

Índice neutrófilo/linfocito como factor pronóstico en pacientes con adenocarcinoma pancreático avanzado tratados con quimioinmunoterapia

The neutrophil / lymphocyte index as a prognostic factor in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma treated with chemoimmunotherapy

Jorge Luis Soriano Lorenzo^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-2211-5696>

Mayté Lima Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0001-6607-3913>

Jorge Luis Soriano García¹ <https://orcid.org/0000-0002-7713-5750>

Masiel González Meisoza¹ <https://orcid.org/0000-0002-5433-014X>

Raidel Rodríguez Barrios¹ <https://orcid.org/000-0002-4611-1342>

Carlos Domínguez Álvarez² <https://orcid.org/0000-0002-1502-8140>

Susel Quesada Peña³ <https://orcid.org/0000-0002-8491-7945>

Dunia Morales Morgado¹ <https://orcid.org/0000-0001-8499-0790>

Vilma Fleites Calvo¹ <https://orcid.org/0000-0001-7218-4118>

Iván Ramón Concepción¹ <https://orcid.org/0000-0001-7541-1777>

Noyde Batista Albuerne¹ <https://orcid.org/0000-0002-2234-5689>

¹Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", Servicio de Oncología Clínica. La Habana, Cuba.

²Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", Servicio de Anatomía Patológica. La Habana, Cuba.

³Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", Sección de Bioestadística. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: sorianolorenzo1997@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El índice neutrófilo/linfocito es un marcador inmuno-inflamatorio sistémico que puede ser útil como factor pronóstico en tumores gastrointestinales.

Objetivo: Evaluar supervivencia de pacientes con adenocarcinoma pancreático avanzado tratados con quimioinmunoterapia según índice neutrófilo/linfocito, acorde a parámetros clínico-patológicos y tratamiento.

Métodos: Se realizó estudio retrospectivo y observacional en pacientes que recibieron quimioterapia gemcitabina-oxaliplatino combinado a Nimotuzumab (n = 118), en el Hospital Ameijeiras, entre 2013 y 2019. Se evaluó supervivencia por método Kaplan-Meier.

Resultados: El punto de corte seleccionado fue 2,7 (sensibilidad 54,5 % y especificidad 70,6 % ($p = 0,004$)). La mediana de supervivencia fue 13,8 meses (IC 95 %: 11,7-15,8). Para pacientes con índice menor de 2,7, la supervivencia fue 15,2 meses (IC 95 %: 12,3-18,3) *versus* 12,0 meses (IC 95 %: 7,8-16,2) para mayor de 2,7 ($p = 0,035$). Se obtuvo una relación estadísticamente significativa entre el índice y estado general del paciente ($p = 0,022$), albúmina sérica ($p = 0,027$) y extensión de enfermedad ($p = 0,002$). La supervivencia fue significativamente menor en pacientes que presentaron elevación del índice neutrófilo-linfocito según las variables edad, sexo, color de piel, tabaquismo, estado general, índice de masa corporal, recuento plaquetario, estadio tumoral, compromiso ganglionar, localización de tumor primario y grado de diferenciación ($p < 0,05$).

Conclusiones: Este trabajo constituye el primer reporte nacional de utilización del índice neutrófilo-linfocito como pronóstico de supervivencia en pacientes con cáncer de páncreas avanzado tratados con quimio-inmunoterapia.

Palabras clave: cáncer de páncreas avanzado; inflamación; neutrófilo; linfocito; quimioterapia; nimotuzumab.

ABSTRACT

Introduction: The neutrophil / lymphocyte index is a systemic immunoinflammatory marker which may be useful as a prognostic factor in gastrointestinal tumors.

Objective: Evaluate the survival of patients with advanced pancreatic adenocarcinoma treated with chemoimmunotherapy according to the neutrophil / lymphocyte index, considering clinical-pathological parameters and treatment.

Methods: An observational retrospective study was conducted of patients receiving gemcitabine-oxaliplatin chemotherapy combined with nimotuzumab (n = 118) at Ameijeiras Hospital from 2013 to 2019. Survival was evaluated with the Kaplan-Meier method.

Results: The cutoff point selected was 2.7 (sensitivity 54.5% and specificity 70.6%) ($p = 0.004$). Mean survival was 13.8 months (CI 95%: 11.7-15.8). In patients with an index below 2.7, survival was 15.2 months (CI 95 %: 12.3-18.3) *versus* 12.0 months (CI 95%: 7.8-16.2) for an index above 2.7 ($p = 0.035$). A statistically significant relationship was obtained between the index and the general state of the patient ($p = 0.022$), serum albumin ($p = 0.027$) and disease extension ($p = 0.002$). Survival was significantly lower in patients with an increased neutrophil-lymphocyte index according to the variables age, sex, skin color, smoking, general state, body mass index, platelet count, tumor stage, ganglion involvement, primary tumor location and degree of differentiation ($p < 0.05$).

Conclusions: The study is the first national report about the use of the neutrophil-lymphocyte index as prognosis for the survival of patients with advanced pancreatic cancer treated with chemoimmunotherapy.

Key words: advanced pancreatic cancer; inflammation; neutrophil; lymphocyte; chemotherapy; nimotuzumab.

Recibido: 21/06/2021

Aprobado: 21/07/2021

Introducción

El cáncer de páncreas (CP) es un importante problema de salud y representa la cuarta causa de muerte por cáncer, con más de 100 000 muertes anuales en países occidentales. Su incidencia es muy similar a la mortalidad. En Estados Unidos, la

incidencia aumentó en diez años debido al incremento de prevalencia de obesidad, envejecimiento poblacional y otros factores desconocidos, mientras que las tasas de mortalidad se mantienen prácticamente sin cambios.⁽¹⁾ En Europa, el CP es el séptimo más frecuente en incidencia, y en 2016, se situó entre las diez primeras causas de muerte en ambos sexos.⁽¹⁾ En Cuba, se encuentra entre las primeras quince localizaciones en incidencia de cáncer, y la novena, en mortalidad.⁽²⁾

El CP es una enfermedad con mal pronóstico. La supervivencia a 5 años es inferior a 5 % debido fundamentalmente, a que más de 80 % de casos se diagnostican en estadios avanzados no tributarios de tratamiento quirúrgico curativo. A diferencia de otros cánceres, que han mejorado la supervivencia en las últimas décadas, el pronóstico de esta enfermedad no ha mejorado en los últimos veinte años y su incidencia y alta mortalidad se han mantenido prácticamente constantes.⁽³⁾

Dentro de los factores pronósticos del CP se encuentran: etapa clínica según sistema de clasificación de la *American Joint Committee on Cancer (AJCC*, por sus siglas en inglés), presencia de compromiso de estructuras vasculares por infiltración tumoral, niveles CA19-9 previo a tratamiento quirúrgico o sistémico, resección completa con márgenes negativos (R0), respuesta tumoral a quimioterapia neo-adyuvante en tumores avanzados, grado de diferenciación de células tumorales y presencia de invasión linfovascular y perineural.⁽⁴⁾

Se ha demostrado que el uso de marcadores inmuno-inflamatorios sistémicos puede ser útil como factor pronóstico en varios tumores sólidos.⁽⁵⁾ La relación entre cáncer e inflamación fue propuesta desde hace muchos años a partir de los estudios de Rudolf Virchow en 1863 cuando notó presencia de infiltración en tejidos neoplásicos de leucocitos y células inflamatorias. La existencia de un número elevado de células inflamatorias (neutrófilos, monocitos, plaquetas, macrófagos) ha demostrado promover crecimiento y desarrollo tumoral. Por otra parte, un bajo nivel de linfocitos se ha relacionado con pobre respuesta inmunológica al tumor, lo cual favorece su desarrollo.^(6,7)

El índice neutrófilo/linfocito (INL) ha sido investigado como marcador pronóstico en gran variedad de tumores del tracto gastrointestinal. Estos estudios observacionales y meta análisis han reportado que la elevación de INL se asocia

con peor pronóstico en supervivencia.^(8,9) El objetivo del artículo fue evaluar supervivencia de pacientes con adenocarcinoma pancreático avanzado tratados con quimioinmunoterapia acorde al INL y su relación con parámetros clínico-patológicos y de tratamiento.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo y observacional en pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas avanzados atendidos en el Servicio de Oncología Clínica del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", entre enero 2013 y diciembre de 2019. El universo quedó constituido por todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas en estadios avanzados y/o irresecables (n = 249). La muestra incluida en el estudio debió cumplir con los criterios de selección: edad >18 años, diagnóstico confirmado cito/histológico de adenocarcinoma ductal, haber sido discutida su conducta en grupo multidisciplinario, y que recibieran tratamiento de quimioterapia con esquema gemcitabina y oxaliplatino (GEMOX) combinado a nimotuzumab, con adecuado seguimiento. La muestra quedó constituida por 118 pacientes. No se incluyeron 131 pacientes debido a: solo tratamiento paliativo (n = 39), quimioterapia con otros esquemas (n = 88), y cuatro pacientes que una vez diagnosticados, y tomada la decisión terapéutica, abandonaron antes de iniciar el tratamiento propuesto. Fueron realizados los estudios de extensión, estadificación y confirmación diagnóstica acorde al protocolo de actuación para esta enfermedad neoplásica aprobada en el hospital. Se realizó examen clínico, exámenes hematológicos y hemoquímicos, ecografía (US) abdominal/pélvica, Rx de tórax, y tomografía axial computarizada (TAC) torácica, abdominal y pélvica (simple y contrastada) en todos los pacientes. La laparoscopia se realizó para detectar nódulos peritoneales y hepáticos, e identificar los pacientes con enfermedad irresecable. La colangiografía retrógrada endoscópica, solo se realizó en casos de obstrucción completa o estenosis del conducto pancreático (con ictericia), para colocación de una endo-prótesis. La confirmación cito o histopatológica guiada o no por ecografía y/o TAC se realizó en todos los casos de la serie. Los valores de los

resultados de los exámenes hematológicos y hemoquímicos empleados en la investigación fueron realizados dentro de los 7 días previos al inicio de tratamiento con quimioterapia.

Plan de tratamiento

Una vez realizada la estadificación, se valoró en consulta multidisciplinaria de la Unidad Funcional de Tumores Digestivos. Cuando en la discusión colectiva se declaró que el paciente era irresecable, y que no era tributario de tratamiento local (cirugía y/o radioterapia) con intención curativa, se decidió la aplicación de quimioterapia que fue determinada en base a los factores siguientes: estado general, función de órganos vitales, enfermedades asociadas, posibilidad de adherencia al tratamiento propuesto, preferencias del paciente, y tolerancia que pudiera tener el paciente. El esquema de quimioterapia GEMOX, consistió en infusión intravenosa de gemcitabina (1000 mg/m²) días 1 y 8, y la infusión de oxaliplatino (85 mg/m²) día 1, cada tres semanas, por ocho ciclos. El nimotuzumab (200 mg) se administró por vía intravenosa, cada catorce días, hasta que las condiciones del enfermo lo permitiesen, a juicio del médico tratante.

La evaluación de respuesta se realizó según criterios RECIST. Se evaluó a las ocho semanas del comienzo de quimioterapia. Los pacientes que fallecieron antes del periodo establecido para la primera evaluación se consideraron como progresores. Si se realizó la necropsia, entonces se tomó como respuesta el resultado de la misma, y como fecha de evaluación, la del fallecimiento. A los efectos prácticos, se agrupó bajo el término de índice de control de enfermedad, los pacientes que alcanzaron respuesta parcial o estabilización de enfermedad.

Procedimientos para el análisis de la información

Se revisaron las historias clínicas y planillas de tratamiento de pacientes diagnosticados y tratados por cáncer de páncreas. Se confeccionó una base de datos en programa Excel que se procesó con la ayuda del paquete estadístico SPSS-v.20.0. Se emplearon medidas de resumen para las variables cualitativas, frecuencias absolutas y relativas expresadas en porcentajes, además de la prueba

estadística Chi-cuadrado de *Pearson* (χ^2) como método de análisis para evaluar la asociación entre variables. Se estimó la probabilidad de supervivencia global mediante el empleo del método de *Kaplan Meier*. Para la comparación de las diferentes curvas se empleó la prueba de Log-Rank y Breslow. En todas las pruebas se fijó un nivel de significación de 0,05, con un intervalo de confianza (IC) de 95 %.

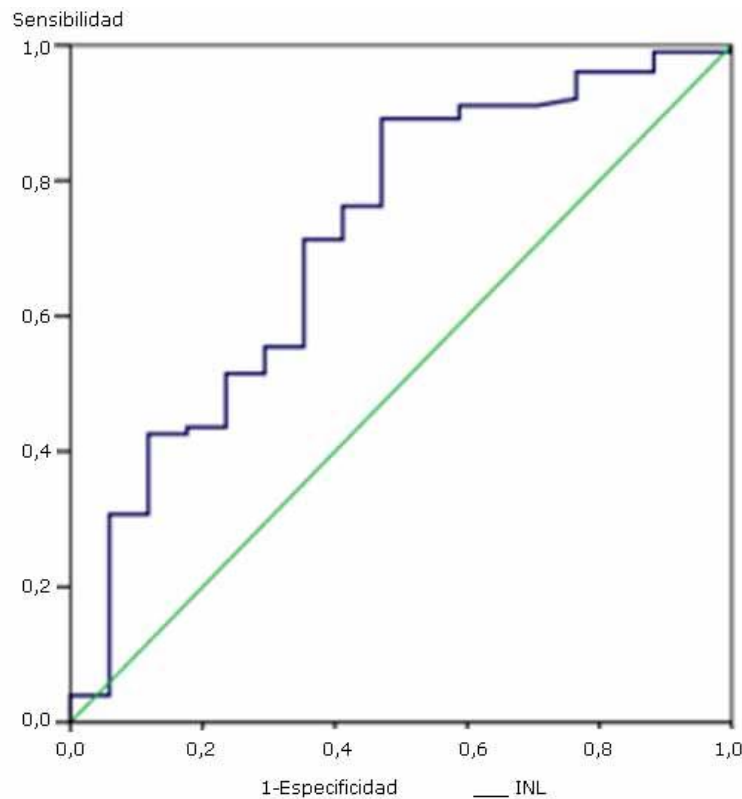
La capacidad pronóstica del índice INL se evaluó mediante la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic, por sus siglas en inglés*). Se estimó, puntualmente y por intervalo de confianza de 95 %, el área bajo la curva, y la sensibilidad, especificidad y valores predictivos para distintos puntos de corte de probabilidad de morir. El análisis epidemiológico de datos tabulados se realizó mediante Epidat 3.1, para su análisis.

Aspectos éticos

Se respetó la privacidad, confidencialidad e integridad de los datos obtenidos de los pacientes con la responsabilidad y obligación de no divulgar la identidad de los mismos. El protocolo de investigación fue evaluado y aprobado por el Consejo Científico y el Comité de Ética para la Investigación del HHA. Los procedimientos terapéuticos aplicados a los pacientes fueron explicados inicialmente o cuando hubo que realizar algún cambio en el tratamiento, que forman parte del protocolo de actuación asistencial de atención a esta enfermedad, con el consentimiento informado asistencial. De ahí que no fuera necesario solicitar un consentimiento informado al paciente específicamente para esta investigación.

Resultados

Al evaluar la capacidad pronóstica de mortalidad de INL, se encontró un área bajo la curva ROC significativamente mayor de 0,5 (0,716, IC 95 % = 0,576 - 0,876), lo que indica que el índice es adecuado para predecir fallecimiento en otros pacientes. El punto de corte 2,7 mostró valor predictivo positivo alto, por encima de 90 %, mientras que el valor predictivo negativo estuvo por debajo de 21 %. La sensibilidad fue 54,5 %, mientras que la especificidad fue 70,6 % (Fig. 1).



INL: índice neutrófilo-linfocito; ROC: Receiver Operating Characteristic; IC: intervalo de confianza; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.
 Punto de corte: 2,7; Sensibilidad: 54,46 (IC 95%: 44,3-64,7); Especificidad: 70,59 IC 95%: 46,0-95,2; Valor Predictivo Positivo: 91,67 (IC 95%: 83,8-99,5); Valor Predictivo Negativo: 20,69 (IC 95%: 9,4-32,0); Área: 0,716. Significación: 0,004.
 INL: índice neutrófilo-linfocito; ROC: Receiver Operating Characteristic; IC: intervalo de confianza.

Fig. 1- Capacidad pronóstica de mortalidad del INL. Análisis mediante curva ROC.

La tabla 1 muestra las características clínico-patológicas generales de pacientes y su relación con la respuesta obtenida a tratamiento. En la muestra estudiada, predominaron los pacientes con edad menor o igual a 60 años (58,5 %) y sexo masculino (61 %). El tabaquismo estuvo presente en 66,9 % de pacientes. Al momento de comenzar con el tratamiento, 57,6 % de pacientes presentaron ECOG 1 (escala de la *Eastern Cooperative Oncology Group*, por sus siglas en inglés). Con respecto a las características de la enfermedad, la mayoría de pacientes presentaron tumores en etapa T4 (51,7 %), afectación de ganglios regionales (75,4%) y extensión localmente avanzada al momento del diagnóstico (43,2 %). La localización anatómica más frecuente de tumor primario fue la cabeza del páncreas (69,5 %). De acuerdo al grado histológico, predominaron los tumores moderadamente diferenciados (63,6 %) seguido de los pobremente diferenciados

(19,5 %). Se observó una elevación del marcador tumoral CA19-9 hasta 740 U/L en 61,9 % de pacientes. Con respecto al tratamiento, 55,9 % de pacientes recibieron menos de 6 ciclos de tratamiento con quimioterapia y 77,1 % recibió seis o más dosis de nimotuzumab. En el análisis de asociación, hábito tabáquico ($p = 0,025$), estadio de tumor ($p = 0,035$), localización anatómica del tumor ($p = 0,001$), número de ciclos de quimioterapia ($p = 0,004$) y número de dosis de nimotuzumab ($p = 0,006$), fueron variables que mostraron relación estadísticamente significativa con respuesta obtenida a tratamiento.

Tabla 1- Características clínico-patológicas de los pacientes y su relación con respuesta obtenida al tratamiento

Característica	n (%)	Índice de Control de la Enfermedad (ICE) RC + RP + EE (%)	Progresión (%)	χ^2
<i>Edad</i>				
≤ 60 años	69 (58,5)	34 (49,3)	35 (50,7)	0,173
> 60 años	49 (41,5)	19 (38,8)	30 (61,2)	
<i>Sexo</i>				
Masculino	72 (61,0)	30 (41,7)	42 (58,3)	0,243
Femenino	46 (39,0)	23 (50,0)	23 (50,0)	
<i>Hábito tabáquico</i>				
No	39 (33,1)	23 (59,0)	16 (41,0)	0,025
Sí	79 (66,9)	30 (38,0)	49 (62,0)	
<i>Escala ECOG</i>				
0	33 (18,0)	16 (48,5)	17 (51,5)	0,664
1	68 (57,6)	31 (49,6)	37 (54,4)	
2	17 (14,4)	6 (35,3)	11 (64,7)	
<i>Tumor (T)</i>				
T2-T3	57 (48,3)	31 (54,4)	26 (45,6)	0,035
T4	61 (51,7)	22 (36,1)	39 (63,9)	
<i>Ganglios regionales (N)</i>				
Negativos	29 (24,6)	14 (48,3)	15 (51,7)	0,418
Positivos	89 (75,4)	39 (43,8)	50 (56,2)	

<i>Localización predominante del tumor primario en el páncreas</i>				
Cabeza	82 (69,5)	43 (52,4)	39 (47,6)	0,001
Cuerpo o cola	36 (30,5)	10 (27,8)	26 (72,2)	
<i>Extensión de la enfermedad al diagnóstico</i>				
LA	51 (43,2)	35 (68,6)	16 (31,4)	0,001
Metastásico	37 (31,4)	9 (24,3)	28 (75,7)	
LA y metastásico	30 (25,4)	9 (30,0)	21 (70,0)	
<i>Grado de diferenciación</i>				
BD	20 (16,9)	12 (60,0)	8 (40,0)	0,073
MD	75 (63,6)	35 (46,7)	40 (53,3)	
PD	23 (19,5)	6 (26,1)	17 (73,9)	
<i>Marcador tumoral CA 19,9 (rango: hasta 37 U/L)</i>				
Hasta 740 U/L (20 x LSN)	73 (61,9)	38 (52,1)	35 (47,9)	0,544
> 740 U/L	45 (38,1)	15 (33,3)	30 (66,7)	
<i>Número de ciclos de quimioterapia</i>				
< 6	66 (55,9)	22 (33,3)	44 (66,7)	0,004
≥ 6	52 (44,1)	31 (59,6)	21 (40,4)	
<i>Número de dosis de Nimotuzumab</i>				
< 6	27 (22,9)	6 (22,2)	21 (77,8)	0,006
≥ 6	91 (77,1)	47 (51,6)	44 (48,4)	

INL: índice neutrófilo/linfocito; escala ECOG: escala de la Eastern Cooperative Oncology Group; RC: Respuesta Completa; RP: Respuesta Parcial, EE: Enfermedad Estable; LA: Localmente Avanzada; MET: Metastásica; BD: Bien Diferenciado; MD: Moderadamente Diferenciado; PD: Pobremente Diferenciado.

La mediana de supervivencia global (SG) de la serie fue 13,8 meses (IC 95 %: 11,7-15,8). En la figura 2 se puede observar la SG de la serie según INL, que fue 15,2 meses para $INL \leq 2,7$ (IC 95 %: 12,3-18,3), mientras que para $INL > 2,7$ fue 12,0 meses (IC 95 %: 7,8-16,2) ($p = 0,035$).

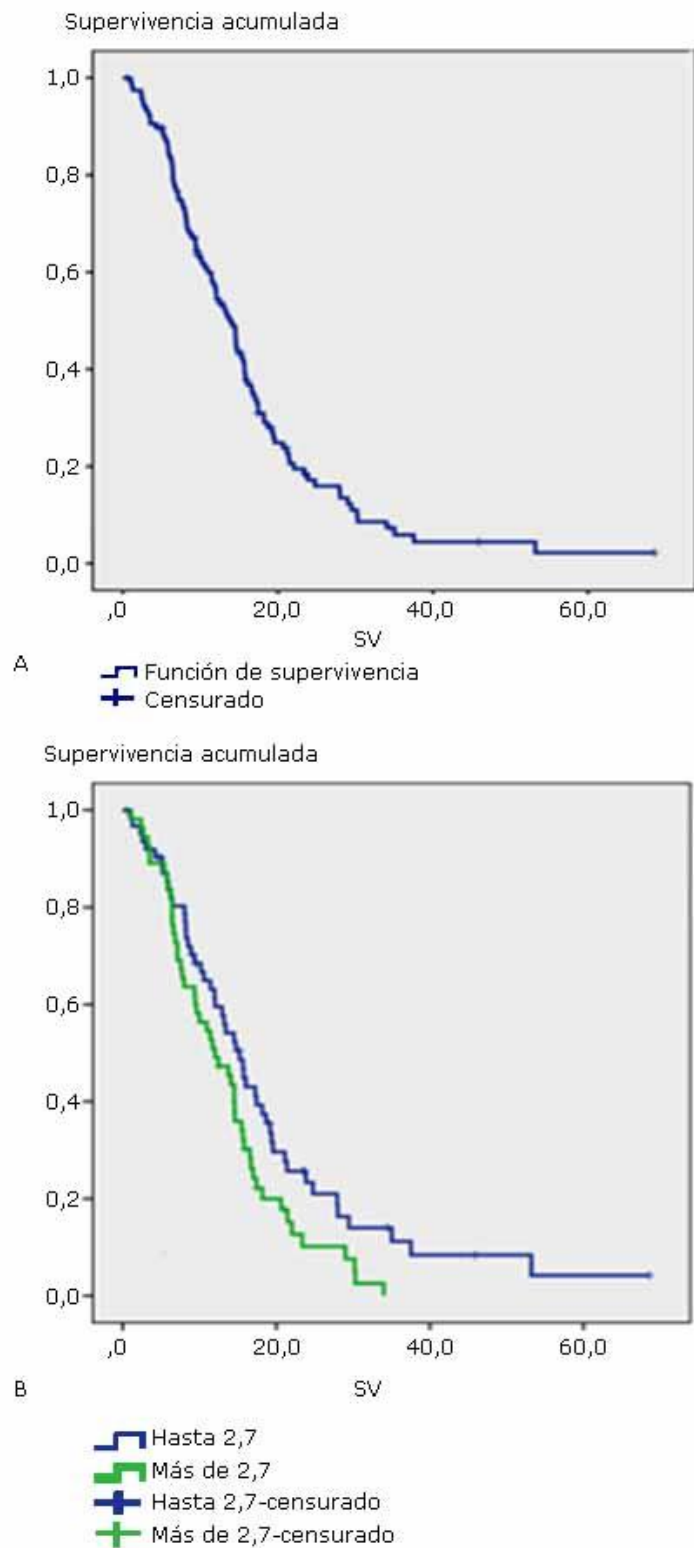


Fig. 2- Supervivencia global: (A) de la serie; (B) según índice neutrófilo/linfocito (INL).

En la tabla 2 se muestra la relación entre INL y variables relacionadas con el paciente. Se obtuvo una relación estadísticamente significativa entre INL y ECOG inicial del paciente ($p = 0,022$) y nivel de albumina sérica ($p = 0,027$). En el análisis del subgrupo de paciente en los que se obtuvo control de la enfermedad, existió una relación significativa entre INL y estado ECOG ($p = 0,022$), índice de masa corporal ($p = 0,017$) y albumina sérica ($p = 0,010$).

Tabla 2- Índice neutrófilo/linfocito versus índice de control de enfermedad (ICE) según variables relacionadas con el paciente

Característica	n (%)	INL ≤ 2,7	INL > 2,7	x ²	INL ≤ 2,7	INL > 2,7	x ²
		n (%)	n (%)		ICE (%)	ICE (%)	
<i>Edad</i>							
≤ 60 años	69 (58,5)	36 (52,2)	33 (47,8)	1,450	20 (58,8)	14 (41,2)	0,349
> 60 años	49 (41,5)	27(55,1)	22 (44,9)		13 (68,4)	6 (31,6)	
<i>Sexo</i>							
Masculino	72 (61,0)	36 (50,0)	36 (50,0)	0,232	20 (66,7)	10 (33,3)	0,319
Femenino	46 (39,0)	27 (58,7)	19 (41,3)		13 (56,5)	10 (43,5)	
<i>Color de la piel</i>							
Blanca	71 (60,2)	36 (50,0)	35 (49,3)	0,298	21 (61,8)	13 (38,2)	0,080
No Blanca	47 (39,8)	27 (57,4)	20 (42,6)		12 (63,2)	7 (36,8)	
<i>Hábito tabáquico</i>							
No	39 (33,1)	20 (51,3)	19 (48,7)	0,449	13 (56,5)	10 (43,5)	0,319
Sí	79 (66,9)	43 (54,4)	36 (45,6)		20 (66,7)	10 (33,3)	
<i>Escala ECOG</i>							
0	33 (28,0)	23 (69,7)	10 (30,3)	0,022	12 (75,0)	4 (25,0)	0,022
1 - 2	85 (72,0)	40 (47,1)	45 (52,9)		21 (56,8)	16 (43,2)	
<i>Índice de masa corporal</i>							
≤18,5 kg/m ²	15 (12,7)	6 (40,0)	9 (60,0)	0,526	0	3 (100)	0,017
18,5-24,9 kg/m ²	66 (55,9)	36 (54,5)	30 (45,5)		19 (57,6)	14 (42,4)	
>25 kg/m ²	37 (31,4)	21 (56,8)	16 (43,2)		14 (82,4)	3 (17,6)	
<i>Albumina sérica</i>							
≤ 35 g/L	28 (23,7)	10 (35,7)	18 (64,3)	0,027	3 (27,3)	8 (72,7)	0,010
> 35 g/L	90 (76,3)	53 (58,9)	37 (41,1)		30 (71,4)	12 (28,6)	

Plaquetas							
≤ 300	77 (65,3)	45 (58,4)	32 (41,6)	0,094	24 (64,9)	13 (35,1)	0,384
> 300	40 (34,7)	18 (43,9)	23 (56,1)		9 (56,2)	7 (43,8)	

INL: índice neutrófilo/linfocito, escala ECOG: escala de la *Eastern Cooperative Oncology Group*.

En la tabla 3, se muestra la relación entre INL y variables relacionadas con el tumor y tratamiento. Se obtuvo una relación estadísticamente significativa entre INL y extensión de enfermedad al momento del diagnóstico ($p = 0,002$). Al realizar el análisis en el subgrupo de pacientes que obtuvo control de enfermedad, igualmente, la extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico fue la única variable con relación significativa con INL.

Tabla 3- Índice neutrófilo/linfocito según variables relacionadas con el tumor y el tratamiento

Característica	n (%)	INL ≤ 2,7	INL > 2,7	x ²	INL ≤ 2,7	INL > 2,7	x ²
		n (%)	n (%)		ICE (%)	ICE (%)	
<i>Tumor (T)</i>							
T2-T3	57 (48,3)	29 (50,9)	28 (49,1)	0,365	21 (67,7)	10 (32,3)	0,245
T4	61 (51,7)	34 (55,2)	27 (44,3)		12 (54,5)	10 (45,5)	
<i>Ganglios regionales (N)</i>							
Negativos	29 (24,6)	17 (58,6)	12 (41,4)	0,332	10 (71,4)	23 (59,0)	0,311
Positivos	89 (75,4)	46 (51,7)	43 (48,3)		4 (28,6)	16 (41,0)	
<i>Localización predominante del tumor primario en el páncreas</i>							
Cabeza	82 (69,5)	43 (52,4)	39 (47,6)	0,456	26 (60,5)	17 (39,5)	0,429
Cuerpo o cola	36 (30,5)	20(55,6)	16 (44,4)		7 (70,0)	3 (30,0)	
<i>Extensión de la enfermedad al diagnóstico</i>							
LA	51 (43,2)	34 (66,7)	17 (33,3)	0,002	26 (74,3)	9 (25,7)	0,015
MET	37 (31,4)	11 (29,7)	26 (70,3)		2 (22,2)	7(77,8)	
LA y MET	30 (25,4)	18 (60,0)	12 (40,0)		5 (55,6)	4 (44,4)	
<i>Grado de diferenciación</i>							
BD	20 (16,9)	12 (60,0)	8 (40,0)	0,717	9 (75,0)	3 (25,0)	0,233
MD	75 (63,6)	38 (50,7)	37 (49,3)		19 (54,3)	16 (45,7)	
PD	23 (19,5)	13 (56,5)	10 (43,5)		5 (53,3)	1 (16,7)	
<i>Marcador tumoral CA 19,9 (rango: hasta 37 U/L)</i>							
Hasta 740 U/L*	73 (61,9)	42 (57,5)	30 (42,5)	0,169	26 (68,4)	12 (31,6)	0,124
> 740 U/L	45 (38,1)	21 (46,7)	24 (53,3)		7 (46,7)	8 (53,3)	
<i>Número de ciclos de quimioterapia</i>							
< 6	66 (55,9)	34 (51,5)	32 (48,5)	0,392	14 (63,6)	8 (36,4)	0,547
≥ 6	52 (44,1)	29 (55,8)	23 (44,2)		19 (61,3)	12 (38,7)	
<i>Número de dosis de Nimotuzumab</i>							
< 6	27 (22,9)	13 (48,0)	14 (51,9)	0,343	4 (66,7)	2 (33,3)	

≥ 6	91 (77,1)	50 (54,9)	41 (45,1)		29 (61,7)	18 (38,3)	0,594
-----	-----------	-----------	-----------	--	-----------	-----------	-------

INL: índice neutrófilo/linfocito; LA: Localmente Avanzada; MET: Metastásica.

En la tabla 4, se muestra la SG según INL y variables relacionadas con el paciente. Tanto para el grupo de pacientes ≤ 60 años como para aquellos >60 años, la SG global fue significativamente menor en aquellos que presentaron $\text{INL} > 2,7$ ($p = 0,033$). De igual forma sucedió con los pacientes según sexo ($p = 0,048$), color de piel ($p = 0,046$), hábito tabáquico ($p = 0,038$), índice de masa corporal ($p = 0,02$) y recuento plaquetario previo a tratamiento ($p = 0,045$). Con respecto al grado funcional ECOG, los pacientes con $\text{INL} > 2,7$ presentaron menor SG en los tres grupos, aunque no se obtuvo una diferencia significativa ($p = 0,114$). Similar resultado se obtuvo con la SG según nivel de albumina previo a tratamiento, tanto los pacientes con niveles ≤ 35 g/L como los que presentaron niveles >35 g/L, mostraron menor supervivencia con $\text{INL} > 2,7$, aunque no mostró diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,084$).

Tabla 4- Supervivencia global según índice neutrófilo/linfocito y variables relacionadas con el paciente

Característica	n (%)	Mediana SV en meses (IC95%)		p
		INL $\leq 2,7$	INL $> 2,7$	
<i>Edad</i>				
≤ 60 años	69 (58,5)	15,7 (12,7;18,6)	14,5 (10,6;18,5)	0,033
> 60 años	49 (41,5)	13,0 (8,6;17,3)	9,4 (6,6;12,2)	
<i>Sexo</i>				
Masculino	72 (61,0)	15,7 (7,4;24,1)	11,4 (8,4;14,4)	0,048
Femenino	46 (39,0)	15,2 (12,2;18,3)	14,1 (6,8;21,4)	
<i>Color de la piel</i>				
Blanca	71 (60,2)	17,3 (11,8;22,7)	12,0 (6,8;17,2)	0,046
No Blanca	47 (39,8)	13,2 (6,9;19,5)	11,4 (5,2;17,7)	
<i>Hábito tabáquico (IPA>300)</i>				
No	39 (33,1)	18,7 (11,3;26,0)	15,5 (13,9; 17,1)	0,038
Sí	79 (66,9)	13,2 (9,4;17,0)	9,6 (7,3;11,9)	
<i>Escala ECOG</i>				
0	33 (28,0)	16,0 (6,9;25,2)	14,1 (10,9;17,3)	0,114
1-2	85 (72,0)	14,5 (11,2;17,8)	10,0 (7,3;12,7)	
<i>Índice de masa corporal</i>				
$\leq 18,5$ kg/m ²	15 (12,7)	8,9 (1,0;16,8)	6,3 (4,6;8,1)	0,02
18,5-24,9 kg/m ²	66 (55,9)	15,2 (13,7;16,8)	14,5 (11,3;17,8)	
>25 kg/m ²	37 (31,4)	19,4 (8,6;30,2)	10,9 (5,3;16,6)	

<i>Albúmina sérica</i>				
≤ 35 g/L	28 (23,7)	8,9 (1,6;16,2)	7,1 (1,7;12,5)	0,084
> 35 g/L	90 (76,3)	16,0 (12,9;19,1)	14,6 (10,2;18,9)	
<i>Plaquetas</i>				
≤ 300	81 (68,6)	14,7 (11,7;17,8)	12,0(8,7;15,3)	0,045
> 300	37 (31,4)	17,3(8,1;26,5)	10,9 (6,2;15,7)	

INL: índice neutrófilo/linfocito, escala ECOG: escala de la *Eastern Cooperative Oncology Group*.

Con respecto a la relación entre supervivencia según INL y las variables relacionadas con el tumor y tratamiento (Tabla 5), se encontró que existe una diferencia significativa en la SG según INL y estadio tumoral ($p = 0,043$). Los pacientes con tumores T2-T3 que presentaron INL $>2,7$ mostraron SG menor que aquellos con INL $\leq 2,7$, entre los pacientes con tumores en etapa T4 se observó similar mediana de SG en ambos grupos (11,4 meses). Según el compromiso ganglionar regional, los pacientes con ganglios negativos mostraron SG superior a los pacientes con afectación ganglionar independientemente del INL, y en ambos casos, la SV mostró ser significativamente menor en pacientes con INL $>2,7$ ($p = 0,033$). El grupo de pacientes con tumores localizados en cabeza de páncreas mostró mejor SG que aquellos con tumores en cuerpo o cola, y en ambos grupos, los pacientes con INL $>2,7$ presentaron SG significativamente menor ($p = 0,025$). Con respecto al grado de diferenciación de las células tumorales, la SG fue significativamente menor en el grupo de pacientes con INL $>2,7$ para cualquier grado de diferenciación ($p = 0,021$). No se observó diferencia significativa en SG con respecto al INL y extensión de la enfermedad al diagnóstico ($p = 0,472$), valor de marcador tumoral CA19-9 ($p = 0,065$), número de ciclos de quimioterapia recibidos ($p = 0,094$), y número de dosis de nimotuzumab recibidas ($p = 0,170$).

Tabla 5- Supervivencia global según índice neutrófilo/linfocito y variables relacionadas con el tumor y el tratamiento

Característica	n (%)	Mediana SV en meses (IC95%)		p
		INL ≤ 2,7	INL > 2,7	
<i>Tumor (T)</i>				
T2-T3	57 (48,3)	17,4 (11,8;23,1)	12,5 (6,1;18,9)	0,042
T4	61 (51,7)	11,4 (5,9;17,0)	11,4 (8,6;14,3)	
<i>Ganglios regionales (N)</i>				
Negativos	29 (24,6)	17,3 (9,9;24,6)	14,5 (7,5;21,6)	0,033
Positivos	89(75,4)	15,2 (10,9;19,6)	11,4 (7,5;15,4)	
<i>Localización predominante del tumor primario en el páncreas</i>				

Cabeza	82 (69,5)	16,0 (12,8;19,3)	14,1 (10,4;17,8)	0,025
Cuerpo o cola	36 (30,5)	10,6 (6,1;15,1)	8,0 (2,4;13,6)	
<i>Extensión de la enfermedad al diagnóstico</i>				
LA	51 (43,2)	19,6 (14,5;24,6)	14,5 (10,6;18,4)	0,472
MET	37 (31,4)	11,4 (7,4;15,4)	8,0 (2,4;13,6)	
LA y MET	30 (25,4)	9,4 (7,1;11,6)	10,9 (4,5;17,4)	
<i>Grado de diferenciación</i>				
BD	20 (16,9)	14,7 (10,0;19,4)	9,6 (1,5;17,7)	0,021
MD	75 (63,6)	15,7 (9,8;21,6)	14,6 (10,0;19,1)	
PD	23 (19,5)	13,2 (11,3;15,1)	6,4 (5,7;7,2)	
<i>Marcador tumoral CA 19,9 (rango: hasta 37 U/L)</i>				
Hasta 740 U/L *	73 (61,9)	17,3 (14,0;20,5)	12,0 (7,6;16,5)	0,065
> 740 U/L	45 (38,1)	12,0 (8,6;15,4)	11,7 (4,5;19,9)	
<i>Número de ciclos de quimioterapia</i>				
< 6	66 (55,9)	13,4 (4,4;22,4)	9,4 (6,3;12,6)	0,094
≥ 6	52 (44,1)	19,2 (13,2;25,2)	14,6 (13,8;15,3)	
<i>Número de dosis de Nimotuzumab</i>				
< 6	27 (22,9)	5,1 (0;10,4)	6,5 (5,2;7,8)	0,170
≥ 6	91 (77,1)	16,0 (13,1;19,0)	14,6 (10,9;18,2)	

INL: índice neutrófilo/linfocito; escala ECOG: escala de la *Eastern Cooperative Oncology Group*; LA: Localmente Avanzada; MET: Metastásica; BD: Bien Diferenciado; MD: Moderadamente Diferenciado; PD: Pobremente Diferenciado.

Discusión

Las características generales de los pacientes incluidos en la investigación se corresponden con la presentación habitual del CP avanzado, y coincide con lo reportado por otros autores, donde existe predominio de sexo masculino, edad de presentación sobre la sexta década de vida, tumor localizado en cabeza de páncreas, afectación ganglionar y estado ECOG entre cero y uno.^(10,11)

Los resultados del estudio mostraron que existen diferencias significativas en cuanto a SG de pacientes según INL previo al comienzo del tratamiento con quimio-inmunoterapia, siendo esta menor en pacientes con INL>2,7 (13,8 meses vs 15,2 meses; $p = 0,035$). Se observó además diferencias significativas de SG según INL y determinadas variables relacionadas tanto con el paciente como con la enfermedad y el tratamiento, las cuales reflejaron en todos los casos, una menor SG cuando el INL fue mayor de 2,7.

El mecanismo subyacente del potencial valor pronóstico del INL está principalmente en el significado del infiltrado neutrofílico y linfocitario en el tejido tumoral. La respuesta sistémica inflamatoria promovida por las células

tumorales, provoca infiltración de neutrófilos, los cuales promueven la progresión a través de producción de sustancias pro-inflamatorias como la interleucina-2 (IL-2), IL-6, IL-10, factor de necrosis tumoral (FNT) y factor de crecimiento del endotelio vascular. Este último factor contribuye al desarrollo de la angiogénesis y favorece el proceso de metástasis. Por otra parte, el incremento del FNT e IL-10 producen disminución del número de linfocitos y provoca disfunción de los mismos, lo cual se traduce en una pobre respuesta inmune frente a las células tumorales.^(12,13)

El punto de corte empleado demostró tener una sensibilidad y especificidad, así como valores predictivos positivos y negativos adecuados para la predicción de fallecimiento en los pacientes. Este punto de corte difiere de los empleados en otras series de pacientes, los cuales han sido generalmente superiores al empleado en este estudio. *Oh* y otros, en un meta análisis que incluyó 34 estudios con un total de 7105 pacientes, reporta que los valores de corte del INL determinado mediante curva ROC varía entre 2,0 y 5,0 en los estudios incluidos.⁽¹⁴⁾

Dogan y otros, en un estudio retrospectivo que incluyó 146 pacientes con CP metastásico evaluó la capacidad pronóstica de varios marcadores inmuno-inflamatorios (INL, índice pronóstico nutricional [IPN], índice plaqueta/linfocito [IPL]). El punto de corte empleado para INL fue 3, y muestra una SG significativamente menor cuando existe elevación del mismo (4,9 meses vs 8,7 meses; $p = 0,003$). En este estudio, el INL fue el único marcador inflamatorio de los evaluados que muestra tener impacto significativo en la supervivencia del paciente (HR: 1,076; IC 95 %: 1,025-1,130; $p = 0,003$).⁽¹⁵⁾ Similares resultados son reportados por *Iwai* y otros, en un estudio que incluyó a 119 pacientes con adenocarcinoma pancreático irresecable, donde se observa una supervivencia significativamente menor en casos de elevación de los marcadores inflamatorios INL ($p < 0,001$) e IPL ($p = 0,002$), pero solamente el INL demostró ser un factor pronóstico independiente asociado a SG (HR: 2,42; IC 95 %: 1,484-3,977; $p < 0,001$).⁽¹⁶⁾ *Kim* y otros, en un estudio retrospectivo con 302 pacientes con enfermedad avanzada tratados con quimioterapia basada en gemcitabina, evalúa el valor de INL, IPL y el índice proteína C reactiva/albúmina, y muestra una

supervivencia significativamente menor cuando existe elevación de estos marcadores. Los tres marcadores son factores pronósticos independientes asociados a la supervivencia.⁽¹⁷⁾ La mayoría de los estudios realizados con el objetivo de evaluar la utilidad de los diversos marcadores inflamatorios en pacientes con CP en etapa avanzada y/o metastásica coinciden en que el INL ha sido un factor pronóstico independiente relacionado con la SG, por tanto, este podría ser el marcador inflamatorio de mayor utilidad, y quizás, de los más sencillos de obtener, para ser empleados en práctica clínica.^(18,19,29,21)

La combinación de INL con otros biomarcadores y parámetros clínicos también ha sido estudiada. *Song* y otros, en un estudio retrospectivo realizado con 59 pacientes con adenocarcinoma pancreático en etapa metastásica reporta que el uso combinado de INL y el marcador tumoral CA19-9 presenta una mayor capacidad pronóstica como biomarcador (AUC: 0,843; IC 95%: 0,737-0,949; $p < 0,001$) que el uso de marcador CA 19-9 (AUC: 0,744; IC 95 %: 0,614-0,874; $p = 0,001$) o INL (AUC: 0,764; IC 95 %: 0,638-0,889; $p = 0,001$), por separado.⁽²²⁾ También se ha estudiado la correlación que existe entre niveles incrementados de LDH y los marcadores sistémicos inflamatorios. La elevación de niveles de LDH ha demostrado estar en relación con mayor actividad y progresión tumoral, que ha demostrado ser un factor pronóstico independiente asociado a supervivencia, sobre todo en pacientes con enfermedad avanzada. En pacientes con CP en estadios avanzados y/o metastásico esta elevación de la LDH ha mostrado estar asociada con el incremento de los marcadores sistémicos de inflamación (INL e IPL).⁽²³⁾

También se ha demostrado la relación entre INL y respuesta a tratamiento con quimioterapia. *Gao* y otros muestran que un INL bajo previo al comienzo de tratamiento está asociado con mayor respuesta a tratamiento con quimioterapia.⁽²⁴⁾ Los cambios en el INL presentan una relación con respuesta terapéutica. Los pacientes que mantienen un INL bajo o aquellos que presentan una disminución luego de recibir la primera línea de tratamiento, tienen mejores respuestas y resultados en SG que aquellos que mantienen un INL alto o que presentan una elevación durante el tratamiento.^(25,26)

A pesar de la naturaleza retrospectiva del estudio, y de un reducido tamaño muestral, nuestro estudio confirma que la elevación de INL previo al inicio del tratamiento con quimio-inmunoterapia en pacientes con cáncer de páncreas en etapas avanzadas se asoció a una supervivencia significativamente menor en comparación con aquellos que presentan un INL bajo. La SG según INL y variables clínico-patológicas (edad, sexo, color de piel, tabaquismo, escala ECOG, índice de masa corporal, recuento plaquetario, estadio tumoral, estado ganglionar, localización del tumor, grado de diferenciación) mostró ser significativamente menor en los casos que presentaron elevación de INL. Existió una relación significativa entre INL con estado ECOG del paciente, niveles de albumina pre-tratamiento y extensión de la enfermedad.

Basado en los resultados obtenidos en el estudio se abren nuevas perspectivas y proyectos de trabajo para evaluar la posible asociación de otros marcadores sistémicos inflamatorios y las variables más comúnmente empleadas en la práctica clínica con vistas a seleccionar sub-grupos de pacientes con alto riesgo de metástasis y/o recurrencia y/o pobre respuesta a tratamiento, que necesiten utilizar nuevas estrategias de tratamiento.

Referencias bibliográficas

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68:394-424. DOI: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21492>
2. Galán Y, Iglesias Y, Kindelán G, Planas S, Fernández LM. Incidencia de cáncer en el 2016. Revista Cubana Oncología. 2020 [acceso 20/04/2021];18(3):e_46. Disponible en: <http://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/46/36>
3. Goess R, Friess H. A look at the progress of treating pancreatic cancer over the past 20 years. Expert Rev Anticancer Ther. 2018;18(3):295-304. DOI: <https://10.1080/14737140.2018.1428093>

4. Kakar S, Pawlik TM, Allen PJ, Vauthey JN. Exocrine pancreas. En: Amin MB, Edge SB, Brookland RK, Jessup JM, Greene FL, Brierley JD, Byrd DR, et al (Eds). AJCC Cancer Staging Manual. 8th Ed. Chicago: Springer Editorial; 2017.
5. Nora I, Shridhar R, Huston J, Meredith K. The accuracy of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio as a marker for gastrointestinal malignancies. J Gastrointest Oncol. 2018;9(5):972-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.21037/jgo.2018.08.05>
6. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature. 2002;420(6917):860-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature01322>
7. Shalpour S, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer: an eternal fight between good and evil. J Clin Invest. 2015;125(9):3347-55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI80007>
8. Rashtak S, Ruan X, Druliner BR, Liu H, Therneau T, Mouchli M, et al. Peripheral neutrophil to lymphocyte ratio improves prognostication in colon cancer. Clin Colorectal Cancer. 2017;16(2):115-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2017.01.008>
9. Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, Ohtani H, Sakurai K, Yamazoe S, et al. Significance of marker of systemic inflammation for predicting survival and chemotherapeutic outcomes and monitoring tumor progression in patients with unresectable metastatic colorectal cancer. Anticancer Res. 2015;35(9):5037-46.
10. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. Lancet. 2016;388(10039):73-85. DOI: [https://10.1016/S0140-6736\(16\)00141-0](https://10.1016/S0140-6736(16)00141-0)
11. Jin SF, Fan ZK, Pan L, Jin LM. Gemcitabine-based combination therapy compared with gemcitabine alone for advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of nine randomized controlled trials. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2017;16(3):236-44. DOI: [https://10.1016/s1499-3872\(17\)60022-5](https://10.1016/s1499-3872(17)60022-5)
12. Salazar-Onfray F, Lopez MN, Mendoza-Naranjo A. Paradoxical effects of cytokines in tumor immune surveillance and tumor immune escape. Cytokine Growth Factor Rev. 2007;18(1):171-82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2007.01.015>
13. Xiang ZJ, Hu T, Wang Y, Wang H, Xu L, Cui N, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) was associated with prognosis and immunomodulatory in patients with

pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). Biosci Rep. 2020;40(6):BSR20201190.

DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20201190>

14. Oh D, Pyo JS, Son BK. Prognostic roles of inflammatory markers in pancreatic cancer: comparison between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio. Gastroenterol Research Pract. 2018;2018:9745601. DOI:

<https://doi.org/10.1155/2018/9745601>

15. Dogan M, Algin E, Guven ZT, Baykara M, Kos TF, Bal O, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, neutrophil-platelet score and prognostic nutritional index: do they have prognostic significance in metastatic pancreas cancer?, Curr Med Res Opin. 2017;34(5):857-63. DOI:

<https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1408579>

16. Iwai N, Okuda T, Sakagami J, Harada T, Ohara T, Taniguchi M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts prognosis in unresectable pancreatic cancer. Sci Rep. 2020;10(1):18758. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75745-8>

17. Kim HJ, Lee SY, Kim DS, Kang EJ, Kim JS, Choi YJ, et al. Inflammatory markers as prognostic indicators in pancreatic cancer patients who underwent gemcitabine-based palliative chemotherapy. Korean J Intern Med. 2020;35(1):171-84. DOI: <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.076>

18. Kubo H, Murakami T, Matsuyama R, Yabushita Y, Tsuchiya N, Sawada Y, et al. Prognostic impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma treated with neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgical resection. World J Surg. 2019;43(12):3153-60. DOI:

<https://doi.org/10.1007/s00268-019-05159-9>

19. Lee JM, Lee HS, Hyun JJ, Choi HS, Kim ES, Keum B, et al. Prognostic value of inflammation-based markers in patients with pancreatic cancer administered gemcitabine and erlotinib. World J Gastrointest Oncol. 2016;8(7):555-62. DOI:

<https://doi.org/10.4251/wjgo.v8.i7.555>

20. Ventriglia J, Petrillo A, Huerta Álvaro M, Latreza MM, Savastano B, Gambardella V, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of prognosis in metastatic pancreatic cancer patients treated with nab-paclitaxel

- plus gemcitabine: a propensity score analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2018;2018:2373868. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/2373868>
21. Chen Y, Liao Y, Lam LM, He L, Tsang YS, Di YS, et al. Pretreatment biomarkers as prognostic predictors of survival in patients with pancreatic cancer treated with gemcitabine-based therapy and 5-fluorouracil: neutrophil-to-lymphocyte ratio vs platelet-to-lymphocyte ratio. *Int J Med Sci.* 2020;17(10):1449-57. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijms.46254>
22. Song JY, Chen MQ, Guo JH, Lian SF, Xu BH. Combined pretreatment serum CA19-9 and neutrophil-lymphocyte ratio as a potential prognostic factor in metastatic pancreatic cancer patients. *Medicine.* 2018;97(4):e9707. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000009707>
23. Yu SL, Xu LT, Qi Q, Geng YW, Chen H, Meng ZQ, et al. Serum lactate dehydrogenase predicts prognosis and correlates with systemic inflammatory response in patients with advanced pancreatic cancer after gemcitabine-based chemotherapy. *Sci Rep.* 2017;7:45194. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep45194>
24. Gao Y, Wang WJ, Zhi Q, Shen M, Jian M, Bian X, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is a more sensitive systemic inflammatory response biomarker than platelet/lymphocyte ratio in the prognosis evaluation of unresectable pancreatic cancer. *Oncotarget.* 2017;8(51):88835-44. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21340>
25. Luo X, Yu B, Jiang N, Du Q, Ye X, Li H, et al. Chemotherapy-induced reduction of neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with better survival in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *Cancer Control.* 2020;27(1):1073274820977135. DOI: <https://doi.org/10.1177/1073274820977135>
26. McLellan P, Henriques J, Ksontini F, Doat S, Hammel P, Desrame J, et al. Prognostic value of the early change in neutrophil-to-lymphocyte ratio in metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020;45(3):101541. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.08.016>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Jorge Luis Soriano Lorenzo: Conceptualización, análisis formal, metodología, redacción, borrador original, revisión y edición.

Mayté Lima Pérez: Conceptualización, análisis formal, metodología, administración del proyecto, supervisión clínica, visualización, redacción, borrador original, revisión y edición.

Jorge Luis Soriano García: Conceptualización, análisis formal, metodología, administración del proyecto, supervisión clínica, visualización, redacción, borrador original, revisión y edición.

Masiel González Meiso: Curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

Raidel Rodríguez Barrios: Curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

Carlos Domínguez Álvarez: supervisión patológica, redacción, revisión y edición.

Susel Quesada Peña. Análisis estadístico e interpretación de datos, redacción, revisión y edición.

Dunia Morales Morgado: Curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

Vilma Fleites Calvo: Curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

Iván Ramón Concepción: Curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

Noyde Batista Albuerne: Curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.