

Índice neutrófilo-linfocito e índice plaquetas-linfocito: herramientas pronósticas del cáncer de pulmón

Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio: prognostic
tool for lung cancer

Kirenia Camacho-Sosa^{1*}  <https://orcid.org/0000-0003-0497-7647>

Mayra Ramos-Suzarte²  <https://orcid.org/0000-0002-9058-3224>

Carmen Elena Viada-González²  <https://orcid.org/0000-0002-1604-3545>

¹ Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Comandante Faustino Pérez Hernández.
Matanzas, Cuba.

² Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: kireniac.mtz@infomed.sld.cu

RESUMEN

El cáncer de pulmón es la neoplasia maligna que causa mayor mortalidad en el mundo. Dentro de los factores pronósticos de esta entidad, se encuentran el índice neutrófilo-linfocito y el índice plaquetas-linfocito, parámetros hematológicos que se utilizan para evaluar la inflamación y la respuesta inmunitaria en el cuerpo humano. Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de exponer el valor que presentan el índice neutrófilo-linfocito y el índice plaquetas-linfocito como herramientas pronósticas del cáncer de pulmón, teniendo en cuenta la evidencia científica publicada hasta el momento. Se estudiaron 46 artículos, 28 de los cuales resultaron seleccionados para la elaboración de la investigación. Se emplearon como criterios de selección la calidad de los estudios, el nivel de actualización sobre el tema en cuestión, así como la fiabilidad de la fuente. Se usaron los recursos disponibles en la red Infomed para la selección de



la información, entre ellos: PubMed, SciELO, EBSCO, Cumed, LILACS y Scopus, además de Medline, Academic Search Premier y MedicLatina. Se expuso el valor que presentan el índice neutrófilo-linfocito y el índice plaquetas-linfocito como herramientas pronósticas del cáncer de pulmón de células no pequeñas, en todos los estadios y con modalidades terapéuticas diferentes.

Palabras clave: índice neutrófilo-linfocito; índice plaquetas-linfocitos; inflamación; pronóstico; cáncer de pulmón de células no pequeñas.

ABSTRACT

Lung cancer is the malignant neoplasm that causes higher mortality in the world. Among the prognostic factors of this entity are the neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio, hematological parameters that are used to assess inflammation and the immune response in the human body. A bibliographic review was carried out with the objective of exposing the value of the neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as a prognostic tool for lung cancer, taking into account the scientific evidence published to date. A total of 46 articles were studied, of which 28 were selected for the development of the research. The quality of the studies, the level of updating on the subject in question, as well as the reliability of the source was used as selection criteria. The resources available in the Infomed network were used to select the information, including PubMed, SciELO and EBSCO, Cumed, LILACS and Scopus, as well as Medline, Academic Search Premier and MedicLatina databases. The value of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as a prognostic tool in non-small cell lung cancer at all stages and with different therapeutic modalities was exposed.

Key words: neutrophil-lymphocyte ratio; platelet-lymphocyte ratio; inflammation; prognosis; non-small cell lung cancer.

Recibido: 17/08/2023.

Aceptado: 04/12/2023.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) es la neoplasia maligna que causa mayor mortalidad en el mundo, constituye una enfermedad heterogénea que se desarrolla por determinados agentes etiológicos, entre los que se encuentran la adicción tabáquica y las alteraciones genéticas.⁽¹⁾

Existen situaciones, afecciones o características del paciente, el tumor y el tratamiento que reciben, que pueden usarse para calcular la probabilidad de recuperación de la



enfermedad o la probabilidad de que esta recurra. Es de esa manera que el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos define el pronóstico de las enfermedades.⁽²⁾

Para tratar de forma adecuada a un paciente con CP, es preciso el conocimiento de estos factores pronósticos:

Entre los dependientes del tumor se encuentra la histología, las mutaciones de KRAS, p53 y el estadio clínico en que se presente la enfermedad.⁽³⁾ Entre los dependientes del paciente está el sexo, el tabaquismo, el estado funcional del paciente determinado por la escala Eastern Cooperative Oncology Group y la edad, aunque este último se considera que de por sí solo no constituye un factor pronóstico negativo; sin embargo, las comorbilidades que presenten los individuos sí pueden influir de manera negativa sobre la supervivencia, y estas aparecen con mayor frecuencia en las edades avanzadas.⁽⁴⁾

Los factores pronósticos relacionados con el ambiente incluyen los tratamientos administrados a los pacientes, el retraso en el inicio de los mismos y las condiciones socioeconómicas del medio en que los individuos reciben el tratamiento.⁽⁵⁾

En la actualidad, aparece otro factor pronóstico en el CP y es el relacionado con los índices inflamatorios. Entre ellos, los más estudiados son: el índice neutrófilo-linfocito (INL) y el índice plaquetas-linfocito (IPL).⁽⁶⁾ Son parámetros hematológicos que se utilizan para evaluar la inflamación y la respuesta inmunitaria en el cuerpo humano; representan marcadores fáciles de determinar que han sido correlacionados con el pronóstico y la supervivencia en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP).⁽⁷⁾

Varios científicos han investigado la relación que existe entre el INL y el IPL con diferentes tipos de cáncer (próstata, riñón, mama y estómago) con el valor pronóstico.⁽⁸⁻¹¹⁾ En esas investigaciones se demuestra que el INL y el IPL bajos reportan mejores tasas de supervivencia en los pacientes, considerándolos una herramienta de buen pronóstico.

Estos biomarcadores inflamatorios han generado importancia en el área de la oncología, debido a que su obtención es accesible, no invasiva, de bajo costo —derivan de un hemograma rutinario—, se le realiza a los pacientes tanto en el área de atención primaria de salud, como en la atención secundaria. Aún así, todavía existe poca evidencia que se utilice esta herramienta para determinar el pronóstico de cada individuo al diagnosticarse con CP.

El objetivo de esta revisión es exponer el valor que presentan el índice neutrófilo-linfocito y el índice plaquetas-linfocito como herramientas pronósticas en el cáncer de pulmón, teniendo en cuenta la evidencia científica publicada hasta el momento.

MATERIALES Y MÉTODOS

A partir de la revisión documental de la literatura actualizada sobre el tema, se aplicó el método analítico-sintético para la confección del informe final. Se estudiaron un total



de 46 artículos, de los cuales 28 resultaron seleccionados para la elaboración de la investigación. Se emplearon como criterios de selección la calidad de los estudios publicados, el nivel de actualización en lo referido al tema en cuestión, así como la fiabilidad de la fuente. Se emplearon los recursos disponibles en la red Infomed para la selección de la información, entre ellos PubMed, SciELO y EBSCO, Cumed, LILACS y Scopus, además de Medline, Academic Search Premier y MedicLatina. Se utilizaron como criterios de inclusión y búsqueda las palabras clave "índice neutrófilo-linfocito", "índice plaquetas-linfocito", "inflamación", "pronóstico", "cáncer de pulmón de células no pequeñas", con sus equivalentes en idioma inglés.

DISCUSIÓN

En la mitad del siglo XIX, Rudolf Virchow, observó leucocitos en el tejido tumoral, y planteó la hipótesis de que la inflamación tiene un rol importante en el desarrollo de tumores malignos.⁽¹²⁾

La inflamación aguda es parte de la respuesta del organismo a los estímulos ambientales internos y externos, que por lo regular eliminan el agente agresor y restablecen la fisiología del tejido.⁽¹³⁾ Cuando se hace crónica, debido a una infección persistente a causa de microbios, virus, helmintos o la exposición constante a factores no infecciosos como el humo, la sílice o el asbesto, contribuye a la carcinogénesis en todas sus etapas: a la inducción mediante la generación de un estrés genotóxico; al crecimiento, induciendo la proliferación celular, y a la progresión, promoviendo la angiogénesis e invasión tisular. Ya se sabe que la inflamación crónica es responsable del microambiente favorable para desarrollar cáncer.⁽¹⁴⁾

La inflamación presente en el microambiente tumoral se caracteriza por presentar varias células inflamatorias, entre ellas, la infiltración de leucocitos, que varían en tamaño, distribución y composición, como: macrófagos asociados a tumores, mastocitos, células dendríticas, células asesinas naturales (NK), neutrófilos, eosinófilos y linfocitos. Estas células producen una variedad de mediadores citotóxicos como especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, serina y cisteína proteasas, agentes perforantes de membrana, metaloproteinasa de matriz, factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8), interferones (IFN) y enzimas, como ciclooxigenasa-2 (COX-2), lipooxigenasa-5 (LOX-5) y fosfolipasa A2 (PLA2), que activan o son activadas por factores de transcripción como factor nuclear κ B (NF- κ B), transductores de señal y activadores de la transcripción-3 (STAT3). Todo esto conlleva a la progresión tumoral.⁽¹⁵⁾

Las células tumorales generan mucina que, al unirse a la L-selectina —que poseen los neutrófilos— y a la P-selectina de las plaquetas, provocan el acercamiento de ambas, teniendo en consideración que una interacción directa entre ambos componentes induce a la liberación de la catepsina G producida por los neutrófilos, y se inicia, además, la activación plaquetaria.⁽¹⁶⁾

Glóbulos blancos y plaquetas involucrados en la inflamación

El estado inflamatorio sistémico del paciente se debe con mayor frecuencia a las alteraciones de los niveles referentes a los glóbulos blancos y plaquetas que circulan en la sangre periférica. Los leucocitos que sufren cambios son los neutrófilos, los



cuales son la fuente primaria de factor de crecimiento del endotelial vascular, al cual se le ha atribuido un papel fundamental en la angiogénesis, proceso que aumenta la capacidad del tumor para diseminarse.⁽¹⁷⁾

Por otro lado, está descrito que la elevación de los marcadores inflamatorios sistémicos está asociado a linfocitopenia. Esto provoca que se alteren las funciones supresoras del desarrollo de tumores; lo que trae consigo un mal pronóstico.⁽¹⁸⁾

Los neutrófilos son considerados indispensables para proteger al huésped, ya que son la primera línea de defensa del cuerpo ante infecciones, además que se generan como respuesta a daños tisulares producidos por distintas causas incluyendo al cáncer. Se han comprometido con la metástasis a través de la enzima generadora de leucotrienos, la cual es araquidonato 5 lipoxigenasa (Alox5), la misma que, al expresarse en exceso, genera inflamación exacerbada además de varios tipos de muerte celular no controlada propagando el cáncer. La célula antes mencionada, genera un fuerte mitógeno de células tumorales que es la transferrina, la cual ayuda al cáncer a migrar hacia otros sitios. Por esa razón los neutrófilos, al liberar dichas sustancias, además de citoquinas, quimiocinas y proteínas granulares, generan un ambiente para beneficiar al crecimiento y progresión tumoral.⁽¹⁹⁾

Las plaquetas cuidan a las células tumorales circundantes, ellas encierran estas células en un trombo y las protegen de la destrucción por parte de las células asesinas naturales NK. Para ocasionar una adhesión entre plaquetas y células tumorales, las últimas activan las plaquetas liberando mediadores solubles como ADP, tromboxano A2 o grupo de alta movilidad box 1; algunas células cancerígenas presentan además factor tisular en la membrana celular activando así la cascada de coagulación. Estos mecanismos son los que hacen que pacientes sufran de una trombosis venosa en el curso del cáncer.⁽²⁰⁾

El INL se determina por el cociente entre el valor numérico de neutrófilos y linfocitos, y el IPL por el coeficiente entre el número de plaquetas y el de linfocitos. Ambos cocientes son parámetros analíticos que indican el estado inflamatorio del organismo. Las investigaciones revisadas han establecido puntos de corte propios tanto para el INL como para el IPL, basados en el valor de la curva característica operativa del receptor, pero todavía no existe un consenso sobre el valor de corte óptimo.⁽²¹⁾

Estudios en CPCNP que demuestran el valor pronóstico del INL y del IPL

En el análisis de los resultados del ensayo clínico OAK de fase 3 (NCT02008227), que aleatorizó a pacientes con CPCNP con previo tratamiento con atezolizumab o docetaxel. Los individuos pretratamiento con INL mayores se asociaron con un estado de tabaquismo positivo (88,6 % contra 78,1 %; $p < 0,01$), peor estado funcional (71,3 % contra 55,2 %; $p < 0,01$), un mayor número de sitios metastásicos (63,2 % contra 51,6 %; $p = 0,01$), histología escamosa (32,1 % contra 21,4 %; $p < 0,01$) y mutaciones tisulares en KRAS (30 % frente a 18,7 %; $p = 0,02$).⁽²²⁾ Esos resultados son los que peores pronósticos le reportan a los pacientes con CPCNP.

En la investigación de Rebuzzi et al.⁽²³⁾ se estudió el valor pronóstico del INL y del IPL y la relación con la expresión del ligando 1 de muerte celular programada tumoral (PD-L1), validado en más de cinco mil pacientes con CPCNP sin tratamiento previo. Los



pacientes que presentaron los índices más bajos resultaron más beneficiados con la terapia antiPDL1. Con ese trabajo se logró identificar a los individuos que tienen menos probabilidades de beneficiarse con la terapia anti-PDL1 como agente único, y esto ayuda al oncólogo a tomar una mejor conducta terapéutica.

Otra investigación, en la que la proporción de neutrófilos-linfocitos en pacientes en estadios metastásicos del CPCNP fue elevada, refleja cambios en el microambiente tumoral y captura las respuestas inmunitarias antitumorales, lo que —en última instancia— refleja los resultados clínicos negativos con el bloqueo del punto de control inmunitario.⁽²⁴⁾

En las tres investigaciones presentadas, los pacientes se encontraban en estadios metastásicos del CPCNP y, a pesar de que es un escenario que presenta mal pronóstico con la aplicación de esta herramienta, se pudo determinar diferencias importantes entre los grupos de estudios, para la comunidad científica de oncología.

Estos biomarcadores de sangre periférica también se analizaron en pacientes con CP temprano (estadios I-II) tratados con cirugía.⁽²⁵⁾ Los parámetros del INL y del IPL bajos se asociaron significativamente con una mejor supervivencia global y supervivencia libre de progresión (todos con $p < 0,05$). El análisis de regresión multivariable de Cox, reveló que aquellos pacientes con elevados parámetros hematológicos tenían resultados significativamente peores que los que presentaron índices bajos.

Li et al.⁽²⁶⁾ estudiaron pacientes con CPCNP en estadios iniciales y localmente avanzados (estadios I-IIIB), que recibieron quimioterapia e inmunoterapia neoadyuvante seguida de cirugía. Se demostró que los individuos con INL e IPL bajos presentaron mejor respuesta patológica.

El equipo de Delikgoz⁽²⁷⁾ realizó el estudio de los biomarcadores hematológicos en pacientes en estadios localmente avanzado, que recibieron tratamiento con radioterapia. El grupo de pacientes con INL e IPL bajos presentó mejor radiosensibilidad; fue el que se benefició en cuanto a supervivencia global, supervivencia libre de progresión y respuesta a la radioterapia.

En Cuba, los investigadores del Centro de Inmunología Molecular realizaron un estudio en pacientes a los que se le administraba la vacuna terapéutica CIMAvaxEGF, donde se demostró la importancia de los marcadores sanguíneos para conocer la probabilidad del éxito terapéutico del producto.⁽²⁸⁾

CONCLUSIONES

En esta investigación se expone el valor que presentan el INL y el IPL como herramienta pronóstica en el CPCNP en todos los estadios, y con modalidades terapéuticas diferentes. Las publicaciones revisadas coinciden con resultados de mejor pronóstico del CPCNP cuando los índices inflamatorios se encuentran bajos, a pesar de que no existe todavía un valor de corte estándar validado.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung cancer 2020: epidemiology, etiology, and prevention. Clin Chest Med. 2020;41(1):1-24. DOI: 10.1016/j.ccm.2019.10.001.
2. Instituto Nacional del Cáncer. Diccionario de cáncer del NCI. Factor pronóstico [Internet]. Maryland: Instituto Nacional del Cáncer; 2016 [citado 19/08/2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/factor-pronostico>
3. Barrón Barrón F, Guzmán de Alba E, Alatorre Alexander J, et al. Guía de Práctica Clínica Nacional para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios tempranos, localmente avanzados y metastásicos. Salud Publica Mex. 2019;61(3):359-414. DOI: 10.21149/9916.
4. Cervera Deval J, Barrios Benito M, Peñalver Cuesta JC, et al. Cribado de cáncer de pulmón: Supervivencia en un amplio programa de detección precoz en España (I-ELCAP). Arch Bronconeumol [Internet]. 2022 [citado 10/01/2023];58(5):406-11. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/en-cribado-cancer-pulmon-supervivencia-un-articulo-S0300289621003483>
5. Vinageras Neninger E, López Portugal S, Cáceres Lavernia HH, et al. Influencia de enfermedades asociadas en pacientes con cáncer pulmonar no células pequeñas. Rev Cubana Oncol [Internet]. 2020 [citado 19/08/2022];18(3). Disponible en: <https://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/56>
6. Yang R, Chang Q, Meng X, et al. Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. J Cancer. 2018;9(18):3295-302. DOI: 10.7150/jca.25691.
7. Howard R, Kanetsky PA, Egan KM, et al. Exploring the prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in cancer. Sci Rep. 2019;9:19673. DOI: 10.1038/s41598-019-56218-z.
8. Donate-Moreno MJ, Lorenzo-Sánchez MV, Díaz de Mera-Sánchez Migallón I, et al. Marcadores inflamatorios como factor pronóstico en el cáncer de próstata resistente a la castración metastásico. Actas Urol Esp [Internet]. 2020 [citado 19/08/2022];44(10):692-700. Disponible en: <https://medes.com/publication/157024>
9. Padmavathi R, Chandrasekaran D, Sundaram S, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio/platelet-lymphocyte ratio: A potential and economical marker for renal cell carcinoma. J Cancer Res Ther. 2022;18(6):1635-9. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_482_20.
10. Assad D, Mascarenhas E, Normando AG, et al. Correlation between salivary and serum CA15-3 concentrations in patients with breast cancer. Mol Clin Oncol. 2020;13(2):155-61. DOI: 10.3892/mco.2020.2062.



11. Fang T, Wang Y, Yin X, et al. Diagnostic Sensitivity of NLR and PLR in Early Diagnosis of Gastric Cancer. *J Immunol Res*. 2020;e9146042. DOI: 10.1155/2020/9146042.
12. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001;357(9255):539-45. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04046-0.
13. Khandia R, Munjal A. Interplay between inflammation and cancer. *Adv Protein Chem Struct Biol [Internet]*. 2020 [citado 19/08/2022];119:199-245. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31997769/>
14. Guo W, Cai S, Zhang F, et al. Systemic immuneinflammation index (SII) is useful to predict survival outcomes in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2019;10(4):761-8. DOI: 10.1111/1759-7714.12995.
15. Vendramini-Costa DB, Carvalho JR. Molecular Link Mechanisms between Inflammation and Cancer. *Curr Pharm Des*. 2012;18(26):3831-52. DOI: 10.2174/138161212802083707.
16. Schlesinger M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):125. DOI: 10.1186/s13045-018-0669-2.
17. Wang W, Tong Y, Sun S, et al. Predictive value of NLR and PLR in response to preoperative chemotherapy and prognosis in locally advanced gastric cancer. *Front Oncol*. 2022;12:936206. DOI: 10.3389/fonc.2022.936206.
18. Wu D, Zhang P, Ma J, et al. Serum biomarker panels for the diagnosis of gastric cancer. *Cancer Med*. 2019;8(4):1576-83. DOI: 10.1002/cam4.2055.
19. Sun QY, Zhou HH, Mao XY. Emerging Roles of 5-Lipoxygenase Phosphorylation in Inflammation and Cell Death. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;e2749173. DOI: 10.1155/2019/2749173.
20. Liang W, Li Q, Ferrara N. Metastatic growth instructed by neutrophil-derived transferrin. *Proc Natl Acad Sci*. 2018;115(43):11060-5. DOI: 10.1073/pnas.1811717115.
21. Certo M, Tsai C-H, Pucino V, et al. Lactate modulation of immune responses in inflammatory versus tumour microenvironments. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(3):151-61. DOI: 10.1038/s41577-020-0406-2.
22. Cortellini A, Ricciuti B, Borghaei H, et al. Differential prognostic effect of systemic inflammation in patients with non-small cell lung cancer treated with immunotherapy or chemotherapy: A post hoc analysis of the phase 3 OAK trial. *Cancer*. 2022;128(16):3067-79. DOI: 10.1002/cncr.34348.
23. Rebuzzi SE, Prelaj A, Friedlaender A, et al. Prognostic scores including peripheral blood-derived inflammatory indices in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022;179:103806. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103806.



24. Hwang M, Canzoniero JV, Rosner S, et al. Peripheral blood immune cell dynamics reflect antitumor immune responses and predict clinical response to immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2022; 10(6):e004688. DOI: 10.1136/jitc-2022-004688.
25. Wang J, Li H, Xu R, et al. The MLR, NLR, PLR and D-dimer are associated with clinical outcome in lung cancer patients treated with surgery. *BMC Pulm Med*. 2022; 22(1):104. DOI: 10.1186/s12890-022-01901-7.
26. Li C, Wu J, Jiang L, et al. Correction to: The predictive value of inflammatory biomarkers for major pathological response in non-small cell lung cancer patients receiving neoadjuvant chemoimmunotherapy and its association with the immune-related tumor microenvironment: a multi-center study. *Cancer Immunol Immunother*. 2023; 72(3): 783-94. DOI: 10.1007/s00262-022-03294-2.
27. Delikgoz Soykut E, Kemal Y, Karacin C, et al. Prognostic impact of immune inflammation biomarkers in predicting survival and radiosensitivity in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemoradiotherapy. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2022; 66(1): 146-57. DOI: 10.1111/1754-9485.13341.
28. Lorenzo-Luaces P, Sánchez L, Saavedra D, et al. Identifying predictive biomarkers of CIMAvaxEGF success in non-small cell lung cancer patients. *BMC Cancer*. 2020; 20:772. DOI: 10.1186/s12885-020-07284-4.

Conflicto de intereses

Los autores no reportan conflicto de intereses.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Camacho-Sosa K, Ramos-Suzarte M, Viada-González CE. Índice neutrófilo-linfocito e índice plaquetas-linfocito: herramientas pronósticas del cáncer de pulmón. *Rev Méd Electrón [Internet]*. 2023 Nov.-Dic. [citado: fecha de acceso]; 45(6). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/5329/5741>

