

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús estableties per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



TESIS DOCTORAL

Evaluación del estado inmuno-inflamatorio preoperatorio de los pacientes con adenocarcinoma gástrico resecable y análisis de su valor pronóstico según las complicaciones postoperatorias

DOCTORANDO:

D. Jaume Tur Martínez

DIRECTORES DE TESIS:

Prof. Manuel Pera Román

Dr. Joaquim Miquel Rodríguez Santiago

TUTOR DE TESIS:

Prof. Manuel Pera Román

Programa de Doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas

Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2025

“A l'Àngela,

perquè sempre recordis que amb esforç i dedicació, tot és possible”

Agradecimientos

Quisiera expresar mi más profundo agradecimiento a todas las personas que han participado de forma directa o indirecta en la realización de esta tesis doctoral.

En primer lugar, al Dr. Joaquín Rodríguez Santiago, culpable de estimular mi interés científico y de embarcarme en este proyecto que hemos compartido de forma apasionada. Con quién he compartido decenas de horas de debate y discusión y quien ha ayudado a mejorar mi capacidad de análisis y ejecución de un proyecto científico.

En segundo lugar, al Prof. Manuel Pera, quien ha dirigido este proyecto de forma estricta y minuciosa y ha ayudado a mejorar mi formación como cirujano académico. Así mismo, agradecerle sus inestimables comentarios y recomendaciones para llevar a cabo esta tesis.

Agradecer de forma especial también al Dr. Javier Osorio, que de forma altruista ha participado activamente en este proyecto y ha ayudado en las dificultades que nos hemos podido encontrar.

A todos los miembros del Grupo Español EURECCA de Cáncer Esofagogastrico que han participado de forma directa o indirecta, y en especial a Marta Gimeno, ya que como *data manager* su función ha sido vital para poder coordinar la recogida de datos con todos los centros participantes.

A la unidad de bioestadística del IGTP, en concreto a Cristian Tebé y Natàlia Pallarés, por su ayuda en el enfoque y análisis estadístico.

A mis compañeros de trabajo que, de una forma u otra, han favorecido que pudiera dedicar tiempo para el desarrollo de este proyecto.

Finalmente, y no menos importante, agradecer de forma especial a mi esposa Marta el apoyo incondicional y su capacidad para asumir todo aquello a lo que he tenido que

renunciar a nivel familiar para poder llevar a cabo esta tesis, y a mis padres, María del Carmen y Jaume, ya que sin su esfuerzo inicial nunca podría haber llegado a iniciar mi carrera como médico.

Así mismo, agradecer a todos los familiares y amigos que me han apoyado y animado a lo largo de este proyecto.

Listado de abreviaciones

ALI:	índice inflamatorio de cáncer pulmonar avanzado: índice masa corporal xalbumina / NLR
CG:	cáncer gástrico
CAR:	ratio PCR / albúmina
CLR:	ratio PCR / linfocitos
COA-NLR:	combinación entre concentración de albúmina y NLR
CTC:	células tumorales circulantes
dNLR:	derivado NLR: neutrófilos/(leucocitos – neutrófilos)
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group
EBV:	Epstein-Barr virus
GPS:	Glasgow Prognostic Score: PCR / albúmina
HII:	índice de inflamación hematológico: [(plaquetas/neutrófilos)/linfocitos]x100
HR:	hazard ratio
IL-6:	interleuquina 6
IC95%:	Intervalo de confianza 95%
moSII:	monocito-SII: plaquetasxneutrófilos/linfocitos x MLR
N:	número de pacientes
NAR:	ratio neutrófilos / albúmina
NK:	natural killer
NLR:	ratio neutrófilos / linfocitos
LMR:	ratio linfocitos / monocitos
MDSCs:	células supresoras derivadas de mieloides
MLR:	ratio monocitos / linfocitos
MMPs:	metalopeptidasas de matriz
MSI:	inestabilidad de microsatélites
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PI:	índice pronóstico
PAR:	ratio plaquetas / albúmina
PCR:	proteína C-reactiva
PDGF:	factores de crecimiento derivados de las plaquetas
PLR:	ratio plaquetas / linfocitos
PNI:	Prognostic Nutritional Index: (10 x albúmina (g/dl) + 0.005 x linfocitos
SG:	supervivencia global
SEEGCR	Spanish EURECCA Esophagogastric Cancer Registry

SIS:	score de inflamación sistémica
SII:	índice de inflamación sistémica: (plaquetas × neutrófilos) / linfocitos
SLE:	supervivencia libre de enfermedad
Tregs:	linfocitos T reguladores
TGF-β:	factor de crecimiento transformador - β
VEGF:	factores de crecimiento vascular endotelial

Índice

Resumen -----	9
Summary -----	12
1. Introducción -----	15
1.1- Cáncer gástrico y estado inmuno-inflamatorio. -----	16
1.2- El sistema inmuno-inflamatorio como inhibidor o promotor de las células tumorales. Inmuno-vigilancia tumoral. -----	18
1.3- Microambiente tumoral y respuesta inmuno-inflamatoria sistémica. ---	20
1.4- Principales células inmuno-infamatorias en sangre periférica y mecanismo de acción. -----	21
1.5- Tipo de índices inmuno-inflamatorios preoperatorios y sus posibles asociaciones. -----	27
1.6- Inmunoscore en microambiente tumoral: impacto como factor pronóstico. -----	29
1.7- Relación entre subtipos histológicos de cáncer gástrico, microambiente tumoral y respuesta inmuno-inflamatoria sistémica en sangre periférica. -----	30
1.8- Respuesta inmuno-inflamatorio en sangre periférica y complicaciones postoperatorias: influencia en el pronóstico del cáncer gástrico. -----	31
1.9- Justificación de la tesis. -----	33
2. Hipótesis de Trabajo -----	35
3. Objetivos -----	37
3.1- Primarios	
3.2- Secundarios	
4. Compendio de publicaciones -----	39
4.1- Artículo 1 -----	40

4.2- Artículo 2 -----	51
5. Resumen global de los resultados -----	69
6. Resumen global de la discusión de los resultados -----	73
6.1- Limitaciones del proyecto -----	76
7. Líneas de futuro -----	78
8. Conclusiones -----	81
9. Bibliografía -----	83
10. Anexos -----	91
10.1- Anexo 1: Tabla suplementaria 1 -----	92
10.2- Anexo 2: Tabla suplementaria 2 -----	93
10.3- Anexo 3: Tabla suplementaria 3 -----	94
10.4- Anexo 4: Tabla suplementaria 4 -----	95
10.5- Anexo 5: Figura suplementaria 1-----	96
10.6- Anexo 6: Figura suplementaria 2 -----	97
10.7- Anexo 7: Tabla suplementaria 5 -----	103

Resumen

Introducción: El estado inmuno-inflamatorio preoperatorio de los pacientes con adenocarcinoma gástrico tratados con intención curativa, nos puede ayudar a identificar aquellos pacientes que van a presentar un peor pronóstico. Existen varios índices en la literatura que pretenden evaluar el estado inmuno-inflamatorio en sangre periférica, aunque debido a una amplia heterogeneidad en cuanto a resultados y a los puntos de corte utilizados, no disponemos hoy día de un consenso para su uso en la práctica clínica diaria. Así mismo, a pesar de conocer la importancia de las complicaciones postoperatorias y de cómo afectan también al pronóstico, éstas no se han tenido en cuenta en la mayoría de las investigaciones previas para saber cómo afectan y su relación con el estado inmuno-inflamatorio preoperatorio.

De este modo, el objetivo principal de esta tesis es analizar el valor pronóstico del estado inmuno-inflamatorio preoperatorio mediante diversos tipos de biomarcadores inmuno-inflamatorios, en los pacientes con adenocarcinoma gástrico resecable teniendo en cuenta la presencia de las complicaciones postoperatorias. Además, se pretende definir el valor de corte de los parámetros preoperatorios inmuno- inflamatorios a partir del cual consideremos alto riesgo de recidiva (local o sistémica), en los pacientes con CG resecable.

Metodología: El primer estudio realizado, es un análisis retrospectivo, unicéntrico, donde se ha analizado la capacidad pronóstica del índice NLR preoperatorio, teniendo en cuenta la presencia de complicaciones postoperatorias, así como su gravedad.

A continuación, se ha realizado un estudio multicéntrico, basado en los datos del SEEGCR. Se han analizado un total de 18 biomarcadores preoperatorios inmuno-inflamatorios, identificando los mejores puntos de corte para cada uno de ellos en base a las curvas t-ROC y de Log-rank. Posteriormente, para identificar los biomarcadores con mayor relevancia pronóstica, se han realizado 2 modelos de Cox: uno con el

biomarcador como variable única y otro multivariante (a partir de variables preoperatorias seleccionadas mediante metodología de bootstrapping). Finalmente, se analizaron los resultados de cada biomarcador en cada estadio tumoral.

Resultados: Nuestro primer estudio identificó el biomarcador preoperatorio $NLR \geq 2,4$ como marcador pronóstico de mala evolución en cuanto a SG, siendo éste independiente de la presencia de complicaciones postoperatorias y de su gravedad.

En el segundo estudio, se identificaron los biomarcadores preoperatorios NLR, PNI y moSII como aquellos con mejor capacidad pronóstica de mala evolución, así como sus puntos de corte para SG y SLE. Al analizar los biomarcadores por estadios tumorales, NLR y moSII se mantenían como marcadores pronósticos para estadios I y II y PNI en todos los estadios. Finalmente, se observó que el análisis conjunto de PNI y moSII, podría ayudar a mejorar su capacidad pronóstica.

Conclusiones: En los pacientes con adenocarcinoma gástrico resecable, el estado inmuno-inflamatorio preoperatorio actúa como marcador pronóstico de supervivencia global y libre de enfermedad, independientemente de la presencia y la gravedad de las complicaciones postoperatorias.

Se ha identificado que los valores altos preoperatorios de NLR y moSII y valores bajos de PNI, se asocian a una reducción de la supervivencia global y libre de enfermedad. Estos resultados se mantienen en los pacientes con estadios I, II y III para los valores de PNI y para los estadios I y III para los valores de NLR y moSII.

Summary

Introduction: The preoperative immune-inflammatory status of patients with gastric adenocarcinoma treated with curative intent can help to identify those who are likely to have a worse prognosis. Various preoperative ratios in the literature aimed to evaluate the immune-inflammatory status in peripheral blood. However, due to significant heterogeneity in results and the cut-offs used, no consensus exists for their application in daily clinical practice. Moreover, although the importance of postoperative complications and their impact on prognosis is well-known, these complications have not been considered in most previous studies to understand their influence and relationship with preoperative immune-inflammatory status.

Thus, the main objective of this thesis is to analyze the prognostic value of the preoperative immune-inflammatory status through various immune-inflammatory biomarkers in patients with resectable gastric adenocarcinoma, taking into account the occurrence of postoperative complications. Additionally, it aims to define the cut-offs values for preoperative immune-inflammatory parameters that indicates a high risk of recurrence (local or systemic) in patients with resectable gastric cancer (GC).

Methodology: Our first study is a retrospective, single-centre analysis examining the prognostic value of preoperative NLR, considering the presence and severity of postoperative complications.

Subsequently, a multicentre study was conducted using data from the SEEGCR database. A total of 18 preoperative immune-inflammatory biomarkers were analyzed, identifying the best cut-off points for each parameter, using t-ROC and Log-rank curves. To identify the biomarkers with the highest prognostic relevance, two Cox models were developed: one using the biomarker as a single variable and another multivariate model (based on preoperative variables selected through bootstrapping methodology). Finally, the results for each biomarker were analyzed across different tumor stages.

Results: Our first study identified the preoperative NLR biomarker ≥ 2.4 as a prognostic marker of poor outcomes in terms of overall survival (OS), independent of the presence and severity of postoperative complications.

In the second study, the preoperative biomarkers NLR, PNI, and moSII were identified as having the best prognostic capacity for poor outcomes, along with their cut-off points for OS and disease-free survival (DFS). When analyzing biomarkers by tumor stage, NLR and moSII remained as poor prognostic markers for stages I and II, while PNI was prognostic across all stages. Finally, the combined analysis of PNI and moSII showed potential for improving prognostic capacity.

Conclusions: In patients with resectable gastric adenocarcinoma, the preoperative immune-inflammatory status serves as a prognostic marker for overall and disease-free survival, regardless of the presence and severity of postoperative complications. High preoperative values of NLR and moSII, along with low PNI values, are associated with reduced overall and disease-free survival. These results hold true for PNI values across stages I, II, and III and for NLR and moSII values in stages I and III.

1. Introducción

1.1 Cáncer gástrico y estado inmuno-inflamatorio

El cáncer gástrico supone el 5º tumor en frecuencia en el mundo¹. Por el contrario, en nuestro entorno supone el 10º tumor en frecuencia y la 7ª causa de muerte².

A pesar de no ser uno de los tumores más frecuentes, presenta una alta mortalidad, con una supervivencia global estimada que puede oscilar alrededor de los 20 meses³, a pesar de haber realizado un tratamiento óptimo.

El tratamiento de elección del CG consiste en una cirugía radical, que implica una gastrectomía (total o subtotal) con linfadenectomía D2, así como el uso de quimioterapia perioperatoria en aquellos pacientes con enfermedad localmente avanzada³⁻⁵. El pronóstico de la enfermedad se realiza en función de criterios anatomo-patológicos obtenidos tras la resección de la pieza quirúrgica (invasión del tumor en la pared gástrica, número de ganglios infiltrados,...) y la posible presencia de enfermedad metastásica (TNM)⁶.

En la práctica clínica, llama la atención que pacientes con un mismo estadio anatopatológico (pTNM), puedan presentar un pronóstico radicalmente diferente. Esto hace pensar en la existencia de otros factores asociados al propio paciente, no exclusivos de las características propias del tumor (grado de invasión, afectación ganglionar...), y que van a influir directamente en la evolución posterior de la enfermedad.

Es bien conocido que factores como la edad, el tipo histológico y el estado funcional de los pacientes (medido con escalas como pueden ser ECOG, Charlson...) van a tener un papel relevante en la evolución de la enfermedad y su pronóstico. Así mismo, otros factores como el estado inmuno-inflamatorio propio de cada paciente también pueden influir, aunque sus mecanismos de actuación aún no sean bien conocidos.

Durante las últimas décadas, se han ido conociendo de forma más precisa los mecanismos que desarrolla la inmunidad en el control de la evolución tumoral. Un detalle

a destacar, ha sido la observación de diferentes índices de células inmuno-inflamatorias en sangre periférica (NLR⁷, LMR⁸, MLR⁹, PLR¹⁰, PNI¹¹, SII¹²...), obtenidos previamente a la cirugía o tratamientos oncológicos, y que pueden proporcionar una información pronóstica relevante e independiente del estadio anatomopatológico (pTNM). Así, pacientes en un mismo estadio pueden tener un tiempo libre de enfermedad y una supervivencia global diferente, en función del valor en los índices inmuno-inflamatorios en sangre periférica obtenidos antes de realizar cualquier procedimiento terapéutico. Estos datos han sido confirmados para diferentes tipos de tumores: digestivos^{13,14,15}, mama¹⁶, urológico¹⁷, pulmón¹⁸ y otros.

Por otra parte, algunos de estos parámetros obtenidos en sangre periférica, previo a un tratamiento quirúrgico, han sido relacionados con un mayor número de complicaciones postquirúrgicas e incluso infecciones¹⁹, que también pueden repercutir en el pronóstico oncológico final. Incluso, la respuesta terapéutica a determinados fármacos inmuno o quimioterápicos se ha relacionado con estos índices inmuno-inflamatorios antes de iniciar los tratamientos²⁰.

Otra de las ventajas de este proceder, es que gran parte de la información que se obtiene a través de estos índices se puede conseguir de forma fácil mediante un análisis sanguíneo estándar (fundamentalmente un hemograma) lo que no requiere de material técnico especial ni de un coste económico adicional.

De forma complementaria, recientemente diversos estudios fisiopatológicos están relacionando el estado inmuno-inflamatorio en sangre periférica con la respuesta inmuno-inflamatoria local del tumor o microambiente peritumoral local²¹ y también este último con determinados subtipos histopatológicos de células tumorales (en nuestro caso el tipo intestinal y difuso)^{22,23}, lo que nos hace intuir que todos estos aspectos están ampliamente interrelacionados.

Esta información no se tiene en cuenta actualmente en la práctica clínica diaria en el momento de clasificarlos dentro de un estadio y, por tanto, tampoco se tiene en cuenta en el momento de indicar el tratamiento más adecuado (Figura 1)²⁴.

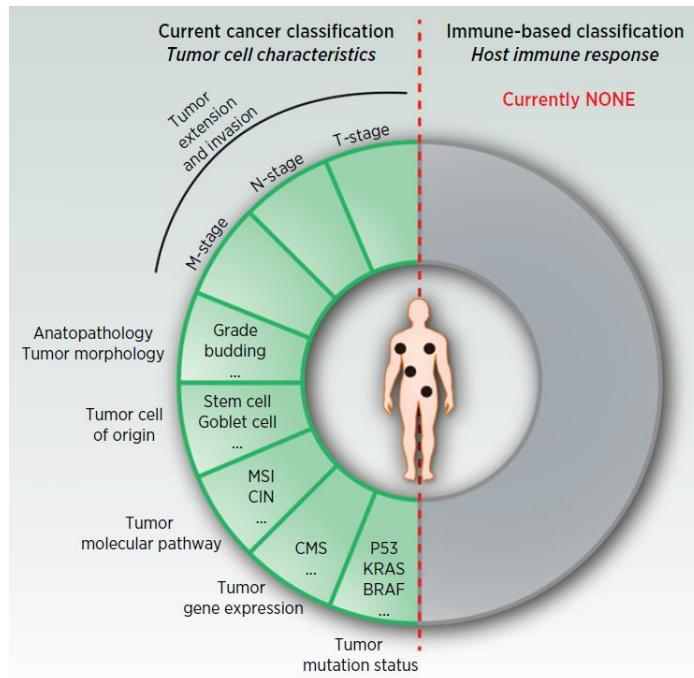


Figura 1: Representación de las diferentes formas de clasificación de los tumores que usamos en la práctica clínica diaria, teniendo en cuenta las características del tumor y en cambio, sin tener en cuenta los cambios debidos a la respuesta inmunitaria que se produce en el paciente²⁴

1.2 El sistema inmuno-inflamatorio como inhibidor o promotor de las células tumorales. Inmuno-vigilancia tumoral.

El sistema inmune tiene un doble papel en el desarrollo y progresión del cáncer. Por una parte, puede erradicar las células malignas en su inicio, pero por contra puede promover activamente el crecimiento, la capacidad invasora y el potencial de diseminación de estas células.

Entre las células inmunes con funcionalidad antitumoral destacan las células del sistema inmune innato como son las células NK, y las células de la inmunidad adaptativa, como los linfocitos T citotóxicos y las células dendríticas convencionales^{25,26}.

Por otra parte, entre las células inmunes con finalidad protumoral se incluyen un amplio espectro de células de ambos sistemas (innato y adaptativo) como son: los neutrófilos, los macrófagos tipo II, los linfocitos T reguladores, las células supresoras derivadas de mieloide y las células dendríticas plasmocitoides^{25,26}.

La presencia de células inmunes con actividad supresiva o promotora del tumor en el microambiente tumoral y en sangre periférica, se asocian con un mejor o peor pronóstico oncológico²⁷.

Este proceso inicial de interacción entre diferentes tipos de células inmuno-inflamatorias con las células tumorales es el concepto conocido como inmuno-vigilancia, en el que se pueden diferenciar tres partes^{28,29}:

a. Eliminación

Las primeras células inmunitarias que se dirigen a las células tumorales son los macrófagos y las células NK. Las NK se encargan de matar a las células tumorales, liberar citoquinas (que activan el proceso inflamatorio), mientras que los macrófagos se encargan de destruirlas. Las células dendríticas (activadas por las células NK) pondrán en marcha a las células T colaboradoras y las citotóxicas, bloqueando la formación de nuevos vasos sanguíneos, dificultando el crecimiento y la proliferación de las células tumorales.

b. Equilibrio

En ocasiones las células tumorales dañadas pueden proliferar y experimentar nuevas mutaciones, que permitirán ocultarse del sistema inmunitario mediante receptores inhibidores de las células T citotóxicas y las NK, permitiendo el desarrollo del tumor.

c. Escape

En esta fase las células tumorales que han podido enmascararse y proliferar, crean su propio microentorno tumoral dificultando el paso de las células inmunitarias, favoreciendo un crecimiento incontrolado y su diseminación.

1.3 Microambiente tumoral y respuesta inmuno-inflamatoria sistémica.

La interacción entre el microambiente del tumor y la respuesta inflamatoria sistémica en sangre (determinada a través de diferentes índices celulares en sangre periférica) es un aspecto complejo, en el que interactúan múltiples factores, y es fundamental en la comprensión de la respuesta inmunológica y la progresión del cáncer. No se puede establecer una relación unidireccional clara, de forma que ambos interactúan y se influyen mutuamente.

Para explicar con más claridad esta interacción de manera más extensa, es necesario abordar varios conceptos clave²⁵:

a) Impacto de las células inmuno-Inflamatorias en sangre periférica en el microambiente tumoral:

- Infiltración tumoral^{30,31}: las células inmuno-inflamatorias en la sangre periférica, como los neutrófilos, monocitos y linfocitos, pueden migrar al tumor en respuesta a las señales quimiotácticas. Una vez en el microambiente tumoral, estas células pueden adoptar diferentes fenotipos que pueden promover o inhibir la progresión del tumor.
- Respuesta inmunitaria antitumoral³²: los linfocitos T citotóxicos, cuando migran al microambiente tumoral, pueden atacar y destruir células tumorales. Sin embargo, el tumor puede crear un entorno inmunosupresor que inactiva estas células efectivas.
- Promoción de la angiogénesis y metástasis³³: los neutrófilos y macrófagos asociados al tumor pueden liberar factores proangiogénicos y pro-

metastásicos, como VEGF y MMPs, que facilitan el crecimiento y la diseminación tumoral.

b) Impacto de las células del microambiente tumoral sobre las células en sangre periférica:

- Liberación de factores solubles³⁴⁻³⁶: Las células tumorales y las células estromales en el microambiente tumoral pueden liberar citocinas, quimioquinas y otros factores solubles (como IL-6, TGF-β, VEGF) que pueden entrar en la circulación sanguínea y afectar la función y el número de células inmuno-inflamatorias en la sangre periférica.
- Modulación del sistema inmune³⁷: Las células tumorales pueden inducir cambios sistémicos que modulan la respuesta inmunitaria, como el aumento de los neutrófilos y la disminución de los linfocitos, a través de la secreción de factores inmunosupresores.
- Inducción de mielopoyesis³⁸: Las células tumorales pueden estimular la producción de células mieloides en la médula ósea, aumentando el número de neutrófilos y monocitos en la sangre periférica, lo cual se puede reflejar en índices como el NLR y el MLR.

En resumen, la comprensión de esta interacción es fundamental para evaluar el estado del paciente y su pronóstico, así como para diseñar estrategias de tratamiento. En última instancia, el objetivo sería mejorar la respuesta inmunológica y reducir la inmunosupresión del paciente.

En la actualidad, se están desarrollando enfoques terapéuticos que buscan modificar el microambiente del tumor para permitir una respuesta inmunológica más efectiva.

1.4 Principales células inmuno-infamatorias en sangre periférica y su mecanismo de acción.

La inflamación inducida por el tumor sobre el huésped, se debe a una interacción compleja y multifacética entre los parámetros inflamatorios en sangre periférica y el microambiente tumoral. En ella participan diferentes tipos de células y proteínas a través de diferentes mecanismos que se explican brevemente a continuación^{25,26}:

- Neutrófilos: los neutrófilos son la principal población de leucocitos en la sangre y se consideran la primera línea de inmunidad en la respuesta a la lesión tisular; constituyen una importante porción del infiltrado de células inflamatorias que se encuentran en una amplia variedad de tumores. Aunque los neutrófilos están preparados para eliminar células malignas mediante varios mecanismos, en el microambiente tumoral pueden inducir directamente la progresión de células tumorales a través de la remodelación de la matriz del tejido extracelular, liberando citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento que promueven la inflamación crónica, resultando en un entorno favorable para la progresión tumoral y favoreciendo la migración de células tumorales, la invasión y modulando la angiogénesis^{39,40}.

- Linfocitos: existen diferentes subtipos de linfocitos que se pueden detectar en sangre periférica. De ellos, los linfocitos T citotóxicos son los que juegan un papel fundamental en la identificación y destrucción de células tumorales. Un equilibrio entre los diferentes tipos de linfocitos (T reguladores vs. T citotóxicos), es crucial para una respuesta inmune efectiva contra el tumor. A su vez, los linfocitos B y los NK son cruciales en eliminación de células tumorales.

Los mecanismos por los que los linfocitos actúan sobre el microambiente tumoral, son los siguientes:

1. Migración de linfocitos desde la sangre periférica al microambiente tumoral:

Los linfocitos T circulan en la sangre periférica y pueden ser atraídos hacia el tumor debido a señales químicas emitidas por las células tumorales y otras

células del microambiente tumoral (quimiotaxis). Los linfocitos B también pueden migrar hacia el tumor en respuesta a señales específicas.

2. Expansión y activación de linfocitos: Una vez que los linfocitos T llegan al microambiente tumoral, pueden encontrarse con células tumorales que presentan fragmentos de antígenos tumorales en su superficie, estimulando su activación.
3. Diferenciación de linfocitos en diferentes subpoblaciones: Los linfocitos T pueden diferenciarse en diferentes subpoblaciones, como los linfocitos T citotóxicos (CD8+), que son capaces de matar células tumorales, y los linfocitos T colaboradores (CD4+), que ayudan a coordinar la respuesta inmunológica. Los linfocitos B pueden dar lugar a células plasmáticas que producen anticuerpos específicos contra antígenos tumorales. Los linfocitos NK son cruciales para la eliminación de células tumorales, sin necesidad de activación previa. La evaluación de la función y la proporción de los linfocitos NK en sangre periférica, puede ser indicativa de la capacidad del sistema inmunitario para reconocer y eliminar células tumorales, influyendo así en el pronóstico del paciente.
4. Regulación de la respuesta inmunológica: Las células en sangre periférica también incluyen células reguladoras, como los linfocitos Tregs⁴¹, que pueden inhibir la respuesta inmunológica antitumoral y limitar la inflamación excesiva en el microambiente tumoral.

En pacientes con cáncer, se pueden observar ciertos cambios en las subpoblaciones de linfocitos, como son²³:

1. Disminución de linfocitos totales: debido a la supresión del sistema inmunológico causada por la enfermedad o el tratamiento.
2. Cambios en la proporción de subpoblaciones: disminución de los linfocitos T CD4+ y un aumento de los linfocitos T CD8+ en algunos tipos de cáncer, lo

que puede reflejar una respuesta inmunológica activa contra las células tumorales.

3. Aparición de células supresoras: en el microambiente tumoral, pueden surgir células supresoras, como los linfocitos Tregs y las MDSCs, que inhiben la respuesta inmunológica antitumoral.

En pacientes con cáncer gástrico, los linfocitos T citotóxicos (CD8+) son los que juegan un papel fundamental en la identificación y destrucción de células tumorales. Así, una baja proporción de linfocitos T CD8+ podría estar asociada con un peor pronóstico en cáncer gástrico, indicando una respuesta inmunitaria comprometida. Un equilibrio entre los diferentes tipos de linfocitos (T reguladores vs. T citotóxicos), se considera de gran importancia para una respuesta inmune efectiva contra el tumor.

- Monocitos: su diferenciación a macrófagos (M2) en el microambiente tumoral, puede facilitar el crecimiento tumoral y la metástasis, a través de la inmunosupresión y la angiogénesis.

Su función y su número en la sangre periférica pueden ofrecer información valiosa sobre el estado del sistema inmunológico y la presencia de inflamación en el cuerpo, lo cual puede ser relevante en el contexto del cáncer gástrico. A continuación, se presentan algunas explicaciones posibles sobre cómo los monocitos podrían tener un papel pronóstico en el cáncer gástrico:

- Inmunosupresión e inhibición de respuesta inmunológica: los monocitos pueden inhibir la respuesta inmunológica antitumoral, facilitando la evasión de las células cancerosas del sistema inmunológico.
- Promoción de la inflamación crónica: La presencia de un mayor número de monocitos en sangre periférica podría reflejar una respuesta inflamatoria crónica, la cual está vinculada al desarrollo y progresión del cáncer.

- Angiogénesis y metástasis: un aumento en el número de monocitos podría sugerir un mayor potencial para la formación de nuevos vasos sanguíneos y, por ende, un peor pronóstico en términos de metástasis.
- Plaquetas: No solo participan en la coagulación, sino que también influyen en la biología tumoral al interactuar con las células tumorales, el sistema inmunitario y el microambiente circundante. Pueden favorecer la metástasis a través de la protección de las células tumorales en el torrente sanguíneo y a través de la promoción de la angiogénesis, mediante factores de crecimiento vascular endotelial (VEGF), lo cual está íntimamente relacionado con el número de plaquetas circulantes⁴². Además, pueden actuar a diferentes niveles⁴³:
- Protección de las CTC: Pueden adherirse a CTC en el torrente sanguíneo, formando una "coraza" que protege a estas células del reconocimiento y ataque por parte del sistema inmunitario, particularmente de las células NK. Este "escudo plaquetario" también previene el daño mecánico a las células tumorales durante su paso en la circulación.
 - Facilitan adhesión al endotelio y extravasación: Facilitan la adhesión mediante la liberación de moléculas como selectinas (P-selectina), integrinas y factores de adhesión. Por otra parte, las plaquetas también ayudan a las células tumorales a atravesar la barrera endotelial y entrar en los tejidos circundantes, un paso clave en la formación de metástasis mediante la secreción de factores como el factor de crecimiento derivado de plaquetas y metaloproteinasas de matriz.
 - Promoción de la angiogénesis: Las plaquetas almacenan y liberan factores de crecimiento angiogénicos, como VEGF, PDGF, y TGF-β. Estos factores estimulan la formación de nuevos vasos sanguíneos que nutren al tumor en crecimiento.

- Modulación del microambiente inmunitario: Las plaquetas liberan TFG- β, que suprime la activación de células T citotóxicas y células NK, reduciendo la capacidad del sistema inmunitario para combatir el tumor. Por otra parte, favorecen la atracción de monocitos en el microambiente tumoral promoviendo una respuesta inmunitaria que favorece la progresión tumoral.

- Promoción de la progresión tumoral: Las plaquetas liberan factores de crecimiento tumoral (VEGF, TFG-B y PDGF) estimulando la proliferación y supervivencia de las células tumorales y remodelan el microambiente extracelular liberando enzimas como las metaloproteasas de matriz facilitando la invasión de las células tumorales. Por otra parte, también pueden contribuir a la resistencia tumoral a ciertos tratamientos al liberar factores que promueven la supervivencia celular y la reparación del ADN en células tumorales dañadas por quimioterapia o radioterapia.

Por todo ello se han propuesto tratamientos como aspirina y otros tratamientos inhibidores de las plaquetas como coadyuvantes en el tratamiento del cáncer. También se han sugerido estrategias de terapias combinadas dirigidas a factores proangiogénicos liberados por las plaquetas, como el VEGF, en combinación con agentes antiplaquetarios para reducir la capacidad del tumor para crecer y metastatizar.

- Inflamasomas y citoquinas^{44,45}: se trata de proteínas complejas que pueden tener una doble función, actuando tanto como respuesta inflamatoria antitumoral, como favoreciendo la carcinogénesis a través de la formación de factores de crecimiento tumoral.

- Proteínas de fase aguda⁴⁴: la PCR y la albúmina son las proteínas fabricadas a nivel hepático más utilizadas como marcadores de inflamación sistémica, sobre todo mediante su combinación a través del índice GPS.

1.5 Tipos de índices inmuno-inflamatorios preoperatorios y sus posibles asociaciones.

La respuesta inmuno-inflamatoria sistémica del huésped debido al tumor, se puede medir en sangre periférica a través de un hemograma básico y una bioquímica (PCR, albúmina). La relación entre diversos tipos de células, ha permitido identificar diferentes índices (NLR, LMR, GPS, PLR, SII, PNI...), que han mostrado su valor pronóstico en los pacientes con CG en cuanto a supervivencia.

Así mismo, algunos de estos índices, se han identificado como predictores de respuesta a tratamientos con quimioterapia neoadyuvante⁴⁶ e incluso como predictores de respuesta a tratamientos con inmunoterapia^{20,21,47}.

Estos valores pueden verse afectados por diferentes factores; en el NLR, que es de los índices más estudiados, sabemos que puede variar debido a la raza (caucásicos, afro-americanos, hispanos), consumo de tabaco o la presencia de obesidad o diabetes⁴⁸. Aun así, se ha estimado que a partir de un valor de NLR>3 se puede considerar que refleja un estado inflamatorio moderado (Figura 2)⁴⁸.

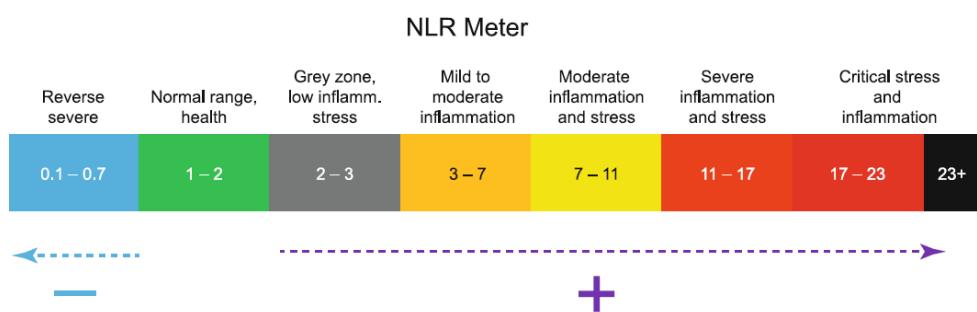


Figura 2: Estimación de los rangos de NLR y el grado de inflamación sistémica con el que se relaciona⁴⁸.

Por otro lado, dado que existe una amplia variabilidad y heterogeneidad en el cálculo de los puntos de corte de cada uno de estos índices, esto está generando cierta desconfianza para su uso en la práctica clínica diaria.

Durante los últimos años se han ido estudiando diferentes índices, no obstante, los que más se han estudiado y destacan en la literatura son:

- NLR^{49–53}: su valor elevado, se asocia a peor pronóstico de SG y SLE. Se ha asociado a mayor número de complicaciones postoperatorias. Destaca la importancia de la neutrofilia y la linfopenia, como marcadores pronósticos.
- LMR^{54–56}: en este caso, además de la importancia en los linfocitos, se suma el papel de los monocitos, los cuales juegan un papel relevante a nivel del microambiente tumoral.
- SII^{14,34}: incorpora el papel de las plaquetas como parámetro inflamatorio, además de neutrófilos y linfocitos.
- GPS^{57–59}: a diferencia de los índices previos, en este caso se combina PCR y albúmina. Esta última, actúa tanto como marcador inflamatorio como nutricional, dando un valor añadido al marcador.
- PNI^{46,60}: combina el papel de la albúmina con los linfocitos, de forma que también se incluye el factor nutricional.

Entre los marcadores inmuno-inflamatorios más estudiados, se han planteado combinaciones como PNI-SII, para mejorar la capacidad pronóstica e incluso como marcadores de respuesta a tratamientos neoadyuvantes⁴⁶.

El fundamento de estas asociaciones, está en evaluar diferentes aspectos de la salud del paciente (como la nutrición, la inflamación y la respuesta inmunológica, conjuntamente), buscando la obtención de un diagnóstico más preciso.

Finalmente, también se ha investigado el uso de estos biomarcadores para medir la mejoría de la respuesta inmuno-inflamatoria después del tratamiento quirúrgico⁶¹. En este sentido, se ha observado que índices como PLR y NLR aumentan de forma significativa hasta los 4 días tras la intervención y vuelven a niveles preoperatorios una semana tras la intervención, siendo el descenso más significativo de los niveles de PLR

y NLR aproximadamente un mes tras la intervención. Así mismo, los índices NLR o PLR post-/pre-cirugía <1, indican que hay un descenso en la respuesta inmuno-inflamatoria tras la cirugía y se han asociado a una mayor supervivencia global⁴².

1.6 Inmunoscore en microambiente tumoral: impacto como factor pronóstico

Del mismo modo que los índices inflamatorios en sangre periférica pretenden actuar como marcadores pronósticos, se ha intentado investigar su capacidad pronóstica a nivel del microambiente tumoral local.

El *inmunoscore* es un sistema de puntuación que evalúa la infiltración de células inmunes en el tumor y su entorno. Éste biomarcador, se basa en la infiltración del tumor (tanto en el centro tumoral como en el margen de invasión²⁴) por parte de las células inmunitarias del huésped, principalmente los linfocitos T CD8⁺ y CD3⁺ y las células de memoria CD45RO⁺³¹.

En los pacientes con cáncer de colon, se describió por primera vez que aquellos tumores con un mayor infiltrado de células inmunes (linfocitos T CD8⁺) y por tanto con un elevado inmucoscore, presentaban mejor supervivencia global y libre de enfermedad³⁰. Esto ha dado lugar a la propuesta de un TNM-Immune, creándose un consenso internacional, donde se concluye que los pacientes con cáncer colorrectal avanzado y con elevado inmunoscore, van a presentar una mejor supervivencia, y a su vez, pueden responder mejor al tratamiento con quimioterapia, respecto a los que presentan un inmunoscore bajo⁶².

En el CG, se ha estudiado su uso más recientemente mostrando que un inmunoscore elevado actúa como factor de buen pronóstico, independientemente del estadiaje tumoral⁶³. A su vez, permite identificar aquellos pacientes con estadio II / III que van a presentar mejor respuesta a quimioterapia adyuvante⁶⁴. A pesar de ello, no existe un

consenso internacional sobre su uso e indicaciones, como sí que hemos visto que ya existe en otro tipo de tumores.

Así mismo, se ha estudiado en cáncer gástrico la correlación entre la presencia de marcadores de inmunosupresión en el microambiente tumoral (PD-L1 y CTLA4) y la presencia de células inmunitarias en sangre periférica (linfocitos T CD4+ y CD8+), siendo ambos elevados en los pacientes con CG avanzado y sugiriendo que los patrones de distribución de los marcadores de inmunosupresión en los tejidos, se correlacionan con los patrones en sangre periférica⁶⁵. Aunque no queda claro qué es causa y qué es consecuencia, esta relación bidireccional nos permitiría poder detectar mediante análisis de sangre periférica, los cambios que se están produciendo a nivel del microambiente tumoral.

1.7 Relación entre subtipos histológicos de cáncer gástrico, microambiente tumoral y respuesta inmuno-inflamatoria sistémica en sangre periférica:

El CG clásicamente se ha subdivido según la clasificación de Lauren⁶⁶ en intestinal, difuso o mixto. A pesar de existir hoy en día clasificaciones más recientes, como la de la OMS, la clasificación de Lauren sigue siendo de las más utilizadas en la práctica clínica diaria y su validez es vigente.

Algunos de los marcadores de peor pronóstico los encontramos en los adenocarcinomas con células en anillo sello⁶⁷, los adenocarcinomas difusos o pobemente cohesivos (según clasificación de la Organización Mundial de la Salud⁶⁸), pacientes con infiltración angiolinfática o aquellos pacientes con alteraciones en su biología molecular²⁻⁴, como son: Her2, inestabilidad de microsatélites (MSI), sobreexpresión de PD-L1, o mutaciones en KRAS y BRAF.

De esta manera, se ha observado un diferente comportamiento inmuno-inflamatorio según el subtipo histológico de CG, de forma que aquellos pacientes con CG difuso /

mixto, presentarán un menor número de células NK y linfocitos Tregs en sangre periférica y menor número de linfocitos T CD8+ a nivel tumoral, lo que podría justificar su diferente comportamiento biológico y a su vez, las diferencias en cuanto a supervivencia respecto al CG intestinal²², donde la presencia de linfocitos T CD8+ y NK es más elevada⁶⁹.

Del mismo modo, se ha observado que aquellos pacientes con CG difuso, presentan menor expresión de PD-L1⁷⁰. Por otro lado, aquellos pacientes con CG EBV+ y MSI, van a presentar mayor infiltrado inmunitario tumoral⁷¹. Asimismo, también se ha identificado una relación entre los diferentes tipos de tumores gástricos según la clasificación de Lauren y el valor pronóstico de diferentes índices inflamatorios en sangre⁷².

La investigación en esta área es fundamental para profundizar en la comprensión de cómo los tipos histológicos específicos del cáncer gástrico influyen en el microambiente tumoral y en el significado pronóstico de la evaluación del immunoscore peritumoral y los diferentes índices inflamatorios en sangre. Esto puede llevar a la identificación de nuevos biomarcadores predictivos y a la optimización de las estrategias terapéuticas para mejorar los resultados clínicos en pacientes con cáncer gástrico.

Por otra parte, también se ha identificado en metaanálisis una asociación entre NLR preoperatorio y la presencia de metástasis ganglionares en el cáncer gástrico. Todo ello destaca la importancia de la interrelación entre las células inflamatorias en sangre periférica, el microambiente tumoral, los subtipos de tumores gástricos, la presencia de metástasis ganglionares y sistémicas⁷³.

1.8 Respuesta inmuno-inflamatorio en sangre periférica y complicaciones postoperatorias: influencia en el pronóstico del cáncer gástrico

Las complicaciones postoperatorias en la cirugía del CG son aquellos eventos adversos que se producen en el periodo postoperatorio, atribuibles a la cirugía y que están claramente definidas por la comunidad internacional⁷⁴. Éstas se clasifican en menores (tipo I-II) o mayores (III-IV) según la clasificación de Clavien-Dindo⁷⁵ y las podemos dividir también en infecciosas o no infecciosas⁷⁶.

Según los últimos registros internacionales (DUCA⁷⁷, GASTRODATA⁷⁸), las complicaciones postoperatorias van a oscilar por debajo del 30%, siendo las complicaciones mayores alrededor del 25% y la mortalidad a 30 días, alrededor del 4%. Las complicaciones más habituales, serán las infecciones no quirúrgicas y la dehiscencia anastomótica^{77,78}.

Sabemos que la presencia de complicaciones postoperatorias mayores, están ligadas a un peor pronóstico⁷⁹⁻⁸¹ y a una menor tasa de cumplimiento terapéutico^{82,83}. En función del tipo de complicaciones que se produzcan (infecciosas vs. no infecciosas), éstas van a desencadenar diferentes tipos de respuestas inmuno-inflamatorias.

Las complicaciones infecciosas se han asociado en mayor medida con una estimulación del sistema inmune innato y una supresión de la inmunidad adaptativa, aumentando el riesgo de recidiva⁷⁶, mediante la activación de citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento vascular, que a su vez promueven el crecimiento tumoral y la diseminación⁸⁴.

De esta forma, los cambios inmuno-inflamatorios preoperatorios producidos por el propio tumor y los que se producen debido a las complicaciones postoperatorias, ambos van a afectar al pronóstico, pero a través de vías diferentes. Hasta el momento, es poco conocido el impacto que las complicaciones postoperatorias van a tener en el valor pronóstico preoperatorio de los marcadores inmuno-inflamatorios y no se ha tenido en cuenta en la mayoría de los trabajos realizados.

Por el contrario, sí que se han asociado algunos marcadores inmuno-inflamatorios preoperatorios, con la presencia de complicaciones postoperatorias infecciosas⁸⁵, siendo éstos predictores de complicaciones postoperatorias.

1.9 Justificación de la tesis

Como hemos podido ver en base a la literatura revisada, el estado inmuno-inflamatorio preoperatorio que presenta el paciente, va a jugar un papel importante en el pronóstico del cáncer gástrico. A pesar de ello, su uso en la práctica clínica diaria sigue siendo escaso, probablemente debido a la falta de evidencia científica de calidad, a la heterogeneidad que existe en los resultados actuales y a la variabilidad en la metodología utilizada para el cálculo de los puntos de corte de cada uno de los biomarcadores. Además, la mayoría de las publicaciones previas, son series retrospectivas, unicéntricas y con un volumen bajo de pacientes.

Así mismo, a lo largo de los últimos años se han descrito diversos biomarcadores preoperatorios para objetivar y cuantificar el estado inmuno-inflamatorio preoperatorio. Sin embargo, existen pocos estudios que hayan comparado los diferentes marcadores entre sí, para poder identificar aquellos que realmente pueden ser útiles en nuestra práctica clínica diaria.

Un aspecto importante a tener en cuenta, siempre que analizamos marcadores pronósticos en pacientes quirúrgicos, y que hasta la fecha en pocos estudios se había incluido en el análisis, es la presencia de complicaciones postoperatorios y su gravedad, ya que como hemos visto, éstas van a influir directamente en el pronóstico y pueden llegar a modificar la capacidad pronóstica de los marcadores preoperatorios. Por este

motivo, es necesario analizar estos biomarcadores preoperatorios teniendo en cuenta la presencia de complicaciones y su gravedad.

Finalmente, cabe destacar también, que la mayoría de la literatura publicada hasta el momento, se ha realizado sobre población asiática, que como es conocido, en el cáncer gástrico pueden existir comportamientos biológicos distintos respecto a otras poblaciones.

2.Hipótesis

- El estado inmuno-inflamatorio preoperatorio de los pacientes con adenocarcinoma gástrico resecable actúa como factor pronóstico preoperatorio independiente, para la supervivencia global y libre en enfermedad y su impacto no se ve alterado por la presencia de complicaciones durante el postoperatorio.
- La detección preoperatoria de biomarcadores inmuno-inflamatorios, podría ayudar a identificar de forma precoz a aquellos pacientes que van a presentar un peor pronóstico postoperatorio y, por tanto, permitir realizar un tratamiento complementario más agresivo y mejor dirigido desde una etapa más inicial.

3. Objetivos

3.1 Principal:

- Analizar el valor pronóstico del estado inmuno-inflamatorio preoperatorio mediante diversos tipos de biomarcadores inmuno-inflamatorios, en los pacientes con adenocarcinoma gástrico resecable teniendo en cuenta la presencia de complicaciones postoperatorias.

3.2 Secundarios:

- Definir un valor de corte de los parámetros preoperatorios inmuno-inflamatorios a partir del cual consideremos alto riesgo de recidiva (local o sistémica), en los pacientes con CG resecable.
- Identificar aquellos pacientes que se podrían beneficiar de un tratamiento neoadyuvante contra el estado inflamatorio preoperatorio.

4. Compendio de publicaciones

Artículo 1:

Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio behaves as an independent prognostic factor even in patients with postoperative complications after curative resection for gastric cancer. Langenbecks Arch Surg. 2022; 407(3):1017-1026. DOI: 10.1007/s00423-022-02432-9. Epub 2022 Jan 8.

Tur-Martínez J, Osorio J, Pérez-Romero N, Puértolas-Rico N, Pera M, Delgado S, Rodríguez-Santiago J



Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio behaves as an independent prognostic factor even in patients with postoperative complications after curative resection for gastric cancer

Jaume Tur-Martínez^{1,2} · Javier Osorio¹ · Noelia Pérez-Romero¹ · Noelia Puértolas-Rico¹ · Manuel Pera³ · Salvadorita Delgado¹ · Joaquín Rodríguez-Santiago¹

Received: 8 June 2021 / Accepted: 3 January 2022
© The Author(s) 2022

Abstract

Purpose The aim of this study was to determine if the prognostic value of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) could be modified by the presence of postoperative complications (POC) and their severity in patients with gastric adenocarcinoma resected with curative intent.

Methods A retrospective study based on a prospective database of patients with resectable gastric adenocarcinoma treated with radical intention (R0) between January 1998 and February 2012. The primary endpoint was overall survival according to preoperative peripheral blood NLR and postoperative complications. Clinicopathological variables, preoperative blood tests, POC and its severity (Clavien–Dindo classification), type of POC (infectious or not infectious) and mortality were registered. A univariate and multivariate analysis (step forward Cox regression) was performed. The Kaplan–Meier method was used to assess overall survival.

Results The 147 patients with gastric cancer who had undergone radical resection were included from an initial cohort of 209 patients. Univariate analysis: type of surgery, pT, pN, postoperative complications (Clavien–Dindo ≥ 3) and preoperative NLR ≥ 2.4 were significantly associated with survival ($p < 0.05$). Patients with POC showed worse long-term survival ($p = 0.000$), with no difference ($p = 0.867$) between infectious or non-infectious POC. NLR ≥ 2.4 was associated with infectious POC ($p < 0.001$). Patients with preoperative NLR ≥ 2.4 ($p = 0.02$) had a worse prognosis. Multivariate analysis: pN ($p < 0.001$), postoperative complications ($p < 0.001$) (HR 3.04; 95% CI: 1.97–4.70) and NLR ≥ 2.4 ($p = 0.04$) (HR = 1.55; 95% CI: 1.02–2.3) were independent prognostic factors.

Conclusion The preoperative inflammatory state of patients with gastric cancer measured by NLR behaves as an independent prognostic factor, even in patients with POC.

Keywords Gastric cancer · Neutrophil-to-lymphocyte ratio · Preoperative systemic inflammation · Postoperative complications

Introduction

It is known that preoperative systemic inflammatory response is related to the development, progression and invasion of tumour cells and consequently to overall survival [1] in most tumours.

Different biological parameters have been identified as markers of a systemic inflammatory state. Some of the most relevant markers are neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) [2], lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) [3], platelets-to-lymphocytes ratio (PLR) [4], Nutritional Prognosis Index

✉ Jaume Tur-Martínez
jaume.tur.martinez@gmail.com

¹ Service of General Surgery, University Hospital Mútua Terrassa, Terrassa, Barcelona, Spain

² Department of Surgery, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain

³ Section of Gastrointestinal Surgery, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Barcelona, Bellaterra, Spain

($[10 \times \text{albumin}] + [0,005 \times \text{lymphocytes}]$) [5], Glasgow Prognosis Score (a combination of C reactive protein and albumin values) [6], systemic immune-inflammatory index (neutrophils \times platelets/lymphocytes) [7] and derived neutrophil-to-lymphocyte ratio (neutrophil to white blood cells – neutrophils) [8]. The most frequently analysed biomarker to evaluate systemic inflammatory response is NLR, as it is a simple, easy-to-use and inexpensive tool.

Several studies have shown that a high preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) value in peripheral blood tests represents an independent prognostic factor of overall survival in different types of tumours, including gastric cancer [3, 9].

It has also been proven that postoperative complications (especially severe and infectious ones) are independent prognostic factors for long-term survival after curative gastrectomy [10–12].

Likewise, preoperative systemic inflammatory response and postoperative complications are both going to affect overall survival, but at different moments of the disease. The preoperative systemic inflammatory state is influenced by the tumour immunity and may induce anti- or pro-tumour response. The presence of postoperative complications (especially more infectious ones) could activate different pro-tumour pathways and impair survival [13].

Given the influence on the survival of preoperative systemic inflammation and systemic inflammation following postoperative complications, both factors should be analysed together to ensure the independent predictive value of each parameter.

The aim of this study was to determine if the prognostic value of the preoperative NLR could be influenced by the presence of postoperative complications in patients with gastric adenocarcinoma resected with curative intent.

Methods

Data collection

This is a retrospective observational study using a prospectively maintained database including all patients treated in the University Hospital Mútua Terrassa (Barcelona, Spain) with gastric adenocarcinoma undergoing gastric resection with curative intent (R0) from January 1998 to February 2012. The study was approved by the ethical committee of our hospital (*Acta 10/2019*). Exclusion criteria are age under 18 years old, chronic inflammatory or autoimmune illness, neoadjuvant chemotherapy and/or radiotherapy, R1 and R2 resections, intraoperative finding of carcinomatosis and palliative surgery. The preoperative study included gastro-oesophageal endoscopy, thorax-abdomen-pelvis CT and blood tests almost two weeks before surgery. The following

preoperative data were systematically collected: age, gender, preoperative ASA grade classification (American Society Anesthesiologist), neutrophils, lymphocytes, neutrophil-to-lymphocyte ratio (the optimal cut-off value for NLR was obtained according to the median value of the cohort in order to compare higher vs. lower index), tumour location (superior, middle, distal third or gastric linitis), type of gastrectomy (total, subtotal, or other) and type of lymphadenectomy (according to the Japanese Gastric Cancer Guidelines 2017) [14]. All cases were discussed in a multidisciplinary tumour board.

Resected specimens were analysed following the 7th Edition TNM classification [15]. Lauren classification (intestinal, diffuse or mixed) [16] was also specified. Patients with serosa invasion or positive lymph nodes ($\geq pT_3$ and/or $\geq pN_1$) received adjuvant chemotherapy with mitomycin plus tegafur, according to our hospital protocol.

All postoperative complications (POC) occurring during the first 30 days after surgery were registered, and their severity was graded with the Clavien-Dindo (C-D) classification (grade I-II: minor complications; grade III-IV: major complications which required any interventional treatment or presented organ failure with intensive care support; and grade V: mortality) [17]. Complications were also divided into infectious and non-infectious. Infectious complications were classified according to the previous description published by our group [18]: Sepsis was defined as the presence of two or more systemic inflammatory response syndrome criteria. Intraabdominal infection was defined as (i) an abscess or diffused infection within the abdominal cavity diagnosed by ultrasound or computed tomography, with positive culture; (ii) the presence of an anastomotic leakage (defined as full-thickness gastrointestinal defect involving the anastomosis); (iii) duodenal stump fistula (bile or purulent drainage from a drain placed close to the duodenal stump); (iv) pancreatic fistula (drain output with amylase content) or (v) acute cholecystitis. Respiratory septic complications included pneumonia (defined as new or progressive infiltrate on chest X-ray, accompanied by fever, leukocytosis or leukopenia and purulent sputum, for which antibiotic treatment was started) and pleural empyema.

Wound infection was defined as a deep surgical site infection that required treatment with antibiotics agents or superficial wound drainage. Urinary tract infection was defined according to positive urine culture and clinical findings (fever, urgency, frequency, dysuria or suprapubic tenderness). Finally, catheter-related bloodstream infection was defined as bacteraemia/fungemia in a patient with an intravascular catheter with at least one positive blood culture obtained from a peripheral vein and no other apparent source for the bloodstream infection except the catheter.

Postoperative follow-up was done according to international guidelines [19, 20] with clinical examination 1 month

after discharge, a general blood test with tumour markers and clinical examination every six months and annual abdominal CT scan and gastroscopy, until a 5-year follow-up was achieved for initial stages (pTis, pT1N0M0). All other stages were followed with gastroscopy and abdominal CT every six months during the first two years and then annually.

Primary endpoint

The primary endpoint was overall survival, according to preoperative peripheral blood NLR and postoperative complications.

Statistical analysis

Data are shown as frequencies and percentages for categorical variables or as median (interquartile range) for quantitative variables. Chi-square was used to analyse if the patients with higher preoperative NLR had suffered more postoperative complications and more severe complications. Overall survival was calculated from the date of surgery until death from any cause or the date of the last follow-up in living patients. A descriptive statistical analysis and a univariate and multivariable Step Forward Cox regression was performed for the prognostic factors. Kaplan–Meier curves according to NLR with the presence or not of POC were plotted and compared using log-rank statistics. The SPSS software package (SPSS Inc, Chicago, IL, USA), version 25, was used to manage patient data and perform statistical analyses.

Results

Cohort data

Of the 209 patients with resectable gastric cancers, 62 were excluded because they did not meet the inclusion criteria (47 patients) or because they lacked preoperative leukocyte count data (15 patients) (Fig. 1). A total of 147 patients were included for analysis, with a median follow-up of 43.9 months [1–204]. Table 1 shows the clinical and pathological variables of included patients: median age was 67.5 years [33–92], with a majority of men (65%). The most common ASA classifications were ASA-II (68%) and ASA-III (20%); 46% of tumours were distal third; most of the patients were treated with a subtotal gastrectomy and D2 lymphadenectomy (83%). Intestinal adenocarcinoma was the most prevalent Lauren histology type (48.3%), and most of the tumours were locally advanced. POC were registered in 60 patients (41%), 25 (17%) of them were infectious and 32 (22%) were severe (C-D \geq 3). All POC are listed in Table 2, being most frequent: intraabdominal abscess (8.8%),

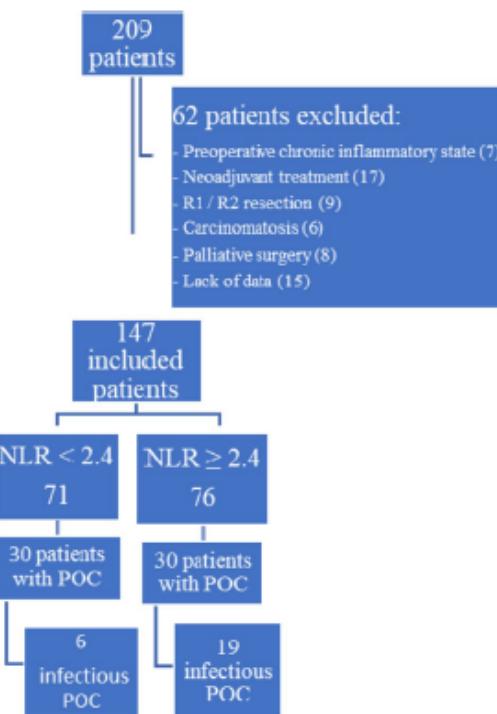


Fig. 1 Flow-chart of patients' selection. *NLR*, neutrophil-to-lymphocyte ratio; *POC*, postoperative complications

anastomosis leak (8.8%) and pneumonia (5.4%). Thirty-six patients (24.5%) presented one POC, 18 (12.2%) patients had 2 and 6 (4%) patients had \geq 3 POC.

Patients with high preoperative NLR ($p=0.69$) did not present more POC. The postoperative mortality rate at 30 days was 6.1%.

Preoperative NLR results

Median preoperative leukocyte counts and ratios were neutrophils $4.2 \times 10^9/L$ (1.6–14.2), lymphocytes $1.8 \times 10^9/L$ (0.4–3.9) and NLR 2.4 (0.8–16.4). The 50th percentile of NLR (2.4) was used as a cut-off value. The sample was divided into two groups according to NLR value. Both groups had similar clinical characteristics, histological types and tumour stage, but infectious POC were more prevalent in the NLR ≥ 2.4 group ($p<0.001$) (Table 1).

Patients with POC showed worse long-term survival ($p=0.000$) (Fig. 2), with no difference ($p=0.867$) between infectious (29.1 months [4.10–54.13], 5-year overall survival 21.3 months) or non-infectious POCs (29.9 months [17.18–42.62], 5-year overall survival 25.6 months).

Table 1 Descriptive analysis and patients' distribution according to NLR values

Characteristics	n	%	NLR < 2.4 n=71 (%)	NLR ≥ 2.4 n=76 (%)	p
	147				
Gender					0.51
Male	96	65	48 (67.6)	48 (63.1)	
Women	51	35	23 (32.4)	28 (36.9)	
ASA grade					0.35
1	15	10.8	6 (8.4)	9 (11.8)	
2	94	68.1	50 (70.4)	44 (57.9)	
3	28	20.3	11 (15.5)	17 (22.4)	
4	1	0.7	1 (1.4)	0 (0)	
NC	9		3 (4.3)	6 (7.9)	
Tumour location					0.78
Distal 1/3	70	46	33 (46.5)	37 (48.7)	
Medial 1/3	48	32.7	24 (33.8)	24 (31.6)	
Upper 1/3	28	19	14 (19.7)	14 (18.4)	
Gastric limitis	1	0.7	0 (0)	1 (1.3)	
Type of surgery					0.33
Subtotal gastrectomy	100	68	48 (67.6)	52 (68.4)	
Total gastrectomy	42	28.6	19 (26.8)	23 (30.3)	
Others	5	3.4	4 (5.6)	1 (1.3)	
Lymphadenectomy					0.36
D2	122	83	61 (85.9)	61 (80.3)	
D1	25	17	10 (14.1)	15 (19.7)	
Lauren type					0.39
Intestinal	71	48.3	32 (45.1)	41 (53.9)	
Diffuse	44	29.9	26 (36.6)	18 (23.7)	
Mixed	30	20.4	13 (18.3)	17 (22.4)	
pT					0.48
pT1	16	10.9	8 (11.3)	8 (10.5)	
pT2	42	28.6	24 (33.8)	18 (23.7)	
pT3	78	53.1	33 (46.5)	45 (59.2)	
pT4	11	7.4	6 (8.4)	5 (6.6)	
pN					0.83
pN0	40	27.2	21 (29.6)	19 (25)	
pN1	30	20.4	14 (19.7)	16 (21)	
pN2	29	19.7	15 (21.1)	14 (18.5)	
pN3a	22	15	11 (15.5)	11 (14.5)	
pN3b	26	17.7	10 (14.1)	16 (21)	
Postoperative complications					0.69
No	87	59.2	41 (57.8)	46 (60.5)	
Yes	60	40.8	30 (42.2)	30 (39.5)	
C-D					0.63
0	87	59.2	40 (56.4)	47 (61.8)	
I-II	28	19.1	13 (18.3)	15 (19.7)	
III-IV	23	15.6	13 (18.3)	10 (13.2)	
V	9	6.1	5 (7)	4 (5.3)	
Infectious complications					< 0.001
No	35	23.8	25 (35.2)	10 (13.1)	
Yes	25	17	6 (8.4)	19 (25)	
Adjuvant Chemotherapy					
No	64	43.4	31 (43.7)	33 (43.4)	
Yes	83	56.6	40 (56.3)	43 (56.6)	

Table 1 (continued)

NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio; C-D, Clavien-Dindo classification; ASA, American Society of Anaesthesiologist; NC, not corresponded

Table 2 Description of non-infectious and infectious postoperative complications

Non-infectious (%)	Infectious (%)
Bleeding (3.4)	Intraabdominal abscess (8.8)
Paralytic ileus (3.4)	Anastomosis leak (8.8)
Respiratory failure (2.7)	Pneumonia (5.4)
Upper gastrointestinal bleeding (2.7)	Duodenal stump leak (3.4)
Anæmia (2)	Abdominal wall abscess (2)
Pancreatic fistula (2)	Wound infection (2)
Acute distress respiratory syndrome (2)	Urine infection (1.4)
Pleural effusion (1.4)	Others (4.1)
Delayed gastric emptying (1.4)	
Others (5.4)	

The group of patients with preoperative NLR ≥ 2.4 ($p=0.02$) also had a worse prognosis (Fig. 3). NLR maintained its prognostic relevance ($p=0.00$) in patients with NLR < and ≥ 2.4, with and without POC (Fig. 4A, B). Similarly, NLR was also related to survival in the group of patients with stage III tumours [34.04 months [95% CI 19.05–49.02] vs. 15.37 months [95% CI 12.44–18.31], $p=0.01$].

In the univariate survival analysis, factors related to worse long-term survival were the type of surgery, D2 lymphadenectomy, serosa invasion (pT3-4), nodal metastasis, the existence of POC (especially those classified as Clavien-Dindo ≥ 3) and preoperative NLR ≥ 2.4 (Table 3).

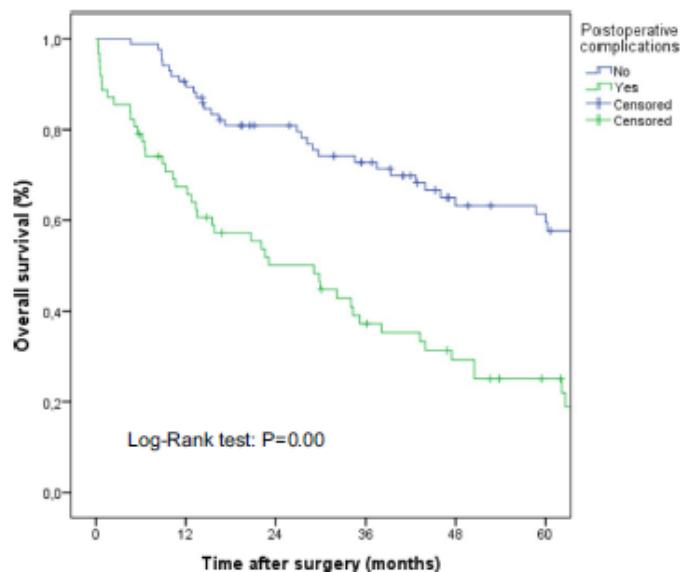
Multivariate analysis showed that lymph node metastases (pN) ($p<0.001$), presence of postoperative complications ($p<0.001$) and NLR ≥ 2.4 ($p=0.04$) were independently associated with poor survival (Table 3).

Discussion

This study shows that the preoperative systemic inflammatory response of the host correlates with overall survival independently in patients with curative gastric cancer resection. Also, postoperative complications and their severity were associated with the worst prognosis, but the inflammatory response of postoperative complications (which differs from the inflammation produced by the oncological process) did not affect preoperative NLR.

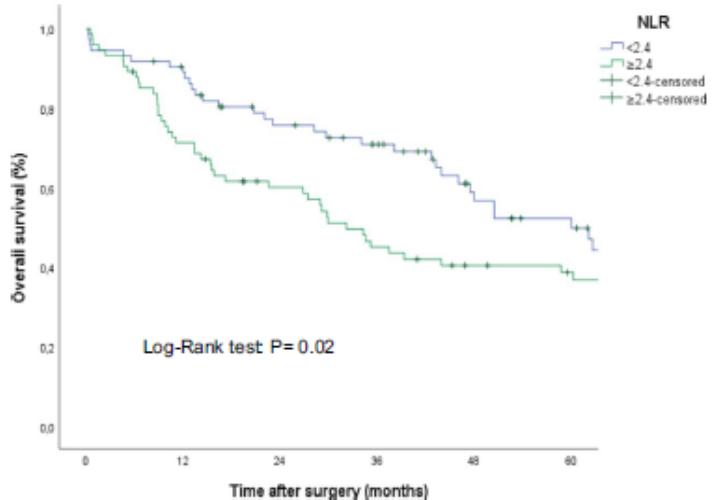
The prognostic value of preoperative NLR has previously been reported for gastric cancer and other types of tumours

Fig. 2 Kaplan–Meier curves comparing overall survival in patients with and without post-operative complications



	Number at risk					
No POC	86	40	32	26	16	14
POC	63	24	24	15	10	6

Fig. 3 Kaplan–Meier curves comparing overall survival according to the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)



	Number at risk					
NLR < 2.4	71	63	49	41	26	20
NLR ≥ 2.4	76	52	40	30	24	21

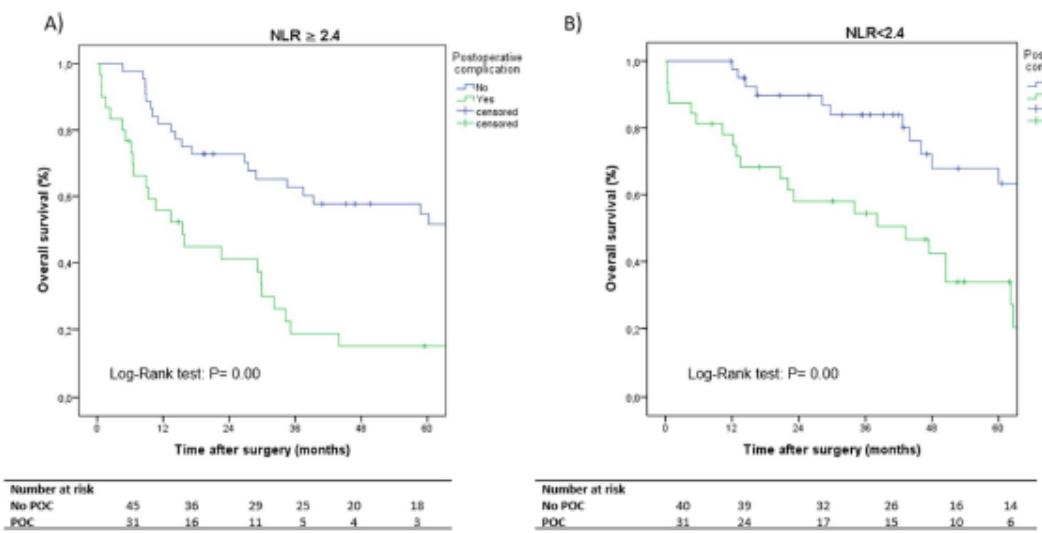


Fig. 4 Kaplan–Meier curves comparing overall survival according to (A) $NLR \geq 2.4$ with and without POC and (B) $NLR < 2.4$ with and without POC. *NLR*, neutrophil-to-lymphocyte ratio; *POC*, postoperative complications

[2, 4, 21–27]. It is well known that peripheral blood neutrophils, lymphocytes, monocytes and platelets, as well as their combination by ratios, behave as inflammatory markers in patients with cancer and play a relevant role in tumour-related immunity. However, the relationship between blood levels and the local inflammatory tumour microenvironment has not been established to date.

Neutrophils could promote growth and metastasis of tumours through secreting cytokines, chemokines and vascular endothelial growth factor and promote adhesion between circulating tumoral cells and distant organs, increasing the chance of distant metastases [28]. Moreover, neutrophils could also inhibit the antitumour immune function of the Natural Killer and cytotoxic T cells. Lymphocytes play a relevant role in tumour-related immunity. Several subtypes of tumour infiltrating lymphocytes such as CD8+ T cells and memory T cells are associated with better outcomes, but some subsets of T cells, regulatory T cells and Th17 cells are related to tumour progression and unfavourable prognosis. However, a high level of absolute lymphocytes count in blood is associated with an antitumour function, inhibition of tumour progression and favourable prognosis [29].

This study showed that pT, pN, type of surgery, type of lymphadenectomy, NLR and severity of postoperative complications (C-D) were predictors of long-term survival. However, multivariate analysis showed that only pN, postoperative complications and NLR remained independent prognostic factors. These findings underline that systemic inflammatory status has an important influence on the prognosis of patients with gastric cancer,

independently from tumour stage and the presence of POC, suggesting that NLR can behave as a reliable marker of the host inflammatory status against the tumour.

However, it has been described [30, 31] that an altered preoperative inflammatory state of the patient can favour POC and these POC (especially the infectious and severe ones) are related to a higher risk of tumour recurrence. It could be argued that only morbidity itself has a real influence on long-term prognosis rather than the preoperative systemic inflammatory state [10, 11, 30].

Our results suggest that the mechanisms through which preoperative systemic inflammatory response ($NLR \geq 2.4$) influences overall survival were not mediated through the development of surgical complications. Both parameters were independent prognostic factors. This is an important concept because POC are not uncommon after gastric cancer surgery and affect almost 40% of patients in this study, the most common being anastomotic leaks (8.8%) and intraabdominal abscess (8.8%). These results are in concordance with recent studies [32].

Our results also show the importance of the preoperative value of NLR in the prognosis and its influence on the overall survival of different anatomopathological stages (TNM classification). NLR significantly influenced stages III and IV so that patients with the same TNM stage had different overall survival according to NLR value. This phenomenon could be explained because most of the patients of our cohort had an advanced TNM stage. This is an important observation because it allows us to

Table 3 Univariate and multivariate analyses of clinicopathological variables in relation to overall survival

Variables	Univariate		Multivariate	
	HR	p	HR	p
Age	1 (0.99–1.02)	0.82		
Gender		0.07		
Male	1			
Women	0.65 (0.40–1.04)			
Tumour location		0.07		
Distal 1/3	1			
Medial 1/3	1.23 (0.77–1.96)			
Upper 1/3	1.43 (0.83–2.47)			
Gastric linitis	11.52 (1.49–88.75)			
Type of surgery		0.02		
Subtotal gastrectomy	1			
Total gastrectomy	1.84 (1.16–2.92)			
Others	1.83 (0.65–5.10)			
Lymphadenectomy		0.01		
D1	1			
D2	0.52 (0.32–0.86)			
Lauren type		0.18		
Intestinal	1			
Diffuse	1.44 (0.86–2.40)			
Mixed	1.57 (0.91–2.71)			
pT		<0.001		
pT1	1.00			
pT2	1.20 (0.47–3.05)			
pT3	2.58 (1.10–6.02)			
pT4	6.62 (2.24–19.5)			
pN		<0.001		<0.001
pN0	1.00		1.00	
pN1	1.29 (0.63–2.66)		1.66 (0.85–3.27)	
pN2	1.46 (0.72–2.95)		1.48 (0.75–2.92)	
pN3a	2.97 (1.49–5.93)		2.93 (1.48–5.78)	
pN3b	5.65 (2.89–11.03)		6.42 (3.25–12.70)	
Postoperative complications		<0.001		<0.001
No	1.00		1.00	
Yes	2.81 (1.85–4.27)		3.04 (1.97–4.70)	
C-D		<0.001		
0	1.00			
I-II	2.62 (1.54–4.47)			
III-IV	3.36 (1.98–5.70)			
V	49.48 (20.98–117.12)			
Infectious complications		0.56		
No	1			
Yes	1.44 (0.41–4.98)			
NLR		0.01		0.04
<2.4	1		1	
≥2.4	1.77 (1.14–2.75)		1.55 (1.02–2.37)	

HR, hazard ratio; C-D, Clavien–Dindo classification; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio

differentiate those patients with the same TNM stage and different long-term survival [33, 34].

It is known that surgery and non-infectious complications (like obstruction, perforation and haemorrhage) are associated with the generation of systemic inflammatory response, resulting in the suppression of cell-mediated immunity [35]. The development of postoperative infectious complications results in an up-regulation of innate immune response and the suppression of adaptive immunity, favouring an increased risk of recurrence [30].

Previous hypotheses relating to surgical complications and a reduction in survival were based on the paradigm that infective complications initiate an inflammatory cascade, activate pro-inflammatory cytokines and vascular growth factors which promote tumour growth and dissemination [36]. Although the mechanisms are not well known, the systemic inflammatory response induced by the tumour may differ from that induced by surgical trauma or infection. An elevated preoperative NLR has been associated with a greater density of CD4+ lymphocytes around the tumour, without other specific immune cells, like CD3+ or CD8+ lymphocytes, suggesting a relationship between peripheral inflammatory response and immune activation in the local tumour microenvironment [37]. In our series, we found more infectious POC in the $NLR \geq 2.4$, in line with previous studies [31, 38], but this phenomenon did not correlate with differences in overall survival.

Taking all these reasons into account, we should differentiate preoperative tumour-related inflammation from the inflammatory mechanisms of POC, which will influence prognosis in different ways.

Another important issue in most studies is the lack of consensus on the cut-off value for NLR. One of the controversies of this type of study is the lack of standardisation to determine the cut-off value for NLR, ranging in the literature from 2 to 5 [33, 39–41]. We used an NLR cut-off value of 2.4, based on the median value, with similar results to other studies [9, 42]. However, different methods can be used to calculate NLR, such as ROC curve, median value or the use of computer X-Tile software [29]. Because of this variability in the cut-off values, it is difficult to use preoperative NLR as a clinical standardised prognostic value. Besides, a combination of different preoperative systemic inflammatory markers (NLR, LMR, total number of monocytes and lymphocytes) may provide a better predictive value than each one alone, but this has not been confirmed to date [43].

The limitations of this study include those related to its retrospective design, the limited number of patients, the impossibility of having a standard cut-off value for NLR and that the prognostic value of peripheral blood cells after surgery was not evaluated. More studies are needed to establish a clear cut-off value of preoperative inflammatory markers and help to find its utility in clinical practice.

In conclusion, the preoperative systemic inflammatory response in patients with gastric cancer, measured by neutrophil-to-lymphocyte ratio, behaves as an independent prognostic factor, even in those patients with postoperative complications. More prospective trials are necessary to validate these data.

Acknowledgements We want to especially thank Sylva-Astrik Torosian for her assistance in language editing. This study is part of the doctoral programme of the Department of Surgery at Universitat Autònoma de Barcelona.

Authors' contributions J. Tur-Martínez and N. Puértolas-Rico collected data. J. Tur-Martínez and J. Rodríguez-Santiago designed the study, performed statistical analysis and drafted the manuscript. M. Pera, J. Osorio, N. Pérez-Romero, N. Puértolas-Rico and S. Delgado revised the manuscript critically and made substantial contribution. All authors approved the final version of the manuscript.

Funding Open Access Funding provided by Universitat Autònoma de Barcelona.

Data Availability Not applicable.

Code availability Not applicable.

Declarations

Ethics approval The present study was evaluated and approved by the Ethical Committee of our hospital.

Consent to participate Because of the retrospective character of the study, non-informed consent was required. The study was approved by the ethical committee of our hospital (*Acta 10/2019*).

Consent for publication Not applicable.

Conflict of interest The authors declare no competing interests.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Ostrand-Rosenberg S (2008) Immune surveillance: a balance between protumour and antitumour immunity. *Curr Opin Genet Dev* 18:11–18. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2007.12.007>

2. Guthrie GJK, Charles KA, Roxburgh CSD et al (2013) The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 88:218–230. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.03.010>
3. Lieto E, Galizia G, Auricchio A et al (2017) Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio and lymphocyte to monocyte ratio are prognostic factors in gastric cancers undergoing surgery. *J Gastrointest Surg* 21:1764–1774. <https://doi.org/10.1007/s11605-017-3515-x>
4. Lian L, Xia YY, Zhou C et al (2015) Application of platelet/lymphocyte and neutrophil/lymphocyte ratios in early diagnosis and prognostic prediction in patients with resectable gastric cancer. *Cancer Biomark* 15:899–907. <https://doi.org/10.3233/CBM-150534>
5. Nozoe T, Ninomiya M, Maeda T et al (2010) Prognostic nutritional index: a tool to predict the biological aggressiveness of gastric carcinoma. *Surg Today* 40:440–443. <https://doi.org/10.1007/s00595-009-4065-y>
6. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D et al (2011) A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer* 47:2633–41. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.03.028>
7. Feng JF, Chen S, Yang X (2017) Systemic immune-inflammation index (SII) is a useful prognostic indicator for patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Med (United States)* 96:5. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005886>
8. Song S, Li C, Li S et al (2017) Derived neutrophil to lymphocyte ratio and monocyte to lymphocyte ratio may be better biomarkers for predicting overall survival of patients with advanced gastric cancer. *Onco Targets Ther* 10:3145–3154. <https://doi.org/10.2147/OTT.S138039>
9. Wang SC, Chou JF, Strong VE et al (2016) Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio independently predicts disease-specific survival in resectable gastroesophageal junction and gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 263:292–297. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001189>
10. Li Z, Bai B, Ji G et al (2018) Relationship between Clavien-Dindo classification and long-term survival outcomes after curative resection for gastric cancer: a propensity score-matched analysis. *Int J Surg* 60:67–73. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.10.044>
11. Li Z, Bai B, Zhao Y et al (2018) Severity of complications and long-term survival after laparoscopic total gastrectomy with D2 lymph node dissection for advanced gastric cancer: a propensity score-matched, case-control study. *Int J Surg* 54:62–69. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.04.034>
12. Lerut T, Moons J, Coosemans W et al (2009) Postoperative complications after transthoracic esophagectomy for cancer of the esophagus and gastroesophageal junction are correlated with early cancer recurrence: role of systematic grading of complications using the modified Clavien classification. *Ann Surg* 250:798–806. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181bdd5a8>
13. Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC (2013) The perioperative immune/inflammatory insult in cancer surgery: time for intervention? *Oncoimmunology* 2:11–13. <https://doi.org/10.4161/onci.27324>
14. Kodera Y, Sano T (2017) Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer* 20:1–19. <https://doi.org/10.1007/s10120-016-0622-4>
15. Wittekind C, Sobin L GM. TNM: classification of malignant tumours. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 7th edn. 2009. 1–310 p
16. Lauren P (1965) The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 64:31–49. <https://doi.org/10.1111/apm.1965.64.1.31>
17. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A (2004) Classification of surgical complications. *Ann Surg* 240:205–213. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>
18. Climent M, Hidalgo N, Vidal Ó et al (2016) Postoperative complications do not impact on recurrence and survival after curative resection of gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 42:132–139. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.08.163>
19. Care S, Series B. Available online at NCCN.org/patients Prostate Cancer NCCN Guidelines for Patients ®. 2016
20. Kleinberg LR, Md; W. Michael Korn MD. (2016) Clinical practice guidelines in oncology NCCN categories of evidence and consensus. *JNCCN-Journal Natl Compr Cancer Netw*. 14:1286–312
21. Aizawa M, Gotohda N, Takahashi S, T, et al (2011) Predictive value of baseline neutrophil/lymphocyte ratio for T4 disease in wall-penetrating gastric cancer. *World J Surg*. 35:2717–22. <https://doi.org/10.1007/s00268-011-1269-2>
22. Mano Y, Shirabe K, Yamashita Y et al (2013) Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictor of survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 258:301–305. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318297ad6b>
23. Williams KA, Labidi-Galy SI, Terry KL, et al (2014) Prognostic significance and predictors of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 132:542–550. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.01.026>
24. Yang J-J, Hu Z-G, Shi W-X et al (2015) Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 21:2807–2815. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i9.2807>
25. Jiang C, Hu W-M, Liao F-X et al (2016) Elevated preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with poor prognosis in gastrointestinal stromal tumor patients. *Onco Targets Ther* 9:877–883. <https://doi.org/10.2147/OTT.S90569>
26. Tang H, Ma H, Peng F et al (2016) Prognostic performance of inflammation-based prognostic indices in locally advanced non-small-lung cancer treated with endostar and concurrent chemoradiotherapy. *Mol Clin Oncol* 4:801–806. <https://doi.org/10.3892/mco.2016.796>
27. Kim HS, Ku JH (2016) Systemic inflammatory response based on neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in bladder cancer. *Dis Markers* 2016:1–12. <https://doi.org/10.1155/2016/8345286>
28. Gonzalez H, Hagerling C, Werb Z (2018) Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. *Genes Dev* 32:1267–1284. <https://doi.org/10.1101/gad.314617.118>
29. Feng F, Zheng G, Wang Q et al (2018) Low lymphocyte count and high monocyte count predicts poor prognosis of gastric cancer. *BMC Gastroenterol* 18:1–7. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0877-9>
30. Mohri Y, Tanaka K, Toiyama Y et al (2016) Impact of preoperative neutrophil to lymphocyte ratio and postoperative infectious complications on survival after curative gastrectomy for gastric cancer: a single institutional cohort study. *Medicine (Baltimore)* 95:e3125. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003125>
31. Mohri Y, Miki C, Kobayashi M et al (2014) Correlation between pre-operative systemic inflammation and postoperative infection in patients with gastrointestinal cancer: a multicenter study. *Surg Today* 44:859–867. <https://doi.org/10.1007/s00595-013-0622-5>
32. van der Werf LR, Busweiler LAD, van Sandick JW et al (2020) Dutch Upper GI Cancer Audit (DUCA) group. Reporting national outcomes after esophagectomy and gastrectomy according to the Esophageal Complications Consensus Group (ECCG). *Ann Surg*. 271:1095–1101. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003210>
33. Conway AM, Salih Z, Papaxoinis G, et al. Significance of blood neutrophil-to-lymphocyte ratio for prognostic stratification of

- patients with gastroesophageal junction adenocarcinoma in the era of the 8th edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC8) staging. *Med Oncol* 2017;34. <https://doi.org/10.1007/s10320-017-0976-4>.
34. Jung MR, Park YK, Jeong O et al (2011) Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor survival following resection in late stage gastric cancer. *J Surg Oncol* 104:504–510. <https://doi.org/10.1002/jso.21986>
 35. Marik PE, Flemmer M (2012) The immune response to surgery and trauma: Implications for treatment. *J Trauma Acute Care Surg* 73:801–808. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318265cf87>
 36. Richards CH, Platt JJ, Anderson JH et al (2011) The impact of perioperative risk, tumor pathology and surgical complications on disease recurrence following potentially curative resection of colorectal cancer. *Ann Surg* 254:83–89. <https://doi.org/10.1007/SLA.0b013e31821f3469>
 37. Gutkin DW, Shurin MR (2014) Clinical evaluation of systemic and local immune responses in cancer: time for integration. *Cancer Immunol Immunother* 63:45–57. <https://doi.org/10.1007/s00262-013-1480-0>
 38. Moyes LH, Leitch EF, McKee RF et al (2009) Preoperative systemic inflammation predicts postoperative infectious complications in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Cancer* 100:1236–1239. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604997>
 39. Lin W, Karin M, Lin W, Karin M (2007) A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer find the latest version : review series a cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer 117:1175–1183. <https://doi.org/10.1172/JCI131537>
 40. Sun J, Chen X, Gao P et al (2016) Can the neutrophil to lymphocyte ratio be used to determine gastric cancer treatment outcomes? A systematic review and meta-analysis. *Dis Markers* 2016:7862462. <https://doi.org/10.1155/2016/7862469>
 41. Mellor KL, Powell AGMT, Lewis WG (2018) Systematic review and meta-analysis of the prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) after R0 gastrectomy for cancer. *J Gastrointest Cancer* 49:237–244. <https://doi.org/10.1007/s12029-018-0127-y>
 42. Szor DJ, Roncon-Dias A, Pereira M et al (2018) Neutrophil-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients who underwent potentially curative resection for gastric cancer. *J Surg Oncol* 11:851–857. <https://doi.org/10.1002/jso.25036>
 43. Eo WK, Jeong DW, Chang HJ et al (2015) Absolute monocyte and lymphocyte count prognostic score for patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol* 21:2668–2676. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i9.2668>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Artículo 2:

Prognostic relevance of preoperative immune, inflammatory, and nutritional biomarkers in patients undergoing gastrectomy for resectable gastric adenocarcinoma: an observational multicentre study. Cancers (Basel). 2024; 11;16(12):2188. DOI: 10.3390/cancers16122188.

Jaume Tur-Martínez, Joaquín Rodríguez-Santiago, Javier Osorio, Mònica Miró, Concepción Yarnoz, Mariona Jofra, Georgina Ferret, Helena Salvador-Roses, Sonia Fernández-Ananín, Arantxa Clavell, Alexis Luna, Aurora Aldeano, Carles Olona, Judith Hermoso, Mercè Güell-Farré, Mariagiulia Dal Cero, Marta Gimeno, Natàlia Pallarès and Manuel Pera

Article

Prognostic Relevance of Preoperative Immune, Inflammatory, and Nutritional Biomarkers in Patients Undergoing Gastrectomy for Resectable Gastric Adenocarcinoma: An Observational Multicentre Study

Jaume Tur-Martínez ^{1,2,*†}, Joaquín Rodríguez-Santiago ^{3,†}, Javier Osorio ⁴, Mònica Miró ⁵, Concepción Yarnoz ⁶, Mariona Jofra ⁷, Georgina Ferret ⁸, Helena Salvador-Roses ⁹, Sonia Fernández-Ananín ¹⁰, Arantxa Clavell ¹¹, Alexis Luna ¹², Aurora Aldeano ¹³, Carles Olona ¹⁴, Judith Hermoso ¹⁵, Mercè Güell-Farré ^{16,17,18}, Mariagiulia Dal Cero ¹⁹, Marta Gimeno ¹⁹, Natàlia Pallarès ²⁰ and Manuel Pera ¹⁹

- ¹ Department of Surgery, Universitat Autònoma de Barcelona, 08035 Barcelona, Spain
 - ² Department of Surgery, Complex Hospitalari Universitari Moisés Broggi, 08970 Sant Joan Despí, Spain
 - ³ Department of Surgery, University Hospital Mútua Terrassa, 08221 Terrassa, Spain; joaquinrodriguez@mutuaterrassa.es
 - ⁴ Department of Surgery, Hospital Clinic de Barcelona, 08036 Barcelona, Spain; josorio@clinic.cat
 - ⁵ Department of Surgery, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, 08907 Barcelona, Spain
 - ⁶ Department of Surgery, Hospital Universitario de Navarra, Universidad Pública de Navarra, 31008 Pamplona, Spain
 - ⁷ Department of Surgery, Hospital Universitari Vall d'Hebron, 08035 Barcelona, Spain; mariona.jofra@allhebron.cat
 - ⁸ Department of Surgery, Hospital Universitari Josep Trueta, 17007 Girona, Spain; gfernet.girona.ics@gencat.cat
 - ⁹ Department of Surgery, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, 25198 Lleida, Spain; helenasalvador.lleida.ics@gencat.cat
 - ¹⁰ Department of Surgery, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, 08025 Barcelona, Spain
 - ¹¹ Department of Surgery, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, 08916 Badalona, Spain
 - ¹² Department of Surgery, Hospital Universitari Parc Taulí de Sabadell, 08208 Sabadell, Spain
 - ¹³ Department of Surgery, Hospital General de Granollers, 08402 Granollers, Spain; aaldeanom@fphag.org
 - ¹⁴ Department of Surgery, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, 43005 Tarragona, Spain; colona.hj23.ics@gencat.cat
 - ¹⁵ Department of Surgery, Hospital Universitari de Vic, 08500 Vic, Spain; jhermososo@chv.cat
 - ¹⁶ Department of Surgery, Althaia Xarxa Assistencial Universitària de Manresa, 08243 Manresa, Spain
 - ¹⁷ Faculty of Medicine, Universitat de Vic-Universitat Central de Catalunya (UVIC-UCC), 08500 Vic, Spain
 - ¹⁸ Institut de Recerca i Innovació en Ciències de la Vida i de la Salut a la Catalunya Central (IRIS-CC), 08500 Vic, Spain
 - ¹⁹ Section of Gastrointestinal Surgery, Hospital del Mar, Department of Surgery, Universitat Autònoma de Barcelona, Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), 08003 Barcelona, Spain; mgimeno.lopez@psmar.cat (M.G.)
 - ²⁰ Biostatistics Support and Research Unit, Germans Trias i Pujol Research Institute and Hospital (IGTP), 08916 Barcelona, Spain
- * Correspondence: jaume.tur.martinez@gmail.com; Tel.: +34-935-53-12-00
 † These two authors share first authorship criteria.



Citation: Tur-Martínez, J.; Rodríguez-Santiago, J.; Osorio, J.; Miró, M.; Yarnoz, C.; Jofra, M.; Ferret, G.; Salvador-Roses, H.; Fernández-Ananín, S.; Clavell, A.; et al. Prognostic Relevance of Preoperative Immune, Inflammatory, and Nutritional Biomarkers in Patients Undergoing Gastrectomy for Resectable Gastric Adenocarcinoma: An Observational Multicentre Study. *Cancers* **2024**, *16*, 2188. <https://doi.org/10.3390/cancers16122188>

Academic Editors: Fausto Rosa, Vito Laterza, Carlo Alberto Schena and Sergio Alfieri

Received: 26 May 2024

Revised: 7 June 2024

Accepted: 9 June 2024

Published: 11 June 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Simple Summary: The aim of this study was to evaluate 18 different preoperative immune, inflammatory, and nutritional scores and their best cut-off values as predictors of poorer overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) in patients who underwent curative gastrectomy for gastric adenocarcinoma. This is a retrospective observational multicentre study based on data of the Spanish EURECCA Esophagogastric Cancer Registry. Time-dependent Youden index and log-rank test were used to obtain the best cut-offs of preoperative biomarkers for OS and DFS. The most relevant preoperative biomarkers of poorer OS and DFS were high neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), high monocyte systemic inflammation index (moSII) (for stages I and III), and low prognostic nutritional index (PNI) (regardless tumour stage).

Abstract. **Background:** The aim of this study was to evaluate different preoperative immune, inflammatory, and nutritional scores and their best cut-off values as predictors of poorer overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) in patients who underwent curative gastric cancer resection. **Methods:** This was a retrospective observational multicentre study based on data of the Spanish EURECCA Esophagogastric Cancer Registry. Time-dependent Youden index and log-rank test were used to obtain the best cut-offs of 18 preoperative biomarkers for OS and DFS. An adjusted Cox model with variables selected by bootstrapping was used to identify the best preoperative biomarkers, which were also analysed for every TNM stage. **Results:** High neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), high monocyte systemic inflammation index (moSII), and low prognostic nutritional index (PNI) were identified as independent predictors of poor outcome: NLR > 5.91 (HR:1.73; 95%CI [1.23–2.43]), moSII > 2027.12 (HR:2.26; 95%CI [1.36–3.78]), and PNI > 40.31 (HR:0.75; 95%CI [0.58–0.96]) for 5-year OS and NLR > 6.81 (HR:1.75; 95%CI [1.24–2.45]), moSII > 2027.12 (HR:2.46; 95%CI [1.49–4.04]), and PNI > 40.31 (HR:0.77; 95%CI [0.60,0.97]) for 5-year DFS. These outcomes were maintained in the whole cohort for NLR and moSII ($p < 0.05$) but not in stage II and for PNI in all tumoral stages. The associations of NLR-PNI and moSII-PNI were also a relevant prognostic factor for OS. **Conclusions:** High NLR, high moSII (for stages I and III), and low PNI (regardless of tumour stage) were the most promising preoperative biomarkers to predict poor OS and DFS in gastric cancer patients treated with curative intent.

Keywords: gastric cancer; preoperative biomarker; preoperative inflammation score; preoperative immune score; preoperative nutritional score

1. Introduction

Gastric cancer is one of the most common malignancies worldwide, with few improvements in overall long-term results in recent decades [1–3]. Surgery remains the main treatment in candidates for curative intent, but perioperative adjuvant treatment has been shown to improve survival in patients with non-metastatic locally advanced tumours [4]. Prognostic evaluation of resectable gastric cancer is mainly based on histological assessment of the resected specimen (pTNM) [5]. However, a reliable preoperative prognostic evaluation is crucial in order to establish the most adequate multimodal personalised treatment. Preoperative tumour staging based on endoscopy, endoscopic ultrasound, computed tomography, or positron emission tomography could have some limitations [6,7]. Immune, inflammatory, and nutritional markers determined before surgery in peripheral blood cells have been demonstrated to correlate with long-term prognosis [8], the risk of postoperative complications [9], and histological response to neoadjuvant treatment [10]. Moreover, several of these markers have been proven to define different prognostic subgroups, being associated with a poor time-survival events for the same pathological TNM stages [11,12].

Several preoperative immunity, inflammation, nutritional, and combined markers have been identified as independent predictors of overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) in recent studies, the most relevant being: neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), Glasgow prognostic score (GPS), prognostic nutritional index (PNI), systemic inflammation index (SII), and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) [12–17]. However, there is no consensus on which of them is more relevant, probably because most studies are based on short case series and use different cut-off values, making it difficult to compare them and to standardise their routine application. Moreover, most studies come from Asiatic cohorts, which are known to present different treatment responses and outcomes compared to Western populations [11,12,16,17].

The aim of the present study was to evaluate various preoperative immune, inflammatory, and nutritional scores in a Spanish multicentre database registry of patients undergoing gastric cancer resection with curative intent in order to identify the best cut-off values for each score by a time-dependent statistical method and to select the most relevant predictors of poor OS and DFS.

2. Methods

2.1. Source of Data

This study involves a multicentre, retrospective analysis, based on a prospectively maintained population-based online database (Spanish EURECCA Esophagogastric Cancer Registry, SEEGCR), in which all patients with primary gastric cancer undergoing surgery with curative intent in 15 public hospitals are included. The SEEGCR is an audited database with high completeness and accuracy [18].

2.2. Ethics

The SEEGCR was approved by the Ethical Committee of Hospital del Mar as a promotor centre and by the Ethical Committee of each centre. All the patients signed an informed consent form before their inclusion in the registry and authorised the use of their data for research purposes. Moreover, the present study was approved by the scientific committee of SEEGCR and was conducted following the STROBE guidelines for reporting observational studies [19].

2.3. Patients

All consecutive patients with primary gastric or esophagogastric junction adenocarcinoma (Siewert 2 or 3) undergoing only gastric resection with curative intent (R0) between January 2014 and December 2018 were selected for the study. The data collection and the statistical analysis were started in October 2021. Exclusion criteria were: (1) age under 18 years; (2) chronic inflammatory disease: obesity (body mass index > 40 kg/m²), liver cirrhosis, chronic pancreatitis, or inflammatory bowel disease; (3) autoimmune or haematological disease; (4) R1 and R2 resections; (5) intraoperative finding of peritoneal metastases or liver metastasis; (6) palliative surgery; and (7) missing follow-up or preoperative or postoperative white blood cell count data.

2.4. Data Collection

The following clinicopathological data were systematically collected: age, gender, American Society of Anesthesiologists (ASA) grade classification, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status, Charlson comorbidity index, tumour location (proximal, middle, distal third, or gastric limitis), type of gastrectomy (total, subtotal, or other), type of lymphadenectomy according to the Japanese Gastric Cancer Guidelines 2017 [20], neoadjuvant and adjuvant treatment, pathological TNM (according to 7th edition TNM classification [5]) and Lauren classification (intestinal, diffuse, or mixed) [21], severity of postoperative complications occurring during the first 30 days after surgery registered according to both the Clavien-Dindo (C-D) classification [22] and the comprehensive complication index [23]. Postoperative complications were grouped as minor (C-D grade I-II); major (C-D grade III-IV); and mortality (C-D grade V). They were also classified as infectious or non-infectious [24].

Preoperative blood tests were registered in all patients (even in those patients receiving neoadjuvant treatment) using the last blood test before surgery within the previous two weeks: tumoral markers (CEA and CA 19-9), leucocytes, neutrophils, lymphocytes, monocytes, albumin, platelets, haemoglobin, and C-reactive protein (CRP). Based on these preoperative blood test results the following prognostic scores were calculated: (1) immune scores: neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR); lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR); monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR); systemic inflammation index (SII): platelets × neutrophil/lymphocyte; platelet-to-lymphocyte ratio (PLR); haematological inflammatory index (HII): [(platelets/neutrophil)/lymphocyte] × 100; derived NLR (dNLR) [25]: neutrophil/(leucocyte – neutrophil); monocyte SII (moSII): platelets × neutrophil/lymphocyte × MLR. (2) Inflammatory scores: CRP-to-lymphocyte ratio (CLR); CRP-to-albumin ratio (CAR); prognostic index (PI): patients with elevated CRP (>10 mg/L) and white blood cells (>11 × 10⁹/L) were allocated a score of 2, and patients with one or neither were allocated a score of 1 or 0, respectively; Glasgow prognostic score (GPS): patients with both

hypoalbuminaemia ($<35\text{ g/L}$) and an elevated CRP ($>10\text{ mg/L}$) were allocated a score of 2, and patients with one or neither were allocated a score of 1 or 0, respectively. (3) Nutritional scores: prognostic nutritional index (PNI): $10 \times \text{albumin}(\text{g/dL}) + 0.005 \times \text{lymphocytes}$; advanced lung cancer inflammatory index (ALI): body mass index (Kg/m^2) \times albumin (g/dL)/NLR; platelet-to-albumin ratio (PAR); neutrophil-to-albumin ratio (NAR); combined albumin and NLR (COA-NLR) [26]; patients with both hypoalbuminaemia ($<35\text{ g/L}$) and an elevated NLR (>2.3) were allocated a score of 2, and patients with one or neither were allocated a score of 1 or 0, respectively; systemic inflammatory score (SIS): patients with hypoalbuminaemia ($<40\text{ g/L}$) and LMR < 4.44 were allocated a score of 2, and patients with one or neither were allocated a score of 1 or 0, respectively. As CPR and albumin were not routinely recorded in all centres, scores including these parameters were analysed only for patients with available data, as long as there were at least 375 patients included in each score in order to obtain acceptable estimations.

Postoperative follow-up was performed according to each hospital protocol, mostly following international guidelines [20,27,28], and recording tumour relapse (local, nodal, carcinomatosis or systemic different than carcinomatosis) and death.

2.5. Statistical Analysis

Data are shown as frequencies and percentages for categorical variables or as median (interquartile range, IQR) for quantitative variables. OS was calculated from date of surgery until death from any cause or date of last follow-up in living patients. DFS was calculated from date of surgery to date of tumour relapse or death or date of last follow-up in living patients without relapse.

Two methods were used to compute cut-off values for each preoperative index for OS and DFS: (1) using time-dependent receiver operating characteristic (t-ROC) curves, we selected the value that maximises the Youden index (YI) and (2) we selected the value that most separated the two survival curves according to the log-rank test (LRt). Based on these two cut-offs points, biomarkers were categorised into two groups (low and high risk), if the cut-offs had a similar value, or into three groups (low, intermediate, and high risk) if they did not. Association of these categories with OS and DFS was assessed with the Kaplan–Meier method and compared using the log-rank test.

The best-performing biomarkers were selected and raw and adjusted Cox models were estimated for OS and DFS. Bootstrapping was used to select the variables to include in the adjusted model. Data were sampled 1000 times by bootstrapping. For each bootstrap sample, a Cox model was fitted using backward elimination. Variables retained in more than 75% of the models (age, tumoral stage, tumour location, Charlson index, CEA, and BMI) were candidates for inclusion as adjustment variables in the final model.

Two Cox models were then calculated for OS and for DFS: (1) model with only the biomarker as the explanatory variable (dichotomous if the two cut-off values were similar and in three categories if the two cut-off values were different), (2) model 1 adjusted by the variables obtained in bootstrapping, plus tumoral stage (pTNM) and neoadjuvant therapy (selected by clinical criteria). The hazard ratio (HR) and the 95% confidence interval (CI) for each biomarker category were reported.

Finally, an analysis with the most relevant biomarkers was performed within every TNM stage. All analyses were performed with a two-sided significance level of 0.05 using R software version 4.3.0 [29]. The main R packages used for data management and analysis were dplyr, compareGroups, gtsummary, and survival-ROC.

3. Results

3.1. Descriptive Analysis

During the study period, 1447 patients were registered, of whom 346 presented one or more exclusion criteria, leaving 1151 patients for analysis (Figure 1). The mean age was 69.5 years and most of the patients were male (61.9%) and had a good performance status, the Charlson index 2 and ECOG 1 being the most common. Subtotal gastrectomy (59.1%)

and D2 lymphadenectomy (48.2%) were the most frequent surgical procedures. Major postoperative complications occurred in 213 (41%) patients, while 222 (19.5%) patients presented infectious complications. Detailed information about tumour location, type of surgery, tumoral stage, and postoperative results is depicted in Table 1. Table 2 shows the median and IQR values for all the preoperative immune, inflammatory, and nutritional scores. Preoperative indexes expressed in progressive categories are listed with their frequencies. The median follow-up of the whole cohort was 45 months (0–105).

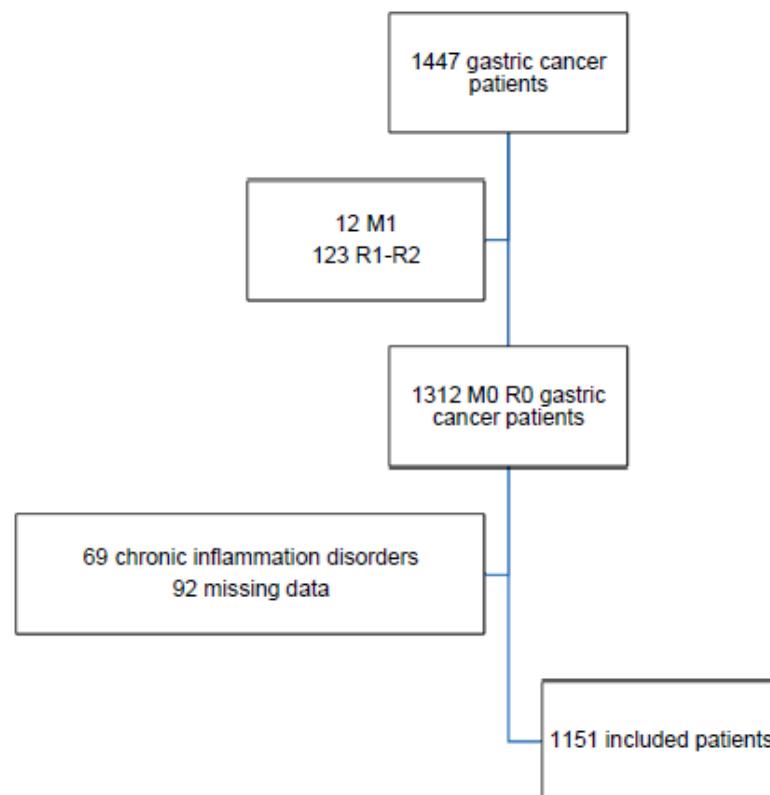


Figure 1. Flow chart of the study population.

Table 1. Baseline characteristics and postoperative outcomes.

Baseline Characteristics	n (1151)
Age, Mean (SD)	69.5 (11.8)
Gender	
Male	713 (61.9%)
Female	438 (38.1%)
Charlson Index, Mean (SD)	
Charlson Index	
2	572 (49.7%)
3	305 (26.5%)
4	139 (12.1%)
≥5	135 (11.7%)

Table 1. *Cont.*

	Baseline Characteristics	<i>n</i> (1151)
ECOG		
0	415 (36.1%)	
1	615 (53.4%)	
2	101 (8.8%)	
3	20 (1.7%)	
ASA		
1	50 (4.3%)	
2	526 (45.7%)	
3	536 (46.6%)	
4	39 (3.4%)	
Tumour location		
1/3 Proximal	150 (13%)	
1/3 Middle	395 (34.3%)	
1/3 Distal	588 (51.1%)	
Other	18 (1.6%)	
Neoadjuvant treatment		
No	786 (68.3%)	
Yes	365 (31.7%)	
Type of gastrectomy		
Subtotal	680 (59.1%)	
Total	470 (40.8%)	
Other	1 (0.1%)	
Type of lymphadenectomy		
D1	196 (17%)	
D1+	397 (34.5%)	
D2	555 (48.2%)	
Other	3 (0.3%)	
TNM stage		
1	448 (38.9%)	
2	290 (25.2%)	
3	413 (35.9%)	
pT		
0	32 (2.8%)	
1	304 (26.4%)	
2	192 (16.7%)	
3	318 (27.6%)	
4	305 (26.5%)	

Table 1. *Cont.*

	Baseline Characteristics	<i>n</i> (1151)
pN		
0	581 (50.5%)	
1	201 (17.5%)	
2	186 (16.2%)	
3a	125 (10.9%)	
3b	58 (5.04%)	
Lauren classification		1094
Diffuse	326 (29.7%)	
Intestinal	622 (56.8%)	
Mixed	146 (13.3%)	
Adjuvant treatment		
No	610 (53%)	
Yes	539 (47%)	
Postoperative Outcomes		
Postoperative complications		
No	635 (55.2%)	
Yes	516 (44.8%)	
Clavien–Dindo classification		516
Type I–II	303 (58.7%)	
Type III–V	213 (41.3%)	
CCI	15.2 [0–21]	
Infectious complications		
No	929 (80.7%)	
Yes	222 (19.3%)	
Mortality		
No	679 (59.0%)	
Yes	472 (41.0%)	
Tumour relapse		
No	802 (69.7%)	
Yes	349 (30.3%)	
Type of relapse		
Local	35 (3.0%)	
Lymph node	52 (4.5%)	
Peritoneal metastasis	82 (7.1%)	
Systemic	116 (10.1%)	
Combined	64 (5.6%)	

SD = standard deviation; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ASA = American Society of Anesthesiologists; CCI = comprehensive complication index.

Table 2. Descriptive results of preoperative biomarkers.

Preoperative Markers	n	Median (IQR)
CEA	1151	4.40 [1–3]
CA 19.9	922	55.02 [5–21]
NLR	1151	2.23 [1.63;3.25]
LMR	1151	2.93 [2.19;3.80]
PLR	1151	135 [102;186]
MLR	1151	0.34 [0.26;0.46]
dNLR	1151	10.5 [6.71;15.4]
SII	1147	524 [347;832]
moSII	1147	173 [96.9;348]
HII	1151	35.0 [23.6;51.2]
PNI	830	40.0 [36.9;43.1]
ALI	813	45.1 [30.1;67.0]
PAR	830	6.09 [4.79;7.65]
NAR	830	0.10 [0.08;0.14]
CAR	375	0.55 [0.18;1.91]
CLR	425	1.39 [0.45;4.93]
COA-NLR	829	
0		375 (45.2%)
1		343 (41.4%)
2		111 (13.4%)
GPS	375	
0		253 (67.5%)
1		85 (22.7%)
2		37 (9.87%)
SIS	830	
0		122 (14.7%)
1		708 (85.3%)
2		0 (0%)
PI	424	
0		321 (75.7%)
1		91 (21.5%)
2		12 (2.83%)

NLR = neutrophil-to-lymphocyte ratio; LMR = lymphocyte-to-monocyte ratio; PLR = platelet-to-lymphocyte ratio; MLR = monocyte-to-lymphocyte ratio; dNLR = derived neutrophil-to-lymphocyte ratio; SII = systemic inflammatory index; moSII = monocyte systemic inflammatory index; HII = haematological inflammatory index; PNI = prognostic nutritional index; ALI = advanced lung cancer inflammatory index; PAR = platelet-to-albumin ratio; NAR = neutrophil-to-albumin ratio; CAR = C-reactive-protein-to-albumin ratio; CLR = C-reactive-protein-to-lymphocyte ratio; COA-NLR = combined albumin concentration and neutrophil-to-lymphocyte ratio; GPS = Glasgow prognostic score; SIS = systemic inflammation score; PI = prognostic index; IQR: interquartile range.

3.2. Excluded Preoperative Biomarkers

Cut-off values for each score, calculated to predict both OS and DFS, are listed in Supplementary Tables S1–S4. The following biomarkers were excluded because no statistical significance was identified in the raw Cox model: dNLR, HII, PAR, NAR, CAR,

and CLR. SII was also excluded because of its similarity to moSII, the latter having more relevant results. After adjusted analysis, the following indexes were also excluded: ALI, GPS, SIS, PI, PLR, LMR, and COA-NLR. MLR (cut-off > 0.56) remained as an independent prognostic factor for OS (HR 1.74, 95%CI 1.3–2.33; *p*: 0.001) and DFS (HR 1.55, 95%CI 1.17–2.04; *p*: 0.002), but because its similarity to moSII, it was also excluded.

3.3. Most Relevant Preoperative Biomarkers

The most relevant preoperative markers for OS and DFS according to adjusted Cox models were NLR, PNI, and moSII. Cut-off values for OS were: 1.99 (YI) and 5.91 (LRt) for NLR; 40.61 (YI) and 40.31 (LRt) for PNI; 116.45 (YI) and 2027.12 (LRt) for moSII. Cut-off values for DFS were: 2.03 (YI) and 6.81 (LRt) for NLR; 40.21 (YI) and 40.31 (LRt) for PNI; 110.74 (YI) and 2027.12 (LRt) for moSII (Supplementary Figure S1).

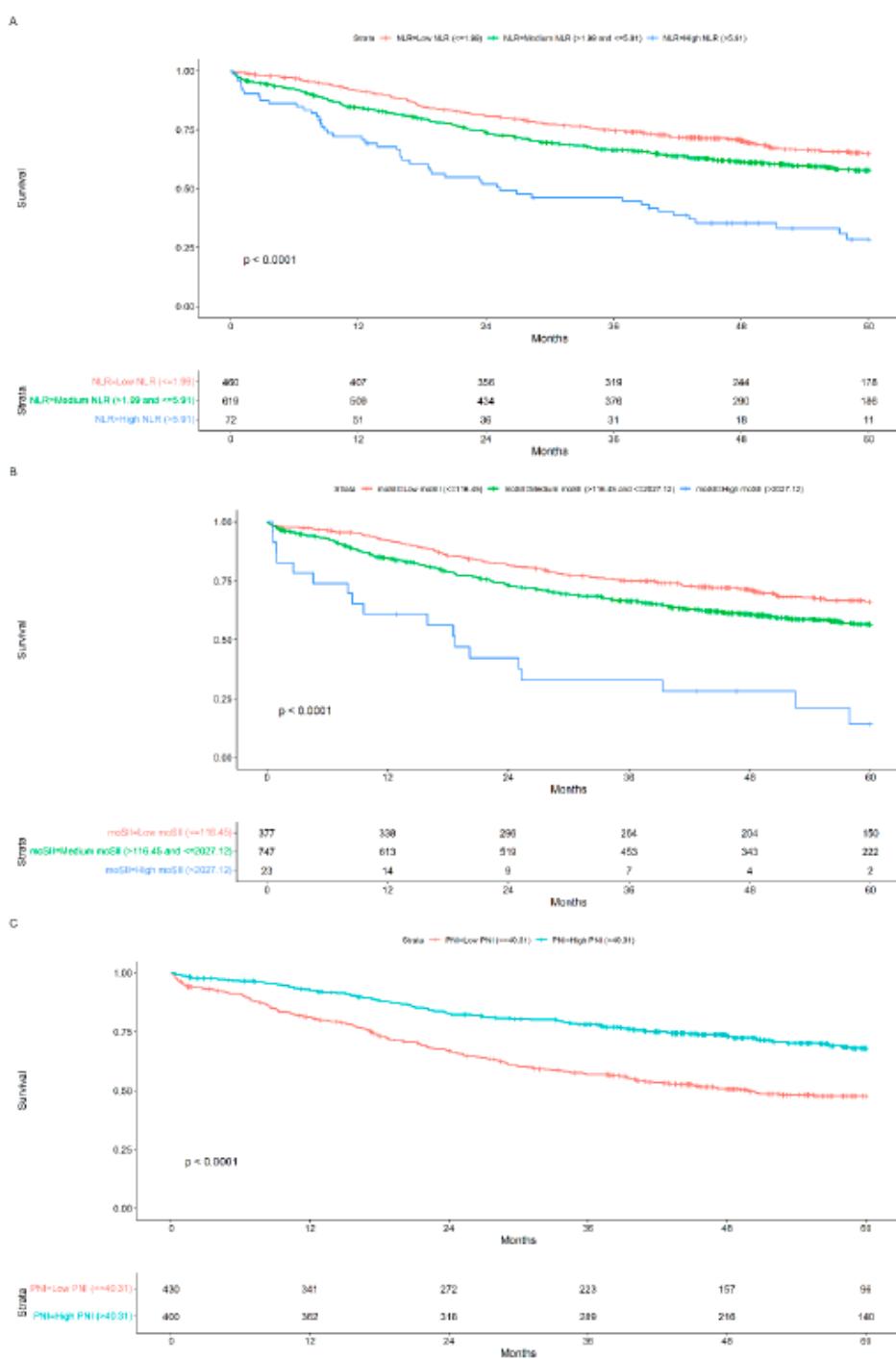
OS and DFS were analysed according to the NLR, moSII, and PNI categories. High NLR (>5.91), high moSII (>2027.12), and low PNI (≤ 40.31) categories were identified as prognostic factors of poor outcome, with OS at 5 years of 28.45%, 14.05%, and 47.78%, respectively (Figure 2I), and DFS at 5 years of 21.34%, 14.05%, and 45.91%, respectively (Figure 2II).

In adjusted analysis, NLR > 5.91 (HR: 1.73; 95% CI [1.23–2.43], *p*: 0.002), moSII > 2027.12 (HR 2.26; 95% CI [1.36–3.78], *p*: 0.002), and PNI > 40.31 (HR: 0.75; 95% CI [0.58–0.96], *p*: 0.023) behaved as independent prognostic factors for OS (Table 3). For DFS, NLR > 6.81 (HR: 1.75; 95% CI [1.24–2.45], *p*: 0.001), moSII > 2027.12 (HR: 2.46; 95% CI [1.49–4.04], *p* < 0.001), and PNI > 40.31 (HR: 0.77; 95% CI [0.60, 0.97], *p*: 0.028) were independent prognostic factors (Table 4).

Table 3. Raw and adjusted Cox models for NLR, moSII, and PNI for overall survival.

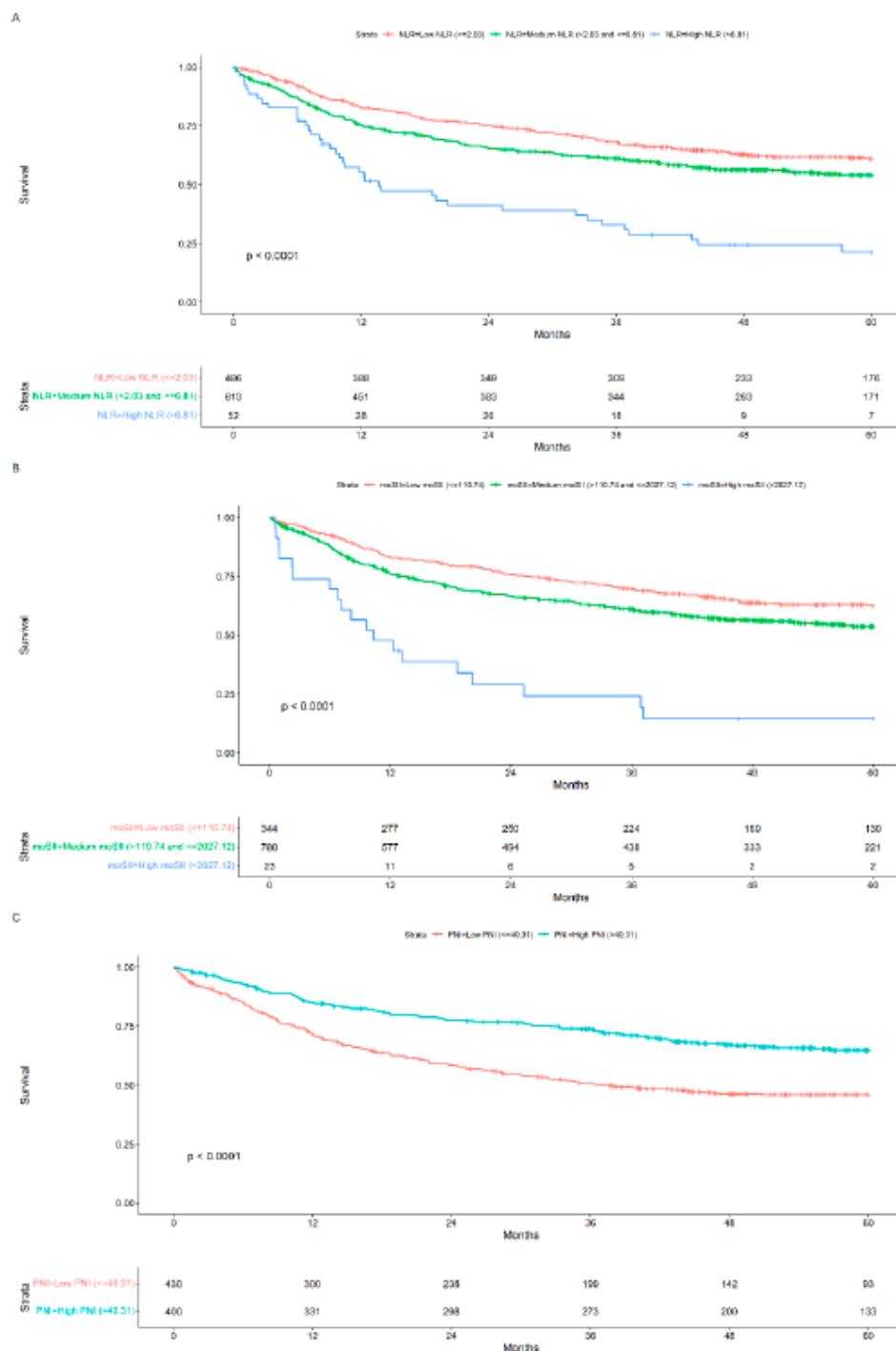
	Raw Model			Adjusted Model *		
	HR	95% CI	<i>p</i> -Value	HR	95% CI	<i>p</i> -Value
NLR						
Low NLR (≤ 1.99)	Ref			Ref		
Medium NLR (>1.99 and ≤ 5.91)	1.33	1.09, 1.64	0.006	1.10	0.89, 1.36	0.4
High NLR (>5.91)	2.94	2.12, 4.07	<0.001	1.73	1.23, 2.43	0.002
moSII						
Low moSII (≤ 116.45)	Ref			Ref		
Medium moSII (>116.45 and ≤ 2027.12)	1.43	1.15, 1.77	0.001	1.20	0.96, 1.50	0.11
High moSII (>2027.12)	4.35	2.64, 7.15	<0.001	2.26	1.36, 3.78	0.002
PNI						
Low PNI (≤ 40.31)	Ref			Ref		
High PNI (>40.31)	0.48	0.38, 0.61	<0.001	0.75	0.58, 0.96	0.023

HR = hazard ratio, CI = confidence interval, NLR = neutrophil-to-lymphocyte ratio, moSII = monocyte systemic inflammation index; PNI = prognostic nutritional index. * All models adjusted by age, ECOG, tumour localization, Charlson index, CEA, body mass index, tumour stage, and neoadjuvant therapy.



(I) Overall Survival.

Figure 2. Cont.



(II) Disease-Free Survival.

Figure 2. Kaplan–Meier curves for NLR (A), moSII (B), and PNI (C) categories in (I,II).

Table 4. Raw and adjusted Cox models for NLR, moSII, and PNI for disease free survival.

	HR	Raw Model			Adjusted Model *		
		95% CI	p-Value	HR	95% CI	p-Value	
NLR							
Low NLR (≤ 2.03)	Ref			Ref			
Medium NLR (> 2.03 and ≤ 6.81)	1.29	1.07, 1.57	0.008	1.11	0.91, 1.35	0.3	
High NLR (> 6.81)	3.00	2.12, 4.25	<0.001	2.00	1.40, 2.85	<0.001	
moSII							
Low moSII (≤ 110.74)	Ref			Ref			
Medium moSII (> 110.74 and ≤ 2027.12)	1.35	1.10, 1.66	0.004	1.18	0.95, 1.46	0.13	
High moSII (> 2027.12)	4.26	2.62, 6.91	<0.001	2.43	1.48, 4.01	<0.001	
PNI							
Low PNI (≤ 40.31)	Ref			Ref			
High PNI (> 40.31)	0.52	0.42, 0.64	<0.001	0.77	0.61, 0.98	0.032	

HR = hazard ratio, CI = confidence interval, NLR = neutrophil-to-lymphocyte ratio, moSII = monocyte systemic inflammation index; PNI = prognostic nutritional index. * All models adjusted by age, ECOG, tumour localization, Charlson index, CEA, body mass index, tumour stage, and neoadjuvant therapy.

3.4. Tumour Stage and Preoperative Biomarkers

Supplementary Figure S2 shows the Kaplan–Meier curves of NLR, PNI, and moSII within each tumour pathological stage: patients with high NLR or high moSII showed the worst OS and DFS outcomes for stages I and III ($p < 0.05$) and also patients with low PNI for stages I, II, and III ($p < 0.05$). These results were not obtained in stage II with high NLR or high moSII, where the physical status of the patient (measured by the Charlson index) and age were the most relevant preoperative prognostic factors. Although PLR was excluded in the previous Cox models, it was identified as an independent prognostic factor in stage III tumours (HR 1.5, 95% CI 1.15–1.97; p : 0.003).

3.5. Combination of Preoperative Biomarkers

The prognostic roles of NLR, PNI, and moSII biomarkers in overall survival were analysed together in an adjusted multivariate Cox regression model. Including the three biomarkers in the same model did not yield statistically significant results and did not improve model performance. However, the association of PNI-NLR or PNI-moSII suggests a better independent prognostic role of both biomarkers in overall survival than each one alone, even after adjustment for age, ECOG, tumour localization, Charlson index, CEA, body mass index, tumour stage, and neoadjuvant therapy (Supplementary Table S5).

4. Discussion

The present study evaluated and compared different preoperative immune, inflammatory, and nutritional biomarkers described in the literature in order to identify the most relevant prognostic predictors of poor OS and DFS for patients with resectable gastric cancer. Time-dependent adjusted analysis showed that high NLR and low PNI were the preoperative categories that more strongly correlate with the most unfavourable long-term prognosis after surgery. These findings are consistent with previous studies that reported the usefulness of NLR [30] and PNI [31] as preoperative prognostic markers, regardless of tumour stage. However, detailed comparison of the present study's results with previous data is hindered by the wide heterogeneity in the definition of the categories of biomarkers, mainly because many of the studies were based on small case series and calculated static cut-off values [14,17,32]. The present study identifies the thresholds that best divided

patients with better and worst outcomes, taking into account the evolution of the disease (time-dependent analysis) in a large homogeneous cohort. To our knowledge, this is the first study to evaluate the time-dependent correlation of the biomarkers with OS and DFS separately. The best cut-off values were the same for both outcomes in the cases of PNI (40.31) but found to be different for NLR in the evaluation of OS (5.91) and DFS (6.81).

The prognostic usefulness of these preoperative biomarkers remained when evaluated within tumour stages. Stage I and stage III gastric cancer patients with high NLR or any tumoral stage (stages I, II, and III) with low PNI presented with worse OS and DFS. This means that patients identified in the same tumour stage may have different evolution depending on their inflammatory and immune activation and their nutritional state. These findings are in line with previous publications in which preoperative inflammatory markers using lymphocyte and monocyte values seem to be the most favourable for discriminating patients with advanced gastric cancer [33]. However, preoperative high NLR was not so useful in patients with intermediate tumour stage (stage II), where the functional status and age seemed to be more relevant for prognosis. These results differ from a previous publication, in which low SII identified differences in survival for stage II gastric cancer patients [16]. Together with NLR and PNI, MLR was also identified as a good estimator of OS and DFS, in accordance with previous studies [34]; and PLR was found to correlate with DFS in stage III patients, also in agreement with previous studies [34,35].

In an exploratory analysis, moSII (a combination of the SII and MLR) appears as a new preoperative inflammation index with promising predictive capacity, although this finding should be confirmed in future studies. As for high NLR and low PNI, high moSII behaves as a poorer prognostic index of OS and DFS, maintaining these outcomes in tumour stages I and III. Additionally, the association of immunological and nutritional markers (moSII-PNI) in a Cox model improved prognosis estimation, in consonance with previous studies suggesting that PNI-SII was a promising predictor of chemotherapy response and OS [36]. This suggests the development of clinical prediction models that include these biomarkers as potential predictors of overall survival beyond classical predictors.

An increase in moSII-PNI score indicates a relative decrease in lymphocytes, suggesting that the patient may be immunosuppressed or deficient, thus promoting tumour progression and affecting the patient's prognosis [36]. The decrease in serum albumin levels has been associated with an increase in proinflammatory cells, in addition to a poorer nutritional status. Also, patients with a state of malnutrition will present with lower immunity, which affects disease progression [37].

Although postoperative complications are known to be a prognostic factor [9,24], they were not included in the multivariate analysis because the aim of the present study was to assess preoperative prognostic markers. Previous studies have analysed postoperative complications in relation to preoperative inflammatory markers, showing that they also had an impact on long-term prognosis [24]. The influence of the preoperative biomarkers according to pathological nodal stage has also been described [38] but was not the aim of the present study. Further exploratory analysis would be interesting. However, other preoperative parameters were considered such as neoadjuvant therapy, age, ECOG, tumour localization, Charlson index, CEA, BMI, and tumour stage.

The findings of this study may contribute to a more accurate preoperative assessment and allow a tailored multimodal treatment design, depending on each patient's risk for tumour relapse. The potential use of prognostic biomarkers in clinical practice requires a previous agreement on their cut-off values for category definition, to which the present study may contribute. In addition, the confirmation that preoperative nutritional, inflammatory, and immune statuses of patients affect their long-term outcome, regardless of their tumour stage, could also have some direct therapeutic implications: some high-risk patients may benefit from preoperative nutritional prehabilitation, together with inflammatory and immune perioperative regulation; other patients at risk may benefit from closer follow-up or this fact should be taken into account when administering neoadjuvant or adjuvant chemotherapy.

The present study has some limitations, mainly in relation to its observational nature. Although blood test data were prospectively collected in the registry, included parameters depended on each centre's protocol, so some of them were missing. This limitation tends to be compensated by the high number of patients, the systematic exclusion of the scores with fewer cases, a limited amount of missing information, the multicentre character of the study, and the adjusted statistical analysis. All blood test samples were recorded less than two weeks before the surgery, even in patients with neoadjuvant treatment, as previously reported [39]. Although this may be one of the first studies evaluating most of the known preoperative scores, some others could not be analysed because they use blood test parameters which were not routinely collected in our database, such as fibrinogen, included in systemic inflammatory response index (F-SIRI) [40]; or total cholesterol, needed for the Controlling Nutritional Status (CONUT) [41]. Another limitation could be found in the low number of patients in the analysis of the biomarkers according to tumoral stage. This is because we have identified the subgroup of patients with the worst clinical prognosis and where our findings could achieve more clinical relevance. Nonetheless, these results present a high validity and are comparable due to a statistical process with a high internal validity achieved by bootstrapping. External validation of the model remains to be tested in an independent cohort.

5. Conclusions

In conclusion, this study identified high NLR, high moSII (for stages I and III), and low PNI (regardless of tumour stage) as the most promising preoperative biomarkers to predict poor OS and DFS in gastric cancer patients treated with curative intent. Therefore, the nutritional, inflammatory, and immune status of the patient should be considered to predict the long-term prognosis and for designing tailored multimodal treatment and surgical prehabilitation approaches.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/cancers16122188/s1>. Table S1: Cut-offs for mortality according to Youden Index method for all biomarkers, sample size of the two resulting groups and HR and 95% CI of the Cox model with the dichotomized biomarker. Table S2: Cut-offs for mortality according to Log-rank method for all biomarkers, sample size of the two resulting groups and HR and 95% CI of the Cox model with the dichotomized biomarker. Table S3: Cut-offs for disease-free survival according to Youden Index method for all biomarkers, sample size of the two resulting groups and HR and 95% CI of the Cox model with the dichotomized biomarker. Table S4: Cut-offs for disease-free survival according to Log-rank method for all biomarkers, sample size of the two resulting groups and HR and 95% CI of the Cox model with the dichotomized biomarker. Table S5: Multivariate Cox regression models to analyze the association of NLR, moSII and PNI on overall survival. Figure S1: Cut-off values for NLR (A), moSII (B) and PNI (C) according to Youden Index method (blue line) and log-rank test method (orange line). Figure S2: Kaplan-Meier curves for NLR, moSII and PNI categories according to tumoral stage based on TNM classification.

Author Contributions: Conceptualization: J.T.-M., J.R.-S. and M.P.; methodology: J.T.-M., J.R.-S., M.P., J.O. and N.P.; software: N.P., M.G. and J.T.-M.; validation: J.T.-M., J.R.-S., J.O., M.M., C.Y., M.J., G.F., H.S.-R., S.F.-A., A.C., A.L., A.A., C.O., J.H., M.G.-F., M.D.C., M.G., N.P., M.P., formal analysis: N.P. and J.T.-M.; investigation: J.T.-M., J.R.-S., J.O., M.M., C.Y., M.J., G.F., H.S.-R., S.F.-A., A.C., A.L., A.A., C.O., J.H., M.G.-F., M.D.C., M.G., N.P., M.P., resources: M.G. data curation: N.P. and J.T.-M.; writing original draft preparation: J.T.-M. and J.R.-S.; writing—review and editing: J.T.-M., J.R.-S., J.O., M.P.; visualization: J.T.-M.; supervision: J.R.-S. and M.P.; project administration: J.R.-S. and M.P.; funding acquisition: no funding acquired. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: This study was conducted according to the declaration of Helsinki. The Spanish EURECCA Esophagogastric Cancer Registry was approved by the Ethical Committee of Hospital del Mar as a promotor centre (project number 2013/5047/1) and by the Ethical Committee of each centre.

Informed Consent Statement: All the patients signed an informed consent form before their inclusion in the Spanish EURECCA Esophagogastric Cancer Registry and authorised the use of their data in all the studies derived from the register.

Data Availability Statement: Study data can be made available upon reasonable request to the corresponding author.

Acknowledgments: This study is part of the doctoral programme of the Department of Surgery at Universitat Autònoma de Barcelona. The authors would like to acknowledge the contributions of Marta Gimeno as Data Manager of the Spanish EURECCA Esophagogastric Cancer Registry, Professor Luis Grande for his useful comments, and Marta Pulido, MD, for editorial assistance.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Pucher, P.H.; Park, M.H.; Cromwell, D.A.; Crosby, T.C.; Thomas, B.; Trudgill, N.; Wahedally, M.; Maynard, N.; Gossage, J.A. Diagnosis and treatment for gastro-oesophageal cancer in England and Wales: Analysis of the National Oesophago-Gastric Cancer Audit (NOGCA) database 2012–2020. *Br. J. Surg.* **2023**, *110*, 701–709. [CrossRef] [PubMed]
2. Lei, X.; Wang, Y.; Shan, F.; Li, S.; Jia, Y.; Miao, R.; Xue, K.; Li, Z.; Ji, J.; Li, Z. Short-and long-term outcomes of laparoscopic versus open gastrectomy in patients with gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J. Surg. Oncol.* **2022**, *20*, 405. [CrossRef] [PubMed]
3. Aiolfi, A.; Bona, D.; Bonitta, G.; Lombardo, F.; Manara, M.; Sozzi, A.; Schlanger, D.; Popa, C.; Cavalli, M.; Campanelli, G.; et al. Long-Term impact of D2 lymphadenectomy during gastrectomy for cancer: Individual patient data meta-analysis and restricted mean survival time estimation. *Cancers* **2024**, *16*, 424. [CrossRef] [PubMed]
4. Giommoni, E.; Lavacchi, D.; Tirino, G.; Fornaro, L.; Iachetta, F.; Pozzo, C.; Satolli, M.A.; Spallanzani, A.; Puzzoni, M.; Stragliotto, S.; et al. Results of the observational prospective RealFLOT study. *BMC Cancer* **2021**, *21*, 1086. [CrossRef] [PubMed]
5. Sabin, L.H.; Gospodarowicz, M.K.; Wittekind, C. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 7th ed.; Wiley-Blackwell: Chichester, UK, 2009; pp. 73–77.
6. Yamada, K.; Urakawa, N.; Kanaji, S.; Hasegawa, H.; Yamamoto, M.; Yamashita, K.; Matsuda, T.; Oshikiri, T.; Suzuki, S.; Kakeji, Y. Preoperative prediction of the pathological stage of advanced gastric cancer by 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography. *Sci. Rep.* **2022**, *12*, 11370. [CrossRef] [PubMed]
7. Lee, K.G.; Shin, C.I.; Kim, S.G.; Choi, J.; Oh, S.Y.; Son, Y.G.; Suh, Y.S.; Kong, S.H.; Lee, H.J.; Kim, S.H.; et al. Can endoscopic ultrasonography (EUS) improve the accuracy of clinical T staging by computed tomography (CT) for gastric cancer? *Eur. J. Surg. Oncol.* **2021**, *47*, 1969–1975. [CrossRef] [PubMed]
8. Jung, M.R.; Park, Y.K.; Jeong, O.; Seon, J.W.; Ryu, S.Y.; Kim, D.Y.; Kim, Y.J. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor survival following resection in late stage gastric cancer. *J. Surg. Oncol.* **2011**, *104*, 504–510. [CrossRef] [PubMed]
9. Mohri, Y.; Miki, C.; Kobayashi, M.; Okita, Y.; Inoue, M.; Uchida, K.; Tanaka, K.; Inoue, Y.; Kusunoki, M. Correlation between preoperative systemic inflammation and postoperative infection in patients with gastrointestinal cancer: A multicenter study. *Surg. Today* **2014**, *44*, 859–867. [CrossRef]
10. Powell, A.G.M.T.; Chin, C.; Coxon, A.H.; Chalishazar, A.; Christian, A.; Roberts, S.A.; Lewia, W.G. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy and survival in oesophageal adenocarcinoma. *BJS Open* **2020**, *4*, 416–423. [CrossRef] [PubMed]
11. Migita, K.; Takayama, T.; Saeki, K.; Matsumoto, S.; Wakatsuki, K.; Enomoto, K.; Tanaka, T.; Ito, M.; Kurumatani, N.; Nakajima, Y. The prognostic nutritional index predicts long-term outcomes of gastric cancer patients independent of tumor stage. *Ann. Surg. Oncol.* **2013**, *20*, 2647–2654. [CrossRef]
12. Pan, Q.X.; Su, Z.J.; Zhang, J.H.; Wang, C.R.; Ke, S.Y. A comparison of the prognostic value of preoperative inflammation-based scores and TNM stage in patients with gastric cancer. *Oncotargets Ther.* **2015**, *8*, 1375–1385. [CrossRef] [PubMed]
13. McMillan, D.C. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proc. Nutr. Soc.* **2008**, *67*, 257–262. [CrossRef]
14. Wang, S.C.; Chou, J.E.; Strong, V.E.; Brennan, M.F.; Capanu, M.; Coit, D.G. Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio independently predicts disease-specific survival in resectable gastroesophageal junction and gastric adenocarcinoma. *Ann. Surg.* **2016**, *263*, 292–297. [CrossRef] [PubMed]
15. Chan, J.C.Y.; Chan, D.L.; Diakos, C.I.; Engel, A.; Pavlakis, N.; Gill, A.; Clarke, S.J. The lymphocyte-to-monocyte ratio is a superior predictor of overall survival in comparison to established biomarkers of resectable colorectal cancer. *Ann. Surg.* **2016**, *265*, 539–546. [CrossRef] [PubMed]
16. He, K.; Si, L.; Pan, X.; Sun, L.; Wang, Y.; Lu, J.; Wang, X. Preoperative systemic immune–inflammation index (SII) as a superior predictor of long-term survival outcome in patients with stage I–II gastric cancer after radical surgery. *Front. Oncol.* **2022**, *12*, 829689. [CrossRef] [PubMed]

17. Sun, K.Y.; Xu, J.B.; Chen, S.L.; Yuan, Y.J.; Wu, H.; Peng, J.J.; Chen, C.Q.; Guo, P.; Hao, Y.T.; He, Y.L. Novel immunological and nutritional-based prognostic index for gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* **2015**, *21*, 5961–5971. [CrossRef] [PubMed]
18. Cero, M.D.; Rodriguez-Santiago, J.; Miró, M.; Castro, S.; Miranda, C.; Santamaría, M.; Gobbini, Y.; Garsot, E.; Pujadas, M.; Luna, A.; et al. Evaluation of data quality in the Spanish EURECCA Esophagogastric Cancer Registry. *Eur. J. Surg. Oncol.* **2021**, *47*, 3081–3087. [CrossRef] [PubMed]
19. Von Elm, E.; Altman, D.G.; Egger, M.; Pocock, S.J.; Gotzsche, P.C.; Vandebroucke, J.P. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Ann. Intern. Med.* **2007**, *146*, 573–577. [CrossRef]
20. Kodera, Y.; Sano, T. Japanese Gastric Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer* **2017**, *20*, 1–19. [CrossRef]
21. Lauren, P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* **1965**, *64*, 31–49. [CrossRef]
22. Dindo, D.; Demartines, N.; Clavien, P.A. Classification of Surgical Complications. *Ann. Surg.* **2004**, *240*, 205–213. [CrossRef] [PubMed]
23. Slankamenac, K.; Graf, R.; Barkun, J.; Puhan, M.A.; Clavien, P.A. The comprehensive complication index: A novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Ann. Surg.* **2013**, *258*, 1–7. [CrossRef] [PubMed]
24. Tur-Martinez, J.; Osorio, J.; Pérez-Romero, N.; Puertolas-Rico, N.; Pera, M.; Delgado, S.; Rodríguez-Santiago, J. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio behaves as an independent prognostic factor even in patients with postoperative complications after curative resection for gastric cancer. *Langenbeck's Arch. Surg.* **2022**, *407*, 1017–1026. [CrossRef] [PubMed]
25. Proctor, M.J.; McMillan, D.C.; Morrison, D.S.; Fletcher, C.D.; Horgan, P.G.; Clarke, S.J. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *Br. J. Cancer* **2012**, *107*, 695–699. [CrossRef] [PubMed]
26. Sun, X.; Wang, J.; Liu, J.; Chen, S.; Liu, X. Albumin concentrations plus neutrophil lymphocyte ratios for predicting overall survival after curative resection for gastric cancer. *Oncotargets Ther.* **2016**, *9*, 4661–4669. [CrossRef] [PubMed]
27. Ajani, J.A.; D'Amico, T.A.; Bentrem, D.J.; Chao, J.; Cooke, D.; Corvera, C.; Das, P.; Enzinger, P.C.; Enzler, T.; Fanta, P.; et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer, Version 2.2022. *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* **2022**, *20*, 167–192. [CrossRef] [PubMed]
28. Kleinberg, L.R.; Korn, W.M. Clinical Practice Guidelines in Oncology NCCN Categories of Evidence and Consensus. *JNCCN J. Natl. Compr. Cancer Netw.* **2016**, *14*, 1286–1312.
29. R: The R Project for Statistical Computing. Available online: <https://www.r-project.org/> (accessed on 1 September 2023).
30. Schiefer, S.; Wirsik, N.M.; Kalkum, E.; Seide, S.E.; Nienhüser, H.; Müller, B.; Billeter, A.; Büchler, M.W.; Schmidt, T.; Probst, P. Systematic Review of Prognostic Role of Blood Cell Ratios in Patients with Gastric Cancer Undergoing Surgery. *Diagnostics* **2022**, *12*, 593. [CrossRef] [PubMed]
31. Li, J.; Xu, R.; Hu, D.M.; Zhang, Y.; Gong, T.P.; Wu, X.L. Prognostic Nutritional Index Predicts Outcomes of Patients after Gastrectomy for Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Nonrandomized Studies. *Nutr. Cancer* **2019**, *71*, 557–568. [CrossRef]
32. Miyamoto, R.; Inagawa, S.; Sano, N.; Tadano, S.; Adachi, S.; Yamamoto, M. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts short-term and long-term outcomes in gastric cancer patients. *Eur. J. Surg. Oncol.* **2018**, *44*, 607–612. [CrossRef]
33. Feng, F.; Zheng, G.; Wang, Q.; Liu, S.; Liu, Z.; Xu, G.; Wang, F.; Guo, M.; Lian, X.; Zhang, H. Low lymphocyte count and high monocyte count predicts poor prognosis of gastric cancer. *BMC Gastroenterol.* **2018**, *18*, 148. [CrossRef] [PubMed]
34. Song, S.; Li, C.; Li, S.; Gao, H.; Lan, X.; Xue, Y. Derived neutrophil to lymphocyte ratio and monocyte to lymphocyte ratio may be better biomarkers for predicting overall survival of patients with advanced gastric cancer. *Oncotargets Ther.* **2017**, *10*, 3145–3154. [CrossRef] [PubMed]
35. Lian, L.; Xia, Y.Y.; Zhou, C.; Shen, X.M.; Li, X.L.; Han, S.G.; Zheng, Y.; Mao, Z.Q.; Gong, F.R.; Wu, M.Y.; et al. Application of platelet/lymphocyte and neutrophil/lymphocyte ratios in early diagnosis and prognostic prediction in patients with resectable gastric cancer. *Cancer Biomark.* **2015**, *15*, 899–907. [CrossRef]
36. Ding, P.; Guo, H.; Sun, C.; Yang, P.; Kim, N.H.; Tian, Y.; Liu, Y.; Liu, P.; Li, Y.; Zhao, Q. Combined systemic immune-inflammatory index (SII) and prognostic nutritional index (PNI) predicts chemotherapy response and prognosis in locally advanced gastric cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy with PD-1 antibody sintilimab and XELOX: A prospective study. *BMC Gastroenterol.* **2022**, *22*, 121. [CrossRef] [PubMed]
37. Migita, K.; Matsumoto, S.; Wakatsuki, K.; Kunishige, T.; Nakade, H.; Miyao, S.; Sho, M. Effect of Oral Nutritional Supplementation on the Prognostic Nutritional Index in Gastric Cancer Patients. *Nutr. Cancer* **2021**, *73*, 2420–2427. [CrossRef] [PubMed]
38. Zhang, L.X.; Wei, Z.J.; Xu, A.M.; Zang, J.H. Can the neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio be beneficial in predicting lymph node metastasis and promising prognostic markers of gastric cancer patients? Tumor marker retrospective study. *Int. J. Surg.* **2018**, *56*, 320–327. [CrossRef] [PubMed]
39. Dolan, R.D.; McSorley, S.T.; Park, J.H.; Watt, D.G.; Roxburgh, C.S.; Horgan, P.G.; McMillan, D.C. The prognostic value of systemic inflammation in patients undergoing surgery for colon cancer: Comparison of composite ratios and cumulative scores. *Br. J. Cancer* **2018**, *119*, 40–51. [CrossRef] [PubMed]

-
40. Gao, W.; Zhang, F.; Ma, T.; Hao, J. High preoperative fibrinogen and systemic inflammation response index (F-SIRI) predict unfavorable survival of resectable gastric cancer patients. *J. Gastric Cancer* **2020**, *20*, 202–211. [[CrossRef](#)]
 41. Qian, Y.; Liu, H.; Pan, J.; Yu, W.; Lv, J.; Yan, J.; Gao, J.; Wang, X.; Ge, W.; Zhou, W. Preoperative Controlling Nutritional Status (CONUT) score predicts short-term outcomes of patients with gastric cancer after laparoscopy-assisted radical gastrectomy. *World J. Surg. Oncol.* **2021**, *19*, 1–10. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

5. Resumen global de los resultados

La mayoría de los estudios iniciales que intentaban relacionar el estado inmuno-inflamatorio preoperatorio en sangre periférica con el pronóstico final en los pacientes intervenidos de por cáncer gástrico, no tenían presente una posible influencia de las complicaciones postoperatorias en la supervivencia global o libre de enfermedad. Por ello, considerábamos que era necesario realizar un estudio más exhaustivo en el que se analizaran el tipo y número de complicaciones y la gravedad de éstas con el objetivo de poder reafirmar que no ejercían una influencia que pudiera sesgar los resultados finales.

En nuestro primer trabajo, hemos analizado el impacto de las complicaciones postoperatorias sobre el valor pronóstico del índice preoperatorio NLR.

Se analizaron un total de 147 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico, intervenidos con intención curativa (R0), en único centro hospitalario.

Dado que no existía un consenso sobre los niveles de corte óptimos de NLR para evaluar su influencia como valor pronóstico, decidimos dividir la muestra en 2 grupos en base al p50 (valores más altos respecto a valores más bajos), obtuvimos un punto de corte de 2,4 para NLR (0,8 – 16,4). Siendo los 2 grupos comparables en cuanto al resto de parámetros clínico-patológicos, observamos que no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a número y gravedad de complicaciones postoperatorias ($p: 0,69$). En cambio, el grupo de pacientes con $NLR > 2,4$, presentaron mayor porcentaje de complicaciones infecciosas ($p < 0,001$), siendo las más frecuentes: absceso intraabdominal (8,8%), fuga anastomótica (8,8%) y neumonía (5,4%).

Así mismo, pudimos observar que los pacientes con complicaciones postoperatorias, presentaron una menor SG ($p < 0,001$), aunque sin diferencia ($p: 0,867$) cuando las complicaciones fueron infecciosas (29,1 meses [4,10 – 54,13], 21,3 meses de SG a 5 años) o no infecciosas (29,9 meses [17,18 – 42,62], 25,6 meses de SG a 5 años).

En cuanto a la capacidad pronóstica preoperatoria del índice NLR, obtuvimos que los pacientes con $\text{NLR} > 2,4$ presentaban una menor SG, a pesar de la presencia o no de complicaciones postoperatorias ($p: 0,02$). En cambio, cuando se analizaba por estadios tumorales, solo se mantenía esta diferencia en los pacientes con estadio III ($p: 0,001$).

Finalmente, pudimos ver que el valor de $\text{NLR} > 2,4$, tanto en el análisis univariante como multivariante, se mantenía como un marcador pronóstico independiente de peor supervivencia global, además de la gravedad de las complicaciones postoperatorias y el pN.

Una vez observada la relevancia del parámetro inmuno-inflamatorio NLR preoperatorio en sangre, como factor pronóstico independiente en la supervivencia de estos pacientes y dadas las limitaciones que observamos que presentaban la mayoría de trabajos para su aplicación clínica, se decidió realizar un segundo estudio, más ambicioso en objetivos, que permitiera aclarar y establecer unos criterios concluyentes para su aplicación en la práctica clínica, en cuanto a los índices y puntos de corte a utilizar, dada la amplia variedad de índices propuestos en la literatura.

Así, en el segundo proyecto fueron incluidos para el análisis 1151 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica, intervenidos con intención curativa (R0).

Se estudiaron 18 biomarcadores preoperatorios, 14 a modo de variables continuas y 4 en forma de variables categóricas. Se analizó la relevancia clínica, así como los puntos de corte para los 14 biomarcadores con valores a modo de variables continuas, tanto para SG como SLE, utilizando 2 metodologías (Log-rank e índice de Youden (t-ROC)). En las tablas suplementarias 1- 4 se presentan los puntos de corte para cada uno de los índices, tanto para SG como para SLE.

Tras aplicar el modelo de Cox “crudo” para cada uno de los 18 biomarcadores preoperatorios analizados, obtuvimos que los biomarcadores dNLR, HII, PAR, NAR,

CAR y CLR, no tenían utilidad pronóstica. El resto de biomarcadores se analizaron con el modelo de Cox ajustado con las variables preoperatorias descritas en el artículo, descartándose como marcadores pronósticos los siguientes: ALI, GPS, SIS, PI, PLR, LMR y COA-NLR. Tanto SII como MLR, aparecían como biomarcadores pronósticos, aunque debido a su similitud con moSII y dado que este último presentaba mejores resultados, se optó también por su exclusión.

De este modo, NLR, PNI y moSII resultaron como los biomarcadores con mejor capacidad pronóstico preoperatoria siendo los puntos de corte (Figura suplementaria 1) que permitían identificar mejor los pacientes con peor pronóstico para SG: NLR>5,91 (HR: 1,73; IC 95% [1,23-2,43], p: 0,002), moSII>2027,12 (HR 2,26; IC 95% [1,36-3,78], p: 0,002) y PNI>40,31 (HR: 0,75; IC 95% [0,58-0,96], p: 0,023); y para SLE: NLR>6,81 (HR: 1,75; IC 95% [1,24-2,45], moSII >2027,12 (HR: 2,46; IC 95% [1,49-4,04]), y PNI>40,31 (HR: 0,77; IC 95% [0,60, 0,97]).

A continuación, analizamos estos tres biomarcadores para cada uno de los diferentes estadios tumorales, pudiendo identificar que su capacidad pronóstica preoperatoria tanto para SG como SLE, se mantenía en los estadios I y III para NLR y moSII ($p< 0,05$) y para los estadios I, II y III para PNI ($p< 0,05$) (figura suplementaria 2).

Finalmente, realizamos un análisis multivariante, estudiando de forma conjunta el valor de cada uno de estos tres biomarcadores y obtuvimos que la asociación de PNI y NLR o PNI y moSII sugerían que podían actuar como un mejor biomarcador preoperatorio que si se usan de forma aislada (tabla suplementaria 5).

6. Resumen global de la discusión de los resultados

En nuestro primer trabajo, en el que hemos analizado la capacidad pronóstica del estado inmuno-inflamatorio preoperatorio, medida a través del biomarcador NLR en los pacientes con adenocarcinoma gástrico, pudimos observar que la presencia de complicaciones postoperatorias, afecta de forma negativa a la SG de estos pacientes, pero en cambio, no influyen en la capacidad pronóstica preoperatoria del biomarcador. Hay que tener presente que la respuesta inflamatoria debida a las complicaciones, va a ser diferente según si éstas se tratan de complicaciones infecciosas o no, de forma que las complicaciones infecciosas van a favorecer la respuesta de la inmunidad innata y van a suprimir la inmunidad adaptativa, y por tanto, se incrementará el riesgo de recidiva⁷⁶. Al analizarlo por estadios tumorales, vimos que solo se mantenía en pacientes con estadio III, lo que nos podía hacer pensar que, en pacientes con tumores más incipientes, la respuesta inmuno-inflamatoria sistémica puede ser más escasa.

Una vez comprobada la capacidad pronóstica independiente del biomarcador NLR y dada la falta de homogeneidad en el tipo de cálculo en los puntos de corte y a la hora de comparar los múltiples biomarcadores inmuno-inflamatorios existentes hasta la fecha del inicio de este proyecto de tesis doctoral, nos planteamos nuestro segundo trabajo. Su objetivo consistía en analizar el máximo número de biomarcadores inmuno-inflamatorios y compararlos entre sí, para identificar aquellos que tenían una mejor capacidad pronóstica preoperatoria y simplificar su uso en nuestra práctica clínica diaria. Además, para definir los puntos de corte hemos planteado una metodología estadística rigurosa (bootstrapping, análisis de Cox) y tiempo-dependiente (índice de Youden), que nos permita identificar aquellos pacientes con peor pronóstico, tanto en forma de mayor riesgo de recurrencia (SLE), como para mayor riesgo de mortalidad (SG).

Como hemos podido ver en nuestra segunda publicación, valores elevados de NLR y PNI, se mantiene como biomarcadores con capacidad pronóstica para SG y SLE. Así mismo, moSII aparece como un nuevo biomarcador, con capacidad pronóstica independiente tanto para SG como para SLE. Además, cuando analizamos estos

resultados por estadios tumorales, vemos que PNI se mantiene en todos los estadios, mientras que NLR y moSII se mantiene solo en estadios I y III, siendo aquí donde el estado funcional del paciente, medido con el índice de Charlson, parece tener más relevancia.

Por otro lado, hemos observado que la asociación de varios de estos biomarcadores, podría ayudar a mejorar su capacidad pronóstica preoperatoria, aunque al tratarse de un análisis exploratorio, estos datos deberían de confirmarse por otros grupos en muestras de pacientes diferentes (validación externa). Existen algunas publicaciones previas que van también en esta línea, sobre todo en la asociación de los índices PNI y SII, ya que parecen ser los que más información aportan.

Como hemos visto en nuestra primera publicación, el valor preoperatorio de NLR, se asocia a un mayor número de complicaciones infecciosas. Aunque su capacidad pronóstica en cuanto a complicaciones graves y complicaciones infecciosas no ha sido objeto de nuestro segundo estudio, otros grupos sí que lo han hecho y han podido observar que valores elevados de NLR⁷⁵, PCR⁷⁶... se asocian a mayor número de complicaciones graves.

Finalmente, creemos oportuno recalcar que el uso de estos biomarcadores preoperatorios, no solo nos aporta información pronóstica relevante, sino que nos plantea algunas reflexiones a considerar:

- Por un lado, nos permiten identificar a una serie de pacientes que aun presentando un mismo estadio tumoral van a presentar una evolución más desfavorable, lo cual, debería hacernos considerar posibles tratamientos complementarios (antinflamatorios, inmunoterápicos...) que puedan mejorar el estado inmuno-inflamatorio sistémico y en consecuencia el pronóstico de estos pacientes, así como cambios en su seguimiento.

- Por otra parte, la incorporación de esta información propia del huésped a la ya proporcionada tras el análisis de las piezas quirúrgicas (TNM) podría ajustar el pronóstico de la enfermedad de forma más precisa.

De este modo, consideramos que los resultados del presente proyecto de tesis aportan una evidencia suficiente como para incorporar a nuestra práctica clínica diaria el uso de estos biomarcadores preoperatorios, con el fin de poder optimizar o bien añadir tratamientos complementarios, a los pacientes con mayor riesgo de recurrencia y mortalidad.

Limitaciones del proyecto

- Nuestro primer trabajo se trata de un estudio retrospectivo, por lo que caben sesgos en la recogida de datos, así como presenta un número de pacientes más limitado.
- En el segundo proyecto, aunque la recogida de valores analíticos se ha realizado de forma retrospectiva, cabe destacar la fortaleza de los datos del Registro Español EURECCA de Cáncer Esofagogástrico, que son recogidos de forma prospectiva y han sido auditados y publicados previamente, así como el elevado número de pacientes y el carácter multicéntrico del mismo.
- A pesar de haber limitado la recogida de datos analíticos preoperatorios a las últimas 2 semanas antes de la cirugía, no se han recogido todas en el mismo momento, lo que también puedecurrir en sesgo.
- Aunque en la primera publicación se ha utilizado el p50 para seleccionar el punto de corte del biomarcador, en la segunda publicación se ha utilizado una

metodología más compleja (bootstrapping, índice de Youden y log-rank) para seleccionar los puntos de corte que nos permitan identificar a los pacientes con peor pronóstico.

- A pesar de haber incluido un elevado número de biomarcadores en el análisis del segundo artículo, no se han podido incluir todos los publicados en la literatura, ya que algunos utilizan parámetros analíticos que no se solicitan de forma rutinaria en las analíticas preoperatorias y, por tanto, no se podían obtener.
- Así mismo, en el análisis por estadios tumorales, podemos ver que el grupo de pacientes con peor pronóstico tiene una *n* más baja, lo que se debe a que hemos seleccionado a aquellos pacientes con peor pronóstico y en los que vamos a poder obtener resultados clínicamente más relevantes, pero dada la metodología estadística utilizada, hace que los resultados sean consistentes.

7. Líneas de futuro

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en este proyecto de investigación, nos planteamos los siguientes aspectos a desarrollar:

- Evaluar la capacidad predictiva de respuesta patológica a tratamientos neoadyuvantes, mediante la diferencia entre los valores pre-neoadyuvancia y preoperatorios, con el objetivo de poder identificar aquellos pacientes que puedan presentar una respuesta menos favorable y se pudieran beneficiar de otros tratamientos complementarios preoperatorios.
- Implementar el uso de forma rutinaria de los marcadores inmuno-inflamatorios preoperatorios en la estadificación pronóstica del TNM, con el objetivo de poder establecer un pronóstico más preciso.

Un grupo especial de pacientes para estudio son aquellos que teniendo un estadio precoz (TNM), presentan un estado inmuno-inflamatorio adverso en sangre periférica. Quizá estos pacientes, que de forma estandarizada no van a recibir un tratamiento adyuvante a la cirugía, podrían beneficiarse de tratamiento con QT o inmunoterapia.

- Evaluar la variación del valor de los marcadores inmuno-inflamatorios durante el seguimiento oncológico postoperatorio y su capacidad de detectar recidiva.
- Del mismo modo que optimizamos a los pacientes para la cirugía mediante programas de ahorro transfusional y prehabilitación, debería valorarse la posibilidad de modular el estado inmuno-inflamatorio preoperatorio en aquellos pacientes con valores adversos antes del inicio de cualquier tratamiento, ya sea quirúrgico o quimioterápico.

- Valorar el uso de técnicas como la citometría de flujos, para el estudio de los subtipos de linfocitos en sangre periférica preoperatoria, lo cual, también nos ayudaría en poder valorar mejor el pronóstico de nuestros pacientes y plantear terapias dirigidas mediante *CAR-T cells*.

8. Conclusiones

Las conclusiones de la presente tesis doctoral realizada en pacientes con adenocarcinoma gástrico resecable, son las siguientes:

- El estado inmuno-inflamatorio preoperatorio actúa como marcador pronóstico de supervivencia global, independientemente de la presencia y la gravedad de las complicaciones postoperatorias.
- La presencia del biomarcador preoperatorio $NLR > 2,41$ se asocia a un predominio de complicaciones infecciosas postoperatorias.
- De los biomarcadores preoperatorios analizados, aquellos que tiene mayor relevancia pronóstica en cuanto a SG y SLE son: NLR, moSII y PNI y la asociación de varios de ellos se asocia a una mejor precisión pronóstica.
- Los valores altos de los biomarcadores preoperatorios NLR y moSII y valores bajos de PNI, se asocian a una reducción de la supervivencia global y libre de enfermedad. Estos resultados se mantienen en los pacientes con estadios I, II y III para los valores de PNI y para los estadios I y III para los valores de NLR y moSII.

9. Bibliografía

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229–63.
2. Las cifras del cáncer en España - Sociedad Española de Oncología Médica, REDECAN 2023. 9. Depósito legal: M-3407-2023. Available from: https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf
3. Rivera F, Longo F, Martín Richard M, Richart P, Alsina M, Carmona A, et al. SEOM-GEMCAD-TTD clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (2023). *Clin Transl Oncol.* 2024;26:2826-2840.
4. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(10):1005–20.
5. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Cooke D, Corvera C, et al. Gastric Cancer, Version 2.2022. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw.* 2022;20(2):167–92.
6. Wittekind C, Sabin L GM. TNM : classification of malignant tumours. TNM Classification of Malignant Tumours, 7th edn. 2009. 1–310.
7. Wang SC, Chou JF, Strong VE, Brennan MF, Capanu M, Coit DG. Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio independently predicts disease-specific survival in resectable gastroesophageal junction and gastric adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2016;263(2):292–7.
8. Okuno K, Tokunaga M, Yamashita Y, Umebayashi Y, Saito T, Fukuyo R, et al. Preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio is the most predictive inflammatory response marker of survival in gastric cancer. *Langenbeck's Arch Surg [Internet].* 2021;406(7):2287–94.
9. An S, Eo W, Lee S, Lee YJ. Monocyte-to-lymphocyte ratio as a determinant of survival in patients with gastric cancer undergoing gastrectomy: A cohort study. *Med (United States).* 2023;102(22):E33930.
10. Lou N, Zhang L, Chen XD, Pang WY, Arvine C, Huang YP, et al. A novel scoring system associating with preoperative platelet/lymphocyte and clinicopathologic features to predict lymph node metastasis in early gastric cancer. *J Surg Res.* 2017;209:153–61.
11. Migita K, Takayama T, Saeki K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Enomoto K, et al. The prognostic nutritional index predicts long-term outcomes of gastric cancer patients independent of tumor stage. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(8):2647–54.
12. He K, Si L, Pan X, Sun L, Wang Y, Lu J, et al. Preoperative Systemic Immune–Inflammation Index (SII) as a Superior Predictor of Long-Term Survival Outcome in Patients With Stage I–II Gastric Cancer After Radical Surgery. *Front Oncol.* 2022;12:1–15.
13. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2005;91(3):181–4.
14. Jagadesham VP, Lagarde SM, Immanuel A, Griffin SM. Systemic inflammatory markers and outcome in patients with locally advanced adenocarcinoma of the oesophagus and gastro-oesophageal junction. *Br J Surg.* 2017;104(4):401–7.
15. Tsilimigras DI, Moris D, Mehta R, Paredes AZ, Sahara K, Guglielmi A, et al. The

- systemic immune-inflammation index predicts prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma: an international multi-institutional analysis. *Hpb* [Internet]. 2020;22(12):1667–74.
16. Tokunaga E, Miyoshi Y, Dozono K, Kawaguchi T, Toi M. Association of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Absolute Lymphocyte Count With Clinical Outcomes in Advanced Breast Cancer in the MONARCH 2 Trial. *Oncologist*. 2024;29(3):E319–29.
 17. Kim HS, Ku JH. Systemic Inflammatory Response Based on Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Marker in Bladder Cancer. *Dis Markers*. 2016;2016:1–12.
 18. Battista RA, Pini GM, Finco A, Corso F, Galli A, Arrigoni G, et al. From Tumor Macroenvironment to Tumor Microenvironment: The Prognostic Role of the Immune System in Oral and Lung Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2024;16(15).
 19. Tsujiura M, Yamamoto A, Hiroki Imaoka H, Shimura T, Kitajima T, Morimoto Y et al. Clinical utility of lymphocyte to C-reactive protein ratio in predicting survival and postoperative complication for esophago-gastric junction cancer. *Cancer Sci*. 2022;44:101842.
 20. Park YG, Kim HD, Hyung J, Park YS, Ryu MH. Factors associated with the efficacy of first-line nivolumab plus chemotherapy in advanced gastric cancer patients with deficient mismatch repair. *Gastric Cancer* [Internet]. 2024;27(4):840–9.
 21. Ruan DY, Chen YX, Wei XL, Wang YN, Wang ZX, Wu HX, et al. Elevated peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with an immunosuppressive tumour microenvironment and decreased benefit of PD-1 antibody in advanced gastric cancer. *Gastroenterol Rep*. 2021;9(6):560–70.
 22. Pernot S, Terme M, Radosevic-Robin N, Castan F, Badoual C, Marcheteau E, et al. Infiltrating and peripheral immune cell analysis in advanced gastric cancer according to the Lauren classification and its prognostic significance. *Gastric Cancer* [Internet]. 2020;23(1):73–81.
 23. Kim TS, Da Silva E, Coit DG, Tang LH. Intratumoral Immune Response to Gastric Cancer Varies by Molecular and Histologic Subtype. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(6):851–60.
 24. Angell HK, Bruni D, Carl Barrett J, Herbst R, Galon J. The immunoScore: Colon cancer and beyond. *Clin Cancer Res*. 2020;26(2):332–9.
 25. Ostrand-Rosenberg S. Immune surveillance: a balance between protumor and antitumor immunity. *Curr Opin Genet Dev*. 2008;18(1):11–8.
 26. Gutkin DW, Shurin MR. Clinical evaluation of systemic and local immune responses in cancer: time for integration. *Cancer Immunol Immunother*. 2014;63(1):45–57.
 27. Gonzalez H, Hagerling C, Werb Z. Roles of the immune system in cancer: From tumor initiation to metastatic progression. *Genes Dev*. 2018;32(19–20):1267–84.
 28. Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoediting and its three component phases—elimination, equilibrium and escape. *Current opinion in immunology*. 2014;27:16–25.
 29. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: Integrating immunity's

- roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;331(6024):1565–70.
30. Broussard EK, Disis ML. TNM staging in colorectal cancer: T is for T Cell and M is for memory. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):601–3.
 31. Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: Impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2012;12(4):298–306.
 32. Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science*. 2015;348(6230):69–74.
 33. Wang X, Qiu L, Li Z, Wang XY, Yi H. Understanding the multifaceted role of neutrophils in cancer and autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2018;9:1–10.
 34. Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature*. 2005;438(7070):967–74.
 35. Wu Y, Zhou BP. TNF- α /NF κ -B/Snail pathway in cancer cell migration and invasion. *Br J Cancer*. 2010;102(4):639–44.
 36. Grivennikov SI, Karin M. Inflammatory cytokines in cancer: Tumour necrosis factor and interleukin 6 take the stage. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(Suppl. 1):104–8.
 37. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* [Internet]. 2011;144(5):646–74.
 38. Kumar V, Patel S, Tcyganov E, Gabrilovich DI. The nature of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment. *Trends Immunol*. 2016;37(3):208–20.
 39. Tazzyman S, Lewis CE, Murdoch C. Neutrophils: Key mediators of tumour angiogenesis. *Int J Exp Pathol*. 2009;90(3):222–31.
 40. Piccard H, Muschel RJ, Opdenakker G. On the dual roles and polarized phenotypes of neutrophils in tumor development and progression. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2012;82(3):296–309.
 41. Facciabene A, Motz CG. T-regulatory cells: key players in tumor immune escape and angiogenesis. *Cancer res*. 2012;72(1):2162–71.
 42. Lian L, Xia YY, Zhou C, Shen XM, Li XL, Han SG, et al. Application of platelet/lymphocyte and neutrophil/lymphocyte ratios in early diagnosis and prognostic prediction in patients with resectable gastric cancer. *Cancer Biomarkers*. 2015;15(6):899–907.
 43. Liao K, Zhang X, Liu J, Teng F, He Y, Cheng J, et al. The role of platelets in the regulation of tumor growth and metastasis: the mechanisms and targeted therapy. *MedComm*. 2023;4(5):1–25.
 44. Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, Clarke SJ. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):e493–503.
 45. Kolb R, Liu GH, Janowski AM, Sutterwala FS, Zhang W. Inflammasomes in cancer: A double-edged sword. *Protein Cell*. 2014;5(1):12–20.
 46. Ding P, Guo H, Sun C, Yang P, Kim NH, Tian Y, et al. Combined systemic immune-inflammatory index (SII) and prognostic nutritional index (PNI) predicts chemotherapy response and prognosis in locally advanced gastric cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy with PD-1 antibody sintilimab and

- XELOX: a. BMC Gastroenterol [Internet]. 2022;22(1):1–9.
47. Wan M, Ding Y, Mao C, Ma X, Li N, Xiao C, et al. Association of inflammatory markers with survival in patients with advanced gastric cancer treated with immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy as first line treatment. *Front Oncol*. 2022;12(October):1–12.
 48. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(7):474–88.
 49. Guthrie GJK, Charles KA, Roxburgh CSD, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(1):218–30.
 50. Gutkin DW, Shurin MR. Clinical evaluation of systemic and local immune responses in cancer: Time for integration. *Cancer Immunol Immunother*. 2014;63(1):45–57.
 51. Williams KA, Labidi-Galy SI, Terry KL, Vitonis AF, Welch WR, Goodman A, et al. Prognostic significance and predictors of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2014;132(3):542–50.
 52. Yang J-J, Hu Z-G, Shi W-X, Deng T, He S-Q, Yuan S-G. Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2015;21(9):2807–15.
 53. Hsu J-T, Liao C-K, Le P-H, Chen T-H, Lin C-J, Chen J-S, et al. Prognostic Value of the Preoperative Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Resectable Gastric Cancer. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2015;94(39):e1589.
 54. Chan JCY, Chan DL, Diakos CI, Engel A, Pavlakis N, Gill A, et al. The Lymphocyte-to-Monocyte Ratio is a Superior Predictor of Overall Survival in Comparison to Established Biomarkers of Resectable Colorectal Cancer. *Ann Surg* [Internet]. 2017;265(3):539–546.
 55. Feng F, Zheng G, Wang Q, Liu S, Liu Z, Xu G, et al. Low lymphocyte count and high monocyte count predicts poor prognosis of gastric cancer. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):1–7.
 56. Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, Tamura K, Takamatsu Y. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(10):971–8.
 57. Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC. The perioperative immune/inflammatory insult in cancer surgery: Time for intervention? *Oncoimmunology*. 2013;2(12):11–3.
 58. Mellor KL, Powell AGMT, Lewis WG. Systematic Review and Meta-Analysis of the Prognostic Significance of Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) After R0 Gastrectomy for Cancer. *J Gastrointest Cancer*. 2018;49(3):237–44.
 59. Li Q-Q, Lu Z-H, Yang L, Lu M, Zhang X-T, Li J, et al. Neutrophil count and the inflammation-based glasgow prognostic score predict survival in patients with advanced gastric cancer receiving first-line chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(2):945–50.
 60. Li J, Xu R, Hu DM, Zhang Y, Gong TP, Wu XL. Prognostic Nutritional Index Predicts Outcomes of Patients after Gastrectomy for Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Nonrandomized Studies. *Nutr Cancer* [Internet]. 2019;71(4):557–68.

61. Kuroda K, Toyokawa T, Miki Y, Yoshii M, Tamura T, Tanaka H, et al. Prognostic impact of postoperative systemic inflammatory response in patients with stage II/III gastric cancer. *Sci Rep* [Internet]. 2022;12(1):1–10.
62. Mlecnik B, Bifulco C, Bindea G, Marliot F, Lugli A, Lee JJ, et al. Multicenter international society for immunotherapy of cancer study of the consensus immunoscore for the prediction of survival and response to chemotherapy in stage III colon cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(31):3638–51.
63. Jiang Y, Zhang Q, Hu Y, Li T, Yu J, Zhao L, et al. ImmunoScore Signature: A Prognostic and Predictive Tool in Gastric Cancer. *Ann Surg*. 2018;267(3):504–13.
64. Yun S, Koh J, Nam SK, Kwak Y, Ahn SH, Do Park J, et al. Immunoscore is a strong predictor of survival in the prognosis of stage II/III gastric cancer patients following 5-FU-based adjuvant chemotherapy. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 2021;70(2):431–41.
65. Lee KH, Kim SJ, Woo JS, Lee SY, Jhun J, Moon J, et al. Prognostic significances of PD-L1- and CTLA-4-positive T cells and positive correlations of immunosuppressive marker expression between cancer tissue and peripheral blood in patients with gastric cancer. *Front Immunol*. 2023;14:1–10.
66. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* [Internet]. 1965;64:31–49.
67. Wei Q, Gao Y, Qi C, Yuan X, Li J, Xu Q, et al. Clinicopathological Characteristics and Prognosis of Signet Ring Gastric Cancer: A Population-Based Study. *Front Oncol*. 2021;11(August):1–9.
68. Hu B, Hajj N El, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3(3):251–61.
69. Li R, Zhang H, Cao Y, Liu X, Chen Y, Qi Y, et al. Lauren classification identifies distinct prognostic value and functional status of intratumoral CD8+ T cells in gastric cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2020;69(7):1327–36.
70. Yuan J, Zhang J, Zhu Y, Li N, Tian T, Li Y, et al. Programmed death-ligand-1 expression in advanced gastric cancer detected with RNA in situ hybridization and its clinical significance. *Oncotarget*. 2016;7(26):39671–9.
71. Kim TS, da Silva E, Coit DG, Tang LH. Intratumoral Immune Response to Gastric Cancer Varies by Molecular and Histologic Subtypes. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(6):851–60.
72. Yin X, Fang T, Wang Y, Wang Y, zhang D, Li C, et al. Prognostic significance of serum inflammation indexes in different Lauren classification of gastric cancer. *Cancer Med*. 2021;10(3):1103–19.
73. Kotecha K, Singla A, Townend P, Merrett N. Association between neutrophil-lymphocyte ratio and lymph node metastasis in gastric cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(25):e29300.
74. Baiocchi GL, Giacopuzzi S, Marrelli D, Reim D, Piessen G, Matos da Costa P, et al. International consensus on a complications list after gastrectomy for cancer. *Gastric Cancer* [Internet]. 2019;22(1):172–89.
75. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications.

- Ann Surg [Internet]. 2004;240(2):205–13.
76. Mohri Y, Tanaka K, Toiyama Y, Ohi M, Yasuda H, Inoue Y, et al. Impact of Preoperative Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Postoperative Infectious Complications on Survival After Curative Gastrectomy for Gastric Cancer: A Single Institutional Cohort Study. Medicine (Baltimore). 2016;95(11):e3125.
 77. Visser MR, Voeten DM, Gisbertz SS, Ruurda JP, van Berge Henegouwen MI, van Hillegersberg R. Outcomes after gastrectomy according to the Gastrectomy Complications Consensus Group (GCCG) in the Dutch Upper GI Cancer Audit (DUCA). Gastric Cancer [Internet]. 2024;27:1124-1135.
 78. Baiocchi GL, Giacopuzzi S, Reim D, Piessen G, Da Costa PM, Reynolds J V., et al. Incidence and grading of complications after gastrectomy for cancer using the GASTRODATA registry a european retrospective observational study. Ann Surg. 2020;272(5):807–13.
 79. Lerut T, Moons J, Coosemans W, Van Raemdonck D, De Leyn P, Decaluwé H, et al. Postoperative complications after transthoracic esophagectomy for cancer of the esophagus and gastroesophageal junction are correlated with early cancer recurrence: Role of systematic grading of complications using the modified clavien classification. Ann Surg. 2009;250(5):798–806.
 80. Li Z, Bai B, Ji G, Li J, Zhao Q. Relationship between Clavien–Dindo classification and long-term survival outcomes after curative resection for gastric cancer: A propensity score-matched analysis. Int J Surg [Internet]. 2018;60:67–73.
 81. Li Z, Bai B, Zhao Y, Yu D, Lian B, Liu Y, et al. Severity of complications and long-term survival after laparoscopic total gastrectomy with D2 lymph node dissection for advanced gastric cancer: A propensity score-matched, case-control study. Int J Surg [Internet]. 2018;54:62–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.04.034>
 82. Jin LX, Sanford DE, Squires MH, Moses LE, Yan Y, Poulsides GA, et al. Interaction of Postoperative Morbidity and Receipt of Adjuvant Therapy on Long-Term Survival After Resection for Gastric Adenocarcinoma: Results From the U.S. Gastric Cancer Collaborative. Ann Surg Oncol. 2016;23(8):2398–408.
 83. Song JH, Lee S, Choi S, Cho M, Kwon IG, Kim YM, et al. Adverse Prognostic Impact of Postoperative Complications After Gastrectomy for Patients With Stage II/III Gastric Cancer: Analysis of Prospectively Collected Real-World Data. Front Oncol. 2021;11(April):1–11.
 84. Richards CH, Platt JJ, Anderson JH, McKee RF, Horgan PG, McMillan DC. The impact of perioperative risk, tumor pathology and surgical complications on disease recurrence following potentially curative resection of colorectal cancer. Ann Surg. 2011;254(1):83–9.
 85. Mohri Y, Miki C, Kobayashi M, Okita Y, Inoue M, Uchida K, et al. Correlation between preoperative systemic inflammation and postoperative infection in patients with gastrointestinal cancer: A multicenter study. Surg Today. 2014;44(5):859–67.
 86. Matsui R, Inaki N, Tsuji T, Fukunaga T. Preoperative Chronic Inflammation Is a Risk Factor for Postoperative Complications Independent of Body Composition in Gastric Cancer Patients Undergoing Radical Gastrectomy. Cancers (Basel). 2024;16(4):833.

87. Moyes LH, Leitch EF, McKee RF, Anderson JH, Horgan PG, and McMillan DC . Preoperative systemic inflammation predicts postoperative infectious complications in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. Br J Cancer [Internet]. 2009;100:1236–9.

10. Anexos

10.1 Anexo 1: Tabla suplementaria 1: Puntos de porte para mortalidad según Índice de Youden, tamaño muestral de cada grupo, HR e IC 95% del modelo de Cox para el biomarcador dicotomizado.

Biomarcador	Punto corte	N grupo bajo	N grupo alto	HR	IC95%	p-valor
NLR	1,99	460	691	1,18	[0,97; 1,44]	0,091
LMR	1,94	200	951	0,74	[0,6; 0,92]	0,007
PLR	141,22	620	531	1,21	[1,01; 1,46]	0,037
MLR	0,27	338	813	1,28	[1,03; 1,58]	0,024
dNLR	13,33	766	385	1,06	[0,87; 1,28]	0,553
SII	630,00	704	443	1,16	[0,96; 1,39]	0,127
moSII	116,45	377	770	1,25	[1,02; 1,54]	0,031
HII	41,87	728	423	1,02	[0,84; 1,23]	0,853
PNI	40,61	440	390	0,73	[0,58; 0,92]	0,008
ALI	38,98	326	487	0,79	[0,63; 0,98]	0,030
PAR	5,00	245	585	1,15	[0,9; 1,47]	0,253
NAR	0,11	519	311	1,23	[0,99; 1,53]	0,062
CAR	0,51	179	196	1,12	[0,82; 1,54]	0,469
CLR	1,87	242	183	1,12	[0,84; 1,51]	0,429

10.2 Anexo 2: Tabla suplementaria 2: Puntos de porte para mortalidad según Log-rank para todos los biomarcadores, tamaño muestral para los 2 grupos resultantes y HR e IC95% del modelo de Cox para el biomarcador dicotomizado.

Biomarcador	Punto corte	N grupo bajo	N grupo alto	HR	IC95%	p-valor
NLR	5,91	1079	72	1,70	[1,26; 2,3]	<0,001
LMR	1,76	154	997	0,65	[0,52; 0,82]	<0,001
PLR	134,39	575	576	1,26	[1,05; 1,52]	0,013
MLR	0,56	994	157	1,53	[1,22; 1,92]	<0,001
dNLR	20,53	1020	131	1,12	[0,86; 1,47]	0,392
SII	770,12	818	329	1,18	[0,97; 1,44]	0,092
moSII	2027,12	1124	23	2,06	[1,28; 3,31]	0,003
HII	94,19	1088	63	0,70	[0,43; 1,12]	0,132
PNI	40,31	429	401	0,72	[0,57; 0,91]	0,007
ALI	22,61	123	690	0,74	[0,57; 0,97]	0,026
PAR	9,10	718	112	1,15	[0,87; 1,52]	0,343
NAR	0,15	667	163	1,25	[0,98; 1,6]	0,074
CAR	25,01	365	10	1,76	[0,85; 3,64]	0,128
CLR	39,02	404	21	1,51	[0,88; 2,59]	0,131

10.3 Anexo 3: Tabla suplementaria 3: Puntos de porte para SLE según Índice de Youden, tamaño muestral de cada grupo, HR e IC95% del modelo de Cox para el biomarcador dicotomizado.

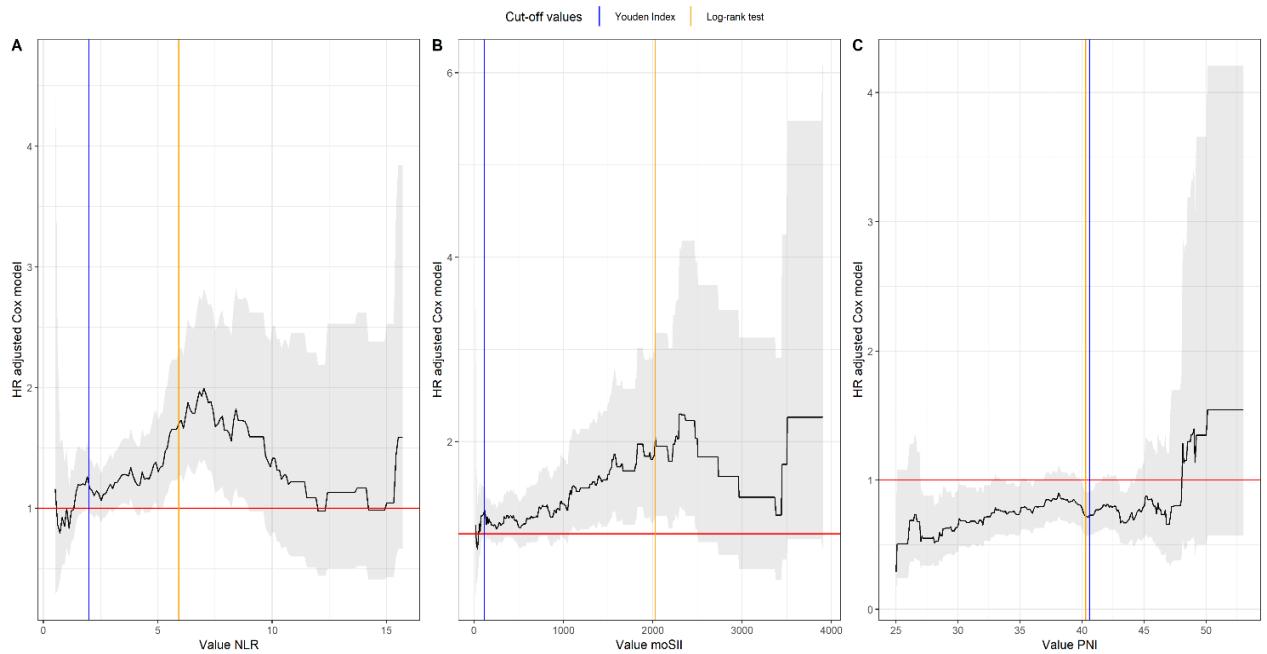
Biomarcador	Punto corte	N grupo bajo	N grupo alto	HR	IC95%	p-valor
NLR	2,03	484	667	1,17	[0,97; 1,41]	0,099
LMR	2,01	229	922	0,78	[0,63; 0,96]	0,018
PLR	140,71	618	533	1,28	[1,07; 1,53]	0,008
MLR	0,27	338	813	1,20	[0,98; 1,48]	0,078
dNLR	10,86	601	550	0,93	[0,77; 1,11]	0,425
SII	703,17	775	372	1,22	[1,01; 1,47]	0,039
moSII	110,74	344	803	1,24	[1,01; 1,52]	0,044
HII	26,93	374	777	1,14	[0,94; 1,39]	0,176
PNI	40,21	429	401	0,74	[0,59; 0,94]	0,011
ALI	38,60	320	493	0,80	[0,65; 1]	0,045
PAR	5,00	245	585	1,19	[0,93; 1,52]	0,161
NAR	0,11	495	335	1,16	[0,94; 1,43]	0,179
CAR	0,46	162	213	1,06	[0,78; 1,45]	0,706
CLR	0,81	155	270	1,06	[0,77; 1,44]	0,733

10.4 Anexo 4: Tabla suplementaria 4: Puntos de porte para SLE según Log-rank para todos los biomarcadores, tamaño muestral para los 2 grupos resultantes y HR e IC95% del modelo de Cox para el biomarcador dicotomizado.

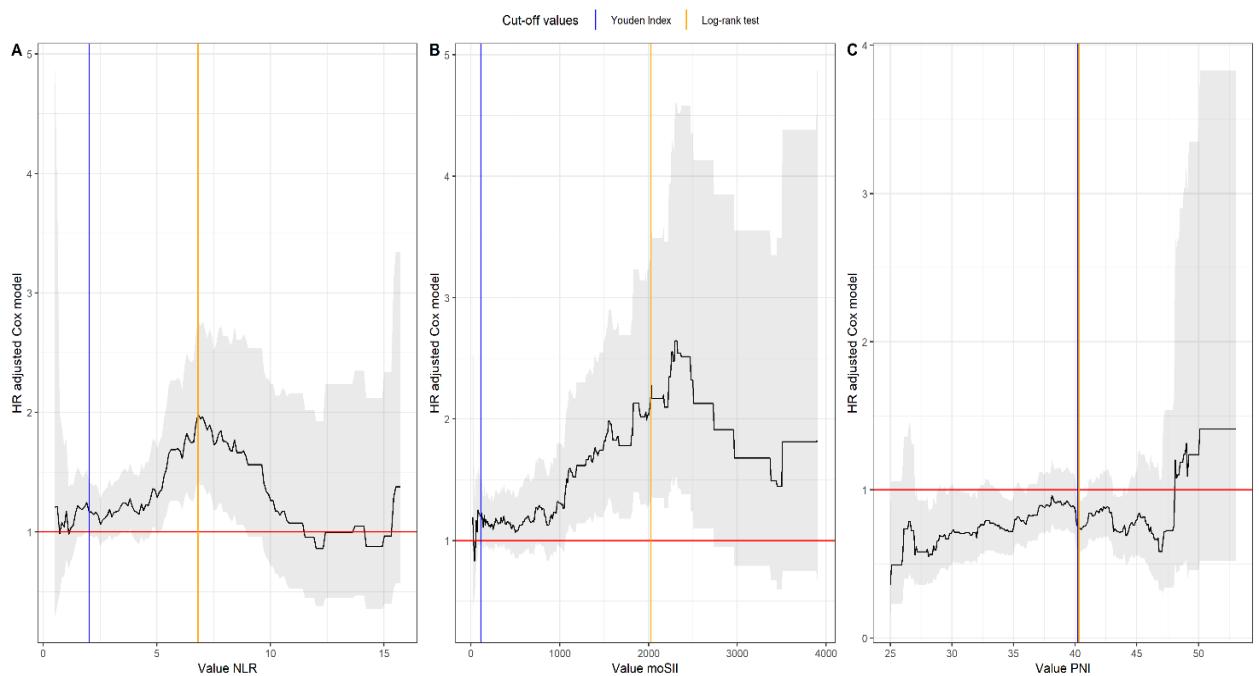
Biomarker	Cut-off	N group low	N group high	HR	CI 95%	p-value
NLR	6,81	1099	52	1,99	[1,43; 2,77]	<0,001
LMR	1,76	154	997	0,68	[0,54; 0,85]	<0,001
PLR	134,39	575	576	1,32	[1,1; 1,58]	0,003
MLR	0,56	994	157	1,47	[1,17; 1,85]	<0,001
dNLR	2,73	25	1126	2,21	[0,92; 5,35]	0,077
SII	770,12	818	329	1,24	[1,02; 1,5]	0,031
moSII	2027,12	1124	23	2,28	[1,43; 3,63]	<0,001
HII	94,19	1088	63	0,66	[0,41; 1,06]	0,087
PNI	40,31	429	401	0,74	[0,59; 0,94]	0,011
ALI	22,61	123	690	0,80	[0,62; 1,05]	0,102
PAR	9,10	718	112	1,17	[0,88; 1,55]	0,272
NAR	0,19	769	61	1,26	[0,89; 1,77]	0,186
CAR	25,01	365	10	1,81	[0,87; 3,76]	0,11
CLR	39,02	404	21	1,53	[0,9; 2,61]	0,118

10.5 Anexo 5: Figura suplementaria 1: Puntos de corte para NLR (figura A), moSII (figura B) y PNI (figura C), según índice de Youden (línea azul) y test log-rank (línea naranja).

a) Supervivencia global

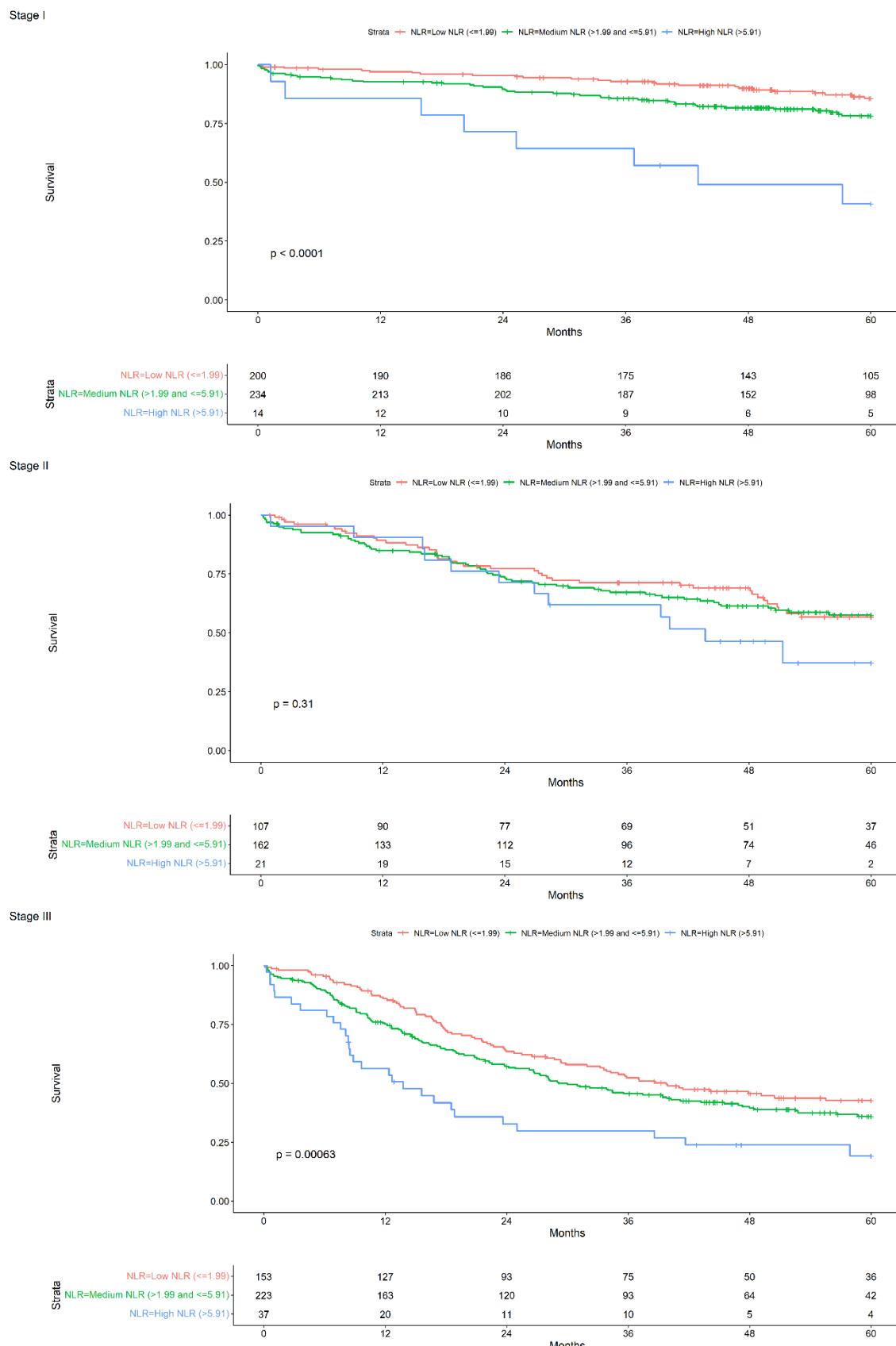


b) Supervivencia libre de enfermedad



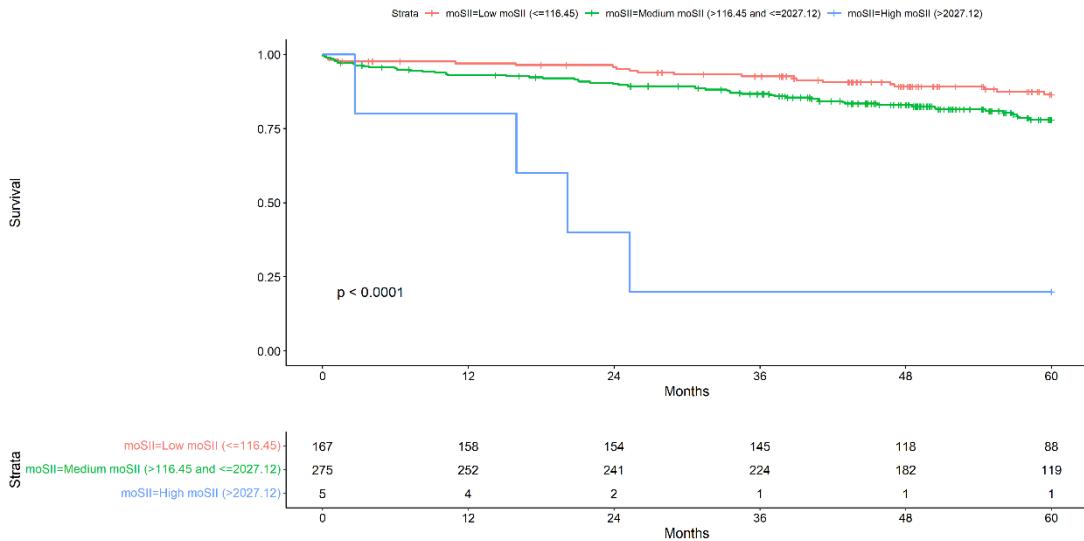
10.6 Anexo 6: Figura suplementaria 2: curvas Kaplan-Meier para NLR, moSII y PN1, según estadio tumoral basado en la clasificación TNM.

a) Supervivencia global para NLR

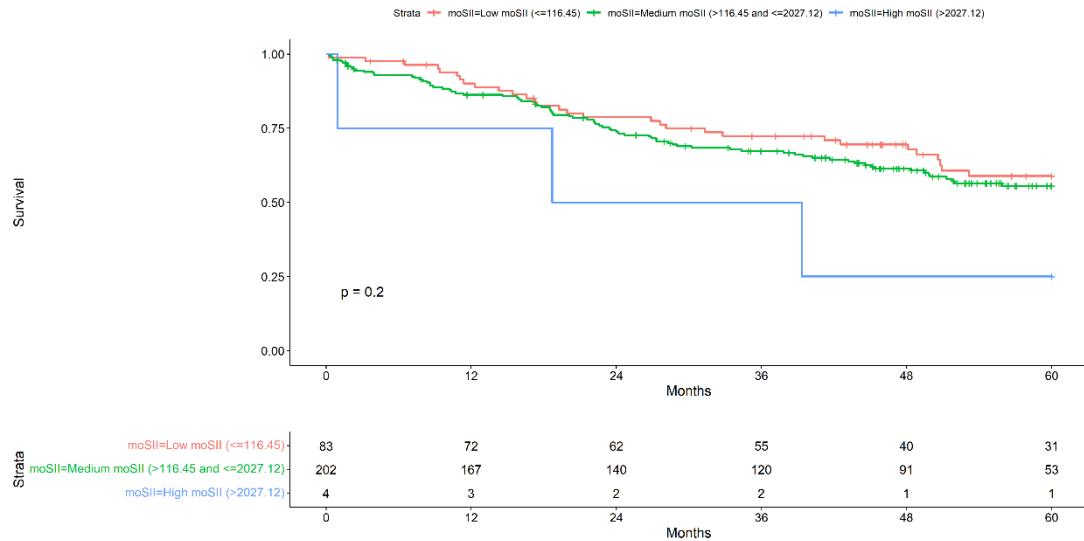


b) Supervivencia global para moSII

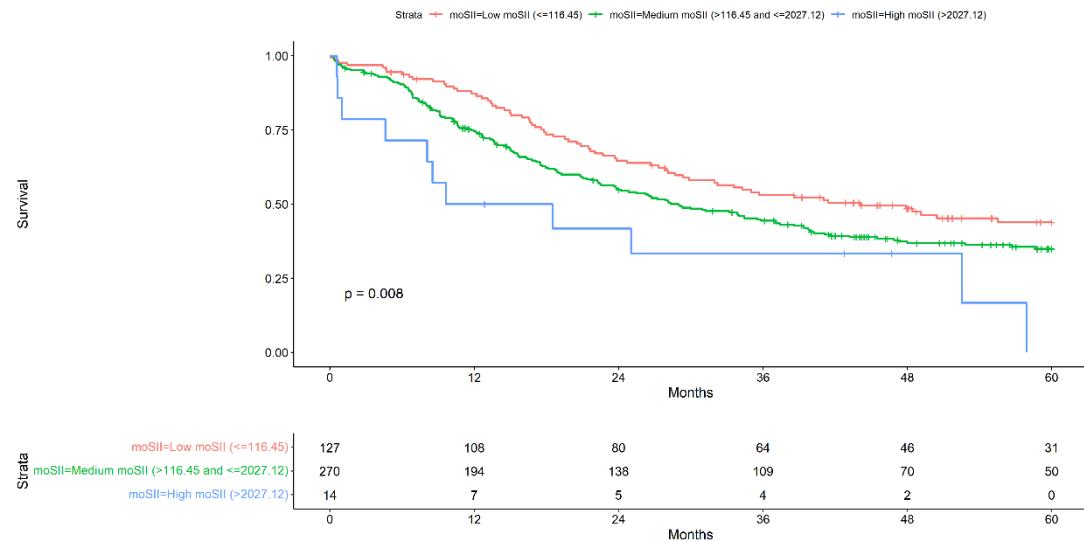
Stage I



Stage II

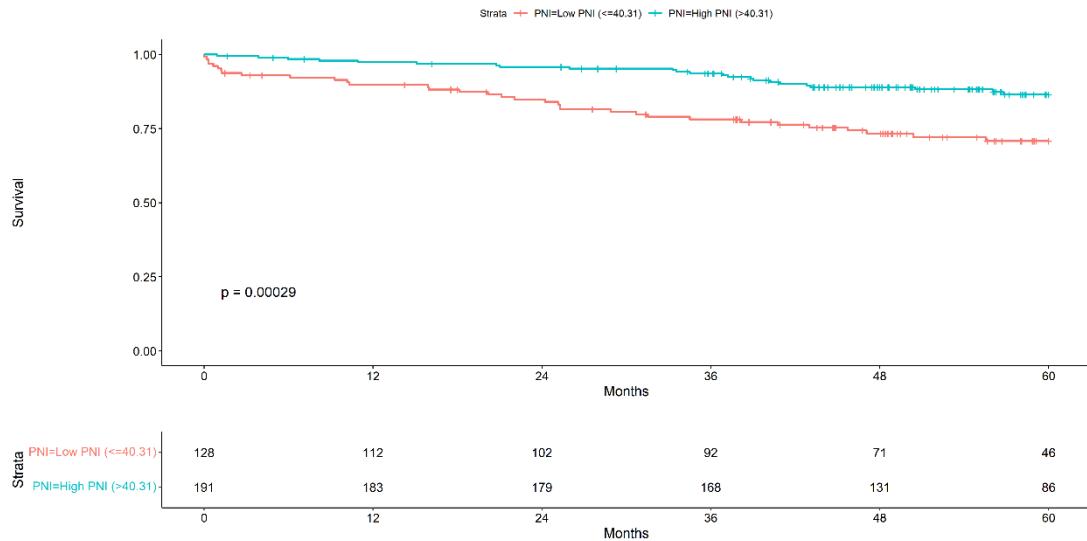


Stage III

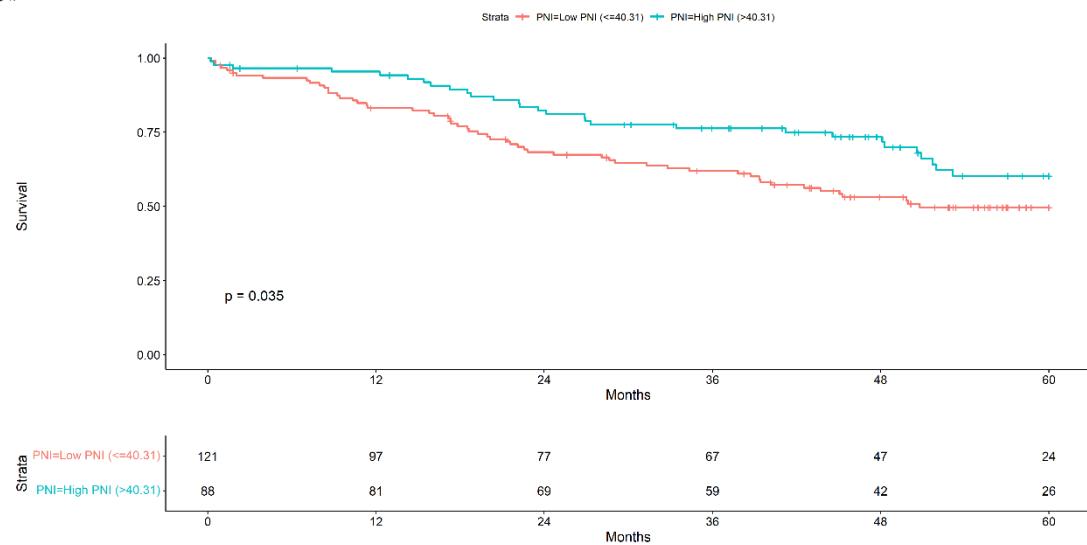


c) Supervivencia global para PNI

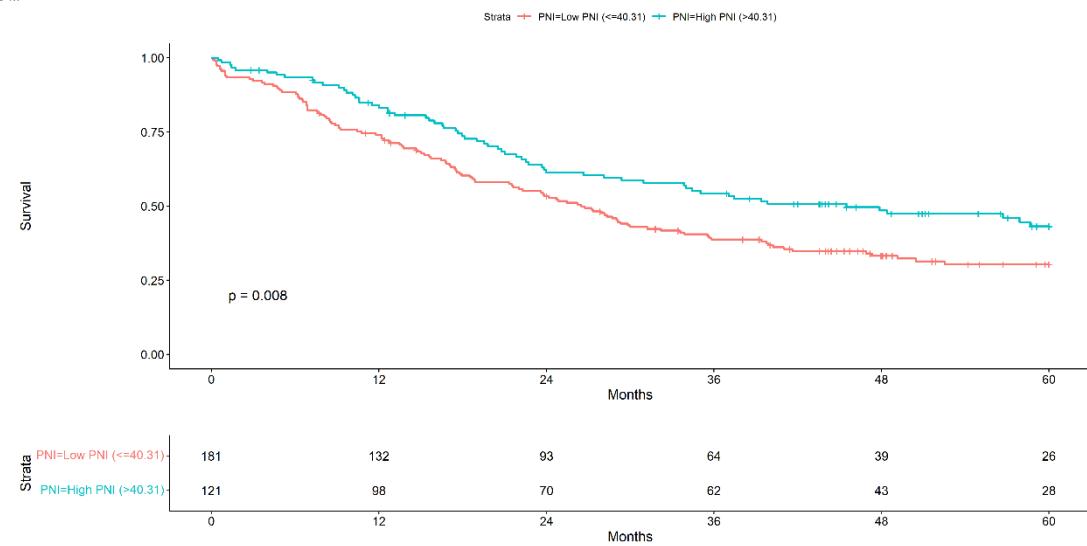
Stage I



Stage II

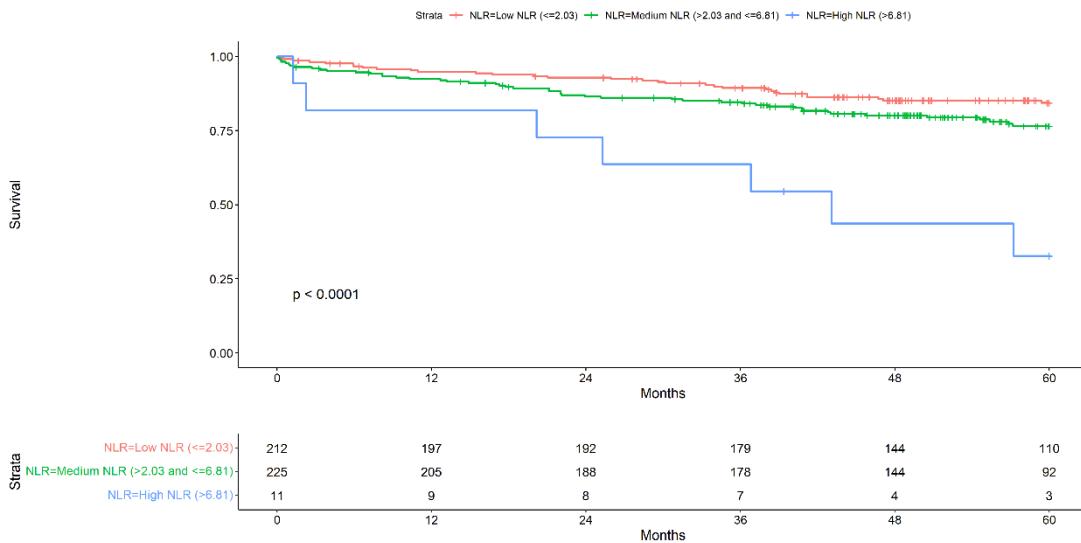


Stage III

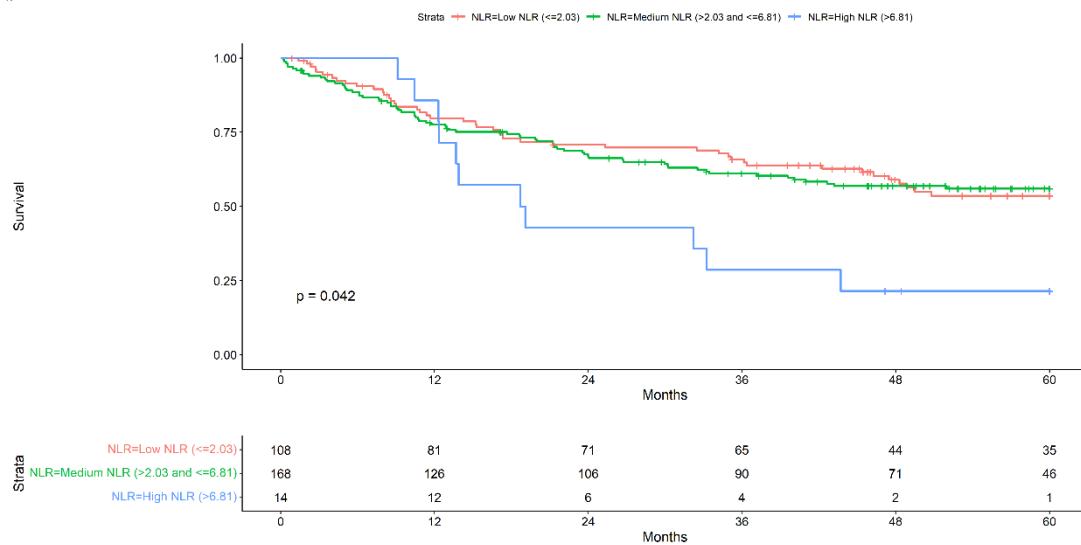


d) Supervivencia libre de enfermedad para NLR

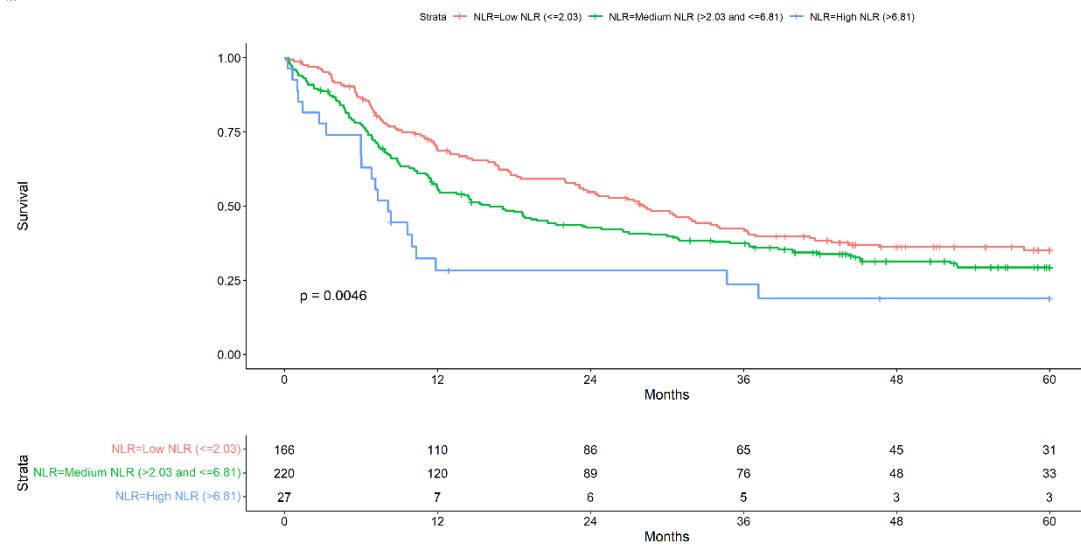
Stage I



Stage II

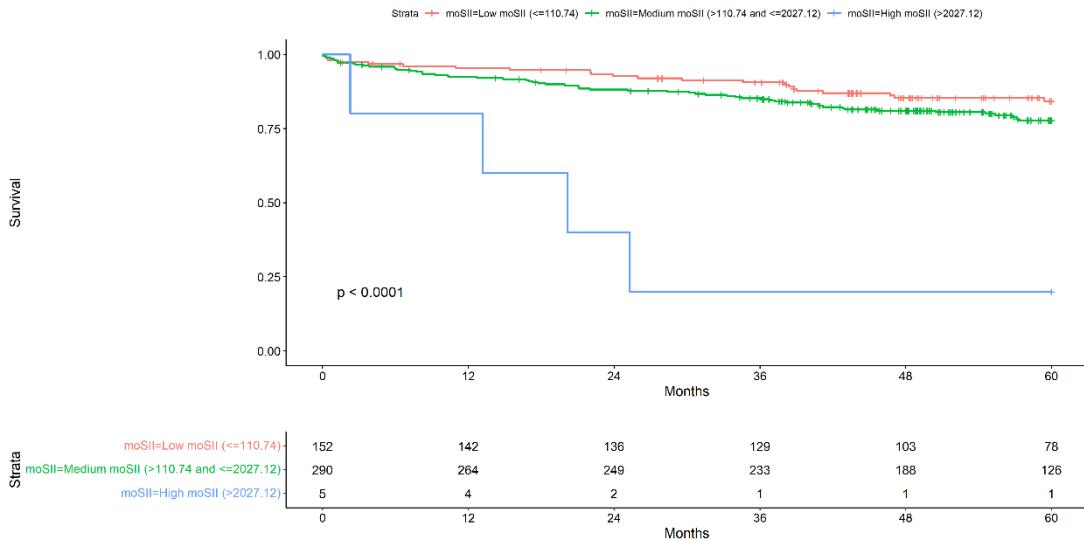


Stage III

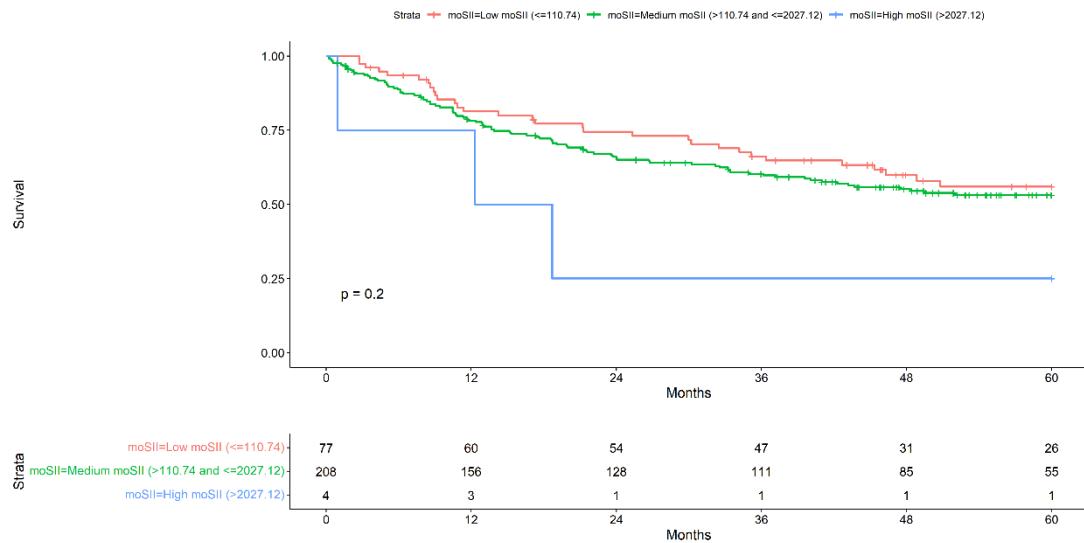


e) Supervivencia libre de enfermedad moSII

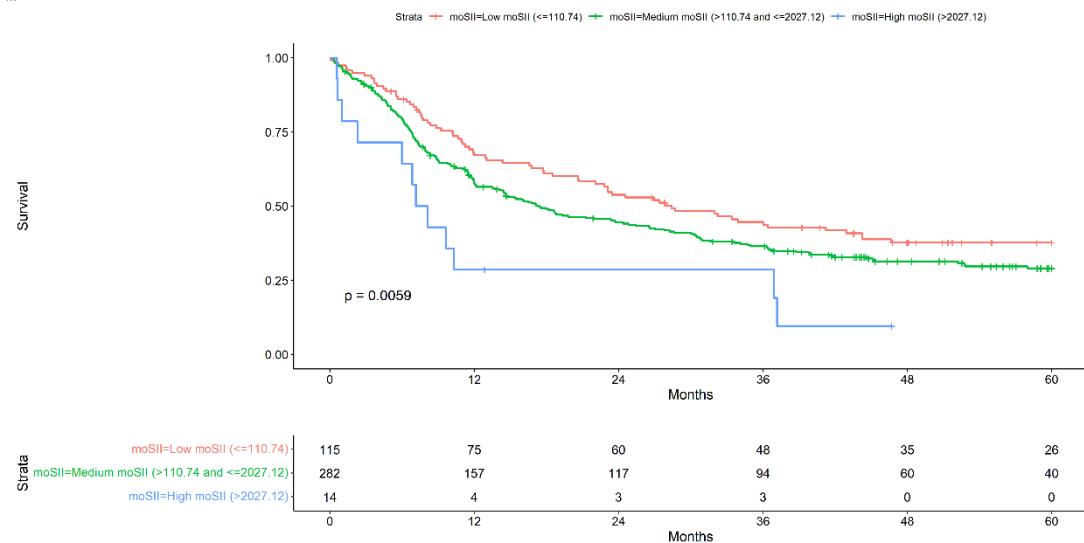
Stage I



Stage II

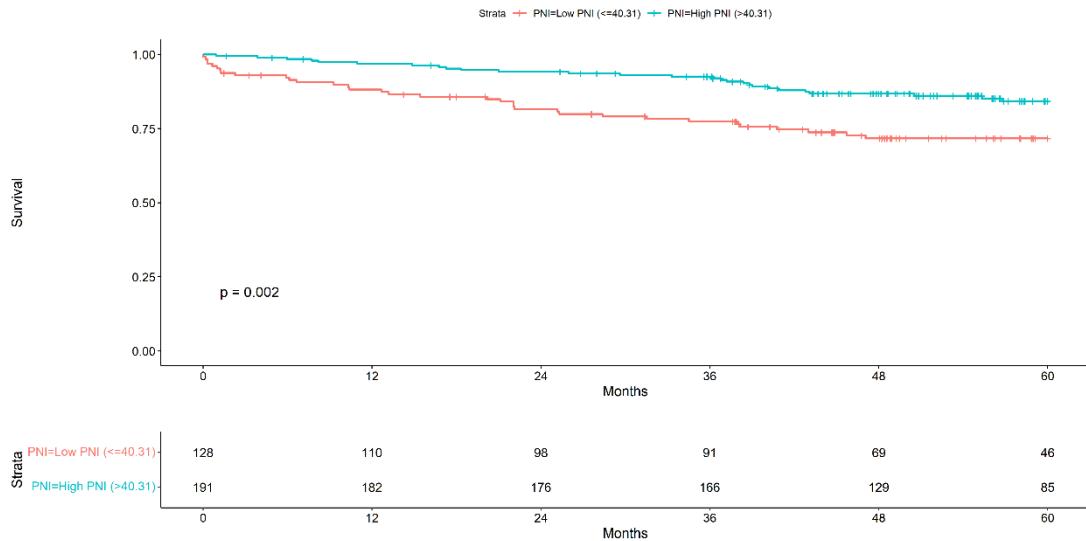


Stage III

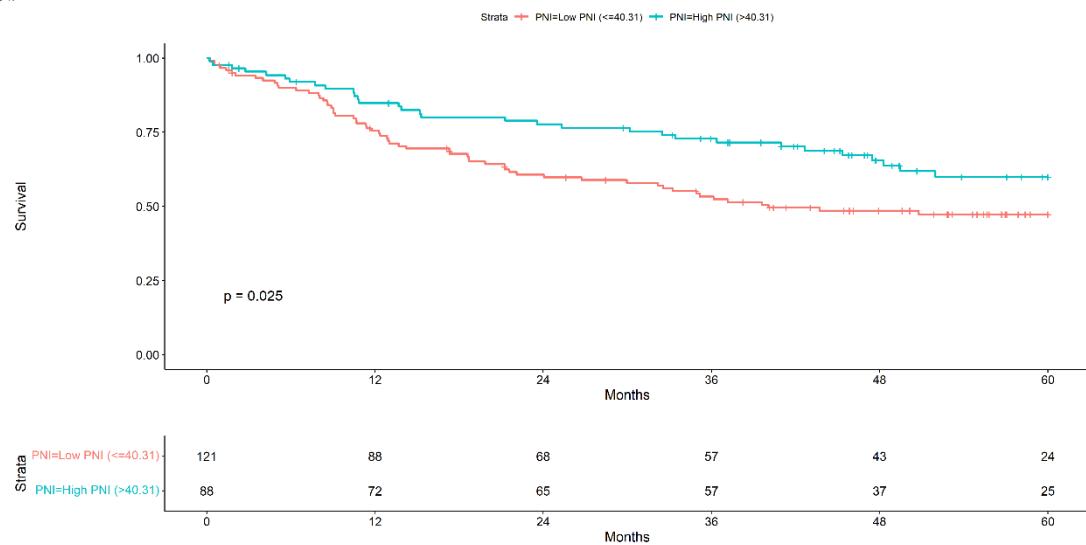


f) Supervivencia libre de enfermedad PNI

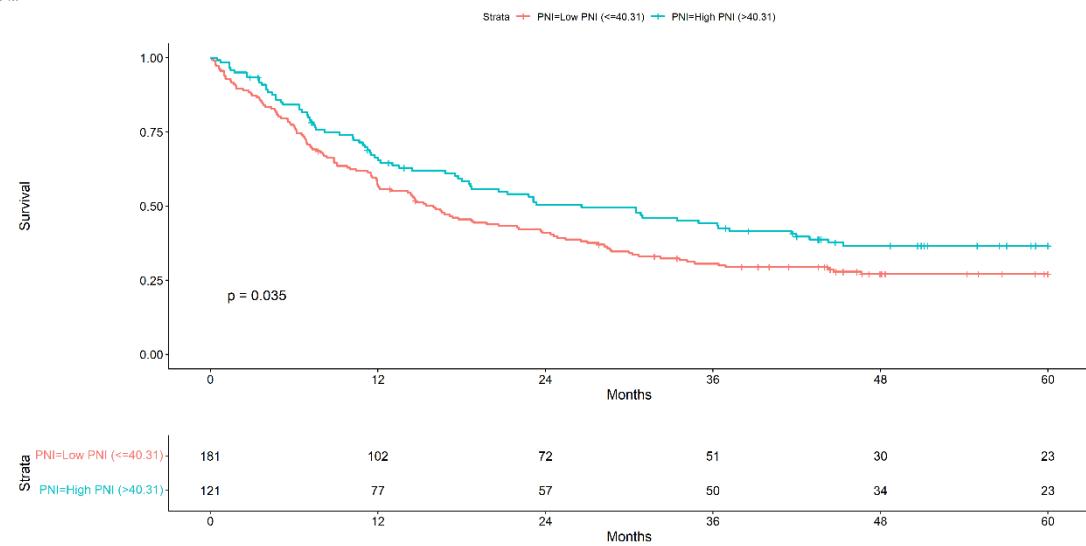
Stage I



Stage II



Stage III



10.7 Anexo 7: Tabla suplementaria 5: Modelo de regresión múltiple de Cox, para el análisis de la asociación de NLR, moSII y PNI para supervivencia global.

	Model with NLR and moSII			Model with NLR and PNI			Model with moSII and PNI			Model with NLR, moSII and PNI		
	HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
NLR												
Low NLR (<=1,99)	Ref			Ref						Ref		
Medium NLR (>1,99 and <=5,91)	1,00	0,76, 1,30	>0,9	0,95	0,74, 1,22	0,7				0,81	0,59, 1,12	0,2
High NLR (>5,91)	1,37	0,89, 2,12	0,2	1,55	1,03, 2,34	0,034				1,21	0,73, 1,99	0,5
moSII												
Low moSII (<=116,45)	Ref						Ref			Ref		
Medium moSII (>116,45 and <=2027,12)	1,17	0,89, 1,55	0,3				1,12	0,87, 1,46	0,4	1,26	0,90, 1,78	0,2
High moSII (>2027,12)	1,74	0,93, 3,27	0,085				2,26	1,19, 4,30	0,013	2,04	0,96, 4,33	0,065
PNI												
Low PNI (<=40,31)				Ref			Ref			Ref		
High PNI (>40,31)				0,77	0,60, 0,99	0,045	0,78	0,60, 1,00	0,054	0,79	0,61, 1,02	0,070

Todos los modelos están ajustados por edad, ECOG, localización del tumor, índice de Charlson, CEA, índice de masa corporal, estadio del tumor y terapia neoadyuvante,

Modelo con NLR y moSII: modelo de regresión de Cox utilizando la supervivencia global como variable dependiente y NLR y moSII como factores independientes, ajustados por edad, ECOG, localización del tumor, índice de Charlson, CEA, índice de masa corporal, estadio del tumor y terapia neoadyuvante,

Modelo con NLR y PNI: modelo de regresión de Cox utilizando la supervivencia global como variable dependiente y NLR y PNI como factores independientes, ajustados por los mismos factores,

Modelo con moSII y PNI: modelo de regresión de Cox utilizando la supervivencia global como variable dependiente y moSII y PNI como factores independientes, ajustados por los mismos factores,

Modelo con NLR, moSII y PNI: modelo de regresión de Cox utilizando la supervivencia global como variable dependiente y NLR, moSII y PNI como factores independientes, ajustados por los mismos factores,