

# Relación neutrófilos-linfocitos en tumores sólidos

Relation neutrophils-lymphocytes in solid tumors

► Jorge I. López<sup>1</sup>, Giovanni M. Caicedo<sup>2</sup>, Margarita Velasco<sup>2</sup>, Lisbeth P. Ramírez<sup>2</sup>, Luis F. Cárdenas<sup>2</sup>, Juan M. Herrera<sup>2</sup>, Eliana Ocampo-Toro<sup>2</sup>, Álvaro J. Guerrero<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Especialista en Medicina Interna y Geriátrica. Especialista en Epidemiología.

<sup>2</sup> Grupo de Investigación en Hematología y Oncología (GIHO). Especialización en Hematología y Oncología Clínica, Universidad Libre Seccional Cali (Cali, Colombia).

<sup>3</sup> Residente 2º año de especialización en Hematología y Oncología Clínica. Universidad Libre (Cali, Colombia).

## Resumen

**Introducción:** la asociación entre el cáncer y la inflamación ha despertado gran interés en los últimos años. La relación neutrófilos/linfocitos (NLR) se ha utilizado como valor pronóstico y de desenlace clínico en cáncer.

**Objetivo:** determinar la NLR elevada (>2,5) con el estadio clínico, metástasis y demás marcadores de severidad en pacientes con tumores sólidos.

**Materiales y métodos:** estudio transversal analítico, incluyendo 170 historias clínicas de pacientes con tumores sólidos, no expuestos a quimioterapia, que describen las características clínicas y la asociación de la NLR con el estadio clínico, tipo histológico, grado de diferenciación, perfil molecular y metástasis. Los análisis se realizaron con regresión logística, Stata versión 12.0.

**Resultados:** 76% mujeres, mediana de 63 años, cáncer de mama 61,1%, próstata 12,3%, colon 15,8%, pulmón 5,8% y ovario 4,7%. La NLR >2,5 se asoció con estadio avanzado de enfermedad (III y IV) OR: 6,38 (IC95% 1,67-24,4) p=0,007 y OR 4,6 (IC95% 1,13-19) p=0,033, respectivamente, tumores mal diferenciados OR 2,91 (IC 95% 1,01-4,5) p= 0,046 y metástasis visceral OR= 4,7 (IC95% 2,2-9,9) p=0,000. No se encontró asociación entre el NLR y el tipo histológico, perfil molecular en cáncer de mama, escala de Gleason en cáncer de próstata, ni metástasis óseas.

**Conclusiones:** el radio neutrófilos/linfocitos elevado se asoció en este estudio con estadio avanzado de enfermedad, tumores mal diferenciados y metástasis visceral. Se requiere ampliar la muestra con el fin de confirmar estos resultados, y en el futuro, realizar estudios que se relacionen con eficacia terapéutica.

**Palabras clave:** linfocitos, neutrófilos, neoplasias, recuento de leucocitos, recuento de linfocitos.

## Abstract

**Background:** The association between cancer and inflammation has aroused great interest in recent years. The neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) has been used as a prognostic value and clinical outcome in cancer.

**Objective:** To determine the high NLR (>2.5) with the clinical stage, metastasis and other markers of severity in patients with solid tumors.

**Methods:** Analytical cross-sectional study, including 170 clinical histories of patients with solid tumors, not exposed to chemotherapy, describing the clinical characteristics and the association of the NLR with the clinical stage, histological type, and degree of differentiation, molecular profile and metastasis. The analyzes were performed with logistic regression, Stata version 12.0.

**Results:** 76% women, median of 63 years, breast cancer 61.1%, prostate 12.3%, colon 15.8%, lung 5.8% and ovary 4.7%. The NLR>2.5 was associated with advanced stage of disease (III and IV) OR: 6.38 (IC95% 1.67-24.4) p=0.007 and OR 4.6 (IC95% 1.13-19) p=0.033 respectively, poorly differentiated tumors OR 2.91 (IC95% 1.01-4.5) p = 0.046 and visceral metastasis OR=4.7 (IC95% 2.2-9.9) p=0.000. No association was found between the NLR and the histological type, molecular profile in breast cancer, Gleason scale in prostate cancer, or bone metastasis.

**Conclusions:** Elevated neutrophil/lymphocyte ratio was associated in this study with advanced stage of disease, poorly differentiated tumors and visceral metastasis. It is necessary to expand the sample in order to confirm these results, and in the future, perform studies that relate to therapeutic efficacy.

**Keywords:** Lymphocytes, neutrophils, neoplasms, leukocyte count, lymphocyte count.

Recibido: 18 de junio de 2019; aceptado: 20 de diciembre de 2019

### DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Jorge I. López. Dirección: carrera 41 # 5b-25 apto. 206 (Cali-Colombia). Teléfono: (571) 3113324979.  
Correo electrónico: jorgei-lopez@unilibre.edu.co

## Introducción

En las últimas dos décadas el paradigma en el tratamiento del cáncer ha logrado ser modificado, tras el reconocimiento del sistema inmune como participante tanto en su génesis como en su control<sup>1</sup>, de esta forma se han ido presentando nuevas moléculas que modulan esa respuesta; por lo tanto, la inmunoterapia es un camino que ha surgido en forma prometedora, que está cambiando el curso predictivo y pronóstico en tumores sólidos y no sólidos<sup>2</sup>.

El estatus inflamatorio del huésped representa el balance inmunológico entre las señales de activación o represión, que van en contra o a favor de las células cancerígenas, por lo tanto, este estatus puede convertirse en un potencial marcador de respuesta o severidad de la enfermedad<sup>3,4</sup>.

A la par de los nuevos tratamientos, también se buscan marcadores que revelen esta condición o estatus inmunológico del huésped y cómo estos pueden variar tras la intervención<sup>5,6</sup>. El microambiente tumoral se constituye en uno de ellos, pues se conoce como la infiltración linfocitaria y la ausencia de células Treg, que pueden mantener un ambiente hostil para el cáncer y, por consiguiente, impedir su proliferación y crecimiento, así como inducir apoptosis o lisis<sup>7,8</sup>.

De manera contraria, la presencia de Treg, una pobre infiltración de linfocitos T citotóxicos y alto número de neutrófilos constituyen un ambiente tumoral muy favorable a la supervivencia de las células tumorales<sup>9</sup>.

Frente a la necesidad de establecer de manera costo- efectiva la relación entre inflamación e inmunosupresión, la relación neutrófilos/linfocitos (NLR) ha demostrado tener un papel tanto en predicción como en el desenlace clínico del paciente con cáncer<sup>10</sup>.

La expresión de altos valores de neutrófilos ha sido asociada con un detrimento en el beneficio de tratamiento de algunos tumores sólidos, según el estado oncogénico del paciente, incluyendo procesos como iniciación tumoral, crecimiento, proliferación o metástasis; incluso, existen algunas estrategias que incluyen la inhibición del CXCL8-CXCR1/2 para disminuir la migración de los neutrófilos a las áreas tumorales que actualmente se encuentran en desarrollo<sup>11,12</sup>.

Otros estudios de la NLR se han utilizado como marcador pronóstico en paciente con cáncer de pulmón de células no pequeñas, sugiriendo que puede ser usado también como predictor de tratamiento

con nivolumab y en el futuro, incluirse dentro de los algoritmos de tratamiento<sup>13-15</sup>.

Metaanálisis de estudios retrospectivos también han establecido un rol pronóstico de la NLR en pacientes con cáncer de ovario, demostrando un impacto desfavorable en supervivencia libre de progresión y supervivencia global, soportando su valor pronóstico<sup>16</sup>.

En este estudio se pretende determinar la relación neutrófilos/linfocitos elevada (NLR >2,5) con estadios clínicos y demás marcadores de severidad en pacientes con algunos de los principales tumores sólidos, como son mama, pulmón, colon, ovario y próstata.

## Métodos

**Objetivo:** determinar la relación neutrófilos/linfocitos (NLR) elevado (>2,5) con el estadio clínico, metástasis y demás marcadores de severidad en pacientes con tumores sólidos.

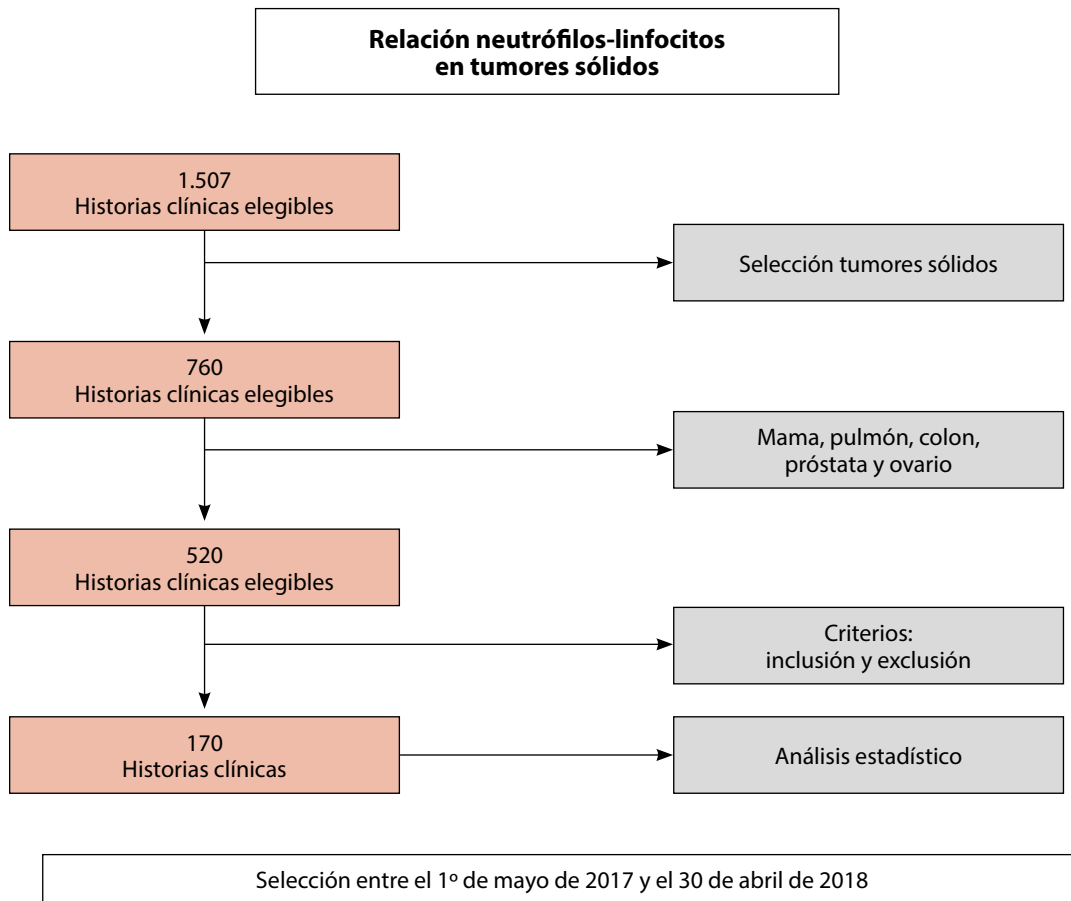
### Tipo de estudio: transversal analítico

**Población:** pacientes de la consulta externa de hematología y oncología de una IPS de cuarto nivel en la ciudad de Cali (Valle).

**Selección:** entre el 1° de mayo de 2017 y el 30 de abril de 2018, se obtuvieron 1.507 historias clínicas de la consulta externa, de las que se eligieron 760 historias clínicas de pacientes con tumores sólidos. De estos, solo 520 correspondían a los cinco tumores sólidos objeto de estudio (mama, pulmón, colon, próstata y ovario). Al aplicar los criterios de inclusión: mayores de 18 años, confirmación histológica maligna para alguno de los siguientes órganos: mama, pulmón, colon, próstata y ovario, no expuesto a quimioterapia, hormonoterapia o inmunoterapia; y los criterios de exclusión: presencia de un 2° primario, infección viral coexistente, tratamiento inmunosupresor, hormonal o inmunomodulador; síndrome linfoproliferativo en tratamiento o en estudio; se obtuvieron al final 170 historias, que se constituyeron en la población para análisis (figura 1).

Se realizó registro de las características clínicas de cada uno de ellos, asociación de la NLR con el estadio clínico al momento del diagnóstico, tipo histológico, grado de diferenciación celular por criterios de Nottingham, perfil molecular según el tumor y presencia de metástasis.

El análisis estadístico se efectuó con el programa Stata versión 12.0, aplicando pruebas de distribución y regresión logística.



**Figura 1.** Flujograma de selección de historias clínicas en pacientes con tumores sólidos de la consulta externa de una IPS de cuarto nivel. Diagrama y selección propia.

## Resultados

De las 170 historias clínicas en el análisis transversal, el 76% ( $n = 126$ ) eran mujeres. La mediana de edad fue de 63 años, con una distribución según el tipo de tumor del 61,1% ( $n = 104$ ) para cáncer de mama, 12,3% ( $n = 27$ ) en próstata, 15,8% ( $n = 21$ ) en cáncer de colon, 5,8% ( $n = 10$ ) para cáncer de pulmón y 4,7% ( $n = 8$ ) para cáncer de ovario (tabla 1).

La mayoría de los pacientes se encontraban en estadio II (41,8%  $n = 71$ ), y la cuarta parte de los pacientes (25,9%  $n = 44$ ) estaban en estadio IV. La mediana de recuento linfocitario fue de 1860 cel/ $\mu$ l (260-4300 cel/ $\mu$ l), y el 45,3% ( $n = 77$ ) tenían una NLR  $>2,5$ .

El tipo histológico más común fue adenocarcinoma en el 99,4% ( $n = 169$ ) y cerca de la mitad de los pacientes 51,7% ( $n = 88$ ) tenían grado 2 de diferenciación. Para el subgrupo de pacientes con cáncer de mama, el perfil molecular luminal A por inmunohistoquímica (IHQ) representó la mayor proporción (43,3%  $n = 45$ ),

seguido de luminal B (27,8%  $n = 29$ ) y triple negativo (12,58%  $n = 13$ ) (tabla 1).

Para el subgrupo de pacientes con cáncer de próstata, se encontró cerca de la mitad de los pacientes para riesgo alto, según Gleason, y la otra mitad para riesgo intermedio, correspondiendo al 47,7% ( $n = 10$ ) y 52,3% ( $n = 11$ ), respectivamente.

El 63% ( $n = 107$ ) no tenían metástasis, y de aquellos que la tenían (37%  $n = 63$ ), el 63,49% ( $n = 40$ ) correspondían a metástasis viscerales y el 36,5% ( $n = 23$ ) tenían metástasis óseas.

En el análisis de grupos y subgrupos aplicando las herramientas de significancia estadística, la NLR  $>2,5$  se asoció con estadio avanzado de enfermedad (III y IV) OR: 6,38 (IC95% 1,67-24,4)  $p = 0,007$  y OR 4,6 (IC95% 1,13-19)  $p = 0,033$ , respectivamente.

La NLR  $>2,5$  también se asoció a tumores mal diferenciados OR 2,91 (IC95% 1,01-4,5)  $p = 0,046$  y metástasis visceral OR = 4,7 (IC95% 2,2-9,9)  $p = 0,000$  (tabla 2).

**Tabla 1.** Características de base. Tabla de distribución de frecuencia en 170 pacientes según los 5 tipos de tumor (mama, colon, pulmón, próstata y ovario) de la consulta externa de una IPS de IV nivel

Características	(n=170), N° (%)
<b>Género:</b>	
Femenino	129 (76)
Masculino	41 (24)
<b>Edad en años:</b>	
Mediana	63
Rango	28-92
<b>Tumor sólido:</b>	
Mama	104 (61,1)
Colon	27 (15,8)
Próstata	21 (12,3)
Pulmón	10 (5,88)
Ovario	8 (4,7)
<b>Estadio clínico:</b>	
I	26 (15,3)
II	71 (41,8)
III	29 (17)
IV	44 (25,9)
<b>Recuento de linfocitos (cel/μL)</b>	
Mediana	1860,5 cel/μL
Rango	260-4300 cel/μL
NLR >2,5	77 (45,3)
NLR <2,5	93 (54,7)
<b>Tipo histológico:</b>	
Adeno Ca de mama	104 (61,1)
Ductal	93 (54,7)
Lobulillar	7 (4,1)
Mucinoso	4 (2,3)
Adeno Ca de colon	27 (15,8)
Adeno Ca de próstata	21 (12,3)
NSCCL	9 (5,3)
SCCL	1 (0,5)
Adeno Ca de ovario	8 (4,7)
<b>Grado histológico:</b>	
Bien diferenciado	31 (18,3)
Moderadamente diferenciado	88 (51,7)
Mal diferenciado	51 (30)
<b>Perfil molecular (mama):</b>	
Luminal A	45 (43,3)
Luminal B	29 (27,8)
HER/Luminal	10 (9,62)
HER	7 (6,7)
Triple negativo	13 (12,58)
<b>Escala de Gleason (próstata):</b>	
2 a 4	0 (0)
5 a 7	11 (52,3)
8 a 10	10 (47,7)
<b>Metástasis:</b>	
Sí	63 (37)
No	107 (63)
<b>Sitio de metástasis (n = 63, N° 100%):</b>	
Visceral	40 (63,49)
Oseas	23 (36,5)
Oseas + visceral	7 (11,1)

No se halló asociación entre el NLR y el tipo histológico (OR 0,9  $p=0,05$ ), perfil molecular en cáncer de mama, tanto para luminal A (OR=2  $p=0,16$ ), luminal B (OR=2,1  $p=0,168$ ) o triple negativo (OR=2,5  $p=0,179$ ).

Tampoco se reportó asociación entre la NLR >2,5 y la escala de Gleason en el subgrupo de pacientes con cáncer de próstata en riesgo intermedio (OR=0,4  $p=0,48$ ) o en el subgrupo con riesgo alto (OR=0,42  $p=0,48$ ) (tabla 2).

En el análisis de subgrupos de pacientes con metástasis óseas, no hubo diferencia estadísticamente significativa en la asociación con NLR >2,5 (OR= 1,5  $p=0,342$ ).

## Discusión

El ambiente inflamatorio a nivel sistémico o local tumoral se ha convertido en un marcador relevante a nivel pronóstico y terapéutico oncológico, ofreciendo validez externa, toda vez que permite su reproducibilidad y análisis en cualquier escenario clínico del mundo<sup>17</sup>. En nuestro estudio, al determinar la relación neutrófilos/linfocitos (NLR) elevado (>2,5) con el estadio clínico, metástasis y demás marcadores de severidad en pacientes con algunos tumores sólidos, se logra demostrar el papel de la actividad pro y anti-inflamatoria del huésped con las células tumorales<sup>18,19</sup>.

Los resultados de este estudio revelan que la mayor proporción de historias clínicas sujetas de análisis correspondió a mujeres, debido al grupo con cáncer de mama se constituye como la segunda causa de cáncer para todos los sexos (después del cáncer de próstata con 49,8 casos/100 mil h), y en el principal tumor sólido de mayor incidencia y de consulta en nuestro medio para la mujer, con 44,1 casos/100 mil habitantes; por lo tanto, se afectó la distribución en el número de las demás historias analizadas de los otros tumores sólidos<sup>20</sup>.

Aunque el rango de edad de los pacientes incluidos fue amplio para cada uno de los tumores sólidos, la mediana de edad de este estudio (63 años) se relaciona proporcionalmente con el incremento de la incidencia de tumores sólidos en población adulta mayor, como producto del aumento de la esperanza de vida al nacer y las políticas globales en salud, que progresivamente han venido cambiando las condiciones agudas en crónicas<sup>21</sup>.

El hallazgo de nuestro estudio, en el que la gran mayoría de pacientes se encontraban en estadio II al momento de la evaluación (41,8%), seguido de estadio IV de enfermedad oncológica (25,9%), ratifica la situación que enfrenta el oncólogo en relación con que en el momento de la consulta y el diagnóstico, los pacientes se encuentran en estadios avanzados para esta clase de tumores, lo cual convierte a la NLR como una herramienta costo-efectiva para evaluación y seguimiento<sup>22,23</sup>.

En este escenario, Zubing Mei y colaboradores, en una revisión sistemática y metaanálisis de 66 estudios de cohorte, en la que se incluyeron 24.536 pacientes pretratados, se estableció que la NLR elevada en sangre se asoció con disminución de la supervivencia global (HR: 1,70, IC95%:1,57-1,84,  $p < 0,001$ ) y supervivencia libre de progresión (HR: 1,61, IC95%:

**Tabla 2.** Análisis de grupos y subgrupos con NLR >2,5

Características	Odds ratio (OR)	Valor de p	(IC95%)
<b>Estadio clínico:</b>			
I			
II	2,60	0,154	0,69-9,7
III	4,60	0,033	1,13-19,3
IV	6,38	0,007	1,67-24,4
<b>Grado histológico:</b>			
Bien diferenciado	1,6	0,32	0,6-4,5
Moderadamente diferenciado	1,6	0,32	0,6-4,5
Mal diferenciado	2,91	0,046	1,01-8,03
<b>Perfil molecular (mama):</b>			
Luminal A	2	0,16	0,7- 6,1
Luminal B	2,1	0,168	0,73-6,06
HER/luminal	1	1	0,18-5,5
HER	3	0,19	0,56-15,8
Triple negativo	2,5	0,179	0,65-9,4
<b>Escala de Gleason (próstata):</b>			
2 a 4			
5 a 7	0,4	0,48	0,31-5,15
8 a 10	0,42	0,48	0,39-4,6
<b>Metástasis:</b>			
Sí	3,74	0,000	1,87-7,48
No			
<b>Sitio de metástasis:</b>			
Visceral	4,71	0,000	2,22-9,9
Oseas	1,55	0,342	0,62-3,86

Resultados para significancia estadística de la NLR >2,5, con los grupos-subgrupos de pacientes con tumores sólidos y estadio de enfermedad, histología, perfil molecular para cáncer de mama, escala de Gleason para cáncer de próstata y metástasis.

1,42–1,82,  $p < 0,001$ ), lo cual sugiere podría ser un indicador pronóstico en pacientes bajo condición oncológica avanzada<sup>24</sup>. Estos hallazgos son concordantes con nuestro trabajo, en el que los estadios clínicos III y IV tienen fuerte asociación con la NLR >2,5.

Otros marcadores costo-efectivos para evaluación y seguimiento oncológico también se han utilizado como predictores independientes al igual que la NLR, pero al relacionarse entre ellos, no se demostró que pudieran tener valor; Celik y colaboradores, condujeron un estudio clínico retrospectivo de 145 pacientes diagnosticados con cáncer de colon y recto, explorando la relación oncológica con los niveles de antígeno carcinoembrionario (ACE), deshidrogenasa láctica (LDH) y la NLR. Este estudio demostró el valor individual del ACE, LDH y NLR, pero no su relación entre ellos<sup>25</sup>. Sin embargo, uno de los hallazgos más importantes documentados por el grupo de Celik fue que el 55,8% de los pacientes se encontraban en estadios III-IV de enfermedad y que la NLR se asoció con estado avanzado de esta, mientras que los demás marcadores (ACE-LDH) solo se asociaron con estadios tempranos<sup>25</sup>.

Para nuestro trabajo, se utilizó punto de corte para definir NLR elevada un valor >2,5, hallando que un NLR alto se asoció a enfermedad avanzada y metástasis, aunque el valor de corte que nosotros tuvimos fue más bajo que el utilizado por Azab y colaboradores, quienes

realizaron un estudio observacional en 360 pacientes con cáncer de mama. Nuestros resultados son similares a lo encontrados por ellos, ya que en este estudio se reportó que el NLR >3,3 se asoció con una mortalidad a cinco años (44% vs. 13%  $p < 0,001$ ), al compararse con aquellos pacientes con NLR <1,8, convirtiéndose este marcador en un posible predictor independiente de mortalidad a cinco años<sup>26</sup>.

Para definir el umbral de NLR, Ethier y colaboradores, en una revisión sistemática y metaanálisis de 50 estudios, abarcando 8.563 pacientes con cáncer de mama, cuantificó el efecto de la NLR con relación a la supervivencia y examinó el efecto de los factores clínico-patológicos en el escenario pronóstico, observando que la NLR elevada se define con valores superiores a 1,9, y en 10 de los 50 artículos, se utilizó el valor superior a 2,5 como punto de corte. Este valor de NLR (2,5) es el que, por ahora, se considera umbral de la condición inflamatoria versus antiinflamación entre el huésped y el tumor<sup>27,28</sup>.

El estudio de Ethier y colaboradores también corrobora los datos de otras publicaciones en el que la NLR elevada afecta desfavorablemente la supervivencia global (HR 2,56, IC95% = 1,96-3,35;  $P < 0,001$ ) y la supervivencia libre de progresión (HR 1,74, IC95% = 1,47-2,07;  $p < 0,001$ )<sup>27</sup>.

En nuestro estudio para el análisis de subgrupos en cáncer de mama, los perfiles moleculares luminales también fueron los de más proporción y se correlacionan también con lo reportado en otras series<sup>26,17,27</sup>. Sin embargo, no hubo significancia estadística con la relación NLR. Tampoco, en nuestro estudio se encontró asociación entre el NLR y el tipo histológico, o perfil molecular en cáncer de mama, tanto para luminal A, luminal B o triple negativo. Al parecer, este estatus inflamatorio no tiene relación con el perfil molecular en mama.

Este mismo hallazgo de no significancia en los subgrupos de mama fue similar para el subgrupo de Gleason con alto riesgo en próstata; y este resultado fue contrario a lo revisado en otras series. Jin Oh y colaboradores, en un análisis de 3.913 pacientes, determinaron que la NLR puede ser un significativo predictor de detección de cáncer de próstata, constituyendo la NLR como una probable medida de respuesta inflamatoria sistémica<sup>29</sup>.

En un metaanálisis, Lu Tang y colaboradores analizaron 18 estudios que incluyeron 9.418 pacientes,

evaluando el rol pronóstico de la NLR en pacientes con cáncer de próstata localizado y avanzado, concluyendo su significancia en la supervivencia global, solo para los pacientes en estado avanzado (HR 1,628, IC95% 1,410-1,879), incluyendo la supervivencia libre de recurrencia (HR 1,357, IC95% 1,126-1,636)<sup>30</sup>. En este metaanálisis, similar a lo publicado por nuestro trabajo, tampoco se logró demostrar asociación entre el cáncer de próstata en el escenario localizado (HR 1,439, IC95% 0,753-2,75) o escala de Gleason (OR 0,761, IC95% 0,555-1,044)<sup>30</sup>.

En pulmón, Yin y colaboradores, con un metaanálisis de 14 estudios que incluyó 2.734 pacientes, también demostró la NLR elevada con peor pronóstico independiente de si es un cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) o de células pequeñas (SCLC)<sup>31</sup>. En nuestro trabajo original, no se encontró tal asociación, probablemente debido a la baja representación de pacientes con cáncer de pulmón (5,88% n = 10) y que pudo afectar los resultados.

Hallazgos similares ocurren para los resultados en el grupo de pacientes con cáncer de ovario. En este contexto, Williams y colaboradores, en un estudio retrospectivo de 519 pacientes con cáncer de ovario, evaluó la NLR y demás marcadores inflamatorios, demostrando la correlación del NLR con agresividad de la enfermedad y factores de riesgo para cáncer de ovario. En este estudio, contrario al de Celik y colaboradores<sup>25</sup>, se demostró la interdependencia entre el Ca125 y la NLR como clave en la patogénesis y progresión del cáncer de ovario<sup>32</sup>. Todos estos resultados, que no pudieron ser demostrados en nuestro estudio, documentan que en el grupo de pacientes con neoplasia de estirpe ovárica, la acción del neutrófilo sobre inflamación e inmunosupresión y la NLR parecen tener un mejor papel fisiopatológico<sup>33</sup>. Sin embargo, nuestro estudio, al igual que el de William y colaboradores, demuestra que los tumores mal diferenciados y la NLR elevada (OR 2,91. (p=0,046, IC95% 1,01-8,03) establecen un criterio suficiente de agresividad tumoral y guardan relación con la actividad inmunológica<sup>32,34</sup>.

Finalmente, este trabajo original documentó que el 37% del total de pacientes analizados poseían metástasis óseas o viscerales al momento de la evaluación, el cual se asoció a un valor alto de la NLR, corroborando la tesis inmunoinflamatoria/agresividad tumoral

y relación NLR alto; al igual que lo publicado en otras series, donde incluso se ha dado valor al NLR para la presencia de metástasis cerebral<sup>35-37</sup>.

Nuestro estudio logra revelar que los pacientes que ingresan por primera vez a la consulta externa tienen estados intermedios o avanzados, y se debe progresar en políticas de prevención y detección temprana en los factores de riesgo para el desarrollo de estos tipos de cáncer.

Es importante señalar que en el momento del análisis de los datos, y como criterio fundamental de inclusión, el grupo objeto de estudio no se había expuesto aún a tratamiento con quimioterapia, hormonoterapia o inmunoterapia. Esta variable de inclusión fue utilizada en otros estudios, ya que la exposición a tratamiento afecta de manera significativa el resultado de los datos y resultados obtenidos.

Nuestro trabajo solo evaluó la NLR con cinco tumores sólidos de presentación frecuente (Ca colorrectal, Ca mama, Ca próstata, Ca ovario y Ca pulmón) y no lograron incluirse tumores de igual frecuencia como son el cáncer de cérvix y el de estómago.

Las dificultades en la recolección de datos inherente a los estudios transversales y/o retrospectivos y la realización de este estudio en un único centro limitó la ampliación de la muestra y, por consiguiente, representación numérica en el análisis de datos para el cáncer de próstata, pulmón y ovario.

Este estudio original muestra un camino para la NLR como marcador en cáncer. La NLR está delimitada por ahora a su utilidad pronóstica y de seguimiento. Es necesario hacer más investigaciones que aborden la pregunta del papel de la NLR en diagnóstico temprano o tamizaje para cáncer.

## Conclusión

El radio neutrófilos/linfocitos elevado es de valor clínico, ya que se asocia en este estudio con estadio avanzado de enfermedad, tumores mal diferenciados y metástasis visceral.

Se requiere ampliar la muestra con el fin de confirmar estos resultados y en el futuro, realizar estudios que se correlacionen con eficacia terapéutica.

**Agradecimientos:** servicio de consulta externa Dr. Álvaro J. Guerrero V. Profesor y coordinador del programa de Hematología y Oncología Clínica. Universidad Libre (Cali-Colombia).

**Aspectos éticos de la investigación:** ajustados a la Resolución 8430 de 1993, el diseño metodológico del estudio, la no intervención directa hacia los pacientes por parte del grupo investigador, y el método de recolección de la información se

consideró este estudio con riesgo mínimo (inherente a la investigación).

**Fuente de financiación del estudio:** recursos propios.

**Conflictos de interés:** ninguno.

## Referencias

- Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013; 88:218-30.
- Sacidalan DB, Lucero JA, Sacidalan DL. Prognostic utility of baseline neutrophil-to lymphocyte ratio in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a review and meta-analysis. *Oncotargets and Therapy*. 2018;11:955-65.
- Granot Zvi, Jablonska J. Distinct functions of neutrophil in cancer and its regulation. *Mediators of Inflammation*. 2015; 2015:701067.
- Dolan RD, Laird BJ, et al. The prognostic value of the systemic inflammatory response in randomised clinical trials in cancer: a systematic review. *Clin Reviews Oncology/Hematology*. 2018; 132:130-137.
- Templeton AJ, Namara MG, Seruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106:124.
- Rossi S, et al. Are markers of systemic inflammation good prognostic indicators in colorectal cancer? *Clinical Colorectal Cancer*. 2017;16(4):264-74.
- Shitara K, Nishikawa H. Regulatory T cells: a potential target in cancer immunotherapy. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2018;1417(1): 104-15.
- Togashi Y, Shitara K, Nishikawa H. Regulatory T cells in cancer immunosuppression - implications for anticancer therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2019;4:1571.
- Ocaña A, Nieto-Jiménez C, Pandiella A, Templeton AJ. Neutrophils in cancer: prognostic role and therapeutic strategies. *Molecular Cancer*. 2017;16:137.
- Templeton AJ, McNamara M, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106 (6):1-11.
- Ha H, Debnath B, Neamati N. Role of the CXCL8-CXCR1/2 axis in cancer and inflammatory diseases. *Theranostics*. 2017;7(6):1543-88.
- Kiri T, Yamamoto M, et al. The Time-series behavior of neutrophil to lymphocyte ratio is useful as predictive marker in non small cell lung cancer. *Plos One*. 2018;13(2):1-13.
- Cedre's S, Torrejon D, Martínez A, Martínez P, Navarro A, Zamora E, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer. *Clinical & Translational Oncology*. 2012;14:864-9.
- Diem S, Schmid S, Krapf M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab. *Lung Cancer*. 2017;111:176-81.
- Stephanie Labomascus, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as predictive of prolonged progression free survival (PFS) and overall survival (OS) in patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with second-line PD-1 immune checkpoint inhibitors. *Journal Of Clinical Oncology*. 2017;35 (15): suppl.e14530.
- Zhao Z, Zhao X, et al. Prognostic roles of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in ovarian cancer: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2018; 297(4):849-57.
- Guthrie GJ, Charles K, et al. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2013;88:218-30.
- Yang F, Feng C, Zhang X, Lu J, Zhao Y. The diverse biological functions of neutrophils, beyond the defense against infections. *Inflammation*. 2016;40(1):311-23.
- Dolan RD, McSorley ST, et al. The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with advanced inoperable cancer: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;116:134-46.
- Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, all cancers, both sexes, all ages. <http://gco.iarc.fr>. International Agency Research cancer. [En línea] Globocan, 2018. Disponible en: [http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2018&mode=population&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=5&grou](http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2018&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&grou).
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Globocan, cancer incidence and mortality world wide: IARC Cancer Base. 2013;11:20.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Globocan, 2012, Cancer incidence and mortality world wide: IARC Cancer Base. 2013;11:20.
- Mu-Xing Li, Wu-Min Liu, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J. Cancer*. 2014;134:2403-13.
- Zubing Mei, Lu Shi, et al. Prognostic role of pretreatment blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in advanced cancer survivors: a systematic review and meta-analysis of 66 cohort studies. *Cancer Treatment Reviews*. 2017;58:1-13.
- Sebahattin Celik, M. Eyüp Yılmaz, Ethem Bilgiç. Analysis of the relationship between the levels of carcinoembryonic antigen and lactate dehydrogenase, and the neutrophil/lymphocyte ratio in colorectal cancer. *Immunochem Immunopathol*. 2016;2 (1):1000119.
- Azab B, Bhatt V, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:217e24.
- Ethie JL, Desautels D, et al. Prognostic role of neutrophil-to lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research*. 2017;19:2.

28. Campbell SD, Donald C. McMillan. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncology*. 2010;6(1):149-63.
29. Jong Jin Oh, Ohsung Kwon, et al. Association of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and prostate cancer detection rates in patients via contemporary multi-core prostate biopsy. *Asian Journal of Andrology*. 2016;18:937-41.
30. Lu Tang, Xintao Li, Baojun Wang, et al. Prognostic value of neutrophil-to lymphocyte ratio in localized and advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLOS one*. 2016; 11(4):e0153981.
31. Yin Y, Wang J, Wang X, et al. Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio in lung cancer: a meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015;70(7):524-30.
32. Williams KA, Labidi-Galy SI, Terry KL, et al. Prognostic significance and predictors of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;132(3):542-50.
33. Faria SS, Fernandes PC, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *ecancer Medical Science*. 2016;10:702.
34. Huang TB, et al. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in diagnosis of prostate cancer among men who underwent template-guided prostate biopsy A Strobe-compliant study. *Medicine*. 2016;95:44.
35. Serdarevic M, et al. Could neutrophil-to-lymphocyte ratio be predictor of brain metastases in non small cell lung cancer? Abstracts, ELLCC. 2016;S145.
36. Zhen SW, Fang F, et al. The neutrophil/lymphocyte ratio is an independent prognostic indicator in patients with bone metastasis. *Oncol Lett*. 2011;2(4):735-40.
37. Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS, Fletcher CD, Horgan PG, Clarke SJ. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *British Journal of Cancer*. 2012; 107(4):695-9.
38. Neal RD, Tharmanathan P, France B, et al. ¿El aumento del tiempo para el diagnóstico y tratamiento en el cáncer sintomático se asocia con resultados más pobres? Revisión sistemática. *Br J Cancer*. 2015;112(1):92-107.