



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

TESIS DE POSGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA**

TÍTULO:  
**EL PAPEL DEL ÍNDICE NUTRICIONAL EN EL PRONÓSTICO DE LAS  
PACIENTES CON CÁNCER DE ENDOMETRIO**

PRESENTA:  
**CINTIA MARÍA SEPÚLVEDA RIVERA**

DIRECTOR DE ENSEÑANZA:  
**DR. EDUARDO EMIR CERVERA CEBALLOS**

DIRECTOR DE TESIS:  
**DR. SALIM ABRAHAM BARQUET MUÑOZ**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## **TESIS**

# **EL PAPEL DEL ÍNDICE NUTRICIONAL EN EL PRONÓSTICO DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE ENDOMETRIO**

---

Dr. Eduardo Emir Cervera Ceballos

Director de Docencia

Instituto Nacional de Cancerología

---

Dr. Salim Abraham Barquet Muñoz

Director de Tesis

Médico Adscrito al servicio de Ginecología Oncológica

Instituto Nacional de Cancerología

---

Cintia María Sepúlveda Rivera

Residente de Tercer Año de Ginecología Oncológica

Instituto Nacional de Cancerología

## **Dedicatoria**

A mi familia y maestros.

## **Agradecimientos**

Al personal del Instituto Nacional de Cancerología.

## CONTENIDO

<b>Apartado</b>	<b>Páginas</b>
<b>Marco Teórico</b>	4-9
- Índice de Onodera	4-5
- Índice pronóstico inmuno-inflamatorio	6
- Relación neutrófilo linfocito	6-7
- Relación plaqueta linfocito	7
- Relación linfocito monocito	8
- Integración de modelos y nomogramas	8-9
<b>Justificación</b>	10
<b>Planteamiento del problema</b>	11
<b>Objetivos</b>	12
- Principal	12
- Secundario	12
<b>Material y Métodos</b>	12-15
- Diseño del estudio	12
- Población y muestra	12
- Criterios de inclusión	13
- Criterios de exclusión	13
- Métodos	13
- Variables	14
- Análisis estadístico	15
<b>Resultados</b>	16-22
<b>Discusión</b>	23-25
<b>Conclusiones</b>	26
<b>Referencias</b>	27-30

## **Marco Teórico**

El cáncer de endometrio (CE) es el cáncer ginecológico más común en los países desarrollados <sup>1</sup>, y en México, su incidencia ha aumentado en la última década <sup>2</sup>. El 75% de los carcinomas son detectados en etapas tempranas <sup>3</sup> y la cirugía es considerada la principal opción de tratamiento curativo <sup>4</sup>. Esta intervención oportuna permite que la mayoría de los pacientes logren largos periodos de supervivencia lo que hace que los problemas relacionados con la morbilidad del tratamiento sean muy relevantes.

La cirugía incluye disección pélvica y paraaórtica para pacientes con riesgo intermedio o alto de recurrencia, seguido por radioterapia y/o quimioterapia adyuvantes <sup>4</sup>. Estos tratamientos, además, se asocian con enfermedades agudas y morbilidad tardía, particularmente en pacientes obesas y en aquellas con comorbilidades crónicas <sup>2</sup>.

Aunque se ha intentado clasificar a las pacientes de acuerdo con distintos factores como la edad, subtipo histopatológico de alto riesgo, estadio, grado, invasión del estroma cervical, permeación linfovascular, invasión miometrial y afección ganglionar, el pronóstico de la enfermedad no puede ser predicho con precisión <sup>4</sup>. Por lo tanto, es muy importante identificar nuevos biomarcadores predictivos de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

La respuesta del sistema inmune al cáncer tiene un papel clave en las etapas de iniciación, invasión, progresión y metástasis de la carcinogénesis <sup>5</sup>. Por esta razón, los parámetros inflamatorios son de suma importancia en el pronóstico de la enfermedad. Se han determinado marcadores como proteína C reactiva (PCR), neutrófilos, linfocitos, plaquetas e índices como neutrófilos/linfocitos y plaquetas/linfocitos derivadas de estas unidades de sangre periférica, los cuáles son indicadores prácticos, económicos y medibles de esta respuesta <sup>6</sup>. Existen distintos índices nutricionales mencionados en la literatura, a continuación describiremos los más relevantes para este estudio.

### **Índice de Onodera**

El índice pronóstico nutricional (IPN) o índice de Onodera, es una medida compuesta del estado inmuno-nutricional y se basa en un modelo predictivo lineal que incorpora la albúmina sérica preoperatoria y recuentos totales de linfocitos <sup>7,8</sup>. Se ha demostrado que un IPN bajo es

un factor pronóstico negativo en cáncer de ovario, cervicouterino, pulmón, colon y páncreas<sup>9</sup>. Un valor de corte del IPN de 45 se reportó como umbral con mayor frecuencia en las neoplasias malignas ginecológicas según publicaciones anteriores<sup>10</sup>.

El puntaje de la hemoglobina, albúmina, linfocitos y plaquetas (HALP), representan un índice de nutrición e inflamación sistémica y es un prometedor biomarcador pronóstico en enfermedades oncológicas<sup>11</sup>. HALP también puede reflejar estados de anemia, como probable consecuencia de enfermedad avanzada, deficiencia nutricional y pérdida crónica de hemocomponentes<sup>12</sup>. Un valor de corte de 24 puntos, ha sido utilizado en publicaciones anteriores<sup>13</sup>.

Recientemente se publicaron los resultados de un estudio de cohorte de 439 pacientes con cáncer de endometrio<sup>7</sup>, cuyo objetivo fue investigar si el valor del índice pronóstico nutricional y el puntaje de hemoglobina, albúmina, linfocitos y plaquetas previo al tratamiento, tendría un impacto en la sobrevida global y periodo libre de enfermedad de este grupo de pacientes, el IPN se calculó como  $10 \times \text{albúmina sérica (g/dl)} + 0,005 \times \text{el recuento de linfocitos totales (por mm}^3\text{)}$ . HALP se calculó como  $\text{nivel de hemoglobina (g/L)} \times \text{albúmina (g/L)} \times \text{recuento de linfocitos (/L)} / \text{recuento de plaquetas (/L)}$ .

En los resultados se reportó una mediana de edad de 67 años e IMC de 31 kg/m<sup>2</sup>. La mayoría tenía cáncer de endometrio de bajo grado (63,3%), etapas tempranas (84,4 % estadio I/II) e histología endometriode (72,7%). El tratamiento primario fue quirúrgico en el 98,2% de los casos. Los hazard ratios (HR) de mortalidad global ajustados para el IPN y HALP como variables continuas fueron 0,97 (IC del 95 %: 0,94–1,00, p = 0,136) y 0,99 (IC 95% 0,98-1,01, p = 0,368), respectivamente.

Pacientes con IPN pretratamiento  $\geq 45$  tuvieron una disminución del 45% tanto en sobrevida global (HR ajustado = 0,55, IC del 95 %: 0,33–0,92, p = 0,022) como en la disminución del riesgo de mortalidad específico por cáncer (HR ajustado = 0,55, IC del 95 %: 0,30–0,99, p = 0,048) en comparación con aquellas con IPN  $< 45$ . No hubo evidencia de un efecto del IPN en la supervivencia libre de recurrencias. Las puntuaciones HALP se asociaron con factores clínico-patológicos adversos (etapa clínica, afección miometrial y permeación linfovascular) pero no tuvieron impacto en la supervivencia global, o libre de recurrencia en el análisis multivariado.

## **Índice pronóstico inmuno-inflamatorio**

El índice pronóstico inmuno-inflamatorio (IPII) está basado en el recuento de neutrófilos, plaquetas y linfocitos, recientemente se ha sugerido su papel pronóstico en hepatocarcinoma, cáncer de esófago y pulmón <sup>14</sup>. Sin embargo, el valor pronóstico del IPII en pacientes con cáncer sigue siendo controversial.

En un meta-análisis publicado en el 2018 por Ruonan Yang y colaboradores <sup>15</sup> cuyo objetivo fue evaluar el valor pronóstico del IPII en pacientes con cáncer, se incluyeron un total de 22 artículos con 7,657 pacientes. En cuanto a los resultados, se observó que el IPII se correlacionó con una disminución en la supervivencia global (SG) (HR = 1,69, IC del 95 % = 1,42-2,01, p <0,001), periodo libre de recurrencia recurrencia (HR=1.87, p<0.001), periodo libre de progresión (HR=1.61, p=0,012), baja supervivencia cáncer específica (HR=1,44, p=0,027), baja supervivencia libre de recaída (HR=1,66, p=0,025) y pobre supervivencia libre de enfermedad (HR=2,70, p<0,001) en pacientes con cáncer gastrointestinal, sobre todo, hepatocelular, gástrico, y esofágico. Concluyendo que, un IPII alto puede ser un potencial marcador pronóstico en este grupo de pacientes.

En cáncer de endometrio el papel pronóstico del IPII fue evaluado en una cohorte retrospectiva publicada por Sho Matsubara y colaboradores en el 2021, se estudiaron en total 442 pacientes, el punto de corte para predecir el periodo libre de enfermedad y la sobrevida global fue definido por curvas ROC y se calculó en 931 y 910, respectivamente. En el análisis univariado se demostró que un IPII elevado, se asoció con una disminución estadísticamente significativa en sobrevida global (HR: 1.96; 95% CI: 1.16 a 3.30; p = 0.011) como en periodo libre de enfermedad (HR: 9.08; 95% CI: 4.83 a 17.03; p <0.001) <sup>16</sup>.

## **Relación neutrófilo linfocito**

Desde que Virchow notó por primera vez leucocitos en tejidos neoplásicos y discutió la relación entre inflamación y cáncer en 1881, la proporción de neutrófilos y linfocitos en sangre periférica (RNL), la proporción de plaquetas y linfocitos (RPL), y la relación monocitos-linfocitos (RML) han sido ampliamente utilizados para predecir el pronóstico de los pacientes con cánceres, incluidos el cáncer gástrico, colorrectal, de pulmón, de esófago y de mama <sup>17</sup>.

Jiali Leng y colaboradores publicaron en mayo del 2022 una revisión sistemática a partir de 14 estudios y un total de 5,274 pacientes, cuyo objetivo fue evaluar el impacto pronóstico de la relación neutrófilo/linfocito en pacientes con cáncer de endometrio, el punto de corte fue  $<2.20$  o  $\geq 2.20$ . La asociación entre la RNL y sobrevida global, se evaluó en 11 estudios (4.235 pacientes), los resultados demostraron que, la RNL se asoció con peor sobrevida global (HR, 2.51; IC 95% 1,70–3,71;  $p < 0,001$ ). El análisis de subgrupos encontró que esta correlación no se vio afectada por la raza o valor de corte o tratamiento.

La asociación entre NLR y SLP (supervivencia libre de progresión) se evaluó en 2 estudios con 352 pacientes. Los resultados mostraron que la NLR se asoció con la SLP solo en el análisis univariado (HR, 1,71; IC 95 %, 1,04–2,81;  $P = 0,035$ ) y no en el multivariado (HR, 1,79; IC del 95 %, 0,65–4,89;  $p = 0,257$ ). En el análisis de subgrupos adicionales se encontró que esta correlación no se vio afectada por la raza, valor de corte o tratamiento <sup>18</sup>.

### **Relación plaqueta linfocito**

La trombocitosis previa al tratamiento está relacionada a la disminución de la tasa de supervivencia en cáncer de pulmón, riñón, ovario, vulva y cérvix. Algunos estudios también han informado que la proporción de plaquetas a linfocitos (RPL) se han asociado con el mal pronóstico de una serie de tumores malignos <sup>19</sup>.

Liwei Ni y colaboradores publicaron en el 2020 un meta-análisis de 9 artículos con 3390 pacientes, cuyo objetivo fue determinar el efecto predictivo de la RPL previo al tratamiento en la SG y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de mujeres con cáncer de endometrio. La mediana del valor del punto de corte fue de 190,78 (168–250).

Cuatro estudios revelaron que un mayor nivel de RPL predijo una SG más corta en pacientes con cáncer de endometrio, mientras que la RPL no se consideró como un marcador pronóstico para SG en tres estudios. Los resultados agrupados mostraron que las pacientes con una RPL más alta tuvieron peor SG (HR=1,99, IC 95 % 1,51–2,61). Dos estudios mostraron que una RPL más alta que el valor de corte indicó una SLPE más pobre, mientras que dos publicaciones no detectaron asociación significativa <sup>20</sup>.

### **Relación linfocito monocito.**

La relación de linfocitos monocitos y su inversa (RML) se han informado como factores pronósticos en varias neoplasias malignas, incluido el cáncer colorrectal, mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin, y sarcoma. En un estudio sobre neoplasias gastrointestinales publicado por Feng y colaboradores en 274 pacientes, los resultados de RML se relacionaron con SLE.

En una cohorte retrospectiva publicada por Filiz Bilir y colaboradores en el 2021, cuyo objetivo fue investigar la relación entre los parámetros hematológicos preoperatorios y los hallazgos patológicos, se analizaron 191 cánceres de endometrio no metastásicos, encontrando que la relación linfocitos monocitos (RLM) fue mayor, con un resultado estadísticamente significativo para las etapas FIGO I y II (4,48 frente a 3,88,  $P = 0,004$ ) y la proporción fue menor conforme aumentaba la profundidad de la invasión miometrial. Este estudio reveló que los niveles bajos de RML se correlacionaron con la invasión miometrial, lo que podría explicar por qué los parámetros hematológicos tienen un impacto en los resultados oncológicos <sup>21</sup>.

### **Integración de modelos y nomogramas.**

Otros autores han estudiado estas últimas tres relaciones, combinándolas y agregando algunos otros factores clinicopatológicos para establecer modelos de nomogramas, con el fin de proporcionar una escala de evaluación estadística para pacientes con cáncer de endometrio. Estos nomogramas se suelen utilizar para proporcionar una evaluación individualizada de un cierto evento integrando diversos determinantes y variables pronósticas, y se ha propuesto como un mejor método o incluso un nuevo estándar en comparación con el sistema de estadificación tradicional <sup>22</sup>.

Rong Cong y colaboradores publicaron en el 2020 un estudio cuyo objetivo fue evaluar el valor pronóstico de los índices calculados a partir de los parámetros de sangre periférica mencionados previamente: RNL, RPL y RML y la combinación de estos en pacientes con cáncer de endometrio, con la finalidad de proporcionar un modelo de nomograma de puntuación confiable que permita tomar decisiones clínicas a partir de valores estandarizados.

Este estudio se realizó a partir de la recolección de datos clinicopatológicos de pacientes con cáncer de endometrio del 2013 al 2017. Las pacientes eran elegibles si habían sido diagnosticadas con cáncer de endometrio y llevadas a histerectomía (con o sin salpingo-ooforectomía y linfadenectomía). Los datos de laboratorio incluyeron la biometría hemática (leucocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, recuento de linfocitos, monocitos y plaquetas, expresado en  $\times 10^9/L$ ).

En total se incluyeron 1473 pacientes con cáncer de endometrio. La mediana de edad de las pacientes fue 56 años, la mediana del período de observación fue de 40 meses. La mediana de RNL, RPL y RML fueron 2.01 (rango 0,52–60,44), 121,11 (rango 24,06–634,48) y 0,19 (rango 0,01-0,83), respectivamente. En cuanto al punto de corte RNL, 612 pacientes (55,1%) se encontraban en el grupo de nivel bajo, mientras que 499 (44,9%) estaban en el grupo de nivel alto. En cuanto a la RPL, 647 (58,2%) pacientes se encontraban en el grupo bajo, mientras que 464 (41,8%) estaban en el grupo alto. En cuanto a la RML, 687 (61,8%) pacientes tenían una RML baja, y 424 (38,2%) tenían una RML alta.

La RNL fue asociada de forma significativa con la edad de la paciente y el estadio clínico, y la RPL se asoció significativamente con la edad, etapa clínica, grado tumoral y subtipo histológico. Los tres valores se asociaron significativamente con una SG más pobre tanto en el análisis univariado y el análisis multivariado ( $P < 0,05$ ). Los indicadores combinados, RNL alta + RPL alta + RML alta, RNL alta + RPL alta + RML baja, RNL baja + RPL baja + RML baja y RNL baja + RPL baja + RML alta, mostró buen pronóstico tanto en el análisis univariado como en el multivariado <sup>23</sup>.

## **Justificación**

El cáncer de endometrio es la sexta neoplasia maligna más común en las mujeres en todo el mundo, con un estimado de 417,000 casos reportados globalmente en el 2020. En la última década, las tasas de mortalidad por cáncer de endometrio han aumentado en un 25% en países de altos ingresos. Mientras que la mayoría de las mujeres con cáncer de endometrio son diagnosticadas en etapas tempranas cuando el tratamiento curativo es posible, un porcentaje significativo se presenta con enfermedad avanzada o metastásica que presagia un mal pronóstico.

La evaluación precisa del riesgo de cáncer de endometrio es fundamental para garantizar que las mujeres reciban la atención adecuada basada en la evidencia. En la actualidad, la evaluación del riesgo clínico-patológico se basa en parámetros tumorales, incluida la estadificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), grado e histología del tumor, invasión del espacio linfocascular y profundidad de la invasión miometrial. La clasificación molecular del cáncer de endometrio es muy prometedora para mejorar la estratificación del riesgo más allá de estas características clínico-patológicas, todos estos factores pronósticos juegan un papel muy importante en el manejo de las pacientes.

## **Planteamiento del problema**

Existe evidencia emergente de que el pronóstico está influenciado por factores distintos a los tradicionales y que estos pueden ayudar a mejorar la evaluación del riesgo en cáncer de endometrio. La inflamación crónica es uno de los mecanismos biológicos que sustentan la carcinogénesis endometrial, la expansión del tejido adiposo así como la hipoxia que acompañan al exceso de grasa corporal promueven un entorno crónico de citocinas proinflamatorias, interferones, interleucinas y proteína C reactiva (PCR) . El estado inflamatorio resultante promueve la proliferación celular y reduce la apoptosis, contribuyendo a la transformación maligna, crecimiento y progresión tumoral.

Mientras que se ha demostrado que la inflamación aumenta el riesgo, pocos estudios han explorado la utilidad pronóstica potencial de la inflamación sistémica. Los índices pronósticos nutricionales e inflamatorios, son parámetros calculados a partir de valores bioquímicos y hematológicos de muestras de sangre periférica y representan un biomarcador pronóstico prometedor en distintos tumores malignos, sin embargo, hay evidencia limitada para permitir su traducción a la práctica clínica habitual.

## **Objetivos**

### **Principal**

- El objetivo de este estudio fue evaluar si los biomarcadores de inflamación sistémica previos al tratamiento están asociados con los resultados de supervivencia en pacientes con cáncer de endometrio.

### **Secundario**

- Describir las características demográficas, clínicas, y bioquímicas de las pacientes con cáncer de endometrio previo al tratamiento.

## **Material y Métodos**

### **Diseño del estudio**

Estudio retrospectivo y descriptivo, realizado en 887 mujeres con diagnóstico histopatológico de cáncer de endometrio. Se obtuvieron del expediente electrónico datos generales incluyendo edad, sexo, estado funcional, características histopatológicas, agentes de tratamiento utilizados y parámetros de laboratorio.

### **Población y muestra**

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de endometrio que acudieron al Instituto Nacional de Cancerología en el periodo de 1997-2019. El cálculo de la muestra fue por conveniencia.

## **Criterios de inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnóstico de cáncer de endometrio confirmado por histopatología
- Pacientes con exámenes de laboratorio documentados en el expediente electrónico previo a recibir tratamiento oncológico.
- Tratamiento quirúrgico realizado de forma inicial en el Instituto Nacional de Cancerología.

## **Criterios de exclusión**

- Pacientes sin exámenes de laboratorio documentados en el expediente electrónico previo a recibir tratamiento oncológico.
- Pacientes operadas fuera del Instituto Nacional de Cancerología.
- Pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante.

## **Métodos**

Se registraron los valores de leucocitos, hemoglobina, plaquetas, volumen plaquetario medio, neutrófilos, linfocitos, eosinófilos y monocitos absolutos, así como glucosa, pruebas de funcionamiento hepático y ca-125. Se calcularon los distintos índices de biomarcadores inflamatorios de la siguiente forma:

- **Índice de Onodera:**  $10 \times \text{Albúmina (g/L)} + (0,005 \times \text{L})$ .
- **Relación neutrófilo linfocito:** neutrófilos divididos entre el recuento de linfocitos.
- **Relación plaqueta linfocito:** plaquetas divididas entre el recuento de linfocitos.
- **Relación monocito linfocito:** monocitos divididos entre el recuento de linfocitos.
- **Relación linfocito monocito:** linfocitos divididos entre el recuento de monocitos.
- **Índice inmuno-inflamatorio sistémico:**  $\text{plaquetas} \times \text{neutrófilos} / \text{linfocitos}$ .

## Variables

Variable	Tipo	Parámetros
Edad	cuantitativa continua	35-85
Menarca	cuantitativa continua	8-20
Menopausia	cuantitativa continua	40-67
Síntoma inicial	cualitativa categórica	0= sangrado 1= Dolor 2= Tumor palpable 3= otro
IMC	cuantitativa continua	17-53
Cirugía abordaje	cualitativa categórica	0= laparotomía, abierta 1= laparoscopia
Tipo de histerectomía	cualitativa categórica	0= simple o total o tipo 1 o tipo a 1= radical o tipo 2-3 o tipo b o c
Histología	cualitativa categórica	0= endometrioide 1= seroso papilar 2= células claras 3= mixto 4= carcinosarcoma 5= otros
Grado histológico	cualitativa categórica	0=G1 o bien diferenciado 1=G2 o moderadamente diferenciado 2= G3 o poco diferenciado
Adyuvancia	cualitativa dicotómica	0= no 1= si
Recurrencia o progresión	cualitativa dicotómica	0= no 1= si
Sobrevida global	cuantitativa continua	0-25
Periodo libre de enfermedad	cuantitativa continua	0-25
Albúmina	cuantitativa continua	0-5
Linfocitos	cuantitativa continua	0-4

### **Análisis estadístico**

Se realizará un análisis de variables continuas con mediana y rango intercuartilar cuando la distribución no sea normal, y media con desviación estándar cuando sea normal. Para las variables cualitativas se analizará con valores absolutos y promedios. El análisis comparativo se realizará con prueba t de student o suma de rangos para las variables cuantitativas, y chi cuadrada o prueba exacta de Fisher para las cualitativas. Se establece como significancia estadística valores  $p < 0.05$ .

Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con la declaración de Helsinki de 1964. declaración. Este estudio cuenta con aprobación del comité de ética del Instituto Nacional de Cancerología, con número de registro 2022/076.

## Resultados

En total, se estudiaron 887 pacientes llevadas a cirugía estadificadora de forma inicial de 1997-2019. La mediana de edad de las pacientes fue de 55.27 años (RIQ 46-63.31). La etapa clínica I correspondió al 67.08% de las pacientes, la etapa II, III y IV al 10.48%, 18.38% y 4.06%, respectivamente. El subtipo histológico más frecuente fue el endometrioide en el 81.74% de los casos. La mediana de la relación neutrófilo/linfocito fue de 2.0 (RIQ 1.55-2.81), de la relación plaqueta/linfocito de 135 (RIQ 103.21-180), de la relación linfocito/monocito de 4.75 (RIQ 3.67-6.0), del índice de Onodera de 40.01 (RIQ 38.01-42.01) y del índice inmuno inflamatorio sistémico de 594.75 (RIQ 403.58-894.65), (Tabla 1).

<b>Tabla 1. Características generales de las pacientes n=887</b>	
Edad	55.27 (46-63.31)
Menopausia	648 (73.06)
IMC	30.47 (26.30-35.11)
Histología	
Endometrioide	725 (81.74)
Seroso papilar	41 (4.62)
Células claras	15 (1.69)
Mixto	73 (8.23)
Carcinosarcoma	27 (3.04)
Otros	6 (0.68)
Grado	
Grado 1	147 (16.57)
Grado 2	459 (51.74)
Grado 3	119 (13.42)
Mal pronóstico	162 (18.26)
Afección miometrial	
Menos del 50%	583 (65.73)
Mayor o igual al 50%	304 (34.27)
Afección cervical	202 (2.77)
Afección a serosa	35 (3.95)
Afección anexial	63 (7.10)
Afección pélvica	
Negativo	346 (39.01)
Positivo	126 (14.20)
Linfadenectomía no realizada	415 (46.79)
Afección paraaórtica	
Negativo	311 (35.06)
Positivo	75 (8.46)
Linfadenectomía no realizada	501 (56.48)
Ganglios positivos	141 (15.90)

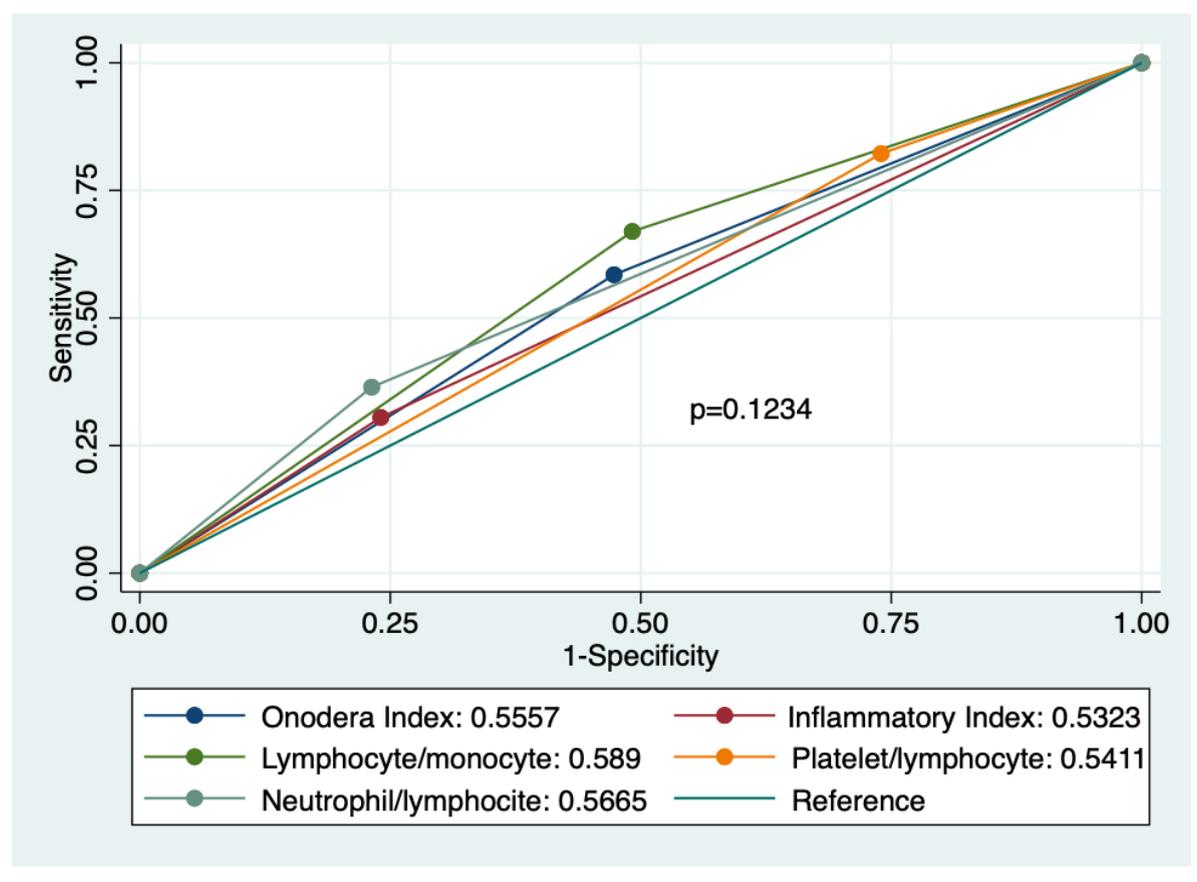
Afección parametrial	23 (2.59)
Permeación linfovascular	289 (32.58)
Etapa	
I	595 (67.08)
II	93 (10.48)
III	163 (18.38)
IV	36 (4.06)
Adyuvancia	462 (52.09)
Radioterapia	443 (95.89)
Quimioterapia	236 (51.08)
Relación neutrófilo/linfocito	2.0 (1.55-2.81) Min 0.36 Max 24.33
Relación plaqueta/linfocito	135 (103.21-180) Min 3.92 Max 607.33
Relación linfocito/monocito	4.75 (3.67-6.0) Min 0.29 Max 27
Índice nutricional de Onodera	40.01 (38.01-42.01) Min 17.01 Max 52.01
Índice inmuno inflamatorio sistémico	594.75 (403.58-894.65) Min 27.08 Max 15061.87
Recurrencia	127 (14.32)
Muerte	118 (13.30)
Abreviaturas: IMC (índice de masa corporal)	

Se generaron cuartiles para identificar los puntos de corte óptimos para el índice neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito, para los índices linfocito/monocito, onodera e inmuno inflamatorio, los puntos de corte fueron identificados a partir de curvas ROC. Los puntos de corte generados para cada índice fueron los siguientes, RNL 2.8, RPL 103.2, RLP 4.8, IPN 40.01 y para el IPII 895. Se realizó un análisis para conocer la precisión diagnóstica de los índices evaluados (Tabla 2), calculando para el índice neutrófilo/linfocito una sensibilidad de 36.44, especificidad de 76.85, AUC de 0.567 (IC 95% 0.52-0.61), IPL con una sensibilidad de 82.2, especificidad de 26.01, AUC de 0.540 (IC 95% 0.50-0.58), ILM una sensibilidad de 66.95 y especificidad de 50.85, AUC 0.58 (IC 95%, 0.54-0.64), IPN una sensibilidad de 58.47, especificidad de 52.67, AUC 0.556 (IC 95% 0.51-0.60) y para el IPII, una sensibilidad de 30.51, especificidad de 75.93, AUC 0.532 (IC 95% 0.49-0.58), sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa entre ellos. La figura 1 muestra el área debajo de la curva de cada uno de los índices evaluados, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los mismos ( $p=0.1234$ ).

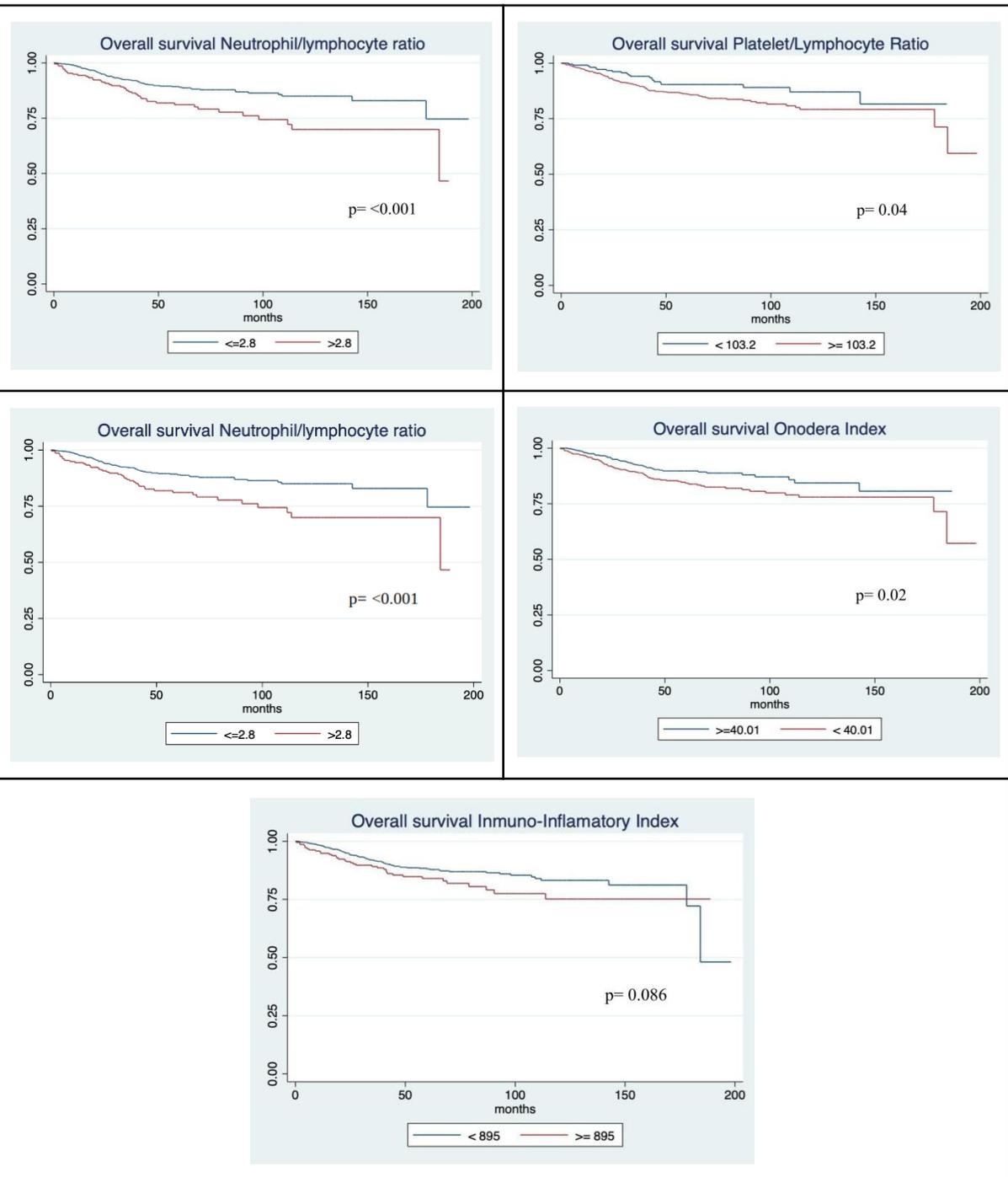
<b>Tabla 2. Precisión diagnóstica de los índices evaluados.</b>				
	Sensibilidad	Especificidad	AUC	IC 95%
Índice neutrófilo/linfocito	36.44	76.85	0.567	0.52-0.61
Índice plaqueta/linfocito	82.20	26.01	0.540	0.50-0.58
<b>Índice linfocito/monocito</b>	<b>66.95</b>	<b>50.85</b>	<b>0.589</b>	<b>0.54-0.64</b>

Índice nutricional de Onodera	58.47	52.67	0.556	0.51-0.60
Índice inmuno inflamatorio sistémico	30.51	75.94	0.532	0.49-0.58

**Figura 1. Área debajo de la curva de cada uno de los índices.**



**Figura 2. Curva de Kaplan-Meier, sobrevida global a 5 años.**



La mediana de seguimiento fue de 59.63 meses, la sobrevida global a 5 años fue del 89.01% (RIQ 86.15-91.32,  $p < 0.001$ ) para un punto de corte  $\leq 2.8$  y del 81.12% (RIQ 74.57-86.13) para un punto de corte  $> 2.8$  en el INL; de 90.38% (RIQ 85.15-93.85,  $p = 0.046$ ) para un punto de corte  $< 103.2$  y 86.02% (RIQ 82.88-88.63) para un punto de corte  $\geq 103.2$  en el IPL; del 82.86% (RIQ 78.67-86.31,  $p < 0.001$ ) para un punto de corte  $< 4.8$  y 91.49% (RIQ 88.14-93.92) para un punto de corte  $\geq 4.8$  en el ILM; del 84.27% (RIQ 80.02-87.68,  $p = 0.022$ )

para un punto de corte  $<40.01$  y  $89.77$  (RIQ 86.39-92.35) para un punto de corte  $\geq 40.01$  en el IPN y finalmente, 88.12% (RIQ 85.16-90.52,  $p= 0.086$ ) para un punto de corte  $<895$  y  $84.03$  (RIQ 77.85-88.62) para un punto de corte  $\geq 895$  en el IPII (Figura 2).

<b>Tabla 3. Mediana de seguimiento 59.63 (IC 95% 37.2-90.43)</b>				
	Punto de corte	SG 5 años	RIQ	p
Índice neutrófilo/linfocito	$\leq 2.8$	89.01	86.15-91.32	$<0.001$
	$> 2.8$	81.12	74.57-86.13	
Índice plaqueta/linfocito	$<103.2$	90.38	85.15-93.85	0.046
	$>103.2$	86.02	82.88-88.63	
Índice linfocito/monocito	$<4.8$	82.86	78.67-86.31	$<0.001$
	$>4.8$	91.49	88.14-93.92	
Índice nutricional de Onodera	$<40.01$	84.27	80.02-87.68	0.022
	$\geq 40.01$	89.77	86.39-92.35	
Índice inmuno inflamatorio sistémico	$<895$	88.12	85.16-90.52	0.086
	$\geq 895$	84.03	77.85-88.62	

Se realizó una selección del ILM debido a que en el análisis del área debajo de la curva fue el más preciso, mostró relación estadísticamente significativa en la curva de Kaplan y Meier en cuanto a supervivencia global y finalmente, como se muestra en el análisis de asociación con el riesgo de muerte, este fue el de mayor riesgo, con un OR 2.09 (IC 95% 1.39-3.15,  $p= <0.001$ ), los otros índices asociados a muerte fueron el INL, OR 1.90 (IC 95% 1.26-2.87,  $p= 0.002$ ), ILM, y el IPN, OR 1.57 (IC 95% 1.06-2.32,  $p= 0.025$ ), (Tabla 4).

<b>Tabla 4. Análisis de asociación de los índices evaluados</b>			
	OR	IC 95%	p
Índice neutrófilo/linfocito	1.90	1.26-2.87	0.002
Índice plaqueta/linfocito	1.62	0.99-2.67	0.057
<b>Índice linfocito/monocito</b>	<b>2.09</b>	<b>1.39-3.15</b>	<b><math>&lt;0.001</math></b>
Índice nutricional de Onodera	1.57	1.06-2.32	0.025
Índice inmuno inflamatorio sistémico	1.39	0.91-2.12	0.133

Se realizó un análisis comparativo de los puntos de corte previamente seleccionado para el ILM, encontrando una diferencia estadísticamente significativa con las siguientes variables: edad ( $p= 0.0180$ ), histología ( $p= 0.047$ ), grado histológico ( $p= 0.021$ ), afección cervical ( $p= 0.038$ ), afección a serosa ( $p= 0.002$ ), afección anexial ( $p= 0.025$ ), ganglios positivos ( $p= <0.001$ ), permeación linfovascular ( $p= 0.009$ ), etapa clínica ( $p= <0.001$ ), empleo de

radioterapia (p= 0.024), de quimioterapia (p= 0.001), recurrencia (p= 0.043) y muerte (p= <0.001), (Tabla 5).

<b>Tabla 5. Análisis comparativo del índice linfocito/monocito n=887</b>			
	< 4.8 N= 457 (51.52)	≥ 4.8 N= 430 (48.48)	p
Edad	56 (48-64)	54.9 (45-62)	0.018
Menopausia	340 (74.40)	308 (71.63)	0.353
IMC	30.29 (26.22-34.60)	30.51 (26.44-35.59)	0.2137
Histología			
Endometrioide	359 (78.56)	366 (87.12)	0.047
Seroso papilar	28 (6.13)	13 (3.02)	
Células claras	6 (1.31)	9 (2.09)	
Mixto	43 (9.41)	30 (6.98)	
Carcinosarcoma	16 (3.50)	11 (2.56)	
Otros	5 (1.09)	1 (0.23)	
Grado			
Grado 1	70 (15.32)	77 (17.91)	0.021
Grado 2	221 (48.36)	238 (55.35)	
Grado 3	68 (14.88)	51 (11.86)	
Mal pronóstico	98 (21.44)	64 (14.88)	
Afección miometrial	167 (36.54)	137 (31.86)	0.142
Afección cervical	117 (25.6)	85 (19.77)	0.038
Afección a serosa	27 (5.91)	8 (1.86)	0.002
Afección anexial	41 (8.97)	22 (5.12)	0.025
Ganglios positivos	96 (21.01)	45 (10.47)	<0.001
Afección parametrial	15 (3.28)	8 (1.86)	0.183
Permeación linfovascular	167 (36.54)	122 (28.37)	0.009
Etapas			
I	281 (61.49)	314 (73.02)	<0.001
II	47 (10.28)	46 (10.70)	
III	105 (22.98)	58 (13.49)	
IV	24 (5.25)	12 (2.79)	
Adyuvancia	248 (54.27)	214 (49.77)	0.18
Radioterapia	233 (93.95)	218 (98.13)	0.024
Quimioterapia	144 (58.06)	92 (42.99)	0.001
Recurrencia	76 (16.63)	51 (11.86)	0.043
Muerte	79 (17.29)	39 (9.07)	<0.001

En el análisis univariado del ILM se encontró una asociación estadísticamente significativa con la supervivencia global a 5 años en las siguientes variables: edad (HR 1.04; IC 95% 1.02-1.06, p= <0.001), menopausia HR 3.09 (IC 95% 1.77-5.39, p= <0.001), IMC HR 0.93 (IC 95% 0.90-0.96, p= <0.001), afección miometrial ≥50% HR 3.49 (IC 95% 2.41-5.06, p= <0.001), afección cervical HR 4.17 (IC 95% 2.91-5.99, p= <0.001), afección a serosa HR

4.61 (IC 95% 2.63-8.07, p= <0.001), afección anexial HR 7.0 (IC 95% 4.62-10.59, p= <0.001), ganglios positivos HR 5.69 (IC 95% 3.95-8.2, p= <0.001), afección parametrial HR 4.49 (IC 95% 2.4-8.42, p= <0.001), permeación linfovascular HR 4.42 (IC 95% 3.03-6.43, p= <0.001), uso de adyuvancia HR 3.38 (IC 95% 2.17-5.26, p= <0.001) e ILM HR 2.16 (IC 95% 1.47-3.17, p= <0.001).

En el análisis multivariado, las variables que continuaron presentando una asociación estadísticamente significativa fueron las siguientes: IMC HR 0.95 (IC 95% 0.91-0.98, p= 0.007), grado 3 HR 3.85 (IC 95% 1.41-10.46, p= 0.008), mal pronóstico HR 4.85 (IC 95% 1.86-12.58, p= 0.001), afección cervical HR 2.15 (IC 95% 1.39-3.34, p= 0.001), afección anexial HR 3.16 (IC 95% 1.96-5.08, p= <0.001), ganglios positivos HR 1.62 (IC 95% 1.04-2.52, p= 0.033) e ILM HR 1.57 (IC 95% 1.05-2.35, p= 0.027). (Tabla 6).

<b>Tabla 6. Análisis univariado y multivariado de factores asociados a la supervivencia global n=887</b>						
	Univariado			Multivariado		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Edad	1.04	1.02-1.06	<0.001	1.01	0.98-1.03	0.309
Menopausia	3.09	1.77-5.39	<0.001	1.60	0.79-3.24	0.188
IMC	0.93	0.90-0.96	<0.001	0.95	0.91-0.98	0.007
Histología						
Grado 1	1			1		
Grado 2	2.11	0.87-5.09	0.098	1.41	0.56-3.53	0.456
Grado 3	8.49	3.49-20.58	<0.001	3.85	1.41-10.46	0.008
Mal pronóstico	13.03	5.58-30.45	<0.001	4.85	1.86-12.58	0.001
Afección miometrial ≥ 50%	3.49	2.41-5.06	<0.001	0.98	0.59-1.61	0.941
Afección cervical	4.17	2.91-5.99	<0.001	2.15	1.39-3.34	0.001
Afección a serosa	4.61	2.63-8.07	<0.001	1.13	0.60-2.14	0.686
Afección anexial	7.0	4.62-10.59	<0.001	3.16	1.96-5.08	<0.001
Ganglios positivos	5.69	3.95-8.2	<0.001	1.62	1.04-2.52	0.033
Afección parametrial	4.49	2.4-8.42	<0.001	1.31	0.64-2.64	0.451
Permeación linfovascular	4.42	3.03-6.43	<0.001	1.47	0.92-2.36	0.107
Adyuvancia	3.38	2.17-5.26	<0.001	0.60	0.34-1.04	0.073
Índice linfocito/monocito	2.16	1.47-3.17	<0.001	1.57	1.05-2.35	0.027
Abreviaturas						

## Discusión

En nuestro estudio el INL e IPL elevados, y el ILM e IPN bajos, fueron factores pronósticos asociados a una disminución en la supervivencia global a 5 años, estos hallazgos son consistentes con algunos estudios previos,<sup>23,24</sup> el índice que mostró mayor precisión en el análisis del área debajo de la curva fue el ILM, el cual también presentó asociación estadística con supervivencia global y riesgo de muerte. Los mecanismos precisos de la asociación entre un ILM bajo y desenlaces oncológicos adversos no se han aclarado, podríamos decir que el ILM refleja el equilibrio entre la función pronóstica favorable de los linfocitos y el papel desfavorable de los monocitos con respecto a la progresión del cáncer.<sup>25</sup> Los linfocitos juegan papeles importantes en la defensa contra las células cancerosas al inducir la apoptosis y suprimir la proliferación y migración de las mismas <sup>26</sup>. Las células T CD3 + y las células asesinas naturales (NK) exhiben potentes sustancias anticancerígenas, frenando el crecimiento y la metástasis de las células cancerosas <sup>27</sup>.

La inflamación puede desencadenar la movilización de monocitos desde la médula ósea hasta la sangre periférica <sup>28</sup>. Después del reclutamiento en el tejido tumoral, los monocitos pueden diferenciarse en macrófagos asociados al tumor (MAT) <sup>29</sup>. Los monocitos circulantes en la sangre pueden reflejar la presencia de MAT <sup>30</sup>. En un estudio de Matsuo y colaboradores, un recuento elevado de monocitos fue un factor pronóstico independiente para el periodo libre de enfermedad y supervivencia global en pacientes con cáncer de endometrio <sup>31</sup>. En el estudio actual, el ILM fue el índice pronóstico más preciso, tanto para supervivencia global como para el periodo libre de enfermedad.

Pocos estudios realizados hasta la fecha han investigado el potencial pronóstico del ILM en neoplasias malignas no hematológicas. En un estudio realizado por Wan Kyu Eo y colaboradores, utilizando un punto de corte de 3,28 tanto para la supervivencia libre de enfermedad como para la supervivencia global. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad a 5 años en los grupos de ILM bajo e ILM alto fueron 64,5 y 93,9% ( $p = < 0,0001$ ), respectivamente, y las tasas de supervivencia global a 5 años en los dos grupos fueron 76,7 y 96,5% ( $p = < 0,0001$ ), respectivamente. En el análisis multivariado, se identificó el grado histológico, la etapa clínica y los niveles del IML como los factores más fuertemente asociados al periodo libre de enfermedad ( $p = 0.0037$ ,  $p = < 0.0001$  y  $p = < 0.0001$ , respectivamente), y la etapa clínica y el IML como los factores pronósticos más potentes para

predecir la sobrevida global ( $p = < 0,0001$  y  $p = < 0,0001$ , respectivamente). Resultados consistentes con nuestro estudio, aunque con una diferencia de 1.52 unidades con nuestro punto de corte, sin embargo, estos valores determinados en la mayoría de los estudios mediante el análisis de la curva ROC oscilaron entre 2.6 y 5.1 <sup>32</sup>.

Numerosas investigaciones respaldan el valor pronóstico del INL en tumores sólidos, como lo ilustra un estudio retrospectivo de Yangyang Dong y colaboradores, donde se reportó que un valor por encima del punto de corte de 2,47 para el INL, se asoció con una etapa avanzada ( $p = 0.039$ ), aumento del grado histológico ( $p = 0,005$ ) y afección ganglionar ( $p = 0,041$ ). El análisis multivariable sugirió que el INL era un marcador de pronóstico independiente para sobrevida global (HR 4,7; IC 95 % 1,5-14,1;  $p = 0,006$ ), supervivencia cáncer específico (HR 3,6; IC 95%, 1,1-11,5;  $p = 0,028$ ) y supervivencia libre de enfermedad (HR 2,3; IC 95%, 1,0-5,2;  $p = 0,044$ ) <sup>33</sup>. Resultados consistentes con nuestro estudio.

La evidencia también está aumentando para el valor del IPL en la predicción de sobrevida global para tumores sólidos, Teerapat Muangto y colaboradores realizaron un estudio en cáncer de endometrio, publicado recientemente, donde observaron que el IPL se asoció de forma estadísticamente significativa con la profundidad de invasión miometrial, es así que un punto de corte igual o mayor a 134.95 predijo una invasión miometrial mayor al 50% con una sensibilidad, especificidad, precisión diagnóstica, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de 75,0, 55,6, 36,0, 87,0 y 60,4 por ciento, respectivamente <sup>34</sup>. Hallazgos similares a nuestro estudio.

En cuanto al índice de Onodera o IPN, este ha sido el más ampliamente estudiado, en el reciente estudio de Kelechi Njoku y colaboradores, se demostró que las mujeres con un IPN pretratamiento  $\geq 45$  tuvo una disminución del 45% tanto en sobrevida global como en periodo libre de recurrencia (HR 0.55, IC 95%: 0,33–0,92,  $p = 0.022$ ) y riesgo de mortalidad cáncer específico (HR= 0.55, IC del 95%: 0,30–0,99,  $p = 0,048$ ) <sup>7</sup>. Resultados consistentes con nuestro estudio.

El IPII ha sido recientemente incluido en la evaluación como factor pronóstico en las pacientes con cáncer de endometrio, en un estudio realizado por Yihong Huang y colaboradores, se encontró que este índice, calculado de forma preoperatoria se relacionó con la edad ( $p = 0,009$ ), etapa clínica ( $p = 0,02$ ) y menopausia ( $p = 0,014$ ). El cálculo

postoperatorio se asoció con la menopausia ( $p= 0,014$ ). El análisis univariado indicó que la etapa clínica, la afección ganglionar, la profundidad de la invasión miometrial, el uso de quimioterapia y radioterapia posoperatoria, se asociaron de forma significativa con el IPII y también resultó predictor de sobrevida global ( $p= < 0,05$ ). El análisis multivariado mostró que la afección ganglionar y el postoperatorio IPII fueron factores pronósticos independientes de SG ( $p= <0,05$ )<sup>35</sup>. Nuestros resultados no son consistentes, podría deberse a que no realizamos un cálculo del IPII de forma postoperatoria, que parece ser el resultado más significativo.

Las fortalezas de nuestro estudio son su gran número de pacientes y el período de seguimiento comparativamente largo, además que, según nuestro conocimiento, es el único que ha comparado los cinco índices descritos, así mismo, es altamente reproducible, a partir de parámetros bioquímicos medidos de forma rutinaria en las pacientes, sin embargo, es importante tomar en cuenta que se trata de un estudio retrospectivo.

A futuro sería interesante estudiar de forma prospectiva el impacto de estos índices en las pacientes con cáncer de endometrio y otros tipos de cáncer ginecológico, buscando evaluar el impacto de estos en la decisión de administrar un tratamiento adyuvante, o tomándose en cuenta como parámetros de grupos de riesgo intermedio o alto.

## **Conclusiones**

En conclusión, el cáncer de endometrio es una enfermedad heterogénea que presenta dificultades diagnósticas y pronósticas y mientras que los nuevos métodos de clasificación genómica ofrecen muchas promesas en este sentido, todavía están por implementarse clínicamente. Los datos actuales sugieren que los índices inflamatorios, los cuáles son altamente reproducibles y de bajo costo, pueden tener mérito potencial como herramientas de pronóstico adicionales para apoyar la toma de decisiones clínicas en el ámbito quirúrgico y adyuvante del tratamiento del cáncer de endometrio, especialmente el ILM, sin embargo, se requiere de estudios prospectivos para asegurar esta utilidad clínica.

## Referencias

1. Ferlay J EM, Lam F, Colombet M, Mery L, Pieros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Cancer Research; c2018.
2. Gallardo R D, Toledo L A, Bahena G A, Validation of the QLQ-EN24 instrument for the assessment of health-related quality of life for women with endometrial cancer in México. *Arch Gynecol Obstet.* 2021 Sep;304(3):773-782.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 70:7–30
4. Concin N, Matías G, Vergote I. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* Published. IGCS and ESGO 2020.
5. Waldman A D, Fritz JM & Lenardo M J. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol* 2020, 20, 651–668.
6. Li B, Zhou P, Liu Y, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio in advanced Cancer: Review and meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2018;483:48-56.
7. Njoku K, Barr CE, Ramchander NC, Crosbie EJ (2022) Impact of pre-treatment prognostic nutritional index and the haemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet (HALP) score on endometrial cancer survival: A prospective database analysis. *PLoS ONE* 17(8): e0272232.
8. Peng J, Zhang R, Zhao Y, et al. Prognostic value of preoperative prognostic nutritional index and its associations with systemic inflammatory response markers in patients with stage III colon cancer. *Chin J Cancer* 2017; 36(1):96.
9. Li S.; Tian G.; Chen Z.; Zhuang Y.; Li G. Prognostic Role of the Prognostic Nutritional Index in Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. *Nutr. Cancer*, 2019, 71 (2), 207–213.
10. Wang X.; Wang Y. The Prognostic Nutritional Index Is Prognostic Factor of Gynecological Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Surg.*, 2019, 67, 79–86.
11. Guo Y.; Shi D.; Zhang J.; Mao S.; Wang L.; Zhang W.; et al. The Hemoglobin, Albumin, Lymphocyte, and Platelet (HALP) Score Is a Novel Significant Prognostic Factor for Patients with Metastatic Prostate Cancer Undergoing Cytoreductive Radical Prostatectomy. *J. Cancer*, 2019, 10 (1), 81

12. Peng D.; Zhang C.; Gong Y.; Hao H.; Guan B.; Li X.; et al. Prognostic Significance of HALP (Hemoglobin, Albumin, Lymphocyte and Platelet) in Patients with Bladder Cancer after Radical Cystectomy. *Sci. Rep.*, 2018, 8 (1), 1–9.
13. Lou C.; Jin F.; Zhao Q.; Qi H. Correlation of Serum NLR, PLR and HALP with Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy and Prognosis of Triple-Negative Breast Cancer. *Am. J. Transl. Res.*, 2022, 14 (5), 3240. PMID: 35702128.
14. Hu B, Yang XR, Xu Y, et al . Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2014; 20:6212-6222.
15. Yang, R., Chang, Q., Meng, X., Gao, N., & Wang, W. (2018). Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. *Journal of Cancer*, 9(18), 3295–3302. doi:10.7150/jca.25691.
16. Matsubara S, Mabuchi S, Takeda Y, Kawahara N, Kobayashi H (2021) Prognostic value of pre-treatment systemic immune-inflammation index in patients with endometrial cancer. *PLoS ONE* 16(5): e0248871.
17. Guo W, Lu X, Liu Q, Zhang T, Li P, Qiao W, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for breast cancer patients: an updated meta-analysis of 17079 individuals. *Cancer Med.* 2019;8:4135–48.
18. Leng J, Wu F and Zhang L (2022) Prognostic Significance of Pretreatment Neutrophil-toLymphocyte Ratio, Platelet-to –Lymphocyte Ratio, or Monocyteto-Lymphocyte Ratio in Endometrial Neoplasms: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front. Oncol.* 12:734948.
19. Weimu X, Xu S, Liu J, Luo M, Tan H, Fan X, et al. Clinical Significance of Preoperative Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Prognosis Evaluation of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Med Equipment* (2018) 31(24):51–2.
20. Ni, L., Tao, J., Xu, J., Yuan, X., Long, Y., Yu, N., ... Zhang, Y. (2019). Prognostic values of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*.
21. Filiz Bilir, Dağistan T Arioç, Nefize Vatansever, Tarık Filiz, Burçin Elaziz. Hematologic parameters as a predictor of myometrial and cervical invasion in endometrial cancer. *Minerva Obstet Gynecol.* 2021 Dec;73(6):770-775.

22. Dimitriou N, Felekouras E, Karavokyros I, Alexandrou A, Pikoulis E, Griniatsos J. Neutrophils to lymphocytes ratio as a useful prognosticator for stage II colorectal cancer patients. *BMC Cancer*. 2018;18:1202.
23. Rong Cong, Fanfei Kong, Jian Ma, Qing Li, Qijun Wu and Xiaoxin Ma. Combination of preoperative neutrophil lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and monocyte-lymphocyte ratio: a superior prognostic factor of endometrial cancer. Cong et al. *BMC Cancer* (2020) 20:464.
24. Cummings, M., Merone, L., Keeble, C. et al. Preoperative neutrophil:lymphocyte and platelet:lymphocyte ratios predict endometrial cancer survival. *Br J Cancer* 113, 311–320 (2015). <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.200>.
25. Li J, Jiang R, Liu WS, Liu Q, Xu M, Feng QS, et al. A large cohort study reveals the association of elevated peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio with favorable prognosis in nasopharyngeal carcinoma. *PloS one*. 2013; 8: e83069.
26. Li J, Lin J, Luo Y, Kuang M, Liu Y. Multivariate Analysis of Prognostic Biomarkers in Surgically Treated Endometrial Cancer. *PloS one*. 2015; 10: e0130640.
27. Ohashi R, Takahashi K, Miura K, Ishiwata T, Sakuraba S, Fukuchi Y. Prognostic factors in patients with inoperable non-small cell lung cancer--an analysis of long-term survival patients. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2006; 33: 1595-602.
28. Shi C, Pamer EG. Monocyte recruitment during infection and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2011; 11: 762-74.
29. Hagemann T, Lawrence T. Investigating macrophage and malignant cell interactions in vitro. *Methods Mol Biol*. 2009; 512: 325-32.
30. Hu P, Shen H, Wang G, Zhang P, Liu Q, Du J. Prognostic significance of systemic inflammation-based lymphocyte- monocyte ratio in patients with lung cancer: based on a large cohort study. *PloS one*. 2014; 9: e108062.
31. Matsuo K, Hom MS, Moeini A, Machida H, Takeshima N, Roman LD, et al. Significance of monocyte counts on tumor characteristics and survival outcome of women with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2015; 138: 332-8.
32. Eo WK, Kwon S, Koh SB, Kim MJ, Ji YI, Lee JY, Suh DS, Kim KH, Kim HY. The Lymphocyte-Monocyte Ratio Predicts Patient Survival and Aggressiveness of Endometrial Cancer. *J Cancer*. 2016 Feb 20;7(5):538-45. doi: 10.7150/jca.14206. PMID: 27053952; PMCID: PMC4820730.

33. Dong Y, Cheng Y, Wang J. The Ratio of Neutrophil to Lymphocyte is a Predictor in Endometrial Cancer. *Open Life Sci.* 2019 Apr 6;14:110-118. doi: 10.1515/biol-2019-0012. PMID: 33817142; PMCID: PMC7874757.
34. Muangto, T., Maireang, K., Poomtavorn, Y., Thaweekul, Y., Punyashthira, A., Chantawong, N., Wisarnsirirak, P., Pattaraarchachai, J., Suwannarurk, K. Study on Preoperative Neutrophil/Lymphocyte (NLR) and Platelet/Lymphocyte Ratio (PLR) as a Predictive Factor in Endometrial Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2022; 23(10): 3317-3322. doi: 10.31557/APJCP.2022.23.10.3317.
35. Huang Y, Chen Y, Zhu Y, Wu Q, Yao C, Xia H and Li C (2021) Postoperative Systemic Immune-Inflammation Index (SII): A Superior Prognostic Factor of Endometrial Cancer. *Front. Surg.* 8:704235. doi: 10.3389/fsurg.2021.704235.