



INVESTIGACIÓN ORIGINAL

<https://doi.org/10.18597/rcog.4046>

Cociente neutrófilos/linfocitos preoperatorio como factor pronóstico en el cáncer epitelial de ovario

Preoperative neutrophil/lymphocyte ratio as prognostic factor in epithelial ovarian cancer

Julio Vázquez Rojo, MD, PhD¹ ; Julio Vázquez Reguera, MD² ; Ángel Sánchez del Río, MD¹

Recibido: 22 mayo, 2023 Aceptado: 21 febrero, 2024

RESUMEN

Objetivos: evaluar si hay asociación entre los valores del cociente plasmático neutrófilos/linfocitos (NLR) y el pronóstico en pacientes con cáncer epitelial de ovario (CEO) diagnosticadas y tratadas en una población española.

Materiales y métodos: cohorte retrospectiva de pacientes con cáncer epitelial de ovario que tuvieran un recuento de neutrófilos y linfocitos en hemograma previo al diagnóstico histopatológico en un hospital de nivel medio de complejidad y posterior supervivencia de, al menos, 3 meses. Muestreo por conveniencia. Se midieron: edad, estado menopáusico, paridad, estadio Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), tipo de tratamiento, tumor residual, afectación ganglionar, presencia de ascitis, citología, tipo histológico, grado de diferenciación y cifras de CA-125; como desenlaces, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad o progresión. Análisis inferencial bivariado y por regresión de Cox.

Resultados: de 78 candidatas, ingresaron 60 mujeres con CEO. De ellas, 24 (40%) presentaron un NLR bajo ($\leq 2,9$) y 36 (60%) elevado ($> 2,9$). Se encontró asociación entre los niveles altos de NLR y cirugía citoreductora subóptima. Los niveles altos de NLR se asociaron a menor supervivencia global (Hazard ratio (HR): 4,1; IC 95%: 1,4-11,8) y menor supervivencia libre de enfermedad a los 5 años (HR:2,6; IC 95 %: 1,2-5,7).

Conclusiones: un cociente plasmático neutrófilos/linfocitos mayor de 2,9 se asoció a un mal pronóstico en pacientes con cáncer epitelial de ovario en nuestro medio. Se necesita determinar el punto de corte óptimo y realizar estudios prospectivos con mayor número de pacientes que avalen esta información.

Palabras clave: cáncer de ovario; neutrófilos; linfocitos; pronóstico; ginecología; obstetricia.

ABSTRACT

Objectives: To determine if there is an association between the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and prognosis in patients with epithelial ovarian cancer (EOC) diagnosed and treated in a Spanish population.

Material and methods: Retrospective cohort of patients with epithelial ovarian cancer who had

* Correspondencia: Julio Vázquez Rojo, Servicio de Ginecología, Hospital Álvarez Buylla, Mieres, Asturias, España. jvr33011@gmail.com

1. Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Álvarez Buylla, Mieres, Asturias (España).
2. Facultad de Medicina, Universidad de Oviedo, Asturias (España).

Cómo citar este artículo: Vázquez Rojo J, Vázquez Reguera J, Sánchez del Río Á. Preoperative neutrophil/lymphocyte ratio as prognostic factor in epithelial ovarian cancer. Rev Colomb Obstet Ginecol. 2024;75:4046. doi: <https://doi.org/10.18597/rcog.4046>

neutrophil and lymphocyte values in complete blood count before the histopathological diagnosis and survival of at least three months, in an intermediate complexity hospital. Convenience sampling. Measured variables included age, menopausal stage, parity, International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage, treatment type, residual tumor, lymph node involvement, presence of ascites, cytology, histologic type, differentiation grade, and CA-125 values. Additionally, outcomes, overall survival, disease/progression-free survival were also measured. Bivariate inferential and Cox regression analyses were performed.

Results: Out of 78 candidates, 60 women with EOC were included. Of them, 24 (40%) had a low NLR ($\leq 2,9$) while 36 (60%) had a high NLR ($> 2,9$). An association was found between high NLR levels and suboptimal cytoreductive surgery. High NLR ratios were associated with lower overall survival (Hazard ratio (HR): 4.1; 95% CI: 1.4-11.8) and lower 5-year disease-free survival (HR: 2.6; 95% CI: 1.2-5.7).

Conclusions: A plasma neutrophil to lymphocyte ratio of more than 2.9 was associated with poor prognosis in patients with epithelial ovarian cancer in our setting. There is a need to establish the optimal cut-off point and conduct prospective studies with larger patient numbers in order to support this information.

Keywords: ovarian cancer; neutrophils; lymphocytes; prognosis; obstetrics; gynecology.

INTRODUCCIÓN

El cáncer epitelial de ovario (CEO) es el octavo más frecuente entre las mujeres en todo el mundo. Constituye entre el 4-5 % de los tumores femeninos, con una tasa de incidencia ajustada por edad de 7,1 x 100.000 personas/año, y una tasa de mortalidad de 4,1 x 100.000 mujeres/año en países desarrollados, por detrás del cáncer de mama, pulmón, gastrointestinal y cérvix, y representa el 4,7 % de todas las muertes femeninas por cáncer (1). En España se diagnostican unos 3.500 casos anuales con una incidencia ajustada de 7,3 x 100.000 personas/año y una tasa de mortalidad de 3,8 x 100.000 mujeres/año.

De estas pacientes, fallecen aproximadamente 2.000, siendo la primera causa de muerte por cáncer ginecológico (2,3). El CEO es un tumor sólido de etiopatogenia desconocida.

A pesar de los avances en el tratamiento quirúrgico y en el uso de medicamentos oncológicos, la supervivencia global a los 5 años de las pacientes con CEO es del 48 % que se reduce al 30 % en estadios avanzados (III-IV) (4). Esta elevada mortalidad se debe a que el 75 % de las pacientes se diagnostica en dichos estadios debido a la ausencia de síntomas en sus fases iniciales y a las molestias abdominales inespecíficas en las fases avanzadas de la enfermedad, lo que ha impedido desarrollar una tamización eficaz que disminuya la mortalidad del CEO (5). Ninguno de los factores clásicos como la edad, el tipo histológico o estadio FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) estiman con exactitud la respuesta al tratamiento y el pronóstico de las pacientes. El único factor pronóstico independiente identificado en estadios avanzados ha sido la citorreducción completa (6). Por este motivo, se necesitan marcadores biológicos que orienten el diagnóstico y las opciones de un tratamiento más individualizado, algunos de los cuales podrían ser los marcadores de respuesta inflamatoria (7).

Respecto al componente inflamatorio, Balkwill y Mantovani describen que en 1863 Virchow estableció una relación entre inflamación y cáncer al observar el infiltrado leucocitario en los tejidos neoplásicos (8), pero fue hasta hace pocos años que se reconoció el importante papel de la inflamación y las células de la inmunidad en el desarrollo y la progresión tumoral en neoplasias malignas de diferente origen (9). En cuanto al desarrollo del cáncer, se ha asociado al componente inflamatorio secundario a las infecciones virales o bacterianas, o a la presencia de agentes ambientales como el asbesto, o a condiciones que llevan a estados inflamatorios crónicos ya que comparten vías de señalización molecular (10). Por otra parte, en los tumores, las células neoplásicas, las células normales y las células inflamatorias constituyen un microambiente inmune o inflamatorio tumoral (11) que, bajo determinados estímulos, modula la respuesta

inmune y modifica sus condiciones biológicas, lo que facilita una mayor permeabilidad vascular, la angiogénesis y la proliferación y movilización celular, estimulando su crecimiento y diseminación a distancia (10). De esta manera, algunos autores han informado una asociación de estos marcadores inflamatorios con un mal pronóstico o fases avanzadas de la enfermedad (7,12-17).

Uno de estos marcadores es el cociente plasmático neutrófilos/linfocitos (NLR) que se ha propuesto como representante simultáneo del proceso inflamatorio y del sistema inmune de forma que un NLR elevado reflejaría un exceso de actividad neutrofílica o un defecto en la actividad linfocitaria, lo que favorecería una mayor actividad protumoral (18). En lo referente al CEO, se ha mostrado que bajo sus factores de riesgo, como el uso de talco o la ovulación, subyace un estado inflamatorio asociado a cifras elevadas de NLR (19). Por otra parte, estados de mayor riesgo de enfermedades en general, y de cáncer en particular, como la obesidad o el tabaquismo, están asociados a NLR elevados; además, cuando se normaliza el peso o se abandona el tabaco, disminuyen el riesgo y los niveles de NLR y leucocitos. También se ha relacionado, con resultados prometedores a la fecha, con el pronóstico de los pacientes con diferentes tumores sólidos incluidos los de origen ginecológico, entre ellos el CEO (20-22).

En el CEO se ha observado una asociación significativa del NLR elevado con la presencia de factores de mal pronóstico como la existencia de ascitis, CA-125 elevado, estadio avanzado de la enfermedad y el tumor residual (23,24). Es más, hay datos de que la citorreducción contribuiría a restablecer el equilibrio entre la respuesta inmune y el estado inflamatorio (25). Sin embargo, otros autores han informado un pobre desempeño pronóstico del NLR en CEO de ovario (26), en especial con la sobrevida global (27).

De esta manera, el objetivo del presente estudio es evaluar si hay asociación entre los valores del NLR y el pronóstico en las pacientes diagnosticadas y tratadas por cáncer epitelial de ovario en una población española.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población. Cohorte histórica. Se incluyeron pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer epitelial de ovario invasor, tratadas con intención curativa, que contaran con recuento de neutrófilos y linfocitos en hemograma previo al diagnóstico histopatológico de CEO, y que tuvieran al menos tres meses de supervivencia desde el inicio del tratamiento en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Álvarez Buylla, Mieres, desde el 1 de abril de 2012 hasta el 1 de abril de 2020. Este hospital es una institución pública de nivel medio de complejidad, ubicado en la Autonomía del Principado de Asturias (España), que atiende un área de 70.000 habitantes. Se excluyeron pacientes gestantes, pacientes con otros tumores coexistentes, aquellas diagnosticadas con algún proceso inflamatorio o infeccioso que precisara ingreso hospitalario en las cuatro semanas previas al hemograma, y aquellas con una enfermedad autoinmune o inmunodeficiencia. El muestreo fue consecutivo y con los resultados se estimó la potencia del estudio, a partir de la supervivencia global observada.

Procedimiento. A partir del registro de tumores del Hospital se identificaron todas las pacientes que incluyeran los términos cáncer, epitelial y ovario. Luego se revisó la historia electrónica de cada paciente y se extrajo la información sobre los datos clínicos y de seguimiento, que se introdujeron en el programa SPSS 20 como base de datos (JVR, JVR). Las pacientes fueron estadificadas según los criterios de la FIGO 2009.

El tratamiento quirúrgico consistió en cirugía primaria cuando se estimó posible una citorreducción, óptima o cirugía de intervalo en caso contrario. La decisión se tomó con base en los hallazgos de una laparoscopia diagnóstica previa al tratamiento, o por los hallazgos de imagen con biopsia o citología de derrame pleural (TAC toracoabdominopélvico). La cirugía consistió en una laparotomía media suprainfraumbilical con histerectomía total, anexectomía bilateral, omentectomía, linfadenectomía pélvica y paraaórtica cuando fue preciso, y biopsias peritoneales múltiples. Tras la cirugía, el tumor

residual (TR) se definió como óptimo si fue menor o igual a 1 cm, y como subóptimo si fue mayor. Con base en las recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) de 2014, se administró quimioterapia a las pacientes con tumor de células claras y en estadios superiores a IA-B GI. La quimioterapia consistió en 6 ciclos de carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (175 mg/m²) de forma complementaria si se realizó citorreducción primaria, o 3 ciclos previos y 3 posteriores si se indicó cirugía de intervalo. Esta pauta fue constante durante el periodo de estudio. Tras finalizar el tratamiento, las pacientes se controlaron en consulta externa con examen clínico y determinación de CA-125 en todas las revisiones. La consulta se realizó cada 3-4 meses durante los dos primeros años y cada 6 meses posteriormente. A partir del quinto año se revisaron anualmente. Las pruebas de imagen se indicaron de forma individualizada en función de sospecha clínica o por marcador CA-125 elevado en dos ocasiones. Todas las pacientes analizadas tenían al menos 7 meses de seguimiento si estaban vivas en el momento del estudio y 3 meses si habían fallecido.

Las determinaciones de CA-125, neutrófilos y linfocitos se realizaron en las muestras de sangre más próximas al diagnóstico histológico de CEO, en pieza o biopsia quirúrgica. El hemograma se determinó mediante el analizador Automated Hematology Analyzer modelo XN-10 (Sysmex Corporation, Kobe, Japón). El índice NLR se calculó como el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y linfocitos.

Variables medidas: sociodemográficas como edad, menopausia, paridad. Las clinicopatológicas recogidas fueron: tratamiento (cirugía primaria o de intervalo), ascitis (presencia o ausencia), estudio citológico del líquido ascítico o del lavado pélvico, tipo y grado histológico, estadio FIGO (por laparoscopia diagnóstica, citología de derrame pleural o por cirugía primaria), estado ganglionar histológico si precisó linfadenectomía, el tumor residual tras citorreducción (menor o mayor de 1 cm) y niveles de CA-125 previos al tratamiento. El tiempo de supervivencia global de las pacientes se estableció desde el momento del diagnóstico histológico hasta su fallecimiento o

la fecha de la última revisión con la paciente viva. El tiempo de supervivencia libre de enfermedad se midió desde el tratamiento quirúrgico hasta la recaída cuando no quedó tumor residual en la cirugía. Se consideró como tiempo libre de progresión cuando hubo persistencia por tumor residual tras la cirugía y respuesta parcial o enfermedad estable después de la administración de quimioterapia hasta la progresión. Para ello se aplicaron estudios de imagen (Criterios RECIST [Response Evaluation Criteria in Solid Tumors] para tumores sólidos) y el marcador CA-125. Los tiempos de supervivencia de las pacientes que estaban libres de enfermedad o aún vivas o muertas por otras causas fueron censurados con la última fecha de seguimiento.

Análisis estadístico. Se realizó estadística descriptiva para resumir la información de las variables continuas por medio de las medidas de tendencia central y de dispersión pertinentes. Se estimó el tipo de distribución (normal o no) mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables categóricas se resumieron mediante la frecuencia relativa. Análisis bivariado: en el caso de distribución normal, se aplicó la prueba t de Student para detectar diferencias entre dos grupos y la de Mann-Whitney si era no normal. Para analizar las diferencias entre proporciones en las variables categóricas (cualitativas), cuando se dicotomizó el NLR, en un valor de 2,9, se aplicó el test de chi cuadrado. Estimamos el punto de corte óptimo mediante curva ROC para la supervivencia a 35 meses (mediana de seguimiento) y se estableció en 2,9 con una sensibilidad de 77%, una especificidad del 50% y un AUC del 66% ($p = 0,03$).

Las curvas de supervivencia libre de enfermedad/progresión y supervivencia global en función del NLR dicotomizado se establecieron según el método de Kaplan-Meier y se compararon mediante el test de log-rank. Además, se evaluó la asociación entre el nivel de la NLR y la supervivencia global, y la supervivencia libre de enfermedad o libre de recaída, por medio del Hazard Ratio a través del modelo de riesgos proporcionales de Cox. Este modelo también se utilizó para hacer una estimación de la asociación univariante entre el NLR y los factores clínico-patológicos tales como edad,

menopausia, tratamiento, presencia de ascitis, estudio citológico del líquido ascítico, tipo y grado histológico, estadio, estado ganglionar, tumor residual y niveles de CA-125. El nivel de significación se estableció en $p < 0,05$. Todos los cálculos se realizaron con el paquete estadístico SPSS 20.0.

Aspectos éticos. El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Principado de Asturias y por la Comisión de Investigación del HVA Buylla de Mieres (TFG 2020. 501).

RESULTADOS

Se identificaron 78 pacientes con el diagnóstico de CEO a través del registro de tumores de la institución. Se excluyeron 18: seis presentaban un tumor *borderline*, 3 otros tumores sincrónicos (cáncer de mama y endometrio), 5 tratamiento paliativo de inicio, 1 carcinosarcoma, 1 pseudomixoma, 1 embarazada y 1 con proceso inflamatorio agudo coincidente (cuadro séptico). Finalmente se incluyeron en el estudio 60 (82 %) pacientes con CEO (Figura 1).

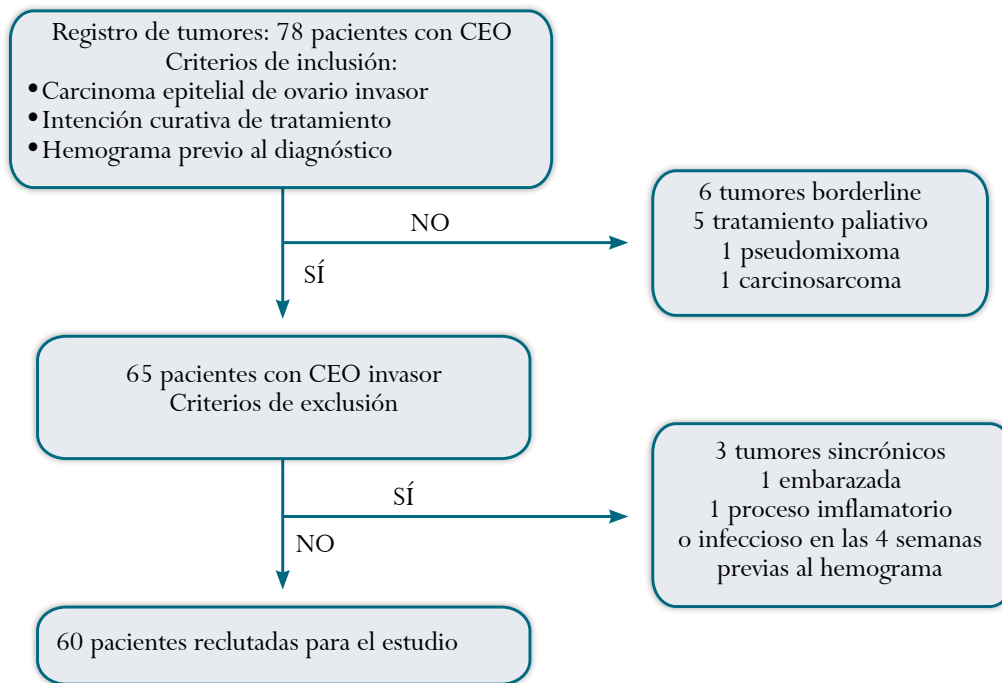


Figura 1. Flujograma aplicado para la selección de pacientes con CEO.
Fuente: elaboración propia.

En cuanto a las características clínicas de las pacientes y del CEO, la edad media fue de 62,9 (DE \pm 11,8 años); la mayoría (83%) eran mujeres menopáusicas y con hijos (73%), en un estadio avanzado de la enfermedad ($n = 41$; 68%) y con ascitis (68%). El 75% ($n = 45$) de los CEO fueron serosos de alto grado (excepto uno de bajo grado), 7% mucinosos, 3% endometrioides y 15% de células claras. La citorreducción primaria fue el tratamiento de elección para 33 pacientes (55%) mientras que en 27 (45%) se administró quimioterapia con posterior cirugía de intervalo. En 5 de ellas (18%) no se llegó a realizar la

cirugía de intervalo por progresión de la enfermedad.

El tiempo desde la extracción del hemograma hasta el diagnóstico histopatológico osciló de 1 a 30 días con una media de 11 días (DE \pm 7). El NLR presentó valores entre 1 y 11,75 con una mediana de 3,3 (RIQ [rango intercuartil]: 2,3-4,9). El grupo con NLR bajo ($\leq 2,9$) estuvo conformado por 24 pacientes (40%) y el grupo con NLR elevado ($> 2,9$) por 36 pacientes (60%). Los factores asociados con un nivel alto de NLR fueron el tipo de tratamiento para el conjunto de pacientes y la presencia de tumor residual después de la cirugía citorreductora de estadios avanzados (Tabla 1).

Tabla 1. Características basales de las pacientes con cáncer epitelial de ovario y su relación con los valores de NLR. Hospital Álvarez Buylla, Mieres (España), 2012- 2020			
	NLR		p*
	< 2,9	> 2,9	
Número pacientes	24 (40)	36 (60)	
Edad (media ± DE)	62 ± 10,7	63 ± 12,7	0,8‡
Menopausia			1
No	4 (16)	6 (16)	
Sí	20 (83)	30 (83)	
Paridad			0,8
0	6 (25)	10 (27)	
≥ 1	18 (75)	26 (72)	
Estadios			0,1
Iniciales (I-II)	10 (41)	9 (25)	
Avanzados (III-IV)	14 (59)	27 (75)	
Tratamiento			0,04
Cirugía primaria	17 (70)	16 (44)	
Neoadyuvanci	7 (30)	20 (56)	
Estadios avanzados			0,1
Cirugía primaria	7 (50)	7 (26)	
Neoadyuvancia	7 (50)	20 (74)	
Ascitis			0,08
No	10 (41)	7 (20)	
Sí	14 (58)	27 (79)	
Desconocido		2	
Tipo histológico			0,5
Seroso	19 (79)	26 (72)	
No serosos	5 (21)	10 (28)	
Grado			0,7
I-II	4 (18)	6 (21)	
III	18 (81)	22 (78)	
Sin grado	2	8	
Citología			0,9
Negativa	11 (45)	15 (47)	
Positiva	13 (54)	17 (53)	
No determinada		4	
Ganglios			0,6
Negativos	16 (84)	15 (78)	
Positivos	3 (16)	4 (22)	
No linfadenectomía	5	17	
Estadios avanzados			0,01
Cirugía óptima (TR ≤ 1 cm)	14 (100)	18 (66)	
Cirugía subóptima (TR > 1 cm)	0	9 (33)	
CA 125			0,2
< 35 mUI/ml	4 (18)	3 (8)	
> 35 mUI/ml	18 (82)	32 (92)	
desconocido	2	1	

* Test de chi cuadrado.

‡ t de Student.

Fuente: Elaboración propia.

La mediana de seguimiento fue de 35 meses. En 44 pacientes se evaluó la sobrevida libre de enfermedad (en 20 recurrió la enfermedad) y en 16 la sobrevida libre de progresión (14 progresaron). En conjunto, 34 pacientes presentaron recurrencia/progresión (con una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad/progresión a los 5 años de seguimiento del 36%, y 22 pacientes fallecieron por la enfermedad con una probabilidad de supervivencia global a los 5 años del 57%.

La supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue del 17% para pacientes con un NLR alto, frente al 51%

si el NLR era bajo (HR [Hazard ratio]: 2,6; IC 95%: 1,2-5,7). Las pacientes con NLR alto presentaron una supervivencia global a 5 años del 37% frente al 83% del grupo con NLR < 2,9 (HR: 4,1; IC 95%: 1,4-11,8) (Tabla 2, Figura 2). Con esta diferencia de supervivencia global observada y el número de pacientes en la muestra, la potencia estadística alcanzó el 85%. Las pacientes que presentaban ascitis, tumores serosos, estadio avanzado, ganglios positivos, TR > 1 cm o que precisaron quimioterapia neoadyuvante, mostraron mayor riesgo de mortalidad a los 5 años (Tabla 2).

Tabla 2. Variables clínicas y de tratamiento y sobrevida global a los 5 años en pacientes con cáncer epitelial de ovario, Hospital Álvarez Buylla, Mieres (España), 2012-2020		
		Mortalidad
	HR*	IC 95 %
Estadios avanzados		
Cirugía primaria**	3,7	1,05-12,9
Neoadyuvancia		
Ascitis		
No**	9,3	1,2-70,1
Sí		
Estadios		
Iniciales (I-II)**	41	1,1-158
Avanzados (III-IV)		
Ganglios		
Negativos**	5,6	1,3-23,2
Positivos		
Estadios avanzados (TR)		
Cirugía óptima (TR ≤ 1 cm)**	7,2	2,4-20,0
Cirugía subóptima (TR > 1 cm)		
NLR		
< 2,9 **	4,1	1,4-11,8
> 2,9		

* HR calculado por análisis univariante, mediante regresión de Cox.

** Categoría de riesgo basal.

HR: Razón de peligros. IC del 95 %: confianza del 95 %. HR estimados a partir de modelos de Cox no ajustados.

Fuente: elaboración propia.

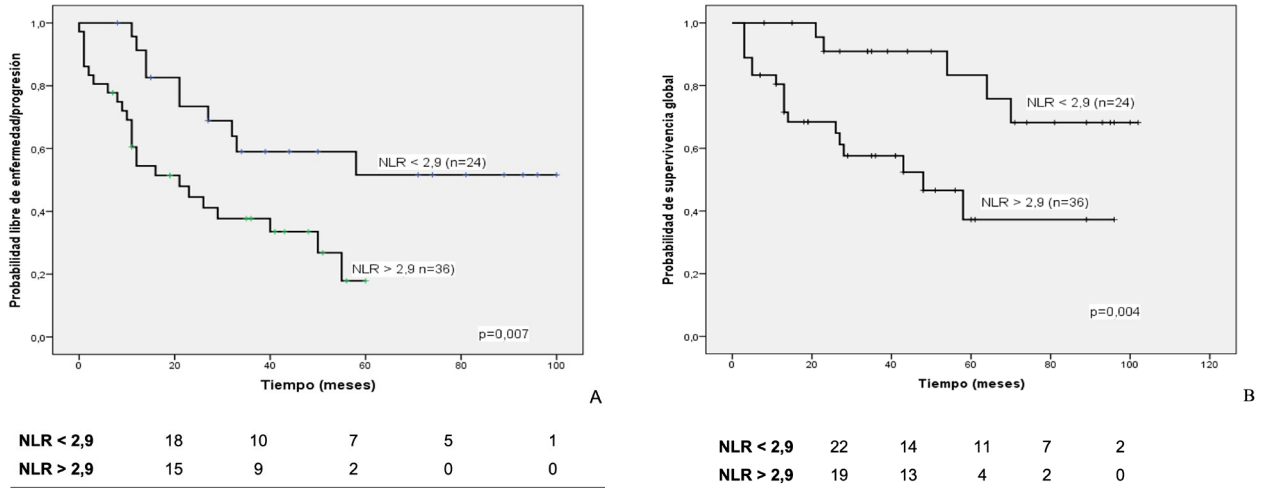


Figura 2. Análisis de tiempo a la muerte. Curvas de Kaplan Meier de la estimación acumulativa del resultado de sobrevida libre de enfermedad (A) y sobrevida global (B) de pacientes con CEO en función del NLR. **Fuente:** elaboración propia.

DISCUSIÓN

El presente estudio mostró que NLR alto es posiblemente un factor pronóstico asociado a una menor sobrevida global y a una menor supervivencia libre de enfermedad a los 5 años en las pacientes tratadas de CEO. Además, un NLR elevado se asoció con el tipo de tratamiento y la presencia de tumor residual > 1 cm tras la cirugía citorreductora de estadios avanzados.

Respecto a la sobrevida global, nuestras observaciones coinciden con lo informado en la RS de Zhang publicada en 2023 que incluyó 21 estudios (28). Por otra parte, son opuestas a algunos estudios como el de Badora-Rybicka et al. (29) que informan que el NLR no predice bien la sobrevida, y otros autores también informan de un pobre desempeño pronóstico del NLR en CEO (26), en especial con la sobrevida global (27). Estos resultados contradictorios podrían estar relacionados con factores como la presencia de genes, resistencia a la quimioterapia o factores biológicos (24). Respecto a la mayor sobrevida libre de enfermedad son consistentes con la revisión sistemática de Zhang et al. que muestran un menor tiempo libre de enfermedad y una menor supervivencia en las pacientes con NLR elevado (28).

En cuanto a la asociación del NLR elevado y la citorreducción subóptima, nuestros datos son similares a los informados por Williams et al. en Estados Unidos

en una muestra de 519 con CEO (19) y Feng et al. en China en 875 mujeres con CEO aplicando un nivel de corte de 3,24 (30). Nuestros resultados, en cuanto a la no asociación entre ascitis y Ca-125 con un NLR elevado difieren de lo observado por los dos autores antes mencionados. Tampoco observamos diferencias en función del estadio, resultados no consistentes a lo informado por Marchetti et al., quienes informan que el 94 % de pacientes con NLR elevado se encontraban en estadio III-IV frente al 72 % en estadios iniciales (23).

Estas diferencias entre autores pueden ser debidas a que no está establecido el punto de corte óptimo para clasificar a las pacientes como NLR elevado o bajo. En general, oscila entre 2,3 y 4 en los diferentes trabajos aplicando la media, la mediana y, mayoritariamente, la curva ROC (receiver operating characteristic) (28). En nuestro trabajo, el punto de corte óptimo para supervivencia global fue de 2,9, en el mismo intervalo que el resto de trabajos.

Respecto a las fortalezas y debilidades, el NLR es un marcador plasmático cuantificado de forma estándar y asequible a cualquier laboratorio. Nuestro estudio tiene la fuerza de que todas las determinaciones plasmáticas se realizaron en el mismo laboratorio y las pacientes se manejaron en una única institución con uniformidad en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Sin embargo, tiene sus limitaciones al

ser un estudio retrospectivo. No fue posible realizar análisis multivariante por no tener tamaño de muestra suficiente y no haber ajustado el error tipo I por las comparaciones múltiples. Por otra parte, hay factores que podrían determinar un “falso” aumento de NLR como la edad; la ingesta de esteroides exógenos; las hormonas sexuales endógenas; los trastornos hematológicos activos como la leucemia, las quimioterapias citotóxicas o con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) que no fueron evaluados en este estudio.

Además, sería muy interesante investigar la correlación entre el NLR plasmático y los neutrófilos y linfocitos intratumorales, así como los cambios posquirúrgicos de las cifras de NLR.

CONCLUSIONES

Un NLR mayor de 2,9 se asoció a un mal pronóstico en pacientes con cáncer epitelial de ovario en nuestro medio.

Se necesita uniformar el punto de corte óptimo y realizar estudios prospectivos con mayor número de pacientes que avalen esta información.

REFERENCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel L, 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.* 2021;71:209-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. Instituto Nacional de Estadística (INE), INEbase. Estadística de defunciones según la causa de muerte. Últimos datos [Internet]. 2023. INE. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175
3. REDECAN. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España [Internet]. 2020. Disponible en: <https://redecn.org/redecn.org/es/estimaciones-incidencia2020.html?id=196&title=estimaciones-de-la-incidencia-del-c%C3%A1ncer-en-Espa%C3%B1a-2020>.
4. Siegel L, Miller D, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70:7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>.
5. Buys S, Patridge E, Black A, Johnson C, Lamerato L, Isaacs C, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: The prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) cancer screening randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305:2295-303. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.766>.
6. Bristow R, Tomacruz R, Armstrong D, Trimble E, Montz F. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: A meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2002;20:1248-59. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.5.1248>.
7. Zhang W, Liu K, Hu G, Liang W. Preoperative platelet/lymphocyte ratio is a superior prognostic factor compared to other systemic inflammatory response markers in ovarian cancer patients. *Tumour Biol.* 2015;36:8831-7. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3533-9>.
8. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: Back to Virchow? *Lancet.* 2001;357:539-45. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04046-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04046-0).
9. Grivennikov S, Greten F, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010;140:883-99. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025>.
10. Aggarwal B, Vijayalekshmi R, Sung B. Targeting Inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: Short-term friend, long-term foe. *Clin Cancer Res.* 2009;15:425-30. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0149>.
11. Baci D, Bosi A, Gallazzi M, Rizzi M, Noonan D, Poggi A, et al. The ovarian cancer tumor immune microenvironment (TIME) as Target for therapy: A focus on innate immunity cells as therapeutic effectors. *Int J Mol Sci.* 2020;21. <https://doi.org/10.3390/ijms21093125>.
12. López J, Caicedo G, Velasco M, Ramírez L, Cárdenas L, Herrera J, et al. Relación neutrófilos-linfocitos en tumores sólidos. *Rev Col Hematol Oncol.* 2020;7:43-50. <https://doi.org/10.51643/22562915.19>.
13. Flores K, Monsalve N. Relación neutrófilos-linfocitos preoperatoria como factor pronóstico en pacientes con cáncer de endometrio. *Rev Obstet Ginecol Ven.* 2016;76:102-9.
14. Huang Q-T, Man Q-Q, Hu J, Yang Y, Zhang Y-M, Wang W, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in cervical cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Oncotarget.* 2017;8:16755-64. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15157>.

15. Huang L, Mo Z, Zhang L, Qin S, Qin S, Li S. Diagnostic value of albumin to fibrinogen ratio in cervical cancer. *Int J Biol Markers*. 2020;35:66-73. <https://doi.org/10.1177/1724600820915916>.
16. Ni L, Tao J, Xu J, Yuan X, Long Y, Yu N, et al. Prognostic values of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301:251-61. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05372-w>.
17. Wang L, Liang D, Xu X, Jin J, Li S, Tian G, et al. The prognostic value of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios for patients with lung cancer. *Oncol Lett*. 2017;14:6449-56. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7047>.
18. Ocanto A, Debén B, Rodríguez I, Belinchón B, Glaría L, Morera R. Relación entre marcadores hematológicos y la respuesta patológica completa al tratamiento neoadyuvante en cáncer de recto localmente avanzado. *JONNPR*. 2020;5:1356-66. <https://doi.org/10.19230/jonnpr.3754>.
19. Williams K, Labidi-Galy S, Terry K, Vitonis A, Welch W, Goodman A, et al. Prognostic significance and predictors of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;132:542-50. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.01.026>.
20. Templeton A, McNamara M, Šeruga B, Vera-Badillo F, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106:dju124. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju124>.
21. Guthrie G, Charles K, Roxburgh C, Horgan P, McMillan D, Clarke S. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88:218-30. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.03.010>.
22. Ethier J-L, Desautels D, Templeton A, Oza A, Amir E, Lheureux S. Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio prognostic of survival outcomes in gynecologic cancers? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2017;145:584-94. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.02.026>.
23. Marchetti C, Romito A, Musella A, Santo G, Palaia I, Perniola G, et al. Combined plasma fibrinogen and neutrophil lymphocyte ratio in ovarian cancer prognosis may play a role? *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28:939-44. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001233>.
24. Farolfi A, Scarpi E, Greco F, Bergamini A, Longo L, Pignata S, et al. Inflammatory indexes as predictive factors for platinum sensitivity and as prognostic factors in recurrent epithelial ovarian cancer patients: a MITO24 retrospective study. *Sci Rep*. 2020;10:18190. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75316-x>.
25. Gasparri M, Attar R, Palaia I, Perniola G, Marchetti C, Di Donato V, et al. Tumor infiltrating lymphocytes in ovarian cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16:3635-8. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.9.3635>.
26. Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2012;23:265. <https://doi.org/10.3802/jgo.2012.23.4.265>.
27. Thavaramara T, Phaloprakarn C, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S. Role of neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic indicator for epithelial ovarian cancer. *J Med Assoc Thai*. 2011;94:871-7.
28. Zhang C, Jiang X, Li Y, Pan X, Gao M, Chen Y, et al. Independent predictive value of blood inflammatory composite markers in ovarian cancer: Recent clinical evidence and perspective focusing on NLR and PLR. *J Ovar Res*. 2023;16:36. <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01116-2>.
29. Badora-Rybicka A, Nowara E, Starzyczy-Słota D. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio before chemotherapy as potential prognostic factors in patients with newly diagnosed epithelial ovarian cancer. *ESMO Open*. 2016;1:e000039. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2016-000039>.
30. Feng Z, Wen H, Bi R, Ju X, Chen X, Yang W, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive and prognostic factor for high-grade serous ovarian cancer. *PLoS One*. 2016;11:e0156101. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156101>.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Julio Vázquez Rojo: planificó el estudio, analizó e interpretó los datos y llevó a cabo el peso principal de la discusión, aprobación de la versión final del trabajo. Julio Vázquez Reguera: adquisición de datos, información y revisión bibliográfica, aprobación de la versión final del trabajo.

Ángel Sánchez del Río: realizó una importante revisión del contenido intelectual del artículo, aprobación de la versión final del trabajo.

FINANCIACIÓN

Los autores no tuvieron ninguna fuente de financiación.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.