

# Correlación del estado inmunonutricional con la supervivencia en pacientes con cáncer de páncreas avanzado. - REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA -

Trabajo Final de Máster Nutrición y Salud

Autor /a: Irene Martínez Martín

Director/a: Alicia Calleja Fernández

2º semestre curso 2019-2020.



Esta obra está bajo una licencia de Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada

©opyright todos los derechos. Está prohibida la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la impresión, la reprografía, el microfilm, el tratamiento informático o cualquier otro sistema, así como la distribución de ejemplares mediante alquiler y préstamo, sin la autorización escrita del autor o de los límites que autorice la Ley de Propiedad Intelectual.

## Índice

Resumen.....	4
Abstract.....	4
1. Introducción.....	5
2. Objetivos.....	5
3. Metodología.....	5
4. Resultados.....	6
5. Discusión.....	6
6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación.....	7
7. Conclusiones.....	7
8. Bibliografía.....	7

**\*Abreviaturas:**

<b>PNI</b>	Índice pronóstico nutricional.
<b>NLR</b>	Relación neutrófilos/linfocitos.
<b>PLR</b>	Relación plaquetas/linfocitos.
<b>LMR</b>	Relación linfocitos/monocitos.
<b>GPS</b>	Índice pronóstico de Glasgow.
<b>mGPS</b>	Índice pronóstico de Glasgow modificado.
<b>PCR</b>	Proteína C reactiva.
<b>LDH</b>	Lactato deshidrogenasa.
<b>TRIS</b>	Índice tri-lineal de células sangre periférica.
<b>NPS</b>	Relación neutrófilos/plaquetas.
<b>QT-RT</b>	Quimioterapia-Radioterapia.

## Resumen

Los índices basados en la respuesta inflamatoria sistémica y en el estado inmuno-nutricional, han ido adquiriendo importancia recientemente en Oncología al correlacionarse con el pronóstico en varios tipos de cáncer. En relación con el cáncer de páncreas, estos factores han demostrado su valor pronóstico en los estadios localizados de la enfermedad, siendo discutido su valor en los estadios avanzados.

Con el objetivo de determinar la correlación existente entre estos scores y el pronóstico en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado, se realiza esta revisión bibliográfica. Para ello, se analizan un total de 19 artículos y 4 guías clínicas relacionadas, evaluándose un total de 4306 pacientes con cáncer de páncreas avanzado.

Los resultados fueron concluyentes; revelaron que PNI, NLR, PLR, LMR mGPS, ratio PCR/albúmina, ratio neutrófilo/albúmina, LDH y fibrinógeno son factores pronósticos independientes para la supervivencia global en los pacientes con cáncer de páncreas; mientras que NLR, PLR, LMR, GPS y fibrinógeno lo son para la supervivencia libre de progresión. Se concluyó, además, que PNI y NLR se correlacionan con la respuesta al tratamiento, siendo NLR un factor de riesgo de metástasis al diagnóstico y PNI un factor de riesgo de recaída.

Por tanto, la evaluación de estos parámetros pronósticos de forma rutinaria puede facilitar la toma de decisiones terapéuticas de forma individualizada, aunque sería conveniente la realización de estudios de diseño prospectivo que permiten la confirmación de los resultados obtenidos.

### Palabras clave

Cáncer de páncreas avanzado, índice pronóstico, respuesta inflamatoria sistémica, estado inmuno-nutricional.

## Abstract

Inflammation-based scores have recently become so important in Oncology because they correlate with the prognosis in various types of cancer. Focusing on pancreatic cancer, these factors have demonstrated their prognostic value in localized stages of the disease, but their value in advanced stage is discussed.

In order to determine the correlation between these scores and the prognosis of patients with advanced pancreatic cancer, we perform this bibliographical review. We have analyzed 19 articles and 4 clinical guidelines, evaluating a total of 4306 patients with advanced pancreatic cancer.

The results revealed that PNI, NLR, PLR, mGPS, MLR, PCR/albumin ratio, neutrophil/albumin ratio, LDH and fibrinogen are independent prognostic factors for overall survival in patients with pancreatic cancer; NLR, PLR, LMR, GPS and fibrinogen are for progression-free survival. It was concluded PNI and NLR correlate with the treatment response, NLR is a risk factor for metastasis at diagnosis and PNI is a relapse risk factor.

So, the evaluation of these prognostic parameters can improve and facilitate individualized therapeutic decision-making, although it would be better to design prospective studies to confirm these results.

### Key words

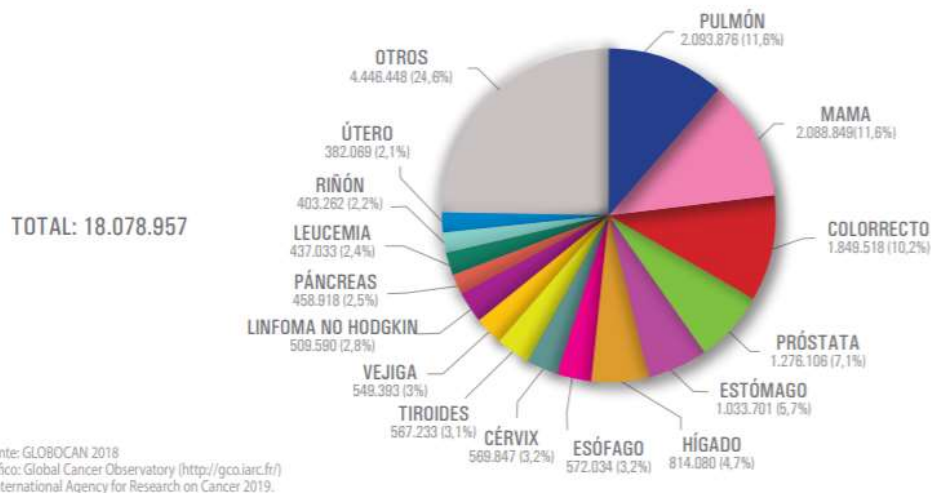
Advanced pancreatic cancer; prognostic score, systemic inflammatory response, immuno-nutritional state.

## 1. Introducción

### Epidemiología:

El cáncer constituye una de las primeras causas de morbi-mortalidad a nivel mundial [1]. Cada año se diagnostican más de 18 millones de casos nuevos en el mundo, y se producen en torno a 9,6 millones de fallecimientos secundarios a esta patología. Para 2040, se estima que, aproximadamente, 29 millones de personas serán diagnosticadas de cáncer cada año. Este aumento progresivo de la incidencia, será debido, principalmente, al aumento de la esperanza de vida y a la detección precoz de los mismo mediante los nuevos métodos de screening y diagnósticos [1].

Los tumores más frecuentemente diagnosticados en el mundo 2018 fueron el de pulmón, mama, colon y recto, próstata y gástrico, ocupando el cáncer de páncreas el 12º lugar en frecuencia a nivel mundial [1].



*Figura 1: Tumores más frecuente diagnosticados en el mundo en año 2018 (ambos sexos).*

Según las estimaciones realizadas por la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), para 2020, el número de casos nuevos diagnosticados en España superará los 270.000, siendo el más frecuente, en términos generales y sin hacer diferencias por sexo, el cáncer colo-rectal, seguido del cáncer de próstata, mama,

pulmón y vejiga. El cáncer de páncreas ocupará en España el noveno lugar, afectando en torno a 8300 personas en 2020 [1].

TIPO TUMORAL	N
Cavidad Oral y Faringe	8.604
Esófago	2.383
Estómago	7.577
Colon y recto	44.231
Colon	30.068
Recto	14.163
Hígado	6.595
Vesícula biliar	2.975
<b>Páncreas</b>	<b>8.338</b>
Laringe	3.211
Pulmón	29.638
Melanoma de piel	6.179
Mama	32.953
Cérvix Uterino	1.972
Cuerpo Uterino	6.804
Ovario	3.645
Próstata	35.126
Testículo	1.310
Riñón (sin pelvis)	7.300
Vejiga urinaria	22.350
Encéfalo y sistema nervioso	4.415
Tiroides	5.304
Linfoma de Hodgkin	1.506
Linfomas no hodgkinianos	9.188
Mieloma	3.198
Leucemias	6.242
Otros	16.351

*Figura 2: Estimación del número de nuevos casos de cáncer en España para el año 2020 según el tipo de cáncer.*

De acuerdo con la última información del Instituto Nacional de Estadística proporcionada en diciembre de 2019, correspondiente al año 2018, los tumores constituyeron la segunda causa de muerte en España, por detrás de las enfermedades del sistema circulatorio, sin hacer diferencias por sexo (en varones, el cáncer es la primera causa de muerte; y en mujeres es la segunda) [2].



Centrándonos ahora en el cáncer de páncreas, se estima que para 2020, este tumor será el responsable del 2,5% del total de nuevos diagnósticos en España (lo que supone en torno a 8.300 casos nuevos en 2020). Aunque su incidencia es baja, su difícil diagnóstico y su gran agresividad hacen que sea la 3ª causa de muerte global por cáncer (se estiman en torno a 7.100 muertes por cáncer de páncreas en 2020) [1].

	Total	Hombres	Mujeres
Total enfermedades	427.721	216.442	211.279
Cáncer de bronquios y pulmón	22.133	17.181	4.952
Cáncer de colon	11.265	6.690	4.575
Cáncer de páncreas	7.132	3.299	3.833
Cáncer de mama	6.621	87	6.534
Cáncer de próstata	5.841	5.841	0

Fuente INE.

*Figura 3: Defunciones según las causas de muerte por los tumores más frecuentes (año 2018).*

#### Marco teórico y justificación:

El desarrollo de una neoplasia maligna puede producir la aparición de una sintomatología muy variada, que va a depender principalmente de la localización del tumor. El cáncer de páncreas, cuya histología más frecuente es la de adenocarcinoma, se caracteriza por ser una neoplasia muy agresiva, que habitualmente no produce ningún tipo de clínica en las etapas tempranas de la enfermedad, debutando en estadios avanzados [3].

Los principales síntomas asociados al cáncer de páncreas son pérdida de peso, hiporexia, ictericia, dolor abdominal y pesadez postprandial. La inespecificidad de estos síntomas dificulta su diagnóstico en muchas ocasiones [3].

En general, el desarrollo de cualquier neoplasia maligna conlleva la aparición de trastornos de carácter nutricional. La presencia de desnutrición en el paciente oncológico es prácticamente constante; en torno al 15-30% de ellos sufren algún grado de desnutrición al diagnóstico, llegando a afectar aproximadamente al 60-80% de los pacientes con enfermedad avanzada [4,5]. Tanto la propia enfermedad de base, como los tratamientos a los que son sometidos estos pacientes, hacen que su riesgo de desnutrición sea muy elevado.

El cáncer produce una disminución de la ingesta tanto de forma directa, al interferir de manera mecánica en el tránsito normal a nivel del tubo digestivo, como de modo indirecto, a través de la secreción de sustancias anorexigénicas que actúan a nivel central (hipotálamo) y a nivel periférico, y que promueve una alteración del estado nutricional [4,5].

Es la propia enfermedad oncológica la que desencadena una reacción inflamatoria sistémica, secundaria a la interacción entre el tumor y el sistema inmune del huésped, que conllevan la liberación de sustancias de origen inflamatorio y tumoral, que promueven cambios a nivel metabólico (que favorecen el catabolismo) y producen anorexia, lo que conduce a una situación de desnutrición, cuya máxima expresión es el síndrome anorexia-caquexia [4,5].

Con respecto al propio tumor, la variable más influyente en el desarrollo de malnutrición es la localización del tumor en el tubo digestivo. Tanto los tumores originados en el tracto digestivo (como el cáncer de páncreas), como aquellos que produzcan la compresión extrínseca del mismo o provoquen una dificultad para la deglución, predisponen al paciente a un mayor riesgo de desnutrición.

En relación con el tratamiento, podemos afirmar que los tratamientos a los que son sometidos los pacientes oncológicos aumentan, en muchas ocasiones, el riesgo de malnutrición, como podemos observar en la figura 4. Las intervenciones quirúrgicas realizadas en este tipo de pacientes, tanto con intención curativa, como en ocasiones, con un fin paliativo, tienen un importante impacto en el estado nutricional del paciente al producir dificultad para la ingesta, malabsorción de los nutrientes, diarrea, pérdida de fluidos y electrolitos, entre otras complicaciones. La administración de quimioterapia puede producir pérdida del apetito, alteración en la percepción del sabor (habitualmente presentan un sabor metálico por afectación de las papilas gustativas), náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea y mucositis, capaces de agravar el estado nutricional del paciente [4,5]. Los pacientes tratados con radioterapia presentan habitualmente astenia, anorexia y náuseas; la toxicidad de este tratamiento, va a depender tanto del volumen a radiar, como de la localización de la lesión, la dosis total recibida y el fraccionamiento empleado. En la irradiación de los tumores de cabeza y cuello, se producen importantes mucositis, gingivitis, alteración en la percepción del sabor, xerostomía o alteraciones en las piezas dentarias. La irradiación de la región

abdominal y pélvica puede conllevar efectos secundarios como la enteritis o proctitis radica, que ponen en riesgo en estado nutricional del paciente [4].

	Directo	Cirugía	Radioterapia
Cabeza y cuello	Obstrucción, sangrado, aspiración a va aérea	Mutilación, obstrucción, alteración del movimiento deglutorio	Xerostomía, alteración del gusto, gingivitis, mucositis, trismus
Esófago	Obstrucción, fistulas a va aérea, alteración peristaltismo	Estasis gástrico, malabsorción grasa	Esofagitis radica, micótica o viral, reflujo gastroesofágico, náuseas y vómitos
Pulmón	Compresión extrínseca, fistulas a vía digestiva, secreción de sustancias anorexígenas	Fistulas pleurales que comprimen vía digestiva, alteración de la presión intratorácica	Esofagitis radica, micótica o viral, náuseas y vómitos, neumonitis radica
Estómago	Obstrucción directa, alteración del peristaltismo, invasión peritoneal	Malabsorción grasa, proteica, vitamina B12, síndrome de Dumping, saciedad precoz	Náuseas y vómitos, enteritis radica
Páncreas	Malabsorción grasa y proteica, obstrucción biliar, invasión peritoneal, secreción de sustancias caquetizantes	Malabsorción grasa y proteica, déficit vitamínicos y minerales, diabetes mellitus.	Náuseas, vómitos, enteritis radica
Hepatocarcinoma	Compresión extrínseca de cavidad gástrica, secreción de sustancias anorexígenas		
Colon	Estreñimiento, saciedad precoz	Déficit de fluidos e hidroelectrolitos, diarrea	Proctitis radica, cistitis radica, obstrucción

*Figura 4: Impacto nutricional de las diferentes estirpes neoplásicas y de sus tratamiento locales.*

De los tumores gastrointestinales, el cáncer de páncreas es, tras el cáncer gástrico, la neoplasia que más frecuentemente asocia un mayor riesgo de desnutrición. En torno al 83% de los pacientes con cáncer de páncreas presentan algún grado de desnutrición. Como observamos en la figura 4, la presencia de una neoplasia de páncreas puede provocar la malabsorción de grasa y proteínas de forma secundaria a la obstrucción de la vía biliar, que asociado a la secreción de sustancias caquetizantes por parte del propio tumor, y a los efectos secundarios producidos por el tratamiento oncológico, agravan la situación nutricional del paciente.

Como refleja la figura 5, las consecuencias de la desnutrición en el paciente oncológico se manifiestan tanto a nivel funcional como a nivel estructural, y provoca un descenso importante de la calidad de vida del paciente. La sarcopenia o pérdida de masa muscular que se produce en este tipo de pacientes, conlleva la presencia de astenia progresiva que acentúa la pérdida de funcionalidad del paciente, y con ella, el

agravamiento de los síntomas depresivos. Además, conlleva alteraciones metabólicas y un déficit inmunológico (con el consiguiente riesgo aumentado de infecciones) secundario tanto al déficit proteico, como al déficit de nutrientes esenciales. En este tipo de pacientes, la desnutrición interfiere también tanto en la supervivencia como en la tolerancia y toxicidad de los diferentes tipos de tratamiento. La desnutrición es, por tanto, un factor de pronóstico desfavorable en la supervivencia de los pacientes oncológicos, y un factor predictor de tolerancia al tratamiento [4,5].

- Deteriora sistema inmune:
  - Potencia inmunosupresión debida al tratamiento.
  - Favorece complicaciones infecciosas.
- Disminuye síntesis proteica:
  - Impide cicatrización heridas quirúrgicas (dehiscencias, eventraciones, fístulas).
  - Impide reparación tejidos dañados por RxT.
  - Impide síntesis enzimas digestivos (malabsorción).
- Disminución de la masa muscular (astenia).
- Disminuye el tono vital y aumenta los síntomas depresivos.
- Deteriora la calidad de vida.
- Disminuye la tolerancia al tratamiento.
- Aumento de Mortalidad.
- Aumento de Costes sanitarios.

*Figura 5: Efectos de la desnutrición en el cáncer.*

La disminución de la síntesis proteica y la alteración en las vías metabólicas dependientes de nutrientes esenciales, producen una modificación en la respuesta inmunitaria del paciente, disminuyendo el número y la función de las células inmunitarias, y alterando principalmente la respuesta inmune adaptativa del mismo, pudiendo comprometer el estado de inmunocompetencia del paciente (con el consiguiente riesgo aumentado de infecciones). La estrecha relación existente entre el estado nutricional y el estado inmunológico-inflamatorio nos va a permitir identificar el estado nutricional del paciente a partir de parámetros inmuno-inflamatorios fácilmente determinables mediante una analítica de sangre.

La Sociedad Española de Oncología Médica [6,7] y la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) [8,9] recomiendan realizar una valoración nutricional del paciente, desde el diagnóstico de la enfermedad, con el objetivo de implantar un

plan estratégico integral nutricional dada la importancia de la nutrición en el paciente oncológico [6, 7, 8, 9], que se deberá reevaluar el estado nutricional a lo largo de la enfermedad. Es interesante realizar una evaluación nutricional a modo de screening en todos los pacientes con el fin de identificar el riesgo de desnutrición de manera individual basándonos en la ingesta nutricional, los cambios de peso, el IMC, la masa muscular, el rendimiento físico y la inflamación sistémica. El principal objetivo del tratamiento nutricional, así como del manejo multidisciplinar de este, será mejorar el estado nutricional del paciente y prevenir que se deteriore con el tratamiento, así como mejorar la calidad de vida y disminuir la morbi-mortalidad asociada a la desnutrición.

Se recomienda realizar en todos los casos un asesoramiento nutricional [6,7,8,9]. El primer paso será realizar una intervención de educación nutricional basada en las recomendaciones generales de los hábitos de vida saludable. Es interesante mencionar los “farmaconutrientes”, nutrientes específicos que tienen efecto modulador en la función inmune y metabólica, y pueden tener beneficios en nuestros pacientes (entre los inmunonutrientes destacan la glutamina, la arginina, los aminoácidos ramificados, la carnitina, los triglicéridos de cadena media y los ácidos grasos omega 3). El soporte nutricional está indicado cuando exista desnutrición o riesgo de desnutrición. La intervención nutricional más utilizada en el paciente oncológico, siempre que el tracto gastrointestinal sea funcional, es el uso de suplementos nutricionales orales, que mejoran el peso corporal, la ingesta energética y proteica, y con ello, la calidad de vida. La nutrición artificial (ya sea enteral o parenteral) se plantea si no se alcanzan las necesidades nutricionales a pesar de los suplementos, y solo en caso de que la ingesta insuficiente de nutrientes puede conducir una peor calidad de vida o a una menor tolerancia o respuesta al tratamiento. Lo más adecuado es hacerlo por vía enteral (siempre que se conserve la funcionalidad del tracto digestivo) [6,7,8,9,10].

### Justificación:

La estrecha relación existente entre el estado nutricional y el estado inmuno-inflamatorio del paciente nos va a permitir identificar el estado nutricional del mismo a partir de parámetros basados en la reacción inflamatoria sistémica fácilmente determinables mediante una analítica de sangre. Actualmente existe un especial interés por el estado inmuno-nutricional del paciente al diagnóstico, puesto que se comporta como un factor pronóstico capaz de predecir, por una parte, la supervivencia del paciente, y por otra parte, la tolerancia y toxicidad a los tratamientos oncológicos.

En los últimos años, se han desarrollado varios índices inmuno-nutricionales que permiten predecir con mayor fiabilidad el pronóstico de cada paciente de forma rápida, sencilla y objetiva. Entre los score desarrollados, destacan PNI (índice pronóstico nutricional), NLR (ratio neutrófilo/linfocito), PLR (ratio plaquetas/linfocitos), GPS (índice pronóstico Glasgow), mGPS (índice pronóstico Glasgow modificado), índice PCR/albúmina (ratio proteína C reactiva/albúmina), NPS (ratio neutrófilo/plaquetas), LMR (ratio linfocito/monocito), entre otros; son calculados mediante una fórmula matemática, a partir la determinación de varios parámetros analíticos como se expone a continuación.

- PNI:  $10 \times \text{albúmina (g/dL)} + 0,005 \times \text{total linfocitos (por mm}^3\text{)}$ . [Beneficioso: PNI elevado].
- NLR:  $\text{recuento neutrófilos} / \text{recuento linfocitos}$ . [Beneficioso: NLR bajo].
- PLR:  $\text{recuento plaquetas} / \text{recuento linfocitos}$ . [Beneficioso: PLR bajo].
- GPS: considera niveles de albúmina y PCR. [Beneficioso: mGPS 0-1].
  - 0: PCR <10 y albúmina >3,5 mg/dL.
  - 1: PCR > 10 o albúmina <3,5 mg/dL.
  - 2: PCR > 10 y albúmina <3,5 mg/dL.
- PCR/Alb:  $\text{relación proteína C reactiva/albúmina}$ . [Beneficioso: PCR/Alb bajo].
- LMR:  $\text{recuento linfocitos/recuento monocitos}$ . [Beneficioso: LMR elevado].

- NPS: recuento neutrófilos/recuento plaquetas. [Beneficioso: NPS bajo].
- TRIS: índice tri-lineal de células sangre periférica [Beneficioso: TRIS bajo].

Estos índices han sido usados inicialmente como índice pronóstico previo a la cirugía, cuyo valor preoperatorio se ha relacionado con la tasa de supervivencia y la de complicaciones postoperatorias en pacientes con diversos tipos de cáncer, con especial interés en los de origen gastrointestinal (colorrectal, gástrico, páncreas). Secundariamente, estos índices han sido utilizado como índices pronósticos en pacientes inoperables, relacionándose ambos tanto con la supervivencia, como con la probabilidad de toxicidad con el tratamiento.

Tras una primera revisión de la literatura, podemos afirmar que un adecuado estado inmuno-nutricional al diagnóstico se relaciona con un mejor pronóstico en los pacientes con cáncer. Aunque existen múltiples estudios recientes que reflejan la asociación entre los índices inmuno-nutricionales y la supervivencia global en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado, la importancia clínica de los diferentes scores sigue siendo controvertida.

Con este estudio, pretendemos realizar una investigación documental con el objetivo de demostrar que un adecuado estado inmuno-nutricional se correlaciona con un mejor pronóstico del paciente en el cáncer de páncreas avanzado a través de una revisión bibliográfica de la evidencia científica existente en la actualidad.

## 2. **Objetivos**

\*Determinar mediante una revisión bibliográfica la relación existente entre el estado inmuno-nutricional y el pronóstico del paciente con cáncer de páncreas avanzado.

### **Objetivos específicos:**

- a) Justificar a través de una revisión bibliográfica la necesidad de valorar de forma rutinaria el estado inmuno-nutricional del paciente con cáncer de páncreas avanzado.
- b) Analizar de forma secundaria la posible correlación de estos índices con una mayor morbi-mortalidad asociada tanto a la propia enfermedad, como a los diversos tratamientos a los que son sometidos los pacientes con cáncer de páncreas avanzado.
- c) Analizar la necesidad de realizar una intervención nutricional en este tipo de pacientes.



**\* Preguntas investigables**

- a) ¿Cómo influye el estado inmuno-nutricional en la supervivencia de los pacientes con cáncer de páncreas avanzados?
- b) ¿Existe evidencia científica suficiente como para valorar la determinación rutinaria del estado inmuno-nutricional tanto previa como durante el tratamiento en este tipo de pacientes?
- c) ¿Se correlaciona además el estado inmuno-nutricional de estos pacientes con la tolerancia a los diversos tratamientos y con su calidad de vida?
- d) ¿Es recomendable realizar recomendaciones un asesoramiento nutricional en todos los pacientes desde el diagnóstico de la enfermedad?

### 3. Metodología

Se trata de una revisión bibliográfica en la que se recoge la evidencia científica publicada reciente sobre cómo el estado inmuno-nutricional de un paciente con cáncer de páncreas avanzado se correlaciona con el pronóstico de la enfermedad (supervivencia global, supervivencia libre de progresión, tolerancia y respuesta al tratamiento).

#### **\*Estrategia de búsqueda:**

Se realizó una primera búsqueda dirigida en la base de datos PubMed.

Posteriormente, se procedió a realizar una segunda búsqueda dirigida, complementaria a la primera, en la Biblioteca Cochrane.

#### **\*Criterios de selección:**

De los artículos que se obtuvieron al realizar la búsqueda sistemática en ambas bases de datos, se seleccionaron los artículos teniendo en cuenta los siguientes criterios de selección:

- Artículos redactados en castellano o en inglés.
- Artículos publicados en los últimos 5 años.
- Artículos que incluyan el análisis del estado inmuno-nutricional del paciente con cáncer de páncreas avanzado.

La selección de estos artículos se realizó en base a la lectura del título y “abstract”, teniendo en cuenta los criterios de selección ya descritos.

Se procedió a realizar la primera búsqueda sistemática en la base de datos de PubMed. Con el objetivo de acotar el resultado a los estudios que sean de nuestro interés, se definieron las siguientes palabras clave:

- Pancreatic cancer [Title/Abstract]
- inflammation score [Title/Abstract]
- nutritional status [Title/Abstract]
- prognostic nutritional index
- neutrophil lymphocyte ratio

**\*Resultados de la búsqueda en PubMed:**

Como resultado de una **primera búsqueda en la base de datos de PubMed**, se obtuvieron **32134** artículos al combinar de la siguiente forma las palabras clave previamente definidas:

(pancreatic cancer[Title/Abstract]) AND inflammation score[Title/Abstract] OR nutritional status[Title/Abstract].

Ante la inviabilidad de la revisión, y con el objetivo de acotar el resultado, variamos los criterios de búsqueda, ajustándose a los criterios de selección previamente definidos.

- manteniendo la misma combinación de palabras clave: (pancreatic cancer[Title/Abstract]) AND inflammation score[Title/Abstract] OR nutrition status[Title/Abstract]
- Artículos redactados en castellano o en inglés.
- Artículos que incluyan el análisis del estado inmuno-nutricional del paciente con cáncer de páncreas avanzado.
- Artículos publicados en los últimos 5 años.
- Estudio en humanos.

Se obtuvieron entonces un total de **5678** artículos tras la modificación de la búsqueda. Los primeros artículos correspondían con artículos que no eran de nuestro interés ya que no relacionaban el estado inmuno-nutricional del paciente con cáncer de páncreas avanzado con la supervivencia. Por ello, decidimos modificar los criterios de búsqueda, variando en esta ocasión la combinación de las palabras clave.

- Modificación de la combinación de palabras clave.

(pancreatic cancer[Title/Abstract]) AND nutritional status OR (pancreatic cancer[Title/Abstract]) AND inflammation score.

- Artículos redactados en castellano o en inglés.
- Artículos que incluyan el análisis del estado inmuno-nutricional del paciente con cáncer de páncreas avanzado.
- Artículos publicados en los últimos 5 años.
- Estudio en humanos.

Tras esta modificación, se obtuvieron un total de **20** artículos. Tras la lectura del Título y Abstract de los artículos derivados de esta búsqueda, se seleccionaron un total de **8** de ellos, al ajustarse a los criterios de nuestra búsqueda.

Posteriormente, y con el objetivo de ampliar nuestra búsqueda y reunir todos los artículos que son de nuestro interés, se realizó de nuevo otra búsqueda ajustada a los criterios de selección previamente definidos. Para ello, modificamos en esta ocasión la combinación de palabras clave:

- Variación de la combinación de palabras clave: (pancreatic cancer[Title/Abstract]) AND prognostic nutritional index[Title/Abstract] OR (pancreatic cancer[Title/Abstract]) AND neutrophil lymphocyte ratio[Title/Abstract].
- Artículos redactados en castellano o en inglés.
- Artículos que incluyan el análisis del estado inmuno-nutricional del paciente con cáncer de páncreas avanzado.
- Artículos publicados en los últimos 5 años.

- Estudio en humanos.

Como resultado de esta búsqueda, se obtuvieron **28** artículos, de los cuales se procedió a escoger tras la lectura del título y Abstract un total de **14** artículos, de los que **se eliminan tres** de ellos, por haber sido elegido previamente con los anteriores criterios de búsqueda.

En total, se han escogido **19 artículos** que son de nuestro interés, con los que se procederá a realizar la revisión bibliográfica con el objetivo de determinar, por una parte, la relación existente entre el estado inmuno-nutricional y el pronóstico del paciente con cáncer de páncreas avanzado, y, por otra parte, la necesidad de valorarlo de forma rutinaria en este tipo de pacientes.

Posteriormente, se realizó una **segunda búsqueda en la base de datos de Pubmed**, con el objetivo de analizar y revisar qué recomiendan las Guías Clínicas sobre la Nutrición en el paciente oncológico. Para ello, combinamos de la siguiente forma las palabras clave: (guidelines[Title/Abstract]) AND (nutrition oncology)

Se obtuvieron un total de 1139 artículos, acotando nuestra búsqueda a **559** artículos tras ajustar nuestra búsqueda a los criterios de selección previamente definidos.

- Artículos redactados en castellano o en inglés.
- Artículos que incluyan el Guías Clínicas de Nutrición en el paciente con cáncer de páncreas avanzado.
- Artículos publicados en los últimos 5 años.
- Estudio en humanos.

Tras la lectura de título y Abstract de los primeros 50 artículos obtenidos, se seleccionaron **4** Guías Clínicas que eran de nuestro interés (Guías Clínicas de ESPEN, SEOM, AIOM, SINPE).

**\*Resultados de la búsqueda en Biblioteca Cochrane:**

Como resultado de una tercera búsqueda en la base de datos de la Biblioteca Cochrane, se obtuvieron 96 artículos y una revisión al combinar de la siguiente forma las palabras clave previamente definidas:

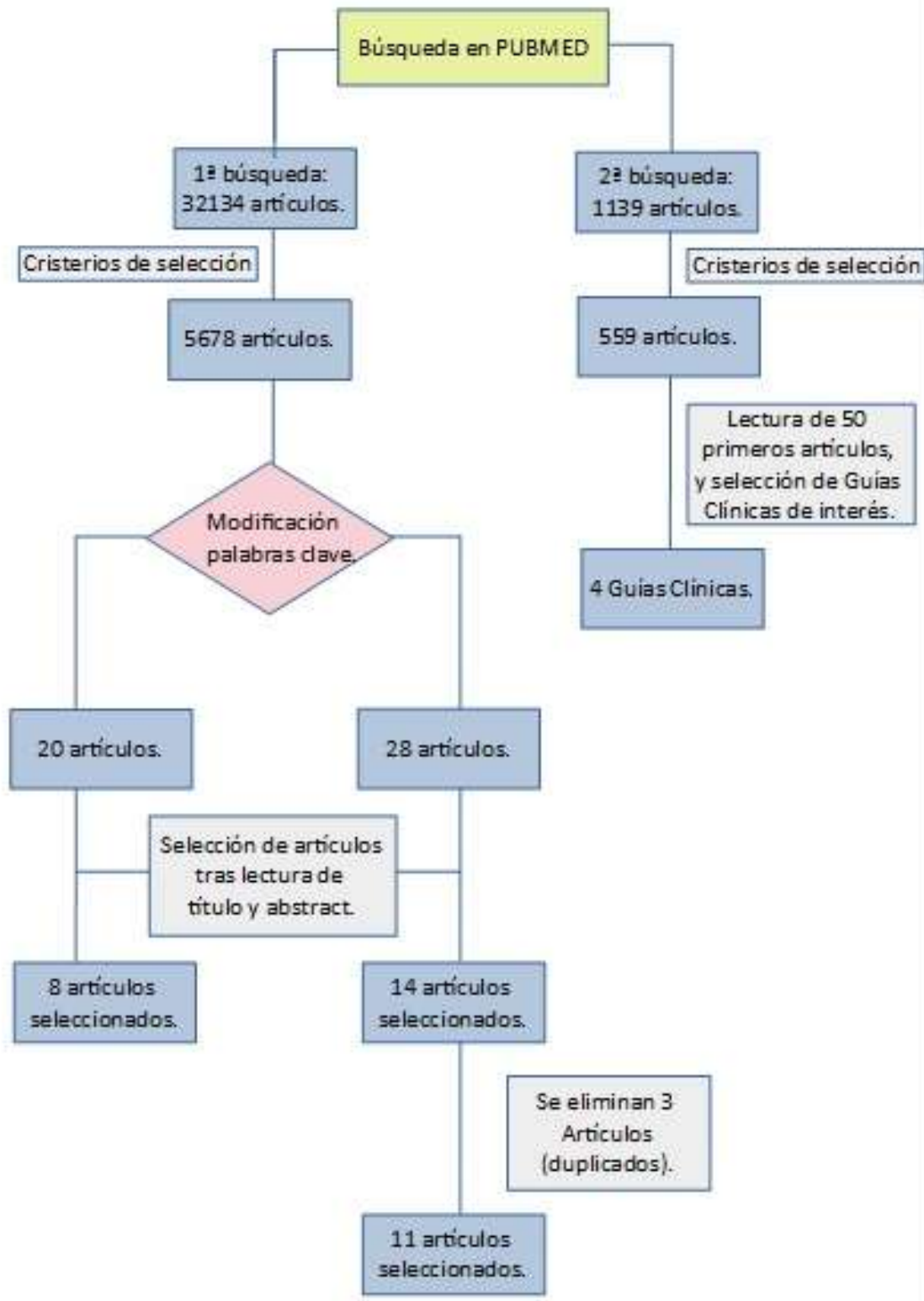
(nutrition status pancreatic cancer) en “Título Resumen Palabra clave”.

Aplicamos los criterios de selección previamente definidos, obteniendo tras la modificación un total de 70 artículos.

- Artículos redactados en castellano o en inglés.
- Artículos completos de acceso gratuito.
- Artículos que incluyan el análisis del estado inmuno-nutricional del paciente con cáncer de páncreas avanzado.
- Artículos publicados en los últimos 5 años.
- Estudio en humanos.

Tras la lectura del título y el Abstract de aquellos artículos que eran de nuestro interés, se procedió a la selección de 2 artículos, que fueron excluidos posteriormente por no cumplir al completo nuestros criterios de selección.

### DIAGRAMA DE FLUJO DE RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA



#### 4. Resultados

A continuación, se expone un análisis de los resultados obtenidos tras la realización de la revisión bibliográfica.

\* Resumen esquemático de los artículos incluidos en la Revisión Bibliográfica:

Con el objetivo de facilitar la comprensión y presentación de la información obtenida, presentamos los datos obtenidos a modo de tabla, dejando constancia en ella de los **19** artículos que hemos empleado en la revisión bibliográfica. El orden en el que se exponen los artículos en la tabla corresponde al orden de aparición al realizar la búsqueda en la base de datos de PubMed.



<u>Estudio</u>	<u>Autor</u>	<u>Población diana</u>	<u>Parámetro nutricional estudiado</u>	<u>Objetivo e intervención</u>	<u>Resultados/conclusión</u>
<b>Significance of the inflammation-based prognostic score in recurrent pancreatic cancer</b> [10].	Nakagawa K; et al. 2019.	Pacientes con recaída de cáncer de páncreas tras QT neoadyuvante y cirugía R0-R1, ± QT adyuvante.	NLR, LMR, PNI, mGPS, PLR, (CA 19.9).	Determinar la significación de los marcadores pronósticos inmuno-nutricionales basados en la inflamación sistémica en los pacientes con una recaída de cáncer de páncreas.	Los índices basados en la inflamación sistémica, y en especial el <b>PNI</b> , son indicadores predictivos útiles en los pacientes con <b>recaída</b> de páncreas.
<b>Lymphocyte-to-Monocyte Ratio and Nutritional Index Predict Poor Prognosis in Patients on Chemotherapy for Unresectable pancreatic cancer</b> [11].	Shimizu T, et al. 2019.	Pacientes con cáncer de páncreas irresecable, que ha sido tratado con QT.	NLR, LMR, PNI, mGPS, PLR, PCR/albúmina, (CEA, CA 19.9).	Evaluar la significación pronóstica de los marcadores inmuno-nutricionales en los pacientes con cáncer de páncreas irresecable, tratado con quimioterapia.	<b>LMR y PNI</b> son indicadores pronósticos independientes para la <b>SG</b> en pacientes con CP irresecable. El <b>deterioro</b> de LMR y PNI tras inicio QT tiene un <b>impacto negativo</b> en la <b>supervivencia global</b> .
<b>Second-generation inflammation-related scores are more effective than systemic inflammation ratios in predicting prognosis of patients</b>	Colloca G.A, et al. 2018.	Pacientes con cáncer de páncreas metastásico tratado con QT.	dNLR, dNLR cut-off, LMR, NPS, TRIS.	Determinar la capacidad pronóstica de los índices inmuno-nutricionales de respuesta inflamatoria sistémica de 2ª generación en los pacientes con cáncer de páncreas metastásico tratado con QT.	<b>NPS y TRIS</b> , índices pronósticos de 2ª generación, se correlacionaron con la <b>supervivencia global</b> en los pacientes con cáncer de páncreas metastásico tratado con QT.

with unresectable or metastatic pancreatic cancer receiving cytotoxic chemotherapy [12].					
<b>Prognostic value of postdiagnostic inflammation-based scores in short-term overall survival of advanced pancreatic ductal adenocarcinoma patients [13].</b>	Xiao Y, et al. 2017.	Pacientes con adenocarcinoma de páncreas avanzado.	GPS, mGPS, NLR, PLR, PI y PNI.	Analizar y comparar el valor pronóstico de los índices basados en la inflamación sistémica a corto plazo en los pacientes con adenocarcinoma de páncreas avanzado.	Sólo <b>PRL</b> demostró asociarse de forma significativa con la <b>supervivencia a corto plazo</b> en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado.
<b>The Neutrophil/Lymphocyte Ratio at Diagnosis Is Significantly Associated with Survival in Metastatic Pancreatic Cancer Patients [14].</b>	Piciucchi M, et al. 2017.	Pacientes con cáncer de páncreas en diferentes estadios de la enfermedad.	albúmina, PCR, cociente PCR/albúmina, NLR, PNI, GPS, (CA 19.9).	Determinar y evaluar el valor pronóstico de los diferentes índices basados en la inflamación sistémica en los pacientes con cáncer de páncreas.	El <b>NLR</b> es un factor pronóstico independiente para la <b>supervivencia global</b> en los pacientes con cáncer de páncreas.
<b>Prognostic Value of the CRP/Alb Ratio, a Novel Inflammation-Based Score in Pancreatic Cancer [16].</b>	Liu Z, et al. 2017.	Pacientes con cáncer de páncreas en cualquier estadio.	cociente PCR/albúmina, NLR, PLR, mGPS (CA 19.9).	Analizar la significación pronóstica de los diferentes scores basados en la inflamación sistémica en los pacientes con cáncer de páncreas.	El <b>cociente PCR/Albúmina</b> es un factor pronóstico independiente para la <b>supervivencia global</b> en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado.

<p><b>Prognostication by inflammation-based score in patients with locally advanced pancreatic cancer treated with chemoradiotherapy</b> [17].</p>	<p>Kurahara H, et al. 2015.</p>	<p>Pacientes con cáncer de páncreas avanzado tratado con quimio-radioterapia.</p>	<p>IMC, GPS, PNI, NLR, fibrinógeno (CA 19.9).</p>	<p>Evaluar los índices basados en la inflamación sistémica como predictores de respuesta al tratamiento, de supervivencia libre de progresión y supervivencia global en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado tratado con quimio-radioterapia.</p>	<p>El <b>GPS</b> y el <b>fibrinógeno</b> son factores pronósticos independientes para la <b>supervivencia global</b> en pacientes con cáncer de páncreas avanzado tratado con QT-RT. <b>PNI</b> parece ser <b>predictor</b> de <b>respuesta</b> el tratamiento en este tipo de pacientes.</p>
<p><b>Prognostic factors in patients with metastatic or recurrent pancreatic cancer treated with first-line nab-paclitaxel plus gemcitabine: implication of inflammation-based scores</b> [18].</p>	<p>Hwang I, et al. 2019.</p>	<p>Pacientes con cáncer de páncreas metastásico al diagnóstico o con una recaída que recibieron tratamiento QT con nab-paclitaxel y gemcitabina en una 1ª línea.</p>	<p>NLR, mGPS, PLR, (CA 19.9).</p>	<p>Estudiar el valor pronóstico de los índices basados en la inflamación sistémica en los pacientes con cáncer de páncreas metastásico al diagnóstico o recaída a distancia que recibieron tratamiento QT con nab-paclitaxel y gemcitabina en una 1ª línea.</p>	<p><b>mGPS</b> fue el único índice de los estudiados que se asoció de forma significativa con la <b>supervivencia global</b> en este tipo de pacientes. <b>Ninguno</b> se asoció con la <b>supervivencia libre de progresión</b>.</p>
<p><b>NARCA: A novel prognostic scoring system using neutrophil-albumin ratio and Ca19-9 to predict overall survival in palliative pancreatic cancer</b> [19].</p>	<p>Tingle S.J, et al. 2018.</p>	<p>Pacientes con cáncer de páncreas avanzado (estadio III-IV) que recibieron tratamiento con QT paliativa.</p>	<p>NLR, NAR, PLR, fibrinógeno, NARCA (CA 19.9).</p>	<p>Evaluar el valor pronóstico de los índices basados en la inflamación sistémica en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado (estadio III-IV) que recibieron tratamiento con quimioterapia paliativa.</p>	<p>Tanto <b>NAR</b> como <b>Ca 19.9</b> son predictores independientes de <b>supervivencia global</b>. La escala <b>NARCA</b> permite estratificar estos pacientes en grupos pronósticos.</p>

<p><b>The Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio Are Prognostic Factors in Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer Treated with Chemoradiotherapy</b> [19].</p>	<p>Lee B.M, et al. 2018.</p>	<p>Pacientes con cáncer de páncreas avanzado (estadio III-IV) que recibieron tratamiento con quimioterapia paliativa.</p>	<p>NLR, PLR (CA 19.9).</p>	<p>Analizar el valor pronóstico de los índices basados en la inflamación sistémica NLR y PLR en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado.</p>	<p><b>NLR y PRL</b> son índices predictivos independientes para la <b>supervivencia global y la supervivencia libre de progresión</b>.</p>
<p><b>Pretreatment blood neutrophil/lymphocyte ratio is associated with metastasis and predicts survival in patients with pancreatic cancer</b> [20].</p>	<p>Guo J, et al. 2018.</p>	<p>Pacientes con cáncer de páncreas en cualquier estadio.</p>	<p>NLR, PLR (CA 19.9).</p>	<p>Evaluar el valor pronóstico de NLR pretratamiento como índice predictivo de supervivencia global en los pacientes con cáncer de páncreas.</p>	<p>Los valores de <b>NLR</b> pretratamiento se asociaron de forma significativa con la presencia de <b>metástasis</b> a distancia, siendo un factor pronóstico independiente de <b>supervivencia global</b> en pacientes con cáncer de páncreas.</p>
<p><b>Prognostic and predictive markers of reponse to treatment in patients with locally advanced unresectable and metastatic pancreatic adenocarcinoma treated with gemcitabine/nab-</b></p>	<p>Fernández Montes A, et al. 2017.</p>	<p>Pacientes con adenocarcinoma de páncreas avanzado tratada con gemcitabina y nab-paclitaxel.</p>	<p>NLR, (CA 19.9, LDH, FA).</p>	<p>Analizar los posibles factores pronósticos que podrían predecir el beneficio de la terapia combinada de gemcitabina y nab-paclitaxel en pacientes con adenocarcinoma pancreático avanzado (se incluyeron 39 pacientes).</p>	<p><b>NLR</b> puede considerarse como factor pronóstico para la <b>respuesta</b> al tratamiento en pacientes con adenocarcinoma de páncreas avanzado tratados con gemcitabine y nab-paclitaxel.</p>

paclitaxel: Results of a retrospective analysis [21].					
<b>Significance of baseline and change in neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting pronostico: a retrospective analysis in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma [22].</b>	Chen Y, et al. 2017.	Pacientes con cáncer de páncreas avanzado que recibieron tratamiento con quimioterapia.	NLR basal, $\Delta$ NLR tras 2 ciclos de QT, albúmina.	Evaluar el papel pronóstico del NLR basal (previo al tratamiento) y la evolución del NLR intratratamiento en pacientes con adenocarcinoma de páncreas avanzado que fueron tratados con quimioterapia.	<b>NLR basal y <math>\Delta</math>NLR</b> fueron factores pronósticos independientes de <b>supervivencia global</b> en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado que recibieron tratamiento con QT.
<b>Serum lactate dehydrogenase predicts prognosis and correlates with systemic inflammatory response in patients with advanced pancreatic cancer after gemcitabine-based chemotherapy [23].</b>	Yu S.L, et al. 2017.	Pacientes con cáncer de páncreas avanzado que recibieron tratamiento con quimioterapia paliativa.	NLR, PRL, LMR, albúmina, LDH, (CA 19.9).	Estudiar la correlación entre los niveles de LDH y el pronóstico en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado tras la administración de QT paliativa con gemcitabina.	<b>LDH</b> es un factor pronóstico independiente para la <b>supervivencia global</b> en los pacientes con cáncer de páncreas tratados con gemcitabina. Los niveles de <b>LDH</b> se <b>correlacionan</b> con los valores de <b>NLR, PRL y LMR, predictores de respuesta y supervivencia global.</b>
<b>The C-reactive protein/albumin ratio predicts overall survival of patients</b>	Wu M, et al. 2016.	Pacientes con cáncer de páncreas avanzado.	PCR, albúmina, mGPS, NLR, PLR, (Ca 19.9, CEA).	Examinar el valor pronóstico del ratio PCR/albumina en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado, en comparación con otros índices	El <b>ratio PCR/albumina</b> fue el único índice pronóstico que se correlacionó de forma significativa con la

with advanced pancreatic cancer [15].				pronósticos basados en la inflamación sistémica (NLR, PRL, mGPS).	<b>supervivencia global</b> en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado.
<b>Prognostic Scoring Index for Patients with Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma</b> [25].	Park H.S, et al. 2016.	Pacientes con cáncer de páncreas avanzado (metástasico al diagnóstico o recaída a distancia tras cirugía radical).	PCR, albúmina, NLR, (Ca 19.9, CEA, Hb, leucocitos, ECOG).	Determinar los valores pronósticos de los parámetros de laboratorio evaluados de forma rutinaria en el momento del diagnóstico, con el objetivo de elaborar un índice de puntuación útil para identificar los diferentes grupos pronóstico en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado.	<b>NLR y CEA</b> son factores pronósticos independientes de <b>supervivencia global</b> en los pacientes con cáncer de páncreas metastásico. Se elabora una <b>escala pronóstica</b> (ECOG, Hb, leucocitos, NLR y CEA), que permite individualizar el tratamiento en cada caso.
<b>Prognostic nutritional index predicts survival and correlates with systemic inflammatory response in advanced pancreatic cancer</b> [26].	Geng Y, et al. 2015.	Pacientes con cáncer de páncreas avanzado.	PNI, NLR, PLR, LMR, (CA 19.9).	Evaluar el valor pronóstico del índice pronóstico nutricional (PNI) y demostrar la asociación de PNI con la respuesta inflamatoria sistémica en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado.	<b>PNI</b> es un factor pronóstico independiente para la <b>supervivencia global</b> en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado. Se <b>correlaciona</b> de forma <b>positiva</b> con <b>LMR</b> , y de forma <b>negativa</b> con <b>NLR, PRL y TNF-alfa</b> .
<b>Prognostic model for survival based on readily available pretreatment factors in patients with advanced pancreatic cancer receiving palliative QT</b> [27].	Kou T, et al. 2016.	Pacientes con cáncer de páncreas avanzado que han recibido quimioterapia paliativa.	albúmina, LDH, PCR, NLR, PRL, (CA 19.9, CEA).	Elaborar un modelo pronóstico basado en parámetros de fácil recogida (clínicos y de laboratorio) que permita predecir la supervivencia de los pacientes con cáncer de páncreas avanzado que reciben tratamiento con quimioterapia paliativa.	El <b>modelo pronóstico</b> basado en la determinación de <b>ECOG, enfermedad metastásica, irresecabilidad, CEA, Ca 19.9, NLR</b> permite individualizar la toma de decisiones terapéuticas en función del riesgo y pronóstico de cada paciente.

<b>Hyperfibrinogen Is Associated With the Systemic Inflammatory Response and Predicts Poor Prognosis in Advanced Pancreatic Cancer [28].</b>	Qi Q, et al. 2015.	Pacientes con cáncer de páncreas avanzado tratado con quimioterapia paliativa.	fibrinógeno, NLR, PLR, LMR, (CA 19.9).	Evaluar la asociación entre los valores de fibrinógeno en plasma y la supervivencia global en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado.	El <b>fibrinógeno</b> , además de correlacionarse con el resto de índices de respuesta inflamatoria sistémica, es un factor pronóstico independiente para la <b>supervivencia global</b> en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado.
--	--------------------	--	--	--	--

*Tabla 1: PNI (índice pronóstico nutricional); NLR (ratio neutrófilo/linfocito); PRL (ratio plaquetas/linfocitos); GPS (índice pronóstico de Glasgow); mGPS (índice pronóstico de Glasgow modificado); índice PCR/albúmina (Ratio proteína C reactiva/albúmina); NPS (ratio neutrófilo/plaquetas); TRIS (índice tres líneas celulares de sangre periférica); LMR (ratio linfocito/monocito); LDH (lactato deshidrogenasa); CEA (antígeno carcinoembrionario); NAR (ratio neutrófilo/albúmina); TNF-alfa (factor de necrosis tumoral alfa); QT (quimioterapia); RT (radioterapia).*

\* **Revisión de Guías Clínica relacionadas con la Revisión Bibliográfica:**

- **Nutritional Support in Cancer Patients: A Position Paper from the Italian Society of Medical Oncology (AIOM) and the Italian Society of Artificial Nutrition and Metabolism (SINPE) [29].**

La Sociedad Italiana de Oncología Médica junto con la Sociedad Italiana de Nutrición Artificial y Metabolismo realiza una revisión bibliográfica de la literatura disponible 2015, exponiendo en 2016 las recomendaciones con respecto al manejo nutricional del paciente oncológico. Los expertos de ambas sociedades, recomiendan la realización de un cribado y valoración nutricional de todo paciente oncológico regularmente desde el momento del diagnóstico, con el objetivo de realizar una intervención nutricional de forma individualizada de forma precoz, exponiendo las indicaciones de cada tipo de nutrición/suplemento nutricional.

- **ESPEN Guidelines on nutrition in cancer patients [8].**

Guía Clínica elaborada por la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo en 2016, en la que queda reflejada las recomendaciones elaboradas por los expertos en base a la evidencia científica actual para la identificación, prevención y tratamiento de la desnutrición en los pacientes oncológico. Consta de un total de 44 recomendaciones, la mayoría generales, junto con un pequeño número de recomendaciones específicas para situaciones comunes (como el tratamiento quirúrgico o con quimioterapia).

- **ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition [9].**

Recomendaciones dadas en 2017 por un grupo de expertos en Oncología de la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo, en apoyo adicional a las pautas dadas en la Guía Clínica elaborada en 2016. El grupo de expertos enfatizó 3 puntos clave: evaluar el riesgo nutricional de forma precoz en todos los pacientes oncológicos a través de la evaluación de la composición corporal, marcadores basados en la inflamación sistémica, el gasto de energía en reposo y la función física al desde el inicio de la enfermedad, y a lo largo de la



misma, adaptando las intervenciones nutricionales de forma individual, centrandó la atención en un aumento de la ingesta nutricional, un descenso de la inflamación y estrés metabólico, y una mejora de la masa muscular a través de la actividad física.

- **SEOM clinical guidelines on nutrition in cancer patients [6].**

Guía clínica de la Sociedad Española de Oncología Médica publicada en 2018 que recomienda el cribado, la evaluación nutricional y el asesoramiento nutricional de todo paciente oncológico, definiendo los tipos de intervenciones nutricionales que se pueden llevar a cabo en cada paciente y cada etapa de la enfermedad. Se menciona además el importante papel que ejerce la práctica de ejercicio físico en el estado nutricional, ya que mejora la masa muscular.

### \*Análisis estructurado de los resultados: *Relación cáncer de páncreas-desnutrición-pronóstico.*

Como ya hemos dicho anteriormente, el cáncer de páncreas es la segunda neoplasia con mayor prevalencia de desnutrición tras el cáncer gástrico, y la relación entre la desnutrición y el pronóstico en estos pacientes es conocida. Tanto las Guías Clínicas de la ESPEN como de la SEOM, recomiendan un abordaje nutricional completo a todo paciente oncológico, a través de un equipo multidisciplinar que realice el cribado, valoración e intervención nutricional de forma individualizada.

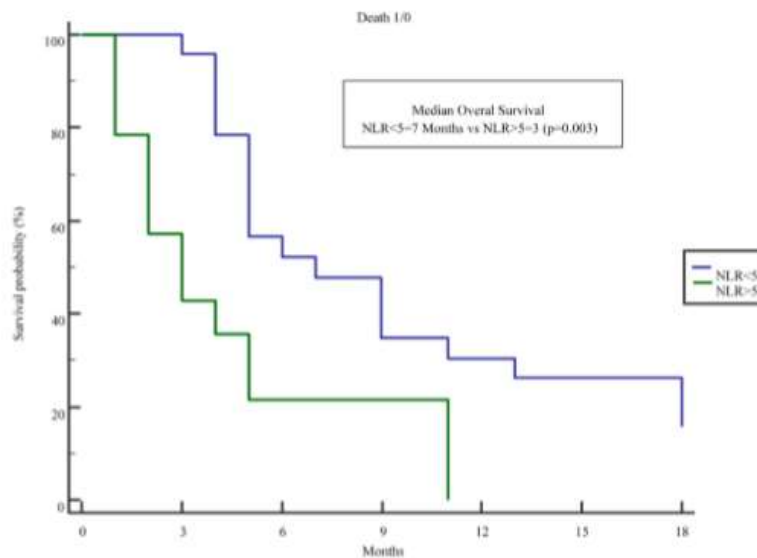
Con el objetivo de concluir y determinar qué tipo de parámetro inmuno-nutricional es el más adecuado para predecir la supervivencia global en los pacientes con cáncer de páncreas en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado (irreseccable o metastásico), vamos a analizar los resultados de la revisión bibliográfica, exponiendo de forma resumida y por orden temporal de publicación los artículos que son de nuestro interés. Para ello, vamos a estudiar, por un lado, los resultados obtenidos en los artículos cuya población diana incluía pacientes con cáncer de páncreas en cualquier estadio de la enfermedad, y por otro, los resultados de los artículos cuyo sujeto de estudio era el paciente con cáncer de páncreas avanzado.

#### Relación cáncer de páncreas-desnutrición-pronóstico **independientemente del estadio de enfermedad:**

En este punto, única y exclusivamente se analizan 3 artículos de los referidos en la búsqueda bibliográfica:

- **Piciucchi M. et al. (2017)** [14]. Estudio retrospectivo, en el que se incluyeron un total de **206** pacientes, de los cuales un 63% presentaba un cáncer de páncreas avanzado (irreseccable), realizado con el objetivo de evaluar los diferentes índices pronósticos basados en la respuesta sistémica inflamatoria y estado nutricional. Se evaluaron PCR, NLR, PNI, PCR/Albúmina, GPS, PLR. Se demostró que **NLR** era el único factor **pronóstico independiente del estadio de enfermedad para la supervivencia global**, cuyo valor pronóstico es superior al resto de score en los pacientes con cáncer de páncreas

**metastásico**, como se observa en la figura 6, siendo de utilidad para la toma de decisiones terapéuticas en este tipo de pacientes.



*Figura 6: Análisis de supervivencia de pacientes con cáncer de páncreas metastásico que reciben QT paliativa en función de NLR*

- **Liu Z. et al. (2017)** [16]. Estudio retrospectivo en el que se pretende evaluar el valor pronóstico de la relación PCR/albúmina en los pacientes con cáncer de páncreas. Para ello, se incluyeron un total de **386** pacientes con adenocarcinoma de páncreas, de los cuales 174 era metastásico al diagnóstico. Se evaluaron **NLR, PLRm mGPS y PCR/albúmina** 30 días antes de iniciar el tratamiento, y durante el seguimiento de la enfermedad, marcando como punto de corte de PCR/albúmina 0,18. Se objetiva que, al diagnóstico, el 34% de los pacientes con enfermedad en estadio IV, presentaban una elevación de PCR/albúmina. Como conclusión, podemos afirmar que los índices basados en la inflamación sistémica estudiados **se relacionan** de forma significativa con la **supervivencia**; centrándonos ahora en el cociente PCR/albúmina, podemos destacar la correlación existente entre el **cociente PCR/albúmina** y la **supervivencia global** en los pacientes con cáncer de páncreas **avanzado** (estadio III-IV) como observamos en la figura 7.

TABLE 2 continued

Variables	n	Univariate analysis			Multivariate analysis		
		HR	95 % CI	p value	HR	95 % CI	p value
Stage III cohort							
CRP/Alb <0.180	69	1			1		
CRP/Alb ≥0.180	15	1.93	1.05–3.55	0.031	1.92	1.04–3.54	0.037
Stage IV cohort							
CRP/Alb <0.180	112	1			1		
CRP/Alb ≥0.180	62	2.43	1.73–3.40	<0.001	2.26	1.61–3.18	<0.001

CRP/Alb C-reactive protein/albumin ratio, HR hazard ratio

<sup>a</sup> Because only one patient in Stage I cohort had CRP/Alb ≥0.180, the survival analysis of CRP/Alb in Stage I cohort was meaningless

Figura 7: Análisis de supervivencia en pacientes con cáncer de páncreas estadio III-IV en función de los valores de PCR/albúmina.

- **Guo J. et al. (2018)** [21]. Estudio retrospectivo realizado con el fin de determinar el pronóstico de NLR previo al inicio del tratamiento en los pacientes con cáncer de páncreas, en el que se incluyeron **256** pacientes, de los cuales el 76% de ellos presentaba una enfermedad avanzada (estadio III-IV). Se concluyó que la determinación de **NLR pretratamiento**, además de predecir de forma adecuada la **supervivencia global** del paciente con cáncer de páncreas independientemente del estadio de enfermedad, puede ser considerado como un **factor de riesgo independiente de metástasis** en esta población.

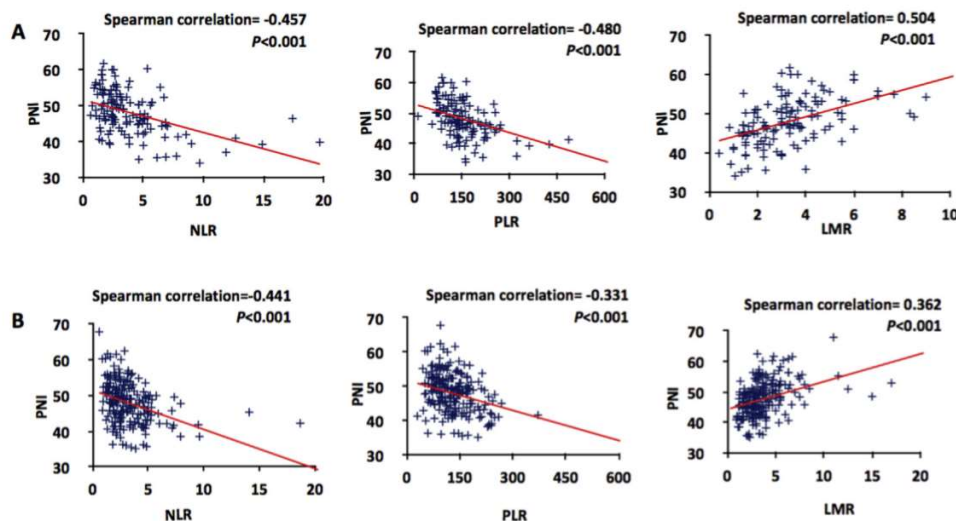
**\* Conclusión tras análisis de los diferentes artículos:**

Tras el análisis de 850 pacientes con cáncer de páncreas, podemos concluir que tanto PCR/albúmina como NLR son factores pronósticos independientes del estadio de enfermedad para la supervivencia global en los pacientes con cáncer de páncreas, pudiendo ser considerado NLR un factor de riesgo de metástasis.

## Relación cáncer de páncreas-desnutrición-pronóstico en pacientes con cáncer de páncreas avanzado:

Esta relación es de gran interés para nuestra Revisión Bibliográfica, por ello, la mayoría de los estudios seleccionados se centran en dicha relación en los pacientes con cáncer de páncreas en estadio avanzado. Se exponen a continuación de forma resumida y por orden temporal:

- **Geng Y, et al. (2015)** [26]. Estudio retrospectivo en el que se estudiaron un total de **321** pacientes con adenocarcinoma de páncreas avanzado (estadio III-IV), con el fin de estudiar la relación entre el **PNI** y los índices basados en la respuesta inflamatoria sistémica. Se evaluaron NLR, PRL, LMR y TNF-alfa. Se demostró que PNI resultó ser un factor pronóstico independiente de **supervivencia global** en este tipo de pacientes, **correlacionándose positivamente con LMR, y negativamente con NLR, PRL y TNF-alfa.**



*Figura 8: Correlación de PNI con el resto de índices basados en la respuesta inflamatoria sistémica.*

- **Qi Q. et al. (2015)** [28]. Estudio retrospectivo en el que se incluyeron **321** pacientes con adenocarcinoma de páncreas avanzado, con el objetivo de determinar la asociación entre los valores de **fibrinógeno** en plasma y la supervivencia global en estos pacientes. Se concluye que, además de

**correlacionarse** con el resto de índices de respuesta inflamatoria sistémica (**NLR, PLR, LMR**), el fibrinógeno es un factor pronóstico independientes para la **supervivencia global** en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado. La evaluación conjunta de fibrinógeno, estadio de enfermedad y CA 19.9 mejora la capacidad de predicción de la supervivencia, útil para la toma de decisiones en la práctica clínica.

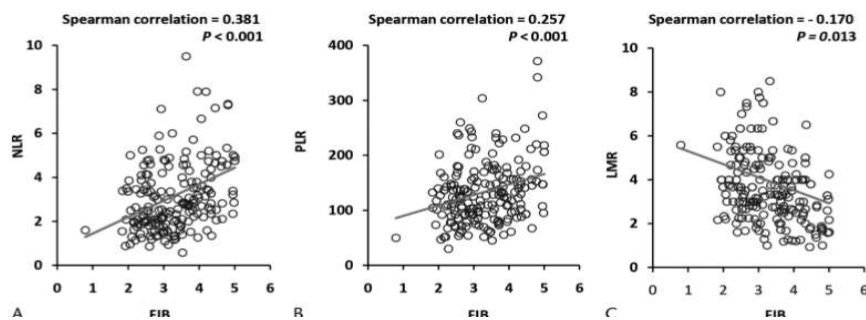


Figura 9: Correlación de fibrinógeno con el resto de índices basados en la respuesta inflamatoria sistémica.

- Kurahara H. et al. (2015)** [17]. Estudio retrospectivo, destinado a evaluar los índices basados en la respuesta inflamatoria sistémica como predictores de respuesta al tratamiento, de supervivencia libre de progresión y supervivencia global en los pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado tratado con quimioterapia. Se estudiaron un total de **96** pacientes con estas características, y tras evaluar la variación de IMC, GPS, PNI, NRL y fibrinógeno a lo largo de la enfermedad, se concluyó que tanto el **GPS** como el **fibrinógeno** son índices pronósticos útiles, tanto de **supervivencia libre de progresión, como de supervivencia global**. Sólo el **PNI** fue **predictor de respuesta al tratamiento con QT-RT** en pacientes con cáncer de páncreas avanzado.
- Wu M. et al. (2016)** [15]. Estudio retrospectivo cuyo principal objetivo era examinar el valor pronóstico de los índices basados en la respuesta inflamatoria sistémica en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado. Para ello se incluyeron un total de **233** pacientes, en los que se analizaron ratio

PCR/albúmina, mGPS, NLR y PRL. Los valores de PCR/albúmina se asoció de forma significativa con NLR y mGPS; estos tres índices fueron predictores significativos de la supervivencia global, aunque sólo la **ratio PCR/albúmina** se identificó como parámetro pronóstico independiente en el análisis multivariante, pudiendo ser un índice útil en la práctica clínica.

- **Park H.S. et al. (2016)** [25]. Estudio de cohortes retrospectivo en el que se evaluaron un total de **403** pacientes con cáncer de páncreas metastásico, con el objetivo de diseñar un índice pronóstico útil y de fácil determinación en la práctica clínica. Fruto de los resultados obtenidos, se elaboró una **escala pronóstica** con **ECOG, Hb, leucocitos, NLR y CEA**, factores pronósticos que han demostrado independientes para la supervivencia global en estos pacientes. Esta escala permite categorizar la población en tres **grupos pronósticos** que permitirán **individualizar** el **tratamiento** en función del riesgo de cada paciente.
- **Kou T. et al. (2016)** [27]. Estudio retrospectivo dirigido a pacientes con adenocarcinoma de páncreas avanzado (estadio III-IV) en el que se pretendía elaborar un modelo pronóstico basado en parámetros de fácil recogida. Tras el estudio de un total de **306** pacientes, se estableció una **escala pronóstica** basado en los **6 factores** evaluados de forma rutinaria que había ser demostrado independientes para la **supervivencia global (ECOG, enfermedad metastásica, irresecabilidad, CEA, Ca 19.9, NLR)**, que ayuda a la toma de decisiones terapéuticas en la práctica clínica diaria.
- **Yu S.L. et al. (2017)** [24]. Estudio retrospectivo en el que se incluyeron **346** pacientes con cáncer de páncreas **avanzado** tras la administración de QT paliativa con **gemcitabina**, en el que se pretendía determinar la correlación entre los niveles de LDH y la supervivencia global de estos pacientes.

Se demostró que los niveles de **LDH se asocian de forma significativa con la supervivencia global** de los pacientes con cáncer de páncreas avanzado tratado con quimioterapia con gemcitabina, y **se correlacionan** con los valores de los índices pronósticos basados en la inflamación sistémica (**NLR, PRL, LMR**) que sirven como **predictores de respuesta y supervivencia global**.

- **Chen Y. et al. (2017)** [23]. Estudio retrospectivo elaborado para evaluar el papel pronóstico de NLR basal y la evaluación del mismo intratratamiento en pacientes con cáncer de páncreas tratado con quimioterapia. La evaluación pronóstica se realizó a través del estudio de un total de **132** pacientes. Como conclusión, podemos afirmar que tanto **NLR basal** como  **$\Delta$ NLR** fueron factores pronósticos independientes de **supervivencia global** en este tipo de pacientes, pudiendo dividir la población en 4 **grupos pronósticos** en función de **NLR y  $\Delta$ NLR**, objetivándose un descenso significativo de la supervivencia en los pacientes pertenecientes al grupo D (NLR alto y  $\Delta$ NLR>0) en comparación con los del grupo A (NLR bajo y  $\Delta$ NLR<0).

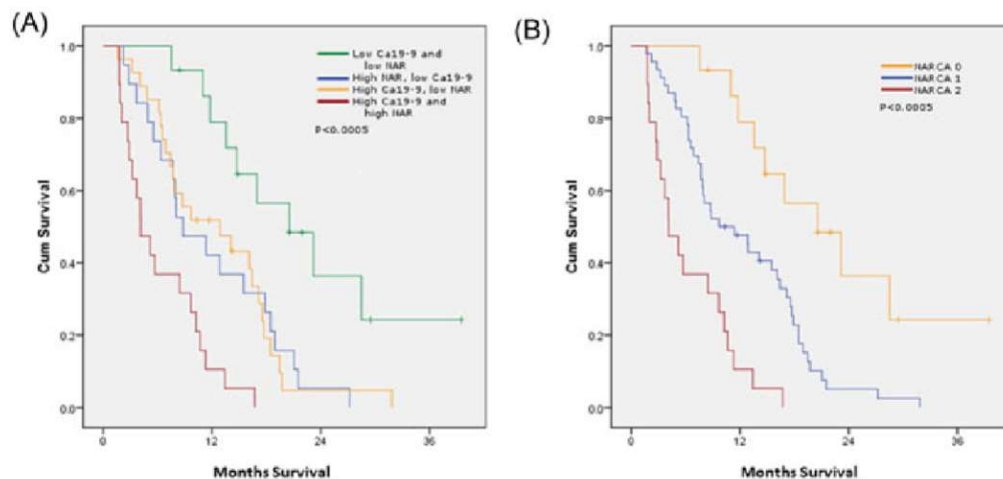


Figura 10: Curvas de supervivencia de pacientes estudiados con cáncer de páncreas avanzado en función de los valores de Ca 19.9, NAR y NARCA.

- **Xiao Y. et al. (2017)** [13]. Estudio retrospectivo realizado en pacientes con cáncer de páncreas avanzado, en el que se analizan y comparan el valor pronóstico de los índices basados en la inflamación sistémica en estos pacientes, a corto plazo. Se evaluaron GPS, mGPS, NLR, PLR, PI y PNI en **66** pacientes, y se concluyó que **sólo el PLR** se asociaba de forma **significativa** con la **supervivencia global a corto plazo** en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado.



- **Fernández Montes A. et al. (2017)** [22]. Estudio retrospectivo en el que se incluyeron **39** pacientes con adenocarcinoma de páncreas avanzado que recibieron tratamiento QT con gemcitabine/nab-paclitaxel, cuyo objetivo era identificar marcadores de respuesta al tratamiento QT en este tipo de pacientes. El **NLR fue el único marcador de respuesta al tratamiento** en los pacientes con adenocarcinoma de páncreas avanzado que recibieron tratamiento con gemcitabine/nab-paclitaxel.
- **Colloca G.A. et al. (2018)** [12]. Estudio retrospectivo, en el que se incluyeron **99** pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico tratado con QT, con el objetivo de determinar **índices pronósticos novedosos** ante la necesidad de desarrollar biomarcadores que permitan estratificar mejor aquellos pacientes que puedan **beneficiarse de la quimioterapia**. Se evaluaron dNLR, dNLR cut-off, LMR, NPS, TRIS, índices de respuesta inflamatoria sistémica de 2ª generación, concluyéndose que tanto **NPS** como **TRIS** parecen ser índices pronósticos adecuados en los pacientes con cáncer de páncreas metastásico tratado con QT, aunque precisan una evaluación posterior.
- **Lee B.M. et al. (2018)** [20]. Estudio retrospectivo en el que se incluyeron **497** pacientes con cáncer de páncreas avanzado tratado con QT-RT, seguida o no de cirugía, con el objetivo de determinar el valor pronóstico de los índices basados en la respuesta inflamatoria sistémica y el estado nutricional en este tipo de pacientes. Se estudió la correlación de **PLR y NLR** con la supervivencia global, supervivencia libre de progresión, tasa libre de recaída local y tasa libre de recaída a distancia, concluyéndose que ambos son **marcadores pronósticos** independientes para la **supervivencia global, y la supervivencia libre de progresión**. Se elaboró además una **escala pronóstica** que permite dividir la población en función de los valores de NRL y PRL, objetivándose que el grupo C (NRL y PRL elevado) presentaba una tasa de supervivencia global menor que los grupos A y B.
- **Tingle S.J. et al. (2018)** [19]. Estudio retrospectivo cuyo principal objetivo era evaluar el valor pronóstico de los índices basados en la inflamación sistémica en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado. Se estudiaron un total de

**128** pacientes con cáncer de páncreas avanzado que habían sido tratado con quimioterapia. Tras la evaluación de NLR, NAR, PLR, fibrinógeno y Ca 19.9, se demostró que **NAR y Ca 19.9 era predictores independientes de supervivencia global**. Se elaboró y evaluó además un **sistema de puntuación pronóstica novedoso, NARCA**, basado en NAR y Ca 19.9. NARCA puede tomar valores 0,1 o 2 en función de los valores de NAR y Ca 19.9, permitiendo así la estratificación de esta población en grupos pronósticos.

- **Hwang I. et al. (2019)** [18]. Estudio retrospectivo cuyo principal objetivo era evaluar el valor pronóstico de los índices basados en la inflamación sistémica en los pacientes con cáncer de páncreas metastásico o tras recaída a distancia, tratados con nab-paclitaxel y gemcitabina en una 1ª línea de quimioterapia. Se estudiaron un total de **203** pacientes con estas características, evaluándose NLR, PRL y mGPS, y su correlación con la supervivencia global y supervivencia libre de progresión. Se concluyó que **mGPS** fue el único índice que se asoció de forma significativa con la **supervivencia global**, como refleja la figura 11. Un alto **NLR** se asoció de forma significativa con **enfermedad metastásica** al diagnóstico. **Ninguno** de los scores estudiados demostró una asociación significativa con la **supervivencia libre de progresión**.

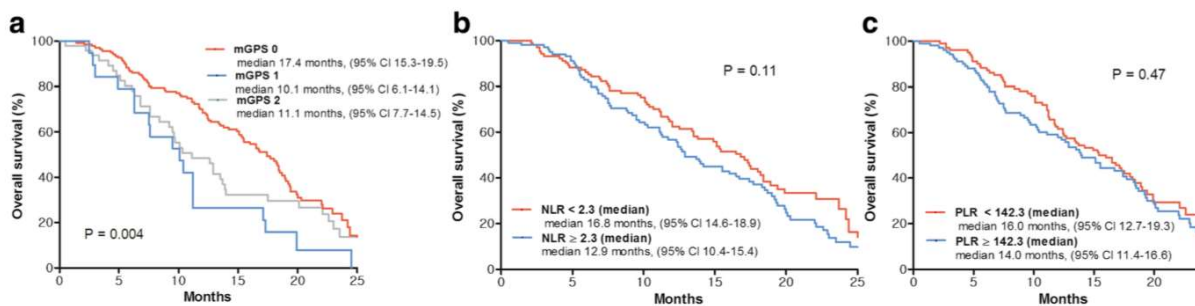


Figura 11: Supervivencia global en función a los diferentes índices pronósticos basados en la inflamación.

- **Shimizu T. et al. (2019)** [11]. Estudio retrospectivo cuyo objetivo era evaluar la significación pronóstica de los marcadores inmuno-nutricionales en los

*Correlación del estado inmuno-nutricional con la supervivencia en pacientes con cáncer de páncreas avanzado.42*

pacientes con cáncer de páncreas avanzado tratado con QT. Para ello se seleccionaron **93** pacientes con estas características, en los que se evaluaron los siguientes parámetros inmuno-nutricionales basados en la inflamación sistémica, resultando ser **LMR y PNI** indicadores independientes de **mal pronóstico** para el cáncer de páncreas avanzado tratado con QT. El **deterioro del PNI y del LMR** tras el inicio de la QT tiene un **impacto negativo en la supervivencia global**, mientras que la mejora de su valor no se asocia con una mejoría en la supervivencia global.

- **Nakagawa K. et al. (2019)** [10]. Estudio retrospectivo realizado en pacientes con una **recaída de cáncer de páncreas** tras tratamiento radical (QT + cirugía ± QT adyuvante), en el que se analizó el valor pronóstico de los diferentes índices basados en la respuesta inflamatoria sistémica y estado nutricional. De los 286 pacientes con cáncer de páncreas a las que se realizó seguimiento, **173** presentaron una recaída. Tras evaluar el **mGPS, NLR, PLR, LMR y PNI**, se objetivó el **valor pronóstico de todos ellos**, siendo de especial importancia el **PNI como predictor pronóstico en las recaídas** del cáncer de páncreas, facilitando la toma de decisiones terapéuticas en la práctica clínica diaria.

**\* Conclusión tras análisis de los diferentes artículos:**

En estos 16 artículos se analizaron en un total 3456 pacientes con cáncer de páncreas avanzados los diferentes índices pronósticos basados en la respuesta inflamatoria.

Como conclusión, podemos decir que existen múltiples índices pronósticos basados en la respuesta inflamatoria sistémica independientes para la supervivencia global, entre los que destacan PNI, NLR, PLR, LMR, fibrinógeno, mGPS, ratio PCR/albúmina, LDH, ratio neutrófilo/albúmina; y para la supervivencia libre de progresión son NLR, PLR, LMR, GPS, fibrinógeno.

El PNI, además de ser un índice pronóstico independiente para la supervivencia global, se correlaciona con la respuesta al tratamiento con QT-RT y con el riesgo de recaída.

Es importante hablar de NLR, que por una parte se correlaciona de forma estadísticamente significativa con la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión; y por otra parte, es un marcador de respuesta al tratamiento, cuyo deterioro progresivo durante este, se correlaciona con un empeoramiento del pronóstico a corto plazo. Una elevación del NLR parece ser además un factor de riesgo de metástasis al diagnóstico.

Se han elaborado además 4 escalas o sistemas de puntuación pronóstica basadas en parámetros objetivados fácilmente y de forma rutinaria, que permiten estratificar a la población con cáncer de páncreas avanzado en función del riesgo individual de cada uno, permitiendo y facilitando la toma de decisiones terapéuticas. Estas escalas están compuestas de índices inmuno-nutricionales pronósticos independientes para la supervivencia global.

Se estudian también índices pronósticos de 2ª generación (NPR, TRIS), que permiten además estratificar el riesgo de cada individuo.

Podemos concluir, por tanto, que la evaluación rutinaria de estos índices basados en la respuesta inflamación sistémica, accesibles y sencillos de medir de forma rutinaria, facilita a los facultativos la toma de decisiones terapéuticas de forma individual en función del riesgo-beneficio de cada paciente.

## 5. Discusión

Históricamente, los estudios realizados en pacientes con cáncer de páncreas han ido encaminados a la optimización del tratamiento oncológico en función del estadio de enfermedad. Los principales objetivos han sido determinar la técnica quirúrgica con mejores resultados en términos de supervivencia global y calidad de vida según el tipo y localización del tumor, o establecer los protocolos de quimioterapia y radioterapia que mejoren la supervivencia global de este tipo de pacientes.

Hoy en día sabemos que no todos los pacientes se benefician de igual modo del tratamiento oncológico activo. Evaluar y determinar parámetros pronósticos que favorezca la toma de decisiones terapéuticas va a ser algo esencial, hecho que nos ha llevado a plantear de este modo nuestra Revisión Bibliográfica.

Los artículos seleccionados a la hora de realizar esta revisión se centran en identificar y evaluar parámetros basados en la respuesta inflamatoria sistémica y el estado nutricional que puedan definirse como pronósticos (PNI, NLR, PLR, LMR, GPS, PCR/albúmina...).

El análisis de los 19 artículos elegidos, en el que se han evaluado un total de 4306 pacientes, ha permitido identificar adecuadamente los parámetros inmuno-nutricionales que se correlacionan con la supervivencia global, supervivencia libre de progresión y respuesta al tratamiento en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado. A partir de ellos, se han diseñado, sistemas de puntuación pronóstica, con el objetivo de facilitar la toma de decisiones terapéuticas de forma individualizada en la práctica clínica diaria en función de la agresividad de la enfermedad.

Aunque existen importantes limitaciones, de las que hablaremos posteriormente, los resultados obtenidos en esta revisión bibliográfica demuestran de forma robusta la correlación existente entre los índices pronósticos basados en la respuesta a la inflamación sistémica y estado nutricional, y la supervivencia global y libre de progresión en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado, siendo necesario incorporar la evaluación de los mismos en la práctica clínica.

Una de las principales limitaciones de esta revisión bibliográfica es la inclusión exclusiva de estudios retrospectivos, observacionales, con los sesgos inevitables que

conlleven estos tipos de estudios. Destacar también que, la heterogeneidad de los estudios, en relación con los pacientes y con el tratamiento que han recibido, puede limitar los resultados obtenidos (pacientes en diferentes estadios, en estadios avanzados tratados con quimio-radioterapia, o con quimioterapia paliativa, recaídas tras tratamiento...). Otra de las grandes limitaciones que presentamos es la no-especificidad de los parámetros inmuno-nutricionales basados en la inflamación sistémica, que pueden verse alterados por la presencia de cualquier patología sistémica en este tipo de pacientes. Por otro lado, la falta de validación externa de los sistemas de puntuación pronóstica diseñados, limita el uso de los mismos. Otro aspecto de interés a destacar, es que la mayoría de los estudios incluidos en nuestra revisión bibliográfica proceden de países asiáticos, pudiendo aparecer un sesgo debido a la posible variabilidad geográfica de estos pacientes con respecto a los diagnosticados en nuestro país, cuestionando la extrapolación de los resultados. Fruto de las limitaciones del trabajo, nos surge la necesidad de corroborar los resultados obtenidos en esta Revisión Bibliográfica mediante el diseño de un estudio prospectivo

Por último, es importante recordar el efecto positivo que conlleva la mejora del estado nutricional en términos de resultados clínicos (supervivencia global, supervivencia libre de progresión, morbi-mortalidad asociada al tratamiento, calidad de vida...), en los pacientes con cáncer de páncreas. El manejo multidisciplinar de esta patología, y el abordaje nutricional completo de estos pacientes desde el diagnóstico de la enfermedad oncológica conlleva una mejoría sobre la calidad de vida y sobre el pronóstico de la enfermedad, surgiendo así la necesidad de realizar cribado, valoración e intervención nutricional de forma individualizada desde el inicio de la enfermedad en los pacientes con cáncer de páncreas.

## 6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación:

El análisis de los artículos de interés incluidos en esta revisión bibliográfica, así como las limitaciones que surgen al incluir exclusivamente estudios de tipo retrospectivo en ella, con los sesgos inevitables que conllevan, se plantea la necesidad de realizar un nuevo estudio, de diseño prospectivo.

Se propone la realización de un estudio de cohortes o seguimiento, multicéntrico, destinado a evaluar estos parámetros inmuno-nutricionales basados en la inflamación sistémica en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado como factores pronósticos de enfermedad para la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, como indicadores de respuesta y morbi-mortalidad asociada al tratamiento oncológico activo, o como factor de impacto negativo sobre la calidad de vida.

Sería interesante, además, establecer y estratificar de forma adecuada la población diana a incluir en el estudio en función del estadio de enfermedad y el tratamiento recibido, con el fin de evitar sesgos, analizando posteriormente los datos obtenidos específicamente en cada grupo. Por ello, proponemos la realización del estudio en pacientes con cáncer de páncreas avanzado (estadio III-IV), estratificando el análisis de los datos en función del estadio de enfermedad y tratamiento recibido (pacientes que no hayan recibido tratamiento, pacientes que hayan recibido tratamiento con un esquema de QT paliativa específica, o aquellos que hayan sido tratados con QT-RT...).

Como recomiendan las guías ESPEN y SEOM [6,8,9], todo paciente diagnosticado de cáncer de páncreas, sea cual sea el estadio de la enfermedad será valorado por la Unidad de Nutrición, implementando un abordaje nutricional completo de estos pacientes que conste de cribado, valoración e intervención nutricional de forma individualizada en función de las necesidades de cada paciente durante la evolución de la enfermedad.

Previo a la inclusión en el estudio, el paciente será informado sobre el objetivo del estudio, explicándole detalladamente en qué va a consistir. Es condición necesaria firmar el Consentimiento Informado para poder participar en el mismo.

*Correlación del estado inmuno-nutricional con la supervivencia en pacientes con cáncer de páncreas avanzado.47*

Se recogerán de forma prospectiva en la historia clínica los siguientes datos: fecha de nacimiento, sexo, fecha de diagnóstico (fecha biopsia), estadio de enfermedad (según TNM), ECOG, peso y talla, IMC, valores analíticos al diagnóstico de Hb, plaquetas, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, albúmina, PCR, fibrinógeno, LDH, CEA y CA 19.9; realizando evaluaciones de la calidad de vida, el ECOG, el peso, del IMC y de estos valores analíticos de forma mensual. Se recogerán además la fecha de progresión, así como la fecha de fallecimiento.

Se calcularán posteriormente IMC, NLR, PLR, PNI, LMR, mGPS, índice PCR/albúmina, índice neutrófilo/albúmina, así como la supervivencia global de cada paciente, la supervivencia libre de progresión, y la tasa de respuesta al tratamiento, para más adelante poder comparar si existe una correlación significativa entre los valores de los diferentes índices inmuno-nutricionales tanto al diagnóstico, como durante la evolución, con el pronóstico de la enfermedad, la tasa de respuesta y la morbi-mortalidad asociada al tratamiento.

La diferencia entre los diferentes grupos preestablecidos se comparará mediante el test de Chi cuadrado y prueba U de Mann-Whitney en función de los diferentes tipos de variables. Se realizará un análisis multivariante para la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión, que será evaluado mediante el test de log-rank y el modelo de regresión de COX (hazard ratio). Las curvas de supervivencia global y la supervivencia libre de progresión serán trazadas utilizando el Método Kaplan-Meier. Para evaluar la capacidad discriminadora de los índices pronósticos basados en la respuesta inflamatoria sistémica, se generarán curvas ROC y se comparará la diferencia existente entre el área bajo la curva (AUC). Fijaremos  $p < 0.05$  como significación estadística.

Los resultados del estudio que planteamos, servirán en un futuro para diseñar un estudio en el que se proyecte y valide un sistema de puntuación pronóstica a partir de parámetros clínicos y de laboratorio que se evalúen de forma rutinaria, que hayan demostrado ser independientes para la supervivencia global y la morbi-mortalidad asociada al tratamiento, con el fin de facilitar la toma de decisiones de facultativo en relación con el tratamiento oncológico activo en función del pronóstico individual de cada paciente.



## 7. Conclusiones

Se realiza una revisión bibliográfica de la literatura actual con el objetivo de determinar la correlación existente los parámetros basados en la respuesta inflamatoria sistémica y estado nutricional, y el pronóstico en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado.

Tras el análisis de la literatura actual, se evidencia la correlación existente entre estos parámetros y la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión, la respuesta al tratamiento y la morbi-mortalidad asociada al tratamiento en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado. Se concluye que la mayoría de ellos son factores pronósticos independientes para la supervivencia global en este tipo de pacientes; NLR, PLR, LMR, GPS y fibrinógeno lo son para la supervivencia libre de progresión. Además, se objetiva la correlación entre PNI y NLR y la respuesta al tratamiento, siendo NLR un factor de riesgo de metástasis al diagnóstico y PNI un factor de riesgo de recaída.

Podemos concluir por tanto, que la evaluación de estos parámetros pronósticos de modo rutinario, puede facilitar la toma de decisiones terapéuticas de forma individualizada en este tipo de pacientes, aunque se recomienda la realización de estudios de diseño prospectivo que validen estos parámetros.

Además de la evaluación de estos parámetros, se recomienda realizar un abordaje nutricional completo en todo paciente oncológico, con el objetivo de mejorar su estado nutricional, y con ello, la comorbilidad y el pronóstico de su enfermedad.

## 8. Bibliografía

1. SEOM: Sociedad Española Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2020. Recuperado a partir de: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras\\_del\\_cancer\\_2020.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf)
2. Ministerio de Sanidad. Patrones de mortalidad en España, 2017. Información y estadísticas sanitarias. 2020. Recuperado a partir de: [https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/mortalidad/docs/Patrones\\_Mortalidad\\_2017.pdf](https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/mortalidad/docs/Patrones_Mortalidad_2017.pdf)
3. Ducreux M, Cuhna A.S, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D. et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015;26(5).
4. Belda Iniesta C, De Castro Carpeño J, Casado Saenz E, González Barón M. Malnutrición y enfermedad neoplásica. En: Gómez Candez C, Sastre Gallego A, editores. Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico. Recuperado a partir de: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporteNutricional/pdf/cap\\_03.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporteNutricional/pdf/cap_03.pdf)
5. García Luna P.P, Parejo Campos J, Pereira Cunill J.L. Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico. *Nutr. Hosp*. 2006;21(3):10-16. Recuperado a partir de: <http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v21s3/art02.pdf>
6. De las Peñas R, Majem M, Perez Altozano J, Virizuela J.A, Cancer E, Diz P. Et al. SEOM clinical guidelines on nutrition in cancer patients (2018). *Clinical and Translational Oncology*. 2019;21:81-93. Recuperado a partir de: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12094-018-02009-3.pdf>
7. Molina Garrido M.J, Mora Rufete A, Carrato Mena A. Capítulo 14: Plan estratégico integral nutricional. Guía anorexia-caquexia (Servicio de Oncología Médica Hospital Universitario de Elche). Recuperado a partir de: <https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/anorexiaCaquexia/capitulo14.pdf>
8. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition*. 2016;1-38. Recuperado a

partir de: <http://www.espen.info/wp/wordpress/wp-content/uploads/2016/11/ESPEN-cancer-guidelines-2016-final-published.pdf>

9. Arends J., Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder P.C, Deutz N.E.P. et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clinical nutrition*. 2017;36:1187-1196. Recuperado a partir de:<https://www.espen.org/files/ESPEN-Guidelines/PIIS0261561417302285.pdf>

10. Nakagawa K, Sho M, Akahori T, Nakamura K, Nagai M, Nakamura K. Significance of the inflammation-based prognostic score in recurrent pancreatic cancer. *Pancreatology*. 2019;19:722-728.

11. Shimizu T, Taniguchi K, Asakuma M, Tomioka A, Inoue Y, Komeda K, et al. Lymphocyte-to-Monocyte Ratio and Prognostic Nutritional Index Predict Poor Prognosis in Patients on Chemotherapy for Unresectable pancreatic cancer. *Anticancer Research*. 2019; 39:2169-2176.

12. Colloca G.A, Venturino A, Guarneri D. Second-generation inflammation-related scores are more effective than systemic inflammation ratios in predicting prognosis of patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer receiving cytotoxic chemotherapy. *Medical Oncology*. 2018;35(158).

13. Xiao Y, Xie Z, Shao C, Chen W, Xie H, Qin G. Prognostic value of postdiagnostic inflammation-based scores in short-term overall survival of advanced pancreatic ductal adenocarcinoma patients. *Medicine*. 2017;96(50).

14. Piciocchi M, Stigliano S, Archibugi L, Zerboni G, Signoretti M, Baricca V, et al. The Neutrophil/Lymphocyte Ratio at Diagnosis Is Significantly Associated with Survival in Metastatic Pancreatic Cancer Patients. *Int. J. Mol. Sci*. 2017;18(730).

15. Wu M, Guo J, Guo L, Zuo Q. The C-reactive protein-albumin ratio predicts overall survival of patients with advanced pancreatic cancer. *Tumor Biol*. 2016;37:12525-12533.

16. Liu Z, Jin K, Guo M, Long J, Liu L, Liu C, et al. Prognostic Value of the CRP/Alb Ratio, a Novel Inflammation-Based Score in Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017;24:561-568.

17. Kurahara H, Maemura K, Mataka Y, Sakoda M, Iino S, Hiwatashi K, et al. Prognostication by inflammation-based score in patients with locally advanced pancreatic cancer treated with chemoradiotherapy. *Pancreatology*. 2015;15:688-693.
18. Hwang I, Kang J, Natalie H.N, Jeong J.H, Kim K, Chang H, et al. Prognostic factors in patients with metastatic or recurrent pancreatic cancer treated with first-line nab-paclitaxel plus gemcitabine: implication of inflammation-based scores. *Investigational New Drugs*. 2019;37:584-590.
19. Tingle S.J, Severs G.R, Goodfellow M, Moir J.A, White S.A. NARCA: A novel prognostic scoring system using neutrophil-albumin ratio and Ca19-9 to predict overall survival in palliative pancreatic cancer. *J of surg Oncol*. 2018;118:680-686.
20. Lee B.M, Chung S.Y, Chang J.S, Lee K.J, Seong J. The Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio Are Prognostic Factors in Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer Treated with Chemoradiotherapy. *Gut and Liver*. 2018;12(3):342-352.
21. Guo J, Wu M, Guo L, Zuo Q. Pretreatment blood neutrophillymphocyte ratio is associated with metastasis and predicts survival in patients with pancreatic cancer. *Bull Cancer*. 2018;105(2):146-154.
22. Fernández Montes A, González Villarroel P, Valladares Ayerbes M, De la Cámara Gómez J, Quintero Aldana G, Vázquez Tuñas L, et al. Prognostic and predictive markers of reponse to treatment in patients with locally advanced unresectable and metastatic pancreatic adenocarcinoma treated with gemcitabine/nab-paclitaxel: Results of a retrospective analysis. *J Can Res Ther*. 2017;13(2):240-245.
23. Chen Y, Yan H, Wang Y.R, Shi Y, Dai G.H. Significance of baseline and change in neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting pronostico: a retrospective analysis in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. *Sci Rep*. 2017;7:753.
24. Yu S.L, Xu L.T, Qi Q, Geng Y.W, Chen H, Meng Z.Q, et al. Serum lactate dehydrogenase predicts prognosis and correlates with systemic inflammatory response in patients with advanced pancreatic cancer after gemcitabine-based chemotherapy. *Sci Rep*. 2017;7:45194.

25. Park H.S, Lee H.S, Park J.S, Park J.S, Lee D.K, Lee S.J, et al. Prognostic Scoring Index for Patients with Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *Cancer Res Treat.* 2016;48(4):1253-1263.
26. Geng Y, Qi Q, Sun M, Chen H, Wang P, Chen Z. Prognostic nutritional index predicts survival and correlates with systemic inflammatory response in advanced pancreatic cancer. *EJSO.* 2015;42:1508-1514.
27. Kou T, Kanai M, Yamamoto M, Xue P, Mori Y, Kudo Y, et al. Prognostic model for survival based on readily available pretreatment factors in patients with advanced pancreatic cancer receiving palliative chemotherapy. *Int J Clin Oncol.* 2016;21:118-125.
28. Qi Q, Geng Y, Sun M, Chen H, Wang P, Chen Z. Hyperfibrinogen Is Associated With the Systemic Inflammatory Response and Predicts Poor Prognosis in Advanced Pancreatic Cancer. *Pancreas.* 2015;44(6):977-982.
29. Caccialanza R, Pedrazzoli P, Cereda E, Gavazzi C, Pinto C, Paccagnella A. et al. Nutritional support in cancer patients: a position paper from the Italian Society of Medical Oncology (AIOM) and the Italian Society of Artificial Nutrition and Metabolism (SINPE). *Journal of Cancer.* 2016;7:131-135.