador. Solo se guardarán datos cuando la información que se tenga este completa. Todos los datos serán ingresados en el programa SPSS, evitando que se encuentre errores de revisión mayores al 0.5%.

La supervivencia libre de enfermedad se determinará según el método de Kaplan-Meier, la comparación de las curvas de supervivencia será realizada mediante el test de Logrank o modelo Cox.

Plan de Análisis:

Toda la información finalmente se almacenara en el programa SPSS, donde se incluirá cada variable y se tabulará en base al indicador que tenga. Luego, se descubrirá las características de los pacientes y se realizarán tablas con los resultados obtenidos del procesamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Ahmedin Jemal; Freddie Bray; Melissa M. Center; Jacques Ferla; Elizabeth Ward; David Forman. Jemal A, Bray F. Global cancer statistics *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69–90.
2. S. Novello, F. Barlesi, R. Califano, T. Cufer, S. Ekman, M. Giaj Levra, K. Ker, S. Popat, M. Reck, S. Senan, G. V. Simo, J. Vansteenkiste & S. Peters on behalf of the ESMO Guidelines Committee. ESMO. Metastatic non-small-cell lung cancer: Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2016.
3. Dr. Carracedo. Registro de cancer de Lima Metropolitana. Instituto Investigación Maes Heller, INEN. Año Julio, 2017.
4. Roy S. Herbst, Daniel Morgensztern, Chris Boshof. The biology and management of non-small cell lung cancer. *NATURE*. January, 2018. Vol 553; 30-37.
5. J. Vansteenkiste, L. Crinò, C. Dooms, J. Y. Douillard, C. Faivre-Finn, E. Lim, G. Rocco, S. Senan, P. Van Schil, G. Veronesi, R. Stahel, S. Peters, E. Felip & Panel Members. 2014. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up.
6. W. E. E. Eberhardt, D. De Ruyscher, W. Weder, C. Le Péchoux, P. De Leyn, H. Hoffmann, V. Westeel, R. Stahel, E. Felip, S. Peters & Panel Members. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. 2015.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN). Non Small Cell Lung Cancer. Version 2. 2018. December 19, 2017.
8. Pil Jo Choi, M.D, Sang Seok Jeong, M.D, Sung Sil Yoon, M.D. Prognosis of Recurrence after Complete Resection in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013. Vol 46(6): 449–456.
9. M Diezl, A Torres, ML Maestro, MD Ortega, A Gomezl, M Pollan, JA Lopez, A Picardol, F Hernando and JL Balibreal. Prediction of survival and recurrence by serum and cytosolic levels of CEA, Ca125 and SCC antigens in resectable non-small-cell lung cancer. *British Journal of Cancer* (1996) 73, 1248-1254.
10. Sofi Isaksson, Per Jönsson, Nastaran Monsef, Hans Brunnström, Pär-Ola Bendahl, Mats Jönsson, Johan Staaf, Maria Planck. CA 19-9 and CA 125 as potential predictors of disease recurrence in resectable lung adenocarcinoma. Octubre 19, 2017. Puede obtenerse en: <http://sci-hub.tw/https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186284>
11. Cedrés S, Nuñez I, Longo M, Martinez P, Checa E, Torrejón D, et al. Serum Tumor Markers CEA, CYFRA21-1, and CA-125 Are Associated With Worse Prognosis In Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). *Clinical Lung Cancer*. 2011;12(3):172–179.
12. Hidetaka Uramoto, Fumihiko Tanaka. Recurrence after surgery in patients with NSCLC. *Transl Lung Cancer Res*. August 2014; 3(4): 242–249.
13. Tongwei Zhao, MDa, Ying Jin, MDb, Guangyun Mao, MD, PhDc,d, Yaping Wei, MSc, Guoqing Wu, MD, PhDa, Xiao Ye, MDe, Yonglie Zhou, MDf, Guorong Yuan, MDa, Liang Gao, MDa, Yupeng Hong, MDa, Yun Chen, MDa, Chaojin Hong, MDa, Hongying Zhou, MDa, Dan Su, MDa, Zhiquan Qin, MDa, Liqin Lu, MDa. CYFRA 21-1 is an early predictor of chemotherapeutic effectiveness in advanced nonsmall cell lung cancer. An

observational study. 2016. Puede obtenerse en:
<https://pdfs.semanticscholar.org/e6b0/8db76a832bba1829b89e231cd33a1073179d.pdf>

14. Liangyou Gu, Hongzhao Li, Luyao Chen, Xin Ma, Xintao Li, Yu Gao, Yu Zhang, Yongpeng Xie, Xu Zhang. Prognostic role of lymphocyte to monocyte ratio for patients with cancer: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016 May 31; 7(22): 31926–31942.

CRONOGRAMA

2018 Marzo	ELABORACION DE PROTOCOLO
2018 Abril Mayo Junio Julio	RECOLECCION DE MUESTRA
2018 Agosto Octubre	ANALISIS DE DATOS

PRESUPUESTO

Investigador costo	S/.0
Laptop (1)	S/. 2000
Papel (100)	S/ 30
Impresiones	S/. 20
Lapiceros (10)	S/. 10
Estudio estadístico	S/ 700
<hr/>	
Financiamiento final:	S/ 2760

ANEXOS

Ficha de Recolección de Datos

Nombre del paciente:

Edad:

Sexo:

CEA (previo a cirugía): _____

CYFRA21 (previo a cirugía): _____

Ca125 (previo a cirugía): _____

Ratio linfocito-monocito (previo a cirugía): _____

Ratio neutrófilo-linfocito (previo a cirugía): _____

Tipo de cirugía: _____ Fecha: _____

Subtipo histológico: _____

Recurrencia: _____ Fecha: _____

Tiempo de supervivencia libre de enfermedad _____