

Relación neutrófilo-linfocito, Valor Pan inmune inflamatorio y relación plaquetas-linfocito como marcadores pronósticos de sobrevida libre de recurrencia en cáncer cérvico uterino localmente avanzado, en el Hospital Miguel Hidalgo de la Ciudad de Aguascalientes.

Neutrophil-lymphocyte ratio, Pan immune inflammation Value and platelet-lymphocyte ratio as prognostic markers of recurrence-free survival in locally advanced cervical cancer, at the Hospital Miguel Hidalgo in the City of Aguascalientes, Mexico

Sara Alatraste Martínez

Centenario Hospital Miguel Hidalgo


 <https://orcid.org/0009-0002-6528-8765>

Alejandro Rosas Cabral*

Universidad Autónoma de Aguascalientes

Lázaro Gómez Villalobos

Centenario Hospital Miguel Hidalgo

 <https://orcid.org/0009-0007-8055-5709>


Daniel Rodríguez Vargas

Centenario Hospital Miguel Hidalgo

 <https://orcid.org/0009-0001-9485-3957>

César Enrique Ramos Franco

Centenario Hospital Miguel Hidalgo

 <https://orcid.org/0009-0000-9236-2399>

Eduardo Vázquez Rodríguez

Universidad Autónoma de Aguascalientes

 <https://orcid.org/0009-0001-3621-0056>

Rafael Gutiérrez Campos

Universidad Autónoma de Aguascalientes

 <https://orcid.org/0000-0002-6268-209X>

Lux Médica

Universidad Autónoma de Aguascalientes, México

ISSN: 2007-1655

Periodicidad: Cuatrimestral

Vol. 19, núm. 56, 2024

Recepción: 22/07/24

Aprobación: 05/08/24

URL: <https://revistas.uaa.mx/index.php/luxmedica>

Resumen.

Introducción: El cáncer cérvico uterino (CaCU) sigue siendo una importante causa de mortalidad en nuestro país y en Aguascalientes.

Objetivo: Evaluar el impacto pronóstico de la relación neutrófilo-linfocito (RNL), la relación plaquetas-linfocito (RPL) y el Valor Pan inmune inflamatorio (VPI) en la sobrevida libre de recurrencia (SLR) de pacientes con CaCU localmente avanzado.

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal en el que se incluyeron 65 pacientes con CaCU localmente avanzado tratadas con quimio-radioterapia concomitante. Se utilizaron curvas ROC, método de Kaplan-Meier para determinar la SLR, prueba de Log Rank y se realizó análisis univariado y multivariado.

Resultados: La mediana de SLR en las pacientes con una RNL ≥ 2.4 fue de 55 meses contra 8 meses de las pacientes con una RNL < 2.4 ($p=0.0089$). Para la RPL ≥ 147 fue de 65 meses contra 8 meses en las pacientes con RPL < 147 ($p=0.001$). Para el VPI ≥ 310 la mediana de SLR fue de 55 versus 6 meses en las pacientes con un VPI < 310 , ($p=0.008$)

En el análisis univariado el Riesgo relativo (RR) de la RNL ≥ 2.4 fue de 2.104 (IC95% 1.1-4.23, $p=0.025$); para la RPL fue de 1.008 (IC95% 1.001-1.015, $p=0.041$) y para el VPI 1.006 (IC95% 1.001-1.01, $p=0.016$), en el análisis multivariado, solamente la RNL ($p=0.025$), y el VPI ($p=0.03$) mantuvieron significancia.

Conclusión: Una RNL ≥ 2.4 y un VPI > 310 se asocian significativamente con un mayor riesgo de recurrencia en pacientes con cáncer cérvico uterino localmente avanzado; aunque se requiere de estudios prospectivos que confirmen estos hallazgos.

Palabras clave:

Cáncer cérvico uterino, Relación neutrófilo linfocito, Relación plaquetas linfocito, Valor Pan inmune inflamatorio, Sobrevida libre de recurrencia

Abstract: Introduction: Cervical cancer (CaCU) continues to be an important cause of mortality in our country and in Aguascalientes. **Objective:** To evaluate the prognostic impact of neutrophil-lymphocyte ratio (RNL), platelet-lymphocyte ratio (RPL), and Pan-Immune-Inflammation Value (PIV) on recurrence-free survival (RFS) in patients with locally advanced cervical cancer. **Material and methods:** Observational, retrospective, longitudinal study in which 65 patients with locally advanced cervical cancer treated with concomitant chemoradiotherapy were included. The cut-off points of the RNL, RPL and PIV were determined using ROC curves, the Kaplan-Meier method was used to determine the RFS, Log-Rank test and univariate and multivariate analysis was performed. **Results:** The median RFS in patients with an RNL ≥ 2.4 was 55 versus 8 months with an RNL < 2.4 ($p=0.0089$). For RPL ≥ 147 it was 65 versus 8 months with RPL < 147 ($p=0.001$). For PIV ≥ 310 , the median RFS was 55 versus 6 months in those who had a PIV < 310 , ($p=0.008$). In the univariate analysis, the relative risk (RR) of the ≥ 2.4 RNL was 2.104 (95% CI 1.1-4.23, $p=0.025$); for the RPL it was 1.008 (95% CI 1.001-1.015, $p=0.041$) and for the PIV was 1.006 (95% CI 1.001-1.01, $p=0.016$), in the multivariate analysis, only the RNL ($p=0.025$), and the PIV ($p=0.03$) maintain significance. **Conclusion:** An RNL ≥ 2.4 and a > 310 PIV are significantly associated with an increased risk of recurrence in patients with locally advanced cervical cancer; although prospective studies are required to confirm these findings.

Key words: Cervical cancer, Neutrophil-lymphocyte ratio, Platelet-lymphocyte ratio, Pan-Immune-Inflammation Value, Recurrence free survival.

Introducción

El cáncer cervicouterino es el cuarto cáncer en frecuencia en mujeres en todo el mundo, reportándose aproximadamente 342,000 muertes y 604,000 casos nuevos en 2020 por esta neoplasia. En México, ocupa la segunda posición en frecuencia entre las neoplasias que afectan a las mujeres¹, lo cual también es cierto para Aguascalientes, y solamente es superado en frecuencia por el cáncer de mama. De la misma manera, a pesar de que su prevalencia tiende a disminuir en algunos estados del país, como es el caso de Aguascalientes, aún se mantiene como una importante causa de mortalidad en nuestra región, con 11.47 muertes por 100,000 mujeres mayores de 25 años en 2021 y 10.04 en 2022².

La etapificación de este tipo de cáncer se realiza mediante la clasificación de la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)³. La radioterapia pélvica concomitante con quimioterapia basada en platino seguida de braquiterapia es el tratamiento estándar de las pacientes con carcinoma cervicouterino localmente avanzado, sin embargo, las tasas de respuesta a esta forma de tratamiento no han mejorado en casi 20 años y aproximadamente la tercera parte de las pacientes recurre. Asimismo, el tratamiento para el cáncer cervicouterino recurrente y metastásico tiene tasas pobres de respuesta y se asocia con una morbilidad importante⁴. Por tal motivo el empleo de factores pronósticos más convenientes, no invasivos y más baratos previos al inicio del tratamiento son necesarios para predecir el curso clínico de la enfermedad y la probabilidad de respuesta al tratamiento.

En cáncer cervicouterino, al igual que en otros cánceres, la respuesta del huésped a los tumores malignos comprende no sólo cambios en el microambiente, sino también alteraciones sistémicas, y uno de los más importantes es la inflamación⁵.

La presencia de estados inflamatorios juega un papel importante en la carcinogénesis y en la progresión del cáncer y éstos pueden actuar como una medida de la progresión de la enfermedad, por ejemplo, se ha documentado que la elevación de la proteína C reactiva perioperatoria se asocia con un mal pronóstico en cáncer de ovario⁶.

También se ha demostrado que los neutrófilos tienen un papel dual en la patogénesis del cáncer secretando sustancias reactivas de oxígeno, óxido nítrico y proteasas en su papel citotóxico, al igual que modulan el papel de otras células inmunes sobre el crecimiento tumoral y la producción de metástasis⁷. Por tales razones, marcadores sistémicos no específicos de inflamación, como la relación plaquetas-linfocito (RPL), la relación neutrófilo-linfocito (RNL) y el Valor Pan-Immune-Inflamatorio (VPI) han sido estudiados en diferentes tipos de neoplasias, incluyendo el cáncer cervicouterino⁸⁻¹⁰.

Partiendo de lo anterior, el objetivo de este estudio fue determinar si las pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado tratadas con quimio-radioterapia concomitante en el Servicio de Radioterapia del Hospital Miguel Hidalgo de la ciudad de Aguascalientes, con una relación neutrófilo-linfocito, una relación plaquetas-linfocito y un Valor Pan-Inmune-Inflamatorio elevados tienen menor sobrevida libre de recurrencia que las pacientes con valores bajos de estos índices de inflamación sistémica.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, analítico y longitudinal. Se recolectaron los datos de todas las pacientes con diagnóstico de cáncer cervicouterino localmente avanzado (etapas IB2-IVA) tratadas con radioterapia y quimioterapia basada en platino concomitante, de enero de 2016 a diciembre de 2017, en el Servicio de Radioterapia del Hospital Miguel Hidalgo de la ciudad de Aguascalientes y se siguió su evolución hasta noviembre de 2023, para determinar la sobrevida libre de recurrencia y valorar el impacto pronóstico de la relación neutrófilo-linfocito, la relación plaquetas-linfocito y el Valor Pan-Inmune-Inflamatorio.

Las variables estudiadas fueron: edad, etapa, histología, fecha de diagnóstico, fecha de última consulta, estado actual a la última visita (viva con actividad tumoral, viva sin actividad tumoral, muerta con actividad tumoral, muerta sin actividad tumoral), fecha de recurrencia, fecha de fallecimiento y sobrevida libre de recurrencia. En la primera biometría previa al tratamiento se recolectaron: hemoglobina, distribución de la anchura del eritrocito (ADE), leucocitos totales, neutrófilos absolutos, linfocitos absolutos, monocitos absolutos, plaquetas, volumen plaquetario medio, relación neutrófilo-linfocito, relación plaquetas-linfocito y Valor Pan-Inmune-Inflamatorio.

Todas las pacientes recibieron tratamiento según los protocolos del Servicio de Oncología del Hospital Miguel Hidalgo, el cual, para este caso, consistió en teleterapia con cobalto 60, plan 2D con placas ortogonales, 50 Gy en 25 fracciones más braquiterapia de baja tasa 30-35 Gy al punto "A" de potish modificado, para una dosis total de 80-85 Gy, en forma concomitante con cisplatino semanal a 40 mg/m² IV por 5 aplicaciones.

Todas las biometrías hemáticas se tomaron previamente a cualquier tratamiento y se realizaron en el equipo del laboratorio del Hospital Miguel Hidalgo, con un citómetro de flujo Cell-Dyn 3500.

Se realizó estadística descriptiva, se determinaron medianas, promedios y porcentajes. Se utilizó prueba de T de Student para grupos independientes, se construyeron curvas ROC para determinar los puntos de corte de la relación neutrófilo-linfocito, de la relación plaquetas-linfocito y del Valor Pan-Inmune-Inflamatorio, se realizó análisis univariado y multivariado, y para determinar la sobrevida libre de recurrencia se usó el método de Kaplan-Meier con prueba de Log-Rank para comparar las diferentes curvas. Para el análisis estadístico se empleó el programa SPSS versión 23 (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, USA).

Se consideraron para el estudio a la totalidad de pacientes con diagnóstico de cáncer cervicouterino localmente avanzado (etapas IB2-IVA de la FIGO) tratadas en la institución durante el periodo de tiempo previamente referido.

Para la obtención de la relación neutrófilo-linfocito se obtuvo la cuenta absoluta de neutrófilos y se dividió entre la cuenta absoluta de linfocitos ($\times 10^9/L$). Para la relación plaquetas-linfocito se dividió la cuenta total de plaquetas medido en células $\times 10^9/L$ entre el valor absoluto de linfocitos $\times 10^9/L$; y para el Valor Pan-Inmune-Inflamatorio se multiplicó el valor absoluto de neutrófilos, monocitos y plaquetas medido en células $\times 10^9/L$ y el resultado se dividió entre el valor absoluto de los linfocitos $\times 10^9/L$.

Se realizó un seguimiento con exámenes físicos y pruebas de laboratorio cada 3 meses por 2 años, y luego cada 6 meses durante los siguientes años, con TAC de pelvis o PET-CT cada año según la evolución clínica. La remisión completa se consideró como la ausencia de enfermedad después del tratamiento. La recurrencia se consideró como la aparición de evidencia clínica, radiológica o histológica de la enfermedad después de completar el tratamiento. La sobrevida libre de recurrencia se consideró como el periodo que transcurre entre la fecha de la remisión completa del padecimiento y la primera evidencia de recurrencia del tumor, o el tiempo transcurrido hasta la última visita (medido en meses).

Resultados

Entre enero de 2016 y diciembre de 2017 se trataron 91 pacientes con cáncer cervicouterino en la Unidad de Oncología del Hospital Miguel Hidalgo de Aguascalientes, de las cuales tuvieron una biometría hemática completa previa al tratamiento 78 pacientes.

Se estudiaron a 65 pacientes con diagnóstico de CaCU localmente avanzado que recibieron tratamiento con quimioterapia basada en platino concomitante con radioterapia seguida de braquiterapia en el Hospital Miguel Hidalgo de la ciudad de Aguascalientes, y que tuvieron una biometría hemática completa previa al inicio de cualquier tratamiento y que cumplieron el seguimiento.

El promedio de edad de las pacientes fue de 57.9 ± 14 , con rango entre 36 y 83 años, las etapas del cáncer cervical se distribuyeron de la siguiente manera: Etapa IB2 11 pacientes, etapa IIA tres pacientes, etapa IIB 23 pacientes, etapa IIIA 7 pacientes, etapa IIIB 12 pacientes, etapa IVA 9 pacientes. La etapa más frecuente fue IIB con 35.3% de los casos y 43% fueron etapas más avanzadas (IIIA-IVA). En cuanto a la histología, 5 pacientes tuvieron adenocarcinomas, una paciente tuvo un carcinoma adenoescamoso y 59 pacientes tuvieron un carcinoma epidermoide.

En relación con los parámetros de la biometría hemática, el promedio de la cuenta de leucocitos de las 65 pacientes fue de $9.105 \pm 3.754 \times 10^9/L$, neutrófilos totales $6.298 \pm 3.598 \times 10^9/L$, linfocitos $2.131 \pm 0.699 \times 10^9/L$, monocitos $0.500 \pm 0.165 \times 10^9/L$, hemoglobina 12.69 ± 1.08 g/dL, hematocrito $39.41 \pm 3.09\%$, ADE $14.7 \pm 2.09\%$, plaquetas $362.000 \pm 167.719 \times 10^9/L$, VPM 8.6 ± 1.79 fl, el promedio de la relación neutrófilo-linfocito para todo el grupo fue de 3.15 ± 2.18 , el de la relación plaquetas-linfocito fue de 184.91 ± 109 , y el del Valor Pan-Inmune-inflamatorio fue 739.04 ± 1279 (Tabla 1).

Tabla 1.
Distribución de los parámetros demográficos y de la biometría hemática en 65 pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado tratadas con quimio-radioterapia concomitante en el Hospital Miguel Hidalgo de la ciudad de Aguascalientes

Parámetro	N= 65
Edad en años (promedio±DE)	57.9±14
Rango	36 – 83
Etapas	
IB2	11
IIA	3
IIB	23
IIIA	7
IIIB	12
IVA	9
Histología	
Epidermoide	59
Adenocarcinoma	5
Adenoescamoso	1
Leucocitos x $10^9/L$	9.105±3.7540
Neutrófilos totales x $10^9/L$	6.298±3.598
Linfocitos totales x $10^9/L$	2.131±0.699
Monocitos totales x $10^9/L$	0.500±0.165
Hemoglobina (g/dL)	12.69±1.08
Hematocrito (%)	39.41±3.09
ADE (%)	14.7±2.09
Plaquetas x $10^9/L$	362.000±167.719
VPM (fl)	8.6±1.79
Relación neutrófilo-linfocito	3.15±2.18
Relación plaquetas-linfocito	184.91±109
Valor Pan-Inmune-Inflamatorio	739.04±1279

La mediana de seguimiento de las pacientes fue de 18 meses (rango 2-77), presentaron recurrencia 24 de las 65 pacientes (37%) y 13 de ellas fallecieron posteriormente por actividad tumoral (20%). Se mantienen vivas sin actividad tumoral 41 pacientes (63%) y 11 están vivas pero con actividad tumoral, hasta el corte de noviembre del 2023.

La mediana de la sobrevida de las pacientes que no presentaron recurrencia fue de 50.5 meses, en tanto que la mediana de sobrevida de las pacientes con recurrencia fue de 2.5 meses ($p=0.02$), el promedio de la cuenta de leucocitos de las pacientes con recurrencia fue de $10.859 \pm 5.295 \times 10^9$ y el promedio de la cuenta de leucocitos de las pacientes sin recurrencia fue de $8.102 \pm 1.533 \times 10^9$ ($p=0.098$), el promedio de la cuenta de neutrófilos absolutos de las pacientes con recurrencia fue de 8.328 ± 5.203 versus el promedio de los neutrófilos absolutos de las pacientes sin recurrencia que fue de 5.138 ± 1.533 , el cual es estadísticamente diferente ($p=0.042$), el promedio de la cuenta de linfocitos en las pacientes con recurrencia fue de $1.896 \pm 0.443 \times 10^9$ y el promedio de la cuenta de linfocitos en las pacientes sin recurrencia fue de $2.266 \pm 0.794 \times 10^9$ ($p=0.24$), el promedio de la cuenta de monocitos absolutos en las pacientes con recurrencia fue de $0.559 \pm 0.171 \times 10^9$ versus el promedio de la cuenta de monocitos absolutos en las pacientes sin recurrencia que fue de $466 \pm 158 \times 10^9$ ($p=0.21$). El promedio de la cuenta de plaquetas en las pacientes con recurrencia fue de 456.5 ± 238 versus el de las pacientes sin recurrencia que fue de 308 ± 78.5 ($p=0.042$) (Tabla 2).

El promedio de la relación neutrófilo-linfocito de las pacientes con recurrencia fue de 4.06 ± 3.06 , en tanto que el de las pacientes sin recurrencia fue de 2.32 ± 0.78 , con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.01$) (Tabla 2).

La relación plaquetas-linfocito para todo el grupo fue de 184.91 ± 109.67 , el promedio de la relación plaquetas-linfocito para las pacientes que presentaron recurrencia fue de 255.15 ± 155 y el de las pacientes que no recurrieron fue de 144.78 ± 40.54 , al comparar estos valores se obtiene una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.01$) (Tabla 2).

El Valor Pan-Inmune-Inflamatorio de las pacientes con recurrencia fue de $1,454.88 \pm 988$ versus el de las pacientes que no recurrieron (329.98 ± 138), con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.044$) (Tabla 2).

Tabla 2.
Distribución de los parámetros de la biometría hemática en 65 pacientes con cáncer cervicouterino tratadas con quimio-radioterapia concomitante en el Hospital Miguel Hidalgo de la ciudad de Aguascalientes, según la presencia de recurrencia

Parámetro	Recurrencia	Sin recurrencia	p
Número	24	41	
Edad (promedio)	51.42 ± 10.4	62.44 ± 16	0.19
Leucocitos $\times 10^9/L$	10.859 ± 5.295	8.102 ± 1.533	0.098
Neutrófilos totales $\times 10^9/L$	8.328 ± 5.203	5.138 ± 1.533	0.042
Linfocitos totales $\times 10^9/L$	1.896 ± 0.443	2.266 ± 0.794	0.24
Monocitos totales $\times 10^9/L$	0.559 ± 0.171	0.466 ± 0.158	0.21
Hemoglobina (g/dL)	12.41 ± 1.21	12.85 ± 1.01	0.36
Hematocrito (%)	38.93 ± 3.68	39.68 ± 2.81	0.59
ADE (%)	14.92 ± 2.68	14.77 ± 1.61	0.88
Plaquetas $\times 10^9/L$	456.5 ± 238	308 ± 78.5	0.042
VPM (fl)	9.11 ± 1.97	8.97 ± 1.67	0.86
Relación neutrófilo-linfocito (promedio \pm DS)	4.06 ± 3.06	2.32 ± 0.78	0.01
Relación plaquetas-linfocito (promedio \pm DS)	255.15 ± 155	144.78 ± 40.54	0.01
Valor Pan-Inmune-Inflamatorio (promedio \pm DS)	1454.88 ± 988	329.98 ± 138	0.044

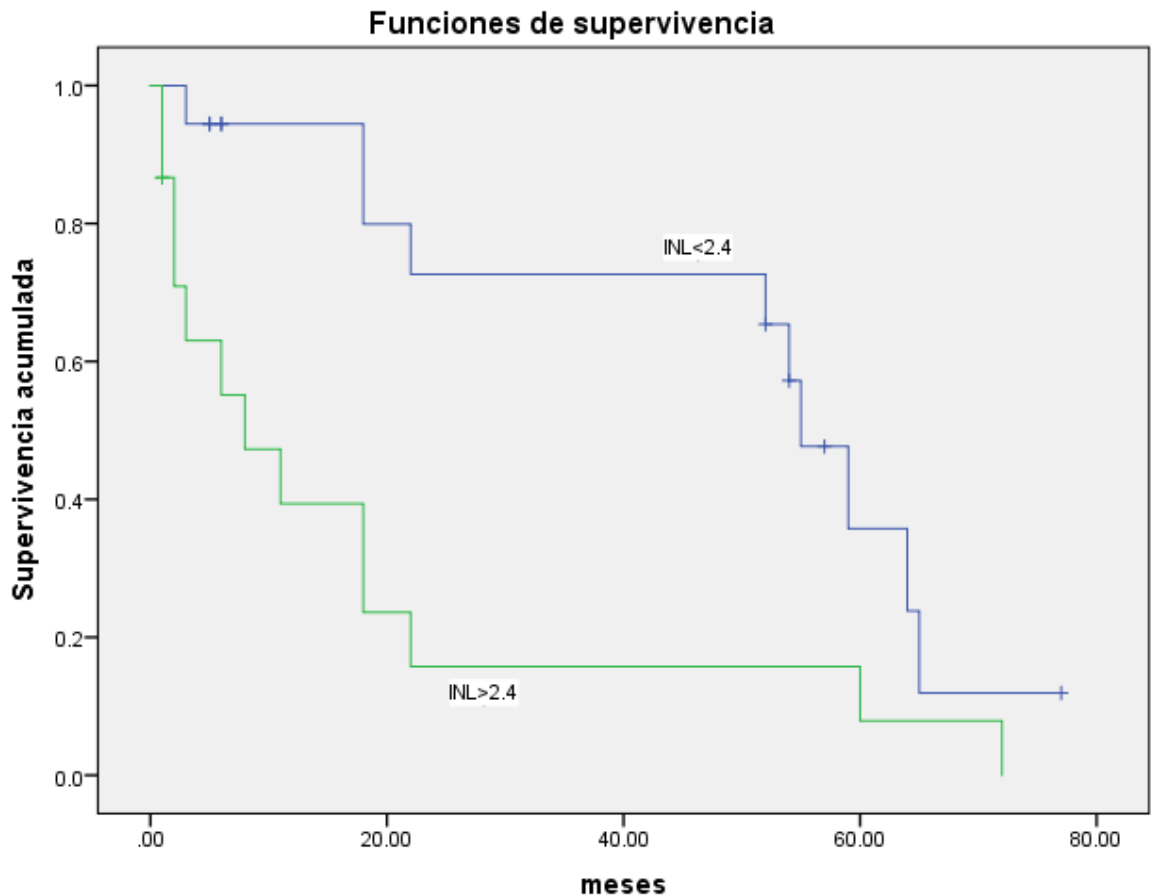
Se construyeron curvas ROC para determinar el punto de corte de la RNL, de la RPL y del VPI que mejor discierne entre las pacientes que presentaron recurrencia y las que no lo harán; y se encontró una relación $RNL \geq 2.4$ con un área bajo la curva (AUC) de 0.807 con IC95% de 0.657-0.958, $p=0.003$, con una sensibilidad de 86.7% y especificidad de 55.6%. Asimismo, se encontró que una relación plaquetas-linfocito ≥ 147 presentó un AUC de 0.763 con IC95% de 0.596-0.930, $p=0.01$, con sensibilidad de 80% y especificidad de 38.9%, en tanto que para el Valor Pan-Inmune-Inflamatorio el AUC fue de 0.863 con IC95% de 0.736-0.990, $p=0.0001$, con una sensibilidad de 93.3% y especificidad de 61.1%.

Al considerar a las pacientes según la relación neutrófilo-linfocito mayor o menor de 2.4, los diferentes parámetros hematológicos se distribuyeron sin mostrar diferencias a excepción de la cuenta de linfocitos totales ($p=0.03$).

Se empleó el método de Kaplan-Meier y la prueba de logaritmo de rango (Log-Rank) para conocer el efecto de los diferentes niveles de la relación neutrófilo-linfocito, la relación plaquetas-linfocito y el Valor Pan-Inmune-Inflamatorio sobre la sobrevida libre de recurrencia en nuestras pacientes.

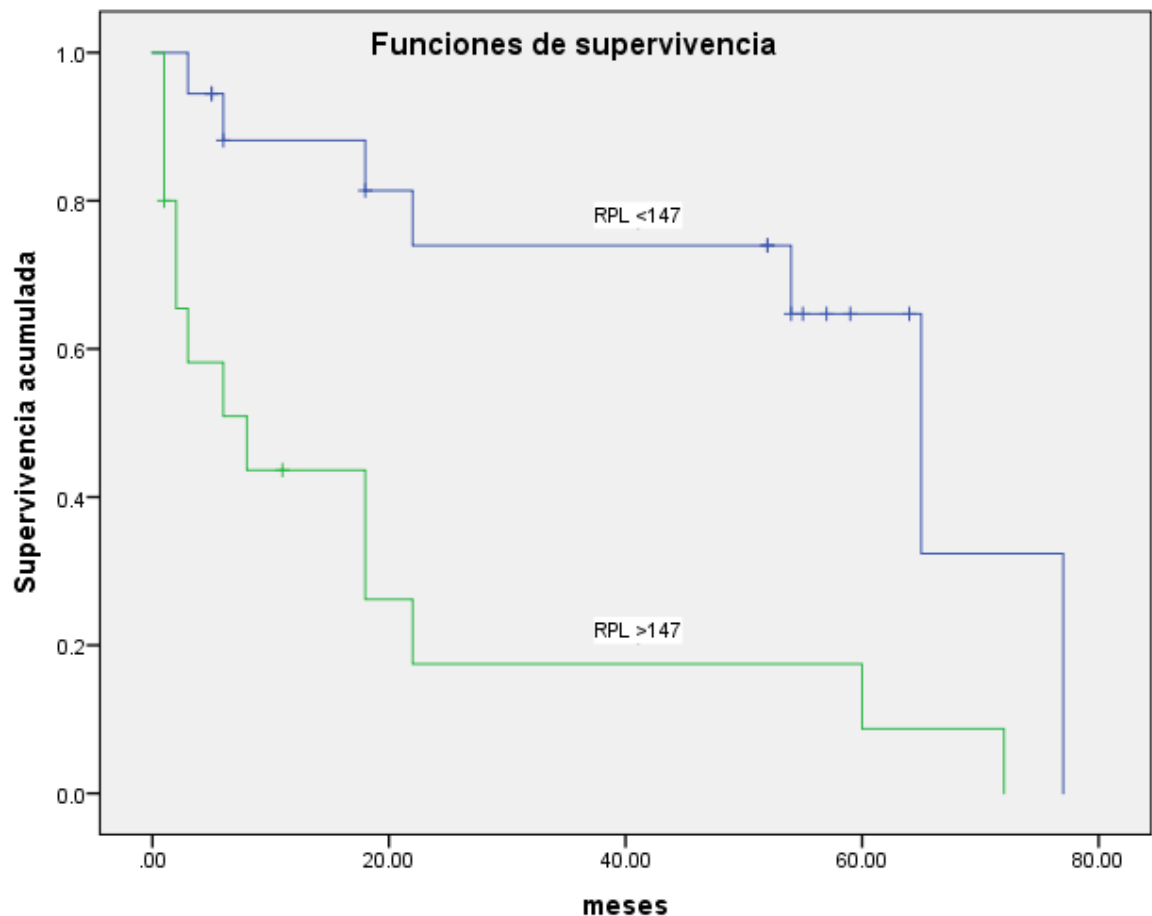
En el caso de la relación neutrófilo-linfocito se observa que la mediana de sobrevida en las pacientes con una $RNL \geq 2.4$ fue de 55 meses contra 8 meses de las pacientes con un $RNL < 2.4$, lo cual es estadísticamente significativo ($p=0.008$) (Log-Rank) (Figura 1).

Figura 1.
Sobrevida libre de recurrencia en pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado con $RNL \geq 2.4$ tratadas con quimio-radioterapia concomitante en el Hospital Miguel Hidalgo de la ciudad de Aguascalientes



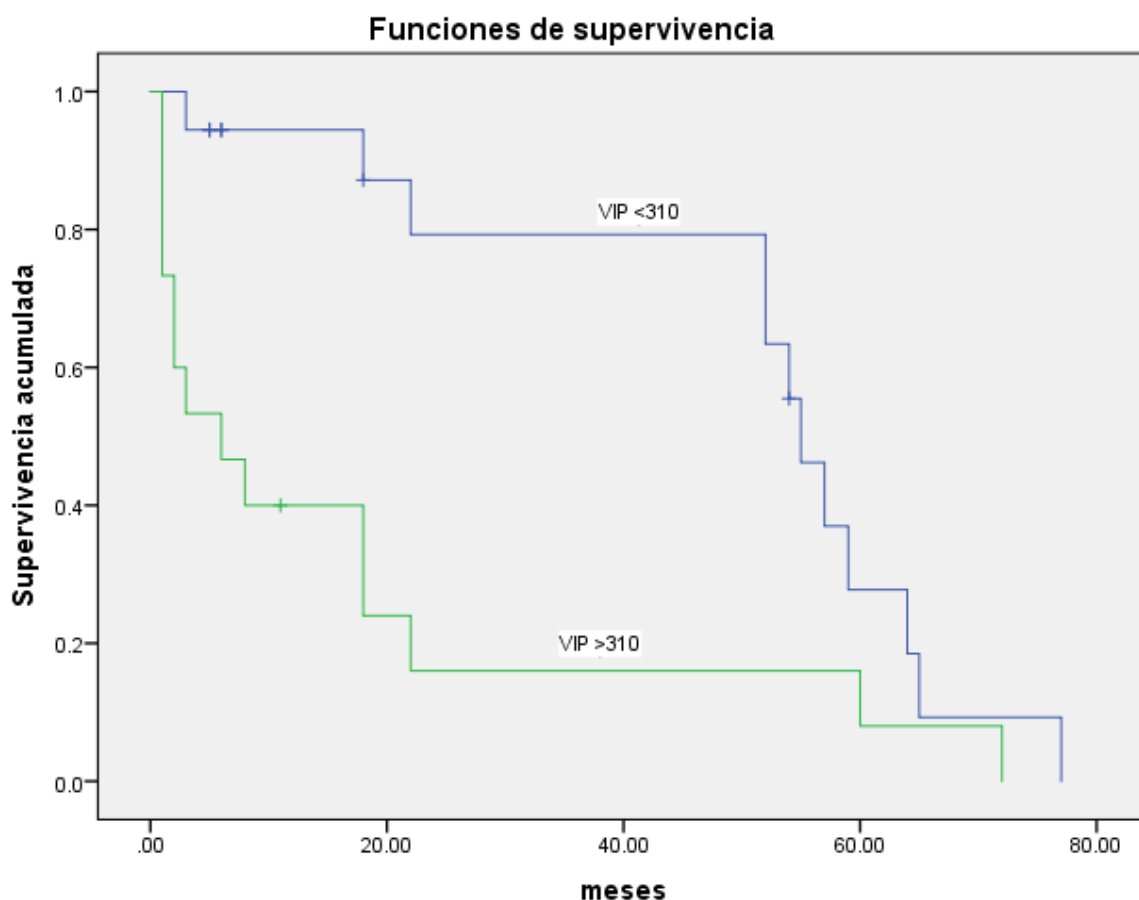
Para la relación plaquetas-linfocito ≥ 147 se observa que la mediana de la sobrevida fue de 65 meses contra 8 meses de las pacientes con una relación plaquetas-linfocito < 147 , con una $p=0.001$ (Log-Rank) (Figura 2).

Figura 2.
Sobrevida libre de recurrencia en pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado con RPL ≥ 147 , tratadas con quimio-radioterapia concomitante en el Hospital Miguel Hidalgo de la ciudad de Aguascalientes



Para el Valor Pan-Inmune-Inflamatorio ≥ 310 se observa que la mediana de sobrevida en las pacientes fue de 55 meses *versus* 6 meses en las que tuvieron un VPI < 310 , ($p=0.008$) (Log-Rank) (Figura 3).

Figura 3.
Sobrevida libre de recurrencia en pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado con VPI ≥ 310 , tratadas con quimio-radioterapia concomitante en el Hospital Miguel Hidalgo de la ciudad de Aguascalientes



En el análisis univariado la relación neutrófilo-linfocito tuvo un RR de 2.104 con IC95% de 1.1-4.023, $p= 0.025$, la relación plaquetas-linfocito reportó un RR de 1.008 (IC95% 1.001-1.015) $p= 0.041$ y el Valor Pan-Inmune-Inflamatorio obtuvo un RR de 1.006 con IC95% de 1.001-1.01, $p=0.016$, sin embargo en el análisis multivariado la relación plaquetas-linfocito perdió significancia ($p=0.583$), pero la relación neutrófilo-linfocito ($p=0.025$) y el VPI mantuvieron su significancia ($p=0.03$) (Tabla 3).

Tabla 3.
Análisis univariado y multivariado de la relación neutrófilo-linfocito, la relación plaquetas-linfocito y el Valor Pan-Inmune-Inflamatorio en 65 pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado tratadas con quimio-radioterapia concomitante en el Hospital Miguel Hidalgo de la ciudad de Aguascalientes

Parámetro	RR	IC 95%	Valor de p (análisis univariado)	Valor de p (análisis multivariado)
Relación neutrófilo- linfocito ≥ 2.4	2.104	1.010-4.23	0.025	0.025
Relación plaquetas-linfocito ≥ 147	1.008	1.001-1.015	0.041	0.583
Valor Pan-Inmune-Inflamatorio ≥ 310	1.006	1.001-1.01	0.016	0.03

Discusión

Se ha establecido que la inflamación juega un papel importante en el desarrollo del cáncer, lo cual ya se ha reportado en diferentes tipos de neoplasias¹¹ y también para el cáncer cervicouterino. De los parámetros que miden el estado inflamatorio, los marcadores hematológicos son de amplio acceso y baratos.

Al respecto, Cho y colaboradores demostraron en pacientes con cáncer cervicouterino que valores de leucocitos totales mayores de $9.0 \times 10^9/L$ se asocian con una pobre respuesta a la radioterapia y una elevada posibilidad de recurrencia, con una sobrevida libre de recurrencia a 10 años de 69% en las pacientes con leucocitos mayores de $9.0 \times 10^9/L$ versus 87% en pacientes con cuentas menores de esta cifra de leucocitos¹².

En este estudio se encontró que las pacientes que recayeron presentaron cifras de leucocitos significativamente mayores que los valores de las pacientes que no recayeron, similar a lo reportado por Cho y colaboradores, sin embargo, contrario a lo reportado por Luna Abanto y Yan- Quiroz en pacientes peruanas¹³, lo que indica que la presencia de leucocitosis aislada como factor adverso para recurrencia en cáncer cervicouterino es controversial y requiere mayor número de estudios.

Asimismo, Lakomy y colaboradores en una revisión sistemática¹⁴ reportaron que la presencia de linfopenia previa al tratamiento se asocia a una menor sobrevida global y menor sobrevida libre de recurrencia en pacientes con cáncer cervicouterino tratadas con quimioterapia y radioterapia concomitante, como es el caso de las pacientes aquí estudiadas, sin embargo, no se encontró diferencia significativa en la presencia de linfopenia previa entre las pacientes con o sin recurrencia.

Los neutrófilos son los leucocitos más abundantes y representan la defensa inicial durante el proceso inflamatorio, las infecciones y la respuesta antitumoral. Los neutrófilos se pueden encontrar infiltrando diversos tipos de tumores y pueden tener una fuerte actividad antitumoral, sin embargo, se ha reportado que el microambiente tumoral también favorece el reclutamiento de neutrófilos y que estos pueden ayudar a la progresión tumoral¹⁵. Este papel de los neutrófilos como adyuvantes de la progresión tumoral, aunado a la disminución en la cantidad y en la función de los linfocitos, hace que la relación entre los neutrófilos y los linfocitos sea un marcador interesante del estado de la función inmune previa al inicio del tratamiento con quimioterapia y radioterapia de una paciente con cáncer cervical.

Diversos autores han reportado que una elevada relación neutrófilo-linfocito se asocia con una pobre sobrevida global y una menor sobrevida libre de recurrencia después de un tratamiento definitivo con quimioterapia y radioterapia concomitante o radioterapia sola en pacientes con cáncer cervicouterino¹⁶, incluyendo también algunas revisiones sistemáticas y metaanálisis¹⁷, no obstante, los puntos de corte para la relación neutrófilo-linfocito reportadas en la literatura son muy variables, aquí se encontró, al igual que Bruno y colaboradores¹⁹, que una relación neutrófilo-linfocito ≥ 2.4 se relaciona con una menor sobrevida libre de recurrencia, con un AUC elevado, elevada sensibilidad, pero con una baja especificidad, lo cual indica que este parámetro, que es factible obtener de manera sencilla y barata, es un marcador confiable para predecir recurrencia en pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado.

De la misma manera, Yong-Xia Li et al²⁰ reportaron que una relación neutrófilo-linfocitos ≥ 2.49 se asocia significativamente con una menor tasa de sobrevida libre de recurrencia en pacientes con cáncer cervical etapa IIB, al igual que Ttiarnornlert y Ruengkachorn reportan que una relación neutrófilo-linfocito ≥ 3.6 es un factor pronóstico independiente de menor tasa de respuesta global y menor sobrevida libre de recurrencia en mujeres con cáncer cervical en etapa IVB²¹.

Otro aspecto a considerar es que, como lo refieren Hyun Jung Lee y colaboradores, la presencia de una relación neutrófilo-linfocito elevada después del tratamiento con quimioterapia y radioterapia sirve como marcador de la probabilidad de recurrencia en pacientes con cáncer cervicouterino, siendo este un parámetro que valdría la pena estudiar de manera prospectiva²².

Otro parámetro que es posible estudiar dentro de la biometría hemática es la relación plaquetas-linfocito, como lo refiere Ma y colaboradores, para cáncer cervicouterino²³, sin embargo, el valor predictivo de esta relación es controversial debido a que algunos autores refieren

que es útil para predecir la sobrevida libre de recurrencia y la sobrevida global cuando esta relación se encuentra elevada²⁴, no obstante, otros autores no encuentran tal relación²⁵. En este trabajo se encontró que el promedio de la relación plaquetas-linfocito es mayor en las pacientes que recurrieron (255.15 ± 155) *versus* las que no recurrieron (144.78 ± 35.4), lo cual es estadísticamente significativo ($p=0.019$).

Asimismo, al comparar la mediana de la sobrevida libre de recurrencia en las pacientes con una RPL ≥ 147 la misma fue significativamente menor que la de las que tuvieron una RPL menor de 147. Esto es de acuerdo con lo reportado por Lee y Seol, quienes refieren que una elevación tanto de la relación neutrófilos-linfocitos, como de la relación plaquetas-linfocito, se asocian a una pobre sobrevida libre de recurrencia²⁶.

El Valor Pan-Inmune-Inflamatorio es un parámetro recientemente descrito por Fuca y colaboradores para discriminar entre las pacientes con mayor probabilidad de recurrencia con cáncer colorectal metastásico²⁷, de la misma manera ya ha sido descrito para otras neoplasias²⁸, notando todos estos trabajos, al igual que un metaanálisis reciente en el que los pacientes con un VPI más alto tenían un riesgo marcadamente mayor de progresión y menor sobrevida comparado a la de los pacientes con cifras de VPI más bajo, siendo estos análisis consistentes en varios puntos de corte (500, 400 y 300) y diferentes escenarios clínicos y de tratamiento²⁹.

Este índice combina todas las poblaciones de células sanguíneas que se evalúan de forma rutinaria en una biometría hemática y que son un reflejo de la inflamación sistémica por un lado (neutrófilos, monocitos y plaquetas) y, por el otro, de la inmunidad (linfocitos); teniendo la biometría hemática las ventajas de ser más simple, económica y reproducible, siendo más conveniente por estas razones que los estudios de imagen o las determinaciones moleculares más complejas y menos accesibles.

No obstante, si bien es cierto que en el análisis univariado los valores obtenidos para los tres parámetros alcanzan significancia estadística, la RPL perdió significancia en el análisis multivariado, y la RNL y el VPI mantuvieron la misma, sin embargo la RNL representa un mayor riesgo de recurrencia que el VPI (RR 2.104, IC 95% 1.01-4.23 para la RNL) *versus* (RR 1.006, IC95% 1.001-1.01 del VPI), aunque el VPI tiene mayor significancia estadística en el análisis univariado, lo anterior permite considerar que a pesar de que el VPI es un índice más completo, por considerar todas las poblaciones celulares de la sangre que se evalúan en una biometría hemática, la RNL es superior a los otros índices, pero no hay que dejar de tomar en cuenta que el presente estudio es retrospectivo.

Este trabajo tiene como limitaciones justamente el ser retrospectivo, de un solo centro y con un bajo número de pacientes, pero representa la experiencia del tratamiento de esta neoplasia en etapas localmente avanzadas en nuestro estado, debido a que es la única institución de salud que cuenta con un servicio de teleterapia y braquiterapia y, por ende, todas las pacientes del estado reciben tratamiento en este hospital.

Existen pocos reportes latinoamericanos a este respecto, a pesar de ser una patología muy prevalente en la región, ya que solamente se han reportado algunos trabajos y tesis de posgrado con esta temática^{13,30}, aunado a que es el primer estudio, hasta donde nosotros sabemos, que reporta el VPI en pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado.

Conclusión

Se encontró que una relación neutrófilo-linfocito ≥ 2.4 y un Valor Pan-Inmune-Inflamatorio > 310 se asocian significativamente con una mayor probabilidad de recurrencia en pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado, aunque se requiere de estudios prospectivos que confirmen estos hallazgos.

Referencias

1. Cantada H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021;71:209-249. Disponible en: DOI:10.3322/CAAC.21660
2. Disponible en: [ISSEA - Indicadores de Resultado](#). Consultado el 8 de enero de 2024.
3. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2021;155,S1:28-44. Disponible en: doi:10.1002/ijgo.13865
4. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet*. 2017;390(10103):1654-63.
5. Tavares-Murta BM, Mendonca MA, Duarte NL. Systemic leukocyte alterations are associated with invasive uterine cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20,1154-1159.
6. Pan Q, Wei M, Lu M, Xu Y, Xie X, Li X. The role of perioperative C-reactive protein in predicting the prognosis of epithelial ovarian carcinoma. *Cancer Management and Research*. 2023;15:233-243.
7. Shaul ME, Fridlender ZC. The dual role of neutrophils in cancer. *Sem Imm* [Internet]. 2021;(57):101582. Disponible en: doi.org/10.1016/j.smim.2021.101582
8. Yin Y, Wang J, Wang X, Gu L, Pei H, Kuai S, et al. Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio in lung cancer: A meta-analysis. *Clinics*. 2015;70(7):524-530.
9. Sugiura T, Uesaka K, Kanemoto H, Mizuno T, Okamura Y. Elevated preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of survival after gastroenterostomy in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(13):4330-4337.
10. Lee JW, Seol KH. Pretreatment neutrophil-to lymphocyte ratio combined with platelet-to-lymphocyte ratio as a predictor of survival outcomes after definitive concurrent chemoradiotherapy for cervical cancer. *J Clin Med* [Internet]. 2021;10,2199. Disponible en: doi.org/10.3390/jcm10102199
11. Nost TH, Alcalá K, Urbarova I, Byrne KS, Guida F, Sandanger TM, et al. Systemic inflammation markers and cancer incidence in the UK Biobank. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2021;36(8):841-848. Disponible en: doi: 10.1007/s10654-021-00752-6
12. Cho Y, Kim KH, Yoon HI, Kim GE, Kim YB. Tumor-related leukocytosis is associated with poor radiation response and clinical outcome in uterine cervical cancer patients. *Annals of Oncology* [Internet]. 2016;27:2067-2074. Disponible en: doi:10.1093/annonc/mdw308
13. Luna-Abanto LI, Yan-Quiroz EF. Valor del hemograma automatizado pretratamiento como predictor de sobrevida a 5 años en cáncer de cuello uterino estadio clínico IIB-IVA. *Revista del Cuerpo Médico del HNAAA* [Internet]. 2021;14(1):40-48. Disponible en: doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.141.872
14. Lakomy DS, Wu J, Lombe D, Pappasavvas E, Msadabwe SC, Geng Y, et al. Immune correlates of therapy outcomes in women with cervical cancer treated with chemoradiotherapy: A systematic review. *Cancer Medicine* [Internet]. 2021;10:4206-4220. Disponible en: doi: 10.1002/cam4.4017
15. Uribe-Querol E, Rosales C. Neutrophils in Cancer: Two Sides of the Same Coin. *J Immunol Res* [Internet]. 2015;983698. Disponible en: doi:10.1155/2015/983698
16. Ayumi TA, Nakajima Y, Furusawa A, Yoshino Y, Takao M, Kashiyama T, et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictor of short-term survival for patients with recurrent cervical cancer after radiation-based therapy. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. 2021;47(5):1862-1870. Disponible en: doi: 10.1111/jog.14712
17. Huang QT, Man QQ, Hu J, Yang YL, Zhang YM, Wang W et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in cervical cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Oncotarget* [Internet]. 2017;78(10):16755-16764. Disponible en: doi: 10.18632/oncotarget.15157
18. Jiayuan Wu, Chen M, Liang C, Su W. Prognostic value of the pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in cervical cancer: a meta-analysis and systematic review. *Oncotarget* [Internet]. 2017;8(8):13400-13412. Disponible en: doi: 10.18632/oncotarget.14541



19. Bruno M, Bizzarri N, Teodorico E, Certelli C, Gallota V, Anchora LP, et al. The potential role of systemic inflammatory markers in predicting recurrence in early-stage cervical cancer. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2024;50(1):107311. Disponible en: doi:10.1016/j.ejso.2023.107311
20. Li YX, Chang JY, He MY, Wang HR, Luo DQ, Li FH, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and Monocyte-to-Lymphocyte Ratio (MLR). Predict Clinical Outcome in Patients with Stage IIB Cervical Cancer. *J Oncol* [Internet]. 2021;2939162. Disponible en: doi: 10.1155/2021/2939162
21. Ittiarnornlert P, Ruengkachorn I. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of oncologic outcomes in stage IVB, persistent, or recurrent cervical cancer patients treated by chemotherapy. *BMC Cancer* [Internet]. 2019;19:51. Disponible en: doi.org/10.1186/s12885-019-5269-1
22. Lee HJ, Kim JM, Chin YJ, Chong GO, Park SH, Lee YH, et al. Prognostic Value of Hematological Parameters in Locally Advanced Cervical Cancer Patients Treated With Concurrent Chemoradiotherapy Anticancer Research [Internet]. 2020;40(1):451-458. Disponible en: doi: 10.21873/anticancer.13973
23. Ma JY, Ke LC, Liu Q. The pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio predicts clinical outcomes in patients with cervical cancer. A meta-analysis. *Medicine* [Internet]. 2018;97(43):E12897. Disponible en: doi: 10.1097/MD.00000000000012897
24. Nakamura K, Nishida T, Haruma T, Haraga J, Omichi C, Ogawa C, et al. Pretreatment platelet-lymphocyte ratio is an independent predictor of cervical cancer recurrence following concurrent chemoradiation therapy. *Mol Clin Oncol* [Internet]. 2015;3(5):1001-1006. Disponible en: doi: 10.3892/mco.2015.595
25. Ferioli M, Benini A, Malizia C, Forlani L, Medici F, Laghi V, et al. Classical Prognostic Factors Predict Prognosis Better than Inflammatory Indices in Locally Advanced Cervical Cancer: Results of a Comprehensive Observational Study including Tumor, Patient, and Treatment-Related Data (ESTHER Study). *J Pers Med* [Internet]. 2023;13(8):1229. Disponible en: doi: 10.3390/jpm13081229
26. Lee JW, Seol KH. Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Combined with Platelet-to-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Survival Outcomes after Definitive Concurrent Chemoradiotherapy for Cervical Cancer. *J Clin Med* [Internet]. 2021;10(10):2199. Disponible en: doi: 10.3390/jcm10102199
27. Fucá G, Guarini V, Antoniotti C, Morano F, Moretto R, Corallo S, et al. The Pan-Immune-Inflammation Value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: results from a pooled-analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials. *Br J Cancer* [Internet]. 2020;123(3):403-409. Disponible en: doi: 10.1038/s41416-020-0894-7
28. Lin F, Zhang LP, Xie SY, Huang HY, Chen XY, Jiang TC, Guo L, Lin HX. Pan-Immune Inflammation Value: A New Prognostic Index in Operative Breast Cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2022;12:830138. Disponible en: doi: 10.3389/fonc.2022.830138
29. Guven DC, Sahin TK, Erul E, Kilickap S, Gambichler T, Aksoy S. The Association between the Pan-Immune-Inflammation Value and Cancer Prognosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* [Internet]. 2022;14(11):2675. Disponible en: doi: 10.3390/cancers14112675
30. Seas-Nolazco HW. Asociación entre el índice plaqueta/linfocito y la sobrevida del cáncer de cuello uterino en mujeres atendidas en el “Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas” durante el año 2013 [tesis para obtener el título profesional de médico cirujano]. Universidad Ricardo Palma; 2021.