

Importancia pronóstica del estado nutricional basal y de la respuesta inflamatoria sistémica en pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña

Prognostic importance of the baseline nutritional status and the systemic inflammatory response in small-cell lung cancer patients

► Andrea Russi⁴, Christian David Castro⁵, Carlos Vargas^{1,3}, Hernán Carranza^{1,3}, Jorge Miguel Otero^{1,3}, Luis Gerardo García-Herreros⁶, Andrés Jiménez⁶, Julio Granada⁶, Leonardo Rojas-Puentes², Andrés Felipe Cardona^{1,3}

¹ Investigador asociado del Grupo Colombiano para la Investigación Clínica y Traslacional en Cáncer (ONCOLGroup) (Bogotá, Colombia).

² Centro Javeriano de Oncología, Hospital Universitario San Ignacio (HUSI) (Bogotá, Colombia).

³ Oncólogo clínico, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁴ Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia (Bogotá, Colombia).

⁵ Facultad de Medicina, Universidad de los Andes (Bogotá, Colombia).

⁶ Departamento de Cirugía, Sección Cirugía de Tórax, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

Resumen

Introducción: La predicción del resultado del tratamiento en pacientes con cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) sigue siendo un reto. Incluso dentro de la misma etapa, la supervivencia y la respuesta varían, por lo que el objetivo de este estudio fue evaluar el valor pronóstico de marcadores de inflamación sistémica disponibles en el laboratorio general: proteína C reactiva (PCR), dímero D (DD), ceruloplasmina (Cp) y albúmina sérica (AS) en pacientes con NSCLC avanzado.

Métodos: Estudio de cohorte retrospectiva realizado durante el 1º de enero de 2011 y 31 de enero de 2013 con un total de 98 con pacientes con NSCLC en estadio IIIB/IV. De los cuales se obtuvieron los niveles previos a la primera línea de quimioterapia de los marcadores inflamatorios PCR, DD, Cp y AS, y en el momento de la evaluación de la respuesta al manejo. Se evaluó la correlación de los niveles basales y de su variación con la respuesta al tratamiento, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG). Se valoró, además, el valor de un índice combinado (PCR + AS) en el pronóstico.

Resultados: Se incluyeron 98 pacientes con edad media de 65 años (DE ± 11); el 70% eran mujeres, el 83% tenía adenocarcinoma, el 47% tenía más de dos órganos involucrados por metástasis y el 89% tenía un IK > 70%. Al inicio de la quimioterapia, el 52%, 43%, 53% y 34% tenían niveles anormales de Cp, DD, AS y PCR, respectivamente. Los pacientes con baja AS (p=0,004), alto DD (p=0,012) y PCR anormal (p=0,040) tuvieron una tasa de respuesta global peor a la quimioterapia de primera línea. En el análisis bivariado, los pacientes con elevación de la PCR (HR 1,67; IC95%: 1,28-2,69; p=0,008) y DD (HR 2,56, IC95%: 0,1,05-03,04, p=0,006) tenían SLP inferior; así mismo, los pacientes con alta PCR (HR 1,9, IC95%: 0,1,04-02,01, p=0,04) y niveles de albúmina bajos (HR 2,9, IC95%: 2,1-4,6, p=0,03) tenían peor SG. En el análisis multivariado, tanto la albúmina como la PCR fueron factores pronósticos independientes para la supervivencia.

Conclusiones: La PCR y los niveles de albúmina son factores pronósticos independientes para la supervivencia en pacientes con NSCLC avanzado que reciben quimioterapia.

Palabras clave: Neoplasias pulmonares, estado nutricional, proteína C, pronóstico.

Abstract

Background: Accurate prediction of outcome in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) remains challenging. Even within the same stage and treatment group, survival and response to treatment vary. We set out to determine the predictive value of inflammatory markers C-reactive protein (CRP), D-dimer (DD), ceruloplasmin (Cp) and serum albumin (SA) in patients with advanced NSCLC.

Methods: Retrospective, single-institutional study, comprising a cohort of patients with NSCLC stage IIIB/IV and World Health Organization performance status (PS) 0-2 who started first-line chemotherapy between January 1, 2011, and January 31, 2013. Patient records were reviewed to obtain level of pre-treatment inflammatory markers and at the time of response assessment or clinical progression. Basal levels of CRP, DD, Cp and SA and their variation were correlated with treatment response, progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). The value of a combined index (CRP + SA) and a multivariate analysis using Cox's proportional hazards model was to assess prognosis.

Results: The study included 98 patients with a mean age of 65 years (SD ± 11), 70% were females, 83% had adenocarcinoma, 47% had more than two organs involved by metastases, and 89% had a KI > 70%. At onset of chemotherapy, 52%, 43%, 53%, 34% had abnormal levels of Cp, DD, SA and CRP respectively. Patients with low SA (p=0.004), high DD (p=0.012) and abnormal CRP (p=0.040) had a worse overall response rate to first line chemotherapy. On bivariate analysis,

Recibido: 16/06/2015. Aceptado: 14/01/2016

Derechos de reproducción: © 2016 Russi et al. Este es un artículo de acceso libre distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons BY-NC-ND, la cual otorga permiso público para compartir y usar los artículos bajo la condición de atribución al autor, no modificación de su contenido y no uso con fines comerciales.

Este artículo debe citarse como Russi A, Castro CD, Vargas C, Carranza H, Otero JM, García-Herreros LG, et al. Importancia pronóstica del estado nutricional basal y de la respuesta inflamatoria sistémica en pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña. Revista Colombiana de Hematología y Oncología. 2016;3(1):10-16.

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Andrés Felipe Cardona. Grupo Colombiano para la Investigación Clínica y Traslacional en Cáncer (ONCOLGroup). Calle 116 N° 9-72

Oficina 318 (Bogotá, D.C., Colombia) Teléfono: 3016348173 Correo electrónico: a_cardonaz@yahoo.com

patients with elevated CRP (HR 1.67, 95%CI: 1.28-2.69, $p=0.008$) and DD (HR 2.56, 95%CI: 1.5-3.4, $p=0.006$) had inferior PFS and patients with high PCR (HR 1.9, 95%CI: 1.4-2.1, $p=0.04$) and low albumin (HR 2.9, 95%CI: 2.1-4.6, $p=0.03$) levels had worse OS. On multivariate analysis, both albumin and PCR were independent negative prognostic factors for survival.

Conclusions: CRP and albumin levels are independent prognostic factors for survival in patients with advanced NSCLC receiving first-line chemotherapy and provide additional information to established main outcomes.

Keywords: Lung neoplasms, nutritional status, protein C, prognosis.

Introducción

El cáncer de pulmón es una de las neoplasias más comunes del mundo, siendo responsable de cerca de 1,18 millones de muertes anuales¹. La mayoría de pacientes con esta enfermedad se suelen diagnosticar en estadios avanzados no susceptibles de manejo quirúrgico, lo que condiciona una supervivencia promedio menor al 15% a los cinco años del diagnóstico². Es por ello que el conocimiento de los predictores de respuesta al manejo médico son herramientas útiles que buscan apoyar y guiar el tratamiento. Estos factores pronósticos se han estudiado principalmente en el cáncer de células no pequeñas (NSCLC), ya que este subtipo origina aproximadamente el 85% de las neoplasias de pulmón³. Dentro de los factores pronósticos, se han descrito múltiples variables; al respecto un reciente metaanálisis que incluyó estudios desde enero de 1990 a julio de 2001 encontró cerca de 169 variables que modifican la mortalidad⁴. Estas se pueden clasificar como tradicionales, dentro de las que se destacan la edad, la histología, la extensión local, el estadio de la enfermedad, el estado funcional y el hábito de fumar⁵; moleculares, como la expresión de K-RAS, p53, VEGF, Bcl-2, Cox-2 y paraclínicos biológicos (albúmina, fosfatasa alcalina, hemoglobina, transferrina)⁴.

Sin embargo, dados los costos, la dificultad en la estandarización y la poca influencia en el manejo paliativo de los métodos moleculares, se ha limitado el uso extendido de este tipo de herramientas⁶, por lo que han ganado popularidad variables biológicas que se miden fácilmente, como paraclínicos de laboratorio que también funcionan como factores pronósticos; de estos, los relacionados con el estado nutricional y la presencia de inflamación sistémica han sido los de mayor rendimiento pronóstico, incluyéndose en múltiples estudios variables, como la albúmina⁷⁻⁹, la proteína C reactiva¹⁰, el antígeno carcinoembrionario¹⁰, la fosfatasa alcalina y el nitrógeno ureico¹¹. De estas, la albúmina es el marcador biológico más frecuentemente encontrado como predictor pronóstico, ya que, además de ser un parámetro objetivo que permite evaluar el estado

nutricional del paciente, es un marcador de progresión no solo en cáncer de pulmón, sino también en cáncer preclínico, de colon, gástrico y seno⁸. En el caso específico del NSCLC, los niveles menores a 3,5 g/dl se han asociado con menor supervivencia libre de progresión y supervivencia global¹², al igual que los niveles normales con mejor respuesta a la quimioterapia basada en platinos⁷. De igual forma, la PCR en múltiples estudios se ha asociado con una menor supervivencia, mayor pérdida de peso, disminución de los niveles de albúmina y deterioro del estado funcional¹³.

Es así como diferentes modelos han incluido tanto la albúmina como la PCR en índices pronósticos, como el de Glasgow¹⁴, el ALI (Advanced Lung Cancer Inflammation Index)¹⁵ y el de Montreal¹⁶, los cuales buscan predecir la supervivencia. Teniendo en cuenta lo anterior, el presente trabajo busca establecer el valor pronóstico de la albúmina, la PCR, el dímero D y la ceruloplasmina sobre la supervivencia global y libre de progresión en pacientes con cáncer de pulmón en estadios avanzados de Colombia.

Materiales y métodos

Pacientes con diagnóstico reciente de NSCLC de un único centro oncológico con estadio IIIB/IV fueron incluidos desde el 1º de enero de 2013 hasta el 10 de enero de 2014.

Al momento del diagnóstico, se estadificaron según los criterios TMN, se estableció el tipo histológico y el estado funcional de acuerdo con la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Se obtuvieron datos de identificación demográfica, edad, sexo, y se registraron los valores de PCR, albúmina, ceruloplasmina y dímero D. Se utilizó prueba turbidimétrica de partículas mejorada para medir la PCR. Conforme con los valores de PCR, albúmina y dímero D, se clasificaron los pacientes en tres grupos. Todos recibieron manejo con quimioterapia basada en platino o terapia dirigida de acuerdo con la presencia de mutaciones sensibles.

La descripción de las variables categóricas se hizo en términos de la distribución de frecuencias absolutas

y acumuladas. La mención de las variables continuas se efectuó mediante el uso de medidas de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar, rangos intercuartílicos). Las estimaciones de supervivencia se realizaron utilizando el modelo no paramétrico del límite del producto (método de Kaplan-Meier), sus diferencias se evaluaron a través de una prueba de log-rank. Se llevó a cabo un análisis multivariado empleando el modelo de riesgo proporcional (Cox) para estimar la capacidad de predicción de la PI. Los factores pronósticos potenciales de referencia incluidos en el modelo fueron: edad, sexo, PCR, ceruloplasmina, dímero D, pérdida de peso, consumo de tabaco (fumadores y exfumadores vs. los no fumadores), KI y PI. El cociente de probabilidad (*likelihood ratio*) se utilizó para probar la contribución de cada variable para el modelo cuando se añade la última (es decir, después del ajuste para todas las otras covariables). Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete de *software* SPSS (SPSS, Chicago, IL, EE. UU.). Todas las pruebas fueron de dos colas y la significación estadística fue aceptada en los valores de *p* de 0,05 o menos.

El tiempo del seguimiento fue de 40 meses. La respuesta radiológica y la fecha de progresión fueron tomadas de la historia clínica según el criterio del médico tratante; para evaluar la respuesta radiológica, se usaron los criterios Recist del 2010 (New Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Guidelines for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Comparison with Original Recist and Impact on Assessment of Tumor Response to Targeted Therapy)¹⁷. La supervivencia libre de progresión (SLP) se definió como el tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad hasta progresión radiológica, deterioro clínico que limitara el tratamiento con quimioterapia o muerte de cualquier causa. Se definió la supervivencia global (OS) como el intervalo entre la fecha de diagnóstico y la fecha de muerte.

Resultados

Se incluyeron 98 pacientes diagnosticados entre el 1º de enero de 2013 y el 10 de enero de 2014. La edad media de los sujetos en estudio fue de 65 años (DE ± 11), de los cuales, las mujeres representaban un 70% de los casos. El 64% de los pacientes no presentó pérdida de peso > 10% en los seis meses previos. El índice de Karnofsky (IK) era mayor del 70% en 88 pacientes. El consumo de tabaco (actual o previo) fue referido por el 53% de los casos.

El diagnóstico principal fue el adenocarcinoma presente en un 83% de casos, seguido del carcinoma escamocelular con un 14%. El 47% de los pacientes tenían más de dos órganos involucrados por metástasis, siendo las lesiones óseas la más frecuentes (43%), seguidas de las lesiones pleurales/pulmonares y en sistema nervioso central (35% y 30%, respectivamente). El 88% y 35% no presentaban mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico ni translocación del gen ALK, respectivamente (tabla 1).

Tabla 1. Características de los pacientes en estudio

Variable	N = 98 (%)
Género	
Mujer	69 (70,4)
Hombre	29 (29,6)
Edad, promedio	65,7 (+/- 11,6)
IK	
< 70%	10 (10,2)
> 70%	88 (89,8)
Pérdida de peso > 10% en los seis meses previos	
Sí	24 (24,5)
No	63 (64,3)
ND	11 (11,2)
Histología	
Adenocarcinoma	82 (83,7)
CEC	14 (14,3)
NOS/ND	2 (2,0)
Consumo de tabaco	
Nunca	36 (36,7)
Antes/ahora	52 (53,0)
ND	10 (10,2)
Mutación EGFR	
Sí	10 (10,2)
No	88 (89,8)
Translocación ALK	
Sí	10 (10,2)
No	35 (35,7)
ND	53 (54,1)
Número de sitios de metástasis (al diagnóstico)	
1	52 (53,2)
2	34 (34,7)
3	6 (6,1)
4	6 (6,1)
Metástasis pleural/pulmonar	
Sí	35 (35,7)
No	63 (64,3)
Metástasis SNC	
Sí	30 (30,6)
No	68 (69,4)
Metástasis hepáticas	
Sí	7 (7,1)
No	91 (92,9)
Metástasis óseas	
Sí	42 (42,9)
No	56 (57,1)

Los diferentes marcadores séricos usados en el estudio están resumidos en la tabla 2. Al inicio de la quimioterapia, el 34% de los pacientes mostraba niveles bajos de albúmina definidos como menores a 3,5 mg/dl y el 46%, niveles anormales de PCR > 3 mg/dl.

Tabla 2. Marcadores séricos de los pacientes en estudio

Marcadores séricos	N (%)
Albúmina basal	
> 3,5	59 (60,2)
2,5-3,4	27 (27,6)
1,5-2,4	6 (6,1)
ND	6 (6,1)
PCR (mg/l)	
< 1	24 (24,5)
1-3	18 (18,4)
> 3	46 (46,97)
ND	10 (10,2)
Ceruloplasmina (mg/ml)	
< 40	37 (37,8)
> 40	51 (52,0)
ND	10 (10,2)
Dímero D	
Normal	39 (39,8)
Anormal	42 (42,9)
ND	17 (17,3)
Dímero D (terciles)	
< 600	44 (44,9)
601-1.400	19 (19,4)
> 1400	18 (18,4)
ND	17 (17,3)
PCR + albúmina	
PCR (-)/albúmina normal	24 (24,5)
PCR (+)/albúmina baja	33 (33,7)
PCR (+)/albúmina normal	29 (29,6)
ND	12 (12,2)

El tratamiento más frecuente fue carboplatino pemetrexed con un 74%, seguido de gemcitabina-carboplatino con un 11%, erlotinib con un 5% y gefitinib con un 2%. El 48% recibió manejo concomitante con bevacizumab. La respuesta observada fue parcial en el 58% de los pacientes, seguida de progresión en un 20%, enfermedad estable en un 13% y completa en un 8,2%.

Los pacientes con baja AS ($p=0,004$), alto DD ($p=0,012$) y PCR anormal ($p=0,040$) tuvieron una supervivencia global menor. En el análisis bivariado, la elevación de la PCR (HR 1,67; IC95%: 1,28-2,69; $p=0,008$) y del DD (HR 2,56, IC95%: 1,05-3,04, $p=0,006$) fueron factores asociados a una SLP inferior.

En el análisis de supervivencia en los pacientes con niveles de albúmina bajos, se encontró una menor supervivencia global, con un promedio de 4,46 meses para el grupo de 1,5 a 2,4 mg/dl en comparación con 25,3 meses para los pacientes con más de 3,5 mg/dl (HR 2,9, IC95%: 2,1-4,6, $p=0,03$) (tabla 1 y figura 1).

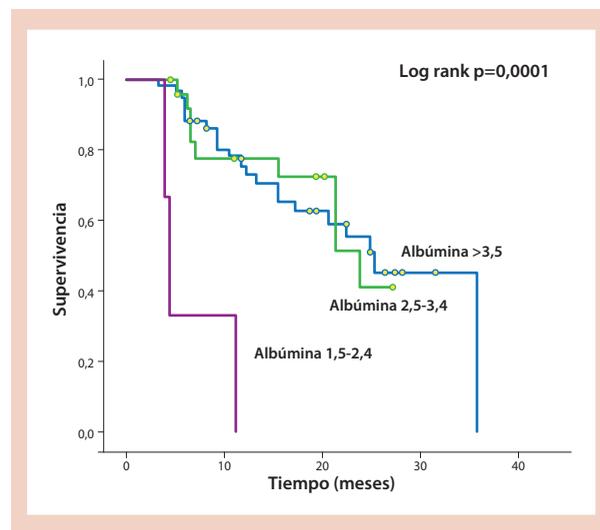


Figura 1. Supervivencia global y albúmina

De igual forma, para el dímero D anormal con un promedio de 21,4 meses vs. 26,36 ($p=0,012$) (tabla 2 y figura 2) y la PCR elevada con un punto de corte de 3 mg/l (tabla 3 y figura 3) (HR 1,9, IC95%: 1,04-2,01, $p=0,04$). La ceruloplasmina no se asoció con supervivencia.

Se evaluó el rendimiento de un índice pronóstico que incluyó el valor de la PCR y la albúmina; aunque se

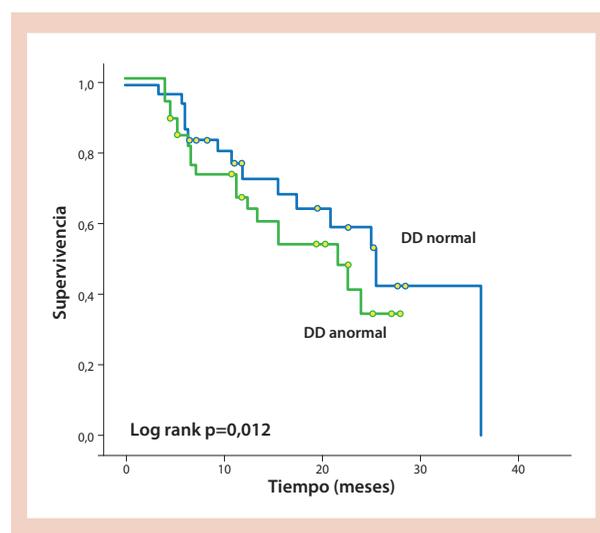


Figura 2. Supervivencia global y dímero D

Tabla 3. Albúmina y supervivencia global

Albúmina	Supervivencia	95%CI	
		Límite inferior	Límite superior
> 3,5	25,37	20,83	29,9
2,5-3,4	23,9	16,22	31,58
1,5-2,4	4,47	4,01	4,92

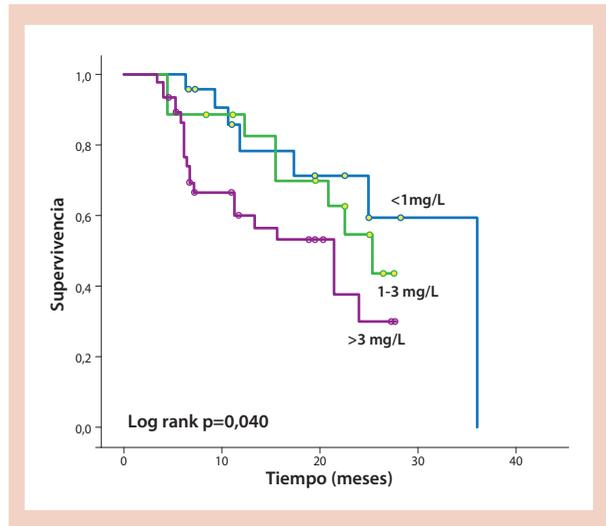


Figura 3. Supervivencia global y PCR

encontró una tendencia a menor supervivencia global en los pacientes con albúmina baja y PCR anormal, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Tabla 4. Supervivencia global y dímero D

Nivel de DD	Supervivencia	95%CI	
		Límite inferior	Límite superior
DD normal	26,37	18,53	32,2
DD anormal	21,43	13,38	29,48

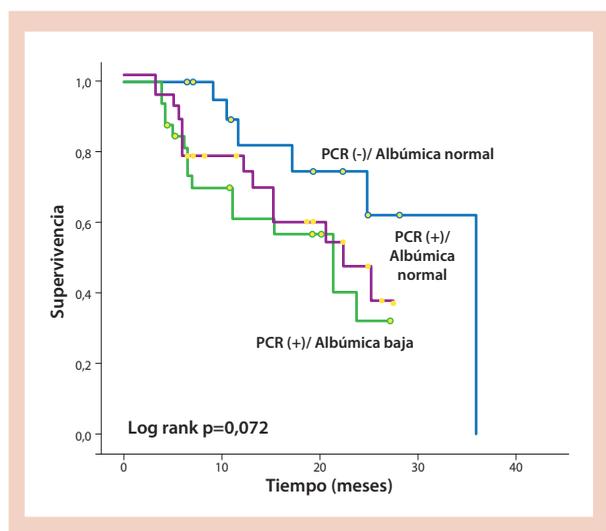


Figura 4. Supervivencia global y PCR + albúmina

Tabla 5. Supervivencia global y PCR

PCR basal	Supervivencia	Promedio	
		95%CI	
		Límite inferior	Límite superior
< 1 mg/l	36	-	-
1-3 mg/l	25,37	18,07	32,66
>3 mg/l	21,43	12,25	30,62

Tabla 6. Supervivencia global y PCR + albúmina

PCR + albúmina	Supervivencia	Promedio	
		95%CI	
		Límite inferior	Límite superior
PCR (-) + albúmina normal	36	-	-
PCR (+) + albúmina baja	21,43	13,04	29,83
PCR (+) + albúmina normal	22,5	12,75	32,25

Tabla 7. Análisis multivariado (Cox) de factores que afectan la tasa de supervivencia

Variable	Coefficiente	Valor p
Edad	0,47	0,09
Sexo	1,37	0,45
Pérdida de peso	1,11	0,81
Consumo de tabaco	0,61	0,30
Estado funcional	2,58	0,19
Albúmina	1,79	0,04
PCR	1,66	0,03

Al realizar el análisis multivariado, utilizando el modelo de Cox, se encontró que las variables que modificaron el curso de la supervivencia fueron la albúmina ($p=0,04$) y la PCR elevada ($p=0,03$), estos fueron factores pronósticos negativos independientes para la SG.

Discusión

En el presente estudio, se hallaron, como factores pronósticos en pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña, la albúmina, el dímero D y la PCR, estando todos relacionados con la supervivencia global. Estos marcadores se pueden clasificar como nutricionales y asociados a inflamación sistémica; en este sentido, el nexo entre la albúmina y el cáncer ha sido ampliamente descrito en múltiples estudios, de hecho, niveles inferiores a 3,7 g/dl predicen una menor supervivencia en cáncer de mama, gastrointestinal y de pulmón¹⁸. Respecto al NSCLC, el estudio realizado por Ulas *et al.*, que incluyó 462 pacientes, encontró que un nivel de albúmina menor a 3 g/dl disminuía la supervivencia global (HR 1,28, 0,98-1,67)¹⁹, estando asociada esta proteína en otros estudios además a disminución de la respuesta al tratamiento, mayor toxicidad con la quimioterapia²⁰ y recurrencia en el

caso de pacientes con estadio I que recibieron manejo quirúrgico⁸.

La importancia pronóstica de este biomarcador tiene múltiples razones, ya que, además de ser la proteína más abundante en el plasma con múltiples funciones: transportar hormonas, ácidos grasos, neutralizar el pH y mantener la presión osmótica, está influenciada por la desnutrición y el estado de inflamación sistémica²¹, ambas variables afectadas en pacientes con cáncer. De hecho, la respuesta inmunológica al tumor caracterizada por la producción de interleuquinas (IL-6, factor de necrosis tumoral) tiene efectos catabólicos en el metabolismo que modulan la producción de albúmina por los hepatocitos a la baja al priorizar la producción de proteínas de fase aguda²², lo cual a su vez favorece la desnutrición y la caquexia²³.

En cuanto a los marcadores de inflamación sistémica, la PCR también ha sido previamente identificada como factor pronóstico en malignidad al disminuir la supervivencia en presencia de niveles aumentados en diferentes tipos de cáncer²⁴, específicamente en NSCLC. El estudio de Scott *et al.*, que incluyó 106 pacientes con NSCLC inoperable, encontró que niveles mayores de 10 mg/l se asocian con aumento en la pérdida de peso ($p=0,004$), disminución de la concentración de albúmina ($p=0,001$), reducción de la clase funcional ($p=0,060$), incremento de la fatiga ($p=0,011$) y descenso de la supervivencia (HR 1,936 CI95%: 1,414-2,650, $p=0,001$), de igual forma a lo encontrado en el presente trabajo al ser una proteína reflejo del estado catabólico¹³.

Respecto al dímero D, este producto de degradación de la fibrina por el plasminógeno ha sido reportado como un marcador de significancia pronóstica en pacientes con malignidad. El trabajo realizado por Ay *et al.*, que incluyó pacientes con cáncer de órgano sólido, cerebral y hematológico sin antecedente de trombosis venosa, reportó que un nivel mayor a 0,34-0,71 $\mu\text{g/ml}$ se asociaba con mayor mortalidad, al igual que la duplicación de los niveles de este 1,5-OR (CI95%: 1,4-1,6, $p<0,001$)²⁵; para el caso del NSCLC, el trabajo realizado por Koichi *et al.* evaluó el valor pronóstico del DD en 237 pacientes llevados a resección completa del tumor, encontrando que este es un factor independiente de supervivencia global²⁶, aunque no se halló en la literatura algún estudio que evaluara su valor pronóstico en pacientes con NSCLC en estadios avanzados.

Finalmente, estas variables han sido estudiadas tanto de manera individual como en combinación, hallando en diferentes análisis una relación inversa entre la concentración de la PCR y los niveles séricos de albúmina; lo anterior fue evaluado por Forrest *et al.*, quienes realizaron un puntaje pronóstico mediante la estratificación de los pacientes según niveles de ambos biomarcadores, encontrando que una PCR elevada ($>10\text{ mg/l}$) y la presencia de hipoalbuminemia $<35\text{ g/l}$ tenían mejor rendimiento pronóstico que la combinación del estadio TMN con la valoración funcional del paciente según la escala ECOG para la predicción de supervivencia global, lo que fue denominado Score de Glasgow²⁷, y validado, posteriormente, en otras neoplasias, como cáncer de seno²⁸, esofágico²⁹ y colorrectal³⁰. En el presente estudio, aunque la suma de ambas variables, PCR y albúmina, no fue estadísticamente significativa en el análisis de supervivencia, sí se encontró en el modelo multivariado que ambos biomarcadores son factores pronósticos independientes para supervivencia global, lo cual confirma los hallazgos de los estudios previamente presentados.

Teniendo en cuenta lo anterior, se puede concluir que los niveles de PCR y albúmina son factores pronósticos independientes para la supervivencia en pacientes con NSCLC avanzado que reciben quimioterapia de primera línea, lo cual puede proporcionar una guía adicional para la toma de decisiones terapéuticas.

Como limitaciones del presente trabajo, se plantea el diseño retrospectivo y la ausencia de parámetros complementarios que evaluaran el estado nutricional de los pacientes; sin embargo, el uso de la albúmina y la PCR en la evaluación de pacientes con NSCLC es una herramienta pronóstica de fácil aplicación, poco costosa y útil para la valoración complementaria de este tipo de pacientes.

Referencias

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59(4):225-49.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11-30.
3. Yao Y, Yuan D, Liu H, Gu X, Song Y. Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio is associated with response to therapy and prognosis of advanced non-small cell lung cancer patients treated with first-line platinum-based chemotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2013;62(3):471-9.
4. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest* 2002;122(3):1037-57.

5. Yildirim M, Yildiz M, Duman E, Goktas S, Kaya V. Prognostic importance of the nutritional status and systemic inflammatory response in non-small cell lung cancer. *J BUON* 2013;18(3):728-32.
6. Berghmans T, Paesmans M, Sculier JP. Prognostic factors in stage III non-small cell lung cancer: a review of conventional, metabolic and new biological variables. *Ther Adv Med Oncol* 2011;3(3):127-38.
7. Espinosa E, Feliu J, Zamora P, González Barón M, Sánchez JJ, Ordoñez A, et al. Serum albumin and other prognostic factors related to response and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1995;12(1-2):67-76.
8. Jin Y, Zhao L, Peng F. Prognostic impact of serum albumin levels on the recurrence of stage I non-small cell lung cancer. *Clinics (Sao Paulo)* 2013;68(5):686-93.
9. Kaya V, Yildirim M, Demirpence O, Yildiz M, Yalcin AY. Prognostic significance of basic laboratory methods in non-small-cell lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(9):5473-6.
10. Ni XF, Wu P, Wu CP, Ji M, Wu J, Gu XF, et al. Elevated serum C-reactive protein, carcinoembryonic antigen and N2 disease are poor prognostic indicators in non-small cell lung cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 2015;11(4):e22-30.
11. Zhang K, Lai Y, Axelrod R, Campling B, Hyslop T, Civan J, et al. Modeling the overall survival of patients with advanced-stage non-small cell lung cancer using data of routine laboratory tests. *Int J Cancer* 2015;136(2):382-91.
12. Yao Y, Zhao M, Yuan D, Gu X, Liu H, Song Y. Elevated pre-treatment serum globulin albumin ratio predicts poor prognosis for advanced non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Dis* 2014;6(9):1261-70.
13. Scott HR, McMillan DC, Forrest LM, Brown DJ, McArdle CS, Milroy R. The systemic inflammatory response, weight loss, performance status and survival in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2002;87(3):264-7.
14. Leung EY, Scott HR, McMillan DC. Clinical utility of the pre-treatment glasgow prognostic score in patients with advanced inoperable non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7(4):655-62.
15. Jafri SH, Shi R, Mills G. Advance lung cancer inflammation index (ALI) at diagnosis is a prognostic marker in patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): a retrospective review. *BMC Cancer* 2013;13:158.
16. Gagnon B, Agulnik JS, Gioulbasanis I, Kasymjanova G, Morris D, MacDonald N. Montreal prognostic score: estimating survival of patients with non-small cell lung cancer using clinical biomarkers. *Br J Cancer* 2013;109(8):2066-71.
17. Nishino M, Jackman DM, Hatabu H, Yeap BY, Cioffredi LA, Yap JT, et al. New Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) guidelines for advanced non-small cell lung cancer: comparison with original RECIST and impact on assessment of tumor response to targeted therapy. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195(3):W221-8.
18. Viganó A, Bruera E, Jhangri GS, Newman SC, Fields AL, Suarez-Almazor ME. Clinical survival predictors in patients with advanced cancer. *Arch Intern Med* 2000;160(6):861-8.
19. Ulas A, Turkoz FP, Silay K, Tokluoglu S, Avci N, Oksuzoglu B, et al. A laboratory prognostic index model for patients with advanced non-small cell lung cancer. *PLoS One* 2014;9(12):e114471.
20. Wang X, Han H, Duan Q, Khan U, Hu Y, Yao X. Changes of serum albumin level and systemic inflammatory response in inoperable non-small cell lung cancer patients after chemotherapy. *J Cancer Res Ther* 2014;10(4):1019-23.
21. Yeun JY, Kaysen GA. Factors influencing serum albumin in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;32(6 Suppl 4):S118-25.
22. McMillan DC, Watson WS, O'Gorman P, Preston T, Scott HR, McArdle CS. Albumin concentrations are primarily determined by the body cell mass and the systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss. *Nutr Cancer* 2001;39(2):210-3.
23. Read JA, Choy ST, Beale PJ, Clarke SJ. Evaluation of nutritional and inflammatory status of advanced colorectal cancer patients and its correlation with survival. *Nutr Cancer* 2006;55(1):78-85.
24. Shimada H, Nabeya Y, Okazumi S, Matsubara H, Shiratori T, Aoki T, et al. Elevation of preoperative serum C-reactive protein level is related to poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol* 2003;83(4):248-52.
25. Ay C, Dunkler D, Pirker R, Thaler J, Quehenberger P, Wagner O, et al. High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients. *Haematologica* 2012;97(8):1158-64.
26. Fukumoto K, Taniguchi T, Usami N, Kawaguchi K, Fukui T, Ishiguro F, et al. Preoperative plasma D-dimer level is an independent prognostic factor in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *Surg Today* 2015;45(1):63-7.
27. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dunlop DJ. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2003;89(6):1028-30.
28. Al Murri AM, Bartlett JM, Canney PA, Doughty JC, Wilson C, McMillan DC. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients with metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2006;94(2):227-30.
29. Feng JF, Zhao Q, Chen QX. Prognostic significance of Glasgow prognostic score in patients undergoing esophagectomy for esophageal squamous cell carcinoma. *Saudi J Gastroenterol* 2014;20(1):48-53.
30. Kishiki T, Masaki T, Matsuoka H, Kobayashi T, Suzuki Y, Abe N, et al. Modified Glasgow prognostic score in patients with incurable stage IV colorectal cancer. *Am J Surg* 2013;206(2):234-40.