



ORIGINAL

Relación entre marcadores hematológicos y la respuesta patológica completa al tratamiento neoadyuvante en cáncer de recto localmente avanzado

Relationship between haematological markers and pathological complete response to neoadjuvant treatment in locally advanced rectal cancer

Abrahams Ocanto, Beatriz Debén, Isabel Rodríguez, Belen Belinchón, Luís Glaría, Rosa Morera

Radiation Oncology Department of Hospital Universitario La Paz, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: abraham.ocanto@gmail.com (Abrahams Ocanto).

Recibido el 12 de mayo de 2020; aceptado el 18 de agosto de 2020.

Cómo citar este artículo:

Ocanto A, Debén B, Rodríguez I, Belinchón B, Glaría L, Morera R. Relación entre marcadores hematológicos y la respuesta patológica completa al tratamiento neoadyuvante en cáncer de recto localmente avanzado. JONNPR. 2020;5(11):1356-66. DOI: 10.19230/jonnpr.3754

How to cite this paper:

Ocanto A, Debén B, Rodríguez I, Belinchón B, Glaría L, Morera R. Relationship between haematological markers and pathological complete response to neoadjuvant treatment in locally advanced rectal cancer. JONNPR. 2020;5(11):1356-66. DOI: 10.19230/jonnpr.3754



This work is licensed under a Creative Commons
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Resumen

Introducción. Múltiples marcadores hematológicos de inflamación pueden tener relación con un peor pronóstico en los pacientes oncológicos.

Propósito. Este estudio evaluó si los cambios en marcadores hematológicos antes y después del tratamiento quimio-radioterápico (QT-RT) en cáncer de recto pueden estar asociados con la respuesta patológica completa.

Material y método. Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de 140 pacientes con cáncer de recto que recibieron tratamiento radioterápico neoadyuvante seguido de resección quirúrgica



fueron revisados retrospectivamente. Se realizó analítica completa antes y después del tratamiento QT-RT. Se evaluaron leucocitos, hemoglobina, neutrófilos, linfocitos, monocitos, ratio neutrófilo-linfocitos (NLR), ratio plaqueta-linfocitos (PLR) y ratio linfocitos-monocitos (LMR).

Resultados. La respuesta patológica completa fue de 17,5%. Los marcadores hematológicos tuvieron una disminución significativa tras el tratamiento de QT-RT ($p < 0,05$), sin embargo en nuestro análisis no se relacionó con la respuesta patológica completa, salvo el PLR ($p = 0,027$).

Conclusión. Los marcadores hematológicos antes y después del tratamiento neoadyuvante no predicen la respuesta tumoral tras QT-RT en este estudio. Sin embargo una muestra mayor puede presentar resultados estadísticamente significativos, especialmente con los monocitos.

Palabras clave

recto; cáncer; marcadores hematológicos

Abstract

Introduction. Multiple haematological markers of inflammation might be related with poor prognosis in oncological patients.

Purpose. This study evaluated whether changes of haematological markers before and after chemoradiotherapy treatment in rectal cancer might be associated to pathological complete response.

Material and Methods. Medical records of 140 patients with rectal cancer who received neoadjuvant radiotherapy followed by surgical resection were retrospectively review. Complete blood counts (CBC) was measured days before and after period of RT. We assessed white blood cells count (WBC), hemoglobin levels (Hb), neutrophils count, lymphocytes count, monocytes count, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR).

Results. The overall rate of pCR was 17,5%. Hematological markers had a statistically significant decrease after CRT treatment ($p < 0,05$), however in our analysis they do not predict complete pathological response.

Conclusion. Haematological markers before and after neoadjuvant treatment do not predict tumor responses in this study. However, a larger sample can show statistically significant results, especially in monocytes ratio.

Keywords

rectum; cancer; haematological markers



Introducción

El cáncer colorrectal es una de las neoplasias más frecuentes en todo el mundo. A pesar de todos los avances de los últimos años en cuanto a técnica quirúrgica, cuidados perioperatorios y terapia adyuvante, sólo la mitad de los pacientes sometidos a una cirugía potencialmente curativa está vivo a los 5 años⁽¹⁾. El tratamiento óptimo del cáncer rectal localmente avanzado en las últimas décadas, consiste en una radioquimioterapia preoperatoria seguido de una resección radical⁽²⁾. La evolución del tratamiento quirúrgico exclusivo hacia un concepto multimodal se ha reflejado en unos resultados oncológicos excelentes.

Para poder indicar el tratamiento adecuado en cada uno de estos pacientes, es importante conocer los factores de buen y mal pronóstico asociado a cada uno de ellos de manera individual.⁽³⁾

La inflamación relacionada con los tumores, es un campo que muestra un interés creciente ya que dicho estado inflamatorio alrededor de la masa tumoral, puede cambiar las circunstancias biológicas al aumentar la permeabilidad vascular, formación de vasos y proliferación celular⁽²⁾. En los últimos años, se ha estudiado la posibilidad de que exista relación entre los valores de marcadores hematológicos en la sangre del paciente durante el tratamiento neoadyuvante con radioquimioterapia y la respuesta patológica que presentará posteriormente el tumor. Las cifras y variaciones de estos parámetros, se relacionan con la interacción entre el microambiente tumoral y el sistema inmune del paciente.

El objetivo de este estudio retrospectivo por tanto, es analizar si en nuestros pacientes existía una correlación entre los valores del hemograma previo a comenzar la neoadyuvancia y las diferencias existentes una vez iniciado, y determinar si se relacionaban con una mejor o peor respuesta patológica tras la realización de la cirugía posterior.

Material y método

Pacientes

Analizamos las historias clínicas de manera retrospectiva de 140 pacientes con diagnóstico de cáncer de recto localmente avanzado, desde el 01 de enero de 2016 hasta el 31 de diciembre de 2018 en el Hospital Universitario La Paz. Se obtuvieron datos demográficos, así como el hemograma antes de iniciar tratamiento neoadyuvante y al finalizar el mismo. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: a) diagnóstico anatomopatológico de cáncer de recto; b) T2-T4 clínico con/sin N+ diagnosticado por MRI; c) Tratamiento neoadyuvante con



quimioradioterapia (QT-RT) o radioterapia exclusiva seguido de resección mesorrectal total (RMT); d) hemograma completo antes del tratamiento neoadyuvante y al finalizar el mismo, previo RMT.

Tabla 1. Características de los pacientes

Característica	n = 140
Edad	
Media	68,2 (+/- 11,08)
Sexo	
Masculino	73 (52,1%)
Femenino	67 (47,9%)
cTNM	
T2	15 (10,7%)
T3	105 (75%)
T4	20 (14,3%)
N positivo	131 (93,6%)
N negativo	9 (6,4%)
Estadio tumoral	
IIA	6 (4,3%)
IIB	2 (1,4%)
IIIA	10 (7,1%)
IIIB	107 (76,4%)
IIIC	4 (2,9%)
IVA	11 (7,9%)
Grado de diferenciación	
G1	22 (15,8%)
G2	80 (57,1%)
G3	10 (7,1%)
Desconocido	28 (20%)
Localización	
≤5 cm	47 (33,6%)
5-10 cm	81 (57,8%)
≥10 cm	12 (8,6%)
CEA (ng/ml)	
Media	5,6
Rango	0-94
Desconocido	27
Ca 19.9 (UI/ml)	
Media	28,5
Rango	0-1158
Desconocido	45
Tratamiento radioterápico	
RT estándar + QT	130 (92,9%)
RT IMRT + QT	14 (7,1%)



Tratamiento radioterápico

A toda la muestra se le realizó TC de simulación con sistema de inmovilización adecuada (belly-board). Contorneo de volúmenes de tratamiento y órganos de riesgo según guías de la RTOG. Se planificó el tratamiento radioterápico mediante el planificador Mónaco de Elekta (v. 5.00.00). El tratamiento se hizo con técnica 3D conformada, con una dosis de 45Gy incluyendo enfermedad ganglionar subclínica y tumoral seguida de una sobreimpresión de 5,4Gy a nivel del tumor con un fraccionamiento de 1,8Gy/fracción. Un subgrupo de pacientes: 14 (10%) tratados con técnica de intensidad modulada VMAT con IGRT (cone beam) con una dosis de 45 Gy a nivel de enfermedad subclínica y de forma concurrente una sobreimpresión con escalada de dosis hasta 53,7Gy a nivel del tumor. Se realizaron verificaciones semanales del tratamiento mediante imagen portal. La dosis de capecitabina fue de 850mg/m², dos veces al día durante los días en que se administraba la radioterapia.

Recogida de datos

Se obtuvieron datos de hemograma completo previo inicio de tratamiento radioterápico y al finalizar el mismo, incluyendo WBC, valores absolutos de neutrófilos, monocitos, linfocitos, niveles de Hb y conteo de plaquetas, obtenido por punción venosa periférica. NLR, PLR y LMR fueron calculados como el ratio de neutrófilos, plaquetas y linfocitos divididos entre linfocitos y monocitos respectivamente. Los paciente fueron estadificados de acuerdo al sistema de clasificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC), séptima y octava edición. La evaluación de la respuesta patológica tumoral a la neoadyuvancia se basa en el grado de regresión tumoral descrito por Dworak y col.

Análisis estadístico

La descripción de los datos cualitativos se realizó en forma de frecuencias absolutas y porcentajes y los datos cuantitativos mediante media \pm desviación típica, máximo y mínimo. Las asociaciones entre los diferentes tiempos se analizaron mediante el test de la chi-cuadrado o el test exacto de Fisher para las variables categóricas y el test de la t'Student, para muestras relacionadas, para las variables continuas. Todas las pruebas estadísticas se consideraron bilaterales y como valores significativos, aquellos p inferiores 0.05. Los datos se han analizado con el programa estadístico SAS 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA).



Resultados

Característica clinicopatológicas

Las características de los pacientes así como los datos hematológicos se describen en las Tablas 1 y 2. La tasa de respuesta patológica completa es de 17,5%, la respuesta patológica parcial fue del 80,1%. El downstaging tumoral después del tratamiento neoadyuvante fue de 31,8%. El grado de regresión de Dworak se determinó en 140 pacientes del total y fue de 4 (2,8%), 26 (18,6%), 61 (43,6%) 25 (17,9%) y 24 (17,1%) para los grados 0, 1, 2, 3 y 4 respectivamente.

Relación entre WBC, niveles de Hb, ratio NLR, PLR, LMR y respuesta a RT

Se hizo un análisis entre los valores de WBC, niveles de Hb, valores absolutos de neutrófilos, monocitos, linfocitos y niveles de Hb, junto con los ratios NLR, PLR y LMR.

Se observó una disminución estadísticamente significativa al comparar pre y post RT los valores absolutos de WBC ($p < 0,002$), linfocitos ($p < 0,001$), monocitos ($p < 0,001$), PLQ ($p < 0,001$), Hb ($p < 0,001$) y los ratios NLR ($p < 0,001$), LMR ($p < 0,001$) y PLR ($p < 0,001$).

Análisis de respuesta tumoral

La respuesta tumoral al tratamiento con QT-RT es evaluado en la pieza anatomopatológica tras la cirugía.

Los análisis individuales de WBC ($p > 0,23$), neutrófilos ($p > 0,29$), linfocitos ($p > 0,60$), monocitos ($p > 0,05$), PLQ ($p > 0,38$) y Hb ($p > 0,82$) comparados con el grado de respuesta tumoral usando la prueba ómnibus demostraron que su evolución no depende de ninguna de las variables.

De igual forma se demostró con la misma prueba estadística para los ratios: NLR ($p > 0,61$), LMR ($p > 0,59$) y PLR ($p = 0,027$).



Tabla 2. Datos hematológicos

	Pre-neoadyuvancia	Post-neoadyuvancia
WBC	7433,9 ± 2664,9	6467,5 ± 3824,7
Neutrófilos	4556,6 ± 2324,59	4832,5 ± 3572,5
Linfocitos	1915,3 ± 898,9	770,7 ± 542,9
Monocitos	537,30 ± 244,5	471,9 ± 253,2
Hemoglobina	13 ± 1,8	12,5 ± 1,5
Plaquetas	248,1 ± 93,9	220,4 ± 82,6
Ratio Neutrófilos/Linfocitos	3 ± 2,7	9,4 ± 12,9
Ratio Linfocitos/Monocitos	3,9 ± 1,8	2 ± 2
Ratio Plaquetas/Linfocitos	81,7 ± 68,8	0,4 ± 0,3

Discusión

La relación entre inflamación y cáncer es una cuestión que se discute y estudia desde el siglo XIX. En esta época, Virchow, fue el primero en observar leucocitos en el tejido tumoral, planteando la hipótesis de que dicha inflamación tiene importancia en el desarrollo del cáncer. Desde entonces, se conoce que la inflamación alrededor del tumor puede cambiar las condiciones biológicas al producir un aumento de la permeabilidad vascular, la angiogénesis, la proliferación celular y la movilización de las células, estimulando por tanto el proceso inflamatorio tanto la proliferación del tumor como las posibles metástasis.

Dado que el entorno biológico alrededor del tumor puede cambiar de manera significativa con el tratamiento de radioquimioterapia, se ha estudiado el papel de los marcadores hematológicos como predictores de respuesta patológica al tratamiento, en este caso, al tratamiento con RTQT neoadyuvante en el cáncer de recto localmente avanzado. La respuesta inmune antitumoral podría estar inducida por dicho tratamiento neoadyuvante, por lo que existe un interés creciente en conocer si los cambios producidos en la respuesta inmune se podrían medir de manera más o menos precisa y ayudar a predecir la respuesta.

En el año 2013, ya se observó un mayor riesgo de complicaciones perioperatorias, menor supervivencia global y libre de progresión en los pacientes con ratio neutrófilo/linfocito elevado (NLR). Se plantearon dos teorías para explicar dichos hallazgos: en primer lugar, el factor de crecimiento endotelial (VEGF) es producido por los neutrófilos, e influye de manera importante en la angiogénesis, aumentando la capacidad del tumor para diseminarse, por lo que mayor cantidad de neutrófilos produciría mayor riesgo de recidiva. En segundo lugar, la elevación de los marcadores sistémicos se asocia a linfopenia y la respuesta inmune tumoral está mediada por la inmunidad celular, dependiente de linfocitos, por lo que esto también podría afectar al pronóstico.⁽¹⁾



Biológicamente, la neutrofilia representa aumento de la respuesta inflamatoria, mientras que linfopenia indica disminución de la respuesta inmune de las células tumorales. El NLR refleja por tanto el equilibrio en la inmunidad del huésped entre pro y anti actividad tumoral. Los linfocitos T, en especial CD4 o CD8, inducen apoptosis en las células tumorales. Basándonos en esto, un elevado NLR sugiere un estado pro-tumoral y por el contrario, un bajo NLR, un estado anti-tumoral y mayor probabilidad de respuesta al tratamiento. En el trabajo de Jeon et al., los pacientes con un alto NLR mostraron una pobre respuesta tumoral tras la RTQT neoadyuvante, conllevando peor supervivencia. Estos resultados fueron concordantes con estudios previos⁽⁴⁾.

En una revisión sistemática incluyendo aproximadamente 10000 pacientes con cáncer rectal avanzado, un NLR preterapéutico elevado se relacionó con peor supervivencia global y asociada al cáncer⁽⁵⁾. En nuestro estudio, el NLR no se relacionó de manera significativa con predicción de respuesta.

Los niveles de hemoglobina es otro parámetro que evaluamos en nuestro estudio, recogiendo los valores pre y post neoadyuvancia, sin encontrar una relación significativa con la respuesta tumoral. Sin embargo, en un estudio llevado a cabo por Clarke et al. En UK, se observó que niveles más elevados previo al inicio de la RTQT, se asociaron con respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de recto. En este mismo estudio, tampoco se objetivó que el CEA resultase un buen predictor a la respuesta a la neoadyuvancia⁽⁶⁾, en contraposición a trabajos previos donde los niveles de CEA circulante podían resultar ser un valor pronóstico determinado. Esta diferencia se adjudicó al hecho de que los valores de CEA pueden aumentar en pacientes fumadores, y dicha variable no se registró a la hora de recogida de datos. En nuestro estudio, el valor de CEA tampoco se incluyó, al no disponer del mismo en la totalidad de los pacientes de la muestra.

Tanto los linfocitos como los monocitos, pueden tener diferente influencia en el tumor. Los monocitos asociados a macrófagos se sugirió que tienen un papel crucial en la supresión de la inmunidad tumoral, la migración de las células tumorales y la invasión. Sin embargo, forsell et al. demostraron que una densa infiltración de macrófagos en el margen del tumor fue un factor de buen pronóstico en los pacientes con cáncer de colon⁽⁷⁾. Por lo tanto, la relación entre ratio linfocito-monocito (LMR) y pronóstico de cáncer colorrectal no está claro. El estudio realizado por Wu et al. en el año 2016, fue el primer estudio observacional a gran escala que demostró que no existe asociación entre LMR y supervivencia global y libre de progresión en el cáncer rectal,⁽⁸⁾ concordante con los resultados de nuestro estudio.



El ratio plaqueta/linfocito (PLR) fue un parámetro estudiado por Lee et al, pero de una manera novedosa, ya que así como en estudios previos se habían valorado los valores pre y post tratamiento neoadyuvante para intentar predecir la respuesta patológica, en este caso, se estudió el cambio en esos valores y los valores intra tratamiento. Se observó que el grado de aumento de PLR intratratamiento fue el predictor más adecuado de respuesta patológica entre las variables hematológicas durante la neoadyuvancia, siendo superior a PLR post tratamiento y permitiendo una detección precoz de la respuesta durante la neoadyuvancia⁽⁹⁾. En nuestro estudio, el PLR fue la única variable estadísticamente significativa ($p=0,027$), en el hecho de que el riesgo de recaída aumentaba un 0,4% por cada unidad de aumento en la variable plaqueta/linfocito.

Los linfocitos son las células sanguíneas periféricas más sensibles a la radioterapia. En el estudio realizado por Lee et al, basado en los cambios de las células inmunes y las citoquinas en respuesta a la radioquimioterapia en el cáncer rectal, se observó que durante dicho tratamiento, el número total de linfocitos decreció, mientras que los neutrófilos y monocitos aumentaron o se mantuvieron. Con estos hallazgos se postuló que estas dos últimas células son más resistentes a la neoadyuvancia y esto puede estar en relación con la respuesta al tratamiento⁽¹⁰⁾. También se objetivó en este trabajo que los cambios más drásticos en las citoquinas ocurren normalmente un mes después de terminar la neoadyuvancia, siendo una de ellas la IL-12, que es considerada una de las principales efectoras de la inmunidad antitumoral (participa en la presentación de antígenos y en el proceso de ligando entre las células T tipo I CD4 helper y las células presentadoras de antígenos). En nuestro trabajo, el número de linfocitos y las citoquinas no se estudiaron de manera individual.

Como ya comentamos previamente, existe una interacción compleja entre la respuesta inmune local relacionada con el cáncer y la reacción inmune sistémica, ya que tanto las células tumorales como las inmunes, pueden secretar citoquinas en la circulación sistémica. Esta comunicación entre el tumor y órganos como médula ósea o bazo, puede dar lugar a mielopoyesis aberrante, lo que produciría un mayor reclutamiento de células inmunes en el microambiente tumoral. Por lo tanto, se puede deducir que un alto recuento sistémico de células inmunes derivadas de células mieloides (monocitos, macrófagos, neutrófilos) se han asociado a peor pronóstico y a progresión tumoral, en contraste con un alto número de linfocitos periféricos.

Braun et al, en Alemania, en un estudio publicado recientemente en el año 2019, incluyó el volumen tumoral como variable para intentar predecir la respuesta al tratamiento⁽³⁾. En este estudio, además, un NLR pretratamiento elevado se asoció con una menor



probabilidad de conseguir una respuesta patológica completa con la terapia neoadyuvante. Encontraron una fuerte asociación entre NLR y volumen tumoral primario, teniendo los T4 un NLR mayor. Estos hallazgos, son concordantes con los referidos por Kim et al., quienes encontraron asociación entre el mayor diámetro tumoral en la estadificación radiológica pretratamiento con un NLR elevado y la menor probabilidad de conseguir una buena respuesta histológica⁽¹¹⁾.

En una revisión sistemática, Haram et al, encontraron que un elevado NLR se asoció con un alto estadio T o enfermedad en estadio III-IV. Estos hallazgos se confirmaron con la cohorte de Braun et al, que muestran un NLR significativamente mayor en pacientes con tumores T4 comparados con pacientes con T1-T3^(3,11). En nuestra muestra de pacientes, no relacionamos dichas variables.

Conclusiones

Como conclusiones de nuestro trabajo, obtuvimos que los marcadores hematológicos estudiados disminuyeron de manera significativa después del tratamiento neoadyuvante con radioquimioterapia pero que no pueden predecir en nuestro caso, la respuesta patológica tumoral.

Referencias

1. Urrejola G. I, Bambs C. E., Espinoza M. A. Et al. Un índice neutrófilo/linfocito elevado se asocia a peor pronóstico en cáncer de colon etapa II resecado. Rev. Med Chile 2013; 131: 602-608.
2. Lee J H, Jeong J U, Kim S H, et al. Nadir/pre-chemoradiotherapy ratio of White blood-cell count can predict tumor response and recurrence-free survival in locally advanced rectal cancer: a multi-institutional analysis. International Journal of Colorectal Disease. <https://doi.org/10.1007/s00384-018-3174-8>.
3. Braun L H, Baumann D, Zwirner K, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in rectal cancer- Novel biomarker of tumor immunogenicity during radiotherapy or confounding variable? Int. J. Mol. Sci 2019, 20, 2448.
4. Jeon B H, Shin U S, Moon S M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio: a predictive marker for treatment outcomes in patients with rectal cancer who underwent neoadjuvant chemoradiation followed by surgery. Ann Coloproctol 2019;35 (2): 100-106



5. Haram, A.; Boland, M.R; Kelly, M.E; Bolger, J.C; Waldron, R.M, Kerin, M.J. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review. *J. Surg. Oncol.* 2017, 115, 470-479.
6. Clarke TL, White DA, Osborne ME et al. Predicting response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with serum biomarkers. *Ann R Coll Surg Engl* 2017; 99: 373-377
7. Forssell J, Oberg A, Henriksson ML, et al. High macrophage infiltration along the tumor front correlatos with improved survival in colon cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:1472-9
8. Wu Q-B, Wang M, Hu T, et al. Prognostic role of the lymphocyte-to-monocyte ratio in patients undergoing resection for nonmetastatic rectal cancer. *Medicine* (2016) 95:44 (e4945)
9. Lee J H, Song C, Kang S-B et al. Predicting pathological complete regression with haematological markers Turing neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Anticancer research* 38:6905-6910 (2018)
10. Lee Y J, Lee S B, Beak S K, et al. Temporal changes in immune cell composition and cytokines in response to chemoradiation in rectal cancer. *Scientific reports* (2018) 8:7565
11. Kim, I.Y; You, S.H.; Kim, Y.W. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts pathologic tumor response and survival after preoperative chemoradiation for rectal cancer. *BMC Surg.* 2014,14, 94.