


UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

“San Vicente Mártir”



**RELEVANCIA DEL ÍNDICE DE NEUTRÓFILOS-
LINFOCITOS EN EL PRONÓSTICO DEL
MELANOMA**

Presentado por:

Mollinedo Calderón Andrea

Tutorizado por:

Dr. Nagore Enguídanos Eduardo

Valencia, a 10 de mayo de 2023

Agradecimientos

En primer lugar, quería agradecer a mi tutor, Eduardo Nagore Enguídanos por todo su esfuerzo y dedicación, por confiar en mi y por la ayuda prestada para la resolución de dudas y corrección del presente trabajo fin de grado.

También agradecer a la Universidad Católica de Valencia, que gracias a ella he podido formarme y cumplir mi sueño de dedicarme profesionalmente a lo que llevo años queriendo ser.

A mis padres, por que sin ellos todo esto no hubiera sido posible, por la educación recibida, todo el cariño, el amor incondicional y todos los consejos dados. Gracias por apostar y creer en mi como siempre lo habéis hecho y por estar en los momentos difíciles.

A mi hermana Marta, que me ha estado guiando y dando fuerza todos los años de mi vida, siendo un pilar fundamental.

A mi familia en general, en especial a mis abuelos, que sigo teniendo la suerte de seguir con ellos y pueden seguir sintiéndose orgullosos con los logros que voy alcanzando.

A mis amigos que llevan desde pequeña conmigo en Cádiz, ayudándome en todo lo que he necesitado.

Por último, a mi familia de Valencia, Rafa, Marta, Marina, Paula, Belén y Rubén sin ellos esto no hubiese sido ni la mitad de maravilloso que ha sido.

ÍNDICE

1. Abreviaturas y siglas	vi
2. Resumen	viii
3. Abstract.....	ix
4. Introducción	1
4.1 Epidemiología.....	1
4.2 Concepto	1
4.3 Factores de riesgo	3
4.4 Pronóstico	4
4.5 Marcadores pronósticos.....	6
4.6 Marcador de inflamación: NLR.....	8
5. Justificación del estudio	10
6. Hipótesis	11
7. Objetivos	11
8. Material y Método.	11
8.1 Revisión bibliográfica.....	11
8.2 Diseño	12
8.3 Población del estudio.....	12
8.4 Criterios de selección.....	12
8.4.1 Criterios de inclusión.....	12
8.4.2 Criterios de exclusión.....	13
8.5 Sesgos	13
8.6 Variables	13
8.7 Fuentes de datos/ medidas.....	14
8.8 Análisis estadístico.....	14
8.9 Cálculo del tamaño muestral.....	15
9. Resultados.....	16
9.1 Características de la población estudiada.....	16
9.2 Relación entre los niveles de LNR y las variables independientes	16
9.3 Supervivencia estimada acumulada en función de los niveles de LNR.....	19
9.4 Evaluación del valor de los niveles de LNR en la supervivencia	20

10. <i>Discusión</i>	22
11. <i>Conclusión</i>.....	24
12. <i>Bibliografía</i>.....	25
13. <i>Anexos</i>.....	30
13.1 Autorización por parte del Instituto Valenciano de Oncología para la realización de este proyecto de investigación/estudio clínico.	30
13.2 Informe del comité de ética de la investigación con medicamentos de la fundación Instituto Valenciano de Oncología. (CEIm FIVO).....	31
14. <i>Póster</i>	33



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Estructura de la piel normal y sus células.....3

Figura 2 – Neutrófilos y PD-L1 tumoral induciendo la apoptosis de las células T.....9

Figura 3 – Supervivencia estimada acumulada en función de los niveles de LNR (altos o bajos)20



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1-Tabla de contingencia con la distribución de los valores de cada variable según el nivel de LNR.....19

Tabla 2-Modelo de riesgos proporcionales de Cox multivariado.....21



1. ABREVIATURAS Y SIGLAS

AJCC	American Joint Committe on Cancer
Dr	Doctor
LNR	Índice de neutrófilos-linfocitos
HR	Hazard Ratio
H0	Hipótesis nula
H1	Hipótesis alternativa
IC	Intervalo de confianza
IVO	Instituto Valenciano de Oncología
mm	Milímetro
Mit/mm²	Mitosis por milímetro cuadrado
P	Valor de la P
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
vs	Versus
PLR	Índice de plaquetas-linfocitos
LMR	Índice de monocitos-linfocitos
MM	Melanoma maligno metastásico
FDA	Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos
irAE	Importantes eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario

SII	Índice de inflamación sistémica
OS	Supervivencia global
PFS	Supervivencia libre de progresión
TIL	Linfocitos infiltrantes de tumores



2. RESUMEN

Introducción: El cociente de neutrófilos-linfocitos es una parte de la respuesta inflamatoria del sistema inmunitario que desempeña un papel crucial en el reconocimiento de tumores y destrucción de varias neoplasias malignas. Sus niveles se han relacionado con el desarrollo de tumores como en su pronóstico.

En este estudio el objetivo fue evaluar si los niveles del índice de neutrófilos-linfocitos (LNR) influyen en el pronóstico del melanoma.

Material y método: Estudio observacional, longitudinal y retrospectivo en una muestra de 988 pacientes con melanoma en los que se recogieron los niveles de (LNR) al diagnóstico. Se analizó la relación de los niveles altos con variables clínicas y patológicas, mediante la prueba de chi-cuadrado de Pearson y la prueba exacta de Fisher, y su valor en la supervivencia global mediante el método de Kaplan-Meier y modelos univariados y multivariados de riesgos proporcionales de Cox.

Resultados: Unos niveles altos del índice de neutrófilos-linfocitos se relacionó con el sexo masculino, la localización en cabeza/cuello del melanoma, el índice mitótico de >5 mit/mm² y la presencia de ulceración. Los niveles altos del índice de neutrófilos-linfocitos (LNR) se asociaron a una peor supervivencia global (HR 2,6%; IC 95% 1,2 – 5,5 HR; P=0,015).

Conclusión: Valores altos del índice de neutrófilos-linfocitos (LNR) se asocian a un peor pronóstico y una menor supervivencia global en los pacientes con melanoma.

Palabras clave: índice de neutrófilos-linfocitos (LNR), melanoma, niveles altos del índice neutrófilos-linfocitos, supervivencia, pronóstico.

3. ABSTRACT

Introduction: The neutrophil-to-lymphocyte ratio (LNR) is fundamental as a biomarker of immune system and play a crucial role in tumor recognition and destruction of several malignancies. Their levels have been linked, on the one hand, with the risk of developing malignancies as well as its prognosis. In this research, the objective was to evaluate if neutrophil-to-lymphocyte levels have influence in the prognosis of the melanoma.

Material and method: A retrospective, longitudinal, observational study a sample of 988 patients with melanoma in whom neutrophil-to-lymphocyte levels were collected at diagnosis. The relationship of high levels with clinical and pathologic variables was analyzed using Pearson's chi-square test and Fisher's exact test, and its value in overall survival using the Kaplan-Meier method and Cox univariate and multivariate proportional hazards models.

Results: A high neutrophil-to-lymphocyte ratio (LNR) level was associated with male sex, head/neck melanoma localization, mitotic index of >5 mit/mm² and ulceration. High neutrophil-to-lymphocyte ratio were associated with worse overall survival (HR 2,6%; 95% CI HR 1,2 – 5,5; P=0,015).

Conclusion: High LNR values are associated with a worse prognosis and lower overall survival of melanoma patients.

Key Words: neutrophil-to-lymphocyte ratio (LNR), melanoma, high levels of neutrophil-to-lymphocyte ratio, survival, prognosis

4. INTRODUCCIÓN

4.1 EPIDEMIOLOGÍA

El melanoma corresponde a un 2-3% de todos los cánceres y un 7% de los cánceres de la piel, siendo su incidencia menor respecto a los otros tipos de cáncer cutáneo no melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma epidermoide).

Además, se conoce que su incidencia está aumentando de forma considerable en las últimas décadas, en cifras de un 1% a 3% cada año. (1)

La mortalidad es de 1/100000, del 78% de la mortalidad total causada por los cánceres de piel.

Aunque su incidencia y prevalencia es relativamente baja, es muy importante el diagnóstico y tratamiento quirúrgico precoz.

4.2 CONCEPTO

El cáncer es una enfermedad caracterizada por el aumento masivo y descontrolado de células que puede llegar a aparecer en cualquier tejido u órgano del cuerpo, llegando incluso a provocar, en algunos casos, incluso metástasis.

Se conoce que el melanoma es el tipo de cáncer de piel más agresivo que hay. (2)

Es un tumor maligno que se origina en los melanocitos, sobre todo los localizados en la piel. Estas son unas células cuya función principal es la producción de melanina, que es el pigmento que da color a nuestra piel y permite protegerla de los rayos ultravioletas, que representa el punto de partida de la transformación maligna hacia el melanoma. (3)

Para el desarrollo de esta enfermedad se produce un proceso de carcinogénesis no secuencial. Suele haber una mutación en el oncogén BRAF que activa la vía carcinogénica de forma permanente, haciendo proliferar los melanocitos de forma

incontrolada. No es el único oncogén implicado, hay otros oncogenes, como, por ejemplo, el RAS.

El melanoma sigue un modelo de progresión tumoral que se observa en la mayoría de los cánceres epiteliales, un proceso mediante el cual la neoplasia maligna evoluciona de manera gradual desde neoplasias “precursoras” benignas o de bajo grado a lesiones intermedias, a neoplasias malignas tempranas, a cánceres primarios avanzados y metastásicos.

Los nevus displásicos deben ser considerados como “lesiones intermedias” de esta progresión tumoral, aproximadamente el 30% de los melanomas surgen en asociación de estos como sus precursores. (4)

Además, en la etiopatogenia participan es una combinación de factores genéticos, ambientales y fenotipo.

El melanoma pasa por dos fases: de crecimiento radial y vertical. La fase de crecimiento radial puede ser in situ o micro invasiva (infiltración dermis papilar por células sueltas o pequeños nidos), pero es un proceso no tumorigénico (no tiene capacidad de metástasis), por lo que el pronóstico en esta fase es muy favorable a pesar de otras variables como puede ser el espesor de Breslow, a diferencia de la fase de crecimiento vertical (nidos y nódulos de melanocitos neoplásicos en dermis) que, si tiene capacidad de metastatizar a distancia, y su pronóstico depende de características del tumor y de otros factores del huésped. Los melanomas deberían detectarse en fases curables, en fase de crecimiento radial, por lo que es importante reconocerlos mediante el cribado/screening de los pacientes identificados mediante la detección de marcadores de riesgo que incluyen nevus displásicos, nevus comunes, pecas (efélides) y otros indicadores sensibles de exposición solar aguda o crónica. (5)

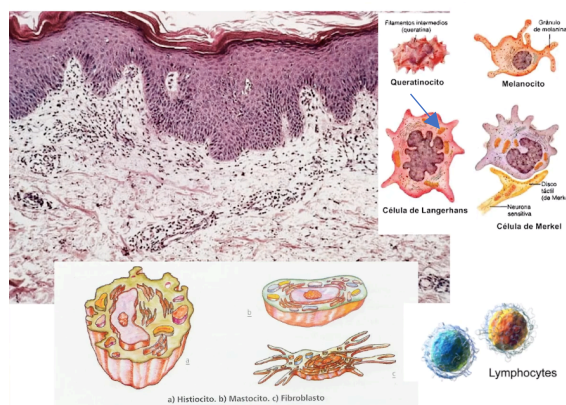


Figura 1. Estructura de la piel normal y sus células.

4.3 FACTORES DE RIESGO

Los principales factores de riesgo para el desarrollo del melanoma del huésped y del medio ambiente son la edad (mayores de 60 años), la raza, el sexo (mujeres), tener nevus (muchos, especialmente displásicos), el fototipo, la pigmentación clara (pelirrojos y ojos claros), pecas (efélides), tendencia a quemarse después de la exposición al sol, algunos genes (gen CDKN2A y CDK4), inmunodepresión, exposición solar (exposición intermitente y quemaduras intensas) y luz solar junto con situación demográfica (es más frecuente en zonas cercanas del ecuador). (6 y 7)

El factor de riesgo más importante es la presencia en la piel de nevus displásicos, clínicamente estos son definidos como lesiones más grandes de 5 mm de diámetro, como una pápula, si está presente, localizada normalmente en el centro de una macula con forma de óvalo, y son generalmente simétricas. Los bordes son generalmente simétricos y en cuanto al color los nevus displásicos suelen ser de color marrón o un tono bronceado, teniendo normalmente en el fondo una sombra de color rosada, tono salmón, no suelen tener colores negros ni azules en la mayoría de los casos. La asimetría, las variaciones de color o pigmento, áreas negras o grises deben ser biopsiadas con rapidez, para diagnosticar un posible melanoma. (21)

Otra categoría de marcadores de riesgo, constituida por lesiones de la piel, incluye indicadores de exposición aguda o crónica al sol, queratosis actínica, y una historia de quemaduras solares. (8)

Los pacientes con antecedentes personales o familiares de melanoma corresponden a una población de riesgo para el desarrollo de un melanoma subsiguiente que varía de varias veces más hasta cien veces mayor que el de otros individuos sin antecedentes. Es por lo que en esta subpoblación de riesgo se debe dirigir al diagnóstico temprano en estos individuos y puede resultar en el reconocimiento del melanoma en etapas tempranas y curables. (21)

4.4 PRONÓSTICO

El índice de neutrófilos-linfocitos en sangre periférica se considera un factor de pronóstico independiente, hecho que ha motivado la realización de este trabajo.

Sin embargo, se conoce que hay otros muchos factores que influyen en el pronóstico del paciente con melanoma.

Varios factores que también influyen en el mal pronóstico del melanoma y en la mortalidad son: el estadio del melanoma (siendo peor en los estadios clínicos III y IV), el espesor de Breslow o espesor tumoral (mm), la capacidad mitótica por mm², siendo una clasificación habitual de esta, (0 mit/mm², 3 mit/mm² y >5 mit/mm²) y la presencia histológica de ulceración (10).

Depende del estadio de la enfermedad, el porcentaje de supervivencia a los cinco años en el estadio clínico I del melanoma es del 90%, contrastando con el del estadio IV o sus formas infiltrantes que es de solamente un 10% cuando se ha diseminado ya a otros órganos. (9)

Como ya hemos mencionado anteriormente, y destacándolo por su importancia, un diagnóstico en fases precoces del melanoma es fundamental para aseverar un buen pronóstico. La identificación y el tratamiento quirúrgico del melanoma en

estadios tempranos, nos asegura un buen pronóstico del paciente, pero requiere un seguimiento estrecho en consulta y una exploración cutánea completa y meticulosa de forma periódica.

La inmunoterapia surgió en la última década como una terapia novedosa para el melanoma maligno metastásico (MM). En 2011, el anticuerpo anti-CTLA-4 ipilimumab fue aprobado por primera vez por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para el tratamiento del melanoma metastásico en 2011, seguido de los anticuerpos anti-PD-1 pembrolizumab y nivolumab en 2014. La inmunoterapia combinada para el melanoma se introdujo con enorme éxito, pero también se acompañó de importantes eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (irAE). Hay subgrupos de pacientes que podrían beneficiarse de la monoterapia en lugar de las terapias combinadas con menos irAE. A pesar de estos avances terapéuticos, el pronóstico y el éxito del tratamiento en estadios avanzados del melanoma siguen siendo limitados. (11)

El NLR es un predictor de pronóstico mucho más estable que otros valores de leucocitos que pueden ser alterados por muchos factores como el peso, la hemoglobina, el tabaco, y la presión diastólica (12). Se conoce que en los pacientes que presentan un valor elevado en el hemograma de este índice tienen un peor pronóstico y una más elevada tasa de metástasis.

El número de linfocitos como marcador de respuesta inflamatoria aumenta en varios tipos de cánceres como el cáncer de células no pequeñas pulmonar, de colon, de vejiga, de ovarios, gástrico, de esófago y de páncreas, carcinoma de células renal y dentro de este grupo el melanoma; luego aumenta el valor de neutrófilos y finalmente, cambian los valores del índice en la analítica de sangre (13). Además, los pacientes con cánceres avanzados presentan cambios en la composición de las células sanguíneas periféricas: una expansión en las series mieloides (neutrófilos, plaquetas, y monocitos) y una reducción en las series linfoideas. (14)

Disponemos de otros dos valores pronósticos que son significativos: la etapa en el momento del diagnóstico y la presencia de ulceración. Por otro lado, el subtipo histológico y el origen anatómico de la enfermedad no proporcionan un valor de pronóstico significativo para la supervivencia.

La American Joint Committee on Cancer (AJCC) tiene como características base para la estadificación y el establecimiento del pronóstico de los pacientes con melanoma cutáneo solo tres características: el espesor tumoral (Breslow) con valores de ≤ 1 mm, $>1-2$ mm, $>2-4$ mm y >4 mm, la presencia histológica de ulceración y la afectación de los ganglios linfáticos locorreionales. (15-16). Sin embargo, esta clasificación no predice el comportamiento del total de los pacientes. Parece entonces importante investigar sobre otros factores adicionales que puedan mejorar la información pronóstica.

4.5 MARCADORES PRONÓSTICOS.

El microambiente tumoral y, en particular, la respuesta inflamatoria juega un papel importante en el desarrollo y la progresión del cáncer. Los parámetros medibles en sangre que reflejan la respuesta inflamatoria sistémica son proteína C reactiva elevada, hipoalbuminemia, aumento de los niveles de algunas citoquinas y aumento de los niveles de leucocitos y sus subtipos. Los marcadores bioquímicos de la respuesta inflamatoria se han incorporado en las puntuaciones pronósticas para varios tipos de cáncer. (16) Por ejemplo, Gu et al indicaron que un LNR elevado antes del tratamiento podría ser un valor predictivo de un peor pronóstico en pacientes con cáncer de células no pequeñas de pulmón. (17), también se conoce para esto para el cáncer colorrectal y el adenocarcinoma renal. (18)

Postulamos que el índice de neutrófilos-linfocitos (LNR) podría ser un índice pronóstico objetivo fácilmente disponible y de bajo costo económico que podría usarse en la práctica clínica oncológica diaria y podría ayudar a estratificar a los pacientes en los ensayos clínicos o a la elección de inmunoterapia combinada o monoterapia, por ejemplo.

Algunos estudios donde se evalúan otros marcadores analíticos confirman el resultado anticipado del índice de neutrófilos-linfocitos (LNR) y proporcionan datos similares para el resto de proporciones derivadas del recuento de células sanguíneas, donde los resultados por encima del punto de corte para índice de plaquetas-linfocitos (PLR) y el índice de inflamación sistémica (SII) además del de neutrófilos-linfocitos (LNR) predijeron la reducción de la supervivencia global (OS) y de la supervivencia libre de progresión (PFS). (19)

El índice de plaquetas-linfocitos (PLR) también cambia en respuesta a la malignidad. Es calculado, igual que el índice de neutrófilos-linfocitos, con la división del valor absoluto de plaquetas entre el valor absoluto de linfocitos. En un estudio dirigido a los pacientes cuya causa de muerte fue directamente atribuible al melanoma cutáneo, se evaluó y se demostró que un índice de plaquetas-linfocitos inicial inferior a 100 se asocio significativamente con una peor supervivencia global, así como también una peor supervivencia específica del melanoma. Además, este estudio demostró que los pacientes con un índice de plaquetas-linfocitos inicial bajo tenían aproximadamente el doble de riesgo de muerte por melanoma durante un periodo de 10 años. (21)

Similar al LNR, un índice de monocitos-linfocitos (LMR) bajo se ha visto relacionado con peores resultados en pacientes con cáncer, incluyendo melanoma. Este índice puede ser un marcador de activación inmune, ya que la linfopenia podría reflejar una escasez de linfocitos infiltrantes de tumores (TIL), y los monocitos circulantes altos pueden representar un mayor reclutamiento de macrófagos y otros elementos inmunosupresores en el microambiente tumoral. (22)

4.6 MARCADOR DE INFLAMACIÓN: NLR.

Se ha demostrado que el sistema inmunitario desempeña un papel crucial en el reconocimiento de tumores y la destrucción de varias neoplasias malignas. (33)

Se conoce que la inflamación asociada con cáncer es un factor determinante en la progresión y la supervivencia de la enfermedad. Se ha demostrado que el sistema inmunitario, por tanto, desempeña un papel crucial en el reconocimiento de tumores y la destrucción de varias neoplasias malignas (23)

La respuesta típica del huésped a una neoplasia maligna implica como hemos mencionado anteriormente neutrofilia, monocitosis, trombofilia y linfocitopenia. (21)

El índice de neutrófilos-linfocitos es un biomarcador de inflamación sistémica y de respuesta inmune, que es calculado como el valor absoluto de neutrófilos partido de el valor absoluto de linfocitos.

La función de los linfocitos intacta es necesario para la supervivencia y la destrucción de tumores, y los neutrófilos hacen su papel suprimiendo la proliferación de linfocitos e induciendo su apoptosis.

Los linfocitos T citotóxicos CD8+ reconocen y matan directamente a las células tumorales, mientras que los linfocitos T auxiliares Th1 CD4+ potencian esta función mediante la liberación de citocinas proinflamatorias como la IL-2, TNF-alfa y IFN-gamma. Estos procesos dependientes de los linfocitos están trabajando constantemente para identificar y erradicar las células tumorales nacientes, de hecho, evadir estos linfocitos es un paso clave en el desarrollo de la carcinogénesis y la metástasis. Por lo tanto, es lógico que los niveles altos de linfocitos en el infiltrado tumoral se correlacionen con la mejora en el pronóstico de los cánceres, lo que se ha demostrado que ocurre en el melanoma.

Por otro lado, los neutrófilos son protumorigénicos y los estudios han establecido peores resultados en pacientes con neutrofilia periférica o local que en pacientes con neoplasias malignas (24)

Además, también son protumotigénicos otras células como los macrófagos que segregan factores de crecimiento y angiogénicos, que contribuyen en estimular el microambiente del tumor. (25)

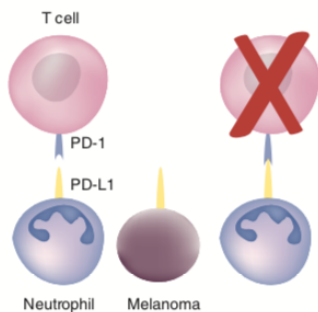


Figure 1. Neutrophil and tumor PD-L1 induce T-cell apoptosis.

Figura 2 – Neutrófilos y PD-L1 tumoral induciendo la apoptosis de las células T.

Como ya hemos mencionado anteriormente, la respuesta fisiológica a la inflamación los linfocitos conducen a un aumento en el número de neutrófilos, concomitantemente conduce a una disminución del número de linfocitos respectivamente. Estudios han demostrado que un aumento del número de neutrófilos y un descenso en el de linfocitos es un factor pronóstico independiente de progresión y supervivencia de muchos cánceres. (26)

En los últimos años, se ha vuelto cada vez más evidente que las respuestas inflamatorias relacionadas con el cáncer, tanto locales como sistémicas, juegan un papel crucial en el desarrollo de tumores, la progresión de la enfermedad y el pronóstico de los pacientes. Por lo tanto, la identificación de biomarcadores predictivos que reflejen las respuestas inflamatorias a los tratamientos puede ayudar en la toma de decisiones clínicas en el manejo de pacientes con melanoma.

Diversos estudios han demostrado el valor predictivo del LNR en pacientes con diversos tumores sólidos. En el melanoma, los recuentos elevados de leucocitos, neutrófilos y monocitos, así como un LNR alto, se han relacionado con malos resultados.

Como biomarcador local, la presencia de linfocitos infiltrantes de tumor se ha asociado con un pronóstico favorable en el MM (21,27). En sangre periférica, la proporción de neutrófilos a linfocitos (LNR) se ha estudiado ampliamente y parece ser uno de los biomarcadores más prometedores en MM. Un LNR elevado parece ser un biomarcador relacionado con un peor pronóstico en el melanoma cutáneo local (29, 33, 34) y en el melanoma metastásico (26,35,36). Los neutrófilos juegan un papel crucial en la defensa del cuerpo contra la infección y la inflamación. Sin embargo, también pueden promover el crecimiento tumoral y la metástasis al liberar diversas citoquinas y factores de crecimiento. Por otro lado, los linfocitos son responsables de la vigilancia inmunológica y la destrucción de las células cancerosas. Cuando interpretamos este índice, se debe tener en cuenta que varias condiciones pueden interferir con los niveles de neutrófilos y linfocitos, como la terapia concomitante con glucocorticoides, el síndrome metabólico o las enfermedades autoinflamatorias.

Todavía faltan estudios de alta calidad que hayan examinado específicamente el uso del índice de neutrófilos-linfocitos como marcador de pronóstico en el melanoma y para determinar el valor de corte más apropiado para la práctica clínica.

5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Diversos estudios han apreciado que unos niveles elevados del índice de neutrófilos y linfocitos (LNR) en las analíticas durante la enfermedad tienen un peor pronóstico.

Además, se ha observado que niveles elevados de este índice también supone una mayor frecuencia de recaídas posteriores y una mayor tasa de metástasis.

Es importante validar estos resultados por la trascendencia que tendría la necesidad de tener unos niveles adecuados de este índice, en toda la población, por lo que ello comportaría de monitorización.

6. HIPÓTESIS

Los niveles elevados del índice de neutrófilos-linfocitos (LNR) en pacientes con melanoma se asocian a un peor pronóstico y, consiguientemente, un mayor riesgo de mortalidad.

7. OBJETIVOS

- General:

- a. El objetivo principal del presente estudio retrospectivo es evaluar si la influencia del índice de neutrófilos y linfocitos (LNR) da un peor pronóstico en los pacientes que tienen melanoma y una menor supervivencia global.

8. MATERIAL Y MÉTODO.

8.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

Para la recopilación de la información disponible en la literatura, relativa al trabajo de investigación que hemos realizado, se utilizaron diferentes fuentes de datos de datos, entre otros, hemos seleccionado artículos de las bases de datos de PubMed fundamentalmente, Medlineplus, Web of Science y diversos artículos publicados previamente por nuestro grupo de trabajo, se desarrolló un cribado consistente en

la lectura del título y del resumen de los artículos, de forma que se seleccionaron sólo los relacionados con los objetivos del presente estudio.

8.2 DISEÑO

El tipo de estudio de nuestro trabajo es un estudio observacional retrospectivo.

A su vez se trata de un estudio longitudinal con lo que se desarrolla durante un período definido de tiempo desde diciembre del 2017 hasta diciembre del 2022.

Es retrospectivo porque toda la información que se va a utilizar fue obtenida antes del inicio del estudio, sin realizar más pruebas ni modificar tratamientos.

8.3 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Pacientes con melanoma en seguimiento en el instituto valenciano de oncología (IVO) a los que se les recoge en la analítica del diagnóstico el índice de neutrófilos y linfocitos, es un estudio realizado en un solo centro, en el departamento de Dermatología.

8.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN

8.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes diagnosticados desde diciembre del 2017 hasta diciembre del 2022.

- Pacientes con edad de los 18 años a los 100 años.
- Pacientes a los que se les recoge en la analítica del diagnóstico el índice de neutrófilos y linfocitos (NLR).
- Melanoma localizado.

8.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que padezcan otro tipo de cáncer.
- Pacientes tratados al inicio, pero cuyo seguimiento se hizo en otro centro diferente de IVO.

8.5 SESGOS

Sesgo de información: de un solo centro, IVO centro de referencia donde son derivados pacientes con melanoma de otros centros para hacer biopsia del ganglio centinela.

8.6 VARIABLES

Variables según su relación con otras variables.

- Variable dependiente o principal: niveles de índice neutrófilos-linfocitos, definiendo dos rasgos según su valor:
 - Niveles bajos: ($\leq 4,80$)
 - Niveles altos: ($>4,80$)
- Variable respuesta: supervivencia de los pacientes. Definido como el tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico del melanoma y la fecha de fallecimiento por cualquier causa, o fecha del último control clínico del paciente.

- Variables independientes/ explicativas:
 - Datos epidemiológicos incluyeron la edad del paciente, clasificados tras hacer un estudio estadístico donde se vio que la edad donde los grupos estaban más balanceados era distribuyéndose en dos grupos: < 60 años y ≥ 60 años y el sexo (hombre o mujer) variable elegida porque era significativa con respecto al pronóstico.
 - Localización anatómica (cabeza/cuello, extremidad superior, tronco, extremidad inferior o acral)
 - Características histológicas: índice de Breslow según la AJCC (≤ 1 mm, >1-2 mm, >2-4 mm y >4 mm), el número de mitosis por milímetro cuadrado (0 mit/mm² y >5 mit/mm²) y la presencia o no de ulceración.

8.7 FUENTES DE DATOS/ MEDIDAS

Cada una de las variables citadas con anterioridad fueron obtenidas de la base de datos de pacientes diagnosticados de melanoma en el Instituto Valenciano de Oncología (IVO) en Valencia.

Estos datos fueron recogidos y codificados de forma anonimizada en una tabla Excel identificando a los pacientes por un número aleatorio para proteger su identidad según la Ley de Protección de Datos. Una vez fueron analizados los datos del presente estudio y finalizado el mismo, fueron destruidos, no pudiendo ser utilizados para otros fines/ estudio.

8.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Una vez recogidos los datos se exportaron al programa estadístico SPSS versión 20 para su posterior análisis.

Las diferencias entre las distribuciones de cada variable según el grupo de pacientes (niveles bajos o altos del índice de neutrófilos-linfocitos) fueron evaluadas usando tablas de contingencia, y como prueba de contraste realizamos una prueba

exacta de Fisher para las variables categóricas o donde proceda realizamos una prueba Chi-cuadrado de Pearson (frecuencia esperada inferior a 5 en al menos una celda en tablas 2x1). Usando esta prueba debido a que ambas eran dependientes y había relación entre ellas (H_0). El objetivo de la prueba fue comprobar la hipótesis mediante el nivel de significación, por lo que, si el valor era menor o igual a alfa, aceptábamos H_0 , pero si era mayor la rechazábamos y aceptábamos que nuestras variables no estaban relacionadas (H_1). En este caso se estableció un nivel de confianza del 95% y por lo tanto alfa se definió como un valor del 5%.

- H_0 : las variables están relacionadas.
- H_1 : las variables son independientes.

En el impacto de la variable respuesta en la supervivencia se realizó un análisis en el que el elemento fundamental era valorar la supervivencia global de los pacientes. Se determinó la estimación del tiempo de supervivencia con el método de Kaplan-Meier. Con este método se dibujaron las curvas de supervivencia del melanoma para el período de tiempo entre la fecha del diagnóstico y la fecha del fallecimiento de ambos grupos de pacientes. Para comparar las distribuciones de supervivencia usamos la prueba de rango logarítmico (log Rank.)

Para cuantificar el efecto sobre el tiempo de supervivencia de cada variable se utilizaron modelos univariados y multivariados de regresión de riesgos proporcionales del Cox. Introducimos en el modelo multivariado por pasos hacia atrás aquellas variables con un valor de $p < 0,001$ en univariado.

8.9 CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

En el diseño del estudio se seleccionaron un total de 988 casos donde hubo 58 pérdidas por fallecimiento.

9. RESULTADOS

De acuerdo con los criterios de selección, la población global de estudio quedó constituida por 988 pacientes. Fueron clasificados en dos grupos diferentes en función de si los niveles del índice de neutrófilos-linfocitos, eran bajos o altos.

9.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

En relación con las características de la población estudiada (Tabla 1), de los 988 sujetos estudiados había 517 hombres un predominio (52,3%) frente a las 471 mujeres.

Con respecto a la edad, la mayoría de los pacientes, 532, tenían <60 años (53,8%).

Entre las diferentes localizaciones posibles, la mayoría de los pacientes presentaba el melanoma en el tronco (41,3%) siendo la localización menos frecuente la región acral (6,1%).

El índice de Breslow en el que 540 pacientes, un 54,7% presentaban ≤ 1 mm, 222, un 22,5% presentaban $> 1-2$ mm, 131 lo que es un 13,3% presentaban $>2-4$ mm y 95, 9,6% presentaban > 4 mm. También se observó la presencia de ulceración en 170 de los pacientes, un 17,3% y un 51,4% tenían un índice mitótico >5 mitosis/mm².

9.2 RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE LNR Y LAS VARIABLES INDEPENDIENTES

En la Tabla 1 se detalla la distribución de las variables independientes según los grupos definidos por los niveles del índice de neutrófilos-linfocitos. De los 988 pacientes, 929 mostraban niveles bajos del LNR y 59 altos.

Observamos una relación estadísticamente significativa entre los niveles de LNR y el sexo. Así el 51,1% de los pacientes con niveles bajos eran hombre, frente a un 71,2% con niveles altos ($p= 0,003$) por lo que es significativamente mayor en los hombres respecto a los valores en las mujeres, 48,9% con niveles bajos y 28,8% con niveles altos. La localización del melanoma difería significativamente según los niveles de LNR, de manera que los pacientes con niveles bajos de LNR presentaban melanomas predominantemente en el tronco (41,9% vs. 32,2% en pacientes con niveles altos) mientras que los pacientes con niveles altos tenían un porcentaje relativamente elevado de melanoma en cabeza/cuello (37,3% vs. 18,8% en pacientes con niveles bajos) ($p=0,007$). En relación con el índice mitótico tiene un valor significativamente mayor en niveles altos de LNR con >5 mit/mm² (55,8% vs. 51,1% en pacientes con niveles bajos) con respecto a 0 mit/mm² y a 1-5 mit/mm².

Además, la presencia de ulceración fue significativamente mayor en los pacientes con niveles altos de LNR respecto a los niveles bajos (27,1% y 16,6% respectivamente; $p=0,039$).

Para las variables de la edad y el espesor tumoral (Breslow AJCC), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 1 - Tabla de contingencia con la distribución de los valores de cada variable según el nivel de LNR.

Variable	Total		LNR \leq 4,8		LNR $>$ 4,8		P
	N=988	%	N=929	%	N=59	%	
Edad (años)							
< 60	532	53,8%	505	54,4%	27	45,8%	0,199
\geq 60	456	46,2%	424	45,6%	32	54,2%	
(v.p. = 0)							

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

Sexo							
Hombre	517	52,3%	475	51,1%	42	71,2%	0,003
Mujer	471	47,7%	454	48,9%	17	28,8%	
Localización							
Cabeza/cuello	197	19,9%	175	18,8%	22	37,3%	0,007
Extremidad superior	141	14,3%	132	14,2%	9	15,3%	
Tronco	408	41,3%	389	41,9%	19	32,2%	
Extremidad inferior	182	18,4%	177	19,1%	5	8,5%	
Acral	60	6,1%	56	6,0%	4	6,8%	
Breslow							
AJCC							
≤1 mm	540	54,7%	514	55,3%	26	44,1%	0,153
>1-2 mm	222	22,5%	209	22,5%	13	22,0%	
>2-4 mm	131	13,3%	118	12,7%	13	22,0%	
>4 mm	95	9,6%	88	9,5%	7	11,9%	
Ulceración							
No	815	82,7%	772	83,4%	43	72,9%	0,039
Sí	170	17,3%	154	16,6%	16	27,1%	

Índice mitótico							
0 mit/mm2	336	35,8%	324	36,6%	12	23,1%	
1-5 mit/mm2	482	51,4%	453	51,1%	29	55,8%	0,058
>5 mit/mm2	120	12,8%	109	12,3%	11	21,2%	

Tabla 1 - Tabla de contingencia con la distribución de los valores de cada variable según el nivel de LNR.

9.3 SUPERVIVENCIA ESTIMADA ACUMULADA EN FUNCIÓN DE LOS NIVELES DE LNR

En la Figura 3 se observa la supervivencia estimada según los grupos definidos por los niveles de LNR. El tiempo de supervivencia difiere significativamente entre los dos grupos ($p < 0,001$). Se observa cómo los pacientes con unos niveles altos del LNR tienen una supervivencia significativamente menor que los pacientes con niveles bajos de dicho índice (log Rank, $p < 0,001$), por lo que en este análisis confirmamos la fuerte asociación de una peor supervivencia y valores por encima de 4,8 del índice de neutrófilos-linfocitos. En el estudio univariado se tuvieron los valores de: HR de 4,4 (IC 95% HR 2,3-8,3; $p < 0,001$).

Además, se puede observar como la supervivencia a los 5 años (60 meses) baja un 20% en los pacientes con valores de LNR altos, y desciende en un 40% a los 12 años (144 meses).

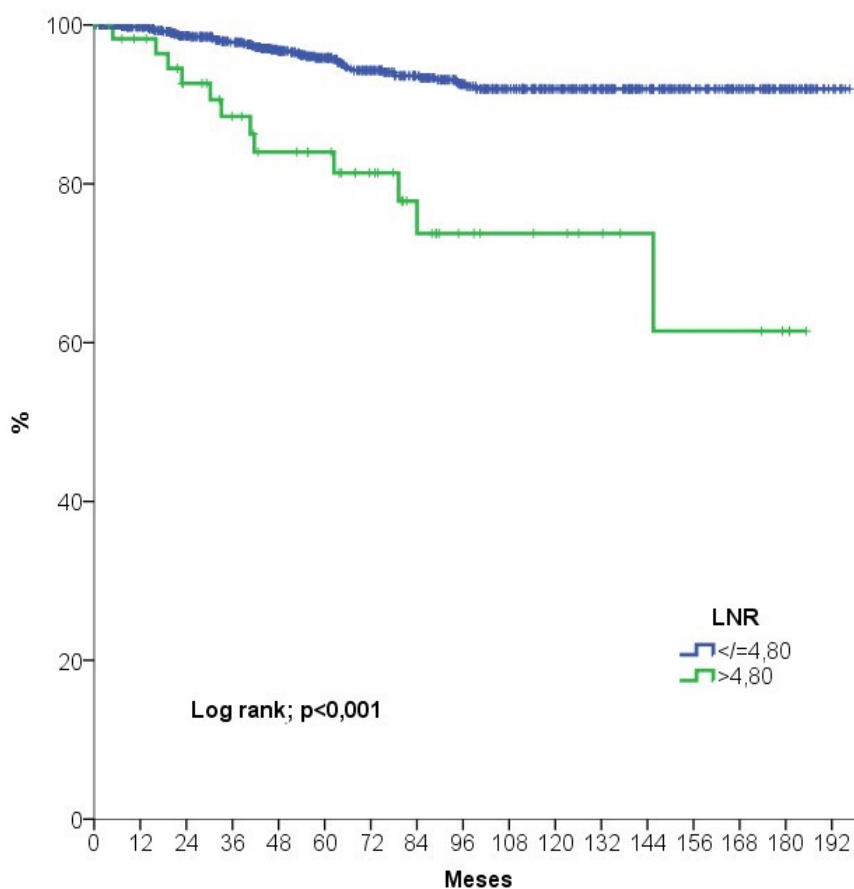


Figura 3 – Supervivencia estimada acumulada en función de los niveles de LNR (altos o bajos)

9.4 EVALUACIÓN DEL VALOR DE LOS NIVELES DE LNR EN LA SUPERVIVENCIA

Para evaluar si la relación entre los niveles altos del LNR y una peor supervivencia global era independiente de su asociación con otras variables, se realizó un estudio multivariado mediante el método de riesgos proporcionales de Cox por pasos hacia atrás en el que se introdujeron todas aquellas variables con un valor de $p < 0,1$ en el estudio univariado.

Para explorar la dependencia del valor significativo encontrado en el modelo univariado para los niveles de LNR altos, se realizaron modelos multivariados que se ven en la Tabla 2.

Mediante el método de riesgos proporcionales de Cox, se constató que los niveles de LNR $\leq 4,8$ tenía un HR de 2,6 respecto a los niveles altos $>4,8$ (IC 95% HR 1,2-5,5; $p=0,015$) (Tabla 2). En este análisis se observó también que estaban significativamente asociadas a una peor supervivencia global: una edad diagnóstica superior a 60 años (HR 2,0; IC 95% HR 1,1-3,7; $p= 0,024$, vs edad <60 años) y el espesor tumoral $>1-2$ mm (HR 5,2; IC 95% HR 2,1-12,7; $p<0,001$, y valores mayores de espesor tumoral vs ≤ 1 mm).

Tabla 2 - Modelo de riesgos proporcionales de Cox multivariado.

Variable	N	HR	IC 95% HR	P
LNR				
$\leq 4,8$	884	Ref.	Ref.	0,015
$> 4,8$	52	2,6	1,2-5,5	
Edad (años)				
< 60	532	Ref.	Ref.	0,024
≥ 60	456	2,0	1,1-3,7	
Breslow (mm)				
≤ 1	540	Ref.	Ref.	(<0,001)
$>1-2$	222	5,2	2,1-12,7	(<0,001)
$>2-4$	131	9,2	3,7-22,9	(<0,001)
>4	95	15,1	6,0-38,2	(<0,001)

Tabla 2 - Modelo de riesgos proporcionales de Cox multivariado.

10.DISCUSIÓN

En este estudio observacional retrospectivo constituido con 988 pacientes, tratados en el centro IVO ubicado en Valencia en los últimos años, hemos constatado que los niveles altos (por encima de 4,8) del índice de neutrófilos-linfocitos se asocian a unos peores resultados del tratamiento, a una menor supervivencia y por ende a un peor pronóstico de la enfermedad de melanoma localizado, en estadios 1 y 2.

Destacamos que en este estudio hemos calculado el punto de corte exacto, donde los resultados del melanoma son peores, mediante programas estadísticos. Siendo dicho punto de 4,81, dato hasta ahora no conocido ni estudiado por estudios anteriores.

Davis et al. publicó un estudio retrospectivo de 1431 pacientes y constato el punto de corte de $LNR \geq 3$ y lo asocio a un 25% más de riesgo de mortalidad por cualquier causa. La población de estudio de este estudio eran pacientes con melanomas metastásicos, a diferencia de la nuestra que son pacientes con una enfermedad localizada, menos avanzada, y por lo tanto con un pronóstico mejor. (14)

En un estudio publicado en la revista "cancer treatment and research communications", se tomo de referencia el valor de LNR de ≥ 3 antes del tratamiento, valor que tomaron por el estudio de la publicación anteriormente mencionado de Davis et al. (14) y se demostró que está asociado a una evolución peor y también que los pacientes con dicha cifra tenían una tasa de supervivencia peor y un mayor riesgo de mortalidad que los que tenían cifras de <3 . (11) En el estudio inglés trabajaron solo con 615 casos, en un estudio de cohortes retrospectivo, nosotros estudiamos un total de 988 casos con melanoma maligno localizado, una población mucho mayor.

Davis et al. publico un estudio retrospectivo de 1431 pacientes y también constato el punto de corte de $LNR \geq 3$ y lo asocio a un 25% más de riesgo de mortalidad por cualquier causa. La población de estudio de este estudio eran pacientes con

melanomas metastásicos, a diferencia de la nuestra que son pacientes con una enfermedad localizada, menos avanzada, y por lo tanto con un pronóstico mejor. (14)

Múltiples estudios constatan valores de entre 2 y 5 de LNR, en relación con este hecho, y a diferencia de nuestro trabajo, en estos trabajos previos no calcularon el valor de corte exacto y óptimo donde la supervivencia baja significativamente, para la práctica clínica nosotros calculamos el punto de corte, con nuestros análisis estadísticos, nuestro estudio obtuvo significación estadística pudiendo afirmar entonces que una cifra por encima de 4,8 supone un peor pronóstico y un riesgo de mortalidad mayor. (14,28,29,30,32)

Otros de los artículos resumieron la importancia de biomarcadores que representan la respuesta inflamatoria del huésped al melanoma como es el índice de neutrófilos-linfocitos, tratado en este trabajo, el índice de plaquetas-linfocitos y otros mencionados en este estudio y concluyeron también en la importancia de monitorizarlos en la práctica clínica habitual de estos pacientes por su asociación con una menor supervivencia o un peor pronóstico.

Por otra parte, algunos estudios, como por ejemplo el metaanálisis de Danielle et al. publicado en la revista *OncoTargets and Therapy* estudian el valor de LNR para poder llegar a predecir si la terapia dirigida va a funcionar en unos pacientes u en otros. Este artículo constato que pacientes con valores altos del LNR tienen peores resultados con este tipo de tratamientos. (32)

Las limitaciones más grandes de nuestro estudio ya han sido mencionadas, pero cabe destacar hubiera sido interesante haber estudiado también a pacientes tratados en otros centros, ya que ha sido un estudio realizado en un solo centro.

Para terminar este apartado, viendo la gran repercusión que tiene los niveles del índice de neutrófilos-linfocitos ya no sólo en el melanoma, sino en otros numerosos tipos de cánceres como el cáncer de células no pequeñas pulmonar, de colón, de vejiga, de ovarios, gástrico, de esófago o el cáncer de páncreas entre otros, se podría recomendar la inclusión de este biomarcador en la monitorización al inicio del diagnóstico, así como en el seguimiento de su enfermedad y en los algoritmos de pronóstico de pacientes con cáncer ya que es un valor fácil de conseguir y económicamente muy rentable. Además, habría que poner el foco en otra área estudio futuro como podría ser el uso de este biomarcador (LNR) en las nuevas terapias inmunológicas para el melanoma.

11. CONCLUSIÓN

De acuerdo con nuestro estudio unos niveles del índice de neutrófilos-linfocitos (LNR) altos están asociados a una peor supervivencia, por tener un papel primordial como biomarcador del sistema inmune, condicionan melanomas más agresivos tal y como se había demostrado anteriormente en otros estudios.

En relación con los objetivos específicos que marcamos al principio del estudio, podemos decir que:

- Los niveles altos del índice de neutrófilos-linfocitos (LNR) se asocian a melanomas con peor pronóstico, a tumores más agresivos.
- Podemos afirmar que existe una relación dependiente entre los niveles altos del índice de neutrófilos-linfocitos (LNR) y una menor supervivencia global del paciente.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Médica G. La incidencia del melanoma aumenta en España y sobrepasará los 7.000 nuevos casos en 2022 [Internet]. Gaceta Médica. 2022 [cited 2023 Apr 26]. Available from: <https://gacetamedica.com/investigacion/incidencia-melanoma-aumenta-espana-sobrepasara-7000-nuevos-casos-2022/>
2. Nakamura Y, Kitano S, Takahashi A, Tsutsumida A, Namikawa K, Tanese K, et al. Nivolumab for advanced melanoma: Pretreatment prognostic factors and early outcome markers during therapy. *Oncotarget*. 2016;7 47:77404-1
3. Leupold D, Pfeifer L, Hofmann M, Forschner A, Wessler G, Haenssle H. From melanocytes to melanoma cells: Characterization of the malignant transformation by four distinctly different melanin fluorescence spectra (review). *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 [cited 2023 May 1];22(10):5265. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22105265>
4. Elder D. Tumor progression, early diagnosis and prognosis of melanoma. *Acta Oncol* [Internet]. 1999 [cited 2023 Apr 26];38(5):535–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10427941/>
5. Slominski A, Wortsman J, Carlson AJ, Matsuoka LY, Balch CM, Mihm MC. Malignant melanoma. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2001 [cited 2023 May 1];125(10):1295–306. Available from: <https://meridian.allenpress.com/aplm/article/125/10/1295/452829/Malignant-MelanomaAn-Update>
6. Camacho Limas CP, Gerson Cwilich R, Góngora Jurado M del Á, López Naveda M. Asociación del índice neutrófilo-linfocito y el estadio clínico en el diagnóstico inicial del melanoma. *Gac Mex Oncol* [Internet]. 2016;15(5):268–77. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.08.002>
7. Goldstein AM, Landi MT, Tsang S, Fraser MC, Munroe DJ, Tucker MA. Association of MC1R variants and risk of melanoma in melanoma-prone families with CDKN2A mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2005 [cited 2023 May 1];14(9):2208–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16172233/>

8. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* [Internet]. 2005 [cited 2023 May 1];41(14):2040–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16125929/>
9. Avilés JA, Lázaro P, Lecona M. Epidemiología y supervivencia del melanoma cutáneo en España: estudio de 552 casos (1994-2003). *Rev Clin Esp* [Internet]. 2006 [cited 2023 May 2];206(7):319–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16831378/Nih.gov>. [cited 2023 May 1]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9162102/>
10. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-ctla-4 treatment (checkmate 037): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16 4:375-84.
11. Ma J, Kuzman J, Ray A, Lawson BO, Khong B, Xuan S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio (NLR) as a predictor for recurrence in patients with stage III melanoma. *Sci Rep* [Internet]. 2018 [cited 2023 May 1];8(1):1–6. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-22425-3>
12. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2014 [citado el 26 de abril de 2023];106(6):dju124. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24875653/>
13. Davis JL, Langan RC, Panageas KS, et al. Elevated blood neutrophil-to-lymphocyte ratio: a readily available biomarker associated with death due to disease in high-risk nonmetastatic melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2017;24:1989–96.
14. Blakely AM, Cohen JT, Comissiong DS, Vezeridis MP, Miner TJ. Prognosis and management of thick and ultrathick melanoma. *Am. J. Clin. Oncol*. 42(11), 824–829 (2019).
15. Ding Y, Zhang S, Qiao J. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in melanoma: Evidence from a PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine*

- (Baltimore) [Internet]. 2018 [citado el 26 de abril de 2023];97(30):e11446. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000011446>
16. Gu XB, Tian T, Tian XJ, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Sci Rep* 2015; 5:12493.
 17. Moschetta M, Uccello M, Kasenda B, Mak G, McClelland A, Boussios S, et al. Dynamics of neutrophils-to-lymphocyte ratio predict outcomes of PD-1/PD-L1 blockade. *Biomed Res Int.* (2017) 2017:1506824. doi: 10.1155/2017/1506824
 18. Kopecky J, Kubecek O, Priester P, Vosmikova H, Cermakova E, Kyllarova A. Prognostic value of blood cell count-derived ratios in BRAF-mutated metastatic melanoma. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 26];166(4):393–404. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34446937/>
 19. Zhong J-H, Huang D-H, Chen Z-Y. Prognostic role of systemic inflammation index in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* [Internet]. 2017 [cited 2023 May 1];8(43):75381–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29088873/>
 20. Wade RG, Robinson AV, Lo MCI, Keeble C, Marples M, Dewar DJ, et al. Baseline neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as biomarkers of survival in cutaneous melanoma: A multicenter cohort study. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2018 [cited 2023 May 1];25(11):3341–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30066226/>
 21. Iacono D, Basile D, Gerratana L, Vitale MG, Pelizzari G, Cinausero M, et al. Prognostic role of disease extent and lymphocyte-monocyte ratio in advanced melanoma. *Melanoma Res* [Internet]. 2019 [cited 2023 Apr 26];29(5):510–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30702508/>
 22. Garnier M, Zaragoza J, Bénétou N, Bens G, Meurisse V, Samimi M, et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio before starting anti-programmed cell death 1 immunotherapy predicts poor outcome in patients with metastatic melanoma. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2018 [cited 2023 Apr

- 26];79(1):165-167.e2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29544740/>
- 23.Nih.gov. [cited 2023 Apr 26]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7475797/#:~:text=In%20localized%20advanced%20melanoma%2C%20a,survival%20and%20disease%2Dfree%20survival.>
- 24.Garnier, Margaux; Zaragoza, Julia; Bénétón, Nathalie; Bens, Guido; Meurisse, Victoire; Samimi, Mahtab; Maillard, Hervé; Machet, Laurent (2018). High neutrophil-to-lymphocyte ratio before starting anti-PD1 immunotherapy predicts poor outcome in patients with metastatic melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, (), S0190962218303669–. doi:10.1016/j.jaad.2018.03.006
- 25.Afzal MZ, Sarwar T, Shirai K. Prognostic significance of hematological indices in malignant melanoma treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother* [Internet]. 2019 [cited 2023 Apr 26];42(7):251–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31145229/>
- 26.Finon A, Zaragoza J, Maillard H, Beneton N, Bens G, Samimi M, et al. A high neutrophil to lymphocyte ratio prior to braf inhibitor treatment is a predictor of poor progression-free survival in patients with metastatic melanoma. *Eur J Dermatol*. 2018;28 1:38-43.
- 27.Blakely AM, Cohen JT, Comissiong DS, Vezeridis MP, Miner TJ. Prognosis and management of thick and ultrathick melanoma. *Am. J. Clin. Oncol*. 42(11), 824–829 (2019).
- 28.Lino-Silva LS, Salcedo-Hernández RA, García-Pérez L, Meneses-García A, Zepeda-Najar C. Basal neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with overall survival in melanoma. *Melanoma Res*. 27(2), 140–144 (2017).
- 29.Wade RG, Robinson AV, Lo MCI *et al*. Baseline neutrophil–lymphocyte and platelet–lymphocyte ratios as biomarkers of survival in cutaneous melanoma: a multicenter cohort study. *Ann. Surg. Oncol*. 25(11), 3341–3349 (2018).
- 30.Ding Y, Zhang S, Qiao J. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in melanoma. *Medicine* 97(30), e11446–11447 (2018).

31. Sacdalan DB, Lucero JA, Sacdalan DL. Prognostic utility of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a review and meta-analysis. *Oncotargets Ther.* 11, 955–965 (2018).
32. Cohen JT, Miner TJ, Vezeridis MP. Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio a useful prognostic indicator in melanoma patients? *Melanoma Manag.* 2020;7 3:MMT47.
33. Davis JL, Langan RC, Panageas KS, Zheng J, Postow MA, Brady MS, et al. Elevated blood neutrophil-to-lymphocyte ratio: A readily available biomarker associated with death due to disease in high risk nonmetastatic melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2017;24 7:1989-96.
34. Lino-Silva LS, Salcedo-Hernandez RA, Garcia-Perez L, Meneses-Garcia A, Zepeda-Najar C. Basal neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with overall survival in melanoma. *Melanoma Res.* 2017;27 2:140-4.
35. Bartlett EK, Flynn JR, Panageas KS, Ferraro RA, Sta Cruz JM, Postow MA, et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio (nlr) is associated with treatment failure and death in patients who have melanoma treated with pd-1 inhibitor monotherapy. *Cancer.* 2020;126 1:76-85.
36. Fujisawa Y, Yoshino K, Otsuka A, Funakoshi T, Fujimura T, Yamamoto Y, et al. Baseline neutrophil to lymphocyte ratio combined with serum lactate dehydrogenase level associated with outcome of nivolumab immunotherapy in a japanese advanced melanoma population. *Br J Dermatol.* 2018;179 1:213-5.

13.ANEXOS

13.1 AUTORIZACIÓN POR PARTE DEL INSTITUTO VALENCIANO DE ONCOLOGÍA PARA LA REALIZACIÓN DE ESTE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN/ESTUDIO CLÍNICO.



Gregorio Gea, 31
46009 – VALENCIA
Tfno.: 96 110 46 73 / 74
E-mail: ceim@fivo.org

EXPT:

COMPROMISO DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL Y AUTORIZACIÓN JEFE DE SERVICIO EOm-PROYECTOS

Título del Estudio: Valor pronóstico del cociente de neutrófilos-linfocitos (NLR) en el melanoma.
Código Protocolo: MELANO
Clasificación AEMPS:
Promotor: Dr. Eduardo Nagore Enguindanos
Servicio al que pertenece el Investigador Principal:
Centro: Fundación Instituto Valenciano de Oncología (FIVO)

COMPROMISO DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL (IP)

D. Andrea Calderón Mollinedo como Investigador Principal del Estudio, DECLARA:

- Que conoce y acepta su participación.
- Que cuenta con los recursos humanos y materiales necesarios para llevar a cabo el estudio clínico.
- Que se compromete a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo autorizado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) y por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).
- Que respetará las normas éticas aplicables a este tipo de estudios.
- Que se ha comunicado al equipo investigador su participación en el estudio objeto y que los mismos han aceptado participar en él.
- Que en estudios posautorización de tipo observacional con medicamentos (EPA) o Proyectos de Investigación en los que el presupuesto total de coste de pacientes no supere los 3.000 €, con un mínimo de 200€ por paciente, asumirá todas las tareas relacionadas con el desarrollo del estudio desde su inicio hasta la finalización del mismo, mientras ello no suponga detrimento en el desarrollo de las tareas relacionadas con los ensayos clínicos en la unidad.
- Que en el caso de estudios posautorización de tipo observacional con medicamentos (EPA) o Proyectos de Investigación en los que el presupuesto total supere los 3.000 €, según el número de pacientes estimados a inclusión, se compromete a cumplir el reclutamiento estimado.
- Que dicho estudio se llevará a cabo contando con la colaboración de:

NOMBRE y APELLIDOS Investigadores colaboradores	FIRMA

FIRMADO:

Fdo.:

AUTORIZACIÓN JEFE DE SERVICIO

D. Onofre Sanmartín como Jefe de Servicio de Oncología Médica DECLARA:

AUTORIZO. Conozco cuanta documentación da base al trabajo del estudio clínico, que el investigador principal y el resto del equipo del servicio que dirijo reúne las características de competencia necesarias para realizar el estudio clínico, y por lo tanto acepto la realización de este estudio clínico.

NO AUTORIZO. No se acepta la realización del estudio clínico en el servicio que dirijo.

En Valencia, 23 de marzo de 2023.

Fdo.:

(Firma Jefe de Servicio)



Comité Ético de Investigación con Medicamentos
Fundación Instituto Valenciano de Oncología
(CEIm-FIVO)

EXPT:

**CONFORMIDAD DE SERVICIO IMPLICADO
PRUEBAS EXTRAORDINARIAS Y /O ORDINARIAS DE OTROS SERVICIOS.**

En el caso de existir más de un servicio colaborador, cumplimentar un documento por servicio

Dr. Onofre Sanmartín en calidad de Jefe del Servicio de dermatología conozco el protocolo del proyecto de investigación:

CÓDIGO: MELANO

TÍTULO: Valor pronóstico del cociente de neutrófilos-linfocitos (NLR) en el melanoma.

PROMOTOR: Dr. Eduardo Nagore Enguindanos

Investigador principal proyecto y servicio al que pertenece: Andrea Calderón Mollinedo del servicio de dermatología

Doy mi **AUTORIZACIÓN/CONFORMIDAD** la realización de este proyecto de investigación en el Servicio que dirijo.

En Valencia, 23 de marzo de 2023

Enterado/ Conforme / Vº Bº

Fdo.:

(Firma Jefe de Servicio)

13.2 INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DE LA FUNDACIÓN INSTITUTO VALENCIANO DE ONCOLOGÍA. (CEIM FIVO)



Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos
Fundación Instituto Valenciano de Oncología (CEIm-FIVO)

Dr. Carlos J. Andrés Blasco, en calidad de Jefe de la Secretaría Técnica del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología, con domicilio en la calle Profesor Beltrán Bágüena nº 8 de Valencia,

CERTIFICA:

Que D^a Andrea Calderón Mollinedo, ha presentado la documentación del Proyecto de Investigación titulado: "**Valor pronóstico del cociente de neutrófilos-linfocitos (NLR) en el melanoma**" que está siendo evaluado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología.

Y para que así conste y surta a los efectos oportunos, se extiende la presente certificación en Valencia a 9 de Mayo de 2023.



Fdo. Carlos J. Andrés Blasco
Jefe de la Secretaría Técnica del CEIm

14. PÓSTER

Relevancia del índice de neutrófilos linfocitos en el pronóstico del melanoma

Autor: *Andrea Calderón Mollinedo.*
 Tutor: *Dr. Eduardo Nagore Enguidanos.*



1ª Convocatoria:
10 de mayo 2023

Introducción

Las alteraciones de los leucocitos de sangre periférica asociadas con la inflamación sistémica pueden detectarse mediante la relación neutrófilos a linfocitos (LNR).

En el melanoma, los recuentos elevados de leucocitos, neutrófilos y monocitos, así como un LNR alto, se han relacionado con malos resultados.

Metodología

- o Estudio observacional retrospectivo en una muestra de 988 pacientes procedentes de la base de datos de melanoma del Instituto Valenciano de Oncología.
- o A su vez se trata de un estudio longitudinal con lo que se desarrolla durante un período definido de tiempo desde diciembre del 2017 hasta diciembre del 2022.
- o Es retrospectivo porque toda la información que se va utilizar fue obtenida antes del inicio del estudio, sin realizar más pruebas ni modificar tratamientos.
- o Diferencias en la distribución de las covariables fueron evaluadas utilizando el test de Chi cuadrado de Pearson y test estadístico de Fisher. El nivel de significancia estadística "p" fue establecido en 0,05.

Resultados y conclusiones

- o Se estudiaron 988 pacientes de los cuales 929 mostraban niveles bajos del LNR y 59 altos.
- o Según los modelos uni y multivariados de regresión logística de riesgos proporcionales del Cox por pasos hacia atrás, las únicas variables que resultaron ser significativas fueron el sexo, la localización, la presencia de ulceración y el índice mitótico del melanoma.
- o Se constató que los valores por encima de 4,8 de LNR se asocian a un peor pronóstico del melanoma. Además, de a una menor supervivencia global. Reflejado en la Figura 1, viéndose que a los 12 años (144 meses) baja, un 40%, en los pacientes con LNR altos.

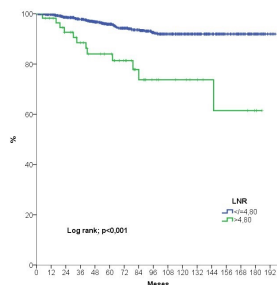


Figura 1 – Supervivencia estimada acumulada en función de los niveles de LNR (altos o bajos)

Objetivos

General:

Evaluar si la influencia del índice de neutrófilos y linfocitos (NLR) da un **peor pronóstico** y una **menor supervivencia global** en los pacientes que tienen melanoma.

Bibliografía

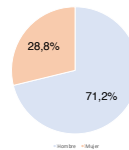


Figura 2 – Relación entre los niveles elevados de LNR y el sexo.

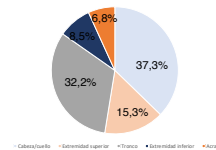


Figura 3 – Relación entre los niveles altos de LNR y la localización.

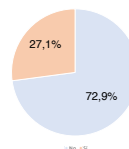


Figura 4 – Relación entre los niveles elevados de LNR y la presencia de ulceración.

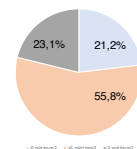


Figura 5 – Relación entre los niveles elevados de LNR y el índice mitótico.