



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

TITULO:

**RELACION DEL INDICE NEUTROFILO-LINFOCITO CON EL PRONOSTICO DE LOS PACIENTES CON CPCNP EN  
EL CENTRO MÉDICO ABC.**

PROTOCOLO DE INVESTIGACION PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA MEDICA

**PRESENTA:**

**DR. EDUARDO REYES SANCHEZ**

Residente de tercer año de la especialidad de Oncología Médica  
Centro Médico ABC “The American British Cowdray Medical Center”

**DIRECTOR DE TESIS Y ASESOR TEÓRICO:**

**DR. GUILLERMO MANUEL OLIVARES BELTRAN**

Profesor titular adjunto del Curso de Especialidad de Oncología Médica  
Médico especialista en Oncología Médica  
Centro Médico ABC “The American British Cowdray Medical Center”

**ASESOR TEORICO**

**DR. CESAR LARA TORRES**

Médico Adscrito del Departamento de Patología y Biología Molecular  
Centro Médico ABC “The American British Cowdray Medical Center”

**ASESOR METODOLOGICO**

**DR. JOSE FABIAN MARTINEZ HERRERA**

Médico especialista en Oncología Médica  
Coordinador del Curso de Especialización en Oncología Médica  
Centro Médico ABC “The American British Cowdray Medical Center”

FECHA DE PRESENTACION: 11 DE OCTUBRE DE 2019

LUGAR DE PRESENTACION: CENTRO MEDICO ABC CAMPUS OBSERVATORIO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.



**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.

**RELACIÓN DEL ÍNDICE NEUTROFILO-LINFOCITO CON EL PRONÓSTICO DE LOS  
PACIENTES CON CPCNP EN EL CENTRO MÉDICO ABC.**

---

**JEFE DE ENSEÑANZA**

Dr. Juan O. Talavera  
Centro Médico ABC “The American British Cowdray Medical Center”

---

**TUTORA DEL CURSO DE ESPECIALIDAD DE ONCOLOGÍA MÉDICA**

Dra. Raquel Gerson Cwilich  
Médico especialista en Oncología Médica  
Centro Médico ABC “The American British Cowdray Medical Center”

---

**DIRECTOR DE TESIS Y ASESOR TEÓRICO**

Dr. Guillermo Manuel Olivares Beltrán  
Médico especialista en Oncología Médica  
Profesor Adjunto del Curso Universitario en la Especialidad de Oncología Médica  
Centro Médico ABC “The American British Cowdray Medical Center”

---

**ASESOR TEÓRICO**

Dr. Cesar Lara Torres  
Médico Adscrito del Departamento de Patología y Biología Molecular del Centro Médico ABC  
Centro Médico ABC “The American British Cowdray Medical Center”

---

**ASESOR METODOLÓGICO**

Dr. Fabian Martínez Herrera  
Médico especialista en Oncología Médica  
Coordinador del Curso de Especialización en Oncología Médica  
Centro Médico ABC “The American British Cowdray Medical Center”

CIUDAD DE MEXICO, marzo 8, 2019

DR. EDUARDO REYES SANCHEZ  
RESIDENTE DE ONCOLOGIA MEDICA  
PRESENTE

Me permito informarle que se ha recibido su solicitud de registro de su trabajo de graduación:

**RELACION DEL INDICE NEUTROFILO-LINFOCITO CON EL PRONOSTICO DE LOS PACIENTES CON CPCNP EN EL CENTRO MEDICO ABC**

**TUTOR: DR. GUILLERMO OLIVARES BELTRAN  
DR. CESAR LARA TORRES  
DR. JOSE FABIAN MARTINEZ HERRERA**

Su trabajo ha sido aprobado por los comités de investigación y de ética en investigación y se le asignó la clave

**TABC-20-25**

ATENTAMENTE,

  
DR. EDUARDO SAN ESTEBAN

PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION  
CENTRO MEDICO ABC



**COMITÉ INSTITUCIONAL DE INVESTIGACIÓN**

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER, I.A.P.

Sur 136 No. 116 Col. Los Américas, 01120 México, D.F.  
Tel. 52-30-80-97, 52-30-80-00, Ext. 8497 Fax: 52-30-80-98  
www.abchospital.com  
Licencia Sanitaria 2001003633



## 1. TITULO:

### **RELACIÓN DEL INDICE NEUTROFILO-LINFOCITO CON EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON CPCNP EN EL CENTRO MÉDICO ABC.**

## 2. IDENTIFICACION DE LOS INVESTIGADORES

- **DIRECTOR DE TESIS Y ASESOR TEÓRICO:** Dr. Guillermo Manuel Olivares Beltrán: Médico especialista en Oncología Médica, Profesor titular adjunto del Curso de Especialidad de Oncología Médica, Centro Médico ABC “The American British Cowdray Medical Center”, Teléfono: 52724293 Correo electrónico: golivaresbeltran@hotmail.com.
- **ASESOR TEÓRICO:** Dr. Cesar Lara Torres: Medico Adscrito del Departamento de Patología y Biología Molecular del Centro Medico ABC, Centro Médico ABC “The American British Cowdray Medical Center”. Teléfono: 52308171 Correo electrónico: clarat@abchospital.com.
- **ASESOR METODOLOGICO:** Dr. José Fabián Martínez Herrera: Médico especialista en Oncología Médica, Coordinador del Curso de Especialización en Oncología Médica, Centro Médico ABC “The American British Cowdray Medical Center”, Teléfono: 5545001978 Correo electrónico: jfabianmh.med@hotmail.com; jfabianmd@gmail.com.

## INDICE

1. Título.....	4
2. Investigadores.....	4
3. Índice.....	5
4. Resumen.....	6
5. Introducción .....	7
6. Material y Metodos.....	12
7. Resultados.....	16
8. Discusion.....	22
9. Conclusiones.....	26
10. Bibliografia.....	27

## RESUMEN

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es la neoplasia con mayor mortalidad en el mundo. En los últimos años se ha acumulado evidencia que ha mostrado que la respuesta inflamatoria sistémica se asocia a un mal pronóstico en varios tumores sólidos. Por lo que evaluar marcadores bioquímicos de respuesta inflamatoria sistémica es de gran importancia para estratificar a los pacientes con tumores sólidos. El índice neutrófilo- linfocito (INL) se ha introducido como un factor pronóstico para supervivencia en muchos tipos de tumores incluidos el CPCNP.

**Objetivo:** Correlacionar el INL con desenlaces clínicos en pacientes con CPCNP.

**Material y Métodos.** Se realizó una revisión de expedientes de casos de CPCNP del hospital ABC de enero del 2013 a diciembre del 2018. Se describen las características clínicas, histológicas y moleculares de estos casos, se determinará su INL y su correlación con el pronóstico de los pacientes.

**Resultados.** De un total de 175 pacientes con CPCNP. El 51% género femenino y 50% género masculino. La edad media fue de 69 años DE  $\pm 11$  años. La histología más frecuente fue Adenocarcinoma en un 87%, Epidermoide 10% y otras histologías 3%. Las mutaciones más frecuentes fueron KRAS 25%, EGFR 22%, PDL-1  $>1\%$  en el 20%, Rearreglo ALK 1%. La etapa clínica más frecuente fue IV en el 58% de los casos seguidos de Etapa Clínica I, EC II y III con 25%, 9%, 8%. El INL  $> 4$  se asocia a un peor pronóstico en EC I y II HR = 5.4 (IC 95% 1.73 – 17.17,  $p=0.004$ ).

**Conclusión.** Se demostró que el INL  $> 4$  tuvo capacidad pronóstica para recurrencia en etapas clínicas tempranas. No se encontraron factores pronósticos para supervivencia global relacionados al INL.

**Palabras clave:** CPCNP, Índice Neutrófilo-Linfocito.

## INTRODUCCION

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es la neoplasia con mayor mortalidad en el mundo representando un poco más del 25% de la mortalidad global por cáncer<sup>1</sup>.

En México, para el año 2013 ocupó el 6° lugar en incidencia, además del 5° y 2° lugar en mortalidad para mujeres y hombres respectivamente, poniendo de manifiesto su mal pronóstico, con 9,277 nuevos casos y 8,687 muertes<sup>2</sup>. Menos del 15% son diagnosticados en etapas tempranas donde la supervivencia a 5 años alcanza el 50% en comparación de las etapas avanzadas donde la supervivencia a 5 años no llega al 5%<sup>3</sup>.

A nivel mundial la mayoría de los casos nuevos son detectados en etapas avanzadas de la enfermedad (Estadio IIIB-IV) hasta el 57% se detectan en estadio IV (metastásico), sólo un 16% llegan en estadio localizado, el 22% con diseminación regional y un 4% permanece sin estadificar<sup>1</sup>.

La tasa de supervivencia general a 5 años es aproximadamente 21%, pero la enfermedad avanzada con metástasis a distancia sigue siendo incurable con una supervivencia de 4.7% a 5 años.<sup>4</sup>

Nuestro hospital cuenta con una incidencia particularmente alta de CPCNP<sup>5</sup> por lo que evaluar las características clínicas, patológicas y moleculares ayudaran a establecer estrategias de abordaje y diagnóstico costo-efectivas.<sup>6</sup>

El tabaquismo sigue siendo el responsable en el 85 al 90% de los casos cáncer de pulmón (9 de cada 10 casos) y los cánceres de pulmón en no fumadores (menos de 100 cigarrillos en toda la vida) son principalmente adenocarcinomas que afectan desproporcionalmente a mujeres que a hombres.<sup>7</sup>

El cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) es el tipo histológico más frecuente de cáncer de pulmón, representa el 85% de todos los casos nuevos detectados cada año. El tratamiento actual se basa en la identificación de su histología (escamosa vs no escamosa) así como marcadores moleculares, principalmente mutaciones expresadas por los tumores no escamosos que los hacen vulnerables a tratamiento dirigido.<sup>8</sup>

En el CPCNP se expresan estas mutaciones, aproximadamente en el 60%, actualmente se recomienda las pruebas de alteraciones moleculares para EGFR, KRAS, reordenamiento de ALK, reordenamiento de ROS1 y niveles de expresión PD-L1 en estadios avanzados, por lo que todos los

pacientes con CPCNP deben de contar con estas determinaciones moleculares.<sup>9</sup>

El receptor del factor epidérmico de crecimiento (EGFR) pertenece a la familia de receptores de tirosin-cinasa el cual exhibe una sobreexpresión o una activación aberrante y traduce la avidez del tumor por los oncogenes y sus señalizaciones para su supervivencia, está presente en el 15% de los CPCNP en EEUU, pero hasta en el 31.2% reportado en población mexicana.<sup>10</sup> El EGFR es más prevalente en mujeres, etnia asiática, adenocarcinomas y no fumadoras. Se han desarrollado contra él moléculas que inhiben la actividad de la tirosin-cinasa intracelular ligada a este receptor, los inhibidores de tirosin-cinasa (TKI) como Erlotinib, Gefitinib, Afatinib y Osimertinib. Poco tiempo después se describió resistencia a los TKI al parecer relacionada a la presencia de otras mutaciones mutuamente excluyentes (KRAS o la amplificación de MET). Hoy en día hay disponibles pruebas séricas para detectar resistencia a los TKI (EGFR T790M) y hasta se cuenta con una alternativa para estos casos resistentes.<sup>11</sup>

Los reordenamientos en el gen de la Cinasa del linfoma anaplásico (ALK) sólo se encuentran en el 3-5% de los CPCNP metastásico en forma de translocación EML4-ALK, dicha fusión codifica para una proteína asociada a microtúbulos y tiene un dominio de tirosin cinasa (ALK), que permiten señalización permanente mitogénica y transformación maligna. Las fusiones ALK se han identificado tanto en histología escamosa como en adenocarcinoma. El tratamiento estándar para los pacientes con CPCNP ALK positivo fue la quimioterapia y los resultados fueron pobres, con una mediana de supervivencia global de 12 meses. Fármacos como el crizotinib y el ceritinib fueron aprobado por la FDA en 2011 y fue el primer inhibidor de ALK aprobado para pacientes con ALK positivo.<sup>12</sup>

Las mutaciones de la familia RAS se presentan en el 25% de los CPCNP principalmente en los adenocarcinomas y el 90% de los casos se localizan en el oncogen viral de Sarcoma de Kristen Rat (KRAS). La activación de esta mutación que codifican para GTPasas involucradas en la señalización del receptor de factor epidérmico de crecimiento y por lo tanto cruciales en la proliferación celular y la supervivencia, haciendo que los tumores mutantes para KRAS sean independientes de la señalización dependiente de EGFR y por lo tanto resistentes a sus TKI. La mutación KRAS es mutuamente exclusiva con EGFR y principalmente se observa en adenocarcinomas de fumadores. Se ha asociado a mal pronostico aunque su importancia clínica real sigue siendo controvertida por la heterogeneidad entre los estudios. Sin embargo KRAS es una entidad heterogénea y otras alteraciones coexistentes pueden ser cruciales para determinar su papel e impacto biológica.<sup>13</sup>

Los paciente con CPCNP tendrán otras mutaciones para las cuales ya se han desarrollado terapias blanco como lo son:

ROS 1: Para algunos pacientes con esta mutación está recomendado crizotinib en vez de la quimioterapia tradicional.

BRAF V600: Para estos pacientes, los inhibidores de BRAF como vemurafenib o Dabrafenib.

RET: Los inhibidores de RET como cabozantinib o vandetanib (aprobados para cáncer de tiroides) son en veces utilizados en sustitución de quimioterapia de segunda línea.

HER2: Los pacientes con esta particular mutación se podrían beneficiar del uso de Afatinib o trastuzumab (utilizado en el tratamiento del cáncer de mama), agregado a la quimioterapia.<sup>14</sup>

Existen otra variedad de fármacos que tienen utilidad en este tipo de neoplasias como lo es el Bevacizumab, anticuerpo monoclonal humanizado que se une y bloquea al factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y que se usa en combinación con quimioterapia tradicional en pacientes elegibles desde hace algunos años en adenocarcinomas y otros tumores no escamosos en los que mejora la supervivencia.<sup>15</sup>

La inmunoterapia también se ha convertido en una herramienta en el CPCNP avanzados, aproximadamente un 25% de estos pacientes tienen tumores que expresan altos niveles del ligando de muerte programada (PD-L1).<sup>16</sup> La inmunoterapia ha cambiado drásticamente el escenario terapéutico en el tratamiento del CPCNP sin tratamiento previo. Si bien el tratamiento con monodroga con pembrolizumab se ha convertido en la terapia estándar en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales  $\geq 50\%$ , la combinación de inmunoterapia con quimioterapia basada en platino se ha convertido en un tratamiento de primera línea eficaz independientemente de la expresión de PD-L1 tanto en CPCNP escamoso y no escamoso sin blancos moleculares.<sup>17</sup>

Debido a las altas tasas de mortalidad del CPCNP se deben de buscar biomarcadores de pronóstico efectivo. Por lo que es de gran importancia identificar nuevos factores pronósticos que puedan permitir a los médicos estratificar a los pacientes de riesgo y así adaptar estrategias terapéuticas. Existen una serie de parámetros de pronóstico tradicionales para pacientes con CPCNP como son edad, sexo, estatus de fumador, estado funcional y Etapa clínica y la presencia de algún blanco molecular aunque no han sido suficientes para estratificar a los pacientes<sup>18</sup>.

## **Respuesta inflamatoria como pronostico en CPCNP**

Las células tumorales a través de citocinas son capaces de reclutar neutrófilos los cuales contribuyen a la respuesta inflamatoria y ejercen efectos pro tumorales inhibiendo la apoptosis, promoviendo angiogénesis y las metástasis.<sup>19</sup> Por lo que evaluar marcadores bioquímicos de respuesta inflamatoria sistémica es de gran importancia para estratificar a los pacientes con tumores sólidos.

El papel y la importancia de los neutrófilos en el cáncer se ha hecho cada vez más evidente en la última década. Los neutrófilos se acumulan en la sangre periférica de pacientes con cáncer, especialmente en aquellos con enfermedad en etapa avanzada. La mayoría de los estudios que han evaluado el papel de los neutrófilos en el cáncer han involucrado modelos animales o han investigado la función de los neutrófilos humanos circulantes por lo que solo se dispone de información limitada sobre el papel de los neutrófilos y el ambiente inflamatorio en pacientes con cáncer.<sup>19</sup>

Se han identificado factores pronósticos independientes asociados a supervivencia en pacientes con CPCNP como son edad, sexo, estado nutricional, tabaquismo, estado funcional y etapa clínica al diagnóstico.<sup>20</sup> Sin embargo estos factores no son suficientes en la práctica clínica para poder estratificar a los pacientes por su baja especificidad y sensibilidad.

En los últimos años se ha acumulado evidencia que la respuesta inflamatoria sistémica esta asociada a mal pronostico en varios tumores solidos por lo que se han evaluado diversos índices como el GPS (Glasgow Prognostic Score), el índice LIPI ((lung immune prognostic index) en pacientes que recibieron inmunoterapia<sup>24</sup> y marcadores inflamatorios como la PCR (Proteína C reactiva) con el objetivo de estratificar y evaluar el pronostico de los pacientes con CPCNP.<sup>21</sup>

Una de las herramienta que ha cobrado importancia por su capacidad para reflejar el estado proinflamatorio en sangre periférica es el Indice Neutrofilo-Linfocito que es de fácil determinación y bajo costo y que se ha utilizado para predecir manifestaciones clínicas o el pronóstico de los pacientes con cáncer<sup>22</sup>.

El índice neutrófilo- linfocito (INL) se ha introducido como un factor pronóstico para supervivencia en muchos tipos de tumores dentro de los que se encuentran CPCNP, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, carcinoma hepatocelular y neoplasias de la vía biliar.<sup>23</sup>

En 2014 un metaanálisis exploró la correlación entre el INL y la supervivencia global en datos de 100 estudios con pacientes con tumores sólidos.<sup>22</sup> En el estudio se correlacionó un valor alto de INL (definido  $\geq 4$ ) con un mal pronóstico en supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en neoplasias sólidas, aunque los estudios eran heterogéneos por lo que se necesita más información sobre la correlación del INL y el pronóstico de los pacientes con cáncer.<sup>23</sup>

Pacientes con mayor inflamación sistémica al diagnóstico pueden tener una enfermedad más agresiva. Se ha demostrado en algunos estudios que el INL tiene valor pronóstico para determinar supervivencia en pacientes con CPCNP<sup>24</sup>. Un INL elevado antes del tratamiento fue un factor pronóstico independiente de pobre supervivencia libre de progresión y supervivencia global en CPCNP.<sup>25</sup> Durante el tratamiento del CPCNP puede ser un precursor de la progresión de la enfermedad y fracaso del tratamiento.<sup>25</sup>

Actualmente existen múltiples opciones de tratamiento sistémico en etapas localmente avanzadas y metastásica basado en alteraciones moleculares específicas, así como modulación de la respuesta inmunológica como con los inhibidores de los puntos de control, por lo que definir mejor la población que atendemos mediante estrategias de fácil acceso sería muy valioso para su atención.<sup>26</sup> Los factores mencionados anteriormente en pacientes con CPCNP siguen siendo polémicos es por eso que cobra importancia explorar el papel del INL en el pronóstico de los pacientes con CPCNP.

## **MATERIAL Y METODOS**

**Justificación:** Actualmente existen múltiples opciones de tratamiento sistémico en etapas localmente avanzadas y metastásica basado en alteraciones moleculares específicas, así como modulación de la respuesta inmunológica como los inhibidores de los puntos de control, por lo que definir mejor la población que atendemos sería muy valioso para su atención.

Otro marcador bioquímico que ha cobrado importancia es el Índice Neutrófilo Linfocito que es de fácil determinación y bajo costo que actualmente se ha utilizado para predecir manifestaciones clínicas o el pronóstico de los pacientes con cáncer.

### **Pregunta de Investigación**

¿La presencia de un Índice Neutrófilo-Linfocito alto se asocia a un pronóstico en los pacientes con CPCNP en el centro médico ABC?

### **Hipótesis**

H0: El índice neutrófilo linfocito elevado no se asocia con peor pronóstico en los pacientes con CPCNP.

H1: El índice neutrófilo linfocito elevado se asocia con peor pronóstico en los pacientes con CPCNP.

### **Objetivo Primario**

Correlacionar el INL con desenlaces clínicos en pacientes con CPCNP

### **Objetivos secundarios**

Describir las características clínicas, patológicas y moleculares del CPCNP en el periodo 2014-2018

- Describir las características clínicas de los pacientes con CPCNP en el periodo 2014-2018
- Correlacionar las características clínicas con las características patológicas.

### **Operacionalización de las variables**

Índice neutrófilo linfocito: Se define como el recuento absoluto de neutrófilos divididos por el

recuento de linfocitos.

Etapa Clínica: Es una medida que describe la gravedad del cáncer tomando en cuenta la extensión y propagación de la enfermedad. El sistema de clasificación es el TNM.

### **Categorización de las variables:**

Índice neutrófilo linfocito: Variable cualitativa continua, se mide como una magnitud numérica, se mide en números enteros que van de cero al infinito.

Etapa clínica: Variable cualitativa ordinal

**Diseño:** Cohorte histórica.

**Métodos:** Se revisaran los expedientes electrónicos en el sistema TIMSA de los pacientes con sospecha y/o diagnóstico de cáncer de pulmón. Posteriormente se asistirá a patología para corroborar el diagnóstico subsecuente se anotaran los datos de las características del paciente, del estudio histopatológico y de la biología molecular del tumor. La valoración de la biometría hemática para determinar el índice neutrófilo linfocito se obtendrán del sistema TIMSA.

### **Cálculo del tamaño muestra.**

Aplicando el método de diferencia de proporciones, utilizaremos una estimación similar reportada previamente el grupo de CPCNP (n=201) con un  $ILN \geq 4$  vs.  $ILN \leq 4$  descrito en el trabajo publicado por Ozyurek et. (12) esperando una diferencia aproximada teórica de al menos 20% entre ambos grupos de pacientes al realizar las diversas comparaciones. Mismos resultados están ajustados a un error alfa estimado del 5% a dos colas. Estos parámetros nos arrojan un poder estimado de 0.90 cuando se alcanzan una muestra mínima de **n= 100** pacientes en cada grupo.

### **Método de muestreo.**

No probabilístico por conveniencia que incluye todos los casos subsecuentes de pacientes ingresados con CPCNP desde el 2013 hasta 2018.

### **Análisis Estadístico**

Realizamos estadística descriptiva que incluye medidas de tendencia central y de dispersión, las variables categóricas expresadas como medidas de frecuencia absoluta y relativa y las variables

lineales como media y desviación estándar (DE). La estadística inferencial incluye el uso de pruebas de hipótesis para evaluar variables lineales que son la prueba de t de Student para muestras independientes entre los grupos de pacientes con INL > 4 vs < 4. Las variables categóricas serán analizadas con prueba de Chi cuadrada o prueba Exacta de Fisher. La correlación se analizará con el coeficiente de correlación de Pearson. Las medidas de fuerza de asociación incluidas medidas con Odds Ratio (OR) e intervalos de confianza (IC) del 95%. Las variables con resultado de  $p \leq 0.02$  en el análisis bivariado serán incluidas en la construcción de modelos de regresión logística binaria multivariada para identificar las variables predictivas para los desenlaces de interés, que incluyen progresión de la enfermedad y mortalidad. Finalmente, las variables de interés serán incluidas en la construcción de modelos de supervivencia mediante la regresión multivariada de Cox y la sobrevida comparada de forma gráfica mediante la estimación de Kaplan-meier. El error alfa ajustado menor de 5% a dos colas será considerado significativo. La paquetería estadística STATA SE versión 11.1.

### **Consideraciones Éticas**

El presente protocolo de investigación se llevó a cabo conforme a los aspectos éticos que rigen toda investigación, teniendo como principal exponente a la declaración de Helsinki, la declaración de Ginebra, el código internacional de ética médica y la ley general de salud de los Estados Unidos Mexicanos. Este trabajo se realizó de acuerdo al artículo 17 de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud, esta investigación se considera sin riesgo.

### **Riesgos**

Investigación sin riesgo. Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación observacional, retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

### **Confidencialidad**

Se asignará un folio numérico a cada hoja de recolección de datos. El folio identificará a cada sujeto sin emplear datos como nombre o afiliación que lo pueda identificar. La base de datos de folios y su correspondencia con cada sujeto será almacenada, resguardada y utilizada en el equipo de cómputo con el que se cuenta para dichos fines en específico, al cual tendrán acceso el investigador y los tutores.

### **Recursos, financiamiento y factibilidad**

El Centro Médico ABC, cuenta con expediente médico electrónico TIMSA, y ONCOFARMIS (programa registro de administración de quimioterapia), que nos permitirá obtener el registro de pacientes con CPCNP, en el periodo 2014-2018.

### **Recursos humanos**

Investigador y asesores

### **Recursos materiales**

- Centro Médico ABC “The American British Cowdray Medical Center”.
- Expediente clínico físico
- Expediente médico electrónico TIMSA
- ONCOFARMIS (programa registro de administración de quimioterapia)
- Computadora portátil
- Hoja de recolección de datos

### **Recursos financieros**

- Serán cubiertos por el investigador

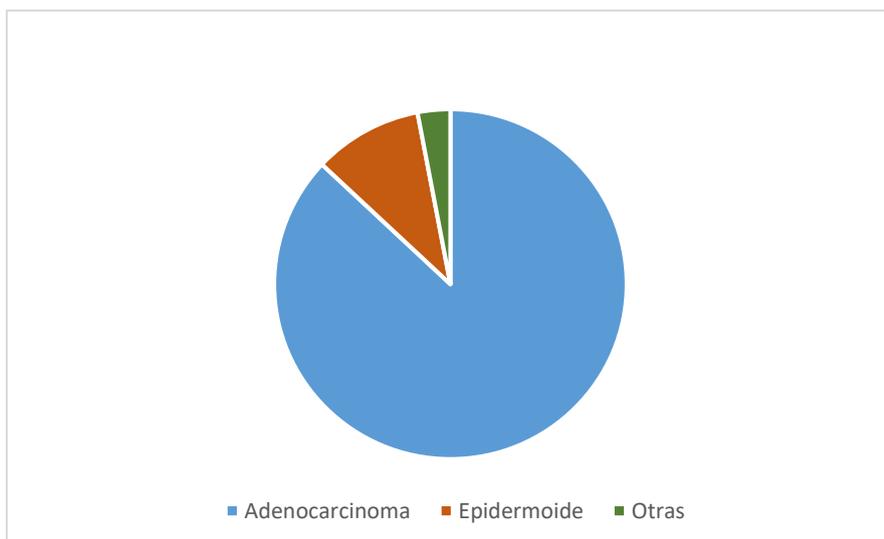
## RESULTADOS

### Resultados descriptivos y generalidades de la población.

Se realizó una búsqueda de pacientes en los registros del centro médico ABC del 2013 al 2018 y se obtuvieron de manera inicial 201 pacientes para la base de datos. Posterior a una revisión de los expedientes se eliminaron 25 pacientes porque no contaban con información clínica o con reporte de patología por lo que se tomaron 175 pacientes para el análisis final.

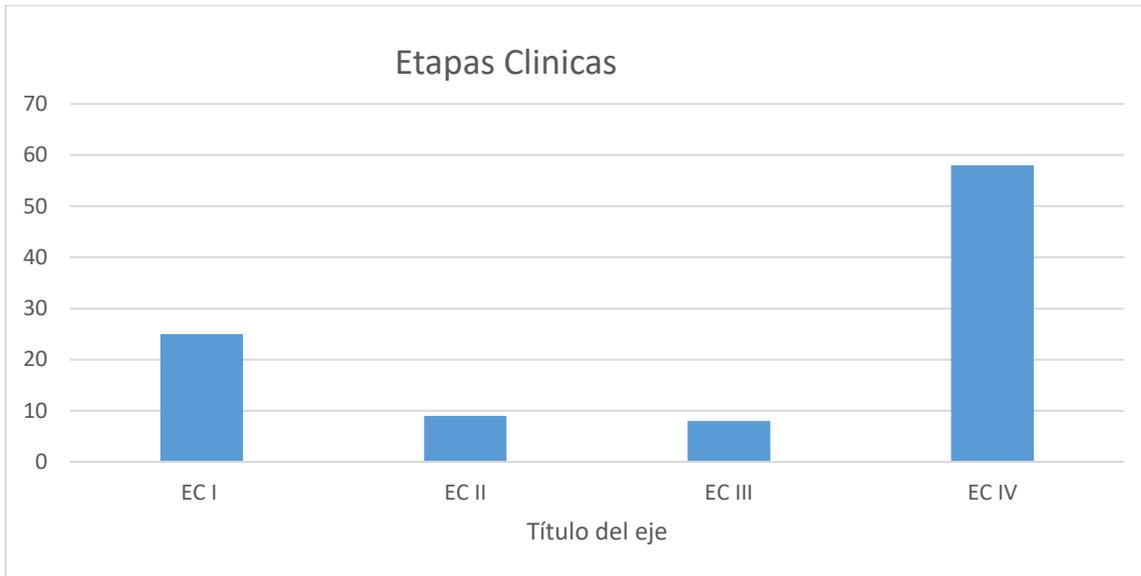
De un total de 175 pacientes el 49% eran hombres y el 51% mujeres con edad de 69 +/- 11 años. Otras de las características de los pacientes que se analizaron fue su IMC el cual fue de 24 +/- 4. El estado funcional de los pacientes se evaluó con la escala de ECOG en donde presentaron 0 (19.4%), 1(61.7%) y 2(18.9%). El 51 % de los pacientes presentó alguna comorbilidad y con respecto al hábito tabáquico 77% era fumadores.

La toma de biopsia para la determinación histopatológica fue realizada por Tru-cut en el 57% de los casos. El grupo de pacientes que se analizaron fueron pacientes con CPCNP donde la histología más frecuente fue Adenocarcinoma en un 87%, Epidermoide 10% y otras histologías 3%. (**Figura 1**). En los pacientes con Adenocarcinoma los subtipos histológicos más frecuentes fueron Acinar (45%), Lepidico (24%) y mixto (4.6%) entre otros.



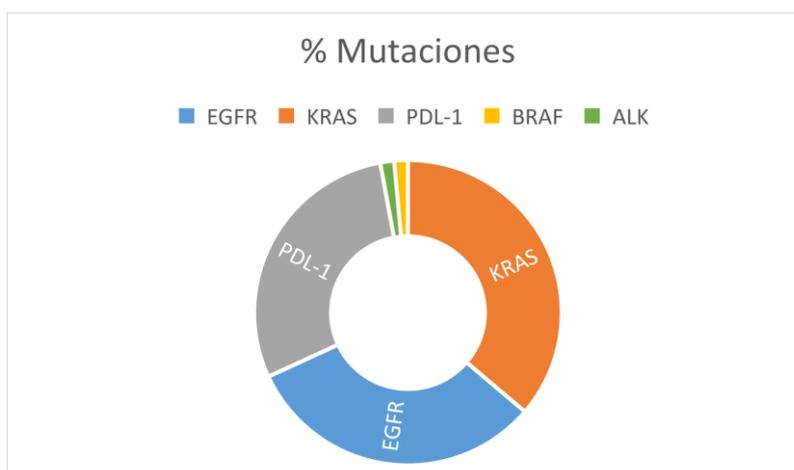
**Figura 1.**

En cuanto a la etapa diagnóstica, la etapa clínica más frecuente fue IV en el 58% de los casos seguidos de Etapa Clínica I, EC II y III con 25%, 9%, 8%. Con respecto a las localización más frecuente de metástasis fue a nivel óseo (20%), SNC (18%) y Suprarrenales (4.6%). **(Figura 2)**



**Figura 2.**

En los pacientes que se evaluaron de acuerdo a la etapa clínica recibieron tratamiento con Cirugía, radioterapia y quimioterapia. En el grupo que recibió quimioterapia de primera línea el esquema basado en platino fue el que más utilizado en el 56%. Los pacientes que se evaluaron tenían determinación de mutaciones, las más frecuentes fueron KRAS 25%, EGFR 22%, PDL-1 >1% en el 20% de los pacientes. **(Figura 3).**



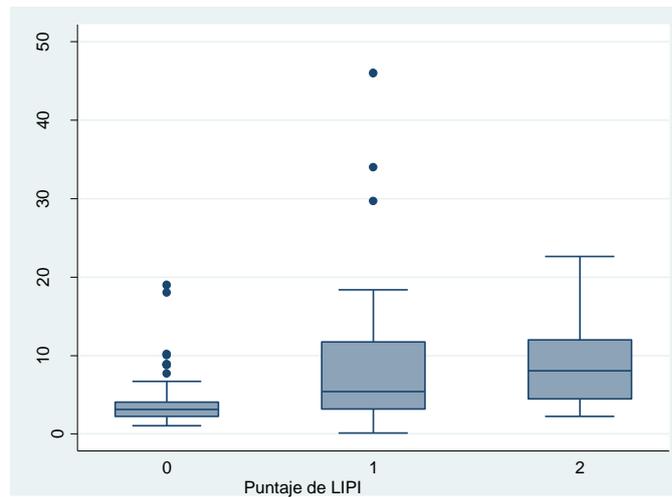
**Figura 3.**

### Análisis para el índice neutrófilo/linfocito.

Se observó correlación fuerte entre el INL con el puntaje de LIPI  $r=0.37$  ( $p<0.01$ ) (Figura 4) y correlación inversa para la SLP1 y el Tiempo total de seguimiento (TTS). (Tabla 1)

Correlaciones con INL para		
LIPI	r	.370
	p	.000
SLP1	r	-.231
	p	.002
TTS	r	-.180
	p	.017

**Tabla 1.**



**Figura 4.**

Mayor proporción de pacientes con LIPI > 2 con 24.4 vs 4.5%,  $p<0.001$  y menor tiempo SLP de 5+/- 5 vs 11+/- 9 meses,  $p<0.001$  y mayor mortalidad con 15 vs 4.5%.

Las variables que persistieron con significancia estadística en el análisis multivariado fueron El EC fue la proporción de defunciones y el índice de LIPI > 2 Con OR 3.5 (IC 95% 1.056 – 11.449, p=0.04) y 6.34 (IC95% 2.024 – 19.895, p=0.002), respectivamente.

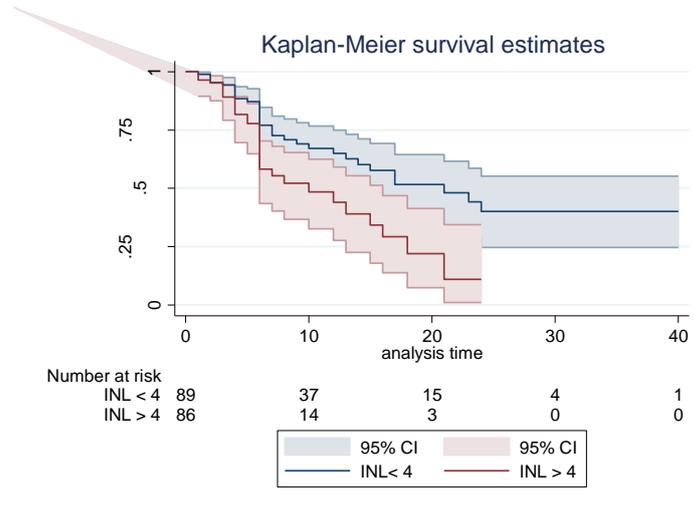
Variabes asociadas a INL > 4 regresión logística binaria multivariada. (Tabla 2)

	INL < 4 (n=89)		INL > 4 (n=86)		p
Edad, media (DE)	69	(12)	70	(12)	0.372
Mujeres, n (%)	49	(55.1)	40	(46.5)	0.258
Hombres, n (%)	40	(44.9)	46	(53.5)	
IMC, media (DE)	23.87	(3.82)	24.19	(4.77)	0.626
DM2, n (%)	7	(7.9)	11	(12.8)	0.284
HAS, n (%)	20	(22.5)	20	(23.3)	0.902
Fumador, n (%)	75	(84.3)	61	(70.9)	<b>0.034</b>
EC I, n (%)	4	(4.5)	2	(2.3)	0.222
EC II, n (%)	7	(7.9)	8	(9.3)	
EC III, n (%)	8	(9.0)	2	(2.3)	
EC IV, n (%)	70	(78.7)	74	(86.0)	
EC I o II, n (%)	39	(43.8)	21	(24.4)	<b>0.007</b>
Resección, n (%)	44	(49.4)	30	(34.9)	0.051
Sólido, n (%)	3	(3.4)	7	(8.1)	0.174
Lepidico, n (%)	22	(24.7)	20	(23.3)	0.821
Acinar, n (%)	43	(48.3)	36	(41.9)	0.391
Mixto, n (%)	6	(6.7)	2	(2.3)	0.162
Metástasis fuera del pulmón, n (%)	15	(37.5)	18	(29.0)	0.372
Mas de una metástasis, n (%)	2	(5.0)	2	(3.2)	0.652
LIPI, índice, media (DE)	0	(1)	1	(1)	<b>&lt;0.001</b>
LIPI > 2, n (%)	4	(4.5)	21	24.4	<b>&lt;0.001</b>
SLP 1, meses, media (DE)	11	(9)	6	(5)	<b>&lt;0.001</b>
TTS en meses, media (DE)	17	(12)	14	(14)	0.087
Defunción, n (%)	4	(4.5)	13	(15.1)	<b>0.018</b>
Cirugía, cualquiera	42	(47.2)	25	(29.4)	0.016
Cirugía con intención curativa	41	(97.6)	24	(96.0)	0.706
Radioterapia, n (%)	7	(7.9)	4	(4.7)	0.392
QT basada en platino, n (%)	45	(88.2)	53	(85.5)	0.668
QT terapia dirigida, n (%)	6	(11.8)	9	(14.5)	0.668

**Tabla 2.**

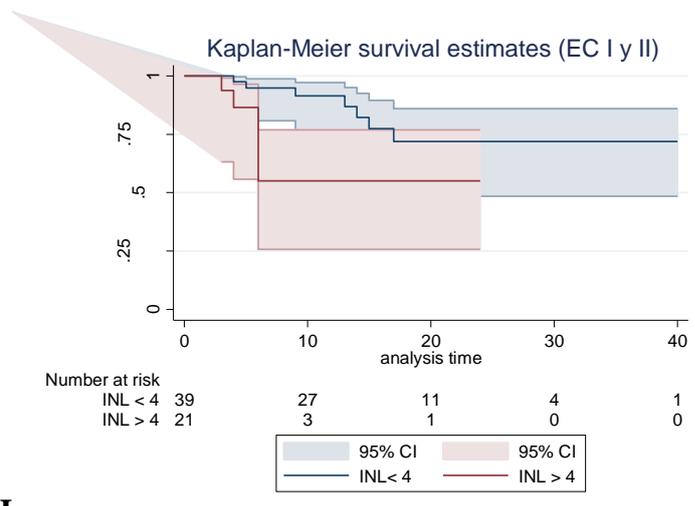
### Análisis de supervivencia global y supervivencia libre de progresión.

Al analizar la totalidad de la población como variable desenlace de presentar progresión en la primera línea de tratamiento sistémico y cambio a 2º línea de tratamiento, el INL > 4 con HR = 2.36 (IC 95% 1.31 - 12.71, p=0.015), el LIPI > 2 sin capacidad predictiva con HR 2.8 (IC 95% 0.73 – 10.82, p=0.13).



### Variables asociadas a progresión y mortalidad mediante regresión de cox multivariada divididos por estadio clínico.

El INL > 4 tuvo capacidad predictiva para progresión en EC I y II HR = 5.4 (IC 95% 1.73 – 17.17, p=0.004).



### Etapa Clínica I y II

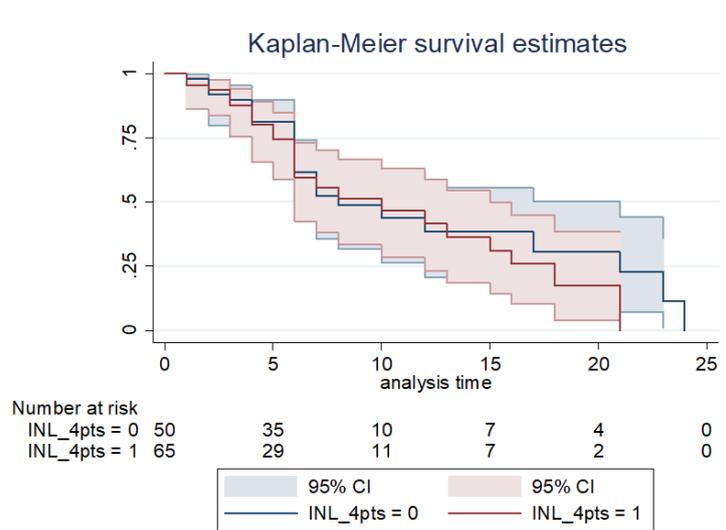
	HR	IC 95%		p
LIPI >= 2	4.09	0	-	-
INL >= 4	5.4	1.73	17.17	0.004

### Etapa Clínica III y IV

	HR	IC 95%		p
INL $\geq$ 4	1.03	0.58	1.8	0.91
LIPI $\geq$ 2	8.2	2.39	23.4	<0.001

### Análisis de Supervivencia Global

El análisis de supervivencia, no encontró factores predictivos para mortalidad relacionados con el INL y el LIPI



## DISCUSIÓN

Se reviso una cohorte de casos a partir de enero del 2013 a diciembre del 2018, identificando 201 casos de CPCNP por medio de una búsqueda sistemática del registro de patología, de 201 pacientes se incluyeron 175 pacientes que contaban con información clínica y de patología.

En los resultados obtenidos de la población de nuestro estudio encontramos una diferencia en cuanto a la presentación con respecto al genero con un predominio en el sexo femenino (51%), diferente a lo reportado a nivel mundial o en otros estudios en población mexicana donde existe predominio del sexo masculino, quizá este cambio en la epidemiología que observamos en nuestro centro sea un reflejo de la disminución del habito tabáquico en los hombres<sup>27</sup> que se ha reportado en algunas series y al aumento del CPCNP en mujeres jóvenes no fumadoras<sup>28</sup>.

La edad promedio de nuestros pacientes fue de 69 +/- 11 años muy similar a lo descrito en la epidemiología mundial.<sup>29</sup> Otra de las características que se analizo fue el habito tabáquico ya que el 77% de los pacientes eran fumadores y era mas frecuente el habito tabáquico en pacientes del sexo masculino, una de las limitaciones de este estudio fue el poder medir la intensidad del tabaquismo ya que no fue reportada de manera consistente en la mayoría de los expedientes por lo que no podemos obtener conclusiones sobre la intensidad del habito tabáquico y la relación con el cáncer de pulmón. Esta relación ya se ha documentado en algunas series internacionales<sup>30</sup> y se considera actualmente uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de CPCNP.

El 51% de los pacientes presento al menos una comorbilidad asociada al CPCNP, las mas frecuentes fueron Diabetes Mellitus Tipo 2 e Hipertensión Arterial reflejando la alta prevalencia de estos padecimientos en México.<sup>31</sup>

La mayoría de los pacientes presentaba un buen estado funcional al diagnostico oncológico, hasta el 70% de los pacientes presentaba un ECOG < 1 lo que permitió que la mayoría de los pacientes fueron candidatos a tratamiento en sus diversas modalidades de acuerdo a la etapa clínica y la histología del tumor.

El método mas utilizado para la determinación histopatológica fue la biopsia guiada por Tru-cut (57%). La datos con respecto a la histología son similares a los reportados en la literatura<sup>32</sup> siendo el Adenocarcinoma la histología mas frecuente en un 87% seguido del Epidermoide en un 10% un poco menor a lo reportado en otras series, otros tipos de histologías se presentaron en menor cantidad. Los

subtipos histológicos más frecuentes de los pacientes con Adenocarcinoma son similares a lo reportado en la literatura predominando el subtipo Acinar, Lepidico y mixto.<sup>32</sup>

Respecto a la frecuencia de mutaciones la más prevalente fue la mutación de Kras que se encontró hasta en el 25% de los pacientes analizados, con una mayor frecuencia en fumadores, la presencia de la mutación en nuestra muestra es concordante con las series internacionales que reportan en algunos casos la presencia de esta mutación hasta en un 30%<sup>33</sup>, en los reportes nacionales la mutación de KRAS se ha encontrado hasta en un 16.8%<sup>34</sup>, esta diferencia quizá tenga que ver con las características de la población de nuestro centro hospitalario. Las mutaciones de Kras que se encontraron con más frecuencia fueron Gly12Asp y Gly12Cys (28% cada una).

Las mutaciones de EGFR se registraron en un 22%, todas en pacientes con histología de tipo Adenocarcinoma, la mayoría en mujeres no fumadoras, esta frecuencia de mutaciones es similar a lo reportado en literatura americana y europea donde reportan una frecuencia de hasta el 20%<sup>35</sup>, mientras que se aleja de los reportes en poblaciones asiáticas que suelen presentar la mutación hasta en un 45%<sup>36</sup>. En México hay reportes con la presencia de la mutación hasta en un 31%<sup>36</sup>, esta diferencia con respecto a la presencia de la mutación podría deberse a las características de la población de nuestro centro hospitalario. La presencia de mutaciones sensibles fue alta, el 57% presentó deleciones en el exón 19, seguido de la sustitución L858R en el Exón 21 que se presentó en un 32% y solo un paciente presentó la mutación T790M por lo que podemos afirmar un comportamiento similar al de estudios occidentales.<sup>37</sup>

El rearrreglo ALK se presentó dentro de un rango esperado tomando en cuenta el tamaño de la muestra con un paciente lo que representó el 0.6% un poco menos que lo reportado en la literatura donde se presenta de un 3-7%.<sup>36</sup>

Otra de las determinaciones que se realizó en la muestra de pacientes fue el PDL-1, el porcentaje de pacientes con PD-L1 > 1% fue del 20%, menor a lo reportado en la literatura internacional donde se identifica hasta en 40% de los pacientes con CPCNP<sup>39</sup> esto pudiera ser debido al tiempo en que se inició la realización de la prueba en nuestro centro médico así como el desarrollo que ha tenido la estandarización de la prueba a lo largo de los últimos años.

La etapa clínica más frecuente de los pacientes fue IV como se reporta en las bases epidemiológicas, se presentó en el 58% de los casos, esta cifra es similar a las series internacionales y a reportes previos en trabajos de investigación realizados en nuestro centro médico.<sup>36</sup> La mayoría de los

pacientes en etapa IV presentaban metástasis en más de un sitio. Los principales lugares con actividad metastásica fueron hueso, SNC, mediastino y glándulas suprarrenales.

Las etapas clínicas tempranas ( I y II) se presentaron en el 34% de los pacientes. Estos datos son diferentes a los reportados en otros centros en México<sup>36</sup>; lo atribuimos a un mayor número de hallazgos en estudios de imagen realizados en revisiones anuales que son frecuentes entre la población de nuestro hospital.

Todos los pacientes con CPCNP en Etapa temprana fueron sometidos a procedimiento quirúrgico, el más frecuente fue la Lobectomía +/- disección ganglionar mediastinal, procedimientos que se considera estándar por los estudios de seguimiento a largo plazo<sup>37</sup>. Los pacientes que recibieron radioterapia en su mayoría fue para tratamiento paliativo por actividad metastásica. Los pacientes con etapa clínica III que recibieron quimio-radioterapia fueron pocos por el pequeño porcentaje de pacientes que se diagnosticaron en esta etapa clínica.

Respecto al tratamiento sistémico el 90% de los pacientes recibió quimioterapia en sus diferentes modalidades (paliativa, combinada con radioterapia o adyuvante). El 86% de los pacientes que recibieron quimioterapia fue basada en platino, la mayoría de los pacientes recibieron esquema de quimioterapia con 2 drogas, las combinaciones más frecuentes incluyeron Paclitaxel y Pemetrexed en el CPCNP de tipo Adenocarcinoma y se utilizó la combinación con Gemcitabina en los pacientes con histología Epidermoide. De los pacientes que presentaron progresión a la primera línea de tratamiento el 27% alcanzó una segunda línea y el 15% una tercera línea de tratamiento.

El 13% de los pacientes recibieron tratamiento con terapia dirigida en la primera línea de tratamiento. De la población que describimos con EGFR el 83% de los pacientes en etapa IV recibió tratamiento de primera línea con TKIs, el porcentaje de pacientes que no recibieron tratamiento con TKI corresponde a pacientes que se encontraban en etapas clínicas tempranas por lo que recibieron tratamiento quirúrgico. Los pacientes recibieron tratamiento con Inmunoterapia fueron el 20% la mayoría de ellos en segunda línea con Nivolumab o Pembrolizumab.

En estudios previos se ha demostrado que el índice neutrófilo linfocito elevado está asociado a un ambiente proinflamatorio lo que genera daño celular.<sup>38</sup> Se trató de estandarizar un punto de corte para considerar un INL elevado, algunas publicaciones mencionan como corte con base a estudios poblacionales un INL<sup>19</sup>. Un valor de INL elevado se ha asociado con mal pronóstico en supervivencia

global y supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer. En nuestro trabajo tomamos como punto de corte para considerar un valor elevado un INL  $>4$  .

Otro de los índices pronóstico que se utilizamos para evaluar el estado inflamatorio es el LIPI (lung immune prognostic index) el cual se utilizó en pacientes con CPCNP.<sup>38</sup>

En este trabajo de investigación se observó una correlación inversa entre el INL y la SLP a la primera línea de tratamiento así como al tiempo total de seguimiento (TTS); estos resultados son consistentes con los reportados en algunas series internacionales.<sup>40</sup> Además de que se observó una correlación fuerte entre el INL con el puntaje de LIPI  $r=0.37$  ( $p<0.01$ ). Pensamos que el estado/proceso inflamatorio podría ser un mecanismo de inmuno-resistencia en pacientes con cáncer, promoviendo el crecimiento y diseminación tumoral, activando vías de señalización oncogénicas por lo que un estado proinflamatorio periférico se asocia con peor pronóstico en CPCNP como se ha propuesto en la literatura internacional.<sup>41</sup>

Cuando tomamos como punto de corte el  $INL > 4$  observamos que tiene capacidad predictiva para recurrencia en EC I y II  $HR = 5.4$  (IC 95% 1.73 – 17.17,  $p=0.004$ ) a diferencia de etapas clínicas avanzadas donde se pierde su capacidad predictiva. Cuando utilizamos el LIPI en etapas clínicas tempranas y evaluamos su capacidad predictiva resulta estadísticamente no significativo para predecir recurrencia a diferencia de cuando utilizamos el LIPI para evaluar enfermedad metastásica en donde tiene capacidad predictiva ( $p < 0.001$ ).

El análisis de supervivencia global no encontró factores predictivos para mortalidad relacionados con el INL y el LIPI pensamos que esto se debe a las características heterogéneas que tiene el tumor y las diferencias intrínsecas del paciente como la extrínsecas asociadas al tratamiento y al seguimiento de cada uno de los pacientes.

El INL es una más de las herramientas que tenemos para evaluar al paciente con CPCNP principalmente en etapas clínicas tempranas donde se mostró que tiene más capacidad predictiva para evaluar el pronóstico en los pacientes. En el contexto de la enfermedad metastásica el LIPI es más efectivo como herramienta pronóstica. Requerimos de estudios prospectivos multicéntricos en población específica que evalúen en los diferentes escenarios estos dos índices pronósticos ya que una de las debilidades de este trabajo es que es un estudio retrospectivo de un solo centro hospital

## **CONCLUSIONES**

Se demostró que el el  $INL > 4$  tuvo capacidad pronóstica para recurrencia en etapas clínicas tempranas. No se encontraron factores pronósticos para supervivencia global relacionados al INL.

## **Bibliografía**

1. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med.* 2011 Dec;32(4):605-44.
2. Gómez-Dante H, Lamadrid-Figueroa H, Cahuana-Hurtado L et al. The burden of cancer in Mexico, 1990-2013. *Salud Publica Mex* 2016;58:118-131.
3. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (eds): *AJCC cancer staging manual* (ed 7). Paris, France, Springer Verlag, 2010..
4. Reck M et al. Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. *Lancet.* (2013).
5. Gerencia de la línea de Servicio, Oncología Médica. Centro de Cáncer ABC, campus Observatorio
6. Beattie J, Yarmus L, Wahidi M, et al. The Immune Landscape of Non-Small Cell Lung Cancer: Utility of Cytologic and Histologic Samples Obtained Through Minimally Invasive Pulmonary Procedures. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 May 14. doi: 10.1164/rccm.201712-2539PP.
7. Shahab, L. et al. Nicotine, carcinogen, and toxin exposure in long-term cigarette and nicotine replacement therapy users: a cross-sectional study. *Ann. Intern. Med.* 166, 390–400 (2017).
8. Alberg, A. J., Brock, M. V., Ford, J. G., Samet, J. M. & Spivack, S. D. Epidemiology of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed.: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 143, e1S–e29S (2013).
9. Reck, M. & Rabe, K. F. Precision diagnosis and treatment for advanced non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 377, 849–861 (2017).
10. Perfil mutacional de EGFR en adenocarcinoma pulmonar en pacientes fumadores y no fumadores Sánchez-Ríos, Carla Paola; Rumbo-Nava, Uriel *Neumol Cir Torax*, Vol. 77, No. 2, Abril-junio 2018.
11. Jänne, P. A. et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 372, 1689–1699 (2015).
12. Wong DW, Leung EL, So KK, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer.* 2009;115(8): 1723–1733.
13. KRAS oncogene in non-small cell lung cancer: clinical perspectives on the treatment of an old target. *Mol Cancer.* 2018 Feb 19;17(1):33.
14. Lipson D, Capelletti M, Yelensky R et al. Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies. *Nat Med* 2012;18:382–384.
15. Bevacizumab in the treatment of NSCLC: patient selection and perspectives. *Lung Cancer* (Auckl). 2017 Dec 14;8:259-269.
16. Aggarwal C, Rodriguez Abreu D, Felip E et al. Prevalence of PD-L1 expression in patients with

- non-small cell lung cancer screened for enrollment in KEYNOTE-001, -010, and -024. *Ann Oncol* 2016; 27(suppl 16):1060Pa.
17. Choosing wisely first line immunotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC): what to add and what to leave out. *Cancer Treat Rev.* 2019 May;75:39-51.
  18. Cedres S, Torrejon D, Martinez A, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol.* 2012;14:864, 9.
  19. Tumour-associated neutrophils in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol.*2019 Jun 3.
  20. Paesmans, M. et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 13, 1221–1230 (1995).
  21. Prognostic Value of the Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) in Lung Cancer Cases Asian Pac J Cancer Prev. 2017; 18(5): 1417–1421.
  22. Guthrie, G. J. et al. The systemic inflammation- based neutrophil- lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 88, 218–230 (2013).
  23. Templeton, A. J. et al. Prognostic role of neutrophil to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta- analysis. *J. Natl Cancer Inst.* 106, dju124 (2014).
  24. Derman BA, Macklis JN, Azeem MS, et al (2017). Relationships between longitudinal neutrophil to lymphocyte ratios, body weight changes, and overall survival in patients with non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*, 17, 141.
  25. Deng M, Ma X, Liang X, et al (2017). Are pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio and plateletlymphocyte ratio useful in predicting the outcomes of patients with small-cell lung cancer?. *Oncotarget*, Advance Publications.
  26. Peng, B., Wang, Y. H., Liu, Y. M. & Ma, L. X. Prognostic significance of the neutrophil to lymphocyte ratio in patients with non- small cell lung cancer: a systemic review and meta- analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 8.
  27. Tapia-Conyer R, Kuri-Morales P, Hoy-Gutiérrez MJ. Panorama epidemiológico del tabaquismo en México. *Salud Publica Mex* 2001;43:478-484.
  28. Pallis A, Syrigos K. Lung cancer in never smokers: disease characteristics and risk factors. *Crit Rev in Oncol Hematol.* 2013;88(3):494-503. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.06.011.
  29. *Transl Lung Cancer Res.* 2018 Jun; 7(3): 220–233. doi: 10.21037/tlcr.2018.05.06.
  30. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med.* 2011 Dec;32(4):605-44. doi: 10.1016/j.ccm.2011.09.001. PubMed PMID:

22054876; PubMed Central PMCID: PMC3864624.

31. Karlin NJ, Amin SB, Buras MR, Kosiorek HE, Verona PM, Cook CB. Patient outcomes from lung cancer and diabetes mellitus: a matched case-control study. *Future Sci OA*. 2017;4(1):FSO248. Published 2017 Sep 26. doi:10.4155/fsoa-2017-0081.

32. Maconachie Ross, Mercer Toby, Navani Neal, McVeigh Gary. Lung cancer: diagnosis and management: summary of updated NICE guidance *BMJ* 2019; 364 :1104.

33. Liang W, Guo M, Pan Z, et al. Association between certain non-small cell lung cancer driver mutations and predictive markers for chemotherapy or programmed death-ligand 1 inhibition. *Cancer Sci*. 2019;110(6):2014–2021. doi:10.1111/cas.14032.

34. *J Thorac Oncol*. 2011 Nov;6(11):1955-9. doi: 10.1097/JTO.0b013e31822f655f.

35. Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res*. 2015;5(9):2892–2911. Published 2015 Aug 15.

36. Lopez-Chavez A, Thomas A, Evbuomwan MO, et al. EGFR Mutations in Latinos From the United States and Latin America. *J Glob Oncol*. 2016;2(5):259–267. Published 2016 Mar 9. doi:10.1200/JGO.2015.002105

37. Hofman P. ALK in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Pathobiology, Epidemiology, Detection from Tumor Tissue and Algorithm Diagnosis in a Daily Practice. *Cancers (Basel)*. 2017;9(8):107. Published 2017 Aug 12. doi:10.3390/cancers9080107.

38. Mezquita L, Auclin E, Ferrara R, et al. Association of the Lung Immune Prognostic Index With Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2018;4(3):351–357. doi:10.1001/jamaoncol.2017.4771

39. Teixidó C, Vilariño N, Reyes R, Reguart N. PD-L1 expression testing in non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758835918763493. Published 2018 Apr 11. doi:10.1177/1758835918763493.

40. Iwano S, Umakoshi H, Kamiya S, et al. Postoperative recurrence of clinical early-stage non-small cell lung cancers: a comparison between solid and subsolid nodules. *Cancer Imaging*. 2019;19(1):33. Published 2019 Jun 7. doi:10.1186/s40644-019-0219-3.

41. Lu T, Yang X, Huang Y, et al. Trends in the incidence, treatment, and survival of patients with lung cancer in the last four decades. *Cancer Manag Res*. 2019;11:943–953. Published 2019 Jan 21. doi:10.2147/CMAR.S187317.