

Trabajo Fin de Máster

Valor Pronóstico de los Parámetros de Nutrición y sistema Inmune en una Cohorte Retrospectiva de pacientes con Cáncer de Páncreas Metastásico tratados con Quimioterapia de Primera Línea con Nabpaclitaxel y Gemcitabina.

Prognostic Value of Nutrition and Immune System Parametres in a Retrospective cohort of patients with Metastatic Pancreatic Cancer undergoing first-line Chemotherapy with Nabpaclitaxel and Gemcitabine

Autor

María Belén López Roldán

Directores

Roberto Antonio Pazo Cid

Antonio Antón Torres

Facultad de Medicina. Año 2019

Tabla de contenido

1. Resumen.....	4
2. Introducción.....	7
2.1 Cáncer de páncreas. Incidencia y epidemiología.....	7
2.2 Etiopatogenia del cáncer de páncreas.....	7
2.3 Diagnóstico.....	8
2.4 Tratamiento de primera línea de cáncer de páncreas.....	9
2.5 Factores de riesgo.....	15
2.5.1 Factores de riesgo no modificables.....	15
2.5.2 Factores de riesgo modificables.....	16
2.6 Factores pronósticos.....	17
2.6.1 Malnutricion.....	17
2.6.2. Sistema inmune e inflamación.....	19
2.6.3 Otros factores pronosticos: biomarcadores, mutaciones, márgenes de resección.....	22
3. Justificación del trabajo.....	24
4. Objetivos del trabajo.....	25
5. Material y métodos.....	26
5.1 Diseño del estudio.....	26
5.2 Población a estudio.....	26
5.3 Desarrollo del estudio.....	27
5.4 Análisis estadístico.....	29
6. Resultados.....	30
a) Análisis descriptivo de la muestra.....	30
b) Análisis descriptivo de variables temporales:.....	33
c) Análisis descriptivo de los parámetros analíticos.....	35
d) Análisis descriptivo de los índices obtenidos a partir de parámetros analíticos de la muestra:.....	38
b) Análisis de supervivencia.....	42
7. Discusión.....	50
8. Conclusiones.....	53
9. Aspectos éticos.....	54
10. Bibliografía.....	54
11. Anexo I (dictamen favorable CEICA).....	64

Lista de abreviaturas

AG: combinación de quimioterapia de Abraxane y gemcitabina (Nab-paclitaxel y gemcitabina)

cfDNA: DNA circulante libre

CPRE: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

ctDNA: DNA circulante libre del tumor

DNA: Acido Desoxirribonucleico

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

ESPEN: Sociedad Europea de Nutrición y Metabolismo

FOLFIRINOX: 5-Fluorouracilo, Irinotecan, Oxaliplatino.

HbA1c: hemoglobina glicosilada

IMC: Indice de Masa Corporal

IPMN: Intrapapilar Mucinous Neoplasia (en español, neoplasia mucinosa intrapapilar ductal)

MCN: Mucinous cystic Neoplasia (en español, neoplasia mucinosa cística)

MRCP: Colangiopancreatografía por Resonancia Magnética

NLR: Neutrophil Lymphocyte Ratio. (en español: Ratio Neutrófilos Linfocitos)

OMS: Organización Mundial de la Salud

OS: Overall Survival (en español: Supervivencia Global)

PanIn: Intraepitelial Pancreatic Neoplasia (en español, neoplasia pancreática intreaepitelial)

PDAC: Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (en español, adenocarcinoma de páncreas)

PFS: Progression Free Survival (en español: Supervivencia Libre de Progresión)

PLR: Platelet Lymphocyte Ratio. (en español: Ratio Plaquetas Linfocitos)

PNI: Prognosis Nutritional Index. (en español: Indice Pronostico Nutricional)

RM: Resonancia Magnética

TAC: Tomografía Axial Computerizada

TILs: Tumor Infiltratin Lymphocytes (Linfocitos Infiltrantes del Tumor)

1. Resumen

Introducción:

El cáncer de páncreas es uno de los tumores más letales y de incidencia creciente en la actualidad. Habitualmente se diagnostica en estadíos localmente avanzados o metastásicos. Existen diversos factores pronósticos que podrían predecir la evolución del paciente en función de su estado nutricional e inmunológico en el momento del diagnóstico y, en consecuencia, permitirían a los especialistas tomar decisiones de manera individualizada en cuanto al tratamiento oncológico o al inicio de medidas de soporte nutricional previas al tratamiento teniendo en cuenta el estado del paciente. Algunos ejemplos son el PNI (siglas en inglés de Índice Pronóstico Nutricional que relaciona el estado nutricional y el estado inmunológico del paciente), el Ratio Neutrófilos-Linfocitos y el Ratio Plaquetas-Linfocitos (que analizan el estado inmunológico y la respuesta inflamatoria del paciente), y que son objeto del presente trabajo.

Material y métodos:

Se ha realizado un estudio retrospectivo unicéntrico en el Hospital Universitario Miguel Servet con pacientes afectos de cáncer de páncreas metastásico al diagnóstico tratados en primera línea con el doblete Nab-paclitaxel y Gemcitabina (AG). Se han determinado las diferencias en la Supervivencia Global y la Supervivencia Libre de Progresión en función de los niveles del Prognostic Nutritional Index y el Ratio Neutrófilos Linfocitos. Para ello se ha utilizado el método de Kaplan Meier (Log-Rank Test). Se ha establecido la correlación entre el Ratio Plaquetas Linfocitos y la Supervivencia Global y la Supervivencia Libre de Progresión respectivamente.

Resultados:

Se ha seleccionado una serie de 20 pacientes tratados entre enero de 2015 y junio de 2016, con una mediana de seguimiento mayor de 9 meses.

Al realizar el análisis de supervivencia dividiendo a los pacientes en función del PNI al diagnóstico no se observan diferencias estadísticamente significativas ni en Supervivencia Global ($p=0.061$) ni en la Supervivencia Libre de Progresión ($p = 0.964$).

Al dividir a los pacientes según un NLR alto o bajo, se observa que las diferencias en supervivencia global son estadísticamente significativas ($p = 0.024$), pero no al analizar la supervivencia libre de progresión ($p = 0.433$).

Se ha establecido la correlación entre PLR y la supervivencia global obteniendo una correlación negativa pero no estadísticamente significativa ($p = 0.08$). Lo mismo ha ocurrido con la correlación entre el PLR y la supervivencia libre de progresión ($p = 0.229$).

Conclusión:

De los marcadores pronósticos analizados en nuestro estudio, sólo el Ratio Neutrófilos Linfocitos ha constituido un marcador predictivo de buen pronóstico en cuanto a la Supervivencia Global.

La respuesta inflamatoria determinada por el NLR se asocia a la Supervivencia Global en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado que han sido tratados en primera línea con Nab-Paclitaxel y Gemcitabina. En nuestra cohorte el PNI no tiene implicaciones pronósticas. La principal limitación del estudio es el pequeño tamaño muestral y serían necesarios estudios en series con un mayor tamaño muestral.

Abstract

Introduction

Pancreatic cancer is one of the most aggressive tumors, and with higher incidence nowadays. It is usually diagnosed at locally advanced or metastatic stages. There are several prognostic factors that could predict the evolution of the disease according to the nutritional state of the patient and to their immune response at diagnosis. These factors could allow physicians to taking decisions regarding oncological treatment or nutritional support measures prior to treatment also taking into account each patient's performance status. Some of these prognosis factors are the Prognosis Nutritional Index (which is related to the nutritional status and immunological status of the patient), the Neutrophil-Lymphocyte Relationship and the Platelet-Lymphocyte Ratio (which analyze the immune status and the inflammatory response of the patient).

Material and methods

This is a retrospective single-center study conducted at Hospital Universitario Miguel Servet that includes patients with metastatic pancreatic cancer treated with the first line chemotherapy doublet of nab-paclitaxel and gemcitabine (AG). The differences in Overall Survival (OS) and Progression Free Survival (PFS) have been determined according to the levels of the Prognostic Nutritional Index and the Neutrophil Lymphocyte Ratio by using the Kaplan Meier method (Log-Rank Test). The correlation between the Platelet Lymphocyte Ratio and Global Survival and Free Survival of Progression has been established respectively.

Results:

A cohort of 20 patients treated between January 2015 and June 2016 has been selected, with a median follow-up greater than 9 months.

When performing the survival analysis, dividing patients according to the PNI at diagnosis, no statistically significant differences were observed either in Overall Survival ($p = 0.061$) or in Progression Free Survival ($p = 0.964$).

When dividing patients according to a high or low NLR, it is observed that the differences in Overall Survival are statistically significant ($p = 0.024$), but not for progression-free survival ($p = 0.433$).

The correlation between PLR and global survival has been established, obtaining a negative correlation but not statistically significant ($p = 0.08$). The same has occurred with the correlation between PLR and progression-free survival ($p = 0.229$).

Conclusion:

Of the prognostic markers analyzed in our study, the Neutrophil Lymphocyte Ratio has been a predictive marker of good prognosis in terms of Overall Survival. The main limitation of the study is the small sample size.

The inflammatory response determined by the NLR is associated with Overall Survival in patients with advanced pancreatic cancer treated in the first line with Nab-Paclitaxel and Gemcitabine. In our cohort, the PNI does not have prognostic implications. Studies in series with larger sample sizes would be necessary.

2. Introducción

2.1 Cáncer de páncreas. Incidencia y epidemiología.

Actualmente, el cáncer de páncreas constituye la cuarta causa global de muertes por cáncer tanto en hombres como en mujeres.

En hombres, los tumores más letales son, en este orden: cáncer de pulmón, colorrectal, próstata y páncreas; mientras que en mujeres el orden es: cáncer de mama, colorrectal y de pulmón¹.

La incidencia global del cáncer de páncreas en la población general es de aproximadamente un 8.1 por cada 100.000 personas al año y es significativamente más alta en hombres que en mujeres. Cabe destacar que la incidencia proporcional es significativamente más alta en Estados Unidos que en el resto del mundo.²

Con una expectativa de vida de aproximadamente un 5% a los 5 años del diagnóstico, el pronóstico de este tumor no ha mejorado a lo largo de los últimos 20 años y la mortalidad y la incidencia continúan siendo muy similares a lo que eran hace décadas.

Habitualmente el cáncer de páncreas aparece a una edad media de 71 años en hombres y 75 en mujeres. La mayoría de los pacientes con cáncer de páncreas son diagnosticados en estadíos avanzados o metastásicos.

El tratamiento definitivo es la cirugía radical con una supervivencia media de 5 años tras la resección del 20% aproximadamente, pero esta cirugía radical únicamente se logra en un 15-20% de casos.³

Definir la estrategia de tratamiento para cada paciente requiere de equipos multidisciplinares compuestos por oncólogos, cirujanos, especialistas del aparato digestivo, radiólogos y especialistas en cuidados de soporte y paliativos.

El estilo de vida ha demostrado ser determinante en cuanto al riesgo de desarrollar cáncer de páncreas. Se ha estimado que más de un cuarto de los tumores pancreáticos podrían haberse prevenido si toda la población fuera no fumadora y consumiera una cantidad de alcohol limitada.⁴

2.2 Etiopatogenia del cáncer de páncreas

El término "cáncer de páncreas" es una entidad que engloba varios tumores

pancreáticos. El 90% de estos tumores son adenocarcinomas ductales de páncreas (PDAC). En la aparición y progresión hacia el adenocarcinoma existen una serie de cambios producidos a partir de una mucosa normal hacia lesiones precursoras específicas que, en última instancia, se convierten en lesiones malignas con capacidad invasiva⁵. Los precursores mejor caracterizados son: la neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN), la neoplasia mucinosa papilar intraductal (IPMN) y la neoplasia mucinosa cística (MCN).

La lesión precursora más frecuente es la neoplasia pancreática intraepitelial (PanIN). Se trata de una lesión microscópica no invasiva que se desarrolla en los conductos pancreáticos. Se ha propuesto que esta lesión tiene un papel en el desarrollo de pancreatitis localizada y que el proceso de daño y regeneración del epitelio podría favorecer el desarrollo de la neoplasia⁶. Actualmente esta lesión precursora se clasifica en 2 subgrupos: bajo grado y alto grado. Un estudio reciente ha estimado que aproximadamente un 1.5% de hombres y un 1.3% de mujeres con lesión pancreática intraepitelial de alto grado podrían presentar progresión a lo largo de su vida. Se estima que el tiempo de progresión a adenocarcinoma es de 11-12 años aproximadamente⁷

La neoplasia mucinosa papilar intraductal (IPMN) es también un reconocido precursor del PDAC. Representa un conjunto de lesiones presentes en el conducto pancreático principal o en ramas laterales, presentando mayor potencial de malignización las del ducto principal (70% frente a un 25% de las ramas laterales)⁸.

La neoplasia mucinosa cística (MCN) es otra una lesión premaligna del páncreas y es significativamente más frecuente en mujeres⁹. Un estudio retrospectivo que incluía a 163 pacientes encontró signos de malignización en un 17.5% de las lesiones resecadas.¹⁰

2.3 Diagnóstico

La mayoría de los casos de cáncer de páncreas se diagnostican en estadios metastásicos o localmente avanzados. Esto se debe en parte a la inespecificidad de los síntomas de la enfermedad que conducen a un retraso en el diagnóstico y también a la proximidad del tumor a vasos sanguíneos principales que favorece la invasión por contigüidad¹¹. Estos factores implican que, al diagnóstico, el 80-85% de los tumores no sean resecables.¹²

Actualmente no existe indicación de cribado en la población general. En pacientes que cumplen criterios de cáncer de páncreas familiar, el Consorcio Internacional de Cáncer de Páncreas recomienda iniciar el cribado a los 50 años mediante la combinación de Ecoendoscopia y Colangiopancreatografía por Resonancia Magnética (MRCP)¹³. La Ecoendoscopia tiene mayor sensibilidad para identificar lesiones pancreáticas sólidas menores de 2 cm y permite realizar aspiración con aguja fina¹⁴.

Las técnicas recomendadas para el diagnóstico ante sospecha de tumor pancreático son la Tomografía Axial Computerizada (TAC) y la Resonancia Magnética (RM). La Sociedad Americana de Radiología Abdominal recomienda la realización de un TAC abdominal bifásico como prueba de primera elección¹⁵. La sensibilidad de la TAC oscila entre un 76% y un 96% y la de la RM varía entre un 83% y 93.5%¹⁶.

2.4 Tratamiento de primera línea de cáncer de páncreas

Una vez determinado el estadio del tumor, los tumores de páncreas se clasifican según criterios de resecabilidad (tumores resecables, tumores “borderline” y tumores irresecables). La decisión de tratamiento debe tomarse de acuerdo con estos hallazgos.

Además de los criterios histológicos y la extensión del tumor, se ha de tener en cuenta el estado general del paciente que, habitualmente se determina en función de la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Esta escala mide específicamente la calidad de vida y capacidad funcional del paciente oncológico. Tiene 5 niveles.

ECOG 0	Paciente asintomático, capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
ECOG 1	El paciente presenta síntomas, pero puede desarrollar actividades cotidianas. Permanece en cama durante las horas de descanso nocturno
ECOG 2	El paciente permanece encamado menos del 50% del tiempo. Necesita asistencia

	ocasional.
ECOG 3	Postrado en cama más del 50% del tiempo necesitando cuidados parciales para las actividades básicas de la vida diaria.
ECOG 4	Postrado en cama el 100% del tiempo. Necesita asistencia para todas las actividades de la vida diaria.

Atendiendo a estos criterios y a los criterios de resecabilidad que se resumirán a continuación se debe decidir la opción terapéutica más adecuada para cada paciente.

Criterios de resecabilidad:

Estos criterios tienen en cuenta el grado de contacto entre el tumor y los vasos sanguíneos.

En pacientes con tumores resecables se recomienda la cirugía de inicio.

Los pacientes con tumores "borderline" tienen altas probabilidades de presentar una cirugía con márgenes afectos (R1) por lo que no son buenos candidatos para la cirugía y sí para tratamiento neoadyuvante.

Resecabilidad	Arteria	Vena
Resecable	No existe contacto entre el tumor y la arteria (eje celíaco, arteria mesentérica superior o arteria hepática común)	No existe contacto con la vena mesentérica superior o vena porta o el contacto es $<180^\circ$ de la superficie venosa.
Resecabilidad borderline	Cabeza pancreática/proceso uncinado -Tumor sólido sin extensión hacia el eje celíaco o la bifurcación de la arteria hepática permitiendo resección total y reconstrucción -Contacto con arteria mesentérica superior $<180^\circ$. -En caso de existir alguna variante anatómica (por ejemplo arteria hepática derecha accesoria) se debe	Cabeza pancreática/proceso uncinado - Contacto del tumor sólido con la vena mesentérica superior $>180^\circ$, contacto de $<180^\circ$ con bordes irregulares o trombosis pero con circulación proximal y distal

	<p>tener en cuenta el contacto con el tumor y si afecta a la planificación quirúrgica</p> <p>Cuerpo/cola pancreática</p> <ul style="list-style-type: none"> - contacto con el eje celíaco <180° - contacto con el eje celíaco >180° sin contacto con la aorta ni la arteria gastroduodenal * 	<p>apropiada que permite resección total y reconstrucción</p> <ul style="list-style-type: none"> - Contacto del tumor con la vena cava inferior
Irreseccabilidad	<ul style="list-style-type: none"> - metástasis a distancia <p>Cabeza pancreática/proceso uncinado</p> <ul style="list-style-type: none"> -Contacto con arteria mesentérica superior >180° -Contacto con eje celíaco >180° -Contacto con tumor sólido con la primera rama yeyunal de la arteria mesentérica superior. <p>Cuerpo/cola pancreática</p> <ul style="list-style-type: none"> - Contacto con la arteria mesentérica superior y eje celíaco - Contacto con el eje celíaco y la aorta. 	<p>Cabeza pancreática/proceso uncinado</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ireconstructibilidad de la vena mesentérica superior/vena porta por contacto tumoral u oclusión (tumoral o trombótica) <p>Cuerpo/cola del páncreas</p> <p>Ireconstructibilidad de la vena mesentérica superior/vena porta debido a contacto con tumor u oclusión (tumoral o trombótica)</p>

*Algunos grupos consideran este subgrupo dentro de los tumores irreseccables.

a) Tratamiento de la enfermedad localizada:

La resección quirúrgica total es el único tratamiento potencialmente curativo del adenocarcinoma de páncreas. Sin embargo, al diagnóstico menos del 20% de los pacientes presentan enfermedad potencialmente resecable. El objetivo principal de la cirugía es lograr márgenes quirúrgicos libres (R0).

Tratamiento adyuvante:

Dadas las pocas probabilidades de supervivencia con la cirugía como único tratamiento, numerosos estudios han investigado el papel de la quimioterapia adyuvante.

El estudio CONKO-001 demostró mejoras significativas en la supervivencia libre de progresión y supervivencia total con el uso de Gemcitabina como tratamiento adyuvante frente a observación en adenocarcinoma de páncreas resecable¹⁷

El estudio ESPAC-3 no mostró diferencias significativas en cuanto a la supervivencia global entre 5-Fluorouracilo/leucovorin y gemcitabina adyuvante.¹⁸

Los datos de ESPAC-4 también apoyan el uso de gemcitabina en combinación con capecitabina frente a gemcitabina en monoterapia.¹⁹

En conclusión, los esquemas preferidos son:

- Combinación de gemcitabina + capecitabina (categoría 1)
- FOLFIRINOX modificado (en pacientes con ECOG 0-1, pues este esquema causa mayor toxicidad) (categoría 1)

También se ha estudiado el beneficio de la quimiorradioterapia en adyuvancia, no mostrando beneficio ni en pacientes R0 ni en pacientes con cirugía R1. (I,E)

a) Tratamiento de la enfermedad no resecable

En un 30-40% de pacientes, aunque el tumor se encuentre confinado a la región pancreática, la resección no es una opción debido a la invasión vascular. Este grupo de pacientes se clasifica en:

b.1) Lesiones borderlines

Actualmente, según las guías del National Comprehensive Cancer Network (NCCN)²⁰, tras el diagnóstico de un tumor pancreático borderline, se recomienda:

1. Considerar colocación de stent metálico mediante CPRE.
2. Inicio de quimioterapia neoadyuvante con FOLFIRINOX (5-Fluorouracilo, Irinotecan, Oxaliplatino) ó la combinación Gemcitabina- Paclitaxel seguidos o no de radioterapia y reestadiaje mediante tomografía computerizada o resonancia magnética. Tras el reestadiaje:

a) Si existe posibilidad de resección, se debe proceder. Hasta un 15% de pacientes presentan una respuesta que permite realizar una exéresis total del tumor.

b) Si no es posible la resección y no existe ictericia, se puede considerar una gastroyeyunostomía.

Si existe ictericia, se debe considerar un bypass de la vía biliar ó colocación de un stent metálico puesto que las lesiones de cabeza de páncreas, si no se resecan, en su crecimiento pueden obstruir el colédoco o las vías biliares.

b.2) Enfermedad localmente avanzada

Cuando no existen metástasis a distancia, pero el tumor sobrepasa los criterios de borderline, se habla de tumor localmente avanzado.

Si existe ictericia, se debe colocar un stent expandible preferiblemente mediante CPRE.

Si el paciente presenta buen estado general, se debe considerar incluir al paciente en ensayo clínico ó comenzar quimioterapia de inducción (preferiblemente durante 4-6 meses). Las combinaciones preferidas son FOLFIRINOX ó FOLFIRINOX modificado ó Gemcitabina + Nab-Paclitaxel.²¹

En pacientes con mutaciones BRCA1/2 ó PALB2 se prefiere FOLFIRINOX (ó FOLFIRINOX modificado) ó Gemcitabina + Cisplatino²²

Se puede considerar quimiorradioterapia de inicio en pacientes que no son candidatos para recibir esquemas de poliquimioterapia.

Si el paciente no presenta buen estado general, se debe considerar el empleo de Gemcitabina (categoría 1), Capecitabina ó Fluorouracilo (categoría 2B)

b) Tratamiento de la enfermedad metastásica.

Incluso antes de considerar el inicio de tratamiento con quimioterapia sistémica, los pacientes con enfermedad metastásica, necesitan intervenciones para asegurar un buen funcionamiento y ausencia de obstrucción de la vía biliar y/o duodenal, malnutrición y control del dolor.

En el supuesto de una obstrucción biliar secundaria a un tumor pancreático, la colocación endoscópica de un stent metálico es la recomendación inicial. La vía

endoscópica es más segura que la percutánea y es tan eficaz como la hepatoyeyunostomía ²³.

En el caso de la obstrucción duodenal también es de elección la vía endoscópica para el tratamiento mediante colocación de un stent si es posible.

El control del dolor es una prioridad en los pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico y se halla presente en casi todos los pacientes con enfermedad avanzada o metastásica.

En lo relativo al tratamiento oncológico sistémico, tres meta análisis distintos mostraron un incremento estadísticamente significativo en la supervivencia mediante la combinación de varios esquemas de quimioterapia versus Gemcitabina en monoterapia (I,C).²⁴

Si el paciente presenta buen estado general, se recomienda el régimen FOLFIRINOX (ó FOLFIRINOX modificado) ó Gemcitabina y Nab-paclitaxel (categoría 1)¹⁸. Para pacientes con mutación BRCA1/2 ó PALB2 se puede emplear FOLFIRINOX (ó FOLFIRINOX modificado) ó Gemcitabina más Cisplatino ¹⁹.

Si el paciente no presenta buen estado general, se puede emplear Gemcitabina ó capecitabina (Categoría 2B) ó 5FU (categoría 2B).

No obstante, a partir de los resultados del estudio FRAGANCE (fase II) que incluye pacientes con adenocarcinoma metastásico de páncreas y ECOG 2, se han introducido cambios en la práctica clínica habitual. Este estudio mostró beneficio al administrar el esquema de nab-paclitaxel gemcitabina en pacientes con estas características, presentando un perfil aceptable de tolerabilidad y eficacia.²⁵

En resumen:

- Para pacientes con ECOG 3-4 con morbilidad significativa y una esperanza de vida corta sólo se debe considerar tratamiento sintomático. No son candidatos a tratamiento con quimioterapia ni siquiera en monoterapia.
- En pacientes muy seleccionados con ECOG 2 debido a alta carga tumoral se puede considerar la combinación de gemcitabina y nab-paclitaxel (II,B)

- Para pacientes con ECOG 2 y/o niveles de bilirrubina sérica por encima de 1.5 el nivel superior de la normalidad se puede considerar gemcitabina en monoterapia (I,A)
- En pacientes con ECOG 0-1 con niveles de bilirrubina por debajo de 1.5 veces el límite superior de la normalidad se pueden considerar 2 combinaciones, bien régimen con FOLFIRINOX , bien combinación de nab-paclitaxel y gemcitabina. (I,A)

La eficacia del tratamiento debe evaluarse cada 2 meses mediante TAC (tomografía axial computerizada). En caso de progresión, se debe interrumpir la línea iniciada y considerar una segunda línea de manera individualizada.

2.5 Factores de riesgo

2.5.1 Factores de riesgo no modificables

Edad: el cáncer de páncreas aparece en enfermedades tardías. Es extremadamente raro que aparezca en personas menores de 30 años y el 90% de los diagnósticos se da en personas mayores de 55 años, y la mayoría en la séptima u octava década de la vida ^{26, 27}.

Sexo: La incidencia mundial de cáncer de páncreas es más alta en hombres que en mujeres. Esta disparidad parece ser más evidente en países desarrollados²⁸. Una revisión sistemática de 15 estudios concluyó que estas diferencias no se veían determinadas por factores reproductivos²⁹. Esta revisión apunta a diferentes exposiciones ambientales o factores genéticos como explicación alternativa a la predominancia en hombres.

Etnia: en estudios realizados en Estados Unidos, se ha encontrado un incremento de riesgo de cáncer de páncreas en afroamericanos (50-90%) en comparación con los caucásicos, mientras que las tasas de incidencia más bajas se han encontrado en asiáticos y habitantes de las islas del Pacífico³⁰. La alta incidencia en afroamericanos se supone ligada a una mayor exposición a alcohol, tabaco, alto índice de masa corporal y una incidencia más alta de diabetes³¹, pero también se han postulado hipótesis relacionadas con factores genéticos^{32, 33}.

Grupo sanguíneo: El grupo de Wolpin et al. descubrió que los pacientes del grupo AB0 presentaban un riesgo más elevado de desarrollar cáncer de páncreas. Los resultados del "Pancreatic Cancer Cohor Consortium" que combinaron datos de 12 cohortes prospectivas coincidían con estos hallazgos. Los mecanismos propuestos incluyen

alteraciones en la especificidad de la glicosiltransferasa y la variabilidad respuesta inflamatoria del paciente en función del grupo sanguíneo ³⁴.

Microbiota intestinal: se han realizado múltiples estudios que intentan determinar el papel de la microbiota intestinal en el cáncer de páncreas. Una revisión sistemática de Memba et al³⁵ demostró que niveles más bajos de *Neisseria elongada* y *Streptococcus mitis* y niveles más altos de *Porphyromonas gingivalis* y *Granucicatella adiacens* se asocian con un riesgo más elevado de padecer cáncer de páncreas. Sin embargo, son necesarios más estudios para llegar a alguna conclusión.

Historia familiar y susceptibilidad genética: se consideran formas familiares de cáncer de páncreas si dos o más parientes de primer grado han sido diagnosticado previamente. Los pacientes con cáncer de páncreas familiar tienen 9 veces más riesgo de desarrollar cáncer que la población normal ³⁶. Un meta análisis demostró que los pacientes con historia familiar de un solo familiar de primer grado diagnosticado de cáncer de páncreas presentan un 80% más de riesgo que el resto de la población³⁷. Esto apunta a una fuerte susceptibilidad genética.

En las formas familiares el riesgo se incrementa exponencialmente a medida que aumenta el número de parientes de primer grado afectados. Las mutaciones PALB y BRCA 2 son las más frecuentemente implicadas³⁸.

Diabetes mellitus: La diabetes es un factor de riesgo bien establecido para el páncreas cáncer. Stevens et al ³⁹ realizaron un meta análisis que demostró que el riesgo de cáncer de páncreas era el doble que en pacientes con diabetes tipo 1 en comparación con pacientes que no la padecían. Cabe señalar que, aunque la diabetes es un factor de riesgo, el cáncer de páncreas también puede manifestarse como un debut diabético, lo cual, ha convertido a la Hemoglobina Glicosilada (HbA1c) en un potencial biomarcador para la detección temprana en el cáncer de páncreas.

2.5.2 Factores de riesgo modificables

Los 3 factores de riesgo modificables más conocidos son: el tabaco, el alcohol y la obesidad.

Tabaco: el tabaco es considerado el factor de riesgo modificable más importante en cáncer de páncreas con múltiples estudios individuales y combinados que demuestran una asociación fuertemente positiva. El estudio Panc4 combina datos de 12 estudios de casos y controles de los cuales hubo 6507 casos de cáncer y 12890 controles. Los resultados demostraron una tasa significativamente mayor de riesgo de cáncer de páncreas en todos los fumadores⁴⁰.

Alcohol: múltiples estudios han investigado el impacto del consumo de alcohol en el desarrollo de cáncer de páncreas, pero los resultados no han sido del todo concluyentes. Un meta análisis reciente encontró que un consumo de alcohol moderado o bajo no se asociaba a un incremento de riesgo de cáncer de páncreas. Sin embargo, aquellos que consumían altas cantidades de alcohol (> 30 gramos al día) presentaban un riesgo incrementado del 15%. El consumo excesivo de alcohol es también la causa principal de pancreatitis crónica, que es un conocido factor de riesgo para desarrollo de cáncer de páncreas, por lo que el alcohol, de manera indirecta, constituye un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de páncreas.⁴¹

Obesidad: Es biológicamente plausible que la grasa corporal esté directamente relacionada con el desarrollo de cáncer de páncreas pues existe una conexión establecida entre un incremento del índice de masa corporal (IMC) y el exceso de grasa corporal con la resistencia a la insulina y la diabetes. Además, el exceso de grasa corporal afecta directamente a los niveles de hormonas circulantes como la insulina, los factores de crecimiento insulin-like y los estrógenos, creando un ambiente que favorece la carcinogénesis e inhibe la apoptosis. El exceso de grasa corporal estimula la respuesta inflamatoria, que a su vez contribuye al desarrollo y progresión de varios tipos de tumores.⁴²

2.6 Factores pronósticos

2.6.1 Malnutrición

La OMS define la malnutrición como la carencia, exceso o desequilibrio en la ingesta de energía en y/o nutrientes de una persona. Este término abarca dos grupos: uno es la “desnutrición” que comprende el retraso del crecimiento (estatura

inferior a la que corresponde a la edad), la emaciación (peso inferior al que corresponde a la estatura), la insuficiencia ponderal (peso inferior al que corresponde a la edad) y las carencias o insuficiencias de micronutrientes (falta de vitaminas y minerales importantes). El segundo grupo abarca el sobrepeso, la obesidad y las enfermedades no transmisibles relacionadas con el régimen alimentario (cardiopatías, accidentes cerebrovasculares, diabetes y tumores).⁴³

En el caso de los pacientes con cáncer, la malnutrición está causada por un aporte insuficiente de nutrientes y/o un catabolismo excesivo.

La malnutrición afecta a un 20-70% de pacientes con cáncer y constituye un factor de riesgo independiente de mortalidad y morbilidad⁴⁴. La pérdida de peso es uno de los principales factores de mal pronóstico en pacientes con cáncer. A este respecto las guías de la Sociedad Europea de Nutrición y Metabolismo (ESPEN) recomiendan realizar un cribado nutricional a todo paciente al diagnóstico y en situaciones de riesgo se recomiendan medidas de soporte nutricional en función de la puntuación obtenida al cribado teniendo en cuenta las necesidades del paciente y la condición clínica⁴⁵.

Hasta el 80% de los pacientes que presentan cáncer de páncreas presentan una pérdida de peso significativa al diagnóstico⁴⁶. Un plan nutricional individualizado podría mejorar el estado nutricional del paciente y los resultados del tratamiento⁴⁷.

Los pacientes con cáncer de páncreas habitualmente padecen anorexia, sensación de saciedad, náuseas, vómitos y diarrea, que causan pérdida involuntaria de peso, depleción del tejido graso y muscular y malnutrición⁴⁸. En combinación, estos síntomas se denominan "síndrome de anorexia-caquexia" y puede condicionar la tolerancia al tratamiento citostático y constituye una causa importante de muerte. Esta condición se presenta en alrededor del 50% de enfermos con tumor extendido y hasta el 80% en fase terminal, siendo más frecuente en tumores gastrointestinales y de pulmón.

Existen varios índices nutricionales validados actualmente que pueden emplearse para realizar un cribado de malnutrición en el momento del diagnóstico.

Un índice nutricional ideal debe dar una información precisa relacionada con el verdadero status nutricional del paciente, debe ser sencillo de calcular y no requerir pruebas extraordinarias ni determinaciones complejas.

Los índices nutricionales más empleados en la práctica clínica son:

- Nutritional Risk Index: Incluye los niveles séricos de albúmina, el peso actual y el peso ideal del paciente (que puede ser calculado mediante ecuaciones antropométricas establecidas). Este índice se emplea habitualmente para pacientes que van a ser sometidos a intervenciones quirúrgicas.⁴⁹
- Mini Nutritional Assessment: El objetivo de esta herramienta es detectar la presencia de malnutrición establecida o el riesgo de desarrollarla en pacientes ancianos. Incluye aspectos físicos y mentales que afectan frecuentemente al estado nutricional del paciente.⁵⁰
- Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA): Tiene en cuenta el peso (actual y comparado con el peso hace un mes y 6 meses), los síntomas (falta de apetito, estreñimiento, vómitos...), la cantidad de ingesta en el momento actual en comparación con el último mes y la capacidad funcional (limitaciones de nueva aparición)⁵¹
- Malnutrition Universal Screening Tool (MUST-toolkit): Este índice permite realizar un cribado teniendo en cuenta el IMC del paciente, la pérdida involuntaria de peso en los últimos 3-6 meses y además puntúa el efecto de enfermedades agudas y la posibilidad de que no exista aporte nutricional durante más de 5 días.⁵²
- Nutritional Risk Screening-2002 (NRS-2002): empleada para pacientes hospitalizados, contiene los parámetros del MUST-toolkit y además gradúa la gravedad de la enfermedad como reflejo de incremento de las necesidades nutricionales.⁵³

Todos ellos han sido establecidos como predictores de mortalidad en pacientes con malnutrición^{54,55}. Estos índices tienen en cuenta muchos valores como la albúmina sérica, grado de pérdida de peso e índice de masa corporal (IMC) y requieren completar habitualmente largos cuestionarios además de la obtención de medidas antropométricas y, en ocasiones, la realización de determinaciones analíticas adicionales a las llevadas a cabo en la práctica clínica habitual (dependiendo del centro), pudiendo constituir una inversión importante de recursos sanitarios, tanto económicos como temporales.

2.6.2. Sistema inmune e inflamación.

Como se ha explicado, el pronóstico del cáncer no viene determinado únicamente por las características biológicas del tumor como la histología, agresividad o la capacidad de metastatizar, sino que depende también en gran medida del estado nutricional e inmunológico del paciente^{56, 57}.

La identificación de nuevos factores pronósticos podría permitir una mejor estratificación del riesgo que permitiera tomar decisiones sobre el tratamiento adyuvante en pacientes con enfermedad resecable o sobre la administración de tratamientos más agresivos en pacientes con enfermedad metastásica. Por ello, la validación de herramientas pronósticas es uno de los objetos de investigación actuales.

Aparte de los mecanismos de interacción del estroma inflamatorio del tumor y las células tumorales, las células de inflamación y las moléculas circulantes cada vez atraen más la atención como biomarcadores pronósticos. La inflamación tiene un importante papel en la carcinogénesis. Se ha demostrado que la respuesta inflamatoria, especialmente en el microambiente del tumor, contribuye a la progresión del tumor^{58, 59}. Los linfocitos infiltrantes del tumor (TILs) influyen en la progresión tumoral mediante la secreción de citocinas como la interleucina-4.⁶⁰

Los cambios en la respuesta inflamatoria del organismo son fácilmente medibles mediante parámetros cuantificables en sangre periférica como la velocidad de sedimentación globular, la proteína C reactiva o los niveles de células de la serie blanca⁶¹ y se han llevado a cabo numerosos estudios con el objetivo de validar índices pronósticos basados en la respuesta inflamatoria del organismo. Así, el grupo alemán de Stotz et al⁶², llevaron a cabo un estudio con el objetivo de validar el NLR como un factor independiente de pronóstico para cáncer de páncreas (resecable y no resecable). Este estudio demostró que un $NLR \geq 5$ al diagnóstico constituye un factor independiente de mal pronóstico para pacientes con cáncer de páncreas tanto resecable como no resecable. Este punto de corte se basó en estudios previos⁶³. Otro estudio que incluía a 94 pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico detectó que el único factor pronóstico para una mayor supervivencia global fue el NLR. Se analizaron las implicaciones pronósticas de la carcinomatosis peritoneal, la linfopenia y el NLR, constituyendo este último el único índice con significado pronóstico asociado con larga supervivencia en pacientes con cáncer de páncreas concluyendo que este índice debía ser utilizado como factor de estratificación en sucesivos ensayos clínicos⁶⁴.

El NLR es un indicador pronóstico especialmente atractivo por lo asequible de su cálculo. Por eso mismo, puede constituir un buen indicador pronóstico de manera individualizada.

$$\text{Cálculo NLR} = \text{n}^\circ \text{ neutrófilos (} 10^3 / \text{mm}^3 \text{)} / \text{N}^\circ \text{ Linfocitos (} 10^3 / \text{mm}^3 \text{)}$$

El Prognostic Nutritional Index (PNI) es un índice de especial interés. Fue inicialmente concebido como un marcador predictivo nutricional para pacientes con cáncer gastrointestinal resecable y se calculaba en el preoperatorio. Actualmente es empleado como screening de malnutrición para pacientes hospitalizados que no necesariamente padezcan tumores gastrointestinales.

Es un índice calculado a partir de la concentración sérica de albúmina y el conteo total de linfocitos y relaciona el estado nutricional e inmunológico. Estudios recientes han demostrado que el PNI puede ser utilizado como un factor pronóstico en varios tumores incluyendo carcinoma gástrico, cáncer de pulmón y cáncer colorrectal. Se ha realizado un metaanálisis estableciendo la relación entre el PNI y el pronóstico en pacientes con cáncer de páncreas⁶⁵ revelando que los pacientes con un PNI bajo presentaron una supervivencia significativamente peor que aquellos con un PNI alto. El punto de corte que divide a los pacientes según un PNI alto o bajo se establece en 49.5 según algunos grupos de investigación.⁶⁶

El valor del PNI para un paciente en un momento determinado se calcula a partir de la siguiente fórmula:

$$\text{PNI} = 10 \times \text{albúmina sérica (g/dL)} + (0.005 \times \text{recuento total de linfocitos/mm}^3)$$

La hipoalbuminemia es un marcador empleado habitualmente como un indicador del estado nutricional y caquexia, por lo que puede ser un predictor de un pronóstico desfavorable en cáncer de páncreas⁶⁷. Además, la albúmina es un reactante de fase aguda negativo, es decir, sus concentraciones séricas disminuyen cuando el organismo se encuentra en estado inflamatorio generalizado⁶⁸.

Por otro lado, los linfocitos son un componente importante de la inmunidad celular en varios tumores y juega un papel fundamental en la inmunovigilancia. La linfocitopenia representa un estado de inmunosupresión en pacientes con cáncer y contribuye a un pronóstico más pobre. Las células pancreáticas pueden reducir el número total de linfocitos circulantes en sangre periférica por liberación de inhibidores inmunológicos y

este efecto se puede ver magnificado por un pobre estado nutricional en pacientes con cáncer de páncreas⁶⁹.

Otras ratios calculadas a partir de parámetros hematológicos como la ratio plaquetas-linfocitos (PLR) y el índice neutrófilos plaquetas (NPS) han sido investigados como marcadores proinflamatorios y factores pronósticos en varios tipos de tumores⁷⁰

El significado de la interacción entre el estroma tumoral y las plaquetas no está del todo descrito. Existen una serie de interleukinas (IL-1,IL3 e IL-6)⁷¹, que estimulan la producción de megacariocitos. Por ello, la asociación entre una trombocitosis relativa y un peor pronóstico en cuanto a supervivencia global podría explicarse sobre la base de que un recuento alto de plaquetas constituye un marcador indirecto de inflamación sistémica producida por el tumor. La agregación plaquetaria y su degranulación acompañada de la consecuente liberación de mediadores proangiogénicos derivados de las plaquetas en el microambiente del tumor podría constituir también un importante determinante del crecimiento del tumor.⁷² Además algunos estudios apuntan que los agentes antiplaquetarios podrían tener un efecto inhibitorio en el potencial invasivo de las células tumorales del páncreas (in vitro) mediante la inhibición de secreción de metaloproteinasa-9. Algunos estudios han demostrado una tendencia hacia una pobre diferenciación de los tumores relacionada con un PLR más elevado.⁷³

2.6.3 Otros factores pronosticos: biomarcadores, mutaciones, márgenes de resección

Biomarcadores:

La detección de biomarcadores ayuda en cierta medida a predecir la supervivencia, optimizar el tratamiento y monitorizar a los pacientes de alto riesgo.

Algunos marcadores tumorales como el antígeno carbohidrato 19.9 (CA 19.9) y el antígeno carbohidrato 242 (CA 242) son empleados para estimar el pronóstico del cáncer de páncreas. Sin embargo, algunos tumores pancreáticos avanzados pueden cursar sin elevación de dichos marcadores y existen falsos positivos en otras enfermedades gastrointestinales y hepatobiliares por lo que no se ha alcanzado un consenso en el papel pronóstico de los marcadores tumorales.⁷⁴

Recientemente, el DNA circulante libre (cfDNA) se ha postulado como un biomarcador pronóstico para varios tumores sólidos (colorrectal, pulmón, mama...). El cfDNA es liberado de las células apoptóticas y sus niveles permanecen constantes en pacientes sanos. Sin embargo, debido a la alta tasa de recambio celular en los tumores, la liberación de cfDNA es más elevada y las alteraciones genéticas del DNA circulante

tienden a ser positivas en pacientes con cáncer. Cuando este ADN es liberado de células tumorales, al cfDNA se le denomina DNA circulante del tumor (ctDNA)⁷⁵

Varios estudios han revelado que la concentración de DNA mutado y la hipermetilación y presencia de ctDNA circulante constituyen factores pronósticos de respuesta^{76,77}

Mutaciones:

Hay varias mutaciones ligadas al cáncer como KRAS, BRCA2, EGFR, KDR, ERB2... de todas ellas, el KRAS es la más ampliamente estudiada. Aunque existe un alto grado de similitud entre las 3 isoformas de la mutación RAS, la mutación KRAS ha sido detectada con una frecuencia muy alta respecto a las otras 2 isoformas en pacientes con cáncer de páncreas⁷⁸. La mutación KRAS puede inducir la proliferación del tumor, angiogénesis y favorecer la invasión regional o la aparición de metástasis. Varios estudios han demostrado que la mutación KRAS se relaciona con el pronóstico (supervivencia global) en cáncer.⁷⁹, aunque otros muchos han obtenido resultados contradictorios^{80,81,82}. Por ello, el valor real de la mutación KRAS como marcador pronóstico está aún en entredicho.

Márgenes de resección:

Un metaanálisis publicado por Butturini en 2008 que incluía varios ensayos randomizados para estimar el impacto del margen de resección no encontró diferencias entre pacientes con resección R0 (márgenes libres de enfermedad) y R1 (márgenes quirúrgicos afectados, cirugía subóptima) tras recibir tratamiento quimioterápico adyuvante.⁸³ En otro metaanálisis llevado posteriormente a cabo por Demir et al, tampoco se encontraron diferencias en la supervivencia en función del margen de resección. Destacan, sin embargo, las importantes limitaciones de dicho estudio dada la heterogeneidad de los estudios incluidos y las dificultades y variabilidad interhospitalaria de los anatomopatólogos⁸⁴. Otro aspecto importante es el tipo de cirugía practicada, puesto que algunos estudios sólo incluían pacientes sometidos a duodenopancreatectomía cefálica mientras que otros mezclaban pancreatectomías totales y pancreatectomías distales. Únicamente en el subgrupo sometido a pancreatectomías distales el margen de resección R0 mostró una mayor supervivencia frente a pacientes con resección R1 y sus resultados coincidieron con los hallazgos del estudio de Demir et al. Una hipótesis es que la pancreatectomía distal es más efectiva porque las células tumorales del cuerpo pancreático pueden

producir metástasis ocultas más frecuentemente y de manera más temprana debido a la proximidad al plexo nervioso peripancreático que favorecería la invasión neural.⁸⁵

3. Justificación del trabajo

A lo largo de las últimas décadas, se ha investigado acerca de factores pronósticos que puedan determinar o predecir la evolución del cáncer. El estado nutricional y la respuesta inflamatoria se han postulado como predictores de la evolución del cáncer independientemente del tipo histológico del tumor o de la extensión al diagnóstico.

Existen pocos estudios en la actualidad al respecto en el subgrupo de pacientes incluidos en nuestro estudio, es decir, pacientes afectos de adenocarcinoma de páncreas metastásico al diagnóstico. Este trabajo pretende, de manera retrospectiva, establecer la relación entre algunos de los índices pronósticos validados recientemente (PNI, NLR y PLR) y la Supervivencia Global y Libre de Progresión en el tipo de pacientes especificado. Por tratarse de un grupo de pacientes especialmente frágil, conviene evaluar de manera precoz el estado inmunológico y nutricional para tomar, si fuera necesario, medidas que pudieran influir de manera positiva en el pronóstico de la enfermedad. Además, es de gran interés para la práctica clínica habitual el disponer al diagnóstico de índices o herramientas que ayuden a predecir una respuesta favorable, pues esto ayudaría en la toma de decisiones de tratamiento o soporte nutricional si fuera necesario.

4. Objetivos del trabajo

Objetivo primario:

- Evaluar el significado pronóstico del Índice Pronóstico Nutricional y del Ratio Neutrófilos Linfocitos (NLR) en relación con la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en la muestra de pacientes seleccionada.

Objetivos secundarios:

- Realizar un análisis descriptivo de la muestra (datos demográficos, datos antropométricos y parámetros analíticos relevantes al diagnóstico)
- Evaluar el significado pronóstico del Ratio Plaquetas Neutrófilos (PLR) en relación con la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en la muestra de pacientes seleccionada.
- Evaluar a partir de los resultados obtenidos, la coincidencia pronóstica entre PNI, NLR, PLR.

5. Material y métodos

5.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, unicéntrico, realizado en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Los pacientes se han seleccionado a partir de los datos disponibles en los registros de consultas de Oncología Médica. Se han incluido pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de páncreas metastásico candidatos a recibir tratamiento activo con quimioterapia (esquema nab-paclitaxel y gemcitabina) fallecidos en el momento de inicio de recogida de datos para el estudio.

No se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes incluidos por tratarse de un estudio retrospectivo.

5.2 Población a estudio

Se han seleccionado pacientes diagnosticados entre junio de 2014 y julio de 2016 de adenocarcinoma de páncreas metastásico.

Criterios de inclusión:

Los pacientes debían cumplir todos los siguientes criterios de inclusión:

- Diagnóstico histológico de adenocarcinoma de páncreas
- Tumor en estadio metastásico en el momento del primer diagnóstico
- No haber recibido tratamiento quimioterápico/radioterápico previamente para esta enfermedad
- ECOG entre 0 y 2 al diagnóstico susceptible de recibir tratamiento de quimioterapia (expectativa de vida de al menos tres meses al diagnóstico)
- Haber recibido tratamiento de primera línea con la combinación de Nab-paclitaxel gemcitabina
- Enfermedad medible según criterios RECIST
- Paciente mayor de 18 años con capacidad para comprender y decidir sobre su enfermedad

Criterios de exclusión:

Los pacientes no debían cumplir ninguno de los siguientes criterios de exclusión:

- Pacientes que fueran a realizar seguimiento y/o tratamiento en un centro distinto al Hospital Miguel Servet
- Enfermedad localizada o localmente avanzada
- Diagnóstico histológico distinto de adenocarcinoma
- ECOG 2 o superior debido a comorbilidades graves y no debido a la carga tumoral
- Contraindicación por cualquier motivo para recibir la combinación de nab-paclitaxel con gemcitabina
- Enfermedad evaluable pero no medible según criterios RECIST

5.3 Desarrollo del estudio.

A partir de la población seleccionada, se analizaron de manera retrospectiva las variables que se detallan a continuación:

a) Variables demográficas y clínicas (análisis descriptivo)

- Edad al diagnóstico
- Sexo
- Talla y peso al diagnóstico, que permiten calcular el Índice de Masa Corporal (IMC)
$$\text{IMC} = \text{Peso (kg)} / \text{altura}^2 \text{ (m)}$$
- Peso al diagnóstico
- ECOG al diagnóstico

b) Variables analíticas (análisis descriptivo)

- Albúmina al diagnóstico (medida en g/dL)
- Linfocitos al diagnóstico (recuento/ μL)
- Neutrófilos al diagnóstico (recuento/ μL)

- Plaquetas al diagnóstico (recuento/ μL)

Todos los valores se obtuvieron a partir de los datos disponibles en la historia clínica del paciente y forman parte de los parámetros medidos de manera rutinaria en cada primera visita.

c) Variables temporales (análisis descriptivo)

- Supervivencia global (OS, siglas en inglés de “Overall Survival”), definida como los días transcurridos entre la fecha de diagnóstico a partir de confirmación del diagnóstico y el fallecimiento del paciente por cualquier causa.
- Supervivencia libre de progresión (PFS, siglas en inglés de “Progression Free Survival”), definida como los días transcurridos entre el diagnóstico y la fecha de progresión radiológica de la enfermedad según criterios RECIST.

d) Índices calculados a partir de variables analíticas

- Prognosis Nutritional Index:

$$\text{PNI} = 10 \times \text{albúmina sérica (g/dL)} + (0.005 \times \text{recuento total de linfocitos/mm}^3)$$

- Cálculo Ratio Neutrófilos/Linfocitos (NLR)

$$\text{NLR} = (\text{n}^\circ \text{ neutrófilos/mm}^3) / (\text{N}^\circ \text{ Linfocitos / mm}^3)$$

- Cálculo Ratio Plaquetas/Linfocitos (PLR)

$$\text{PLR} = (\text{N}^\circ \text{ plaquetas/mm}^3) / (\text{N}^\circ \text{ de Linfocitos/mm}^3)$$

e) Mediante el método de Kaplan-Meier se analizará la relación entre la OS y la PFS en distintos grupos de pacientes

- Pacientes según un PNI alto o bajo (basándonos en estudios previos, pacientes con un PNI por encima del punto de corte de 49.5⁶⁵ presentan un mejor pronóstico en cuanto a Supervivencia Global y Libre de Progresión)

- Pacientes según un NLR alto o bajo (basándonos en estudios previos, los pacientes con un NLR superior a 5⁶³ en el momento del diagnóstico, presentan un peor pronóstico en cuanto a Supervivencia Global y Supervivencia Libre de Progresión)
- f) Se ha establecido la correlación entre el PLR y la Supervivencia Global y Libre de Progresión (un PLR mayor se relaciona con un peor pronóstico de Supervivencia global y Libre de Progresión, pero no se ha establecido un punto de corte que permita subdividir a los pacientes en función de un PLR alto o bajo).

5.4 Análisis estadístico

El análisis descriptivo se ha llevado a cabo a través del programa estadístico IBM SPSS Statistics 25, utilizando variables de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (rango intercuartílico) para variables cuantitativas. Para las variables cualitativas se han empleado porcentajes.

El mismo programa se ha empleado para realizar el análisis de supervivencia (OS y PFS) en relación con los índices analizados (PNI, NLR, PLR). Se ha empleado el método de Kaplan Meier para analizar las diferencias en la OS y PFS en función de los niveles de PNI al diagnóstico (alto o bajo, punto de corte establecido 49.5 según estudios previos) y NLR (alto o bajo, punto de corte establecido 5 según estudios previos).

Se ha establecido la correlación entre el valor del PLR al diagnóstico y la Supervivencia Global y la Supervivencia Libre de Progresión (P de Pearson) dado que no existe un punto de corte claro que permita subdividir a los pacientes según un PLR alto o bajo,

6. Resultados

Se han encontrado 20 pacientes que cumplieran los criterios de inclusión. De todos ellos se ha podido realizar un seguimiento adecuado. Todos ellos han mantenido la misma línea de tratamiento hasta progresión o fallecimiento.

a) Análisis descriptivo de la muestra

- Variable edad

Edad mínima	49
Edad máxima	75
Media	65.38
Mediana	68.0
Rango intercuartílico	14.75

Tabla 1 – Edad

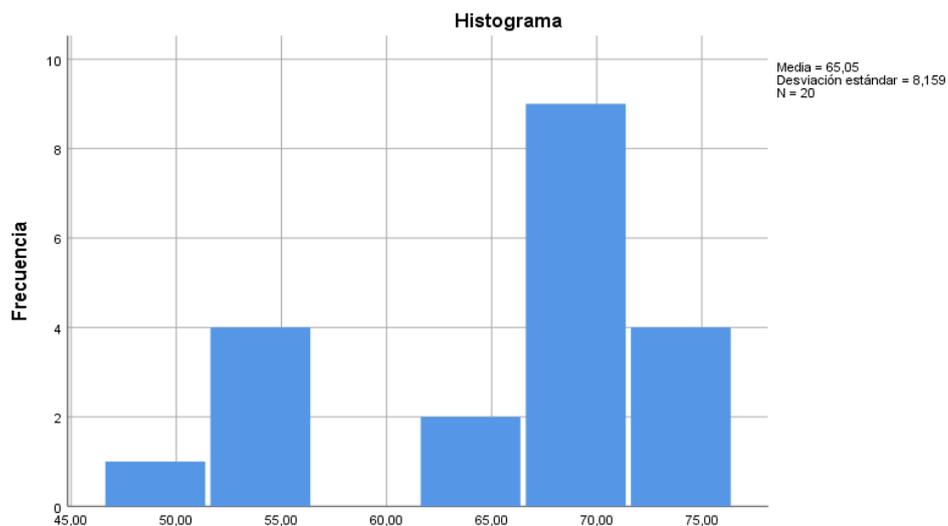


Gráfico 1- edad

La media de edad es de 65 años y la mediana de 68. El rango intercuartílico es de 14.75 años.

- Distribución de la muestra según sexo

	Frecuencia	Porcentaje
Varón	11	55
Mujer	9	45

Tabla 2- sexo

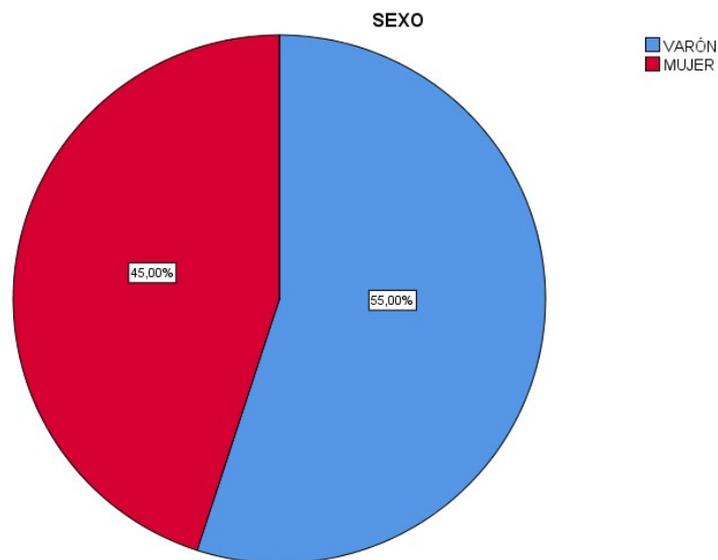


Figura 2 – sexo

- ECOG basal (al diagnóstico)

	Frecuencia	Porcentaje
ECOG 0	4	20
ECOG 2	16	80

Tabla 3- ECOG al diagnóstico

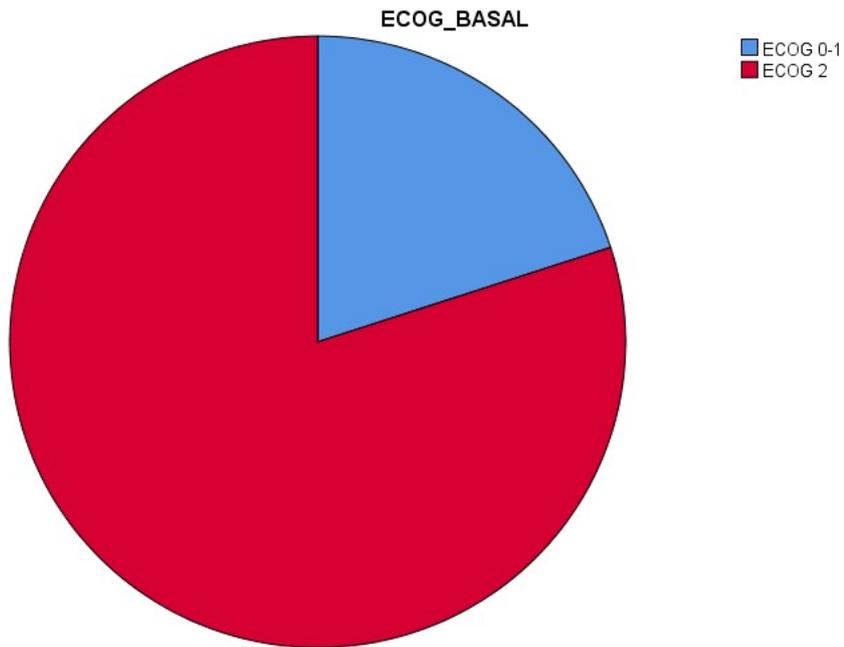


Gráfico 3- ECOG al diagnóstico

- Índice de masa corporal de los pacientes al diagnóstico

Media	23.62
Mediana	22.81
Rango intercuartílico	5.38
Máximo	30
Mínimo	16

Tabla 4- Índice de Masa Corporal

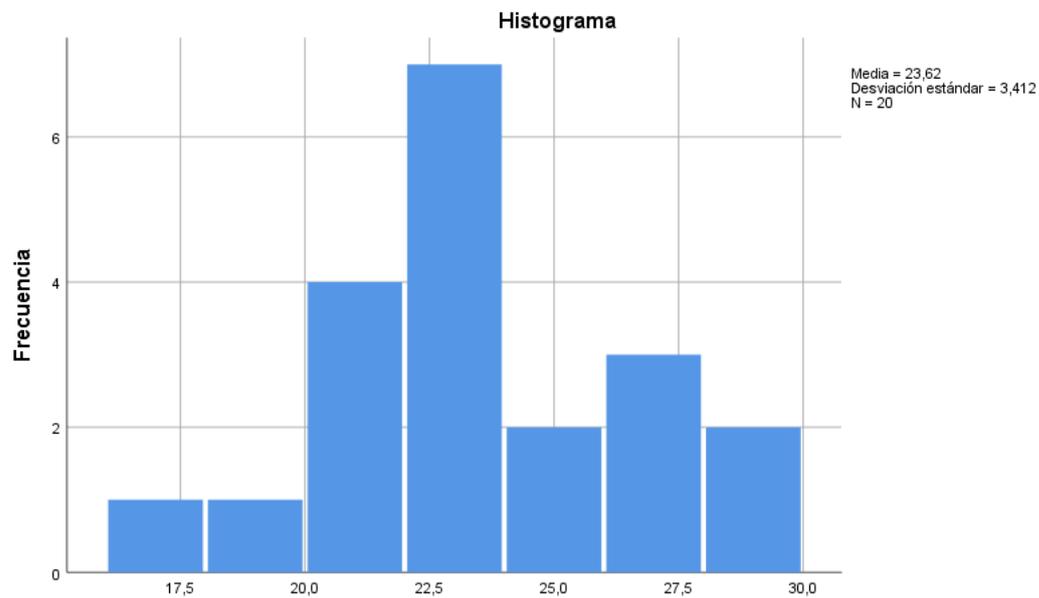


Gráfico 4- índice de masa corporal

La media del IMC al diagnóstico es de 23.62 y la mediana de 22.81. El rango intercuartílico es de 5.38

b) Análisis descriptivo de variables temporales:

- Supervivencia Global (Overall Survival)

Media	489,2000
Mediana	431,0000
Mínimo	129,00
Máximo	1096,00
Rango intercuartílico	358.75

Tabla 5- Supervivencia Global

La media de la supervivencia Global (medida en días) desde el momento del diagnóstico es de 489 días (IC 95% 352,74 - 625,65). La mediana es de 431. El rango intercuartílico es de 358.75 días.

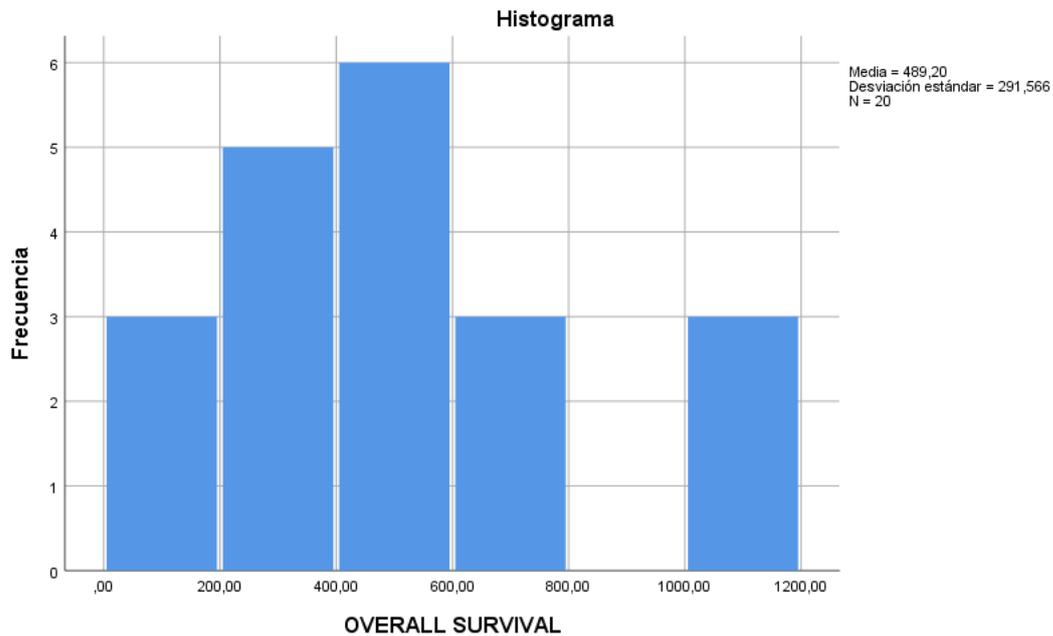


Gráfico 5 – Supervivencia Global.

- Supervivencia Libre de Progresión (Progression Free Survival)

Media	297,8000
Mediana	287,5000
Rango	506,00
Mínimo	78,00
Máximo	584,00
Rango intercuartílico	208.25

Tabla 6 – Supervivencia libre de progresión.

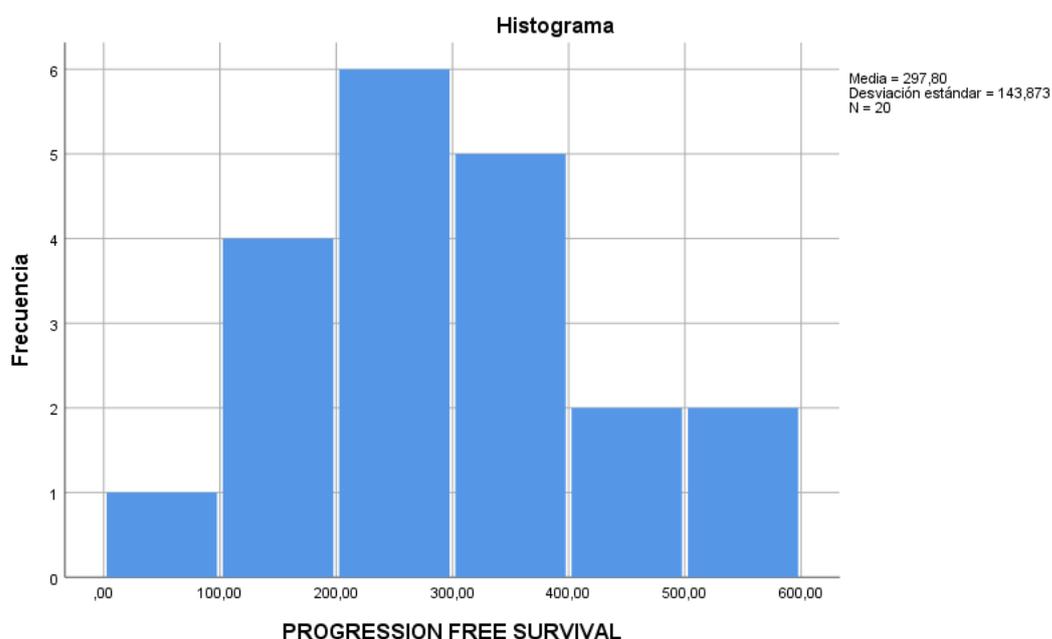


Gráfico 6 – Supervivencia Libre de Progresión (Progression Free Survival)

La media de la supervivencia libre de progresión (medida en días) desde el momento del diagnóstico es de 297 días (IC del 95% 230,46-365,13). La mediana es de 287. El rango intercuartílico es de 208.25 días.

c) Análisis descriptivo de los parámetros analíticos

- NEUTRÓFILOS

Media	5220
Mediana	5350

Mínimo	2300
Máximo	11300
Rango intercuartílico	2525

Tabla 7- Neutrófilos al diagnóstico

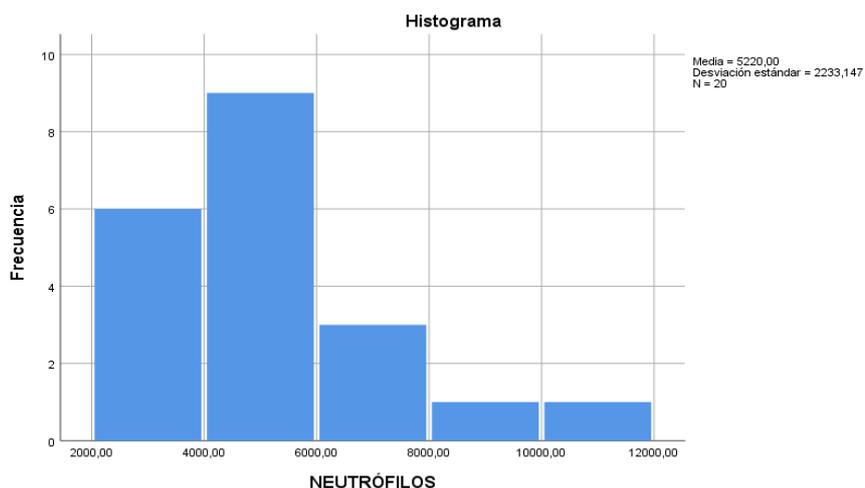


Gráfico 7-Neutrófilos al diagnóstico.

La media de neutrófilos al diagnóstico fue de 5220, la mediana de 5350 y el rango intercuartílico de 2525.

- Linfocitos

Media	1650
Mediana	1550
Mínimo	700
Máximo	2900
Rango intercuartílico	1125

Tabla 8- Linfocitos al diagnóstico

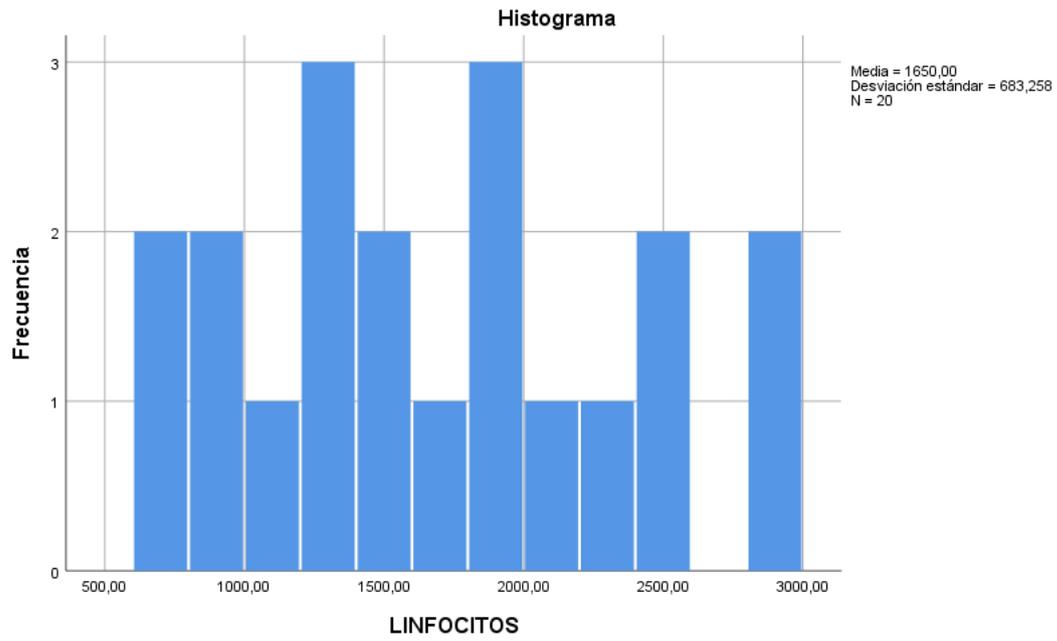


Grafico 8- Linfocitos al diagnóstico

La media de linfocitos al diagnóstico fue de 1650, la mediana de 1550 y el rango intercuartílico de 1125

- Plaquetas al diagnóstico

Media	219500
Mediana	213000
Mínimo	104000
Máximo	378000
Rango intercuartílico	117000

Tabla 9- Plaquetas al diagnóstico

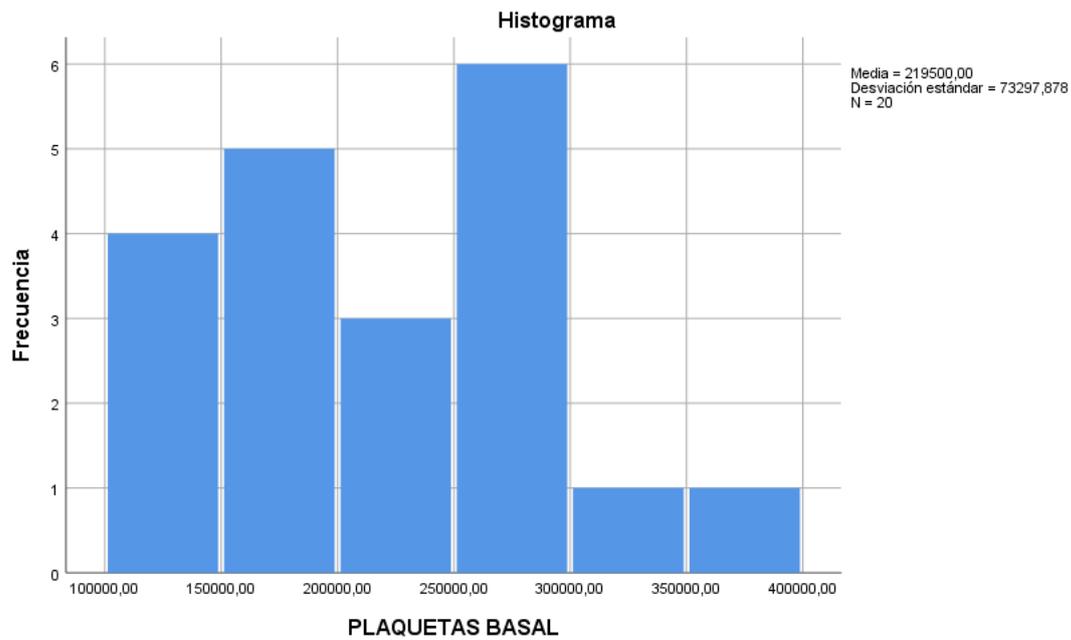


Grafico 9- Plaquetas al diagnóstico

d) Análisis descriptivo de los índices obtenidos a partir de parámetros analíticos de la muestra:

- Índice Pronóstico Nutricional (PNI)

VALOR DE PNI	
Media	48,1500
Mediana	48,2500
Mínimo	39,50
Máximo	60,50
Rango Intercuartílico	6.8

Tabla 10 -Valor de PNI

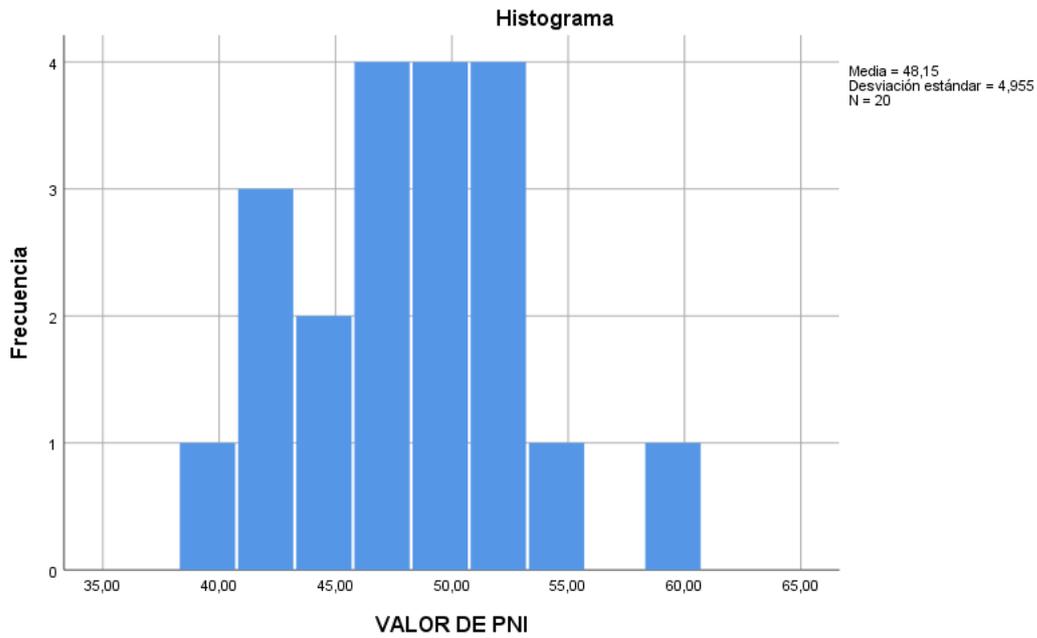


Gráfico 10- Valor de PNI

La media del valor de PNI al diagnóstico es de 48.15 y la mediana de 48.25. El rango intercuartílico es de 6.8.

	Frecuencia	Porcentaje
Bajo	11	55,0
Alto	9	45,0

Tabla 11- Frecuencias y porcentajes según PNI alto o bajo.

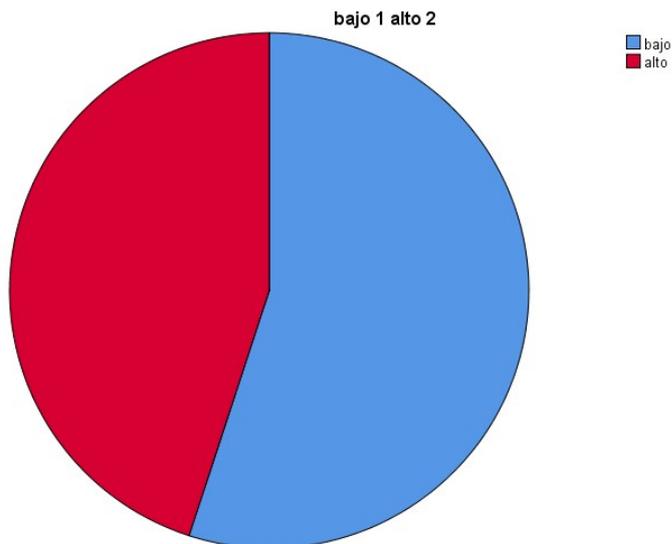


Gráfico 11- Frecuencias y porcentajes según PNI alto o bajo.

- Ratio Neutrofilos Linfocitos (NLR)

NEUTROPHIL/LYPHOCYTE RATIO (NLR)	
Media	3,9057
Mediana	2,8333
Mínimo	1,44
Máximo	10,27
Rango Intercuartílico	3,79

Tabla 12- Ratio Neutrófilos Linfocitos

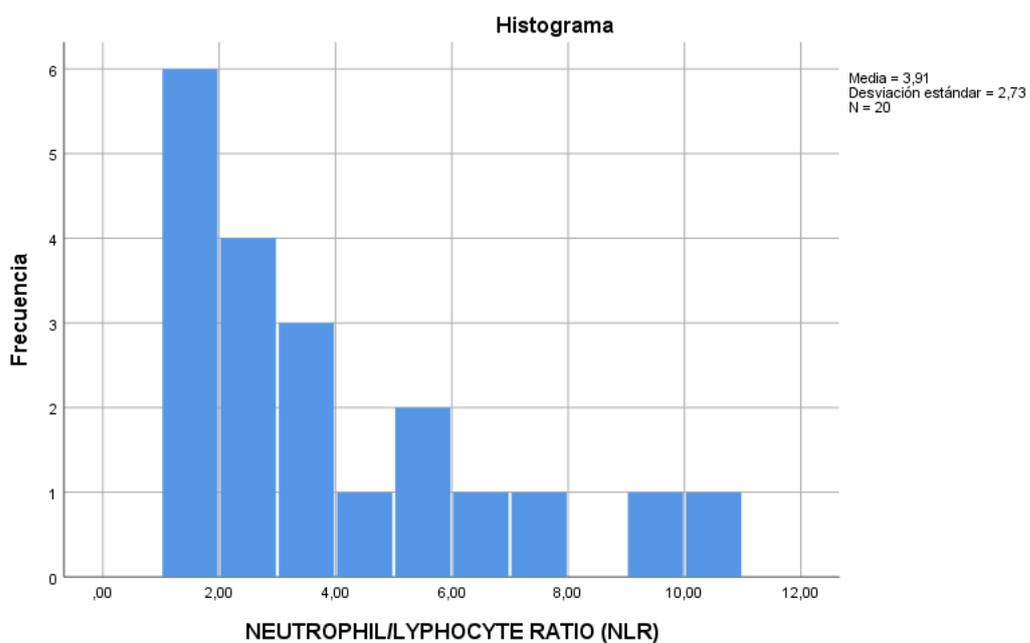


Gráfico 12- Ratio Neutrófilos Linfocitos

La media del NLR al diagnóstico es de 3.9, la mediana de 2.8. El rango intercuartílico es de 3.79

	Frecuencia	Porcentaje
<i>Bajo</i>	14	70
<i>Alto</i>	6	30

Tabla 13- Frecuencia y Porcentaje de Pacientes según NLR alto o bajo al diagnóstico

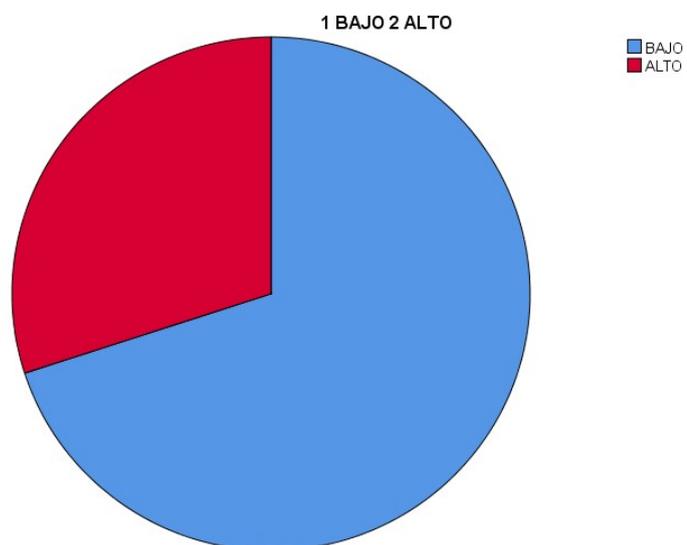


Gráfico 13- División de pacientes según NLR alto o bajo

- Ratio Plaquetas Linfocitos (PLR)

Media	148,7460
Mediana	141,1850
Mínimo	54,47
Máximo	270,00
Rango intercuartílico	101.56

Tabla 14- Ratio Plaquetas Linfocitos

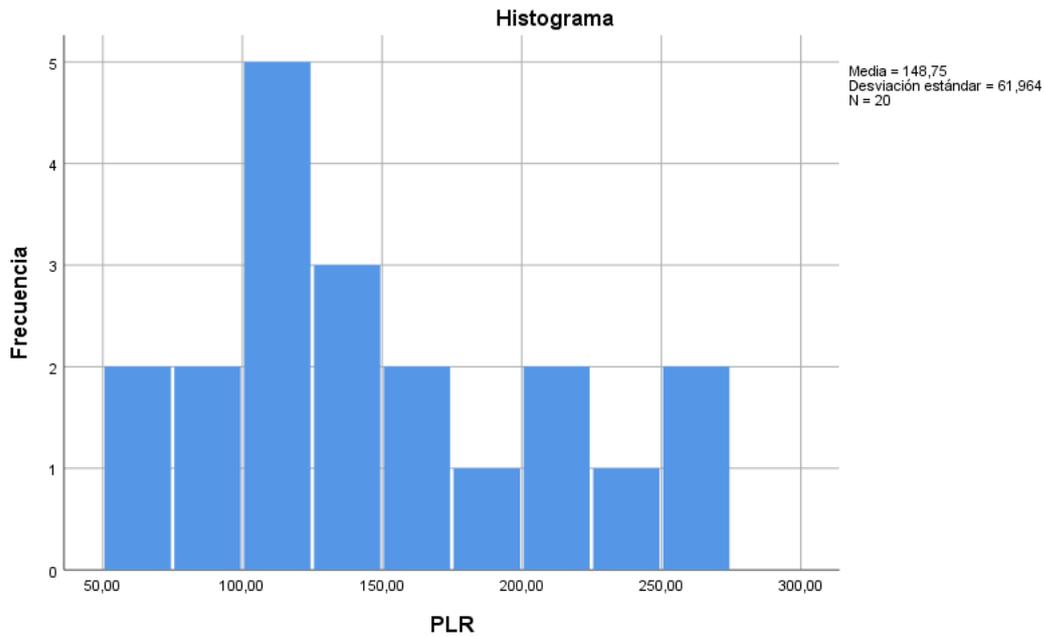


Gráfico 14 -Ratio Plaquetas Linfocitos

La media del PLR al diagnóstico es de 148.7 y la mediana de 141.18. El rango intercuartílico es de 101.56

b) Análisis de supervivencia.

a) Supervivencia Global en función de PNI alto o bajo al diagnóstico

Se han considerado pacientes con un PNI alto aquellos que presenten al diagnóstico una cifra igual o superior a 49,5. Según estudios previos, un PNI alto al diagnóstico se relaciona con una mayor Supervivencia Global y una mayor Supervivencia libre de Progresión.

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,503	1	,061

Tabla 15- Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia global para los distintos niveles de PNI, bajo o alto.

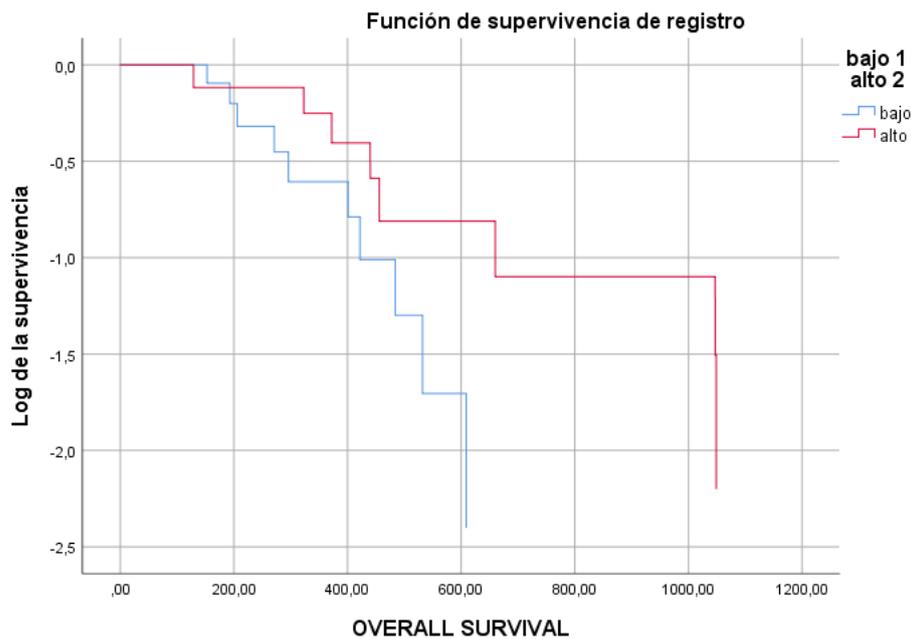


Gráfico 15- Curvas de supervivencia global comparativas en función de PNI alto o bajo al diagnóstico

Tras el análisis realizado, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la Supervivencia Global (0.061) en función del PNI alto o bajo.

La supervivencia Global media para los pacientes con un PNI bajo fue de 382,9 días (IC del 95% 267,63-498,18) y la media de la Supervivencia Global de los pacientes con un PNI alto fue de 619,11 días (IC del 95% 341,34-896,87)

b) Supervivencia Libre de Progresión en función de PNI alto o bajo al diagnóstico.

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,002	1	,964

Tabla 16- Prueba de igualdad de distribuciones de Supervivencia Libre de Progresión para los distintos niveles de PNI bajo 1 alto 2.

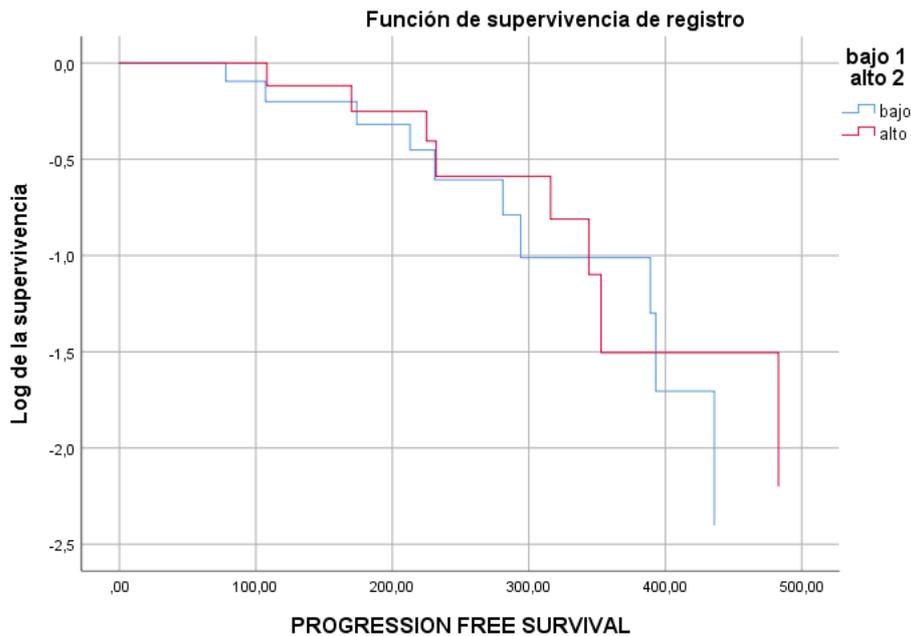


Gráfico 16- Curvas de Supervivencia Libre de Progresión en función de niveles de PNI alto o bajo al diagnóstico.

Tras el análisis de supervivencia, no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p=0.964$) en la diferencia en la Supervivencia Libre de Progresión en función de un PNI alto o bajo.

La media de la Supervivencia Libre de Progresión para pacientes con un PNI bajo fue 289 días (IC del 95% 187,30-390,87). La media de la Supervivencia Libre de Progresión para pacientes con un PNI alto fue de 308,44 días (IC del 95% 199,09-417,78).

c) Supervivencia Global en función de NLR alto y bajo al diagnóstico.

Se han considerado pacientes con un NLR alto aquellos que al diagnóstico presentasen un valor igual o superior a 5. Un NLR alto se relaciona con un peor pronóstico en lo relativo a la Supervivencia Global y la Supervivencia Libre de Progresión.

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5,107	1	,024

Tabla 17- Prueba de igualdad de distribuciones de Supervivencia Global para los distintos niveles de NLR, alto o bajo.

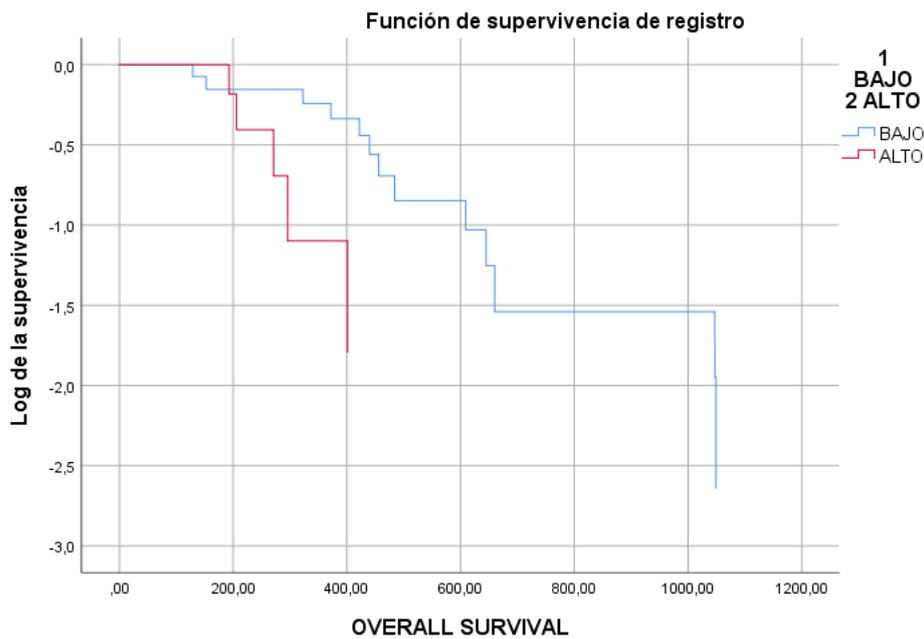


Gráfico 17- Curvas de Supervivencia Global en función de los niveles de NLR al diagnóstico, alto o bajo.

Tras el análisis, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p=0.024$) en cuanto a la Supervivencia Global en función de los niveles de NLR al

diagnóstico presentando aquellos pacientes con un NLR alto menor supervivencia global.

La media de la supervivencia global de los pacientes con un NLR alto fue de 316,5 días (IC del 95% 180,85-452,14) y la de aquellos con un NLR bajo fue de 563,21 días (IC del 95% 382,32-744,10)

d) Supervivencia Libre de Progresión en función de los niveles de NLR al diagnóstico, alto o bajo.

	Chi-cuadrado	GI	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,615	1	,433

Tabla 18- Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia Libre de Progresión para los distintos niveles de NLR, alto o bajo.

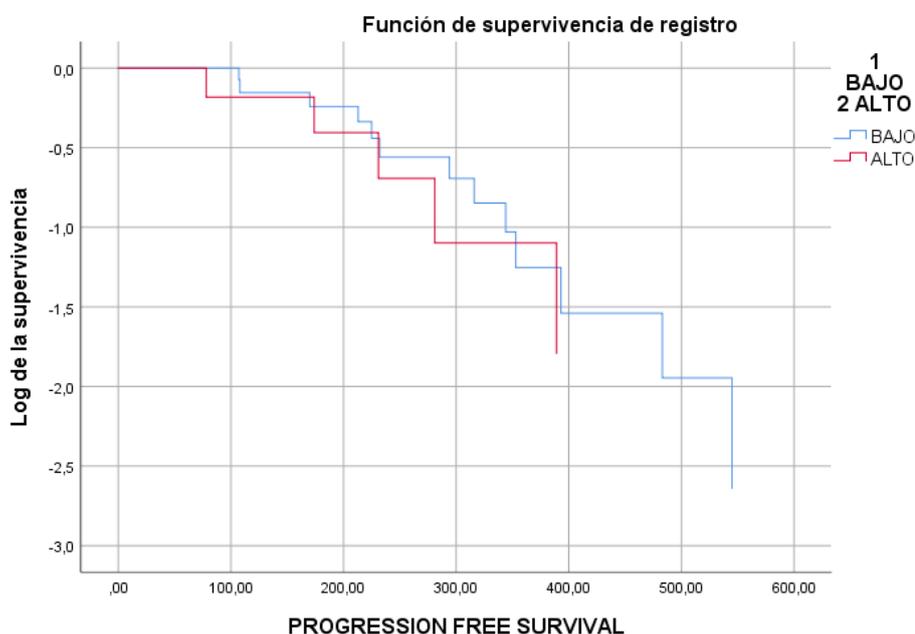


Gráfico 18- Curvas de Supervivencia Libre de Progresión en en función de los niveles de NLR, alto o bajo.

Tras el análisis no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia libre de progresión al dividir a los pacientes según un NLR alto o bajo al diagnóstico.

La media de la Supervivencia Libre de Progresión en pacientes con NLR alto fue 264,83 días (IC del 95% 124,6-405,06) y para aquellos con NLR bajo fue de 311,92 días (IC del 95% 224,99-398,86)

e) Correlación entre PLR y Supervivencia Global

Se ha establecido la correlación entre los niveles del Ratio Plaquetas Linfocitos (PLR) en el momento del diagnóstico y el tiempo de Supervivencia Global y Libre de Progresión. No existe un punto de corte claro según la literatura actual que permita dividir a los pacientes según un PLR alto o bajo, pero niveles de PLR altos al diagnóstico se correlacionan con la presencia de tumores menos diferenciados y con una menor Supervivencia Global y menor Supervivencia Libre de Progresión.

Correlación de Pearson	1	-,400
Sig. (bilateral)		,081
N	20	20

Coefficiente de correlación de Pearson -0.4 (valor p= 0.08)

Tabla 19- Correlación entre PLR y supervivencia global.

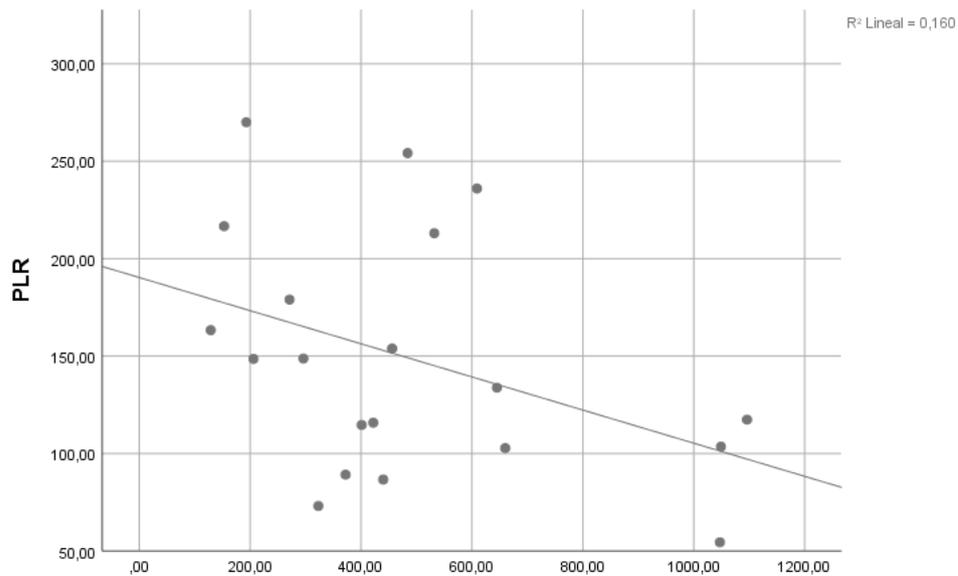


Gráfico 19- Dispersión con ajuste de línea de PLR y Supervivencia Global

Se ha obtenido una correlación negativa (Coef. Correlación de Pearson -0.4) pero no estadísticamente significativa entre el PLR y la Supervivencia Global (p valor =0.08)

f) Correlación entre PLR y Supervivencia Libre de Progresión.

Correlación de Pearson	1	-,282
Sig. (bilateral)		,229
N	20	20

Coeficiente de correlación de Pearson de -0.28 (p valor 0.229)

Tabla 20- correlación entre PLR y supervivencia libre de progresión

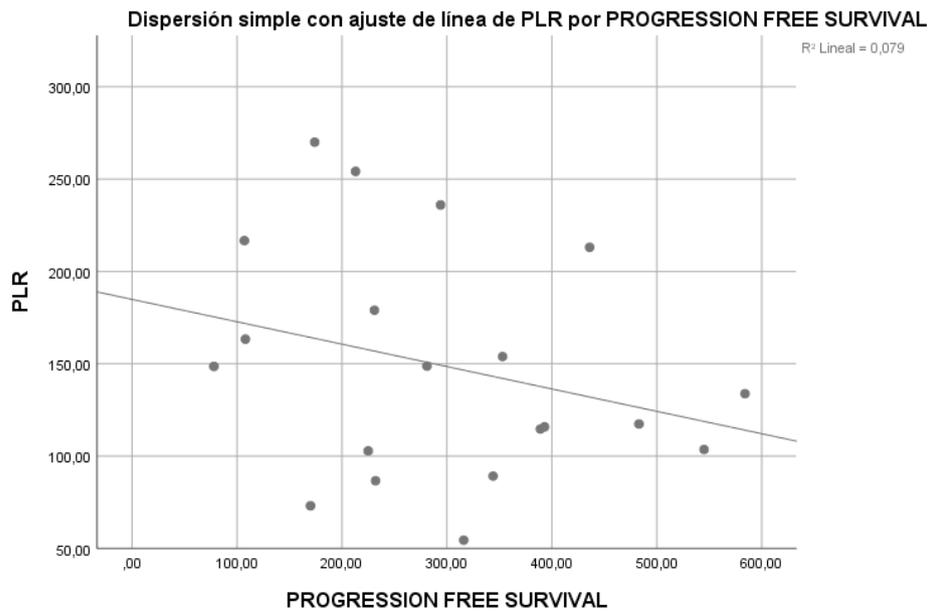


Gráfico 20- Dispersión con ajuste de línea de PLR y Supervivencia Libre de Progresión.

Se ha obtenido una correlación negativa (Coef. Correlación de Pearson -0.282) pero no estadísticamente significativa entre el PLR y la Supervivencia Libre de Progresión (p valor =0.229)

7. Discusión

Al realizar el análisis de supervivencia dividiendo a los pacientes en función del PNI al diagnóstico no se observan diferencias estadísticamente significativas en la Supervivencia Global ($p=0.061$) y lo mismo ocurre al hacer el análisis para la Supervivencia Libre de Progresión ($p=0.964$)

Cuando se analizan las diferencias en la Supervivencia Global comparando entre aquellos pacientes que presentaban un NLR alto al diagnóstico y los que no, se observa que la diferencia en la supervivencia es estadísticamente significativa ($p = 0.024$), pero no fue estadísticamente significativa la diferencia en la Supervivencia Libre de Progresión ($p = 0.433$).

Como podemos observar a partir del análisis de las variables demográficas, nuestra cohorte está formada por un número similar de hombres y mujeres cuyas edades se encuentran mayoritariamente entre la quinta y la séptima década de la vida y cuya capacidad funcional en su mayoría (80%) se encuentra limitada (ECOG 2). El IMC de los pacientes se sitúa en la gran mayoría de los pacientes en el rango del normopeso al diagnóstico. Sólo un paciente presentó un índice bajo (IMC de 16) y tres pacientes presentaron sobrepeso grado 2, considerado pre-obesidad. Únicamente un paciente presentaba un IMC de 30 (obesidad grado 1).

Al analizar las variables temporales consideradas de interés para este estudio, observamos que la media y la mediana de la supervivencia global son similares y se sitúan en torno a un año y medio. En cuanto a la supervivencia libre de progresión la media y la mediana también se aproximan, hallándose en torno a 9 meses.

Estos buenos resultados en la Supervivencia Libre de Progresión (media de 9,5 meses) y de Supervivencia Global (media de 14,3 meses) superan los resultados publicados en el estudio MPACT⁸⁶ y los datos del estudio FRAGNCE²⁵ en pacientes con ECOG 2 (referencia) y se aproximan a los resultados de los pacientes que recibieron Nab-Paclitaxel y Gemcitabina cuando ha servido de brazo control en diversos estudios fase II aleatorizados como el estudio YOSEMITE⁸⁷ con población con excelente estado general.

En nuestra serie, un 50% de los pacientes recibieron tratamiento de segunda línea (que en la mayoría de los casos fue NAL-Irinotecan con Fluoruracilo y ácido Folínico), lo que podría haber contribuido a mejorar la OS de estos pacientes. Al tratarse de una serie corta (20 pacientes) y con una Supervivencia Global y Libre de progresión

prolongadas, puede resultar difícil encontrar diferencias estadísticamente significativas. En el caso del PNI su valor mediano en nuestro estudio (48,25) se aproxima al valor límite (49,5) ⁶⁵ que establecen estudios previos para diferenciar entre bajo/alto PNI. El 45 % de los pacientes de esta serie presentaron un valor de PNI por encima del punto de corte

Además, en nuestro trabajo sólo 6 pacientes (30%) presentaban un NLR ≥ 5 , que es el punto de corte que en el gran estudio fase III MPACT se demostró diferenciador en cuanto a pronóstico de supervivencia.

Se han observado también algunos resultados que pueden ser de interés para la práctica clínica diaria pues, como se ha explicado, habitualmente los niveles de albúmina se utilizan como indicadores del estado nutricional de los pacientes. En nuestra muestra, la media de los valores de albúmina es de 3.99 g/dL y la mediana de 4.0 g/dL. Se considera hipoalbuminemia un valor por debajo de 3.5 g/dL. En nuestro estudio, únicamente un paciente presentó hipoalbuminemia por lo que, según este criterio, un 95% de pacientes presentaría un adecuado estado nutricional al diagnóstico.

Si los criterios nutricionales quedaran regidos únicamente por índices antropométricos (en este caso se ha analizado el IMC), la mayoría de los pacientes se encontrarían en el rango del normopeso (70%), mientras que sólo un paciente presentaría un estado nutricional deficiente (5%) encontrándose el resto en rango de obesidad moderada o severa. Sin embargo, casi la mitad de los pacientes presentaban una puntuación del PNI más baja del punto de corte establecido según estudios previos. Es difícil conocer si un PNI bajo es una causa o una consecuencia del proceso tumoral, puesto que un índice bajo se asocia con cifras bajas de albúmina, pero la hipoalbuminemia puede aparecer como consecuencia de un fallo hepático (no es el caso de esta serie) o ser secundaria a una ingesta insuficiente. En esta cohorte ninguno de los pacientes presentaba comorbilidades graves pudiendo atribuir el ECOG 2 de la mayoría de estos pacientes a la actividad tumoral que se revirtió con la administración del tratamiento con Nab Paclitaxel y Gemcitabina.

Estas premisas resaltan la necesidad de encontrar nuevos índices que determinen con exactitud el grado de desnutrición que, en conjunto con otros factores pronósticos y estableciendo un modelo multivariable, permitan tomar medidas si es necesario para mejorar el estado nutricional en el momento del diagnóstico, de manera que el papel las medidas antropométricas y analíticas quedaría relegado a un segundo plano

constituyendo una información adicional pero sin poder definir claramente el verdadero estado nutricional del paciente.

En cuanto al PLR, no se ha establecido de manera clara un punto de corte por encima del cual se pueda establecer un peor pronóstico, pero sí se ha observado que pacientes con un PLR elevado, presentan una tendencia mayor a desarrollar tumores menos diferenciados con un comportamiento más agresivo y con menor tasa de respuesta a los esquemas de tratamiento estándar. La mayoría de nuestros pacientes presentan un PLR menor de 150. La mediana se sitúa en 141.18. Se ha establecido la correlación entre PLR y la supervivencia global obteniendo una correlación negativa pero no estadísticamente significativa ($p = 0.08$). Lo mismo ha ocurrido con la correlación entre el PLR y la supervivencia libre de progresión ($p = 0.229$).

Hemos de resaltar, sin embargo, que el tamaño muestral ($N = 20$) es pequeño y este hecho constituye la mayor limitación de nuestro estudio. La decisión de establecer unos criterios de inclusión restrictivos para el tipo de tumor, el estadio de la enfermedad y el tratamiento quimioterápico de primera se ha tomado para evitar sesgos en los resultados que pudieran verse influidos por una mayor o menor supervivencia en caso de emplear otros esquemas quimioterápicos (que podrían presentar otros perfiles de respuesta). Se han excluido del estudio pacientes con otros tumores puesto que, habitualmente, presentan una evolución distinta, por lo general menos agresiva. También hemos sido estrictos a la hora de incluir pacientes según su estado basal mediante la escala validada ECOG ya que que los pacientes que al diagnóstico tienen una capacidad funcional muy limitada, presentan habitualmente una menor esperanza de vida.

Nuestro grupo tiene la intención de ampliar la muestra empleando los mismos criterios de inclusión.

8. Conclusiones

1. El cáncer de páncreas es un tumor que puede cursar de manera indolente y por su localización primaria, tiene tendencia a metastatizar por invasión vascular, lo cual se traduce habitualmente en un diagnóstico en estadíos avanzados.
2. El pronóstico de los pacientes puede predecirse teniendo en cuenta el estado inmunológico del paciente existiendo actualmente varios índices validados como el PNI, el NLR o el PLR.
3. Un PNI alto al diagnóstico, según estudios previos, se relaciona con una mejor Supervivencia Global y Libre de Progresión. Sin embargo, en nuestro estudio, no se han obtenido diferencias estadísticamente significativas en el análisis de supervivencia, por lo que no podemos afirmar que un PNI alto o bajo pueda constituir un factor pronóstico.
4. Un NLR alto (superior a 5 al diagnóstico) se relaciona con una menor supervivencia Global y Libre de progresión. En nuestro estudio, se han obtenido diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia Global al entre los pacientes con NLR alto y bajo, pero no existen diferencias estadísticamente significativas en la Supervivencia Libre de Progresión.
5. Según estudios previos, un PLR alto al diagnóstico, se relaciona con peor pronóstico en pacientes con cáncer de páncreas avanzado. En nuestra muestra existe una correlación negativa entre los niveles de PLR al diagnóstico y la supervivencia Global y Libre de Progresión, pero no son estadísticamente significativas por lo que no se puede afirmar a partir de este estudio que el PLR constituya un factor pronóstico preciso.
6. Los datos antropométricos empleados clásicamente resultan insuficientes para determinar el estado nutricional de los pacientes. En nuestra muestra, un 80% de los pacientes se encuentran dentro del rango del normopeso según el IMC. Sin embargo, al aplicar el PNI, observamos que el 45% de los pacientes presentan un estado nutricional deficiente.
7. Es necesario encontrar índices que permitan determinar con exactitud el estado nutricional e inmunológico del paciente que, en conjunto con otros

factores pronósticos y estableciendo un modelo multivariable, permitan establecer con más exactitud el pronóstico del paciente.

1. Aspectos éticos.

Nuestro estudio ha obtenido la autorización del CEICA para su realización. (Anexo I)

No se ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes por tratarse de un estudio retrospectivo que analiza variables clínicas recogidas en la práctica clínica habitual por lo que no se ha considerado necesario un consentimiento informado.

Todos los datos del estudio son estrictamente confidenciales y solo tienen acceso a ellos los investigadores y personal autorizado para garantizar la calidad y análisis de los mismos, tal como obliga la Ley Orgánica 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal. Los datos han permanecido codificados de manera que no se incluyen datos del paciente en la base de datos del estudio y que nadie salvo el investigador pueda identificar al paciente.

2. Bibliografía

- ¹ Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F et al. European cancer mortality predictions for the year 2014. *Ann Oncol* 2014; 25: 1650–1656.
- ² Xiao AY, Tan ML, Wu LM, Asrani VM, Windsor JA, Yadav D, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, metaanalysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:45-55.
- ³ Yeo TP. Demographics, epidemiology, and inheritance of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Semin Oncol* 2015; 42: 8–18.
- ⁴ Jiao L, Mitrou PN, Reedy J, Graubard BI, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Stolzenberg-Solomon R. A combined healthy lifestyle score and risk of pancreatic cancer in a large cohort study. *Arch Intern Med* 2009;169:764-70.
- ⁵ Mohammed S, Van Buren G 2nd, Fisher WE. Pancreatic cancer: advances in treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9354-9360 [PMID: 25071330 DOI: 10.3748/wjg.v20.i28.9354]
- ⁶ Brune K, Abe T, Canto M, O'Malley L, Klein AP, Maitra A, Volkan Adsay N, Fishman EK, Cameron JL, Yeo CJ, Kern SE, Goggins M, Hruban RH. Multifocal neoplastic precursor lesions associated with lobular atrophy of the pancreas in patients having a strong family history of pancreatic cancer. *Am J Surg Pathol* 2006; **30**: 1067-1076 [PMID: 16931950]
- ⁷ Peters MLB, Eckel A, Mueller PP, Tramontano AC, Weaver DT, Lietz A, Hur C, Kong CY, Pandharipande PV. Progression to pancreatic ductal adenocarcinoma from pancreatic intraepithelial neoplasia: Results of a simulation model. *Pancreatology* 2018 [PMID: 30143405 DOI: 10.1016/j.pan.2018.07.009]
- ⁸ Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, Yamaguchi K, Yamao K, Matsuno S; International Association of Pancreatology. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* 2006; 6: 17-32 [PMID: 16327281 DOI: 10.1159/000090023]
- ⁹ Mohammed S, Van Buren G 2nd, Fisher WE. Pancreatic cancer: advances in treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9354-9360 [PMID: 25071330 DOI: 10.3748/wjg.v20.i28.9354]
- ¹⁰ Crippa S, Salvia R, Warshaw AL, Domínguez I, Bassi C, Falconi M, Thayer SP, Zamboni G, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Capelli P, Pederzoli P, Castillo CF. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. *Ann Surg* 2008; 247: 571-579 [PMID: 18362619 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31811f4449]
- ¹¹ Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley JW, Kamel I, Nio Y, Schulick RS, Bassi C, Kluijdt I, Levy MJ, Chak A, Fockens P, Goggins M, Bruno M; International Cancer of Pancreas Screening (CAPS) Consortium. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut* 2013; 62: 339-347 [PMID: 23135763 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303108]

- ¹² Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet* 2011; 378: 607-620 [PMID: 21620466 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62307-0]
- ¹³ Moonjelly RA, Suman S, Datta K, Singh R, Fogel P, Cheema AK. Metabolomics based predictive classifier for early detection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncotarget* 2018; 9: 23078-23090 [PMID: 29796173 DOI: 10.18632/oncotarget.25212]
- ¹⁴ Yu J, Sadakari Y, Shindo K, Suenaga M, Brant A, Almario JAN, Borges M, Barkley T, Fesharakizadeh S, Ford M, Hruban RH, Shin EJ, Lennon AM, Canto MI, Goggins M. Digital next-generation sequencing identifies low-abundance mutations in pancreatic juice samples collected from the duodenum of patients with pancreatic cancer and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Gut* 2017; 66: 1677-1687 [PMID: 27432539 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311166]
- ¹⁵ Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Radiology*. 2014;270:248–260.
- ¹⁶ Chen FM, Ni JM, Zhang ZY, et al. Presurgical evaluation of pancreatic cancer: a comprehensive imaging comparison of CT versus MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2016;206:526–535
- ¹⁷ Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29313949>
- ¹⁸ Arnold LD, Patel AV, Yan Y, et al. Are racial disparities in pancreatic cancer explained by smoking and overweight/obesity? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2937-2405
- ¹⁹ Simard EP, Ward EM, siegel R, Jemal A. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. *CA Cancer J Clin* 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22281605>
- ²⁰ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#hepatobiliary
- ²¹ StatBite. U.S. pancreatic cancer rates. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1822. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19403886>
- ²² U. S. National Library of Medicine-Key MEDLINE Indicators. Available at: <http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsdkey.html>
- ²³ Stark A, Hines OJ. Endoscopic and operative palliation strategies for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Semin Oncol* 2015; 42: 163–176.
- ²⁴ Ciliberto D, Botta C, Correale P et al. Role of gemcitabine-based combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 2013; 49: 593–603.
- ²⁵ Teresa Macarulla et al. Phase I/II Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel in Combination With Gemcitabine in Patients With Pancreatic Cancer and an ECOG Performance Status of 2. 2019. *Journal of Clinical Oncology* (230-238) 37- 3 (10.1200/JCO.18.00089 [doi]; PMID - 30523758)

- ²⁶ McMenamin ÚC, McCain S, Kunzmann AT. Do smoking and alcohol behaviours influence GI cancer survival? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017; 31: 569-577 [PMID: 29195677 DOI: 10.1016/j.bpg.2017.09.015]
- ²⁷ Midha S, Chawla S, Garg PK. Modifiable and non-modifiable risk factors for pancreatic cancer: A review. *Cancer Lett* 2016; 381: 269-277 [PMID: 27461582 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.07.022]
- ²⁸ IARC. Globocan 2012; Available from: URL: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
- ²⁹ Wahi MM, Shah N, Schrock CE, Rosemurgy AS 2nd, Goldin SB. Reproductive factors and risk of pancreatic cancer in women: a review of the literature. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 103-111 [PMID: 19185803 DOI: 10.1016/j.annepidem.2008.11.003]
- ³⁰ Midha S, Chawla S, Garg PK. Modifiable and non-modifiable risk factors for pancreatic cancer: A review. *Cancer Lett* 2016; 381: 269-277 [PMID: 27461582 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.07.022]
- ³¹ Silverman DT, Hoover RN, Brown LM, Swanson GM, Schiffman M, Greenberg RS, Hayes RB, Lillemoe KD, Schoenberg JB, Schwartz AG, Liff J, Pottern LM, Fraumeni JF Jr. Why do Black Americans have a higher risk of pancreatic cancer than White Americans? *Epidemiology* 2003; 14: 45-54 [PMID: 12500045 DOI: 10.1097/00001648-200301000-00013]
- ³² Arnold LD, Patel AV, Yan Y, Jacobs EJ, Thun MJ, Calle EE, Colditz GA. Are racial disparities in pancreatic cancer explained by smoking and overweight/obesity? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 2397-2405 [PMID: 19723915 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0080]
- ³³ Pernick NL, Sarkar FH, Philip PA, Arlauskas P, Shields AF, Vaitkevicius VK, Dugan MC, Adsay NV. Clinicopathologic analysis of pancreatic adenocarcinoma in African Americans and Caucasians. *Pancreas* 2003; 26: 28-32 [PMID: 12499914 DOI: 10.1097/00006676-200301000-00006]
- ³⁴ Wolpin BM, Chan AT, Hartge P, Chanock SJ, Kraft P, Hunter DJ, Giovannucci EL, Fuchs CS. ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; **101**: 424-431 [PMID: 19276450 DOI: 10.1093/jnci/djp020]
- ³⁵ Memba R, Duggan SN, Ni Chonchubhair HM, Griffin OM, Bashir Y, O'Connor DB, Murphy A, McMahon J, Volcov Y, Ryan BM, Conlon KC. The potential role of gut microbiota in pancreatic disease: A systematic review. *Pancreatology* 2017; 17: 867-874 [PMID: 28935288 DOI: 10.1016/j.pan.2017.09.002]
- ³⁶ Becker AE, Hernandez YG, Frucht H, Lucas AL. Pancreatic ductal adenocarcinoma: risk factors, screening, and early detection. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11182-11198 [PMID: 25170203 DOI: 10.3748/wjg.v20.i32.11182]
- ³⁷ Permuth-Wey J, Egan KM. Family history is a significant risk factor for pancreatic cancer: results from a systematic review and meta-analysis. *Fam Cancer* 2009; 8: 109-117 [PMID: 18763055 DOI: 10.1007/s10689-008-9214-8]

- ³⁸ Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 9694-9705 [PMID: 27956793 DOI: 10.3748/wjg.v22.i44.9694]
- ³⁹ Stevens RJ, Roddam AW, Beral V. Pancreatic cancer in type 1 and young-onset diabetes: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2007; 96: 507-509 [PMID: 17224924 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603571]
- ⁴⁰ Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, Petersen G, Bracci PM, Ji BT, Negri E, Li D, Risch HA, Olson SH, Gallinger S, Miller AB, Bueno-de-Mesquita HB, Talamini R, Polesel J, Ghadirian P, Baghurst PA, Zatonski W, Fontham E, Bamlet WR, Holly EA, Bertuccio P, Gao YT, Hassan M, Yu H, Kurtz RC, Cotterchio M, Su J, Maisonneuve P, Duell EJ, Boffetta P, La Vecchia C. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). *Ann Oncol* 2012; 23: 1880-1888 [PMID: 22104574 DOI: 10.1093/annonc/mdr541]
- ⁴¹ Wang YT, Gou YW, Jin WW, Xiao M, Fang HY. Association between alcohol intake and the risk of pancreatic cancer: a dose-response meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer* 2016; 16: 212 [PMID: 26968702 DOI: 10.1186/s12885-016-2241-1]
- ⁴² Marmot, Michael, et al. "Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective." (2007).
- ⁴³ Disponible en: <https://www.who.int/features/qa/malnutrition/es/>
- ⁴⁴ Correia MITD and Waitzberg DL: The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr* 22, 235–239, 2003.
- ⁴⁵ Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017 Feb;36(1):11-48. doi: 10.1016/j.clnu.2016.07.015
- ⁴⁶ Bye A, Jordhoy MS, Skjogstad G, Ledsaak O, Iversen PO, et al.: Symptoms in advanced pancreatic cancer are of importance for energy intake. *Support Care Cancer* 21, 219–227, 2013. doi: 10.1007/s00520-012-1514-8
- ⁴⁷ Vashi P, Popiel B, Lammersfeld C, and Gupta D: Outcomes of systematic nutritional assessment and medical nutrition therapy in pancreatic cancer. *Pancreas* 44, 750–755, 2015. doi: 10.1097/MPA.0000000000000336
- ⁴⁸ Uomo G, Gallucci F and Rabitti PG: Anorexia-cachexia syndrome in pancreatic cancer: recent development in research and management. *JOP* 7: 157-162, 2006.
- ⁴⁹ Bouillanne O, Morineau G, Dupont C, et al. Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:777-83
- ⁵⁰ Vellas B, Guigoz Y, Garry P J et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition* 1999; 15: 116–122
- ⁵¹ Vázquez de la Torre, Mayra J., et al. "Estado nutricional en pacientes pediátricos con reciente diagnóstico de cáncer mediante la Evaluación Global Subjetiva Generada por el

paciente." *Nutrición Hospitalaria* 34.5 (2017): 1050-1058.

⁵² Cawood, Abbie L., et al. "Malnutrition self-screening by using MUST in hospital outpatients: validity, reliability, and ease of use." *The American journal of clinical nutrition* 96.5 (2012): 1000-1007.

⁵³ Kondrup J, Rasmussen H H, Hamberg O et al. Nutritional Risk Screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003; 22: 321–336

⁵⁴ Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M, et al.: ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 22, 415–421, 2003.

⁵⁵ Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, et al.: Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 12, 489–495, 2011. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7.

⁵⁶ Mohammed S, Van Buren G, 2nd, and Fisher WE: Pancreatic cancer: Advances in treatment. *World J Gastroenterol* 20, 9354–9360, 2014.

⁵⁷ Pericleous M, Rossi RE, Mandair D, Whyand T, and Caplin ME: Nutrition and pancreatic cancer. *Anticancer Res* 34, 9–21, 2014

⁵⁸ Kos FT, Hoczade C, Kos M, et al. Assessment of prognostic value of "neutrophil to lymphocyte ratio" and "prognostic nutritional index" as a systemic inflammatory marker in non-small cell lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:3997-4002

⁵⁹ Sun K, Chen S, Xu J, et al. The prognostic significance of the prognostic nutritional index in cancer: a systematic review and metaanalysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140:1537-49

⁶⁰ Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to virchow? *Lancet* 2001;357:539-45

⁶¹ Clark EJ, Connor S, Taylor MA, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW (2007) Preoperative lymphocyte count as a prognostic factor in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB (Oxford)* 9(6): 456–460.

⁶² Stotz, M., et al. "Increased neutrophil-lymphocyte ratio is a poor prognostic factor in patients with primary operable and inoperable pancreatic cancer." *British journal of cancer* 109.2 (2013): 416.

⁶³ Garcea G, Ladwa N, Neal CP, Metcalfe MS, Dennison AR, Berry DP (2011) Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is associated with reduced disease-free survival following curative resection of pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg* 35(4): 868–872.

⁶⁴ Rochefort, Pauline, et al. "Long-Term Survivors in Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Retrospective and Matched Pair Analysis." *The Oncologist* (2019): theoncologist-2018.

⁶⁵ Sihan Li, Guangwei Tian, Zhiqin Chen, Yuan Zhuang & Guang Li (2019): Prognostic Role of the Prognostic Nutritional Index in Pancreatic Cancer: A Meta-analysis, *Nutrition and Cancer*, DOI: 10.1080/01635581.2018.1559930

⁶⁶ Lee, Sang Hoon, et al. "The significance of the prognostic nutritional index for all stages of pancreatic cancer." *Nutrition and cancer* 69.3 (2017): 512-519.

- ⁶⁷ Aapro M, Arends J, Bozzetti F, Fearon K, Grunberg SM, et al.: Early recognition of malnutrition and cachexia in the cancer patient: A position paper of a European School of Oncology Task Force. *Ann Oncol* 25, 1492–1499, 2014.
- ⁶⁸ Jain, Sachin, Vidhi Gautam, and Sania Naseem. "Acute-phase proteins: As diagnostic tool." *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences* 3.1 (2011): 118.
- ⁶⁹ Fogar P, Sperti C, Basso D, Sanzari MC, Greco E, et al.: Decreased total lymphocyte counts in pancreatic cancer: An index of adverse outcome. *Pancreas* 32, 22–28, 2006.
- ⁷⁰ Dogan, Mutlu, et al. "Neutrophil–lymphocyte ratio, platelet–lymphocyte ratio, neutrophil–platelet score and prognostic nutritional index: do they have prognostic significance in metastatic pancreas cancer?." *Current medical research and opinion* 34.5 (2018): 857-863.
- ⁷¹ Plantureux, Léa, et al. "Impacts of cancer on platelet production, activation and education and mechanisms of cancer-associated thrombosis." *Cancers* 10.11 (2018): 441.
- ⁷² Gastl G, Plante M, Finstad CL, Wong GY, Federici MG, Bander NH, Rubin SC. High IL-6 levels in ascitic fluid correlate with reactive thrombocytosis in patients with epithelial ovarian cancer. *Br J Haematol* 1993; 83: 433–41.
- ⁷³ Kaser A, Brandacher G, Steurer W, Kaser S, Offner FA, Zoller H, Theurl I, Widder W, Molnar C, Ludwiczek O, Atkins MB, Mier JW, Tilg H. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood* 2001; 98: 2720–5
- ⁷⁴ Goldstein, David, et al. "nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial." *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 107.2 (2015).
- ⁷⁵ Yan, M., Song, X.R., 2016. Clinical utility of circulating cell-free DNA in pancreatic cancer. *Chin. J. Cancer Prev. Treat.* 23 (21), 1459–1464.
- ⁷⁶ Chen, H., Tu, H., Meng, Z.Q., Chen, Z., Wang, P., Liu, L.M., 2010. K-ras mutational status predicts poor prognosis in unresectable pancreatic cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 36 (7), 657.
- ⁷⁷ Cheng, H., Liu, C., Jiang, J., Luo, G., Lu, Y., Jin, K., et al., 2017. Analysis of ctDNA to predict prognosis and monitor treatment responses in metastatic pancreatic cancer patients. *Int. J. Cancer* 140 (10), 2344
- ⁷⁸ Priori, A., Lewis, P.D., Mattos, C., 2012. A comprehensive survey of Ras mutations in cancer. *Cancer Res.* 72, 2457-2467.
- ⁷⁹ Spindler, K.L., Pallisgaard, N., Appelt, A.L., Andersen, R.F., Schou, J.V., Nielsen, D., et al., 2015. Clinical utility of KRAS status in circulating plasma DNA compared to archival tumour tissue from patients with metastatic colorectal cancer treated with anti-epidermal growth factor receptor therapy. *Eur. J. Cancer* 51, 2678–2685.
- ⁸⁰ Singh, N., Gupta, S., Pandey, R.M., Chauhan, S.S., Saraya, A., 2015. High levels of cellfree circulating nucleic acids in pancreatic cancer are associated with vascular encasement, metastasis and poor survival. *Cancer Investig.* 33 (3), 78.

- ⁸¹ Camps, C., Sirera, R., Bremnes, R., Blasco, A., Sancho, E., Bayo, P., et al., 2005. Is there a prognostic role of K-ras point mutations in the serum of patients with advanced nonsmall cell lung cancer? *Lung Cancer* 50, 339–346.
- ⁸² Kim, S.T., Chang, W.J., Jin, L., Sung, J.S., Choi, Y.J., Kim, Y.H., 2015. Can serum be used for analyzing the KRAS mutation status in patients with advanced colorectal cancer? *Cancer Res. Treat.* 47, 796–803.
- ⁸³ Butturini, Giovanni, et al. "Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials." *Archives of surgery* 143.1 (2008): 75-83.
- ⁸⁴ Demir, Ihsan Ekin, et al. "R0 versus R1 resection matters after pancreaticoduodenectomy, and less after distal or total pancreatectomy for pancreatic cancer." *Annals of surgery* 268.6 (2018): 1058-1068.
- ⁸⁵ Chang DK, Johns AL, Merrett ND, et al. Margin clearance and outcome in resected pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2009;2717:2855–2862
- ⁸⁶ Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 2007;25:1960–1966
- ⁸⁷ <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=yosemite>

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 22/05/2019, Acta Nº 10/2019 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: Valor del Índice Pronóstico Nutricional (IPN) en una cohorte retrospectiva de pacientes con cáncer de páncreas metastásico sometidos a quimioterapia de primera línea con nabpaclitaxel y gemcitabina.

Alumna: Belén López Roldán

Directores: Roberto Antonio Pazo Cid y Antonio Antón Torres

Versión protocolo: v3, 14/05/2019

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.
- Se admite como excepción la revisión retrospectiva de historias sin el consentimiento de los pacientes, con la autorización de la dirección del centro.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ
HINJOS MARIA - MARIA - DNI 03857456B
DNI 03857456B

Firmado digitalmente
por GONZALEZ HINJOS
- MARIA - DNI 03857456B
Fecha: 2019.05.24
10:51:12 +02'00'

María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)