



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ONCOLOGÍA

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Relación neutrófilos-linfocitos como factor pronóstico en cáncer renal de células claras, en pacientes tratados con inhibidores de tirosin kinasa (TKI) de enero de 2014 a marzo de 2017

Presenta

Alaní Karina Morales Hernández

Residente de último año de oncología médica

Hospital de oncología CMN S XXI

Av. Cuauhtémoc 330 col. Doctores, cp. 06720

Tel. 56276900, ext. 22818, mak_hz@hotmail.com

Asesor clínico:

Dra. Ana Elena Martín Aguilar.

Médico adscrito a oncología médica

Hospital de oncología CMN S XXI

Av. Cuauhtémoc 330 col. Doctores, cp. 06720

Tel. 56276900, ext. 22818, ana_em@hotmail.com

Asesor metodológico:

Dr. Mario Aquilino Pérez Martínez

Médico adscrito al servicio de oncología médica

Hospital de oncología CMN S XXI

Av. Cuauhtémoc 330 col. Doctores, cp. 06720

Tel. 56276900, ext. 22530 maryoperez@aol.com



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

MEXICO

Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3602 con número de registro 17 CI 08 015 057 ante COFEPRIS
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 27/02/2018

DRA. ANA ELENA MARTIN AGUILAR

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Relación neutrófilos-linfocitos como factor pronóstico en cáncer renal de células claras, en pacientes tratados con inhibidores de tirosin kinasa (TKI) de enero de 2014 a marzo de 2017

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de Investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2018-3602-4

ATENTAMENTE


DR. DR. PEDRO MARIO ESCUDERO DE LOS RÍOS
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD

Dr. Odilón Félix Quijano Castro
Jefe de departamento de enseñanza
Hospital de Oncología CMN S XXI

Dra. Ana Elena Martín Aguilar.
Médico adscrito a oncología médica
Hospital de oncología CMN S XXI

Dr. Mario Aquilino Pérez Martínez
Médico adscrito al servicio de oncología médica
Hospital de oncología CMN S XXI

Alaní Karina Morales Hernández
Residente de último año de oncología médica
Hospital de oncología CMN S XXI

Agradecimientos

A mis padres y hermano, por apoyarme en todos los sentidos a lo largo de todos estos años. Abuelos y tíos por estar a mi lado aún en la distancia. Amigos por ser la familia lejos de casa.

A los médicos adscritos quienes no solo nos enseñaron medicina, si no también lecciones de vida.

Índice

Portada	1
Autorización de tesis	2
Hoja de firmas	3
Agradecimientos	4
Índice	5
Resumen	6
Antecedentes	7
Planteamiento del problema	11
Justificación	12
Hipótesis	12
Objetivos	12
Material y métodos	13
Consideraciones éticas	15
Recursos	16
Resultados	17
Discusión	29
Conclusión	29
Cronograma	30
Anexos	31
Bibliografía	35

Resumen

El cáncer renal representa el 3.8% de todos los tipos de cáncer y constituye del 90 a 95% de los tumores primarios de riñón. ⁽¹⁾ Es el séptimo tipo de cáncer más común en hombres y el décimo en mujeres. ⁽²⁾ La edad media de presentación es de 64 años. En más del 80% de los casos la variedad histológica es de células claras de tipo convencional. ⁽³⁾

Los factores de riesgo conocidos son tabaquismo, obesidad, hipertensión, exposición a sustancias entre otros. La mayoría de los casos ocurre de forma esporádica, únicamente del 2 al 4 % corresponden a formas hereditarias. Entre los tipos hereditarios el más común es el asociado con el síndrome de Von-Hippel-Lindau (VHL) causado por una mutación en el gen VHL en el cromosoma 3. ⁽²⁾

El tratamiento depende de la etapa clínica. La nefrectomía es la única opción curativa en etapas tempranas y la cirugía citoreductiva puede considerarse como un tratamiento inicial para paliación en pacientes con enfermedad metastásica. ⁽³⁾ Entre el 20-30% de los casos se presentan como enfermedad metastásica de inicio y 30% de los pacientes desarrollan metástasis después de la cirugía curativa.

El tratamiento sistémico se indica de acuerdo al grupo de riesgo que pertenece cada paciente. Para pacientes con buen riesgo o riesgo intermedio en primera línea tres tratamientos han demostrado eficacia y seguridad, Bevacizumab (combinado con interferón), Sunitinib y Pazopanib. En segunda línea se recomienda Cabozantinib, Axitinib, Nivolumab, Lenvatinib + Everolimus y Sorafenib. Para pacientes con pobre pronóstico se recomienda Temsirolimus ^(2,3)

En la actualidad no existen biomarcadores aprobados que nos digan cómo van a evolucionar y responder los pacientes con determinado tratamiento lo cual sería de gran utilidad para poder preseleccionar la mejor terapia para cada paciente.

Se han propuesto diversos factores pronósticos relacionados con la respuesta inmune, entre los cuales se encuentra la relación de neutrófilos-linfocitos que puede estar asociado a características agresivas de la enfermedad con menor supervivencia.

Por tanto la finalidad de este estudio es valorar la utilidad de este índice como factor pronóstico en los pacientes tratados con inhibidores de tirosin kinasa (TKI), en el Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN S XXI) de enero de 2014 a marzo de 2017.

Antecedentes

Epidemiología

El cáncer renal representa el 3.8% de todos los tipos de cáncer y constituye del 90 a 95% de los tumores primarios de riñón. ⁽¹⁾ Es el séptimo tipo de cáncer más común en hombres y el décimo en mujeres. ⁽²⁾ La edad media de presentación es de 64 años. En más del 80% de los casos la variedad histológica es de células claras de tipo convencional. ⁽³⁾

En México el GLOBOCAN 2012 reporta una incidencia de 2,395 casos y una mortalidad del 3.4%. ⁽⁴⁾

En el Instituto Mexicano del Seguro Social, la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología del CMN S XXI en un análisis de los datos de morbilidad obtenidos de diciembre 2005 a diciembre de 2012 se reporta una frecuencia de casos nuevos de cáncer de riñón de 1272 que representan el 1.7 % del total de los tipos de cáncer atendidos en el hospital en estos años. La mediana de edad de estos pacientes fue de 60 años. Las defunciones por neoplasias urológicas suman el 5.5% de todas las defunciones hospitalarias. ⁽⁵⁾

Factores de riesgo

Hay establecidos factores de riesgo para el cáncer renal como el tabaquismo, sobrepeso hipertensión, diabetes mellitus, nuliparidad, poca actividad física, exposición a tricloroetileno, antecedente de VHL, variantes genéticas en GSTM1, GSTT1 y GSTP1; gen NAT2; SNPs entre otros. ^(6,7)

Patología y biología

Aproximadamente 90% de los tumores renales son carcinomas y aproximadamente 80% de estos son tumores de células claras. Otras variedades histológicas menos comunes incluyen el papilar 10-15% de los casos, el cromóforo representa el 5% y el tumor de los ductos de Bellini el 1%.

Las formas hereditarias más comunes están relacionadas con el síndrome de VHL donde con frecuencia hay pérdida de un alelo del cromosoma 3p por una mutación del gen VHL, el cual codifica proteínas para el factor alfa inducible de hipoxia (HIF-alfa) involucrado en la angiogénesis y sus reguladores, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor beta de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-B). ⁽⁸⁾

El carcinoma renal de células claras ha demostrado ser una enfermedad extremadamente heterogénea más allá de la alteración genética (mutación, supresión o hipermetilación) del gen supresor tumoral de VHL, que está presente en la gran mayoría de los casos.⁽⁹⁾

Hay evidencia que sugiere que las células inflamatorias son parte importante del microambiente tumoral y juegan un papel importante en la progresión de la enfermedad.⁽¹⁰⁾

El proceso de mielopoyesis se modifica de manera importante durante la inflamación, y esto lleva a la formación de mielocitos maduros y células supresoras derivadas de líneas mieloides alteradas que causan inmunosupresión en pacientes con cáncer renal.⁽¹¹⁾

Algunos marcadores de inflamación como la relación neutrófilos-linfocitos es un parámetro fácil de demostrar que se ha asociado a un pobre pronóstico en varias neoplasias como cáncer gástrico, cáncer de páncreas, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón, ovario, mesotelioma y algunos sarcomas, sin embargo en cáncer renal, esta relación no está bien establecida aun.⁽¹²⁾

Cuadro clínico

El cuadro clínico es inespecífico, puede manifestarse con síntomas locales, como dolor en flanco, fatiga, anemia, pérdida de peso, hematuria o manifestaciones sistémicas secundarias a metástasis o síndromes paraneoplásicos.

En menos del 10 % de los casos se presenta la triada clásica de hematuria, dolor abdominal y masa palpable.⁽¹³⁾

De acuerdo al American Joint Committee on Cancer (AJCC) para la estadificación, en el cáncer renal se considera etapa I T1N0M0, etapa II T2 N0 M0, etapa III T1 Y 2 N1 M0 Y T3N0 o 1 M0, etapa IV T4 Nx M1. (Anexo 1)⁽¹⁴⁾

El método de elección para estadificación y diagnóstico es la tomografía computada (TC) con medio de contraste. La resonancia magnética (RM) es preferida cuando la función renal es pobre, o bien para evaluar la invasión local o la presencia de trombo de la vena renal o vena cava inferior.⁽¹²⁾

Aproximadamente 45% de los casos se presentan como enfermedad localizada, 25% localmente avanzado y un 20-30% de los pacientes presentan metástasis al momento del diagnóstico o las desarrollan posterior a la cirugía (aproximadamente 50% de aquellos sometidos a nefrectomía). Los principales sitios de metástasis a distancia son pulmón, hígado, hueso, con una supervivencia a dos años menor a 50 %. La incidencia de metástasis cerebral es del 10% a 20% y confiere un peor pronóstico.⁽¹³⁾

Pronóstico

El pronóstico del cáncer renal varía de acuerdo a la etapa clínica, en enfermedad localizada el pronóstico es bueno con una supervivencia global a 5 años del 91-100% para el estadio clínico (EC) I, 74 a 96% para EC II, 59-70% para el EC III y del 16-32% para el EC IV.⁽³⁾

Uno de los modelos pronóstico más ampliamente utilizados es el del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC). Este modelo de estratificación se basa en el resultado y los factores pronósticos de supervivencia de 463 pacientes que fueron tratados con interferón-alfa. Se clasificaron en tres categorías de riesgo (favorable, intermedio y pobre) en función del número de los factores predictivos de supervivencia (Anexo 2). Con este modelo, la selección de pacientes de pronóstico favorable e intermedio son en los que se ha proporcionado un beneficio en supervivencia libre de progresión con el uso de los tratamientos sistémicos.⁽¹⁴⁾

Tratamiento

El tratamiento depende de la etapa clínica.

La nefrectomía es la única opción curativa en etapas tempranas, otras modalidades incluyen la cirugía preservadora de nefronas para tumores pequeños y la cirugía citoreductiva puede considerarse como un tratamiento inicial para paliación en pacientes con enfermedad metastásica.⁽³⁾

La adyuvancia con terapia sistémica en pacientes con resección completa, no está bien establecida y sigue siendo el estándar de cuidado la observación⁽¹⁵⁾

El tratamiento sistémico se indica de acuerdo al riesgo; (Anexo 3). Para pacientes con buen riesgo o riesgo intermedio en primera línea tres tratamientos han demostrado eficacia y seguridad, Bevacizumab (combinado con interferón), Sunitinib y Pazopanib. En segunda línea se recomienda Cabozantinib, Axitinib, Nivolumab, Lenvatinib + everolimus y Sorafenib. Para pacientes con pobre pronóstico se recomienda Temsirolimus^(2,3)

Inmunoterapia

El interferón es un modulador de la respuesta inmune en las natural killer, los macrófagos, células dendríticas y de los procesos de proliferación celular y apoptosis. Se ha demostrado un beneficio limitado pero no prolongado aproximadamente 4 meses, con tasas de respuesta, en la mayoría parciales, del 10 al 20%.⁽¹⁶⁾

Terapia Blanco Molecular

Sunitinib demostró superioridad a interferón alfa en un ensayo clínico fase III siendo aprobado como primera línea de tratamiento, mostrando tasas de respuesta del 37% vs 9 % con interferón. El tiempo medio a la progresión fue de 11 vs 5 meses respectivamente. La supervivencia global fue de 26.4 meses en los pacientes con Sunitinib y 21.8 meses en los pacientes con interferón (HR 0.82 IC 95% 0.67-1.00; p=0.05). Con un perfil de toxicidad manejable.⁽¹⁷⁾

Pazopanib es un potente inhibidor oral de la angiogénesis con actividad en diferentes receptores tirosina kinasa. La seguridad y eficacia fue evaluada en un ensayo aleatorizado, doble ciego, placebo controlado que incluyó 435 pacientes con carcinoma de células renales localmente avanzado y/o metastásico quienes habían recibido o no terapia sistémica previa (inmunoterapia). Mostrando mejoría significativa en términos de supervivencia libre de progresión 9.2 meses vs 4.2 meses a favor de Pazopanib (p= 0.0001), además con tasas de respuesta global del 30% vs 3%, Supervivencia global 22.9 meses vs 20.5 meses, con efectos adversos comunes a los inhibidores de las vías del VEGF, tales como diarrea (52%), fatiga (40%), síndrome mano-pie (< 10%) e hipertensión (40%).⁽¹⁸⁾

Biomarcadores:

Un biomarcador es un elemento que puede ser pronósticos cuando dice cómo será la evolución de la enfermedad independientemente del tratamiento utilizado, o predictivo cuando nos permite valorar la respuesta a un tratamiento mediante su medición.

Los nuevos tratamientos para el cáncer renal tienen blancos dirigidos a vías que favorecen la tumorigénesis y angiogénesis con lo cual ha mejorado de manera significativa la evolución del cáncer en estos pacientes.⁽¹⁹⁾

Eventualmente todos los pacientes presentan resistencia a estos tratamientos, e incluso del 9 al 21% desarrolla rápida progresión a los tratamientos de primera línea.⁽²⁰⁾

En la actualidad no existen biomarcadores aprobados que nos digan cómo van a evolucionar y responder los pacientes con determinado tratamiento lo cual sería de gran utilidad para poder preseleccionar la mejor terapia para cada paciente.

Cada vez hay más pruebas que apoyan el papel de la respuesta inflamatoria sistémica como un factor importante de desarrollo y progresión del cáncer varios marcadores de respuesta inmune se han propuesto como factores pronósticos, por ejemplo el fibrinógeno plasmático,

interleucina 6 (IL-6) y proteína C reactiva, así como el índice pretratamiento de neutrófilos-linfocitos (NLR), el cual se obtiene de dividir los neutrófilos absolutos entre los linfocitos absolutos; o la relación de neutrófilos-linfocitos derivados (dNLR), que se obtiene del restar glóbulos blancos menos neutrófilos. Además se ha demostrado que a un nivel elevado existe mayor posibilidad de que el paciente requiera una segunda línea de tratamiento. ⁽²¹⁾

Un bajo recuento absoluto de linfocitos es un índice probable de deficiencia sistémica que puede estar asociada con características agresivas y supervivencia inferior. Un nivel inferior a 1.300 células por litro, se correlaciona con mayor grado nuclear, estadio patológico y estadio TNM alto y menor supervivencia. ⁽²²⁾

También se ha observado que los pacientes de edad avanzada en los que el recuento de linfocitos previo al inicio de tratamiento, es menor de 1000/ μ , tienen menor sobrevida global y menor tolerancia al tratamiento requiriendo más ajustes de dosis secundarios a toxicidad. ⁽²³⁾

En un estudio se encontró que la cuenta total de linfocitos entre los días 0 y 21 en los pacientes tratados con Sunitinib es un factor independiente asociado con la sobrevida libre de progresión y pudiera ser un biomarcador en pacientes tratados con este fármaco. ⁽²⁴⁾

En el estudio Orietta y colaboradores, se incluyeron 587 pacientes con cáncer renal de células claras sometidos a nefrectomía radical, se estableció un valor de corte de 2,25; también se encontró que el índice neutrófilos linfocitos es un factor pronóstico independiente, ya que a menor nivel mayor sobrevida global (SG) HR 0.66 (IC del 95%: 0,62-0,70, P = 0,007), sobrevida específica por cáncer (SEC) (0.004) y sobrevida libre de progresión (SLP) (0.003). ⁽²⁵⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer renal metastásico o recurrente es a base de inhibidores de tirosin kinasa.

Existen escalas pronosticas incluyendo índices clínicos y laboratoriales que nos orientan a saber cómo será la evolución de los pacientes de acuerdo al grupo de riesgo que pertenecen, sin embargo al momento no existe un biomarcador pronóstico establecido en los pacientes con cáncer renal que nos oriente a saber cuál será la evolución de la enfermedad y en base a esto cual será el mejor tratamiento para cada paciente, es por ello que se decidió investigar sobre la relación neutrófilos linfocitos.

En base a lo anterior, nos planteamos la pregunta de investigación siguiente:

¿La relación neutrófilos linfocitos es un marcador pronóstico en los pacientes con cáncer renal metastásico que nos permite determinar la respuesta al tratamiento de primera línea con TKI tratados en el hospital de oncología del CMN S XXI?

JUSTIFICACION

En el tratamiento de cáncer renal, los inhibidores de tirosin kinasa son el estándar de tratamiento ya que han demostrado un incremento en la sobrevida libre de progresión, tasas de respuesta y sobrevida global de los pacientes. El índice de neutrófilos-linfocitos pudiera ser un marcador pronóstico fácil de obtener y que no implica gastos adicionales ya que dentro del seguimiento obligado de los pacientes está la realización de una biometría hemática.

De acuerdo a lo reportado en la literatura esperamos que los pacientes que presenten una relación de neutrófilos- linfocitos mayor al rango de 2.7 a 3.6, presenten menor sobrevida libre de enfermedad y por tanto menor respuesta al tratamiento, de ser así podríamos contar con un biomarcador pronóstico y predictivo de fácil acceso.

HIPOTESIS

No requiere puesto que se trata de un estudio retrospectivo.

OBJETIVOS

Primario:

Evaluar la relación de neutrófilos linfocitos como factor pronóstico en los pacientes con cáncer renal tratados en la consulta externa en la UMAE Hospital de Oncología del CMN S XXI.

Secundario:

Evaluar la relación neutrófilos linfocitos como factor predictivo en los pacientes con cáncer renal tratados en la consulta externa en la UMAE Hospital de Oncología del CMN S XXI.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño estadístico

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo

2. Universo de estudio

Pacientes con diagnóstico de cáncer renal de células claras en tratamiento con TKI (Sunitinib o Pazopanib) atendidos en la consulta externa de Oncología Médica en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el periodo comprendido de enero de 2014 a marzo de 2017.

3. Tipo de muestreo

Casos consecutivos

4. Criterios de selección

Inclusión

- a. Pacientes con diagnóstico de Carcinoma Renal de células claras corroborado histológicamente
- b. Mayores de 18 años.
- c. ECOG 0 a 2
- d. Estadios clínicos IV o recurrente (debido a que no todos los pacientes de la consulta son diagnosticados en este hospital, hay pacientes con recurrencia de los cuales no contamos con el estadio clínico inicial por lo cual se considero como una sola variable recurrente o etapa IV inicial ya que se excluiría a un gran número de pacientes. En el análisis de datos se realizó un análisis separado de los que debutaron como etapa IV)
- e. Pacientes que cuentan con biometría hemática previos al inicio de tratamiento
- f. Pacientes que no recibieron tratamiento sistémico previo

No inclusión

- a) Pacientes menores de 18 años de edad.
- b) Pacientes que no contaban con biometría hemática previa al inicio de tratamiento
- c) Pacientes con histología diferente a células claras.
- d) ECOG 3 o más
- e) Pacientes con segunda neoplasia sincrónica o metacrónica

5. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Índice neutrófilos – linfocitos	Índice obtenido al dividir la cuenta de neutrófilos absolutos entre la cuenta de linfocitos absolutos	Índice obtenido al dividir la cuenta de neutrófilos absolutos entre la cuenta de linfocitos absolutos	Menor de 2.7 A 3.6 Mayor de 2.7 A 3.6
Edad	Tiempo de vida de una persona medida en años	Número de años de vida que el paciente refiere tener a la valoración inicial en la Consulta Externa del Servicio de Oncología Médica	Menor de 60: 1 Mayor de 60: 2
Sexo	Fenotipo que define el género al cual se pertenece, hombre o mujer.	Género del paciente	1.- Masculino 2.- Femenino
Linfocitos	Tipo de leucocito que proviene de diferenciación linfoide	Cantidad encontrada en BH	1.- MENOS 1000 2.- DE 1001 A 4000 3.- MAS DE 4001
Neutrófilos	Tipo de leucocito de tipo granulocítico	Cantidad encontrada en BH	1.- MENOS 2000 2.- DE 2001 A 7500 3.- MAS DE 7501
Enfermedad metastásica	Propagación de un cáncer a un órgano distinto de aquel en el que se inició.	Metástasis a distancia corroborada mediante tomografía computarizada.	1.- Si 2.- NO
Enfermedad recurrente	Propagación de un cáncer a un órgano distinto de aquel en el que se inició posterior a la resección del tumor primario y posterior a un periodo libre de enfermedad	Metástasis a distancia corroborada mediante tomografía computarizada.	1.- Si 2.- No
Sobrevida libre de progresión	Tiempo en meses desde el inicio del tratamiento adyuvante hasta la progresión de la enfermedad	Tiempo en meses que contribuyen las pacientes con supervivencia libre de progresión	Meses
ECOG	Escala de evaluación del desempeño funcional del paciente con cáncer en relación a la sintomatología por la enfermedad	Número del estado funcional del paciente de acuerdo a la escala ECOG (anexo)	1-0 2-1 3-2

6. Procedimientos

Se cuenta con una base de datos con el registro de pacientes que acuden a consulta. Se revisaron los expedientes (físicos o electrónicos) de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se recopiló la información en una base de datos y se realizó el análisis estadístico y posteriormente un reporte con el análisis y discusión de los datos.

Cálculo de la relación neutrófilos linfocitos:

Se realizó al dividir la cuenta de neutrófilos absolutos entre la cuenta de linfocitos absolutos. Esto se realizó antes del inicio del tratamiento, previo al ciclo 1.

En los estudios reportados en la literatura, se toman rangos entre 2.7 y 3.6 por lo cual se tomó ese rango. ^(21, 26,27-28)

Así mismo la cifra de corte que se utiliza en linfocitos es de 1000 la cual también se usó en nuestro estudio. ⁽²²⁾

Consideraciones éticas

Se trata de un estudio retrospectivo que no requiere contacto con el paciente por lo que no amerita consentimiento informado. Sigue los lineamientos establecidos por la declaración de Helsinki y la Ley General de Salud de México. Se cuenta con todos los recursos físicos (expediente físico y electrónico) y los pacientes firmaron previo al inicio de tratamiento, consentimiento informado.

Se hizo uso de la información, sin mencionarse los nombres ni la afiliación de los pacientes con lo que se conserva su carácter de confidencialidad.

Se sometió a evaluación por el Comité local de Investigación en Salud.

Cabe señalar, que durante todo este proceso se garantizó la confidencialidad y reserva de los sujetos implicados en el estudio. Además los resultados obtenidos son presentados como datos generales y no individuales.

Recursos

Humanos

- Asesor clínico: Dra. Ana Elena Martin Aguilar. Médico Adscrito de Oncología Médica
- Asesor Metodológico: Dr. Mario Aquilino Pérez Martínez Médico Adscrito de Oncología Médica
- Presenta : Alaní Karina Morales Hernández Residente de último año de Oncología Médica

Financieros

No requiere financiamiento económico, por parte del Instituto u otra dependencia.

Físicos

Expediente clínico físico, Sistema de cómputo con acceso al Sistema de Consulta Externa de Hospitales (SICEH) y resultado laboratorio en sistema del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social

Análisis estadístico:

La técnica para la recolección de los datos, fue la revisión directa del expediente clínico y laboratorio por parte del investigador. Se diseñó una hoja de recolección de datos en la cual se consignaron de manera sistemática y estructurada las variables consideradas de interés para el estudio.

Datos cualitativos: Se describieron usando frecuencias simples y porcentajes.

Datos cuantitativos: Se presentan en medianas, rangos, medias y desviación estándar.

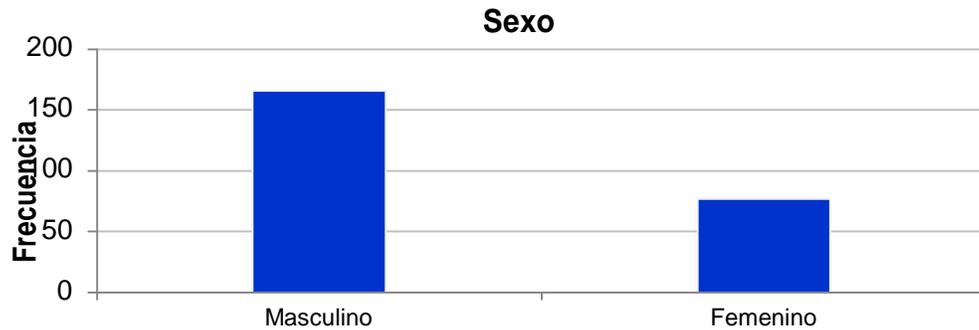
Comparación entre subgrupos: Se realizaron mediante el empleo de curvas de ROC (para el rango de la relación neutrófilos linfocitos). Mediante el método de Kaplan Meier y modelo de Cox, se reportaron la SLP estimada en el cálculo de este trabajo.

Análisis estadístico: Se realizó con el programa IBM SPSS, versión 21 para Windows

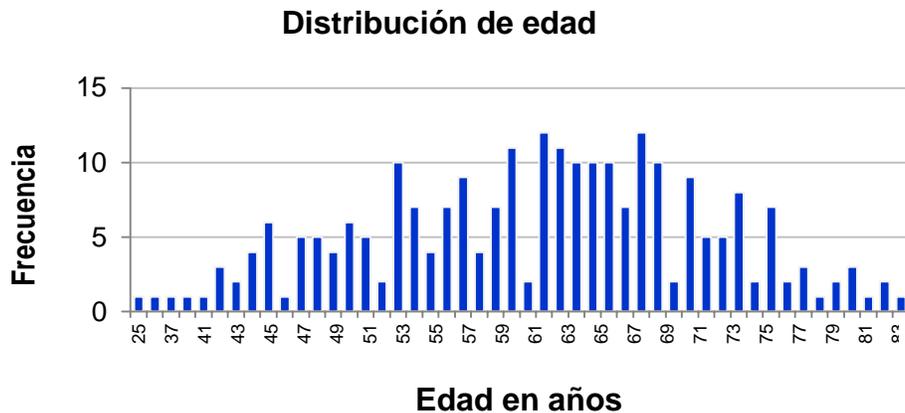
Resultados

El análisis fue realizado en 244 pacientes con carcinoma renal de células claras tratados con TKI de enero de 2014 a marzo de 2017.

De estos, el 68.3% fueron hombres (166) y 32.1% fueron mujeres (78). (Gráfica 1). La edad promedio fue de 61.5 años con un rango de 25 a 84 años. (Gráfica 2).

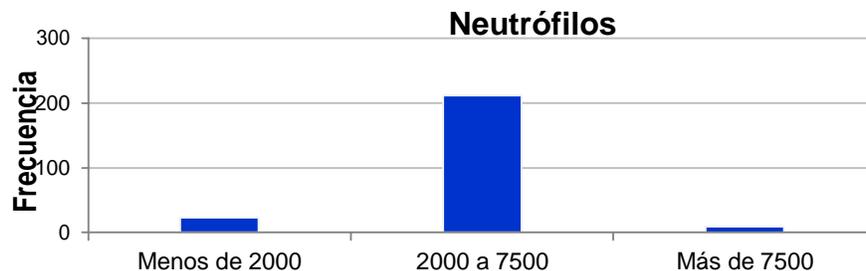


Gráfica 2: Distribución por género



Gráfica 2: Distribución de edad en años.

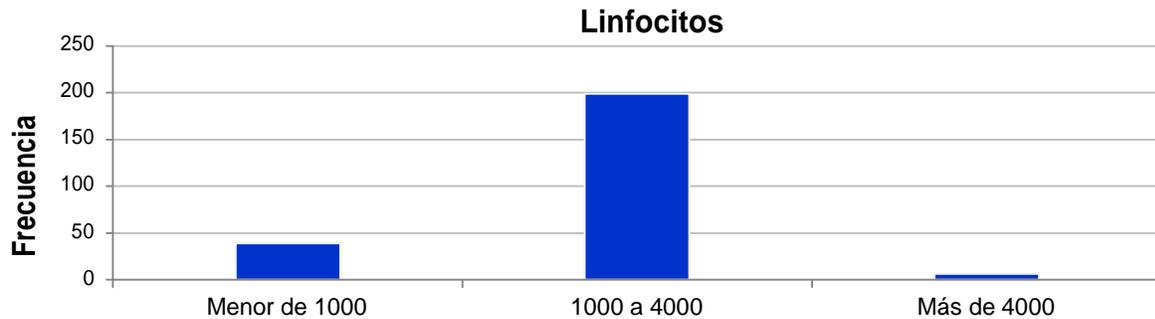
La cifra de neutrófilos encontrados en el estudio muestra una media de 4050, con un mínimo de 590 y un máximo de 18 720. El 9.4% (23) de los pacientes contaban con cifras de menos de 2000 neutrófilos, 86.9% (212) con cifras de 2000 a 7500 neutrófilos y el 3.7% (9) con más de 7500 neutrófilos (Gráfica 3).



Gráfica 3: Distribución de cifras de neutrófilos.

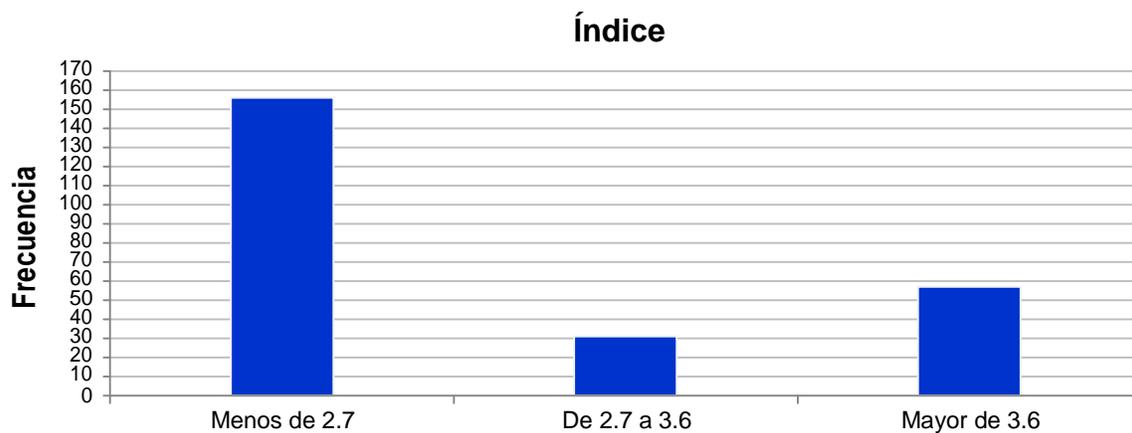
La cifra de linfocitos encontrados en el estudio muestra una media de 1 800, con un mínimo de 50 y un máximo de 6520

La distribución en los pacientes fue de la siguiente manera: menor de 1000, 16% (39); de 1000 a 4000, 81.6% (199) y más de 4000, 2.5% (6), (Gráfica 4).



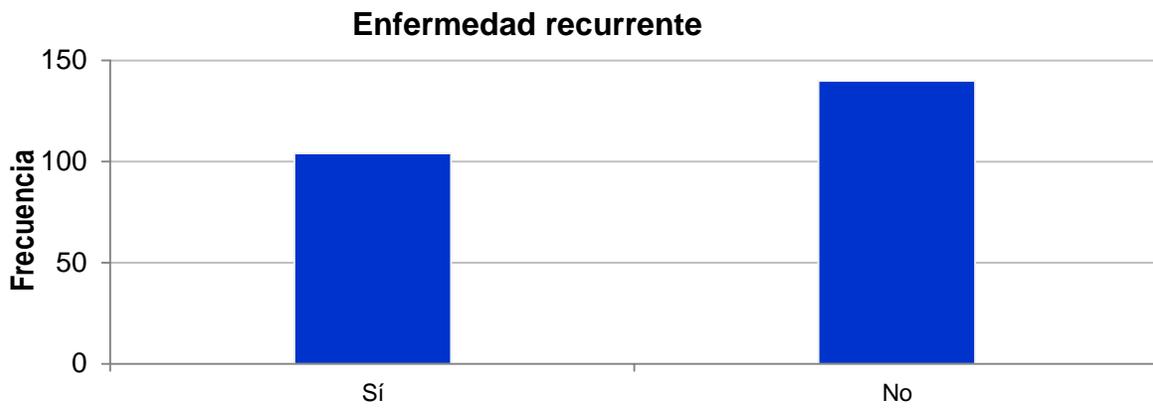
Gráfica 4: Distribución del cifras de linfocitos.

La relación de neutrófilos - linfocitos en la población estudiada se encontró de la siguiente manera, el 63.9% (156) de los casos obtuvieron un índice menor de 2.7, el 12.7% (31) con índice de 2.7 a 3.6, y el 23.4% (57) con índice mayor a 3,6 (Gráfica 5).



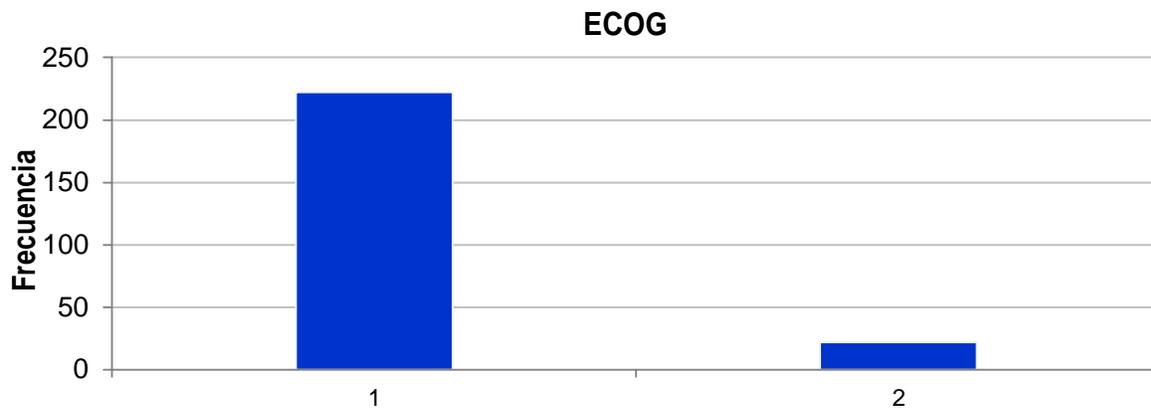
Gráfica 5: Distribución de la relación neutrófilos-linfocitos.

La recurrencia de la enfermedad se presentó en el 42% (104) de los casos estudiados. (Gráfica 6).



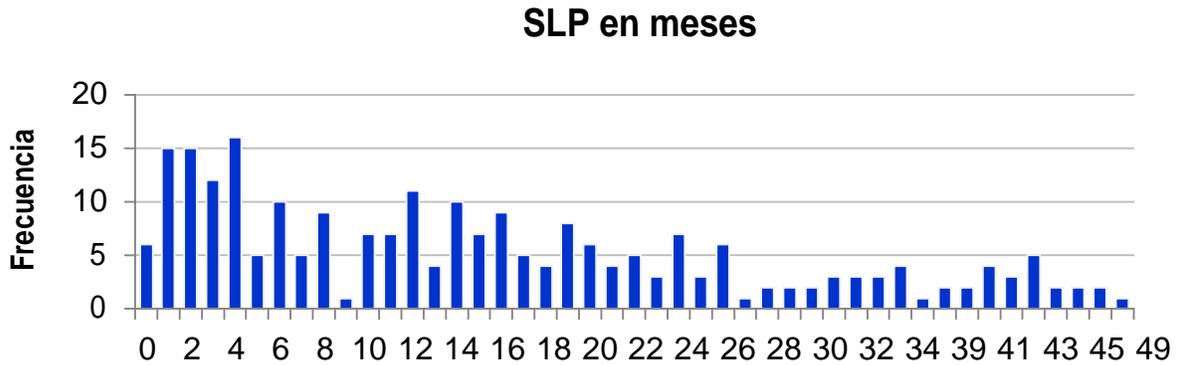
Gráfica 6: Distribución de recurrencia de la enfermedad.

El 91% (222) de los casos mostró un ECOG de 1 y el restante 9% (22) ECOG de 2. (Gráfica 7).



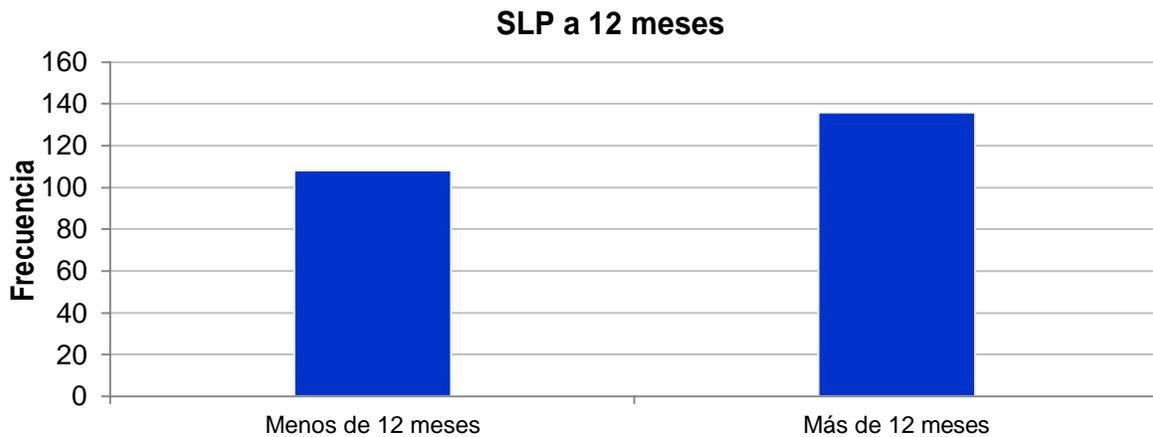
Gráfica 7: ECOG.

La Sobrevida Libre de Progresión obtuvo una media de 15.9 meses con un mínimo de 0.2 y un máximo de 49.6, Gráfico 8.



Gráfica 8: SLP en meses.

Al hacer la categoría de límite de corte 12 meses en sobrevida libre de progresión, el 44.3% (108) presentaron 12 meses y menos, comparado con 55.7% (136) que mostraron sobrevida de más de 12 meses. (Gráfica 9).



Gráfica 9: Sobrevida libre de progresión.

Cuando se comparó la relación de neutrófilos - linfocitos con la Sobrevida Libre de Progresión (SLP), se evidenció que aquellos s con índice de menos de 2.7, 36.5%(57) pertenecían al grupo con SLP de menos de 12 meses y el 63.5% (99) con SLP de más de 12 meses.

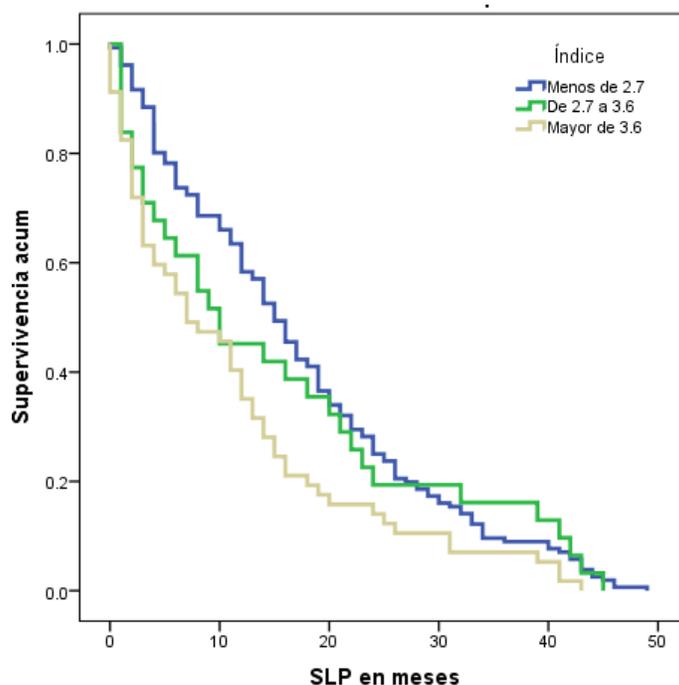
Del grupo con índice de 2.7 a 3.6 el 54.8%(17) fueron aquellos con SLP de menos de 12 meses, comparado con 45.2%(14) con SLP de más de 12 meses.

Aquellos sujetos con índice de más de 3.6 el 59% (34) pertenecieron al grupo de SLP de menos de 12 meses en contraste con 40.4%(23) con SLP mayor de 12 meses, valor de $p=0.005$, lo que denota significancia estadística y por lo que se concluye que existe diferencia entre los grupos con mayor sobrevida libre de progresión en el grupo con índice menor de 2.7. (Tabla 1).

SLP	Índice			
	Menos de 2.7	De 2.7 a 3.6	Mayor de 3.6	Total
Menos de 12 meses	57 36.5%	17 54.8%	34 59.6%	108 44.3%
Más de 12 meses	99 63.5%	14 45.2%	23 40.4%	136 55.7%
Total	156 100.0%	31 100.0%	57 100.0%	244 100.0%

Tabla 1: Comparación de SLP y relación neutrófilos- linfocitos

La representación grafica se observa al rango de menos de 2.7 en la relación neutrófilos- linfocitos con mayor sobrevida libre de progresión.

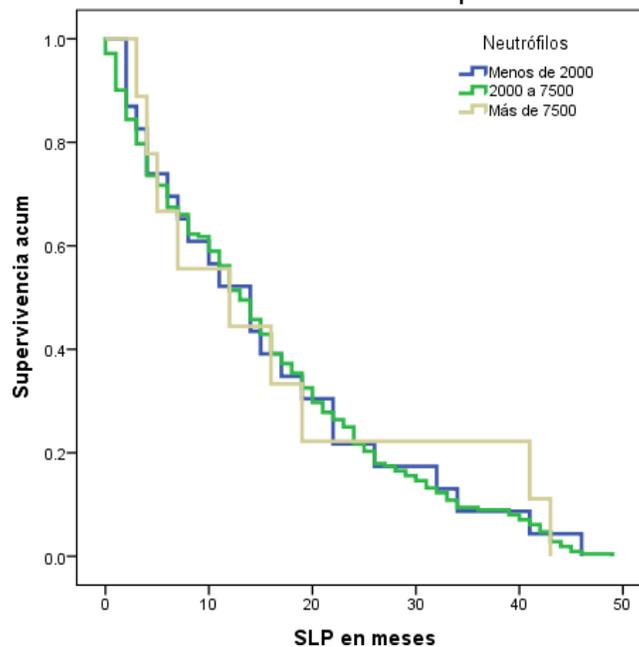


De los participantes con neutrófilos menores de 2,000, el 47.8% (11) pertenecían al grupo con SLP de menos de 12 meses y 52.2%(12) con SLP mayor de 12 meses
 Aquellos con recuento de neutrófilos de 2,000 a 7,500 43.9%(93) presentaron SLP menor a 12 meses en contraste del 56.1%(119) con SLP de más de 12 meses.
 Los de cifras mayores de 7,500 44.4% (4) presentaron SLP de menos de 12 meses y 55.6%(5) SLP de más de 12 meses; sin diferencias estadísticamente significativas, valor de $p=0.936$ (Tabla 2).

SLP	Neutrófilos			Total
	Menos de 2,000	2,000 a 7,500	Más de 7,500	
Menos de 12 meses	11 47.8%	93 43.9%	4 44.4%	108 44.3%
Más de 12 meses	12 52.2%	119 56.1%	5 55.6%	136 55.7%
Total	23 100.0%	212 100.0%	9 100.0%	244 100.0%

Tabla 2: Comparación de SLP y Neutrófilos.

La siguiente representación gráfica muestra los pacientes con categorías de cifras de neutrófilos, los de rango de 2,000 a 7,500 con mayor sobrevida.

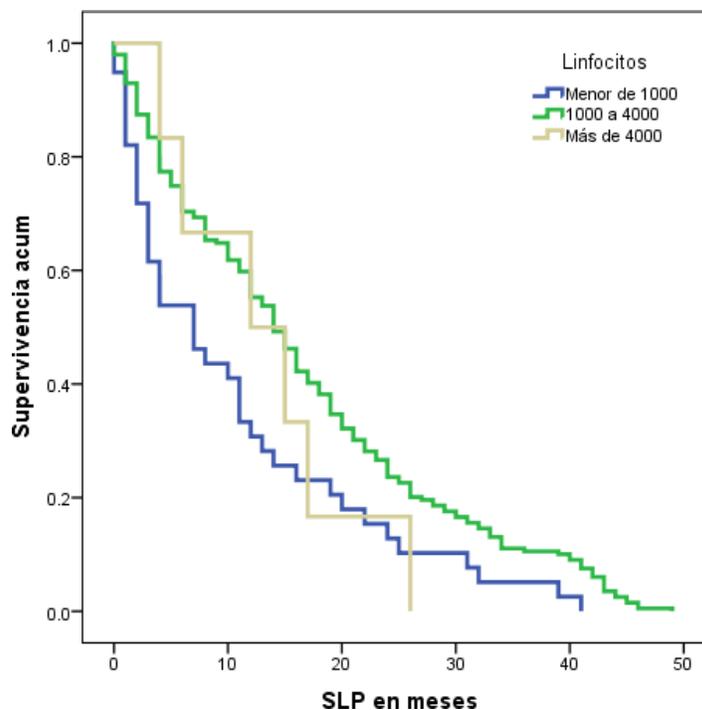


Con respecto a los pacientes con linfocitos menores a 1,000 el 66.7%(26) pertenecen al grupo con SLP menor a 12 meses y el 33.3% (13) SLP de más de 12 meses. De los reportados con linfocitos de 1,000 a 4,000 el 40.2%(80) presentaron SLP de menos de 12 meses, comparado con 59.8%(119) con SLP de más de 12 meses. Aquellos con linfocitos de más de 4,000 el 33.3%(2) corresponden al grupo de SLP de menos de 12 meses en contraste con 66.7%(4) con SLP mayor de 12 meses. Valor de $p=0.008$, demostrando mejor pronóstico en las personas con linfocitos de 1000 a 4000 (Tabla 3).

SLP	Linfocitos			
	Menor de 1,000	1,001 a 4,000	Más de 4,000	Total
Menos de 12 meses	26 66.7%	80 40.2%	2 33.3%	108 44.3%
Más de 12 meses	13 33.3%	119 59.8%	4 66.7%	136 55.7%
Total	39 100.0%	199 100.0%	6 100.0%	244 100.0%

Tabla 3: Comparación de SLP y Linfocitos.

La representación gráfica indica que los individuos con cifras de Linfocitos de 1,000 a 4,000 presentaron mayor permanencia de sobrevida libre de progresión.



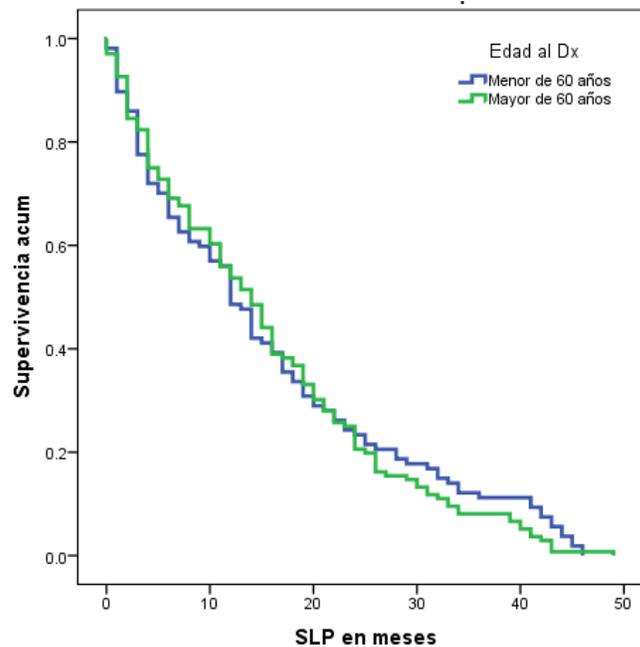
De los pacientes incluidos en el estudio con menos de 60 años de edad al diagnóstico el 43.9% (47) pertenecían al grupo con SLP de menos de 12 meses y el 56.1% (60) con SLP de más de 12 meses

En el grupo con más de 60 años de edad al diagnóstico el 44.1%(60) presentaron SLP de menos de 12 meses, comparado con 56%(77) con SLP de más de 12 meses, valor de $p=0.001$, con sobrevida mayor en mayores de 60 años (Tabla 4).

SLP	Edad al Diagnóstico		
	Menor de 60 años	Mayor de 60 años	Total
Menos de 12 meses	47 43.9%	60 44.1%	107 44.0%
Más de 12 meses	60 56.1%	77 56%	136 56.0%
Total	107 100.0%	137 100.0%	244 100.0%

Tabla 4: Comparación de SLP y edad al diagnóstico.

Se evidencian con mayor sobrevida libre de progresión a las personas mayores de 60 años

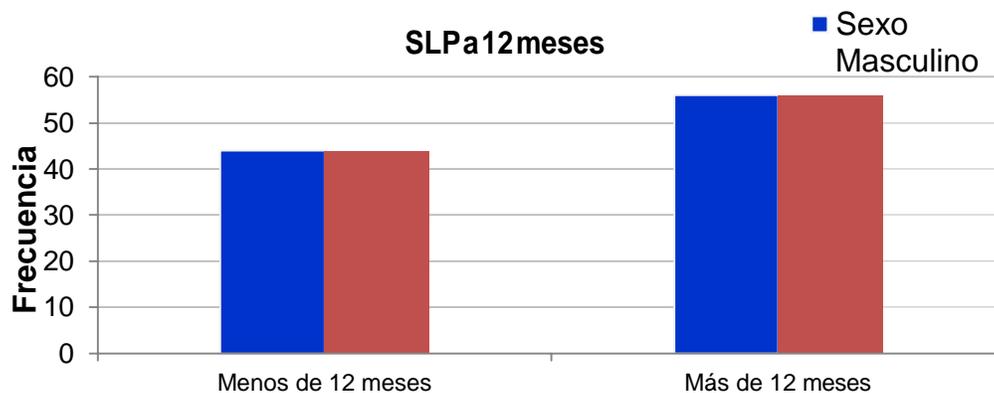


Del grupo masculino, el 44% (73) pertenecían al grupo con SLP de menos de 12 meses y el 56% (93) con SLP de más de 12 meses

Con respecto a las mujeres el 44.2%(34) presentó SLP de menos de 12 meses, comparado con 56%(77) con SLP de más de 12 meses, sin diferencias estadísticamente significativas (Tabla 5).

SLP	Sexo		
	Masculino	Femenino	Total
Menos de 12 meses	73 44.0%	34 44.2%	107 44.0%
Más de 12 meses	93 56.0%	44 56%	137 56.0%
Total	166 100.0%	78 100.0%	244 100.0%

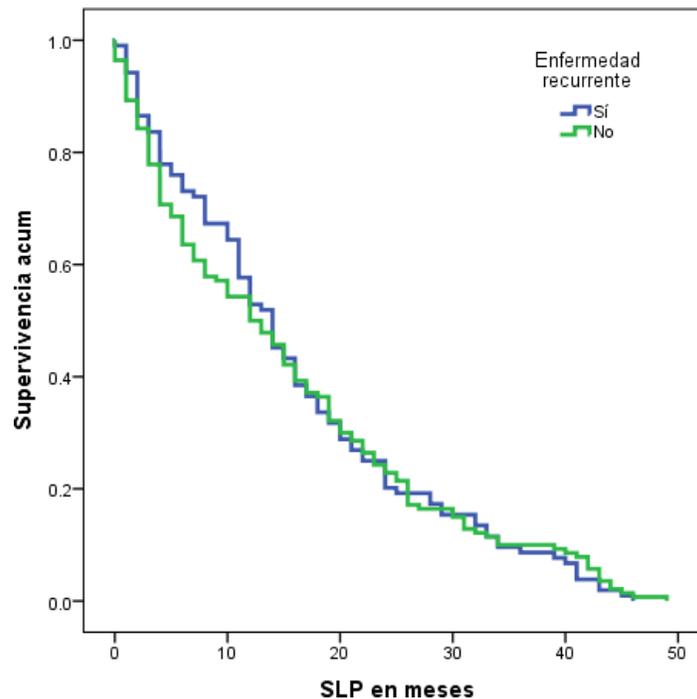
Tabla 5: Comparación de SLP y sexo.



El 42.3%(44) de los pacientes que presentaron recurrencia de la enfermedad pertenecían al grupo de SLP de menos de 12 meses en contraste con 57.7% (60) con SLP de más de 12 meses. Con respecto a los que se presentaron con enfermedad metastásica al diagnóstico el 45.7 % (64) pertenecían al grupo de SLP de menos de 12 meses y el 54.3% (76) con SLP de más de 12 meses, valor de $p= 0.281$, sin diferencia estadísticamente significativa entre recurrencia y enfermedad metastásica al diagnóstico. (Tabla 6).

SLP	Enfermedad recurrente		
	Sí	No	Total
Menos de 12 meses	44 42.3%	64 45.7%	108 44.3%
Más de 12 meses	60 57.7%	76 54.3%	136 55.7%
Total	104 100.0%	140 100.0%	244 100.0%

Tabla 6: Comparación de SLP y Enfermedad recurrente.



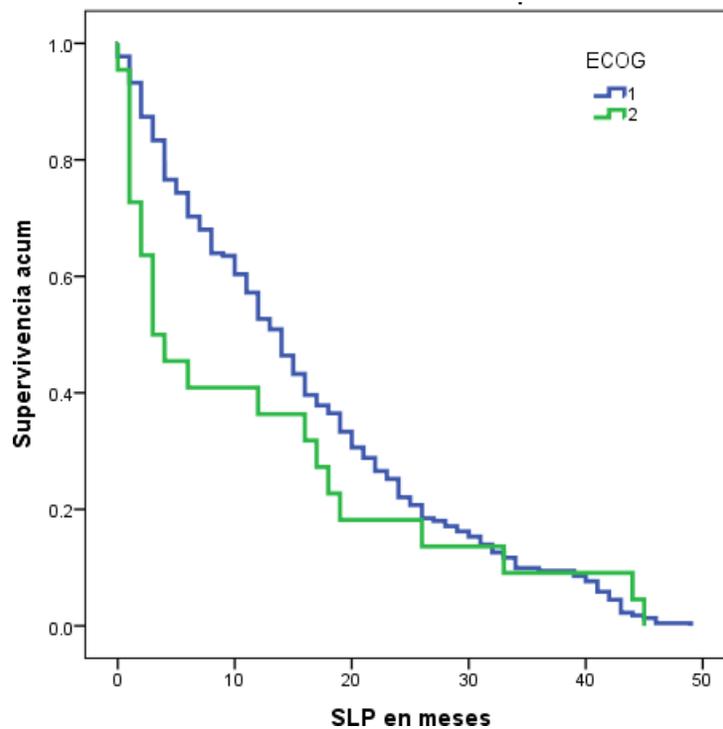
De los pacientes incorporados en el estudio, en aquellos con ECOG de 1 el 42.8%(95) pertenecían al grupo con SLP de menos de 12 meses y el 57.2% (127) con SLP de más de 12 meses

Con respecto al ECOG de 2 el 44.3%(108) presentaron SLP de menos de 12 meses, comparado con 55.7%(136) con SLP de más de 12 meses, con mejor sobrevida en los sujetos con ECOG DE 1, valor de $p= 0.0142$ (Tabla 7).

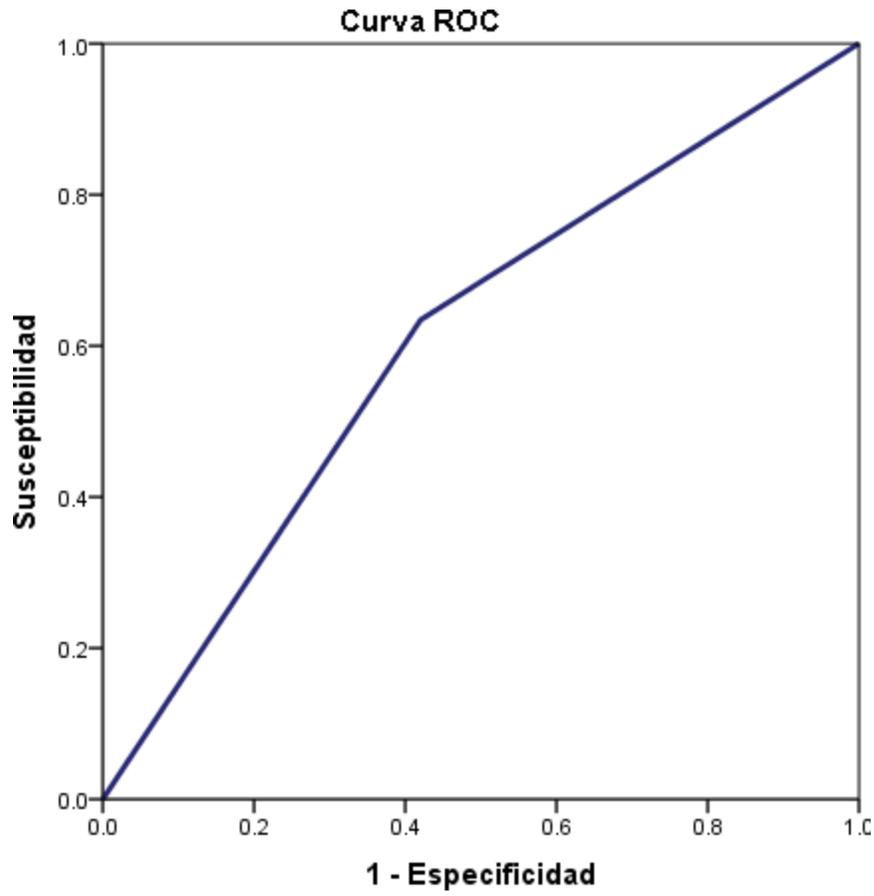
SLP	ECOG		
	1	2	Total
Menos de 12 meses	95 42.8%	13 59.1%	108 44.3%
Más de 12 meses	127 57.2%	9 40.9%	136 55.7%
Total	222 100.0%	22 100.0%	244 100.0%

Tabla 7: Comparación de SLP y ECOG.

La siguiente gráfica de Kaplan-Meier muestra que los elementos con ECOG 1 presentaron mayor sobrevida.



Se realizó una curva ROC para la relación neutrófilos- linfocitos abarcando un área de 0.607 lo que indica que la prueba es muy poco sensible



Discusión

El cáncer renal representa un problema de salud a nivel mundial, el tratamiento en etapas avanzadas o recurrentes se encuentra bien establecido, sin embargo no se cuenta con marcadores claros predictivos o pronósticos hasta el momento.

La relación neutrófilos-linfocitos alta se ha asociado a un pobre pronóstico en varias neoplasias, en este estudio se encontró mayor sobrevida libre de progresión en el grupo con índice por debajo de 2.7 e inversamente menor SLP en los pacientes con una relación por arriba de 3.6. Al comparar nuestros resultados con lo reportado en la literatura encontramos resultados similares, los puntos de corte utilizados demuestran que si el índice se encuentra por arriba de 3 los sujetos presentan menor sobrevida libre de progresión

Con respecto a los linfocitos se determinó que los individuos con cifras entre 1001 y 4000 presentan mejor sobrevida, y aquellos que se encuentran por arriba de 4001 tendrán peor sobrevida.

Los elementos mayores de 60 años presentan mejor sobrevida respecto a los menores de 60 años.

El grupo con ECOG de 1 mostro mejor sobrevida libre de progresión comparado con aquellos de ECOG de 2.

En cuanto a la cantidad de neutrófilos, género y los participantes que tenían recurrencia al comparar con los aquéllos con enfermedad metastásica al diagnostico, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Conclusiones

El cáncer renal es el cáncer urológico más letal ameritando tratamiento de alto costo, sin embargo no se cuenta con un marcador de respuesta, o un marcador pronóstico, estandarizado.

En este estudio se documentó que la relación neutrófilos linfocitos es un marcador pronóstico útil ya que cuando e se documentan índices por arriba de 3.6 presentan menor sobrevida libre de enfermedad, y aquellos con índices menores a 2.7 tienen sobrevidas mayores.

Portanto la relación neutrófilos linfocitos también puede ser útil como marcador predictivo, ya que los índices por arriba de 3.6 presentan menor sobrevida libre de progresión a pesar del tratamiento, siendo una herramienta para seleccionar pacientes no candidatos a este y con ello reducir costos en el tratamiento.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Año	2017			2018	
Mes	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo
Elaboración de antecedentes y marco teórico	X				
Solicitud de evaluación por comité local de investigación y ética		Atención a sugerencias hechas por CLIES			
Recolección de datos en expedientes de pacientes seleccionados			Atención a sugerencias hechas por CLIES		
Determinación de resultados				X	
Análisis de Resultados				X	
Impresión del trabajo de Investigación					X

ANEXOS

ANEXO 1

TNM DE CÁNCER DE RIÑÓN

Tx Tumor no valorable.

T0 No hay evidencia de tumor primario.

T1 Tumor de 7 cms o menos en su mayor dimensión, limitado al riñón.

T1a tumor de 4 cms o menos en su mayor dimensión limitado al riñón.

T1b Tumor de más de 4 cms pero menor de 7 cms en su mayor dimensión, limitado al riñón.

T2 Tumor de más de 7 cms en su máxima dimensión, limitado al riñón.

T2a Tumor de más de 7 cms pero menor o igual a 10 cms en su diámetro mayor limitado a riñón.

T2b Tumor de mas de 10 cms limitado al riñón.

T3 Tumor que se extiende a las venas o a tejido perirenal sin afectar la glándula suprarrenal ipsilateral y no sobrepasa la fascia de Gerota.

T3a El tumor se extiende hasta la vena renal o ramas segmentarias, o invade grasa perirenal pero no sobrepasa la fascia de Gerota.

T3b El tumor se extiende a la vena cava por debajo del diafragma.

T3c El tumor se extiende a la vena cava por arriba del diafragma o invade la pared de la vena cava.

T4 El tumor invade más allá de la fascia de Gerota (incluye extensión directa a suprarrenal ipsilateral).

NX Ganglios regionales no valorables.

N0 Ganglios regionales sin metástasis.

N1 Metástasis en ganglios regionales.

M0 Sin metástasis a distancia.

M1 Metástasis a distancia.

Estadio Clínico	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1-T2 T3	N1 N0 o N1	M0 M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

ANEXO 2

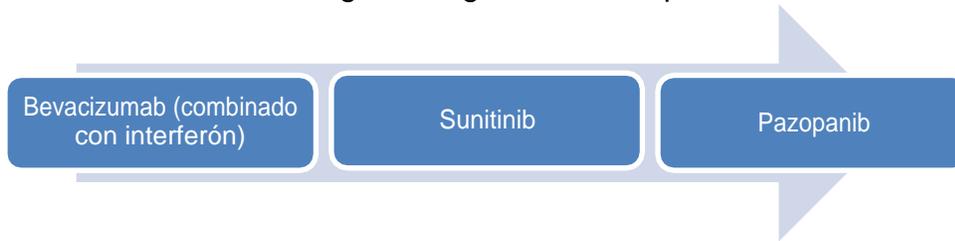
RIESGO MSKCC

FACTOR	
Tiempo del diagnostico al tratamiento con interferon	Menor 12 meses
Hemoglobina	Menor al límite normal de laboratorio
DHL	Mayor de 1.5 del límite normal de laboratorio
Calcio corregido	Mayor de 10
KARNOFSKY	Menor de 80

NUM DE FACTORES DE RIESGO	CATEGORIA	SOBREVIDA GLOBAL EN MESES
0	Favorable	30
1-2	Intermedio	14
3-5	Desfavorable	5

ANEXO 3

Pacientes con buen riesgo o riesgo intermedio primera línea:



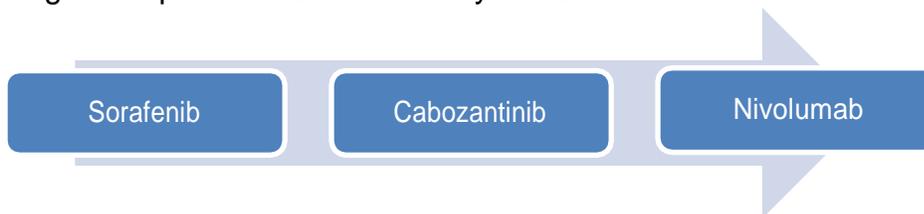
En segunda línea:



En tercera línea posterior TKI:



Segunda opción: Posterior a TKI y M TOR



Para paciente con pobre pronóstico se recomienda:



En segunda línea:



En tercera línea posterior a TKI y nivolumab o cabozantinib:



ANEXO 4

Eastern Cooperative Oncology Group

GRADO	ECOG
0	Asintomático, completamente activo, capaz de realizar las mismas actividades previo a enfermedad sin restricción alguna
1	Restricción en actividad física vigorosa, pero capaz de realizar actividades cotidianas y trabajos ligeros.
2	Incapaz de trabajar, satisface sus necesidades personales. Con síntomas que lo obligan a permanecer en cama pero no más de 50% de las horas del día
3	Incapaz de trabajar, necesita ayuda para satisfacer algunas necesidades personales, permanece en cama más del 50% de las horas del día
4	Incapaz de satisfacer cualquier cuidado personal, permanece en silla o cama el 100% de las horas del día
5	Muerto

BIBLIOGRAFIA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:7-30
2. Escudier B, Porta C., Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v58–v68, 2016
3. National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology version 1.2018. Kidney cancer
4. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence world wide in 2012
5. Martínez S, Escudero D, Arias R, Barrios B. Epidemiología del cáncer en pacientes adultos del Hospital de Oncología del Centro Médico Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. *Cir* 2013; 81: 508-516.
6. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010; 7:245–257.
7. Klinghoffer Z, Yang B, Kapoor A, Pinthus JH. Obesity and renal cell carcinoma: epidemiology, underlying mechanisms and management considerations. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009;9:975–987.
8. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA et al. The 2016 WHO classification of tumors of the urinary system and male genital organs part A: renal, penile, and testicular tumors. *Eur Urol* 2016; 70:93–105.
9. Gerlinger M, Horswell S, Larkin J et al. Genomic architecture and evolution of clear cell renal cell carcinomas defined by multiregional sequencing. *Nat Genet* 2014; 46:225–233.
10. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* (2008); 454: 436–444
11. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* (2011) 11: 519–531.

12. Santoni M, De Giorgi U, Lacovelli R et al, Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio maybe associated with the outcome in patients treated with everolimus for metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* (2013) 109,1755-1759.
13. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2005; 353:2477-90
14. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-Alpha as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20:289–96.
15. Eggener SE, Yossepowitch O, Pettus JA, Snyder ME, Motzer RJ. Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: predicting survival from time of recurrence. *J Clin Oncol* 2006; 24(19): 3101-3106.
16. Quesada JR, Rios A, Swanson D, Trown P, Gutterman JU. Antitumor activity of recombinant derived interferon alpha in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1985; 3(11): 1522-1528.
17. Motzer R, Hutson T, Tomczak P et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115–24.
18. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28(6):1061-1068.
19. Maroto P, Rini B, Molecular biomarkers in advanced renal cell carcinoma, *Clin Cancer research* 2014; 20:2060-2071
20. Hai L, Li H, Hai R, Fei M, Quing M, Zhen Q, Jim B, Jun Z, PinX1 as a potential prognostic indicator of clear cell renal cell carcinoma and inhibits its invasion and metastasis by suppressing MMP 2 via NF kB dependent transcription. *Annals of Oncology* 2012, 23: 1549–1555
21. Nobuyuki T, Ryuichi M, Yota Y, M.D. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with first line and subsequent second line targeted therapy: A proposal of the modified IMD Crisk model. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 35 (2017); 28, 39: 19–39

22. Sunil S, Robert G, Elizabeth R. Lymphopenia is an Independent Predictor of Inferior Outcome in Clear Cell Renal Carcinoma. *The Journal of Urology* February 2013. Vol. 189: 454-461
23. Ugo De G, Karim R, Michele A, et al. Lymphopenia and clinical outcome of elderly patients treated with sunitinib for metastatic renal cell cancer. *Journal of Geriatric Oncology* 2014: 156 – 163
24. Gaelle N, Audrey B, Audrey T, Savithri R, Faris N, Alicja P, Olivier H, Nathaniel S, Lisa G, Jerome A, Francois G, Benoit B, Michael V, Clinical and Kinomic analysis identifies peripheral blood mononuclear cell as a potential pharmacodynamic biomarker in metastatic renal cell carcinoma patients treated with sunitinib, *Oncotarget*. vol 7, num 41
25. Dalpiaz O, Luef T, Seles M, Stotz M. Critical evaluation of the potential prognostic value of the pre treatment derived neutrophil–lymphocyte ratio under consideration of C-reactive protein levels in clear cell renal cell carcinoma. *British Journal of Cancer* 2016, 1–6
26. Yoshio O, Jun N, Makoto O, Tadashi H, Masaaki T, Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as an Independent Predictor of Recurrence in Patients With Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma, *The journal of urology*, September 2010; Vol. 184: 873-878
27. Kultigin T, Ibrahim G, Fatma H, Halil Z, The Relationship Between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Inflammation in End Stage Renal Disease Patients, *Renal Failure* 2012; 34(2): 155-159
28. Pichler M, Hutterer GC, Stoeckigt C, et al. Validation of the pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a large European cohort of renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer*. 2013; 108(4):901–907