



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

SECRETARIA DE SALUD

**ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS DE IL-6 E IL-8 Y LA
RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES
CON CÁNCER PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS**

TÉSIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA SUBESPECIALIDAD DE

NEUMOLOGÍA

P R E S E N T A:

DRA. AÑAMURO CRIALES PAOLA ALEJANDRA

TUTOR:

DR. JORGE ARTURO ALATORRE ALEXANDER

CO-TUTORES:

DR. JOSE SULLIVAN LÓPEZ GONZÁLEZ

DRA. DOLORES AGUILAR CAZARES

MÉXICO, D.F.

2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. MARGARITA FERNANDEZ VEGA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO CONACYT EN NEUMOLOGÍA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

DRA. MARÍA DEL CARMEN CANO SALAS

JEFA DEL DEPARTAMENTO DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

ASESOR DE TESIS

DR. JORGE ARTURO ALATORRE ALEXANDER

ONCOLOGO ADSCRITO SERVICIO CLÍNICO NEUMOLOGÍA ONCOLÓGICA

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

**ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS DE IL-6 E IL-8 Y LA
RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES
CON CÁNCER PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS**

AUTORES

DRA. AÑAMURO CRIALES PAOLA ALEJANDRA

Residente de cuarto año de Neumología

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

“Ismael Cosío Villegas”

TUTOR

TUTOR: DRA. JORGE ARTURO ALATORRE ALEXANDER

Oncologo adscrito servicio Clínico Neumología Oncológica

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

“Ismael Cosío Villegas”

CO – TUTORES:

DR. JOSE SULLIVAN LÓPEZ GONZÁLEZ

Investigador Adscrito del departamento de investigación de oncología

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

“Ismael Cosío Villegas”

DRA. DOLORES AGUILAR CAZARES

Investigador Adscrito del departamento de investigación de oncología

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

“Ismael Cosío Villegas”

ÍNDICE

i. Abreviaturas.....	5
ii. Resumen.....	6
1. Introducción.....	8
1.1 Epidemiología del cáncer pulmonar.....	10
1.2 Factores de riesgo.....	10
1.3 Clasificación.....	10
1.4 Evaluación del estado funcional del paciente.....	11
1.5 Tratamiento.....	12
1.6 Inmunología y cáncer de pulmón.....	13
1.7 Evaluación imagenológicas.....	15
2. Planteamiento del problema.....	15
3. Justificación.....	15
4. Objetivo general.....	16
5. Objetivos específicos.....	16
6. Material y métodos.....	17
6.1 Diseño.....	17
6.2 Población.....	17
6.3 Muestra.....	17
6.4 Metodología.....	17
7. Criterios de Inclusión.....	19
8. Criterios de exclusión.....	19
9. Definiciones.....	20
10. Variables a estudiar.....	21
11. Variable de desenlace.....	21
12. Variables independientes.....	21
13. Análisis estadístico.....	22
14. Aspectos éticos.....	22
15. Medidas de seguridad.....	22
16. Resultados.....	23
17. Discusión.....	25
18. Conclusión.....	28
19. Bibliografía.....	29
20. Anexos.....	31

ABREVIATURAS

INCan	Instituto Nacional de Cancerologia
AJCC	Joint Commite on Cancer
IASLC	International Asociation for the Study for Lung Cancer
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
TNM	Tumor Nodulo Metastasis
OMS	Organizacion Mundial de la Salud
SCLC	Small Cell Lung Cancer
NSCLC	Non Small Cel Lung Cancer
EGFR	Epidermal Growth Factor
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
MDSC	Células mieloides supresoras
NCI-MD	National Cancer Insitute-Meryland
PLCO	Lung , Colorectal, an Ovarian Cancer Screening
WHO	World Health Organization
RECIST	Response Evaluation Criteria in solid Tumors
IL	Interleucina
IG	Inmunoglobulina
PCR	Proteína C reactiva
IMC	Indice de masa corporal

RESUMEN

ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS DE IL-6 E IL-8 Y LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON CÁNCER PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

ANTECEDENTES: En la actualidad se sabe que el cáncer pulmonar es el más frecuente alrededor del mundo. Los marcadores de inflamación sistémicos como la proteína C reactiva, han mostrado ser riesgo de cáncer pulmonar, por esta razón diversos estudios han planteado un especial interés en las citoquinas. Los biomarcadores de inflamación tienen estrecha relación con la progresión del cáncer pulmonar, en particular las IL6 e IL8. La medición sérica de la IL-6 habla de pronóstico y declinamiento del estado funcional del paciente con cáncer pulmonar. Los valores séricos elevados de IL-8 se encuentran implicados en el riesgo del desarrollo de cáncer pulmonar. En el presente estudio se busca establecer la asociación de los niveles séricos de la IL-6 y la IL-8 con el crecimiento tumoral, evaluado por un método estandarizado de imagen como es el RECIST 1.1.

OBJETIVO : Asociar la respuesta tumoral evaluada por criterios de RECIST 1.1 con valores séricos de IL-6 e IL-8.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio de cohorte retrospectivo, tomando en cuenta todos pacientes de la Clínica de Cáncer con diagnóstico patológico de cáncer pulmonar de células no pequeñas en tratamiento quimioterápico con un platino y asociado, desde enero del 2010 a enero del 2012. De cada sujeto incluido en el estudio se tomaron muestras de sangre se cuantificaron las IL6 e IL8 por método de ELISA (Human IL6 pre Coated ELISA Plate- Biolegend) y (Human IL8 pre Coated ELISA Plate- Biolegend). Se realizaron dos mediciones según los Criterios de RECIST 1.1 durante los primeros 6 meses de tratamiento oncológico sistemico

RESULTADOS: Durante el periodo comprendido entre enero del 2010 a enero del 2012 se incluyeron 14 pacientes para este estudio. De este grupo 64% de los pacientes corresponden al sexo femenino; la edad promedio fue de 61 años. Las variables continuas se expresaron en promedio y desviación estándar o mediana. Las comparaciones entre dos grupos se realizó con estadística paramétrica (prueba de T) o no paramétrica (U-Mann Whitney) de acuerdo a su distribución en el paquete estadístico STATA 1.2. Acerca de las variables clínicas basales de los pacientes, los valores de Interleucina 6 presentaron una mediana de 6.55 pg/dL en los pacientes no fumadores y una mediana de 12.9 pg/dL en pacientes fumadores con una $p = 0.03$. Para la interleucina 8 se encontró una mediana de 13.8 pg/dL y una mediana de 16.5 pg/dL con una $p = 0.36$, respectivamente. El coeficiente de correlación de los valores séricos de IL-6 e IL-8 y la supervivencia en meses, presentó para IL-8 un $\rho = 0.67$ con una $p = 0.01$, y para la IL-6 un $\rho = 0.37$ con una $p = 0.19$. De la asociación entre niveles de IL-6 e IL-8 y RECIST se realizó una regresión logística encontrando para la IL-6 un OR= 1.01 con intervalo de confianza IC 95% = 0.91-1.16 y $p = 0.83$. En cuanto a los resultados para IL-8 encontramos un OR= 1.04 con un IC 95%= 0.96-1.14 y $p = 0.29$, siendo no significativas debido al reducido tamaño de muestra y dispersión de la misma. La comparación de interleucinas y la clasificación imagenológica según los criterios de RECIST 1.1, mostró una $p = 0.36$ para los valores de IL-6 en relación a la progresión, estabilidad y respuesta parcial al tratamiento y una $p = 0.04$ en el seguimiento durante los primeros 6 meses de tratamiento. En la regresión lineal para los niveles séricos finales de IL-6 e IL-8 con la progresión, estabilidad y respuesta parcial del tumor medido por TAC. Encontrando un $\rho = 0.1562$ $p = 0.59$ para la IL-6 y $\rho = 0.2559$ $p = 0.37$ para IL-8 siendo no estadísticamente significativas.

CONCLUSIÓN: El presente estudio ha logrado demostrar una asociación entre el incremento de la IL-6 con la estabilidad y respuesta parcial del cáncer pulmonar de células no pequeñas según los criterios de RECIST1.1 por la prueba de U-Mann Whitney. Estos datos podrían proporcionar la base para otros estudios centrados a especificar los mecanismos moleculares de esta respuesta

ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS DE IL-6 E IL-8 Y LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON CÁNCER PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad se sabe que el cáncer pulmonar es el más frecuente alrededor del mundo.^{1,2,3} Se clasifica en cáncer de células pequeñas (SCLC) que tiene un fenotipo neuroendocrino; y cáncer de células no pequeñas (NSCLC) que incluye el adenocarcinoma.³

Con el advenimiento de era molecular se han buscado nuevas alteraciones genéticas que favorecen el desarrollo tumoral, así por ejemplo Epidermal Growth Factor EGFR y *microtubule-associated protein-like 4 (EML4)*, gen que al fusionarse con el *anaplastic lymphoma kinase (ALK)* forma el gen EML4-ALK.¹ El cáncer es el resultado de anomalías en los genes que codifican factores de crecimiento y sus receptores, actuando de forma autocrina. Así como de las moléculas que participan en la activación de señales intracelulares que estimulan la proliferación continua de las células. Estas anomalías conducen a una inestabilidad genética que llevan el desarrollo de un fenotipo maligno.⁴

Las células malignas pueden ser reconocidas por el sistema inmune y generar una respuesta inflamatoria antitumoral. Se ha reportado que esta respuesta inflamatoria puede participar:

- i) Estimulando el crecimiento tumoral
- ii) Controlando y eliminando el tumor

Diversos estudios, demuestran que niveles séricos de factores pro inflamatorios como la proteína C reactiva, el factor de necrosis tumoral y una serie de interleucinas, se asocian con el incremento del riesgo una serie de cánceres.⁵ La inflamación crónica inducida por agentes biológicos como la exposición al humo de tabaco se ha vuelto el centro de la patogénesis del carcinoma pulmonar.⁴

Estudios recientes en cultivos celulares de cáncer pulmonar, sugieren que un alto nivel sérico de interleucina 6 (IL-6) e interleucina 8 (IL-8), incrementa el riesgo de esta enfermedad.^{4, 5, 6}

En el presente estudio se busca establecer la asociación de los niveles séricos de la IL-6 y la IL-8 con el crecimiento tumoral, evaluado por un método estandarizado de imagen como es el RECIST 1.1.

1.1 EPIDEMIOLOGIA DEL CÁNCER PULMONAR

El cáncer pulmonar es el más común alrededor del mundo, se estiman 1.6 millones de casos nuevos en el mundo. En EEUU se estima una incidencia aproximada 228,000 casos y 159,500 muertes para el año 2013.¹ Los rangos de incidencia y mortalidad de cáncer de pulmón se encuentran muy elevados en los países en vías de desarrollo en ambos géneros.³

En México en un hospital de referencia de enfermedades neoplásicas, Instituto Nacional de Cancerología (INCan) se realizó un análisis de la experiencia de 10 años del registro hospitalario, donde se registraron un total de 28 581 pacientes, con confirmación histológica de cáncer, se encontró que el cáncer de Pulmón ocupa el segundo lugar en frecuencia en varones con un 7.8% y el tercer lugar en frecuencia en mujeres con un 1.8% entre los tumores de origen no genitales durante los años 1985 a 1994.⁷

1.2 FACTORES DE RIEGO

La Organización Mundial de la Salud (OMS) resalta la importancia del tabaco como principal factor de riesgo para el incremento futuro en la incidencia del cáncer pulmonar en los países en vías de desarrollo, estimando 1.1 billones de tabaquistas en el mundo pudiendo alcanzar 1.9 billones de tabaquistas en el año 2025.²

Existe una emergente epidemia de cáncer pulmonar en el siglo XX la que nos demuestra sin duda alguna su asociación al tabaquismo. Se estima que el 90% de los pacientes con cáncer pulmonar revelan esta asociación.⁸

Los fumadores pasivos representan el 1,6% de los cánceres pulmonar, y aquellos adultos expuestos al humo de tabaco durante la infancia incrementan su riesgo en edad adulta a 3.6.²

Algunas toxinas ambientales también se han identificado como causa de esta enfermedad, se describió asociación entre la exposición a fibras de asbesto, radón, e hidrocarburos aromáticos con esta enfermedad⁸

1.3 CLASIFICACIÓN

Para el manejo apropiado del cáncer pulmonar se deben tomar en cuenta la estirpe histológica del tumor; y la etapa clínica según el sistema tumor, nódulo y metástasis (TNM) de la American Joint Committee on Cancer (AJCC), así como estado funcional del paciente.¹

De la estirpe histológica en el año 2011, un grupo multidisciplinario de expertos de la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), American Thoracic Society (ATS), y European Respiratory Society (ERS) propusieron cambios que afectaron principalmente al adenocarcinoma. Del mismo modo este grupo investigador realza la importancia del descubrimiento nuevas vías moleculares como las mutaciones del EGFR y el ALK, al momento de indicar una terapia blanco en los adenocarcinoma.⁹

De las dos estirpes histológicas se ha visto que aproximadamente un 85% corresponde a casos de cáncer de células no pequeñas (NSCLC) ²

La estadificación clínica tiene un gran impacto en el pronóstico de estos pacientes, su validación parte de una revisión de 31,000 casos expuestos por el Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) que fue fuente de datos en el Sistema de estadificación TNM su 7ma versión, planteando un pronóstico de vida de 59 meses para estadio IA y 4 meses para el estadio IV.^{2,3}

1.4 EVALUACIÓN DEL ESTADO FUNCIONAL DEL PACIENTE

El tratamiento del cáncer pulmonar ya sea cirugía, quimioterapia, radioterapia o una combinación de estos, puede estar asociado sustancialmente a una alta toxicidad. Aquellos pacientes que presentan una afección significativa a su estado funcional, o alguna condición comorbida no pueden recibir tratamiento quimioterapico agresivo

El estado funcional de los pacientes se puede evaluar por una variedad de escalas como el Karnofsky Performance Status (KPS) y el Eastern Cooperative Oncology Group Performance Scale (ECOG PS), La escala de KPS fue introducida en 1940 con una escala de 100 puntos con 11 variables sobre la actividad que desarrollan en su vida cotidiana. La escala de ECOG PS se basa en una puntuación de 5 que en estudios comparativas a demostrado ser mejor predictor de pronostico. ¹⁰

Karnofsky performance status scale		
Value	Level of functional capacity	Definition
100	Normal, no complaints, no evidence of disease	Able to carry on normal activity and to work; no special care needed
90	Able to carry on normal activity, minor signs or symptoms of disease	
80	Normal activity with effort, some signs or symptoms of disease	
70	Cares for self, unable to carry on normal activity or to do active work	Unable to work; able to live at home and care for most personal needs; various degrees of assistance needed
60	Requires occasional assistance, but is able to care for most needs	
50	Requires considerable assistance and frequent medical care	
40	Disabled, requires special care and assistance	Unable to care for self; requires equivalent of institutional or hospital care; disease may be progressing rapidly
30	Severely disabled, hospitalization is indicated although death is not imminent	
20	Hospitalization is necessary, very sick, active supportive treatment necessary	
10	Moribund, fatal processes progressing rapidly	
0	Dead	

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG, Zubrod, WHO) performance scale	
Performance status	Definition
0	Fully active; no performance restrictions
1	Strenuous physical activity restricted; fully ambulatory and able to carry out light work
2	Capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about >50 percent of waking hours.
3	Capable of only limited selfcare; confined to bed or chair >50 percent of waking hours
4	Completely disabled; cannot carry out any selfcare; totally confined to bed or chair

Excerpted from: Oken MM, et al. Am J Clin Oncol 1982; 5:649.

1.5 TRATAMIENTO

El tratamiento quirúrgico ofrece una mejor oportunidad de supervivencia a largo plazo, y la cura en aquellos pacientes con lesión resecable.

Los pacientes con estadios clínicos I y II de NSCLC pueden ser tratados con una resección quirúrgica completa, y un tratamiento quimioterápico adyuvante para la mejora de su sobrevida. Pacientes con estadios más avanzados como el III y el IV generalmente son tratados con quimioterapia sistémica basada en un manejo paliativo, la quimioterapia con un blanco molecular puede prolongar la sobrevida sin modificar la calidad de vida.¹¹

En un estudio prospectivo realizado en el Hospital Universitario de Wisconsin con 207 pacientes, encontró que la asociación de un platino con otro agente quimioterápico de tercera generación, puede incrementar la sobrevida, en comparación con un tratamiento conservador, con una mediana de sobrevida de 8 a 10 meses y la sobrevida a un año se incrementa del 11 a 33%.¹²

1.6 INMUNOLOGÍA Y CÁNCER DE PULMÓN

Un siglo atrás el biólogo Theodor Heinrich Boveri postulo que la tumorigenesis estaba promovida por la inflamación crónica⁵, actualmente existe evidencia que demuestra que la respuesta inflamatoria sistémica predice la sobrevida independientemente de la etapa clínica en el cáncer gastrointestinal avanzado, además de asociarse al declinamiento del estado funcional del paciente en el cáncer avanzado.¹³

Actualmente se ha propuesto que la muerte de las células malignas por alto estrés celular (tratamiento quimioterápico), conduce a la liberación de señales de peligro que alertan y reclutan a las células del sistema inmune estimulando la respuesta inflamatoria.¹⁴

La respuesta inmune regula a angiogenesis en el cáncer, su inducción esta mediada por los macrófagos asociados al tumor y los células mieloides supresoras (MDSC), los cuales producen citoquinas pro inflamatoria, factor endotelial de

crecimiento, y proteasas.¹⁵ La inflamación está asociada a la carcinogénesis, desde el inicio del tumor, crecimiento, hasta la progresión a metástasis.⁵

Los marcadores de inflamación sistémicos como la proteína C reactiva, han mostrado ser riesgo de cáncer pulmonar, por esta razón diversos estudios han planteado un especial interés en las citoquinas. Las IL-6 e IL-8 particularmente se han encontrado expresadas en células epiteliales de lesiones pre malignas en el cáncer pulmonar. Los niveles séricos han demostrado una asociación con esta enfermedad.¹⁶

La IL-6 descubierta en 1986 por Hirano y Kishimoto es un importante factor de síntesis de proteínas inflamatorias de fase aguda como la proteína C reactiva, cuyo nivel sérico se eleva en enfermedades crónicas y agudas, siendo esta relevante para el tratamiento de la inflamación crónica y las enfermedades autoinmunes inhibiendo la resistencia a la apoptosis de las células T.¹⁷ El nivel sérico elevado de la IL-6 se encuentra asociado con la malnutrición de los pacientes con cáncer pulmonar así como otros biomarcadores como la proteína C reactiva y el factor de necrosis tumoral, por lo se considera un biomarcador de supervivencia.¹⁸

La IL-8 en una primera instancia estudiada como factor quimotactico para los leucocitos ha demostrado recientemente contribuir a la progresión del cáncer en humanos por su capacidad de potenciar la angiogenesis, mitogenesis y motilidad. (14) Se ha planteado que su determinación podría ayudar a determinar el crecimiento de metástasis, en un estudio realizado con cultivos celulares de NSCLC y SCLC se encontró que la IL-8 podría actuar de forma autocrina.^{4, 19}

Los estudios más importantes que determinan la asociación de estas citocinas y el cáncer pulmonar son: El estudio de casos controles realizado por el National Cancer Institute-Maryland (NCI-MD) y el Lung , Colorectal, an Ovarian Cancer Screening (PLCO) se encontró que los valores séricos elevados de IL-6 e IL-8 estan altamente asociados al cáncer de pulmón, NCI-MD encontró para la IL-6 odds ratio (OR) =3.29, 95% con un intervalo de confianza (CI) = 1.88 a 5.77, IL-8

OR= 2.05, 95%, CI=1.19 a 3.57 y pacientes con riesgo de cáncer pulmonar en el estudio PLCO para la IL-6 odds ratio (OR) =1.48, 95% con IC= 1.04 a 2.10, IL-8 OR= 1,57, 95%, CI=1.10 a 2.24; particularmente la IL-8 se encuentra asociada a riesgo de cáncer pulmonar varios años previos al diagnostico. ¹⁶

1.7 EVALUACIÓN IMAGENOLÓGICAS

La búsqueda de efectos antitumorales de los quimioterapicos ha llevado a la investigación de distintos factores clínicos e imagenológicos que son medidos como respuesta y tomados en cuenta para el manejo terapéutico. En 1981 la World Health Organisation (WHO) publico los primeros criterios en imágenes bidimensionales para una valoración objetiva de progresión tumoral, debido a la progresión de los métodos de estudio de imagen el grupo Responce Evaluation Criteria in solid Tumours (RECIST); en su primera versión el año 2000 y su actualización en el año 2007 proporcionan una herramienta simplificada para los tumores que son medibles y aquellos que no, del mismo modo unifica criterios acerca de la respuesta parcial, la progresión y la estabilidad tumoral. ^{2, 20}

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, es un centro hospitalario de tercer nivel, que cuenta con la capacidad de concentrar pacientes de una misma patología. Encontrarnos que el diagnostico de cáncer pulmonar es generalmente en etapas avanzadas.

Es de suma importancia buscar nuevos métodos que precedan el diagnostico y nos ayuden con el seguimiento de esta enfermedad. En la actualidad se cuenta con múltiples ensayos para hacer mediciones precisas de biomarcadores como la IL-6 e IL-8, por lo que creemos que se debe tratar de establecer una relación entre los valores séricos de estos biomarcadores y otros métodos de seguimiento ya estandarizados como el RECIST 1.1.

3. JUSTIFICACIÓN

Se ha demostrado que los biomarcadores de inflamación tienen estrecha relación con la progresión del cáncer pulmonar, en particular las IL6 e IL8.⁵ La medición sérica de la IL-6 habla de pronóstico y declinamiento del estado funcional del paciente con cáncer pulmonar.^{17,21}

Los valores séricos elevados de IL-8 se encuentran implicados en el riesgo del desarrollo de cáncer pulmonar.^{16, 19}

El diagnóstico del cáncer pulmonar en nuestra Institución, es predominantemente en estadios clínicos III y IV. Para estos pacientes el tratamiento sistémico es el de primera elección.

Sabiendo la directa relación que tiene las citoquinas IL-6 e IL-8 y el cáncer pulmonar, podemos evaluar su valor serico al momento del diagnóstico, y buscar su directa relación con el crecimiento tumoral en comparación con un método imagenológico ya estandarizado, desarrollando una nueva herramienta de seguimiento.

4. OBJETIVO GENERAL

Asociar la respuesta tumoral evaluada por criterios de RECIST 1.1 con valores séricos de IL-6 e IL-8.

5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características clínicas e imagenológicas de una cohorte de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas y tratamiento sistémico con cisplatino y asociado.
- Cuantificar IL6 e IL8 a nivel sérico por método de ELISA en pacientes en tratamiento de quimioterapia con diagnóstico de cáncer pulmonar durante sus primeros 6 meses de tratamiento
- Comparar la variabilidad de los valores de IL6 e IL8 con el estado funcional y la pérdida de peso.
- Buscar una relación entre la etapa clínica del cáncer pulmonar a los valores de IL6 e IL8
- Buscar la asociación de los niveles séricos de IL-6 e IL8 y factores de exposición ambiental como el humo de tabaco y el humo de leña.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de cohorte retrospectivo

6.2 POBLACIÓN

Se tomaron en cuenta todos pacientes hombres y mujeres de la Clínica de Cáncer del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias con diagnóstico anatomopatológico de cáncer pulmonar de células no pequeñas en tratamiento quimioterápico con un platino y asociado, desde enero del 2010 a enero del 2012.

6.3 MUESTRA

Conveniencia

6.4 METODOLOGÍA

- Se recabaron datos demográficos, antecedentes médicos de importancia y datos laboratoriales de el expediente clínico.
- Se busco la confirmación patológica de cáncer pulmonar de células no pequeñas en el expediente clínico.
- Se realizara la estatificación clínica según la 7ma edición de la clasificación TNM según criterios de la AJCC.
- Se buscaron datos sobre el estado funcional del paciente evaluado por escalas de ECOG y Karnofsky en notas medicas al momento del diagnostico y durante los primeros 6 meses de tratamiento.
- Se descarto la posibilidad de sesgo por asociación de enfermedades infecciosas agudas durante estos primeros 6 meses de tratamiento con datos tomados de notas medicas.
- Se buscaron de forma intencionada datos de exposicon a sustancias biológicas como el tabaquismo, humo de leña y asbesto para determinar factores de riesgo.
- De cada sujeto incluido en el estudio se tomaron muestras de sangre 15 ml con anticoagulante EDTA, en a inicio y antes de los 6 meses de tratamiento quimioterapico con cisplatino y otro asociado, de las cuales se cuantificaran IL6 e IL8 por método de ELISA (Human IL6 pre Coated ELISA Plate- Biolegend) y (Human IL8 pre Coated ELISA Plate- Biolegend).
- Se realizaran dos mediciones según los Criterios de RECIST 1.1 durante los primeros 6 meses de tratamiento por un imagenologo con alta experiencia en tórax y un neumólogo, indicando la progresión, estabilidad, y respuesta parcial de la enfermedad según consenso.

7. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Todos los pacientes con diagnóstico de Cáncer pulmonar de células no pequeñas confirmado por estudio patológico, que hayan sido quimioterapicos en Clínica de Cáncer del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias que hayan cumplido seguimiento en este servicio durante 6 meses.
- Pacientes que hayan leído aceptado y firmado el consentimiento informado para proporcionar muestra sanguínea en cada uno de los primeros 6 meses de tratamiento.
- Pacientes que tengan estudio tomográfico al inicio de su tratamiento y al seguimiento durante los primeros 6 meses, además de expediente clínico con datos completos.

8. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Paciente con cáncer pulmonar con primario desconocido
- Pacientes con historial de otro cáncer
- Aquellos pacientes con criterios de inclusión que presenten expedientes y datos incompletos.
- Pacientes con datos de proceso inflamatorio agudo asociado a infección durante sus primeros 6 meses de tratamiento en nuestra Institución.

9. DEFINICIONES

IL-6: Citocina modificadora de la respuesta biológica, estimulan la respuesta inmunitaria, están producidas por los leucocitos

IL-8 : Citocina producida por diversos tipos de células implicadas en la inflamación, que atrae y activa los neutrófilos.

RESPUESTA COMPLETA : Desaparición de todas las lesiones blanco , y reducción del eje corto de los nódulos patológicos

RESPUESTA PARCIAL: Disminución del 30% del diámetro de las lesiones blancos, tomando como referencia los diámetros basales.

PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD: Incremento de al menos 20% del diámetro de las lesiones blanco, tomando como referencia las basales, aparición de una o más lesiones nuevas

ENFERMEDAD ESTABLE: Sin cumplir criterio para progresión y para respuesta parcial tomando como referencia los diámetros basales.

10. VARIABLES A ESTUDIAR

10.1 VARIABLES DE DESENLACE

- Niveles séricos citocinas (IL-6, IL-8)
- Progresión, estabilidad, o respuesta parcial según criterios de RECIST 1.1

10.2 VARIABLES INDEPENDIENTES

- Índice de Masa Corporal obesidad ($IMC >30 \text{ Kg/m}^2$) y desnutrición ($IMC < 18.5 \text{ Kg/m}^2$ para mujeres y para hombres $< 20 \text{ Kg/m}^2$)
- Índice tabáquico IT
- Índice de exposición a humo de leña IEHL
- Etapificación clínica según el sistema TNM por la AJCC
- Estado funcional evaluado por escalas de ECOG y Karnofsky
- Sobrevida en meses

11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas se expresaron en promedio y desviación estándar o mediana (intervalo intercuartil). Las comparaciones entre dos grupos se realizó con estadística paramétrica (prueba de T) o no paramétrica (U-Mann Whitney) de acuerdo a su distribución.

Para evaluar la asociación de las variables no se realizó una regresión logística y regresión lineal de Spearman, a pesar de contar solo con 14 pacientes en el paquete estadístico STATA 1.2.

12. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio tuvo la aprobación por el comité de ciencia y bioética del INER con el código de aprobación B21-10

La información y muestras de sangre proceden de los pacientes y sus expedientes clínicos, que dieron expresamente el consentimiento informado

Toda la información es estrictamente confidencial y de exclusivo manejo por parte del grupo investigador.

13. MEDIDAS DE SEGURIDAD

Se tomarán las medidas de seguridad que marca la normatividad del manejo de los residuos peligrosos biológicos infecciosos

16. RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre enero del 2010 a enero del 2012 se incluyeron 57 pacientes con diagnóstico patológico de cáncer pulmonar de células no pequeñas, de este grupo de pacientes cumplieron todos los criterios de inclusión 14 (24.5%).

De este grupo e 9 (64%) pacientes corresponden al sexo femenino; la edad promedio fue de 61 años (52- 71). El lugar de residencia de 7 (37%) pacientes fue el distrito Federal y de 7 (37%) pacientes el Estado de México.

De los antecedentes laborales encontramos que 8 (51.4%) se dedican al hogar, 4 (28.57%) pacientes eran prestadores de servicios, y 1 (7.4%) paciente se dedicaba a la elaboración de ladrillo rojo. (tabla 1)

Respecto a los antecedentes y comorbilidades, 3 (21.4%) pacientes tenían antecedente de hipertensión arterial sistémica, 1 (7.4%) de ellos con diabetes mellitus tipo 2. En cuanto a la exposición a agentes biológicos 2 (14.2%) pacientes presentaron un índice tabáquico mayor de 10, 3 (21.4%) pacientes eran tabaquistas activos sin alcanzar los 10 paquetes año, 9 (64%) pacientes no tuvieron exposición al tabaco. El antecedente de alcoholismo estuvo presente en 1 (7.14%). De la exposición al humo de leña se encontró que estuvo presente en 6 (42.85%) de los pacientes, con una mediana de exposición de 176 (4-600) horas año.

De las características clínicas encontramos el índice de masa corporal, en el total del grupo estudiado presento una mediana de 27 (23-40). Ningún paciente presento desnutrición, 6 (42.85%) de los pacientes presentan sobre peso sobrepeso y 4 (28.57%) de los pacientes presentaron obesidad (Tabla 1)

Sobre la características de las manifestaciones clínicas, se encontró que 9 (64%) de los pacientes presentaron dolor torácico como síntoma al momento de

su diagnóstico. Con respecto a la pérdida de peso solo 6 (42.8%) pacientes presentaron pérdida de peso, de estos solo 3 (21.4%) pacientes disminuyeron su índice de masa corporal un 10%.

En la población total estudiada se realizó la etapificación clínica según criterios de la AJCC encontrando que 2(14%) pacientes pertenecían a un estadio IIIA, 5 (36%) pacientes con estadio clínico IIIB y 7 (50%) pacientes al estadio clínico IV.

En cuanto a la caracterización del estado funcional de los pacientes se utilizaron las escalas de ECOG y Karnofsky. Se encontró que la población estudiada presentó una mediana de puntuación para Karnofsky de 80 (70-100) como dato basal y al seguimiento una mediana de 80 (70-90) durante los primeros 6 meses de tratamiento, Para el ECOG encontramos a 11 (78%) de los pacientes con calificaciones de 1 - 2 y 3 (22%) pacientes con calificación de 3 como dato basal; al seguimiento durante los primeros 6 meses de tratamiento no se encontraron modificaciones significativas. (Tabla 2)

En las características de laboratorio encontramos como datos basales una mediana de leucocitos $6,700 /\text{mm}^3$ (3,000 – 16,200), hemoglobina con una mediana de 14.4 g/dL (11 -16.2), en las plaquetas encontramos una mediana de $341,000/\text{mm}^3$ (203,000 – 475,000) de la albumina encontramos una mediana de 3.5 g/dL (2,5 – 4,1), la creatinina presentó una mediana de 0.7 gr/dL (0.37-0.89). Ninguno de estos valores mostró cambios significativos en los controles durante los 6 meses de seguimiento. (Tabla 3)

La comparación de las variables clínicas basales de los pacientes se realizó con la clasificación de dos grupos fumadores y no fumadores realizándose una comparación con la prueba de U- Mann Whitney de las medianas, encontrado el IMC, ECOG, Karnofsky no presentan variaciones relación a este factor. Del mismo modo se encontró que los valores de Interleucina 6 presentaron una mediana de 6.55 pg/dL (0.0-17.93) en los pacientes no fumadores y una mediana de 12.9 pg/dL (9.5-46.6) en pacientes fumadores con una p 0.03. Para la

interleucina 8 se encontró una mediana de 13.8 pg/dL (0.0- 87.12) y una mediana de 16.5 pg/dL (14.2 – 21.9) con una p 0.36, respectivamente (Tabla 4)

Se realizó un coeficiente de correlación de los valores séricos de IL-6 e IL-8 y la supervivencia en meses (Grafica 1), encontramos que para la IL-8 existe un $\rho = 0.67$ con una $p = 0.01$, y para la IL-6 un $\rho = 0.37$ con una $p = 0.19$ (Grafica 2).

De la asociación entre niveles de IL-6 e IL-8 y la evaluación tomográfica por RECIST 1.1, se realizó una regresión logística encontrando para la IL-6 un OR = 1.01 con intervalo de confianza IC 95% = 0.91-1.16 y $p = 0.83$. En cuanto a los resultados para IL-8 encontramos un OR= 1.04 con un IC 95%= 0.96-1.14 y $p = 0.29$, siendo no significativas debido al reducido tamaño de muestra y dispersión de la misma (Tabla 5)

Se realizó una regresión lineal para los niveles séricos finales de IL-6 e IL-8 con la progresión, estabilidad y respuesta parcial del tumor medido por TAC. Encontrando un $\rho = 0.1562$ $p = 0.59$ para la IL-6 (Grafica 3), $\rho = 0.2559$ $p = 0.37$ para IL-8. (Grafica 4)

La comparación de interleucinas y la clasificación imagenológica según los criterios de RECIST 1.1, se realizó la prueba de U- Mann- Whitney, encontrando una $p = 0.36$ para los valores de IL-6 en relación a la progresión, estabilidad y respuesta parcial al tratamiento y una $p = 0.04$ en el seguimiento durante los primeros 6 meses de tratamiento. Para la IL-8 basal encontramos una $p = 0.44$ y al seguimiento en los primeros 6 meses de tratamiento de $p = 0.83$. (Tabla 6)

17. DISCUSIÓN

La asociación positiva encontrada entre los valores de IL6 e IL-8 con el riesgo para cáncer pulmonar en los estudios de NCI-MD y PLCO, establecen el involucro del proceso inflamatorio en la patogénesis de esta enfermedad

El hallazgo por parte del estudio PLCO sobre la IL8 y la proteína C reactiva, y su involucro como factor predictor sugiere la utilidad de este biomarcador como herramienta de búsqueda de esta enfermedad.^{4, 5, 17} En relación a la IL-6 y el cáncer pulmonar se ha encontrado evidencia de su elevación en relación a la respuesta inflamatoria sistémica, la pérdida de peso y el declinamiento del estado funcional.¹³ Al momento no existe un estudio de asociación de los niveles de estas citoquinas en relación a la respuesta tumoral con un método ya estandarizado como el RECIST 1.1.

En el presente estudio se incluyeron 14 pacientes, con una mediana de edad de 61 años; 64% de los pacientes pertenecen al sexo femenino con características clínicas y laboratoriales heterogéneas. Se busco hacer mediciones seriadas durante los primeros 6 meses de tratamiento sistémico del cáncer pulmonar de células no pequeñas y asociarlas con mediciones ya estandarizadas de dos tomografías durante estos primeros 6 meses de estudio.

Se realizo una revisión de las notas medicas para descartar alguna alteración en la respuesta inflamatoria sistémica debida a infecciones agudas asociadas a su patología de base, de mismo modo recabamos datos sobre la pérdida de peso, y la reducción del estado funcional del paciente los cuales podrían estar asociados a una mayor respuesta inflamatoria sistémica, sin encontrar asociaciones significativas.

Sobre la evaluación imagenológicas se realizaron dos mediciones una a cargo de un Neumólogo y la segunda por un Imagenologo de Tórax de alta experiencia, llegando a un consenso para la determinación de la progresión, la estabilidad y la respuesta parcial de la enfermedad según la escala de RECIST 1.1.

En cuanto a la sobrevida la asociación mostro que valores menores de IL-8 podrían relacionarse a mayor sobrevida de los pacientes $\rho=0.67$ p 0.01, sin embargo esos resultados deben tomarse con cautela dado el reducido número de pacientes y la dispersión de la muestra

De acuerdo a los resultados los valores de IL-6 durante los primeros 6 meses presentaron una disminución estadísticamente significativa con una p 0.04 en relación a la progresión de la enfermedad. No así en los pacientes que presentan enfermedad estable y respuesta parcial. Este resultado nos sugiere que probablemente una mayor respuesta inflamatoria se debe a la destrucción celular del tumor.

La asociación entre niveles de IL-6 e IL-8 y la evaluación tomográfica por RECIST 1.1, evaluada por regresión logística no fue significativa debido al reducido tamaño de muestra y dispersión de la misma.

Se realizó una regresión lineal para los niveles séricos finales de IL-6 e IL-8 con la progresión, estabilidad y respuesta parcial del tumor medido por TAC. Encontrando un $\rho=0.1562$ p 0.59 para la IL-6 (Gráfica 3), $\rho=0.2559$ p 0.37 para IL-8. Sin mostrar ninguna asociación entre estas variables, resultado que se debe tomar con cautela por el reducido número de pacientes.

18. CONCLUSIÓN

El presente estudio ha logrado demostrar una asociación entre el incremento de la IL-6 con la estabilidad y respuesta parcial del cáncer pulmonar de células no pequeñas según los criterios de RECIST1.1 por la prueba de U- Mann Whitney. Estos datos podrían proporcionar la base para otros estudios centrados a especificar los mecanismos moleculares de esta respuesta.

19. BIBLIOGRAFÍA

1. David E. Midthun. Overview o the initial evaluation, treatmente and prognosis of lung cancer. UpToDate Abril 2013
2. Julina R. Molina. Non.Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Tratment, and Suvivors ship. Mayo Clin Proc. 2008; 83 (5): 584-594
3. Charles S. Dela Cruz. Lung Epidemiology Etiology and Prevention. Clin Chest Med 2011; 32: 605-644
4. YM. Zhu. Interleukin-8/CXCL8 is a growth factor for human lung cancer. British Journal of Cancer 2004. 91: 1970-1976
5. Pagona Lagiou. Inflammatory Biomarkers and Risk of Lung Cancer. JNCI Journal of the National Cancer Institute Advance Access, Junio 2011
6. F. Luppi. Interleukin-8 stimulates cell proliferation in non-small cell lung cancer through epidermal growth factor receptor transactivation. Lung Cancer (2007), 56: 25-33
7. Alejandro Mohar. Epidemiologia descriptiva de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerologia de México. **Salud pública Méx vol.39 n.4 Cuernavaca Jul. 1997**
8. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest. 2003; 123(1 Suppl):21S.
9. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol. 2011;6(2):244.
10. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. Eur J Cancer. 1996;32A(7):1135.
11. Kvale PA, Simoff M, Prakash UB, American College of Chest Physicians. Lung cancer. Palliative care. Chest. 2003;123(1 Suppl):284S.
12. Joan H. Schiller. Comparison of four chemotherapy regiments for advanced non samall cell lung cancer. N. Engl J Med, Vol 346, No 2. Enero 10. 2002
13. HR Scott. The systemic inflammatory response, weight loss, performance status and survival in patients with inoperable non-small cell lung cancer. British Journal of Cancer (2002) 87, 264-267
14. Matzinger P. The danguer model: a renewed sence of self. Science, 202; 296: 301-305
15. Eric Tartour. Angiogenesis and immunity: a bidirectional link potentially relevant for the monitoring of antiangiogenic therapy and the development of novel therapeutic combination with immunotherapy. Springer Science Business Media 20. Enero 2011

16. Sharon R. Pine. Increased levels of Circulating Interleukin 6, Interleukin 8, C-Reactive Protein, and Risk of Lung Cancer. *J Natl Cancer INST* 2001; 103: 1112-1122
17. Markus F. Neurath. IL-6 signaling in autoimmunity, chronic inflammation and inflammation-associated cancer. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 22 (2011) 83-89
18. Necla Songur. Serum interleukin-6 levels correlate with malnutrition and survival in patients with advanced non small cell lung cancer. *Tumori*. 90: 196-200. 2004
19. Keping Xie. Interleukin-8 and human cancer biology. *Cytokine and Growth Factor Reviews* 12 (2001) 375-391
20. E.A. Eisenhauer. New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (Version 1.1). *European Journal of Cancer* 45 (2009) 228-247
21. Yong Zhang. Potential Mechanism of Interleukin-8 Production From Lung Cancer Cells: And Involvement of EGF. EGFR. PO3K-Akt. ErK Pathway. *J. Cell. Physiol.* 227: 35-43. 2012

20. ANEXOS

Tabla 1. Características generales de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas

Variable	n = 14
Edad en años, Md (min-max)	61 (52-71)
Sexo femenino, n (%)	9 (64)
Distrito Federal n (%)	7 (37)
Estado de México n(%)	7 (37)
Antecedente laboral	
Hogar	8 (51)
Prestadores de servicios	4 (28)
Hipertension arterial, n (%)	2 (21)
Diabetes Mellitus 2, n (%)	1 (7)
IMC, Md (min-max)	27 (23-30)
Sobrepeso, n (%)	6 (42)
Obesidad, n (%)	4 (28)
Pérdida de peso, n (%)	6 (42)
Tabaquismo, n (%)	5 (34.7)
Humo de leña, n (%)	6 (43)
Dolor torácico, n (%)	6 (42)
Etapa clínica, n (%)	
IIIA,	2 (14)
IIIB,	36 (V)
IV,	7 (50)
Interleucina 6, Md (min-max)	10.5 (0.0-46.5)
Interleucina 8, Md (min-max)	15.2 (0.0-87.1)
Sobrevida en meses, Md (min-max)	13.5 (10-26)

Md = mediana, n= número, min= mínimo, max= máximo, IMC= índice de masa corporal

Tabla 2. Comparación de variables clínicas e interleucinas intragrupos en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas

Variable	Basal (n=14)	6 meses (n=14)	P
ECOG			
1-2, n (%)	11 (78)	10 (71)	1.0
Mayor 3, n (%)	3 (22)	4 (29)	
Karnofsky, Md (min-max)	80 (70-100)	80 (70-90)	0.07
Interleucina 6, Md (min-max)	10.5 (0.0-46.6)	6.4 (0.0-31.0)	0.42
Interleucina 8, Md (min-max)	15.3 (0.0-87.1)	12.4 (0.0-40.7)	0.25

Md = mediana, n= número,

La comparación entre medianas se realizó con la prueba U-Mann-Whitney. La comparación entre proporciones se realizó con prueba de McNemar.

Tabla 3. Comparación de variables bioquímicas intragrupos en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas

Variable	Basal (n=14)	6 meses (n=14)	P
Hemoglobina, Md (min-max)	14.2 (11.1-6.2)	12.5 (8.8-15.4)	0.02
Albúmina, Md (min-max)	3.5 (2.5-4.1)	3.6 (3.2-3.9)	0.45
Leucocitos, Md (min-max)	6.7 (3.0-16.2)	6.3 (3.8-13.1)	0.22
Neutrófilos, Md (min-max)	4.0 (0.9-14.8)	3.4 (1.0-6.6)	0.14
Linfocitos, Md (min-max)	1.9 (1.2-3.9)	1.7 (0.7-2.9)	0.51
Plaquetas, Md (min-max)	341 (203-475)	290 (153-497)	0.43
Creatinina, Md (min-max)	0.7 (0.37-0.89)	0.79 (0.55-1.16)	0.04

Md = mediana, n= número, DHL = deshidrogenasa láctica,

La comparación entre medianas se realizó con la prueba U-Mann-Whitney.

Tabla 4. Comparación de variables clínicas e interleucinas basales entre pacientes fumadores y no fumadores con cáncer pulmonar de células no pequeñas

Variable	No fumadores (n=9)	fumadores (n=5)	P
IMC, Md (min-max)	27 (23-34)	26 (20-31)	0.79
ECOG,			
1, n (%)	4 (44)	1 (20)	
2, n (%)	4 (44)	4 (80)	0.41
3, n (%)	1 (11)	0 (0)	
Karnofsky, Md (min-max)	80 (70-100)	70 (70-80)	0.29
Sobrevida, Md (min-max)	12 (10-24)	22 (11-26)	0.44
Interleucina 6, Md (min-max)	6.55 (0.0-17.93)	12.9 (9.5-46.6)	0.03
Interleucina 8, Md (min-max)	13.8 (0.0-87.12)	16.5 (14.2-21.9)	0.36

Md = mediana, n= número, IMC= índice de masa corporal,

La comparación entre medianas se realizó con la prueba U-Mann-Whitney.

Tabla 5. Asociación de interleucinas sobre la respuesta a tratamiento por imagen

Variable	OR	IC (95%)	P
IL-6	1.01	0.91-1.16	0.83
IL-8	1.04	0.96-1.14	0.29

OR= Odds ratio, IC= intervalo de confianza,

El modelo se construyó utilizando prueba de regresión logística binaria.

Tabla 6. Comparación de interleucinas de acuerdo a la clasificación por imagen para respuesta a tratamiento en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas

Variable	Progresión (n=4)	Estabilidad (n=7)	Respuesta (n=3)	p
Interleucina 6 (basal)	10.5 (6.5-15.9)	11.6 (0.0-45.6)	0.0 (0.0-11.6)	0.36
Interleucina 6 (6 meses)	2.3 (0.0-6.5)	15.9 (5.05-31.2)	13.9 (13.8-17.1)	0.04
Interleucina 8 (basal)	19.2 (8.6-87.1)	14.2 (0.0-35.5)	4.9 (0.0-9.7)	0.44
Interleucina 8 (6 meses)	11.2 (0.0-37.0)	10.1 (5.9-40.7)	13.1 (11.9-14.1)	0.83

Md = mediana, n= número

La comparación entre medianas se realizó con la prueba U-Mann-Whitney

Gráfico 1. Asociación entre niveles de interleucina 6 a la evaluación basal y meses de sobrevida en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas

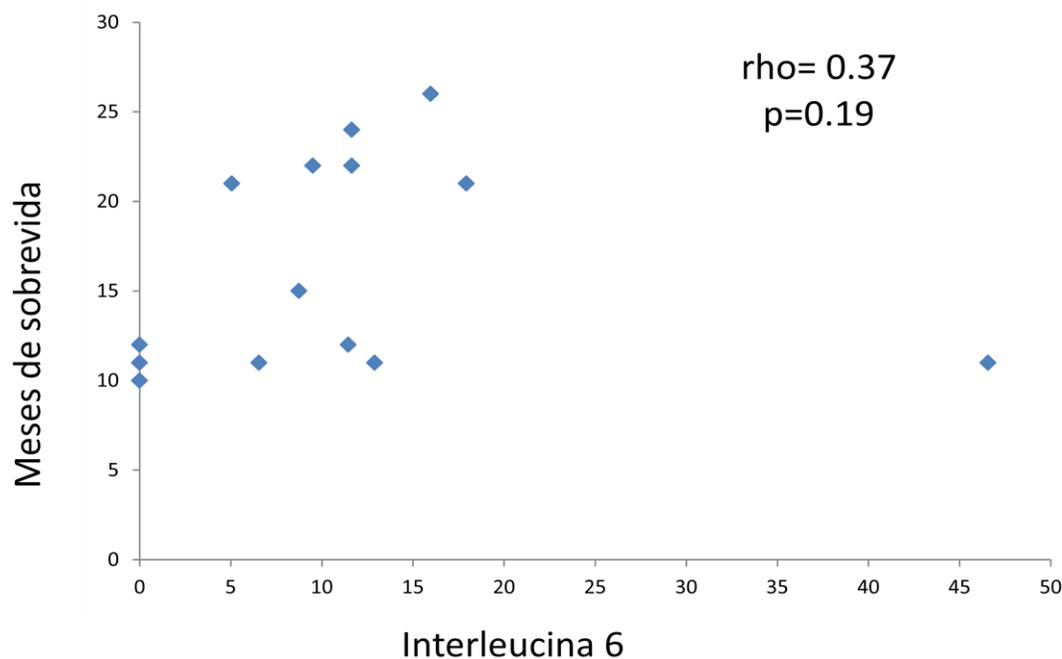


Gráfico 2. Asociación entre niveles de interleucina 8 a la evaluación basal y meses de sobrevivida en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas

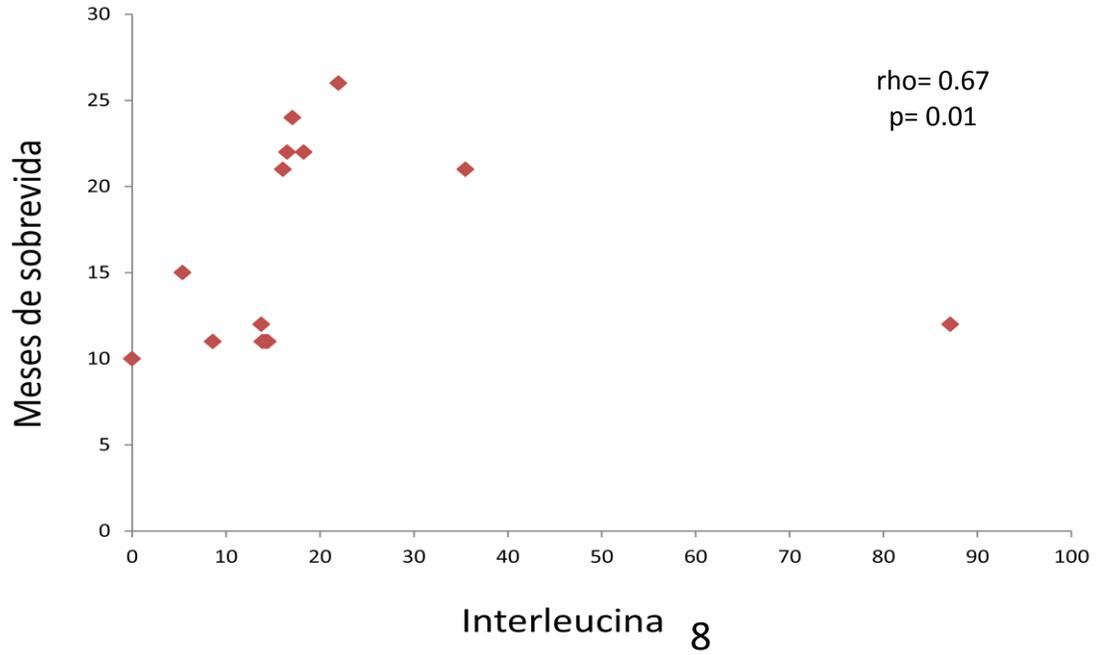


Gráfico 3. Correlación lineal entre niveles séricos finales de interleucina 6 y la progresión, estabilidad y respuesta parcial del tumor mediada por TAC

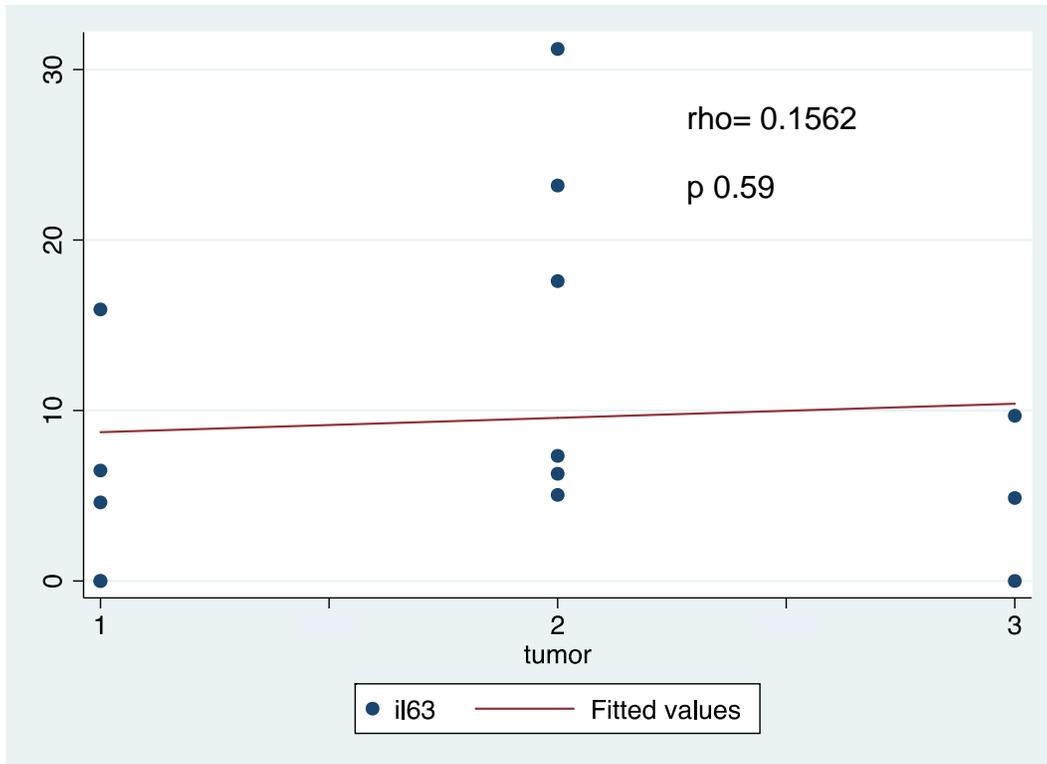


Gráfico 4. Correlación lineal entre niveles séricos finales de interleucina 8 y la progresión, estabilidad y respuesta parcial del tumor mediada por TAC

