



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

ASOCIACIÓN ENTRE LOS ÍNDICES INFLAMATORIOS CON EL PRONÓSTICO Y SOBREVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS.

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
SUBESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:
ANDREA PADILLA SOTO

TUTORES PRINCIPALES:
DR. EDUARDO JORGE BAÑOS RODRÍGUEZ
DRA. FARINA ESTHER ARREGUÍN GONZÁLEZ

CIUDAD DE MÉXICO, A OCTUBRE DE 2021



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.

ASOCIACIÓN ENTRE LOS ÍNDICES INFLAMATORIOS CON EL PRONÓSTICO Y SOBREVIVENCIA
GLOBAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS.

REGISTRO: 051.2021

Dr. Félix Octavio Martínez Alcalá
Subdirector de Enseñanza e Investigación
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

Dr. Paul Mondragón Terán
Coordinador de Investigación
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

Dra. Farina Esther Arreguín González
Profesor titular de Posgrado de Oncología Pediátrica
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

Dr. Eduardo Jorge Baños Rodríguez
Asesor de Tesis
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

Dra. Andrea Padilla Soto
Médico Residente de Oncología Pediátrica
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

Índice

1. Resumen.....	4
2. Introducción.....	5
3. Antecedentes.....	5
4. Planteamiento del Problema.....	11
5. Justificación.....	11
6. Hipótesis.....	12
7. Objetivos.....	12
8. Metodología de la investigación.....	13
9. Resultados.....	19
10. Discusión.....	26
11. Conclusiones.....	27
12. Referencias Bibliográficas.....	28

Resumen:

Título del protocolo: Asociación entre los índices inflamatorios con el pronóstico y sobrevida global en pacientes pediátricos con Sarcomas de Tejidos Blandos.

Antecedentes: Los sarcomas de tejidos blandos en niños son un grupo heterogéneo de tumores malignos que surgen en el tejido mesenquimatoso primitivo y representan 7 % de todos los tumores en pacientes pediátricos. Existe evidencia de que la inflamación puede contribuir significativamente en el desarrollo del cáncer, en los últimos años, se han estudiado el índice neutrófilos/linfocitos, índice plaquetas/linfocitos e índice inmuno-sistémico, como parámetros de inflamación sistémica en varias enfermedades que podrían asociarse al tipo de evolución que presentan.

Objetivo: Conocer si existe asociación entre los índices inflamatorios con el pronóstico y sobrevida global en pacientes pediátricos con Sarcomas de Tejidos Blandos

Material y Métodos: Estudio observacional, analítico, transversal y retrospectivo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de STB de Oncología Pediátrica del CMN "20 de Noviembre" de enero de 2010 a enero de 2015, de reciente diagnóstico, menores de 18 años al momento de diagnóstico, que contaron con BH completa, Se excluyeron pacientes que hayan recibido tratamiento previo, diagnóstico de sarcomas óseos, BH incompletas, Expediente con datos incompletos. Se identificaron a los pacientes con diagnóstico de Sarcomas de Tejidos Blandos, se revisó su BH inicial con énfasis en recuento absoluto de leucocitos totales, neutrófilos, linfocitos y plaquetas, y se calculará el INL, IPL E IIS. Se evaluó el expediente para conocer el pronóstico, la Sobrevida Global. Tamaño de la muestra: por conveniencia.

Resultados: En nuestro estudio se confirma la asociación del INL con la presencia de metástasis al diagnóstico ($p=0.025$) y mortalidad ($p=0.015$) en los pacientes pediátricos con sarcomas de tejidos blandos, con un valor de corte de 2.0. En relación con el IPL, encontramos un valor de corte de 100 observando que se asocia como factor de mal pronóstico para mortalidad con valor de $p=0.001$, al igual que el IIS con valor de corte de 300 000 con $p=0.046$, sin encontrar relación con la presencia de metástasis al diagnóstico para IPL e IIS.

-Conclusiones: Los índices de inflamación sistémica son parámetros fáciles de obtener como factores pronóstico en pacientes pediátricos con Sarcoma de Tejidos Blandos.

Introducción

Existe evidencia de que la inflamación puede contribuir significativamente en el desarrollo del cáncer, en los últimos años, se han estudiado el índice neutrófilos/linfocitos, índice plaquetas/linfocitos e índice inmuno-sistémico, como parámetros de inflamación sistémica en varias enfermedades que podrían asociarse al tipo de evolución que presentan.

Los sarcomas de tejidos blandos (STB) en niños son un grupo heterogéneo de tumores malignos que surgen en el tejido mesenquimatoso primitivo y representan 7 % de todos los tumores en pacientes pediátricos.

Los índices inflamatorios, se han utilizado en estudios para predecir el resultado clínico en pacientes adultos con Sarcoma de tejidos blandos, asociado a menor sobrevida y mayor riesgo de recaída, sin embargo, existen muy pocos estudios relacionados en pacientes pediátricos.

Antecedentes

Aunque el cáncer en los niños es poco frecuente (sólo el 5% de todos los tumores malignos ocurren en niños), se estima que cada año se diagnostican en el mundo entre 175,000 y 250,000 nuevos casos de cáncer infantil, siendo la segunda causa de muerte sólo precedido por accidentes. ⁽¹⁾ En México el cáncer es un problema de salud pública con más de 5,000 casos nuevos diagnosticados anualmente, y una prevalencia de 23,000 casos cobrando más de 2,000 vidas anuales. La sobrevida estimada en México es alrededor del 56% contrastando con la sobrevida mundial a 5 años en países desarrollados la cual se espera mayor al 80%. ⁽²⁾

Los sarcomas de tejidos blandos (STB) en niños son un grupo heterogéneo de tumores malignos que surgen en el tejido mesenquimatoso primitivo y representan 7 % de todos los tumores en pacientes pediátricos. Los rhabdomyosarcomas, tumores del músculo estriado, constituyen el 4% de todos los casos de STB en los niños. El resto de los STBNR constituyen aproximadamente el 3% de todos los tumores infantiles. ⁽³⁾

Aproximadamente se diagnostican 350 nuevos casos de RMS anualmente, con una supervivencia global a 5 años superior al 70% en los pacientes de bajo riesgo, sin embargo, el pronóstico está relacionado con la edad, tamaño del tumor, estado de fusión PAX3/PAX7-FOXO1, resecabilidad, sitio de localización, presencia de ganglios y metástasis al diagnóstico. Con lo que el pronóstico para pacientes de alto riesgo, enfermedad recidivante o refractaria sigue siendo pobre. A través de cuatro ensayos consecutivos del Intergrupo de estudio de rhabdomiosarcoma (IRS) en el que incluyeron a más de 4000 pacientes de 1972 a 1997, la supervivencia a 5 años mejoró del 55% al 71%.⁽⁴⁾

Los sarcomas de tejido blando no rhabdomiosarcomas son más frecuentes en adolescentes y adultos e incluyen neoplasias de tejido conjuntivo, sistema nervioso periférico, músculo liso, tejido vascular (vasos sanguíneos y linfáticos).⁽⁵⁾ Los subtipos más comunes de STBNR en pacientes pediátricos son el sarcoma sinovial, tumor maligno de la vaina del nervio periférico y el sarcoma indiferenciado. El pronóstico de los STBNR varía en gran medida de acuerdo al sitio del tumor primario, tamaño, grado tumoral, características histológicas, profundidad de la invasión tumoral, presencia de metástasis y sitio del tumor metastásico, resecabilidad, uso de radioterapia.⁽⁶⁾ Resultados de ensayo COG ARST0332 en pacientes de bajo riesgo con SLE a 5 años de 88.9% y SG 96.2%, de riesgo intermedio con SLE de 65% y SG de 79.2% y pacientes de alto riesgo con SLE 21.2% y SG de 35.5%.⁽⁷⁾

La inflamación es un proceso biológico y fisiopatológico básico de defensa, requiere la activación de numerosos componentes, incluidos leucocitos, endotelio, plaquetas y múltiples mediadores. Las células inflamatorias son la principal fuerza impulsora detrás de este proceso y comprenden leucocitos circulantes (poblaciones de neutrófilos, monocitos y linfocitos), además de, macrófagos de tejidos fijos, células dendríticas, mastocitos y eosinófilos.⁽⁸⁾

Existe evidencia de que la inflamación puede contribuir significativamente en el desarrollo del cáncer, y varias condiciones inflamatorias (colitis, gastritis, pancreatitis, hepatitis, esofagitis, etc.) se han identificado como factores de riesgo de cáncer en pacientes adultos.⁽⁹⁾ Sin embargo, el conocimiento de la relación entre la inflamación y el cáncer no es nuevo. En 1863 el médico y patólogo Rudolf Ludwig Karl Virchow postuló que el cáncer se origina en sitios de inflamación crónica, después de descubrir la infiltración de leucocitos en tejidos neoplásicos, haciendo el primer vínculo entre la inflamación y el cáncer^(10,11)

Los mediadores inflamatorios solubles y celulares comprenden una compleja red del microambiente tumoral. Los neutrófilos maduros representan entre el 50 y el 70% de todos los leucocitos en la sangre periférica, y son abundantes en el microambiente tumoral; sin embargo, su impacto en el desarrollo tumoral sigue siendo incierto. ⁽¹²⁾

Los neutrófilos son fagocitos profesionales cuya función principal es eliminar los patógenos invasores a través de mecanismos oxidativos y no oxidativos, estos migran rápidamente a focos inflamatorios a través de diapédesis y quimiotaxis. Son células inmunitarias multifacéticas que además modulan la respuesta inflamatoria e inician la respuesta inmunitaria adaptativa a través de la liberación de citocinas y la activación de células T. ⁽¹³⁾ Sin embargo, la activación descontrolada de neutrófilos conlleva a daño tisular colateral por una excesiva degranulación y liberación de proteasas, sabiendo que a mayor daño tisular mayor activación de neutrófilos, llevándonos a un círculo vicioso de destrucción tisular. ⁽¹⁴⁾ A su vez, esta activación descontrolada de neutrófilos induce la inmunosupresión por la liberación de varias citocinas antiinflamatorias y por la apoptosis incrementada de los linfocitos, lo cual conlleva a una disminución en el recuento de esta estirpe celular. Este mecanismo inmunosupresor puede ser protector en tejidos con inflamación severa. Por otro lado, los neutrófilos migran a los nodos linfáticos en donde son capaces de inhibir la respuesta humoral mediante la interacción con los linfocitos T y B. ⁽¹⁵⁾

La evidencia en los últimos años apoya las interacciones de los neutrófilos y las células neoplásicas en el proceso metastásico; probablemente a través de interacciones de célula a célula y anclaje de célula neoplásica al endotelio. ⁽¹⁶⁾ Utilizando un modelo de melanoma en pez cebra, se observó que los neutrófilos son reclutados a sitio de la herida, como proceso inflamatorio asociado a la cicatrización después de la cirugía, al igual se demostró que interactúan con las células preneoplásicas, proporcionándoles apoyo proliferativo paracrino. ⁽¹⁷⁾ Este hallazgo es particularmente relevante en relación con las recaídas tumorales después de la cirugía ya que esta induce inflamación e inmunosupresión.

La comprensión actual de la metástasis en cáncer parece apoyar la hipótesis de Stephen Paget de 'semilla y el suelo', propuesta en 1889, que postulaba que el crecimiento efectivo de las células cancerosas, derivado de un tumor primario, en un órgano distante dependía de las interacciones y características de las células neoplásicas (semillas) y el papel permisivo del microambiente (suelo) en los órganos diana secundarios. ⁽¹⁸⁾ Esta teoría ha llevado al concepto de nichos premetastáticos en órganos distantes, un microambiente inflamatorio que conduce a la supervivencia, injerto y crecimiento de las células neoplásicas diseminadas, con la formación de sitios metastásicos en órganos secundarios. Aunque la comprensión de los mecanismos específicos que impulsan la metástasis del cáncer es incompleta, pruebas recientes sugieren que los neutrófilos y las moléculas derivadas de neutrófilos desempeñan un papel en la generación de nichos premetastáticos, así como en todo el proceso metastásico. ⁽¹⁹⁾

Los neutrófilos se reclutan en los sitios del tumor a través de señales producidas por las células del tumor y el microambiente, incluidas las quimiocinas, las citocinas y el peróxido de hidrógeno. Estas y otras señales inducen a los neutrófilos asociados a tumor (NAT) a liberar factores que pueden remodelar la matriz extracelular (MEC) en el microambiente tumoral o actuar directamente sobre las propias células tumorales para mejorar la proliferación e invasión tumoral. Además, algunos de estos factores producidos por NAT estimulan la angiogénesis para apoyar el crecimiento tumoral y la metástasis. Más evidencia sugiere que los NAT interactúan con otras células inmunes como los linfocitos T CD8 +. Dependiendo de su polaridad, los NAT pueden tener un efecto inmunosupresor o inmunoestimulador. ⁽²⁰⁾

La noción de que el resultado de los pacientes con cáncer se ve afectado no sólo por las características tumorales, sino también por factores relacionados con el huésped está llamando la atención, especialmente con respecto al estado inflamatorio, que se ha identificado como un factor de pronóstico significativo de neoplasia maligna. La inflamación marcada por el reclutamiento de leucocitos, particularmente neutrófilos, está siendo reconocida como un sello distintivo del cáncer. Las células neoplásicas son oportunistas en el sentido de que se aprovechan de la notable actividad de extravasación de neutrófilos de inmunovigilancia normal que escanean sitios inflamatorios o de infección. Las células neoplásicas se unen, intencional o involuntariamente, a los neutrófilos en el

torrente sanguíneo, y podrían camuflarse en medio de neutrófilos para transportarse a un nuevo sitio metastásico, estableciendo un microambiente propicio para su supervivencia. ⁽²¹⁾

Por otro lado, aunque la función de las plaquetas es en el mantenimiento de la hemostasia, la evidencia más reciente ha destacado un papel central de las plaquetas en la respuesta inflamatoria e inmune del huésped. ⁽²⁴⁾ Las plaquetas expresan una amplia gama de receptores de superficie celular y moléculas de adhesión y contienen numerosos gránulos cargados con una multitud de mediadores inmunes. Debido a estas características, y a sus altos números en la circulación (150 – 450 mil plaquetas/L), se cree que las plaquetas son centinelas circulantes. ⁽²²⁾

Tras la detección de un patógeno, las plaquetas se activan rápidamente y empiezan a conducir la respuesta inflamatoria subsiguiente. Las plaquetas tienen la capacidad de modular directamente la actividad de los neutrófilos (fagocitosis, explosión oxidativa), endotelio (molécula de adhesión y expresión de quimiocinas), y los linfocitos. Debido a su diversa gama de moléculas de adherencia y quimiocinas preformadas, las plaquetas son capaces de adherirse a los leucocitos y facilitar su reclutamiento a sitios de daño tisular o infección. ⁽²³⁾ Sin embargo, aunque las plaquetas desempeñan un papel importante en la respuesta inflamatoria, todavía no está claro si esta participación es totalmente beneficiosa para el huésped. ⁽²⁴⁾

La evidencia actual ha demostrado que las plaquetas pueden actuar en el desarrollo del cáncer y la progresión tumoral mediante la promoción de la proliferación de células neoplásicas, la angiogénesis tumoral y las metástasis. Además de su función en la hemostasia, las plaquetas también están implicadas en la enfermedad inflamatoria y el cáncer. ⁽²⁵⁾ Según informes, las plaquetas tienen un efecto estimulante sobre la proliferación de células de cáncer de ovario a través del factor de crecimiento transformador- beta (TGF)- β . ⁽²⁶⁾ También se ha demostrado que in vitro pueden inhibir la apoptosis y el efecto inducido por agentes quimioterápicos (como 5-fluorouracilo y paclitaxel) y mejorar la reparación del ADN en las células neoplásicas. ⁽²⁷⁾ Además, como el crecimiento tumoral parece depender de la formación de nuevos vasos sanguíneos, las plaquetas, que llevan una variedad de factores proangiogénicos, afectan la regulación de la angiogénesis en cáncer. ⁽²⁸⁾

Se sugiere a su vez, que las células neoplásicas pueden inducir la liberación del factor de crecimiento endotelial vascular de las plaquetas, lo que resulta en angiogénesis. ⁽²⁹⁾ Las plaquetas se han relacionado con la metástasis tumoral, con mecanismos subyacentes que incluyen atenuar la capacidad de las células NK para proteger las células neoplásicas circulantes e inducir la transición epitelial– mesenquimal. ⁽³⁰⁾

Al igual que con las plaquetas, los linfocitos son un parámetro sanguíneo significativo relacionado con la vigilancia inmune. Por lo tanto, la infiltración linfocítica alta se asocia con una mejor supervivencia y una respuesta superior a la terapia sistémica ⁽³¹⁾ mientras que un recuento bajo de linfocitos sanguíneos periféricos está relacionado con pronósticos de cáncer deficientes. ^(32,33)

En los últimos años se han estudiado en niños y adultos algunos parámetros como biomarcadores potenciales de valor pronóstico en varias enfermedades; los índices neutrófilos/linfocitos (INL) y plaquetas/linfocitos (IPL), y, más recientemente, el índice inmuno-sistémico (IIS), los cuales se obtienen fácilmente de la biometría hemática de rutina. ⁽³⁴⁾

El INL, también conocido como índice de Zahorec, expresa una estrecha relación entre la respuesta inmune innata y adaptativa en la salud y la enfermedad. Se utiliza como un marcador de inflamación subclínica, así como, para la inflamación grave, al igual que el IPL. ⁽³⁶⁾ De acuerdo a estudios de Zahorec los rangos fisiológicos normales de índice neutrófilo/linfocito van desde 1.85 hasta 2.15 (rango 1.00–2.30) dependiendo de la edad y la raza. El INL puede reflejar la intensidad de la inflamación con una regla simple de que cuanto mayor sea el valor, mayor será la intensidad de la inflamación. ⁽³⁷⁾

En el año 2014, se creó un nuevo índice, definido como el índice inmuno-sistémico (IIS), que integró la razón neutrófilos/linfocitos y plaquetas/linfocitos, con base en las tres líneas celulares (IIS = plaquetas x neutrófilos/linfocitos). ⁽³⁸⁾ La elevación del IIS principalmente se debe al aumento de neutrófilos y plaquetas aunado a un bajo nivel de linfocitos que refleja inflamación intensa y respuesta inmunitaria débil. ⁽³⁹⁾ Se sugiere que el IIS es superior a otros índices de inflamación como

INL e IPL, como un marcador más objetivo que refleja el equilibrio entre estado inflamatorio y de respuesta inmune del huésped. ⁽⁴⁰⁾

El microambiente tumoral, medido por una variedad de parámetros sanguíneos, contribuye significativamente al desarrollo y progresión de las neoplasias malignas. El recuento elevado de plaquetas predice inferioridad en cáncer de ovario, pulmón, colon y páncreas, entre otros; y está potencialmente asociado con mecanismos que afectan angiogénesis. ⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾ Además, según se informa, los pacientes con valores altos de neutrófilos tienen peores resultados ⁽⁴⁵⁾, mientras que los pacientes con valores altos de linfocitos aparentemente tienen mejor resultados. ⁽⁴⁶⁾

Como INL e IPL pueden considerarse dos índices representativos de inflamación, se han utilizado en estudios para predecir el resultado clínico en pacientes adultos con Sarcoma de tejidos blandos, asociado a menor sobrevida y mayor riesgo de recaída ⁽⁴⁷⁾, en otro estudio se encontró asociación de INL inicial con menor sobrevida en pacientes adultos con sarcoma sinovial ⁽⁴⁸⁾, sin embargo, existen muy pocos estudios relacionados en pacientes pediátricos.

Planteamiento del problema

¿Existe asociación entre los índices inflamatorios con el pronóstico y sobrevida global en pacientes pediátricos con Sarcomas de Tejidos Blandos?

Justificación

En México el cáncer es un problema de salud pública con más de 5,000 casos nuevos diagnosticados anualmente, y una prevalencia de 23,000 casos cobrando más de 2,000 vidas anuales. Los sarcomas de tejidos blandos representan 7 % de todos los tumores en pacientes pediátricos. Con sobrevida global a 5 años de 55 al 70%.

En los últimos años, se han estudiado el índice neutrófilos/linfocitos, índice plaquetas/linfocitos e índice inmuno-sistémico, como parámetros de inflamación sistémica en varias enfermedades que podrían asociarse al tipo de evolución que presentan, los cuales se han realizado principalmente en pacientes adultos con pocos estudios de pacientes en edad pediátrica.

Dentro de los estudios que se han asociado como factores pronóstico existe la determinación de mutaciones genéticas específicas, las cuales, aunque prometedoras, no se han reproducido o pueden no estar disponibles en todos los centros, como es el caso del CMN "20 de Noviembre".

La finalidad de nuestro estudio es utilizar estos marcadores inflamatorios, los cuales son rápidos y accesibles en la mayoría de las unidades hospitalarias, ya que solo se requiere de la biometría hemática, de manera que nos permitan establecer la utilidad de los mismos como factores pronóstico. De tal manera que, si existe tal asociación, podamos ser realizada en la práctica clínica diaria, disminuyendo costos y podamos realizar intervenciones oportunas en nuestros pacientes.

Hipótesis

Existe asociación entre los índices inflamatorios con el pronóstico y sobrevida global en pacientes pediátricos con Sarcomas de Tejidos Blandos.

Objetivos

Objetivo General:

Evaluar si existe asociación entre los índices inflamatorios con el pronóstico y sobrevida global en pacientes pediátricos con Sarcomas de Tejidos Blandos

Objetivos específicos:

1. Calcular el Índice Inmuno-Sistémico, Índice Neutrófilos/Linfocitos e Índice Plaquetas/linfocitos en pacientes pediátricos con Sarcoma de tejidos blandos, con base a la biometría hemática a su ingreso.
2. Evaluar la asociación entre los índices inflamatorios y presencia de metástasis al diagnóstico.
3. Evaluar la sobrevida global en pacientes pediátricos con Sarcoma de tejidos blandos.

Metodología de la investigación**Material y métodos.**

Se realizó un estudio observacional, transversal, analítico y retrospectivo.

Universo de trabajo:

Pacientes pediátricos menores de 18 años con diagnóstico de Sarcoma de tejidos blandos tratados en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" en el área de Oncología Pediátrica en el periodo comprendido entre enero de 2010 a enero de 2015.

Tiempo de ejecución:

Periodo de estudio: enero de 2010 a enero de 2015.

Periodo de ejecución: Se realizó a partir de la aprobación por el Comité de Ética para la Investigación en Salud y Comité Local de Investigación.

Criterios de selección.**Criterios de inclusión:**

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de Sarcoma de Tejidos blandos a cargo del Servicio de Oncología Pediátrica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” durante el periodo de enero de 2010 a enero de 2015.
- De reciente diagnóstico
- Masculinos o femeninos.
- Menores de 18 años al momento de diagnóstico.
- Con biimetría hemática completa al diagnóstico.

Criterios de exclusión:

- Pacientes referidos con diagnóstico de cáncer que hayan recibido tratamiento previo.
- Paciente con diagnóstico de sarcomas óseos.
- Biometrías hemáticas incompletas.
- Expedientes con datos incompletos

Criterios de eliminación:

- Traslado a otro hospital que no permitió seguimiento.

Descripción general del estudio:

Posterior a la aprobación por el Comité de Ética para la Investigación en Salud y Comité Local de Investigación en Salud, se procedió a revisar los expedientes internos del servicio de Oncología pediátrica por parte de la Dra. Andrea Padilla Soto. Debido a que se trata de un estudio sin riesgo, de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud, en su artículo 17 y no se tuvo contacto en ningún momento con los pacientes, no se requirió de consentimiento informado.

Se realizó muestreo no probabilístico, integrando a los pacientes que cumplieran con criterios de inclusión. Se recabaron los expedientes clínicos de dichos pacientes de donde se obtuvieron los datos clínicos necesarios para el estudio.

Los datos que se tomaron en cuenta para el estudio fueron: nombre del paciente, edad al diagnóstico, diagnóstico, estadificación, valor absoluto de plaquetas, neutrófilos y linfocitos. Para obtener dichos valores se utilizó la biometría hemática completa (BHC) del ingreso, la cual es un estudio de laboratorio de rutina que se solicita en todos los pacientes hospitalizados.

Al contar con el reporte de BHC, se calculó el Índice Neutrófilos/Linfocitos (INL), Índice Plaquetas/Linfocitos (IPL), los cuales se obtuvieron al dividir el valor absoluto de neutrófilos o plaquetas entre el valor de linfocitos, y, el Índice Inmuno-Sistémico (ISS) el cual se obtuvo con el producto de multiplicar el valor de neutrófilos por el valor plaquetas y este dividirse entre el valor total de linfocitos. Estos valores permiten establecer relación con proceso inflamatorio. No existe punto de corte en la actualidad, pero se sabe que, a mayor elevación de estos índices, existe mayor gravedad en el proceso inflamatorio.

Es importante recalcar que nosotros no realizamos toma de muestra sanguínea (punción y extracción) para obtener resultados de las BHC, sino que únicamente realizamos revisión de los resultados de las mismas en el expediente.

Se evaluaron la estadificación y la sobrevida global, así como, el desenlace de los pacientes, vivos sin enfermedad, vivos con enfermedad y muertos. Se registró la información en la hoja de captura de datos correspondiente, se vació en Microsoft Excel 2010, y el análisis se realizó con los paquetes estadísticos SPSS 22.0 y NCSS 2019.

Variables:**Tabla de operacionalización de variables:**

Variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento a la fecha de estudio.	Cuantitativa nominal	años
Sexo	Categoría de un individuo basada en los cromosomas sexuales y características fenotípicas en cuanto a su papel reproductivo.	Cualitativa discreta	Masculino Femenino
Sarcoma de tejidos blandos	Grupo heterogéneo de tumores malignos que surgen en el tejido mesenquimatoso primitivo	Cualitativa discreta	Tipo de tumor
Metástasis	Diseminación de células neoplásicas a distancia desde el sitio primario.	Cualitativa discreta	Presencia o no de metástasis.
Estadificación	Determinación de la etapa de (estadio) del cáncer describe hasta dónde se ha propagado el cáncer	Cualitativa discreta	Estadio
Neutrófilos absolutos	Recuento total de neutrófilos en una muestra de sangre.	Cuantitativa Numérico	Células /mm ³
Linfocitos absolutos	Recuento total de linfocitos en una muestra de sangre.	Cuantitativa Numérico	Células /mm ³
Recuento plaquetario	Recuento total de plaquetas en una muestra de sangre.	Cuantitativa Numérico	Células /mm ³
Índice neutrófilo/linfocito	Cociente obtenido de dividir el recuento total de neutrófilos entre el recuento total de linfocitos.	Cuantitativa Numérico	Índice
Índice plaqueta/linfocito	Cociente obtenido de dividir el recuento plaquetario entre el recuento total de linfocitos.	Cuantitativa Numérico	Índice

Índice Inmuno-Sistémico	Cociente obtenido de dividir el producto de neutrófilos por plaquetas entre el total de linfocitos	Cuantitativa Numérico	Índice
Sobrevida Global	Tiempo desde el diagnóstico hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente	Cuantitativa Numérico	Porcentaje

Muestreo:

Se realizó un muestreo no probabilístico consecutivo de acuerdo a los criterios de inclusión

Tamaño de muestra:

Se tomó por conveniencia colectando el mayor número de pacientes que contaron con criterios de inclusión y a los ingresos por año.

Recursos.

Recursos humanos:

Investigadores:

Alumna: Dra. Andrea Padilla Soto, Residente de quinto año de pediatría.

Asesores clínicos y metodológicos: Dr. Eduardo Jorge Baños Rodríguez y Dra. Farina Esther Arreguín González.

Recursos físicos:

Este estudio se llevó a cabo en el servicio de Oncología Pediátrica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE.

Recursos materiales:

Para la realización de este estudio se necesitó de equipo de cómputo, expedientes clínicos, así como los programas estadísticos NCSS 2019 y SPSS 22.0.

Financiamiento:

El presente estudio no requirió de financiamiento, ya que la toma y el procesamiento de la biometría hemática es un estudio de rutina que se solicita a los pacientes a su ingreso al servicio de Oncología Pediátrica. Fuera de dicho estudio paraclínico, el resto de la investigación requirió únicamente de seguimiento de la evolución de los pacientes, captura de datos y análisis de la información obtenida.

Factibilidad:

El presente estudio fue factible de realizar, ya que los índices neutrófilos/linfocitos, plaquetas/linfocitos e inmuno-Sistémico se obtuvieron al contar con una Biometría Hemática Completa. A diferencia de otros marcadores, este no requiere una cuantificación específica en el análisis, siendo un marcador eficiente y fácil de obtener. Además, contamos en el expediente con datos requeridos para calcular sobrevida global.

Análisis estadístico:

Se registró toda la información en la hoja de captura de datos correspondiente. Toda la información se ingresó en Microsoft Excel 2010,

Se reportaron frecuencias y porcentajes, así como estadística descriptiva de todas las variables. Para determinar si existe diferencia entre variables nominales, utilizamos prueba de Xi cuadrada. Para determinar si existe asociación entre variables numéricas, se empleó R de Pearson, de acuerdo a la distribución de las variables. Para determinar la asociación de las variables determinadas, realizamos prueba de regresión logística. Se calcularon curvas de supervivencia por el método de Kaplan-Meier. Los análisis univariados y multivariados para SG se realizaron utilizando el modelo de regresión de Cox. Considerando significancia estadística valor de $p < 0.05$. Para su análisis se utilizaron los paquetes estadísticos SPSS 22.0 y NCSS 2019.

Aspectos éticos:

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo 17, el presente estudio representa una investigación sin riesgo ya que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en el estado del paciente, ya que solo se realizó revisión de expedientes para obtener la información descrita en la descripción del procedimiento.

Todos los procedimientos que forman parte de nuestro estudio se apegarán a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas.

Considerando el tipo de riesgo del estudio y que solo se revisarán los expedientes, sin tener contacto en ningún momento con los pacientes, no se requiere de carta de consentimiento informado, sin embargo, los investigadores nos comprometemos a guardar la confidencialidad y privacidad de los datos obtenidos en el estudio. Con la finalidad de garantizar la confidencialidad de la información, no se identificarán con nombre a los pacientes en el caso de hacer públicos los resultados, con fines meramente de investigación y análisis estadístico.

El protocolo se presentó ante el Comité de Ética para la Investigación en Salud y Comité Local de Investigación en Salud el cual fue aprobado el 15 de Febrero de 2021 con folio 051.2021.

Resultados

Incluimos un total de 30 pacientes con diagnóstico de Sarcoma de Tejidos Blandos (STB) que ingresaron al servicio de Oncología Pediátrica cuya distribución por género fue de 15 (50%) mujeres y 15 (50%) hombres, con un promedio de edad de 9 años, se clasifico por grupos de edad en lactantes (<2 años), preescolares (2 a 5 años), escolares (6 a 12 años) y adolescentes (12 a 18 años) los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Clasificación por grupos de edad

Edad por grupos	Grupos	n=30
<2 años	Lactantes	2 (6.6%)
2 a 5 años	Preescolares	7 (23.5%)
6 a 12 años	Escolares	11 (36.6%)
12 a 18 años	Adolescentes	10 (33.3%)

Valores expresados en frecuencia y porcentaje

El principal diagnóstico fue Sarcoma de Ewing con un 43.3%, seguido por Rabdomiosarcoma como se menciona en la Tabla 2.

Tabla 2. Diagnósticos al ingreso

Diagnóstico	n =30
Sarcoma de Ewing	13 (43.3%)
Rabdomiosarcoma	12 (40%)
STBNR	5 (16.6%)

STBNR (Sarcoma de tejidos blandos no rabdomiosarcoma)

Valores expresados en frecuencia y porcentaje.

En cuanto a la localización de tumor primario por diagnóstico, encontramos que la localización axial fue la más común en Sarcoma de Ewing y STBNR, mientras que en Rabdomiosarcoma fue la localización parameníngea (Tabla 3).

Tabla 3. Localización de tumor primario en Rabdomiosarcoma.

Localización	Sarcoma de Ewing n =13	Rabdomiosarcoma n =12	STBNR n=5
Axial	7 (53.8%)	2 (16.6%)	3 (60%)
Extremidades	6 (46.2%)	2 (16.6%)	2(40%)
Parameníngeo		4 (33.3%)	
Genitourinario		3 (25%)	
Otro		1 (10.8%)	

Valores expresados en frecuencia y porcentaje.

STBNR (Sarcoma de tejidos blandos no rabdomiosarcoma)

Encontramos que un total de 14 pacientes (46.6%) presentó metástasis al diagnóstico, en tabla 4 se muestra el total de pacientes con metástasis de acuerdo al diagnóstico.

Tabla 4. Porcentaje de pacientes con metástasis de acuerdo al diagnóstico.

	n=14
Sarcoma de Ewing	7 (50%)
Rabdomiosarcoma	6 (43%)
STBNR	1 (7%)

STBNR (Sarcoma de tejidos blandos no rabdomiosarcoma)

Valores expresados en frecuencia y porcentaje.

En cuanto a la estadificación de acuerdo al diagnóstico encontramos que el 46.2% de los pacientes con Sarcoma de Ewing eran metástasicos como se muestra en tabla 5, mientras que en pacientes con Rabdomiosarcoma el 50% se encontraba en estadio IV y en STBNR el 80% se encontraba en estadio II y III (tabla 6).

Tabla 5. Estadificación de pacientes con Sarcoma de Ewing.

	n=13
Localizado	7 (53.8%)
Metastásico	6 (46.2%)

Valores expresados en frecuencia y porcentaje.

Tabla 6. Estadificación de pacientes con Rabdomiosarcoma y STBNR

	Rabdomiosarcoma n=12	STBNR n=5
I	1 (8.3%)	0 (0%)
II	3 (25%)	2 (40%)
III	2 (16.6%)	2(40%)
IV	6 (50%)	1(20%)

Valores expresados en frecuencia y porcentaje

STBNR (Sarcoma de tejidos blandos no rabdomiosarcoma)

A cada uno de los índices se le asignó un punto de corte, clasificando a nuestra población en dos cohortes respectivamente. Para el INL se tomo un valor de corte ≥ 2 ; IPL ≥ 100 e IIS $\geq 300\ 000$, los resultados se muestran en tabla 7.

Tabla 7. Variables asociadas a metástasis al diagnóstico.

	n=30
INL	
<2	12 (40%)
>2	18 (60%)
IPL	
<100	6 (20%)
>100	24 (80%)
IIS	
<300 000	5 (16.67%)
>300 000	25 (83.33%)

Valores expresados en frecuencia y porcentaje

INL (índice Neutròfilos-Linfocitos), IPL (Índice Plaquetas-linfocitos), IIS (índice Inmuno-Sistèmico)

Se comparó la correlación de los Índices Inflamatorios con la presentación de Metástasis al momento del Diagnóstico; se tomó como valor de probabilidad significativo valores de $p < 0.05$, de igual modo, se buscó los índices de correlación con r de Pearson en cada una de las variables cuantitativas, con un intervalo de confianza de 95%. Los resultados se muestran en tabla 8.

Tabla 8. Variables asociadas a mortalidad.

Variable	Metástasis n(%)	Sin Metástasis n(%)	P	R
INL				
- <2	3 (10%)	9 (30%)	0.025	+0.354
->2	11 (36.6%)	7 (23.3%)		
IPL				
- <100	2 (6.6%)	4 (13.3%)	0.464	+0.133
- >100	12 (40%)	12 (40%)		
IIS				
- <300 000	2 (6.6%)	3 (10%)	0.743	+ 0.059
- >300 000	12 (40%)	13 (43.3%)		

Valores expresados en frecuencia y porcentaje

INL (índice Neutròfilos-Linfocitos), IPL (Índice Plaquetas-linfocitos), IIS (índice Inmuno-Sistèmico)

De los 30 pacientes que conforman nuestro estudio, se reporta una sobrevida global del 40%. La tabla 9 compara cada una de las variables de nuestro estudio con la mortalidad presente.

Tabla 9.

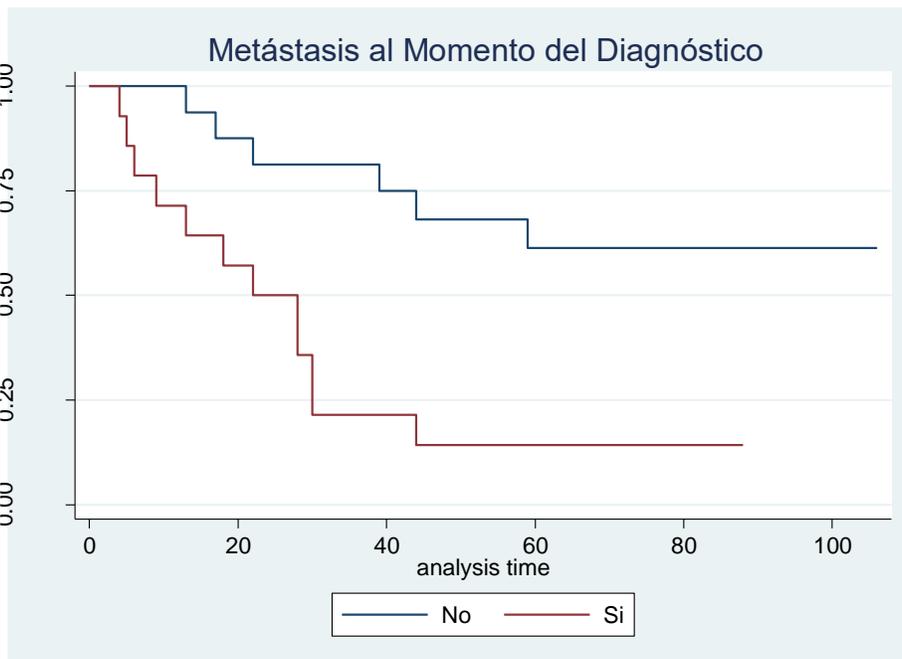
Variable	Vivo n(%)	Muerto n(%)	P	R
Género				
- Femenino	7 (23.3%)	8 (26.6%)	0.456	-
- Masculino	5 (16.6%)	10 (33.3%)		
Metástasis al Diagnóstico				
- Si	6 (20%)	12 (40%)	0.007	-
INL				
- <2	8 (26.6%)	4 (13.3%)	0.015	+ 0.444
- >2	4 (13.3%)	14 (46.6%)		
IPL				
- <100	6 (20%)	0 (0%)	0.001	+ 0.612
- >100	6 (20%)	18 (60%)		
IIS				
- <300 000	4 (13.3%)	1 (3.3%)	0.046	+ 0.36
- >300 000	8 (26.6%)	17 (56.6%)		

Valores expresados en frecuencia y porcentaje

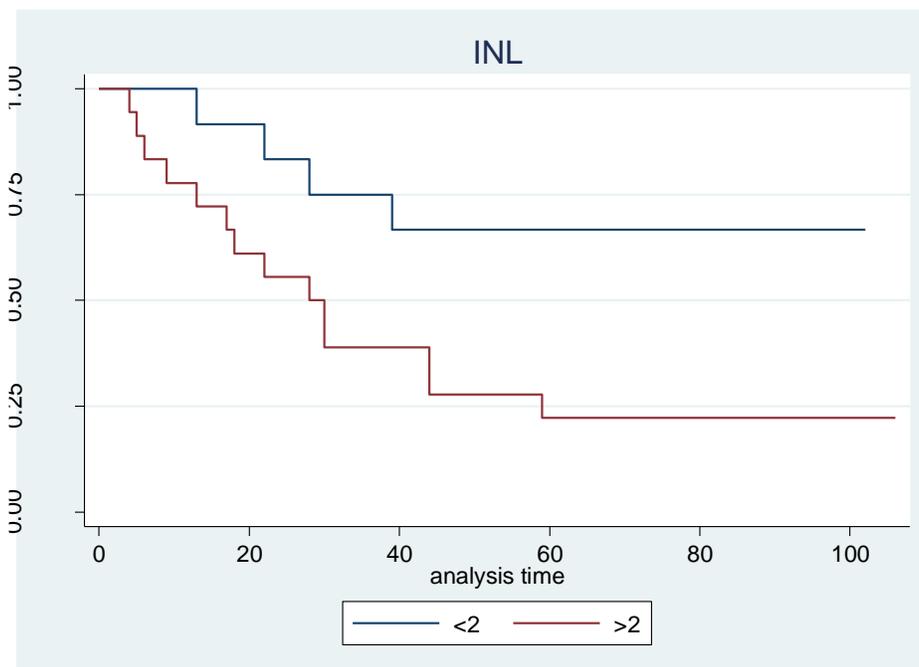
INL (Índice Neutròfilos-Linfocitos), IPL (Índice Plaquetas-linfocitos), IIS (Índice Inmuno-Sistèmico)

Se evaluó la sobrevida global de la población de estudio, usando estimados de supervivencia de Kaplan-Meier; las variables evaluadas fueron Metástasis al momento del diagnóstico, INL, IPL e IIS. El tiempo medio de sobrevida global de los pacientes con Metástasis al momento de diagnóstico fueron 22 meses; en los pacientes con un INL >2 reportaron un tiempo medio de sobrevida global de 28 meses; en los pacientes con un IPL >100 reportaron un tiempo medio de sobrevida global de 28 meses; en los pacientes con un IIS >300 000 reportaron un tiempo medio de sobrevida global de 30 meses. Los resultados se muestran en gràficas de 1 a 4.

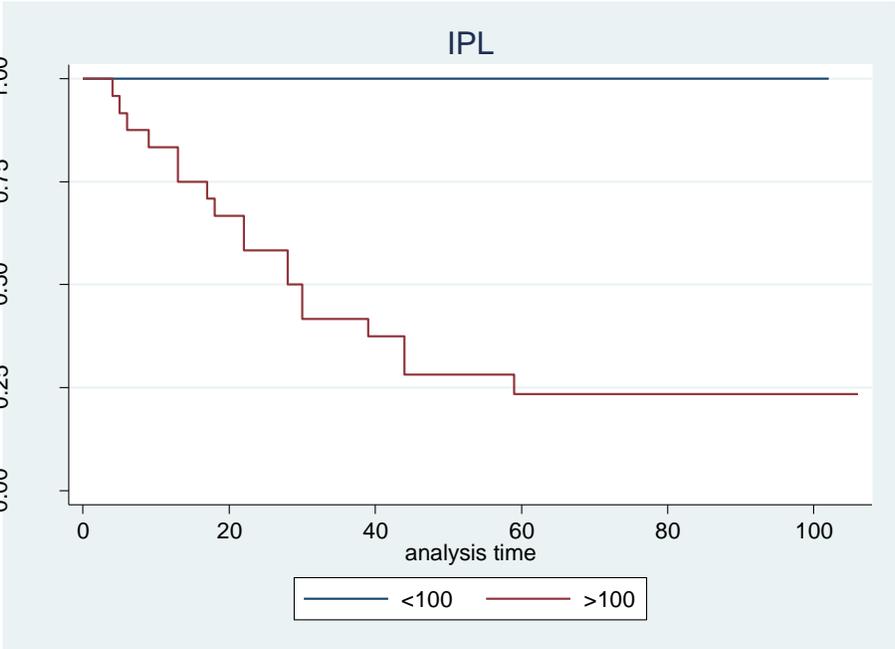
Gráfica 1. Kaplan Meier de supervivencia global: Metástasis al momento del diagnóstico



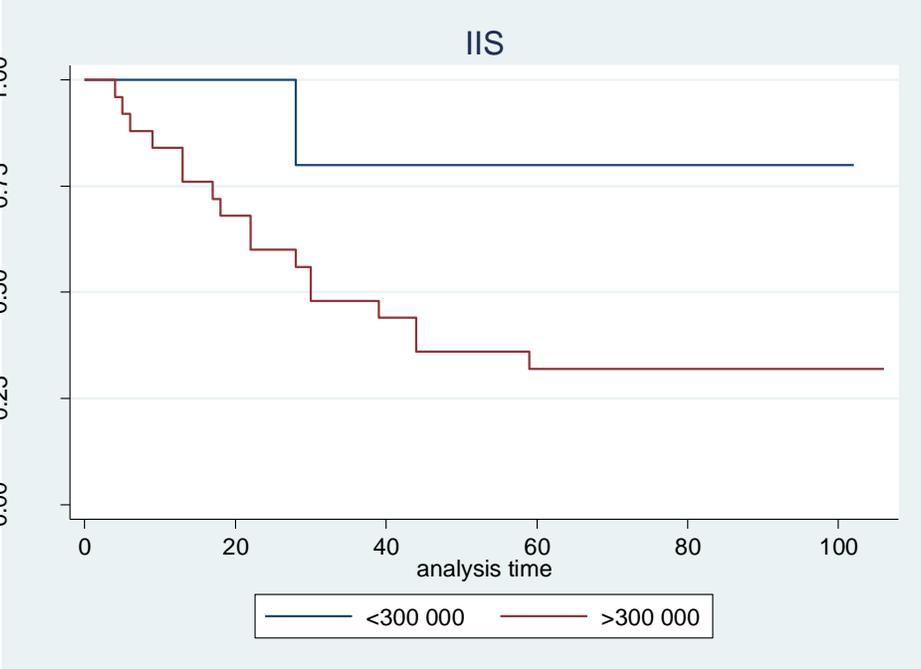
Gráfica 2. Kaplan Meier de supervivencia global: Índice Neutrófilo/Linfocitos (INL)



Gráfica 3. Kaplan Meier de supervivencia global: Índice Plaquetas/Linfocitos (IPL)



Gráfica 4. Kaplan Meier de supervivencia global: Índice Inmuno-Sistémico (IIS)



Discusión:

En los últimos años, se han estudiado marcadores de inflamación sistémica, tales como el índice neutrófilos/linfocitos, índice plaquetas/linfocitos e índice inmuno-sistémico, como parámetros de pronóstico y gravedad en varias enfermedades.

En estudios relacionados con índices inflamatorios y mortalidad se encontró literatura, solamente, en pacientes adultos. En pacientes pediátricos existen pocos estudios relacionados, recientemente, se han realizado estudios que demuestran el valor predictivo que el INL e IPL tienen en distintas patologías.

En el estudio de Vázquez et al, encontraron que el INL >2 como factor de mal pronóstico para la SG en pacientes con osteosarcoma (OR 2,27, IC del 95%, 1,07-5,30; P = 0,046) junto con enfermedad metastásica y mala respuesta histológica; así como en pacientes con rhabdomyosarcoma (OR 4,76, IC del 95%, 1,01-22,24; P = 0,0237). (45) En nuestro estudio se confirma la asociación del INL con la presencia de metástasis al diagnóstico ($p=0.025$) y mortalidad ($p=0.015$) en los pacientes pediátricos con sarcomas de tejidos blandos, con un valor de corte de 2.0.

Por otro lado, el estudio de Viñal et al, donde se incluyeron 79 pacientes con sarcomas de tejidos blandos de alto riesgo, encontraron una mediana de INL, IPL con media de 2,83 y 174 respectivamente, con una SG y SLE mayor en pacientes con INL ($p < 0.01$). No se encontraron diferencias significativas en sobrevida con respecto a IPL. (49)

Yapar et al, realizó un estudio donde incluyó una población total de 172 pacientes con diagnóstico de osteosarcoma encontrando que INL e IPL eran predictores de mortalidad, con valor corte de 3,28 para INL y 128 para IPL. ($p < 0,001$) (50)

En relación con el IPL en nuestro estudio, encontramos un valor de corte de 100 observando que se asocia como factor de mal pronóstico para mortalidad con valor de $p=0.001$, sin encontrar relación con la presencia de metástasis al diagnóstico.

En cuanto al IIS A diferencia de otros índices de inflamación, hasta este momento no se han publicado estudios en pediatría. En adultos la elevación del IIS principalmente se debe al aumento de neutrófilos y plaquetas aunado a un bajo nivel de linfocitos que refleja inflamación intensa y respuesta inmunitaria débil. (36) Chen J-H, y cols encontraron que el IIS se correlaciona con pobre sobrevida global y recurrencia en pacientes con cáncer colorrectal.(40) En nuestro estudio

encontramos asociación del IIS como factor de mal pronóstico para mortalidad con valor de $p=0.046$, con un valor de corte de 300 000, sin encontrar relación con la presencia de metástasis al diagnóstico.

En el análisis multivariado, las variables asociadas a mortalidad fueron la presencia de metástasis al diagnóstico ($p=0.007$), el INL ($p=0.015$), el IPL ($p=0.001$) y el IIS ($p=0.046$).

Conclusiones:

La presencia de metástasis al momento del diagnóstico se correlaciona con la mortalidad reportada en nuestra población, corroborada por valores de p estadísticamente significativos.

Existe asociación de los índices inflamatorios con la Sobrevida Global en pacientes pediátricos con Sarcoma de Tejidos Blandos, al tomar como valor de corte para INL de 2.0, de IPL de 100 y para el IIS, con valor de corte de 300,000. Existe además relación de INL para la presencia de metástasis al diagnóstico.

Estos índices de inflamación sistémica son parámetros fáciles de obtener como indicadores.

Estos hallazgos necesitan ser confirmados por estudios futuros con el objetivo de investigar en mayor población.

Referencias Bibliográficas

1. PAHO. Early Diagnosis of Childhood Cancer. Washington, DC: Pan American Health Organization; 2014, 45p.
2. Jaime Shalkow Klincovstein, et-al., Comportamiento epidemiológico del Cáncer en menores de 18 años. México 2008 – 2014., Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia. PP. 24 – 69
3. Pappo AS, Pratt CB: Soft tissue sarcomas in children. Cancer Treatment and Research 91 :205-222, 1997.
4. Crist WM, Anderson JR, Meza JL, et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. J Clin Oncol. 2001;19: 3091-3102
5. Weiss SW, Goldblum JR: Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. 5th ed. St. Louis, Mo: Mosby, 2008, pp 1-14
6. Spunt SL, Hill DA, Motosue AM, et al.: Clinical features and outcome of initially unresected nonmetastatic pediatric nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma. J Clin Oncol 20 (15): 3225-35, 2002
7. Spunt SL, Million L, Anderson J, Coffin CM, McCarville Randall L, Parham D, Kao SC, Hayes-Jordan A, Wolden SL, Terezakis SA, Black J, Laurie F, Kawashima E, Speights RA, Skapek S, Meyer WH, Hawkins DS, and Pappo AS. Risk-based treatment for nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas (NRSTS) in patients under 30 years of age: Children's Oncology Group study ARST0332. Journal of Clinical Oncology 2014 32:15_suppl, 10008-10008.
8. G. Bellingan, "Inflammatory cell activation in sepsis." *Br Med Bulletin*, 55 (1999), pp. 12-29
9. Mantovani, A. (2018) The inflammation–cancer connection. *FEBS J*. 285, 638–640
10. Elinav, E. et al. (2013) Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. *Nat. Rev. Cancer* 13, 759–771
11. Korniluk, A. et al. (2017) From inflammation to cancer. *Ir. J. Med. Sci.* 186, 57–62
12. Galdiero, M.R. et al. (2018) Roles of neutrophils in cancer growth and progression. *J. Leukoc. Biol.* 103, 457–464
13. Hyun YM, Hong CW. "Deep insight into neutrophil trafficking in various organs". *Journal of Leukocyte Biology* 2017, Vol. 102
14. Weiss SJ, "Tissue destruction by neutrophils," *N. Engl J Med*, 1989, 320_365-76

15. Hampton HR Baile j, tomura M, Brink R, Chtanova T. "Microbe- dependent lymphatic migration of neutrophils modulates lymphocyte proliferation in lymph nodes." *Nat Commun.* 2015 ;6:7139
16. Huh, S.J. et al. (2010) Transiently Entrapped circulating tumor Cells interact with neutrophils to facilitate lung metastasis development. *Cancer Res.* 70, 6071–6082.
17. Antonio, N et al. (2015) The wound inflammatory response exacerbates growth of pre-neoplastic cells and progression to cancer. *EMBO J.* 34, 2219-2236
18. Langley, R.R and Fidler i,j. (2011) The seed and soil hipótesis revisited-the role of tumor-stroma interactions in metastasis to diferente organs. *Int J. Cancer* 128,2527-2535
19. Wculek, SK. And Malanchi I. (2015) Neutrophils support lung colonization of metastasis-initiating breast cacer cells. *Nature* 528, 413-417.
20. Powell D. R. and Huttenlocher A. (2025) Neutrophils in the tumor microenviroment. *Trends in Immunology.*, 1-12
21. Mollinedo F. (2019) Neutrophil Degranulation, Plasticity, and Cancer Metastasis. *Trends in Immunology.* Vol 40 No.3, 228-242
22. Von Hundelshausen P, Weber C. "Platelets as immune cells: bridging inflammation and cardiovascular disease." *Circ Res* 2007;100:27–40.
23. Jenne CN, Urrutia R, Kubes P. "Platelets: brinding hemostasis, inflammation and immunity" *Int. Lab. Hem.* 2013;35:254-26i
24. Pak S, Kondo T, Nakano Y, Murata S, Fukunaga K, Oda T, Sasaki R, Ohkohchi N. Platelet adhesion in the sinusoid caused hepatic injury by neutrophils after hepatic ischemia reperfusion. *Platelets* 2010;21: 282–8.
25. Leslie M. Cell biology. Beyond clotting: the powers of platelets. *Science.* 2010;328(5978):562–4
26. Cho MS, Bottsford-Miller J, Vasquez HG, Stone R, Zand B, Kroll MH, et al. Platelets increase the proliferation of ovarian cancer cells. *Blood.* 2012;120(24):4869–72.
27. Radziwon-Balicka A, Medina C, O'Driscoll L, Treumann A, Bazou D, Inkielewicz-Stepniak I, et al. Platelets increase survival of adenocarcinoma cells challenged with anticancer drugs: mechanisms and implications for chemoresistance. *Br J Pharmacol.* 2012;167(4):787–804.
28. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med.* 2008;358(19):2039–49.
29. Battinelli EM, Markens BA, Italiano Jr JE. Release of angiogenesis regulatory proteins from platelet alpha granules: modulation of physiologic and pathologic angiogenesis. *Blood.* 2011;118(5):1359–69.

30. 34. Gay LJ, Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(2):123–34.
31. Nieswandt B, Hafner M, Echtenacher B, Mannel DN. Lysis of tumor cells by natural killer cells in mice is impeded by platelets. *Cancer Res*. 1999;59(6):1295–300.
32. Fogar P, Sperti C, Basso D, Sanzari MC, Greco E, Davoli C, et al. Decreased total lymphocyte counts in pancreatic cancer: an index of adverse outcome. *Pancreas*. 2006;32(1):22–8.
33. Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M, Sebban C, Le Cesne A, Judson I, et al. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas. *Cancer Res*. 2009;69(13):5383–91.
34. X. Liu, Y. Shen, H. Wang, Q. Ge, A. Fei, and S. Pan, “Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with sepsis: a prospective observational study,” *Mediators of Inflammation*, vol. 2016, Article ID 8191254, 8 pages, 2016.
35. C.-F. Zheng, W.-Y. Liu, F.-F. Zeng et al., “Prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratios among critically ill patients with acute kidney injury,” *Critical Care*, vol. 21, no. 1, p. 238, 2017.
36. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts – rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102 (1): 5–14.41
37. Zahorec R. “Neutrophil-to-lymphocyte ratio. Sixteen-year-long history since publication of our article in Bratislava Medical Journal” *Bratisl Med J* 2017; 118 (6) 321–323
38. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014;20:6212-6222.
39. Lu H, Ouyang W, Huang C. Inflammation, a key event in cancer development. *Mol Cancer Res* 2006;4:221-233.
40. Chen J-H, Zhai E.T, Yuan Y.J et all. “Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer” *World J Gastroenterol* 2017 September 14; 23(34): 6261-6272.
41. Gonzalez Barcala FJ, Garcia Prim JM, Moldes Rodriguez M, Alvarez Fernandez J, Rey Rey MJ, Pose Reino A, et al. Platelet count: association with prognosis in lung cancer. *Med Oncol*. 2010;27(2):357–62.
42. Lin MS, Huang JX, Zhu J, Shen HZ. Elevation of platelet count in patients with colorectal cancer predicts tendency to metastases and poor prognosis. *Hepatogastroenterology*. 2012;59(118):1687–90.

43. Qiu J, Yu Y, Fu Y, Ye F, Xie X, Lu W. Preoperative plasma fibrinogen, platelet count and prognosis in epithelial ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012;38(4):651–7.
44. Dominguez I, Crippa S, Thayer SP, Hung YP, Ferrone CR, Warshaw AL, et al. Preoperative platelet count and survival prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *World J Surg.* 2008;32(6):1051–6.
45. Teramukai S, Kitano T, Kishida Y, Kawahara M, Kubota K, Komuta K, et al. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03. *Eur J Cancer.* 2009;45(11):1950–8.
46. Clark EJ, Connor S, Taylor MA, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Preoperative lymphocyte count as a prognostic factor in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2007;9(6):456–60.
47. Yongsheng C., Zhang Z. et al. “Biological significance and prognostic relevance of peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in soft tissue sarcoma”, *Scientific Reports | (2018) 8:11959*
48. Ortega D, Álvarez A. et al “Neutrophil/lymphocyte ratio is associated with survival in synovial sarcoma” *Surgical Oncology 27 (2018) 551–555*
49. Viñal D, Martínez D, et al “Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and other inflammatory markers in patients with high-risk soft tissue sarcomas.” *Clinical and Translational Oncology (03,2020)*
50. Yapar A, Ali M et al. “Diagnostic and prognostic role of neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and lymphocyte/monocyte ratio in patients with osteosarcoma” *Jt Dis Relat Surg.* 2021;32(2):489-496.