

Evaluación de Índice Neutrófilo Linfocito en pacientes con Linfoma no Hodgkin

Heras Gonzalo¹, Ferretti Agustina¹, Guidarelli Giuliana¹, Gómez Centurión Santiago^{1,2},
Matile Carlos^{1,2}, Fernández Matías^{1,2}, Gisbert Patricia^{1,2}, Giordano Laura^{2,3},
Moreno Adriana³, Osay Liliana^{2,3}, Salvatore Adrián^{1,2}.

1-Servicio de Clínica Médica. Hospital Luis C. Lagomaggiore. Mendoza. Argentina

2-Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo. Mendoza. Argentina.

3-Servicio de Hematología. Hospital Luis C. Lagomaggiore. Mendoza. Argentina.

Correo electrónico de contacto: gonzaloheras77@gmail.com

Recibido: 10 de mayo de 2024 – Aceptado: 13 de mayo de 2024

RESUMEN

Objetivos: Evaluar el valor pronóstico del índice neutrófilos/linfocitos (INL) en pacientes con Linfoma no Hodgkin (LNH). **Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y comparativo utilizando el INL como inflamatorio al momento del diagnóstico de LNH. Se incluyó pacientes atendidos en los Servicio de Clínica Médica y Hematología, Hospital Lagomaggiore. Periodo: 2002-2023. INL= recuento absoluto neutrófilos/linfocitos. Criterios de exclusión: pacientes con datos incompletos. El valor de corte óptimo del INL se estableció a través de Curvas de características operativas del receptor (ROC). Se comparó Grupo A (INL \geq 3.68) vs Grupo B (INL $<$ 3.67). Se definió mal pronóstico (MP): óbito, abandono de tratamiento. Análisis estadístico: *MedCalc*: medidas de tendencia central, dispersión, análisis univariado mediante *chi2* o *test* de *Student*, criterio de significación error $\alpha < 5\%$, curvas de supervivencia por método *Log Rank* y curvas *Kaplan Meier*. **Resultados:** Se incluyeron 44 pacientes. Varones 23 (52.2%). LNH más frecuente células precursoras B 39 (88.6%), subtipo difuso de células grandes B (LDCGB): 17 (43.6%), Tratamiento: 39 (92.8%). INL: 3.7 \pm 4.2. Área bajo la curva (ABC) ROC para INL 0.49 (0.32-0.65); punto de corte \geq 3.68, sensibilidad 32% (14.9-53.5), especificidad 84.6% (54.6-98.1), LHR+ 2.08, LHR- 0.8. Análisis comparativo: Grupo

A 13 (29.55%). Fueron mujeres 7 (53.85%) vs 14 (45.2%) p0.6. Edad 43.7 \pm 16 vs 58.3 \pm 12.4 años p0.002, mayores de 60 años 2 (15.4%) vs 18 (58.1%) p0.009. Comórbidas 2 (15.4%) vs 14 (45.2%) p0.06. Síntomas B 5 (38.5%) vs 9 (29%) p0.5. LDH elevada 10 (90.9%) vs 21 (95.45%) p0.6. Estadio avanzado (III-IV) 9 (69.2%) vs 21 (67.7%) p0.9. Compromiso nodal 11 (84.6%) vs 29 (93.55%) p0.3. Compromiso extranodal 9 (69.2%) vs 12 (41.4%) p0.05. Intercurrencia infecciosa 5 (45.45%) vs 12 (40%) p0.75. Remisión completa 3 (30%) vs 7 (25.9%) p0.8. Mortalidad a los 5 años 8 (61.5%) vs 16 (51.6%) p 0.28, HR 1.54 (0.61-3.89). Mortalidad global 25 (65.8%): 8 (72.7%) vs 17 (63%) p0.5. **Conclusión:** Los pacientes con LNH y mayor INL fueron mujeres con una edad media al momento del diagnóstico significativamente menor y mayor compromiso extranodal. La mortalidad fue del 65%, siendo mayor en pacientes con mayor INL sin diferencias significativas.

Palabras claves: Linfoma No Hodgkin, Índice neutrófilos linfocitos, mortalidad, sobrevida, pronóstico.

SUMMARY

Objectives: To evaluate the prognostic value of the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) in patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL). **Materials and methods:** Retrospective, descriptive, observational and comparative study using the NLR as an inflammatory at the time of NHL

diagnosis. It includes patients treated at the Medical Clinic and Hematology Service, Lagomaggiore Hospital. Period: 2002-2023. INL = absolute neutrophil/lymphocyte count. Exclusion criteria: patients with incomplete data. The optimal cut-off value of INL was developed through Receiver Operating Characteristics (ROC) Curves. Group A (INL \geq 3.68) was compared with Group B (INL $<$ 3.67). Poor prognosis (MP) was defined: death, treatment abandonment. Statistical analysis: MedCalc: measures of central tendency, dispersion, univariate analysis using chi² or Student's test, significance criterion error $\alpha < 5\%$, survival curves by Log Rank method and Kaplan Meier curves. **Results:** 44 patients were included. Men 23 (52.2%). NHL most common precursor B cells 39 (88.6%), diffuse large B cell subtype (DLBCL): 17 (43.6%), Treatment: 39 (92.8%). INL: 3.7 \pm 4.2. Area under the curve (AUC) ROC for INL 0.49 (0.32-0.65); cutoff point \geq 3.68, sensitivity 32% (14.9-53.5), specificity 84.6% (54.6-98.1), LHR+ 2.08, LHR- 0.8. Comparative analysis: Group A 13 (29.55%). There were 7 (53.85%) women vs 14 (45.2%) p0.6. Age 43.7 \pm 16 vs 58.3 \pm 12.4 years p0.002, over 60 years 2 (15.4%) vs 18 (58.1%) p0.009. Comorbidities 2 (15.4%) vs 14 (45.2%) p0.06. Symptoms B 5 (38.5%) vs 9 (29%) p0.5. LDH increased 10 (90.9%) vs 21 (95.45%) p0.6. Advanced stage (III-IV) 9 (69.2%) vs 21 (67.7%) p0.9. Nodal commitment 11 (84.6%) vs 29 (93.55%) p0.3. Extranodal involvement 9 (69.2%) vs 12 (41.4%) p0.05. Infectious occurrence 5 (45.45%) vs 12 (40%) p0.75. Complete remission 3 (30%) vs 7 (25.9%) p0.8. Mortality at 5 years 8 (61.5%) vs 16 (51.6%) p 0.28, HR 1.54 (0.61-3.89). Overall mortality 25 (65.8%): 8 (72.7%) vs 17 (63%) p0.5. **Conclusion:** Patients with NHL and higher NLR were women with a significantly lower mean age at diagnosis and greater extranodal involvement. Mortality was 65%, being higher in patients with higher NLR without significant differences.

Keywords: Non-Hodgkin Lymphoma, Neutrophil lymphocyte index, mortality, survival, prognoses.

Introducción

Los linfomas se definen como neoplasias malignas de células linfoides B, T y *natural killers* que se originan clonalmente en los ganglios

linfáticos, pero pueden afectar a cualquier órgano del cuerpo. La incidencia de los linfomas en EE UU desde 2009 al 2013 fue de 22/100.000 habitantes y la supervivencia es del 72% a los 5 años.¹ En Argentina los linfomas representan el 4% de la incidencia de todos los cánceres.²

Los linfomas pueden clasificarse en no Hodgkin, que representan el 90% y Hodgkin que son el restante 10%.¹ El pronóstico del mismo lo definen factores del paciente y factores del tumor. Entre los factores del tumor podemos mencionar histología, citogenética, inmunohistoquímica, estadio, marcadores tumorales, B2 microglobulina, entre otros. Para evaluar los factores del paciente se utilizan distintos modelos pronósticos, el más utilizado es el Índice Pronóstico Internacional (IPI) que permite identificar la supervivencia global y libre de enfermedad de acuerdo a cinco variables: edad, estadio de *Ann Arbor*, compromiso extraganglionar al momento del diagnóstico, valor de lactato deshidrogenasa (LDH) y ECOG.³ Este modelo presenta imperfecciones al aplicarlo, por lo cual se desarrolló el índice pronóstico internacional mejorado que es un nuevo modelo pronóstico que prioriza el valor de LDH y la edad. Su capacidad de predicción mejora con respecto al IPI para los grupos de riesgo bajo y alto.⁴

En búsqueda de modelos pronósticos que reflejen mejor la respuesta inflamatoria al momento del diagnóstico en diferentes estudios se ha intentado validar el Índice Neutrófilos/Linfocitos (INL), el cual inicialmente fue estudiado para pacientes críticamente enfermos.⁵ El mismo ha sido identificado por varios autores como un factor pronóstico adverso en diferentes tipos de tumores sólidos como cáncer de mama, pulmón, hepatocarcinoma y cáncer de páncreas. Este índice refleja la respuesta sistémica y la linfopenia; en pacientes con neoplasias hematológicas pone de manifiesto una actividad inmune específica deprimida y por ende se correlacionaría con un peor pronóstico en LNH, mieloma múltiple, leucemia aguda y Linfoma T periférico.⁵

El INL es un parámetro fácil de obtener en la primera consulta, sin dificultades en su realización, pero presenta algunas dificultades en su especificidad ya que puede variar según

patologías de base, infecciones al momento del diagnóstico, inmunodeficiencias, tratamiento con inmunosupresores, entre otros. La dificultad en la especificidad viene de la mano de la falta de estandarización del punto de corte para establecer *stress* fisiológico, por lo que distintos estudios intentan establecer el valor más específico para su población y su patología.⁵

El objetivo de este estudio fue evaluar el índice neutrófilos linfocitos como parámetro inflamatorio y pronóstico en pacientes con Linfoma no Hodgkin.

Material y Métodos

Análisis retrospectivo, descriptivo, observacional y comparativo de pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin (LNH). Se incluyó pacientes atendidos en los Servicio de Clínica Médica y Hematología, Hospital Luis C. Lagomaggiore, Mendoza. Periodo: 2002-2023.

Se definió LNH según anatomía patológica, inmunohistoquímica y citometría de flujo.

Criterios de exclusión: pacientes con datos incompletos en la historia clínica.

Definición de INL=recuento absoluto neutrófilos/linfocitos. El punto de corte de INL se estableció a través de Curvas de características operativas del receptor (ROC). Se comparó Grupo A (INL \geq 3.68) vs Grupo B (INL \leq 3.67).

Se definió mal pronóstico: el óbito del paciente o abandono de tratamiento.

El análisis estadístico se realizó con MedCalc: medidas de tendencia central, dispersión, análisis univariado mediante chi^2 o *test* de Student. Criterio de significación error $\alpha < 5\%$, curvas de supervivencia por método *Log Rank* y curvas *Kaplan Meier*.

Resultados

Se incluyeron 44 pacientes en el estudio, de los cuales eran varones 23 (52.2%). LNH más frecuente: células precursoras B 39 (88.6%), subtipo difuso de células grandes B (LDCGB): 17 (43.6%), Recibieron tratamiento: 39 (92.8%). INL: 3.7 ± 4.2 . Área bajo la curva (ABC) ROC para INL 0.49 (0.32-0.65); punto de corte ≥ 3.68 , sensibilidad 32% (14.9-53.5), especificidad 84.6% (54.6-98.1), LHR+ 2.08, LHR- 0.8. (**Gráfico 1**). Se establecieron 2 grupos: Grupo A (INL \geq 3.68) n 13

(29.55%) vs Grupo B (INL \leq 3.67) n 31 (70.45%), las características generales de la población se describen en la **Tabla 1**. Síntomas B (fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso) 5 (38.5%) vs 9 (29%) p0.5. LDH elevada 10 (90.9%) vs 21 (95.45%) p0.6. Estadio avanzado (III-IV) 9 (69.2%) vs 21 (67.7%) p0.9. Compromiso nodal 11 (84.6%) vs 29 (93.55%) p0.3. Compromiso Extra nodal 9 (69.2%) vs 12 (41.4%) p0.05. Intercurrencias infecciosas 5 (45.45%) vs 12 (40%) p0.75. Remisión completa 3 (30%) vs 7 (25.9%) p0.8. Mortalidad a los 5 años 8 (61.5%) vs 16 (51.6. %) p 0.28, HR 1.54 (0.61-3.89). (**Gráfico 2**). Mortalidad global 25 (65.8%): 8 (72.7%) vs 17 (63%) p0.5.

Discusión

Linfoma es un término general para referirse a las enfermedades malignas (cáncer) del sistema linfático, parte del sistema inmunitario del organismo formado por los órganos linfáticos que incluyen la médula ósea, el timo y el bazo. Se diagnostican por año aproximadamente 360.000 casos nuevos. En el mundo hay aproximadamente más de un millón de personas con linfoma, y la incidencia del LNH ha aumentado en un 80% desde principios de la década de los 70.⁶ El tipo de linfomas más común es el LNH, el cual tiene 25 subtipos, siendo el de células precursoras B el más frecuente, representando en diferentes poblaciones hasta un 35% de los LNH.⁷ En nuestro estudio representan más del 40%.

El INL es considerado un biomarcador de respuesta inflamatoria sistémica, se ha identificado recientemente como un factor pronóstico para varios tipos de neoplasias malignas tanto sólidas como hematológicas, por lo que podría complementar otros *scores* utilizados para evaluar el pronóstico de los pacientes con LNH.⁸

Los LNH son más frecuentes en los varones, aunque existen ciertos tipos que son más comunes en las mujeres, sin embargo, se desconocen las razones de este hecho.⁹ En nuestro estudio más de la mitad de la población eran varones, coincidente con la bibliografía, pero al realizar el análisis comparativo las mujeres fueron más frecuentes en el grupo con mayor INL.

Los LNH ocurren principalmente en adultos con un pico de incidencia entre los 45 y 60 años, en nuestra muestra los pacientes con mayor índice tuvieron una edad significativamente menor y los mayores de 60 años fueron significativamente más frecuente en pacientes con menor INL.

Los síntomas de los LNH pueden ser muy variados y también ser dependientes del tipo de linfoma y su localización. Los síntomas B suelen presentarse en el 30% de los pacientes y hacen referencia a síntomas sistémicos, estos son la fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso, es de destacar que estos pueden asociarse a linfomas como a otras patologías.⁷ En nuestro estudio más de un tercio de ambos grupos tuvieron síntomas B al momento del diagnóstico. El INL elevado suele ser causado por neutrofilia y linfopenia. La neutrofilia puede provocar la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular y la supresión de la actividad citolítica de las células inmunes como los linfocitos, células *natural killer* y las células T activadas, acelerando así la progresión del tumor. La linfopenia indica la gravedad de la enfermedad y está relacionada con el escape inmunológico de las células tumorales de los linfocitos infiltrantes de tumores. Por lo tanto, un INL elevado genera un microambiente inmunológico favorable, correlacionándose así con un mal pronóstico de los pacientes.⁸ Diferentes factores pronósticos han sido citados en la bibliografía, cuando evaluamos los mismos en nuestra muestra pudimos observar que en ambos grupos más del 90% tuvieron LDH elevada, dos tercios de ambos grupos se presentaron en estadio avanzado, siendo significativamente más frecuente el compromiso extranodal en los pacientes con INL mayor.

Algunas enfermedades autoinmunes están relacionadas con un mayor riesgo de LNH, en estas el sistema inmunitario identifica erróneamente a los propios tejidos del cuerpo como extraños, atacándolos. Un sistema inmunitario hiperactivo en enfermedades autoinmunes puede causar que los linfocitos crezcan y se dividan con más frecuencia de lo normal. Esto podría aumentar el riesgo de que se transformen en células de linfoma. En nuestro estudio presentaron comórbidas solo un tercio de los pacientes, eran patologías autoinmunes menos del 10%. La presencia de comórbidas fue

más frecuente en pacientes con menor INL a diferencia de diversos estudios en los cuales los pacientes con INL mayor, presentaban más comórbidas.⁸

Los LNH pueden clasificarse en cuatro estadios (I, II, III, IV) los cuales describen el grado de diseminación del tumor. El 60% de los pacientes tiene estadios III o IV al debut de la enfermedad, incluso estos estadios han sido utilizados por los índices que evalúan el pronóstico de estos pacientes.^{7,9} En nuestro estudio más de dos tercios de los pacientes en ambos grupos presentaron un estadio avanzado al momento del diagnóstico, estos datos coinciden con los mencionados en un estudio realizado por el Departamento de Hematología de un hospital en Monterrey, México en donde el mayor porcentaje de pacientes tenían estadio III-IV.¹⁰

Diferentes estudios sugieren que un valor de INL elevado se asocia a mayor mortalidad, menor sobrevida y peor pronóstico, concluyendo que el mismo podría utilizarse como un marcador pronóstico de bajo costo.⁹ En la población estudiada no hubo diferencias significativas en la mortalidad a los 5 años entre ambos grupos y la mortalidad global fue de dos tercios de la muestra, observándose que la misma es mayor en los pacientes con mayor INL pero sin diferencias significativas.

Debido a la divergencia en los diseños de los estudios y tamaño de muestras variables, el impacto directo del nivel de INL en la supervivencia de los pacientes con LNH y los parámetros clínico-patológicos del tumor sigue sin ser concluyente, como se observaron en este estudio realizado y como se observan en diversos estudios.¹¹

Conclusiones

El índice Neutrófilo/linfocito es una herramienta de fácil acceso y disponible ante la primera evaluación de los pacientes con LNH, en nuestro estudio se observó que los pacientes con LNH y mayor INL fueron mujeres con una edad media al momento del diagnóstico significativamente menor y con mayor compromiso extranodal. La mortalidad global fue del 65%, siendo mayor en pacientes con mayor INL sin diferencias significativas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Referencias bibliográficas

1. Jamil A, Mukkamalla SKR. Lymphoma. StatPearls Publishing [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560826/>
2. Sociedad Argentina de Hematología [Internet]. Org.ar. [citado el 9 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www.sah.org.ar/dia_linfoma.asp
3. Cacchione R, Rodríguez A. Linfomas. Guías de diagnóstico y tratamiento [Internet]. 2019. [Citado 10 octubre2023]. Disponible en: <http://sah.org.ar/docs/2019/Linfomas.pdf>
4. Warnnissorn N, Kanitsap N, Niparuck P, Boonsakan P, Kulalert P, Limvorapitak W, et al. External validation and comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP to predict 2-year progression-free survival. *Hematology*. 2022;27(1):1237–45.
5. Zahorec, R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5-14.
6. Estadísticas importantes sobre el linfoma no Hodgkin [Internet]. Cancer.org. [citado el 10 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/linfoma-no-hodgkin/acerca/estadisticas-clave.html>
7. Diumenjo MC, Abriata G, Forman D, Sierra MS. The burden of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America. *Cancer Epidemiol*. 2016;44(1):168–77.
8. Mu S, Ai L, Fan F, Qin Y, Sun C, Hu Y. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in diffuse large B cell lymphoma patients: an updated dose–response meta-analysis. *Cancer Cell Int*. 2018;18(1):119.
9. Rios Rodelo MR, Baltazar Arellano S, Sotomayor Duque G, Nava Gutierrez W, Ávila Contreras LG, Garza Escobar JD. Impacto del Índice Neutrófilo/Linfocito en el pronóstico de los pacientes con linfoma difuso de células grandes B tratados con R-CHOP como primera línea. *Revista Hematología*. 2022;26(2):46–52.
10. Baltazar S, Sotomayor G, Ríos M, Nava W, Ávila G, Garza D. Vista de Impacto del Índice Neutrófilo/Linfocito en el pronóstico de los pacientes con linfoma difuso de células grandes B tratados con R-CHOP como primera línea. *Revista Hematología*. 2022;26(2):46–52.
11. Wang J, Zhou X, Liu Y, Li Z, Li X. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in diffuse large B-cell lymphoma: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(4):e0176008.

Gráfico 1: Curva ROC para Índice Neutrófilos/linfocitos

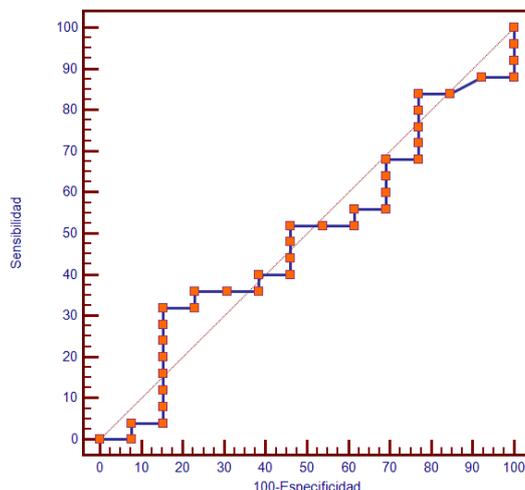


Gráfico 1: Área bajo la curva (ABC) ROC para INL 0.49 (0.32-0.65); punto de corte ≥ 3.68 , sensibilidad 32% (14.9-53.5), especificidad 84.6% (54.6-98.1), LHR+ 2.08, LHR- 0.8.

Tabla 1. Análisis comparativo: Características generales de la población

	INL ≥ 3.68	INL ≤ 3.67	p
Mujer	7 (53.85%)	14 (45.2)	0.6
Edad (años)	43.7 \pm 16	58.3 \pm 12.4	0.002
Mayores de 60 años	2 (15.4%)	18 (58.1%)	0.009
Comórbidas	2 (15.4%)	14 (45.2%)	0.6
ECOG >2	0	3 (9.7%)	0.2

Gráfico 2: Curva de supervivencia a los 5 años según valor de corte INL

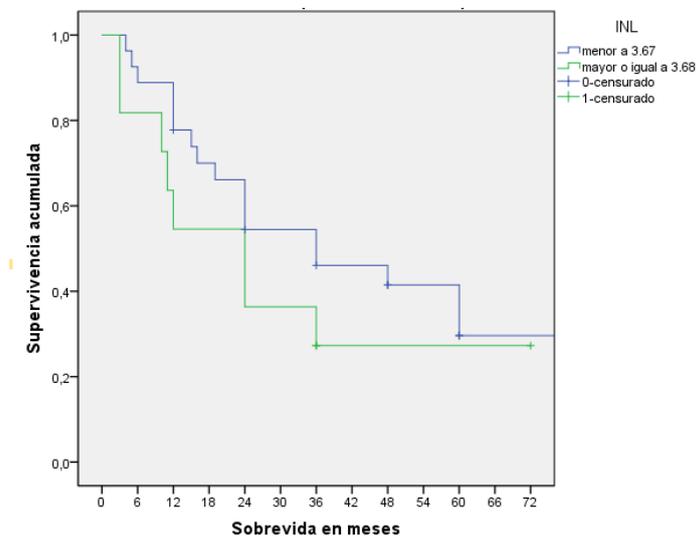


Gráfico 2: Mortalidad a los 5 años 8 (61.5%) vs 16 (51.6. %) p 0.28, HR 1.54 (0.61-3.89).