



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΛΓΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗ/ΠΑΡΗΓΟΡΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ»
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΛΕΝΗ Μ. ΑΡΝΑΟΥΤΟΓΛΟΥ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

“Η αναλογία ουδετερόφιλων-λεμφοκυττάρων (NLR) ως δείκτης πρόγνωσης και βαρύτητας νόσου -
βιβλιογραφική ανασκόπηση”

υπό

ΓΕΩΡΓΙΟΥ ΛΥΚΑ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Αλγολογία και Ανακουφιστική/Παρηγορική Φροντίδα»

Λάρισα, 2023

Επιβλέπουσα: Dr Μαρία Νταλούκα, MD, MSc, PhD, Επιμελήτρια Αναισθησιολογίας *Διδάσκουσα*
Καθηγήτρια, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Ελένη Αρναούτογλου, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας,
2. Μεταξία Μπαρέκα, Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας
3. Μαρία Νταλούκα, Επιμελήτρια Α' Αναισθησιολογίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

**Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) as a marker of prognosis and disease severity
- a literature review**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Εκφράζω τις θερμές ευχαριστίες μου προς την αξιότιμη κυρία Αρναούτογλου Ελένη, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την πρωτοβουλία να αναπτύξει το Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών με τίτλο Αλγολογία και Ανακουφιστική – Παρηγορική φροντίδα, καθώς και για την πολύ σημαντική ευκαιρία που προσέφερε στους μεταπτυχιακούς φοιτητές, και μεταξύ αυτών και σε εμένα προσωπικά, να συμμετάσχουμε στο συγκεκριμένο Πρόγραμμα.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την επιβλέπουσα Δρα Μαρία Νταλούκα για την πολύτιμη υποστήριξη της στην εκπόνηση της Διπλωματικής εργασίας μου. Χωρίς την ενθάρρυνση και την διάθεση προσφοράς που εκδήλωσε όποτε της ζητήθηκε καθ όλη την διαδικασία επίβλεψης και αξιολόγησης δεν θα ήταν εφικτή η παρουσίαση της εργασίας.

Περίληψη

Σκοπός :

Ο κύριος σκοπός της ανασκόπησης είναι η συγκέντρωση και αξιολόγηση των διαθέσιμων τεκμηριωμένων βιβλιογραφικών πηγών αναφοράς σχετικά με την εφαρμογή του λόγου ουδετερόφιλα προς λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος (NLR) ως προγνωστικού δείκτη και ως δείκτη διαβάθμισης της βαρύτητας της νόσησης ενός ασθενούς.

Ο απώτερος στόχος είναι η χρήση του δείκτη (NLR) ως ενός απλού, εύχρηστου και οικονομικού εργαλείου αξιολόγησης της κατάστασης ενός ασθενούς ώστε να δεχθεί την πλέον κατάλληλη ανακουφιστική / παρηγορική φροντίδα.

Μέθοδος:

Συγκεντρώθηκαν διεθνείς βιβλιογραφικές αναφορές, δημοσιευμένες στις βάσεις δεδομένων PubMed και Cochrane Library. Η έρευνα συμπεριέλαβε άρθρα, τυχαιοποιημένες μελέτες, συστηματικές ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις, που είχαν συσχέτιση με το θέμα της βιβλιογραφικής ανασκόπησης.

Αποτελέσματα:

Από ένα αρχικό σύνολο 2328 εργασιών συμπεριελήφθησαν τελικά 23 συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις .

Συμπεράσματα:

Υφίστανται σημαντικές ενδείξεις που συνηγορούν υπέρ της δυνατότητας εφαρμογής του δείκτη NLR ως ενός αξιόπιστου δείκτη πρόγνωσης και βαρύτητας νόσου για πληθώρα παθήσεων υψηλού βαθμού νοσηρότητας και θνητότητας.

Λέξεις - Κλειδιά:

NLR , λόγος ουδετεροφίλων προς λεμφοκύτταρα,

προγνωστικός δείκτης , δείκτης βαρύτητας

Abstract

Purpose:

The main purpose of the review is to collate and evaluate the available evidence-based bibliographic reference sources on the application of the peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) as a prognostic marker and as an index for grading the severity of a patient's disease. The ultimate goal is to use this index (NLR) as a simple, easy-to-use and economical tool to assess a patient's condition in order to receive the most appropriate comforting / palliative care.

Method:

International bibliographic references published in the PubMed and Cochrane Library databases were collected. The search included articles, randomized controlled trials, systematic reviews, meta-analysis related to the subject of the literature review.

Results:

From an initial set of 2328 papers 23 systematic reviews and meta-analysis were finally included.

Conclusions:

There is substantial evidence to support the applicability of NLR as a reliable prognostic and disease severity indicator for a wide range of conditions.

Key words:

Neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR , prognostic marker , marker of disease severity

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή	6
---------------------------	---

1.1 Περιγραφή

1.2 Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται το ερώτημα

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία.....	10
-----------------------------	----

2.1 Στόχος μελέτης

2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

2.2 Στρατηγική αναζήτησης ή περιγραφή μεθοδολογίας μελέτης

Κεφάλαιο 3

Αποτελέσματα.....	15
-------------------	----

Κεφάλαιο 4

Συζήτηση.....	47
---------------	----

Κεφάλαιο 5

Συμπεράσματα.....	55
-------------------	----

Σύνοψη.....	56
-------------	----

Βιβλιογραφία.....	57
-------------------	----

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1. Περιγραφή θέματος:

Η ανακουφιστική και παρηγορική φροντίδα είναι ολιστική, σύνθετη φροντίδα, αναγκαία για ασθενείς που πάσχουν από ένα ευρύ φάσμα απειλητικών για την ζωή νόσων. Επισημαίνεται ότι ξεκινάει από τη στιγμή της διάγνωσης μίας νόσου που δεν έχει θεραπεία και συνεχίζει σε όλη τη διάρκεια της, άρα το χρονικό πλαίσιο της φροντίδας είναι επίσης εκτεταμένο και δύσκολο να προσδιορισθεί.

Η εφαρμογή προγνωστικών δεικτών ή εργαλείων διαβάθμισης της βαρύτητας της νόσου ενός ασθενή, που χρήζει ανακουφιστικής και παρηγορικής φροντίδας, είναι ένα από τα μέσα που μπορούν να συντελέσουν σε αποτελεσματικότερη υποστήριξη της ποιότητας της ζωής του ασθενούς.

Οι προγνωστικοί δείκτες είναι βιολογικές παράμετροι που μετρώνται αντικειμενικά και αξιολογούνται με σκοπό την πρόβλεψη της πορείας μιας νόσου ή της ανταπόκρισης σε μια θεραπευτική παρέμβαση μεταξύ ασθενών με παρόμοια χαρακτηριστικά γνωρίσματα ²⁴.

Η χρήση προγνωστικών δεικτών κρίνεται ότι θα μπορούσε να βοηθήσει στη λήψη σημαντικών αποφάσεων στην κλινική διαχείριση νόσων, ή στον καθορισμό δόκιμων επιλογών για την φροντίδα των ασθενών και κατά συνέπεια θα συνέβαλε στην ορθολογική κατανομή του ανθρώπινου δυναμικού και στην καλύτερη αξιοποίηση των οικονομικών πόρων ενός κορεσμένου υγειονομικού συστήματος, ώστε να βελτιωθούν οι παρεχόμενες υπηρεσίες φροντίδας.

Ένας προγνωστικός δείκτης που προτείνεται όλο και περισσότερο τα τελευταία χρόνια είναι ο λόγος ουδετεροφίλων προς λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος (NLR). Ο συγκεκριμένος δείκτης έχει ως χαρακτηριστικά γνωρίσματα την απλότητα, την ευχρηστία, καθώς και την χαμηλή οικονομική δαπάνη²⁸.

Το θέμα, το οποίο πραγματεύεται η παρούσα εργασία, είναι η διερεύνηση τεκμηριωμένων βιβλιογραφικών πηγών που να επιβεβαιώνουν την δυνατότητα αξιοπιστίας εφαρμογής του συγκεκριμένου δείκτη NLR ως δείκτη πρόγνωσης και βαρύτητας νόσων. Στόχος της βιβλιογραφικής αυτής ανασκόπησης είναι η ανάδειξη και αξιοποίηση του δείκτη NLR.

Την τελευταία δεκαετία η δυνητική εφαρμογή του λόγου ουδετερόφιλα προς λεμφοκύτταρα ως δείκτη πρόγνωσης και βαρύτητας νόσων έχει καταστεί ένα αναδυόμενο πεδίο της βιοϊατρικής έρευνας. Η αναλογία αυτή αρχίζει να αποκτά μία αναγνωρισμένη πλέον αξία ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας συσχετιζόμενος με την νοσηρότητα και θνητότητα σε συγκεκριμένες κατηγορίες σοβαρών ασθενειών όπως είναι ο καρκίνος, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, η σήψη, η λοίμωξη Covid²⁷.

Ο λόγος ουδετεροφίλων προς λεμφοκύτταρα υπολογίζεται ως μία απλή αριθμητική αναλογία μεταξύ του απόλυτου αριθμού των ουδετερόφιλων κυττάρων και των λεμφοκυττάρων που μετρώνται στο περιφερικό αίμα. Αποτελεί έναν βιοδείκτη που εκφράζει τόσο την φυσική ανοσία μέσω του αριθμού των ουδετερόφιλων λευκοκυττάρων, όσο και την επίκτητη ανοσία που υποστηρίζεται κατά μείζονα λόγο από τα λεμφοκύτταρα²⁷.

Τα ουδετερόφιλα είναι υπεύθυνα για την πρώτη γραμμή της ανοσολογικής απόκρισης έναντι παθογόνων εισβολέων και επίσης έχουν σημαντικό ρυθμιστικό ρόλο στην συστηματική φλεγμονώδη απόκριση (SIRS) . Αύξηση του αριθμού ουδετερόφιλων και κατ'επέκταση αύξηση του λόγου NLR μπορεί να παρατηρηθεί σε διάφορες καταστάσεις όπως λοίμωξη, οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρκίνος, αθηροσκλήρωση ή όποια άλλη κατάσταση που χαρακτηρίζεται από βλάβη ιστού και ενεργοποίηση συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS).

Επίσης τα λεμφοκύτταρα κάθε τύπου (B-λεμφοκύτταρα, T-λεμφοκύτταρα, NK cells - κύτταρα φυσικοί φονείς) παρέχουν μία ειδική για συγκεκριμένο αντιγόνο ανοσιακή απάντηση, συμμετέχουν συνεπώς στην ανοσιακή απόκριση του ξενιστή απέναντι σε ιούς, καρκινικά κύτταρα και άλλα αντιγονικά ερεθίσματα . Επομένως αυξημένα επίπεδα του λόγου NLR αντικατοπτρίζουν μία ανοσολογική ανισορροπία και για αυτό σχετίζονται με δυσοίωνη εξέλιξη της φλεγμονής..

Θα πρέπει πάντως να επισημανθεί ότι παρά την έως τώρα αναγνώριση του δείκτη ως ενός ανεξάρτητου προγνωστικού παράγοντα νοσηρότητας, χρήσιμου σε αρκετές βαριές ασθένειες, οι φυσιολογικές τιμές του δείκτη NLR (και η τιμή αποκοπής cut off) δεν είναι ακόμα επακριβώς προσδιορισμένες. Στην μελέτη του Ρότερνταμ (Rotterdam Study)²⁵ παρατηρήθηκε ότι ο μέσος λόγος NLR στο γενικό πληθυσμό ήταν 1,76 με όριο 97,5% στο 3,92 και όριο 2,5% στο 0,83. Όμως η μελέτη κατέδειξε διαφοροποίηση της τιμής του NLR ως προς το φύλο (στους άνδρες μέσος όρος 1,88 και στις γυναίκες 1,68) και ως προς την ηλικία (ενώ σε άτομα άνω των 85 ετών η μέση τιμή = 2,13, στο ηλικιακό φάσμα 45-54 ετών η μέση τιμή = 1,63).

Έχουν ανιχνευθεί επίσης σε μια ανεξάρτητη μελέτη υπό Καρακωνσταντή και άλλων²⁶ αρκετοί παράγοντες, όπως είναι για παράδειγμα ο παραγοντας της παχυσαρκίας, που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τον λόγο NLR και να αναδείξουν μία ψευδή αύξηση του δείκτη.

Ο λόγος NLR αποτελεί έναν βιοδείκτη που αντανακλά την ισορροπία μεταξύ δύο πτυχών του ανοσοποιητικού συστήματος, αφενός της οξείας και χρόνιας φλεγμονής και της φυσικής ανοσίας (όπως υποδεικνύεται από τον αριθμό των ουδετερόφιλων στον αριθμητή του λόγου-πηλίκου) και αφετέρου της επίκτητης (προσαρμοστικής) ανοσίας (που απεικονίζει ο αριθμός των λεμφοκυττάρων στον παρονομαστή του πηλίκου).

Η ομοιόσταση μεταξύ αυτών των δύο πτυχών της ανοσολογικής απόκρισης επηρεάζεται από πολλούς φυσιολογικούς ή παθολογικούς παράγοντες. Για παράδειγμα, η ενδογενής κορτιζόλη και οι κατεχολαμίνες μπορεί να επηρεάσουν τον δείκτη NLR. Τα υψηλά επίπεδα κορτιζόλης είναι γνωστό ότι αυξάνουν τον αριθμό των ουδετερόφιλων, ενώ ταυτόχρονα μειώνουν τον αριθμό των λεμφοκυττάρων. Ομοίως, οι ενδογενείς κατεχολαμίνες (όπως η επινεφρίνη) μπορούν να επιφέρουν λευκοκυττάρωση και λεμφοπενία. Κατά συνέπεια υπάρχουν συγχυτικοί παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη προκειμένου να αποδοθεί η σωστή κλινική σημασία στην τιμή του NLR²⁷.

1.2 Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται το θέμα:

Η αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed και Cochrane library σχετικά με την χρήση του λόγου ουδετεροφίλων προς λεμφοκύτταρα ως προγνωστικού δείκτη ή ως δείκτη βαρύτητας νόσου ανέδειξε τετραψήφιο αριθμό από δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται το συγκεκριμένο θέμα.

Περιλαμβάνονται αναφορές για την αξιολόγηση εφαρμογής του δείκτη NLR σε όλο το φάσμα των βαρέων παθήσεων, δηλαδή καρκίνος, καρδιαγγειακά νοσήματα, αναπνευστικά, λοιμώξεις και άλλα. Στα είδη των επιμέρους μελετών περιλαμβάνονται αναδρομικές και προοπτικές μελέτες, πρωτότυπα άρθρα, συντακτικά άρθρα, αναφορές περιπτώσεων, τυχαιοποιημένες δοκιμές, συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-ανασκοπήσεις.

1. *Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases*²⁷

υπό Agata Buonacera et al, 2022

Στην ανασκόπηση αυτή οι ερευνητές επιχειρούν μια επισκόπηση των πεδίων χρήσης του βιοδείκτη NLR, εστιάζοντας στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της ανοσιακής απόκρισης. Η μελέτη προβάλλει την αξιοπιστία του λόγου NLR ως ενδεικτικού παράγοντα για την πρόγνωση της εξέλιξης και την βαρύτητα της φλεγμονής στον καρκίνο, στη λοίμωξη covid, στην πνευμονία και την σήψη, στα καρδιαγγειακά νοσήματα.

2. Η μελέτη με τίτλο *Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives*²⁸

υπό R Zahorec δημοσιεύθηκε κατά το έτος 2021.

Στην ανασκόπηση αυτή αναπτύχθηκε από τον ερευνητή το ιστορικό της αναγνώρισης της αναλογίας ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα (NLR) ως μιας καινοτόμου αιματολογικής παραμέτρου διαβάθμισης της συστηματικής φλεγμονής.

Ο λόγος NLR θεωρείται ευρέως πλέον ως ένας αξιόπιστος, οικονομικός και εύκολα διαθέσιμος δείκτης ανοσοαπόκρισης σε διάφορα μολυσματικά και μη ερεθίσματα. Οι ερευνητές ανέλυσαν τις ανοσολογικές και βιολογικές πτυχές της ανάπτυξης των ουδετερόφιλων και των λεμφοκυττάρων στο κυκλοφορούν αίμα κατά τη διάρκεια του ενδοκρινικού στρες και της συστηματικής φλεγμονής.

Αναγνωρίστηκε ότι ο λόγος NLR σε μια γκριζα ζώνη (με τιμή μεταξύ 2,3-3,0) μπορεί να χρησιμεύσει ως έγκαιρη προειδοποίηση κάποιας παθολογικής κατάστασης όπως καρκίνος, αθηροσκλήρωση, μόλυνση, φλεγμονή, ενδοκρινικό στρες.

Κατ επέκταση ο NLR αξιολογήθηκε ως έγκυρος δείκτης πρόγνωσης συμπαγών όγκων καθώς και ως ευαίσθητος δείκτης λοίμωξης, φλεγμονής και σήψης όπως προκύπτει από πολυάριθμες μελέτες.

Επιπρόσθετα ο λόγος NLR είναι χρήσιμος στη διαφοροποίηση της πιο σοβαρής νόσου από την πιο ήπια. Η αύξηση της τιμής του NLR προηγείται χρονικά της κλινικής επιδείνωσης και μπορεί να προειδοποιήσει έγκαιρα τους κλινικούς ιατρούς για την παθολογική εξέλιξη.

Εν κατακλείδι κατά τους συγγραφείς της μελέτης ο λόγος NLR είναι ένας έγκυρος προγνωστικός δείκτης συστηματικής φλεγμονής, που υποστηρίζει την κλινική διαχείριση σοβαρών νοσημάτων.

3. Στην ανασκόπηση: *Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies*⁵,

η οποία δημοσιεύθηκε το 2020,

οι ερευνητές *Cupp MA, Cariolou M, Tzoulaki I, Evangelou E, Taylor AJ*,

αναζήτησαν στις βάσεις δεδομένων Pubmed, Embrace και Cochrane συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις μελετών με θέμα τον δείκτη ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα NLR και την συσχέτιση του με την εξέλιξη της νόσου ή την επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνο.

Το αντικείμενο της παρούσας ανασκόπησης είναι παρόμοιο με αυτό της ανωτέρω μελέτης, είναι όμως ευρύτερο από τον καρκίνο το φάσμα των νόσων, για τις οποίες εξετάζεται η σημασία του δείκτη NLR ως προς την πρόγνωση και την διαβάθμιση της βαρύτητάς τους.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος ανασκόπησης

Η αναζήτηση στατιστικά σημαντικής συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων του λόγου ουδετεροφίλων προς λεμφοκύτταρα NLR και την πρόγνωση για την εξέλιξη της νόσου ή την βαρύτητά της ή την επιβίωση από αυτήν.

Ο πίνακας που ακολουθεί είναι δομημένος κατά το πρότυπο PICO, το οποίο εφαρμόστηκε για να προσδιορισθεί με σαφήνεια το ερευνητικό ερώτημα της παρούσας ανασκόπησης.

ΠΙΝΑΚΑΣ PICO

P	Patient, Population	Ασθενείς, Πληθυσμός	Πάσχοντες από βαρέα νοσήματα με επίπτωση στην ποιότητα ζωής και την επιβίωση
I	Intervention, Indicator	Παρέμβαση, Δείκτης	Υπολογισμός αναλογίας ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος δείκτης NLR
C	Comparison	Σύγκριση	Σύγκριση με άλλους βιοδείκτες ή αυτοτελής στατιστική αξιολόγηση του δείκτη NLR
O	Outcome	Αποτέλεσμα, Έκβαση	Αξιόπιστος δείκτης πρόγνωσης και βαρύτητας νόσου

2.2 Κριτήρια ένταξης και εξαίρεσης

Επιλέχθηκαν προς ένταξη στην ανασκόπηση εργασίες οι οποίες εκπληρώνουν τα ακόλουθα κριτήρια:

1. Εργασίες με πληθυσμό αναφοράς ενήλικες ασθενείς , πάσχοντες από νοσήματα με επίπτωση στην ποιότητα ζωής, με υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα.
Περιλαμβάνονται νεοπλασματικά, καρδιαγγειακά, αναπνευστικά και λοιμώδη νοσήματα.
2. Εντάχθηκαν μελέτες που αναφέρονταν σε ασθενείς που δεν είχαν ξεκινήσει ειδική θεραπεία , ώστε τα αποτελέσματα των μελετών να είναι ανεξάρτητα από αυτόν τον παράγοντα.
3. Εντάχθηκαν εργασίες ανεξαρτήτως γεωγραφικού προσδιορισμού του πληθυσμού αναφοράς, όπως επίσης ανεξαρτήτως φύλου ή ηλικίας των ασθενών.
4. Η γλώσσα των εισηγμένων μελετών είναι η αγγλική.
5. Εντάχθηκαν μελέτες που δημοσιεύθηκαν την τελευταία πενταετία (από τον Ιανουάριο του 2018 έως και τον Δεκέμβριο του έτους 2022)
6. Όλες οι εργασίες που εντάχθηκαν περιλαμβάνουν στα συμπεράσματα τους απάντηση στο υπό διερεύνηση ερώτημα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης και συγκεκριμένα στο ερώτημα εάν:

η τιμή του δείκτη NLR συσχετίζεται με την πρόγνωση ή την βαρύτητα της νόσου στους ασθενείς του πληθυσμού αναφοράς της κάθε μελέτης.

Αποκλείστηκαν όσες μελέτες δεν εκπλήρωναν όλα τα ανωτέρω κριτήρια εισαγωγής στην ανασκόπηση.

Αφαιρέθηκαν από το συνολικό αριθμό εργασιών όσες ήταν αυτούσιες καταχωρημένες σε περισσότερες από μία βάση δεδομένων ταυτόχρονα (διπλότυπες).

Εξαιρέθηκαν εργασίες που δεν διέθεταν τα χαρακτηριστικά συστηματικής ανασκόπησης ή μετά-ανάλυσης. Εξαιρέθηκαν όσες μελέτες δεν είχαν ολοκληρωμένη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων.

2.3 Στρατηγική αναζήτησης

Η βιβλιογραφική αναζήτηση διενεργήθηκε εντός των πλαισίων των ακόλουθων δύο βάσεων δεδομένων: PubMed και Cochrane Library. Οι συγκεκριμένες ηλεκτρονικές βιβλιοθήκες θεωρούνται ως οι πληρέστερες βάσεις δεδομένων για τις βιολογικές επιστήμες και το σύνολο της διεθνούς επιστημονικής κοινότητας μπορεί να έχει ελεύθερη πρόσβαση σε αυτές.

Η διερεύνηση αφορούσε μελέτες που δημοσιεύθηκαν την τελευταία πενταετία και συγκεκριμένα από το έτος 2018 έως και το έτος 2022. Σε κάθε βάση δεδομένων χωριστά εισήχθησαν οι εξής λέξεις - κλειδιά : ratio neutrophils to lymphocytes.

Διενεργήθηκε εξειδικευμένη αναλυτική αναζήτηση (advanced search). Επιλέχθηκαν εργασίες στην αγγλική γλώσσα και τα αποτελέσματα που έδωσε η αναζήτηση ήταν 1284 μελέτες στη βάση δεδομένων Pubmed και 1044 μελέτες στην βιβλιοθήκη Cochrane. Αρχικά περιελήφθησαν μελέτες σχετικές με τις λέξεις- κλειδιά ανεξαρτήτως του τύπου της εκάστοτε μελέτης , δηλαδή επιλέχθηκαν κλινικές μελέτες, τυχαιοποιημένες δοκιμές ελέγχου, ανασκοπήσεις , συστηματικές ανασκοπήσεις και μετά-αναλύσεις.

Από το σύνολο των μελετών αυτών επιλέχθηκαν σε επόμενο στάδιο οι μελέτες που δημοσιεύτηκαν την τελευταία πενταετία. Αυτές ανήλθαν στον αριθμό των 794 στην βάση δεδομένων Pubmed και στον αριθμό των 712 στην βάση Cochrane. Από τις μελέτες αυτές αφαιρέθηκαν 10 εργασίες από Pubmed γραμμένες στην κινεζική γλώσσα άρα περιορίστηκαν στις 784 οι εργασίες από Pubmed. Επίσης αφαιρέθηκαν 12 εργασίες από την βάση Cochrane που δεν ήταν γραμμένες στην Αγγλική γλώσσα, οπότε μειώθηκαν στις 700 οι εργασίες από την βάση Cochrane.

Αφαιρέθηκαν από αυτές τις εργασίες τα διπλότυπα αντίγραφα από 256 εργασίες που είχαν διπλή παρουσία και στις δύο βάσεις δεδομένων.

Σε επόμενο βήμα επιλέχθηκαν μόνο οι συστηματικές ανασκοπήσεις και οι μετά-αναλύσεις, οι οποίες αριθμούσαν 345 μελέτες.

Στην σύνθετη αναζήτηση ratio neutrophil to lymphocytes AND marker τα αποτελέσματα ήταν 98 εργασίες.

Στο επόμενο στάδιο της σύνθετης προχωρημένης αναζήτησης προστέθηκε ο όρος AND prognosis. Στο στάδιο αυτό ο αριθμός των εργασιών περιορίστηκε στις 53. Παραλλαγές της ορολογίας όπως indicator ή prognostic δεν διεύρυναν το αριθμητικό σύνολο των εργασιών.

Στη συνέχεια με βάση τον τίτλο και την ανάγνωση της περίληψης αφαιρέθηκαν 30 μελέτες

1. είτε διότι δεν ικανοποιούσαν το κριτήριο: πληθυσμός ασθενών που δεν έχει λάβει προηγουμένως ειδική θεραπεία.
2. είτε διότι δεν απαντούσαν στο ερώτημα αν ο δείκτης NLR θα μπορούσε να συσχετισθεί με την πρόγνωση ή την βαρύτητα νόσου.

Ο τελικός αριθμός των εργασιών που εντάχθηκαν τελικά στην παρούσα ανασκόπηση ανέρχεται σε 23.

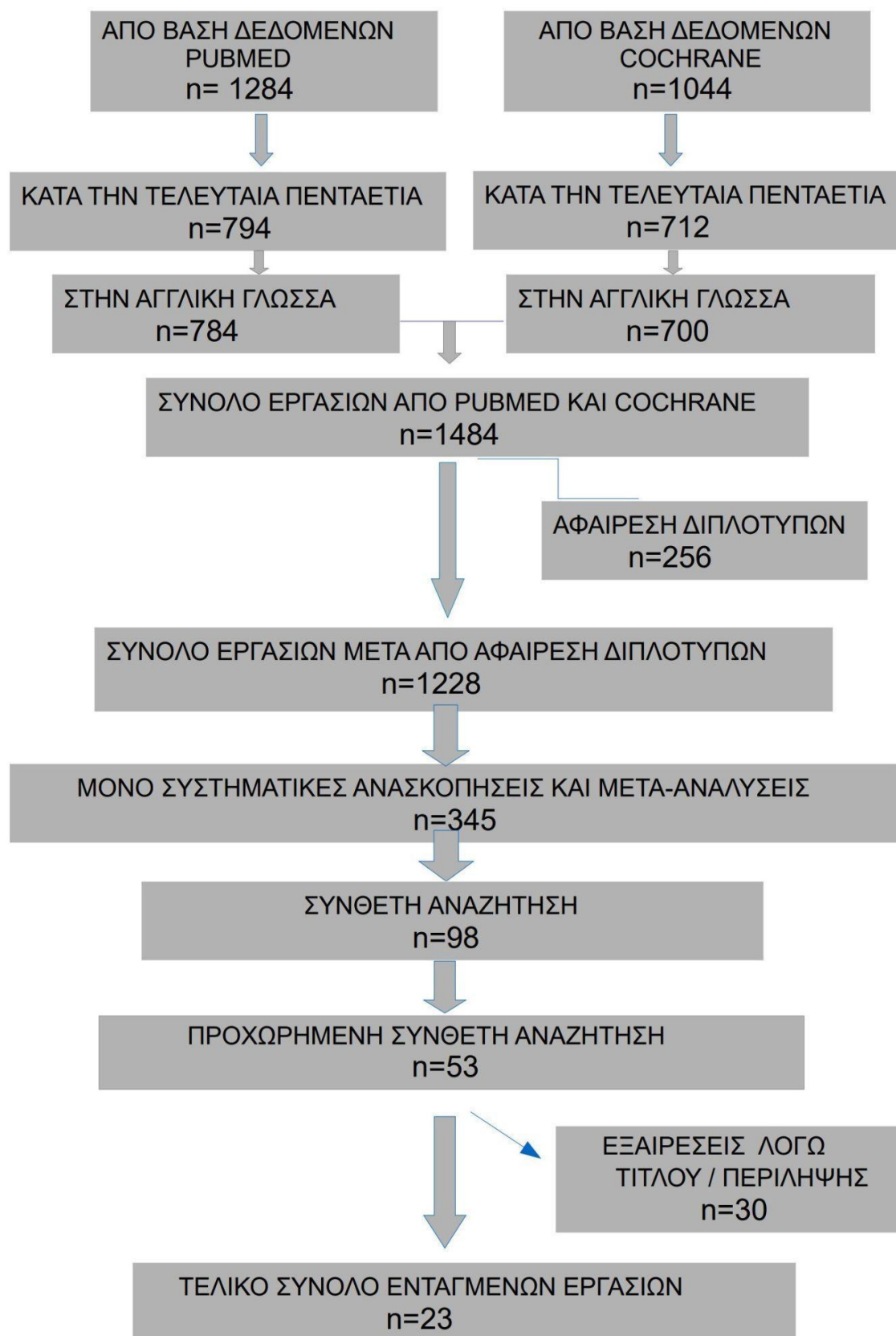
PRISMA:

Το διάγραμμα ροής που προβάλλεται στην επόμενη σελίδα απεικονίζει την τεχνική PRISMA για την σταδιακή βήμα προς βήμα ανίχνευση των βιβλιογραφικών πηγών κατά την αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων καθώς και την διαδικασία επιλογής των μελετών που εντάσσονται στην παρούσα ανασκόπηση.

Παρουσιάζει τα αριθμητικά δεδομένα που αφορούν στις εργασίες που διερευνώνται στις βάσεις δεδομένων. Δείχνει πόσες εργασίες εισάγονται στην παρούσα ανασκόπηση και πόσες αποκλείονται ως μη επιλέξιμες. Το διάγραμμα PRISMA αναδεικνύει τους λόγους εξαίρεσης μελετών από την ανασκόπηση καθώς και τη μεθοδολογική κατά βήματα προσέγγιση που εφαρμόστηκε για να ενταχθούν όσες εργασίες τελικά αξιολογούνται στα πλαίσια της παρούσας ανασκόπησης.

Επισημαίνεται ότι στο διάγραμμα PRISMA, που παρουσιάζεται στην επόμενη σελίδα, το σύμβολο n σημαίνει αριθμητική μονάδα.

Διάγραμμα τεχνικής PRISMA



Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

Παρατίθενται αναλυτικά οι 23 μελέτες που εντάχθηκαν στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση και τα αποτελέσματα της κάθε μίας από τις μελέτες αυτές

Σημειώνεται ότι ο εκθετικός δείκτης στο τέλος του τίτλου της εκάστοτε εργασίας παραπέμπει στην βιβλιογραφική αναφορά με τον αντίστοιχο αύξοντα αριθμό στην σειρά με τις βιβλιογραφικές πηγές, που επισυνάπτεται στις τελευταίες σελίδες της παρούσας ανασκόπησης. Επιπλέον ο τίτλος κάθε εργασίας κατευθύνει στην διαδικτυακή ανάρτηση του πλήρους κειμένου της.

Επίσης σημειώνεται ότι ο εκθετικός δείκτης στο τέλος του τίτλου κάθε εργασίας παραπέμπει και στον πίνακα στην σελίδα 45. Ο πίνακας αυτός απεικονίζει τις 23 μετα-αναλύσεις της παρούσας ανασκόπησης. Ο εκθετικός δείκτης αντιστοιχεί στον αύξοντα αριθμό κάθε μίας από τις 23 μετα-αναλύσεις. Σε κάθε μία από τις 23 σειρές του πίνακα αναγράφεται ο αύξων αριθμός που δόθηκε σε κάθε μετα-ανάλυση, ακολουθεί το όνομα του κύριου συγγραφέα της, το έτος δημοσίευσής της, ο αριθμός των επιμέρους μελετών που περιλαμβάνονται στην κάθε μία μετα-ανάλυση, ο αριθμός συμμετεχόντων ασθενών, η αντίστοιχη νόσος καθώς και η έκβαση της κάθε μετα-ανάλυσης.

1. Στην συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση με τίτλο **Neutrophil-to-lymphocyte ratio as prognostic marker in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis¹**

των **Pirozzolo G et al.**,

ο σκοπός των συγγραφέων της ανασκόπησης, η οποία δημοσιεύθηκε το έτος 2019, ήταν να συγκεντρώσουν τεκμηριωμένες μελέτες προκειμένου να αξιολογήσουν το δυναμικό του δείκτη λόγος ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα (NLR) στην πρόγνωση της επιβίωσης στον οισοφαγικό καρκίνο.

Συγκέντρωσαν ένα σύνολο από 20 μελέτες δημοσιευμένες μεταξύ των ετών 2011 έως 2017. Οι μελέτες περιελάμβαναν 6457 ασθενείς. Αναγνωρίστηκε ως μείζον καταληκτικό σημείο η συνολική επιβίωση από τη νόσο (overall survival OS) και ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο

το διάστημα ελεύθερο νόσου (disease-free survival DFS) και το διάστημα ελεύθερο υποτροπής (progression-free survival PFS). Η τιμή αποκοπής (cut-off) για τον δείκτη NLR ήταν εντός του εύρους από 1.7 έως 5.

Η τιμή του hazard ratio HR (του λόγου επιπτώσεων/κινδύνου) ήταν αναφορικά προς όλες τις συμπεριληφθείσες μελέτες HR= 1.60 για την ολική επιβίωση OS. Ο λόγος HR ήταν 1.75 για το διάστημα ελεύθερο νόσου (DFS) και 1.66 για το διάστημα ελεύθερο υποτροπής (PFS).

Η μετα-ανάλυση έδειξε ότι υψηλή τιμή προεγχειρητικού λόγου ουδετεροφίλων προς λεμφοκύτταρα σχετίζεται με στατιστικά σημαντική επιδείνωση της επιβίωσης στον οισοφαγικό καρκίνο.

Κατά τους συγγραφείς υπάρχουν περιορισμοί στην ανασκόπηση εξαιτίας της ευρείας ετερογένειας των εργασιών που περιλαμβάνονται σε αυτήν και επίσης εξαιτίας του αναδρομικού χαρακτήρα όλων σχεδόν των εργασιών της ανασκόπησης.

Παρά τους περιορισμούς αυτούς οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι ο δείκτης NLR μπορεί να αξιοποιηθεί στην ιατρική πράξη (δεδομένου και του χαμηλού κόστους) τόσο κατά την διάγνωση όσο και πριν από την θεραπευτική παρέμβαση.

2. Οι ερευνητές που δημοσίευσαν το 2020 την συστηματική ανασκόπηση με τίτλο:

Neutrophil to Lymphocyte Ratio as Prognostic and Predictive Factor in Breast Cancer Patients: A Systematic Review² υπό Corbeau I et al προχωρούν σε μία συστηματική ανασκόπηση των δημοσιευμένων μελετών που αξιολογούν τον δείκτη NLR ως ένα προγνωστικό παράγοντα σε αρχόμενο αλλά και προχωρημένο καρκίνο του μαστού.

Ένα σύνολο από 45 δημοσιευμένες μελέτες αντλήθηκαν από τη βάση δεδομένων PubMed και στη συνέχεια μελετήθηκαν δεδομένα που αφορούσαν στους 1157 ασθενείς που είχαν ενταχθεί σε αυτές τις μελέτες.

Ο δείκτης NLR βρέθηκε να είναι ένας ανεξάρτητος δείκτης επιβίωσης στις περισσότερες από τις μελέτες. Τόσο για την ολική επιβίωση όσο και για το διάστημα ελεύθερο νόσου σε ασθενείς με αρχόμενο καρκίνο του μαστού ο δείκτης εμφανίζεται να είναι ένας αξιόπιστος προγνωστικός παράγοντας.

Οι συγγραφείς επισημαίνουν ότι πρόσθετες έρευνες και ειδικά προοπτικές μελέτες απαιτούνται για να ενισχύσουν το συμπέρασμα αυτό.

3. Στην συστηματική ανασκόπηση υπό τον τίτλο

Neutrophil to lymphocyte ratio and albumin bilirubin grade in hepatocellular carcinoma: A systematic review.³

οι ερευνητές **Bannaga A et al** το 2020 έλεγξαν μεταξύ άλλων 54 μελέτες που ανιχνεύθηκαν στη βάση δεδομένων PubMed και οι οποίες περιγράφουν την συσχέτιση μεταξύ του δείκτη ουδετερόφιλα προς λεμφοκύτταρα (NLR) και του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.

Η αξιολόγηση 54 εργασιών που περιελήφθησαν στην συστηματική ανασκόπηση (και αφορούσαν σε 1099 ασθενείς) έδειξε ότι ο δείκτης έχει μία σημαντική αρνητική συσχέτιση με την επιβίωση ($P = 0.001$).

Στα συμπεράσματα της ανασκόπησης περιλαμβάνεται η διαπίστωση ότι ο δείκτης NLR προβλέπει την επιβίωση των ασθενών καλύτερα από ότι ο συμβατικός δείκτης της Α-φετοπρωτεΐνης (AFP) με τιμή της P value $P=0.132$.

Επομένως με βάση τα ευρήματα της ανασκόπησης οι ερευνητές εκτιμούν ότι ο δείκτης NLR θα μπορούσε να διαδραματίσει έναν αξιοσημείωτο ρόλο στην διαμόρφωση ενός συστήματος πρόγνωσης και σταδιοποίησης της νόσου.

4. Στην μετα-ανάλυση με τίτλο:

Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis.⁴

των **Ulloque-Badaracco JR et al** (2021) το ερευνητικό αντικείμενο, όπως περιγράφεται από τους συγγραφείς της, ήταν η εκτίμηση της προγνωστικής αξίας του δείκτη NLR σε ασθενείς που διαγνώστηκαν με Covid19. Αναλύθηκαν 61 μελέτες με συνολικό αριθμό 15.522 ασθενών, 58 κοόρτες και 3 μελέτες περιστατικών.

Οι μελετητές προχώρησαν σε συστηματική ανασκόπηση και σε μετα-ανάλυση. Τα αποτελέσματα της μελέτης κατέδειξαν ότι υψηλότερες τιμές του δείκτη ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα NLR συσχετίζονται με σοβαρότερη νοσηρότητα και θνησιμότητα σε νοσηλευόμενους ασθενείς με Covid19.

Πιο αναλυτικά τα αποτελέσματα ήταν όσον αφορά στην βαρύτητα νοσησης τα εξής : λόγος πιθανοτήτων Odds ratio(OR) = 5.36; 95% διάστημα αξιοπιστίας/εμπιστοσύνης Confidence

interval (CI) 4.45 έως 6.45; $P < 0.001$; Ως προς την θνητότητα : OR= 10.42 και 95% CI 7.73 έως 14.06; $P = 0.005$).

Στα συμπεράσματα της μελέτης αναφέρεται ότι οι αυξημένες τιμές του δείκτη NLR αναμφίβολα συσχετίζονται με την βαρύτητα νόσησης και την θνητότητα σε ασθενείς διαγνωσμένους με covid19.

Συνεπώς κατά τους συγγραφείς ο δείκτης αυτός θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως μία πρόωμη, εύχρηστη και έγκυρη προγνωστική παράμετρος με δυνατότητα εφαρμογής στην διαχείριση της λοίμωξης covid19.

5. Στην ανασκόπηση: **Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies** ⁵

οι ερευνητές **Cupp MA et al** (το έτος 2020) αναζήτησαν στις βάσεις δεδομένων Pubmed, Embrace και Cochrane συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις μελετών παρατήρησης με θέμα τον δείκτη ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα (NLR) και την συσχέτιση του με την εξέλιξη της νόσου ή την επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνο.

Ένα σύνολο από 204 μετα-αναλύσεις από 86 μελέτες διερεύνησαν την συσχέτιση μεταξύ του NLR και του καρκίνου σε 1978 άτομα. Εφαρμόστηκε για την αξιολόγηση των επιμέρους μελετών, που περιλαμβάνονταν στις μετα-αναλύσεις, η τεχνική Quality in Prognostic Studies (QUIPS).

Τα αποτελέσματα της μελέτης των μετα-αναλύσεων ήταν ότι οι 60 από τις μετα-αναλύσεις αυτές (δηλαδή το 29% του συνόλου των μετα-αναλύσεων της συγκεκριμένης μελέτης) παρουσίασαν ισχυρά τεκμήρια συσχέτισης του δείκτη NLR με την έκβαση του καρκίνου.

Το χαμηλό ποσοστό οφείλεται πάντως στην υψηλού βαθμού ετερογένεια των επιμέρους μετα- αναλύσεων

(όπως ανέδειξε η χρήση των Q test του Cochran και του I^2).

Διερευνήθηκε επίσης η σχέση του αριθμού των ειδικών για τον όγκο ουδετερόφιλων (TAN) με την πρόγνωση του καρκίνου, αλλά για τον δείκτη αυτόν δεν βρέθηκε επαρκής αριθμός μετα - αναλύσεων που να υποστηρίζει την σημασία του.

Απαιτείται, όπως εκτιμούν οι συγγραφείς της ανασκόπησης, πιο διεξοδική έρευνα προκειμένου να εξασφαλιστούν ισχυρά τεκμήρια που να επιβεβαιώνουν την κλινική σημασία του δείκτη.

6.Με τίτλο:

The diagnostic and prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19: a systematic review and meta-analysis.⁶

οι Alkhatip AA MM et al διενήργησαν το έτος 2021 συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση με σκοπό την εκτίμηση της διαγνωστικής και προγνωστικής ακρίβειας του δείκτη NLR σε ασθενείς με Covid19.

Ερεύνησαν σχετικά άρθρα στις βάσεις δεδομένων PubMed, Embase, Institute of Science Index, Scopus, και Cochrane Central Register of Controlled Trials καθώς και κινεζικές βάσεις δεδομένων Wanfang και CNKI. Συμπεριελήφθησαν 7482 ασθενείς με Covid19 από 32 δημοσιεύσεις.

Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος ποιοτικής αξιολόγησης της ακρίβειας των μελετών QUADAS-2. Η ετερογένεια των μελετών εξετάσθηκε με την εφαρμογή των Q test και I^2 test.

Οι ασθενείς σε προχωρημένα στάδια της νόσου παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα του δείκτη NLR συγκριτικά με ασθενείς της αρχικής φάσης ή σε εξεταζόμενους αρνητικούς ως προς τον ιό.

Οι ερευνητές θεωρούν ότι ο δείκτης NLR παρουσιάζει αρκετή ακρίβεια στην διάγνωση και στην πρόγνωση της έκβασης της λοίμωξης Covid19 και ιδίως της θνητότητας πασχόντων από Covid19 .

Η εφαρμογή του λόγου NLR ως προγνωστικού δείκτη κρίνεται ότι θα μπορούσε να βοηθήσει στην αξιολόγηση των αναγκών των ασθενών και την κατανομή του εξοπλισμού αναπνευστικής υποστήριξης.

7. Η μελέτη **Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis:**

A meta-analysis⁷

υπό τους **Huang Z et al** (2020), αποτελεί μία μετα-ανάλυση που στοχεύει στον προσδιορισμό της προγνωστικής αξίας του δείκτη NLR σε ασθενείς με σήψη.

14 μελέτες με συνολικό αριθμό 11.564 ασθενών επιλέχθηκαν για την αξιολόγηση του δείκτη NLR. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι σημαντικά υψηλότερη τιμή του δείκτη εμφανίζεται σε άτομα που τελικά δεν θα επιβιώσουν, δηλαδή συσχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση (λόγος επιπτώσεων: HR= 1.75, 95% διάστημα αξιοπιστίας: CI; 1.56-1.97) . Η τιμή cut-off του δείκτη NLR δεν επηρεάζει την προγνωστική του αξία.

Εν τέλει η μετα-ανάλυση οδήγησε στο συμπέρασμα ότι υψηλή τιμή του δείκτη NLR υποδηλώνει αρνητική πρόγνωση σε σηπτικούς ασθενείς και κατά συνέπεια ο δείκτης NLR μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο προγνωστικό βιοδείκτη για ασθενείς με σήψη.

8. Η ανασκόπηση **Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in head and neck squamous cell carcinoma: Meta-analysis and trial sequential analysis.**⁸

των **Mariani P et al** (δημοσιεύθηκε το έτος 2022)

είναι μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που διενεργήθηκε με σκοπό να εκτιμήσει τον προγνωστικό ρόλο του δείκτη NLR προ της θεραπείας όσον αφορά στην ολική επιβίωση καθώς και στο διάστημα ελεύθερο νόσου σε ασθενείς με πρωτογενή επιθηλιακό καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου.

Η συγκεκριμένη κατηγορία καρκίνου αποτελεί την έκτη πιο συχνή μορφή καρκίνου παγκοσμίως. Καταγράφηκαν 890.000 νέες περιπτώσεις και 450.000 θάνατοι κατά το έτος 2018 ανά την υφήλιο. Στη μελέτη επισημαίνεται επίσης το γεγονός ότι κλασικοί προγνωστικοί παράγοντες δεν είναι επαρκώς αξιόπιστοι για να προβλέψουν την εξέλιξη του καρκίνου της συγκεκριμένης κατηγορίας λόγω της μεγάλης ετερογένειας των μοριακών μηχανισμών και της συμπεριφοράς των όγκων αυτών.

19 μελέτες με τον συνολικό αριθμό συμμετεχόντων ασθενών να ανέρχεται σε 4881 εντάχθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε το γεγονός ότι υψηλότερη τιμή του δείκτη NLR πριν από τις θεραπείες συσχετίζεται με στατιστικά σημαντική υποβάθμιση της πρόγνωσης στους ασθενείς με τον συγκεκριμένο τύπο καρκίνου.

Συγκεκριμένα αναγνωρίστηκε συσχέτιση τόσο ως προς την ολική επιβίωση (HR= 1.56; 95% CI: [1.35, 1.80]; τιμή p value $p < 0.0001$), όσο και ως προς το διάστημα ελεύθερο νόσου (HR= 1.64; 95% CI: [1.30, 2.07]; τιμή $p < 0.0001$).

Χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό στατιστικής επεξεργασίας Review Manager και το Stata 13.0.

Η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων των εργασιών που περιελήφθησαν στη συστηματική ανασκόπηση και τη μετα-ανάλυση που διεξήγαγαν οι μελετητές διερευνήθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της κλίμακας REMARK (Reporting Recommendations for Tumour Marker Prognostic Studies) καθώς και της πλατφόρμας GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation).

Διενεργήθηκε στατιστική ανάλυση τύπου trial sequential analysis (TSA) προκειμένου να εκτιμηθεί η εγκυρότητα των ευρημάτων της μετα-ανάλυσης και να αποφευχθούν συστηματικά σφάλματα.

Τα αποτελέσματα επιβεβαίωσαν τα συμπεράσματα από προγενέστερες συστηματικές ανασκοπήσεις σχετικά με το ρόλο του δείκτη NLR πριν από την θεραπεία ως ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την ολική επιβίωση και για το διάστημα ελεύθερο νόσου.

Οι συγγραφείς προχώρησαν επιπρόσθετα στον έλεγχο TSA για να μειώσουν περαιτέρω το ενδεχόμενο ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων λόγω του αριθμού των εργασιών που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη.

Με βάση την ανωτέρω μελέτη η συσχέτιση μεταξύ NLR και πρόγνωσης υποστηρίζεται από υψηλού βαθμού στατιστική εγκυρότητα. Οι συγγραφείς πάντως αναφέρουν ότι η μελέτη παρουσιάζει κάποιους περιορισμούς και συγκεκριμένα ότι όλες οι έρευνες που περιλήφθηκαν ήταν αναδρομικές και με υψηλού βαθμού ετερογένεια και για τους λόγους αυτούς οι συγγραφείς συστήνουν περαιτέρω έρευνα στο συγκεκριμένο θέμα.

9. Prognostic Utility of Platelet-Lymphocyte Ratio, Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Monocyte-Lymphocyte Ratio in Head and Neck Cancers: A Detailed PRISMA Compliant Systematic Review and Meta-Analysis.⁹

υπό **Kumarasamy C et al.**

Η συστηματική αυτή ανασκόπηση και μετα-ανάλυση δημοσιεύτηκε το έτος 2021.

Οι συγγραφείς σημειώνουν ότι η φλεγμονή παίζει έναν μείζονα ρόλο στην ανάπτυξη και έκβαση του καρκίνου γι' αυτό είναι βάσιμη προοπτική να χρησιμοποιηθεί ένας δείκτης φλεγμονής ως διαγνωστικός ή κυρίως ως προγνωστικός δείκτης στον καρκίνο.

Η συγκεκριμένη μελέτη εξετάζει τρεις δείκτες φλεγμονής ως προγνωστικούς και συγκεκριμένα τον λόγο ουδετερόφιλα προς λεμφοκύτταρα (NLR) αλλά και τους λόγους αιμοπετάλια προς λεμφοκύτταρα (PLR) και λεμφοκύτταρα προς μονοπύρηνα (MLR). Διερευνήθηκαν 49 μελέτες με 20739 ασθενείς. Για τον δείκτη NLR μετρήθηκε η τιμή του hazard ratio $HR=1.639$ (95% CI 1.429–1.88, $p=0.001$).

Πάντως όσον αφορά στην εκτίμηση της παραμέτρου της ετερογένειας αναδεικνύεται υψηλού βαθμού ετερογένεια μεταξύ των μελετών που περιλαμβάνονται στην μέτα-ανάλυση για τον δείκτη NLR. Συγκεκριμένα οι δοκιμές για την ετερογένεια ανέδειξαν τις εξής τιμές: $I^2 = 82.152$; $T^2 = 0.085$; Cochran's $Q = 145.674$.

Τα αποτελέσματα της συστηματικής αυτής ανασκόπησης υποδεικνύουν ότι ο δείκτης NLR μπορεί να είναι ένα ισχυρό προγνωστικό εργαλείο σε περιπτώσεις καρκίνου τόσο του τραχήλου όσο και του εγκεφάλου και κατ'επέκταση μπορεί να συμβάλει στην διαμόρφωση της θεραπείας.

Οι ερευνητές κρίνουν ότι απαιτείται περαιτέρω τεκμηρίωση που θα προκύψει από μεγάλης κλίμακας κλινικές μελέτες σε πολλαπλές Κοόρτεις ασθενών προτού ο δείκτης NLR ενσωματωθεί σε κλινικά πρωτόκολλα.

10. Στην συστηματική ανασκόπηση **The prognostic utility of pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte-ratio (NLR) in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis.**¹⁰

των **Naszai M et al** (2021) εξετάστηκαν 71 εργασίες που περιελάμβαναν 32.788 συνολικά ασθενείς.

Έγινε ανάλυση δεδομένων με λογισμικό RStudio 1.3. Η ποιότητα των αποτελεσμάτων των εργασιών της ανασκόπησης ελέγχθηκε με χρήση της κλίμακας Newcastle–Ottawa Quality Assessment Scale (NOS). Η ετερογένεια των εργασιών αξιολογήθηκε με I^2 .

Οι συγγραφείς επισημαίνουν τους μεθοδολογικούς περιορισμούς στην έρευνα για τους προγνωστικούς δείκτες.

Όμως παρά την επισήμανση αυτή οι συγγραφείς καταλήγουν στην διαπίστωση ότι ένας υψηλός δείκτης NLR συσχετίζεται με δυσμενή έκβαση της ασθένειας τόσο σε ολική επιβίωση (HR = 1.84, 95% CI 1.68–2.03) όσο και σε δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία HR = 1.72, 95% CI 1.51–1.95) με ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών.

Από την ανασκόπηση επιβεβαιώνεται ότι ο δείκτης NLR είναι ένας εύκολα διαθέσιμος προγνωστικός βιοδείκτης για τον καρκίνο του ορθού που θα πρέπει να εντάσσεται πλέον σε κλινικές δοκιμές ως μέτρηση ρουτίνας.

11. Prognostic values of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis.¹¹

υπό Ni L et al .

Στην μετά-ανάλυση αυτή, η οποία διεξήχθη το έτος 2020, εντάχθηκαν εννέα μελέτες κοόρτης που περιελάμβαναν συνολικά 3390 ασθενείς.

Υψηλότερη τιμή του δείκτη NLR (ανώτερη από την τιμή cut-off) συσχετίστηκε αφενός με χαμηλότερη συνολική επιβίωση (συγκεκριμένα ο συγκεντρωτικός λόγος επιπτώσεων pooled hazard ratio ήταν $pHR = 2.22$, το 95% διάστημα αξιοπιστίας/εμπιστοσύνης ήταν $CI = 1.77-2.78$) και αφετέρου με πιο μικρής διάρκειας χρονικό διάστημα ελεύθερο νόσου ($pHR = 1.81$, 95% $CI 1.35-2.41$).

Στα πλαίσια της μελέτης αυτής πέραν του λόγου NLR αξιολογήθηκε και ο λόγος πλασματοκύτταρα προς λεμφοκύτταρα (PLR), για τον οποίο η μελέτη έδειξε παρόμοια αποτελέσματα. Οι συγγραφείς αυτής της συστηματικής ανασκόπησης κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι όταν μετράται αυξημένη τιμή του δείκτη NLR (και του PRL) σε ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου κατά την περίοδο πριν την έναρξη θεραπείας, τότε προκύπτει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό συσχέτιση με κακή πρόγνωση της νόσου.

12. Η συστηματική ανασκόπηση του 2018 υπό τον τίτλο **Defining the role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COPD: a systematic literature review.**¹²

των Pascual-González Y et al (2018)

πραγματοεύεται την χρήση του λόγου ουδετερόφιλα προς λεμφοκύτταρα (NLR) ως ενός χρήσιμου και πολύ οικονομικού δείκτη φλεγμονής που προέρχεται από την γενική εξέταση αίματος ρουτίνας σε ασθενείς που παρουσιάζουν χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

22 εργασίες περιελήφθησαν στην ανασκόπηση. Μελετήθηκε ένας συνολικός αριθμός 7601 ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) καθώς και 784 υγιείς μάρτυρες.

Οι εργασίες προέρχονται από τις βάσεις δεδομένων: PubMed/Medline, Google Scholar, Scielo και Scopus. Η ποιότητα των μελετών που εντάχθηκαν στη συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση αναλύθηκε με την χρήση της κλίμακας Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale (NOS).

Αυτή η συστηματική ανασκόπηση προτείνει για τον δείκτη NLR μια τιμή αποκοπής (cut-off) 3.34, η οποία επιτυγχάνει έναν αποδεκτό βαθμό ακρίβειας.

Οι ασθενείς με ΧΑΠ είχαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερες τιμές του δείκτη NLR.

Η αύξηση του δείκτη συσχετίζεται επίσης με την διάγνωση της έξαρσης σε ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια. Αναλυτικότερα, σημειώθηκε από τους ερευνητές διαβαθμισμένη κλιμάκωση των επιπέδων NLR αντίστοιχη προς την βαρύτητα της πνευμονοπάθειας και αύξηση του δείκτη στην οξεία φάση της νόσου σε σχέση με την χρόνια κατάσταση.

Διαπιστώθηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του NLR και των κλινικών και λειτουργικών παραμέτρων (όπως είναι η FEV1, η εμφάνιση δύσπνοιας κλιμακούμενης κατά την κλίμακα mMRC, ο δείκτης επιβίωσης BODE index) σε ασθενείς με ΧΑΠ, γεγονός που υποδηλώνει ότι υψηλή τιμή του λόγου NLR μπορεί να συσχετισθεί με επιδείνωση της δύσπνοιας και γενικά της κλινικής εικόνας της βρογχικής απόφραξης.

Από τη μελέτη διαπιστώθηκε επίσης ότι ο NLR μπορεί να προσφέρει στην πρόγνωση της νόσου καθώς και στην αξιολόγηση του κινδύνου ενδονοσοκομειακής και όψιμης θνησιμότητας σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Συμπερασματικά ο δείκτης NLR θα μπορούσε κατά τους ερευνητές να αποτελέσει ένα χρήσιμο μέσο εκτίμησης της βαρύτητας της κατάστασης ασθενών με ΧΑΠ. Απαιτούνται περαιτέρω προοπτικές μελέτες για την αντιμετώπιση των παραγόντων σύγχυσης. Χρειάζεται να σχεδιασθούν μελέτες με μεγαλύτερα μεγέθη δείγματος και να συμπεριλαμβάνουν ασθενείς σε διαφορετικά στάδια της νόσου ώστε να προσδιοριστεί καλύτερα η κλινική αξία του δείκτη NLR στη χρόνια πνευμονοπάθεια.

13. Η συστηματική ανασκόπηση και μετα - ανάλυση με τίτλο **Prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in patients with ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis.**¹³

διενεργήθηκε από τον **Yin X et al.** (2019)

Ο προγνωστικός ρόλος του λόγου ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα NLR σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών είναι το αντικείμενο της συγκεκριμένης συστηματικής ανασκόπησης που δημοσιεύθηκε το 2019.

Η ανασκόπηση αυτή έχοντας χαρακτηριστικά μετα-ανάλυσης διενεργήθηκε για να εκτιμήσει την προγνωστική αξία του συγκεκριμένου βιοδείκτη NLR . Η ανασκόπηση διερευνά την προοπτική να λειτουργήσει ο NLR ως δείκτης πρόγνωσης του καρκίνου των ωοθηκών.

Αναζητήθηκαν συστηματικά οι βάσεις δεδομένων PubMed, Web of Science και Embase για κατάλληλες μελέτες με πολυπαραγοντικό χαρακτήρα.

10 μελέτες που περιλάμβαναν συνολικά 2919 ασθενείς εντάχθηκαν στην συγκεκριμένη μετα-ανάλυση.

Για την αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών που περιλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα Newcastle-Ottawa. Για την στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό στατιστικής Review Manager 5.3.

Υπολογίστηκαν ο λόγος επίπτωσης /κινδύνου (HR) και το 95% διάστημα αξιοπιστίας (CI). Ο πληθυσμός με υψηλότερο δείκτη NLR είχε χειρότερη συνολική επιβίωση συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε συσχέτιση της τιμής του NLR ως προς την ολική επιβίωση (OS) (HR = 1.34, 95% CI = 1.16-1.54) και ως προς το διάστημα ελεύθερο υποτροπής νόσου (PFS)(HR = 1.36, 95% CI = 1.17-1.57) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Δηλαδή η μετα-ανάλυση έδειξε ότι η τιμή του συγκεκριμένου δείκτη φλεγμονής NLR συσχετίζεται στατιστικά με την επιβίωση στον καρκίνο των ωοθηκών.

Η μετα-ανάλυση παρα τους περιορισμούς στην ακρίβεια των αποτελεσμάτων της, ιδιαίτερα λόγω της ετερογένειας των επιμέρους μελετών, καταλήγει στο συμπέρασμα ότι δείκτες

συστηματικής φλεγμονής, όπως είναι ο δείκτης NLR, θα ήταν δυνατό να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί βιοδείκτες και ως προς τον συγκεκριμένο τύπο καρκίνου.

14. Inflammation scores as prognostic biomarkers in small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.¹⁴

των Winther-Larsen A et al.

Ο σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης, που διεξήχθη κατά το έτος 2021, ήταν να διενεργηθεί μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που θα διερευνούσε τις συσχετίσεις μεταξύ της τιμής του λόγου ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα και της συνολικής επιβίωσης σε ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

Λόγω της φύσης της νόσου η πλειονότητα των ασθενών έχει μεταστατική νόσο τη στιγμή της διάγνωσης, γεγονός που οδηγεί σε φτωχή συνολική επιβίωση (OS).

Τα τελευταία χρόνια σε ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα η εισαγωγή της ανοσοθεραπείας έφερε αισιόδοξα αποτελέσματα σε κλινικές δοκιμές για αυτήν την ομάδα ασθενών. Επειδή για ορισμένους ασθενείς η πορεία της νόσου ήδη από τη χρονική στιγμή της διάγνωσης είναι γρήγορη και επιθετική, οι κλινικοί γιατροί χρειάζονται καθοδηγητικά εργαλεία για να προβλέψουν την πρόγνωση του ασθενούς και το φυσικό ιστορικό της νόσου. Επιπλέον, για να βελτιώσουμε τη θεραπεία των ασθενών με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, χρειαζόμαστε προγνωστικούς δείκτες που μπορούν να εντοπίσουν ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο μειωμένης επιβίωσης. Με αυτόν τον τρόπο, οι ασθενείς μπορούν να ταξινομηθούν σε εξειδικευμένα, βέλτιστα θεραπευτικά σχήματα.

Τα συμπεράσματα της συγκεκριμένης μελέτης ανέδειξαν την συσχέτιση του δείκτη με την ολική επιβίωση. Η μετα-ανάλυση περιέλαβε 33 μελέτες που αντλήθηκαν από τις βάσεις δεδομένων PubMed, Embase, Scopus και Web of Science. Συνολικά 7762 ήταν οι ασθενείς των υπό διερεύνηση μελετών.

Δύο από τους συγγραφείς αξιολόγησαν την ποιότητα των άρθρων που περιλαμβάνονται στη μελέτη με βάση μια τροποποιημένη έκδοση του Εργαλείου Μελετών Ποιότητας Πρόγνωσης (QUIPS).

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ασθενείς με υψηλή τιμή του δείκτη έχουν σημαντικά βραχύτερη ολική επιβίωση, συγκρινόμενη με ασθενείς που έχουν χαμηλή τιμή NLR.

Ένας υψηλός δείκτης NLR βρέθηκε να σχετίζεται με 39% αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (λόγος επιπτώσεων/κινδύνου hazard ratio/HR = 1,39 και 95% διάστημα αξιοπιστίας CI = 1,23–1,56).

Το αποτέλεσμα αυτό περιορίστηκε στον συγκεκριμένο δείκτη NLR διότι για τον παρεμφερή δείκτη PRL (λόγος πλασματοκυττάρων προς λεμφοκύτταρα), που επίσης αξιολογήθηκε δεν κατέστη εφικτό να επιβεβαιωθεί συσχέτιση (όπως προέκυψε από μετα-ανάλυση βασισμένη σε οκτώ μελέτες). Ελέγχθηκε και η παράμετρος του αριθμού και τύπου των λευκοκυττάρων ως δυνητικός προγνωστικός δείκτης σε επτά από τις μελέτες χωρίς επιτυχία.

Με βάση τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης φαίνεται ότι υπάρχει δυναμικό αξιοποίησης των δεικτών φλεγμονής και συγκεκριμένα του δείκτη NLR ως προγνωστικού βιοδείκτη στο μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα καθώς υψηλή τιμή του δείκτη συσχετίζεται με υποβάθμιση της συνολικής επιβίωσης.

Κατά τους συγγραφείς ο δείκτης NLR θα ήταν εφικτό να αξιοποιηθεί ως ένας χρήσιμος βιοδείκτης της ολικής επιβίωσης σε ασθενείς που πάσχουν από μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

15. Η επόμενη συστηματική ανασκόπηση δημοσιεύθηκε το έτος 2021 και έχει τίτλο **Systemic Inflammatory Markers for Predicting Overall Survival in Patients with Osteosarcoma: A Systematic Review and Meta-Analysis.**¹⁵

υπό Song X et al.

Αναζητήθηκαν βιβλιογραφικές αναφορές στις βάσεις δεδομένων Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang, Chinese Scientific Journals (VIP), PubMed, Embase, and Cochrane.

Χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό Stata 15.1 για την ανάλυση των δεδομένων και η κλίμακα Newcastle-Ottawa scale για την εκτίμηση της ποιότητας των ενταγμένων στην ανασκόπηση ερευνών.

Η συσχέτιση δεικτών όπως ο NLR, η CRP, ο λόγος αιμοπετάλια προς λεμφοκύτταρα (PLR), ο λόγος λεμφοκύτταρα προς μονοκύτταρα (LMR) με την ολική επιβίωση και το διάστημα ελεύθερο νόσου εκτιμήθηκε με τις τιμές του hazard ratio (λόγου επιπτώσεων/κινδύνου) και με το 95% διάστημα αξιοπιστίας/εμπιστοσύνης. Η ετερογένεια εκτιμήθηκε με την χρήση του Q τεστ του Cochran και του τεστ I^2 .

Εξετάστηκαν 12 έρευνες με 2162 ασθενείς που έπασχαν από οστεοσάρκωμα και ενώ άλλοι βιοδείκτες, όπως ο λόγος αιμοπετάλια προς λεμφοκύτταρα (PLR), δεν παρουσίασαν στατιστικώς σημαντικά ευρήματα, η ανάλυση των αποτελεσμάτων που αφορούσαν στον δείκτη NLR ανέδειξε ότι ο λόγος NLR είχε επίδραση στην πρόγνωση των ασθενών με οστεοσάρκωμα.

Συγκεκριμένα υψηλά επίπεδα του δείκτη πριν από τη θεραπεία συσχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση. Αναλυτικότερα η συσχέτιση του δείκτη NLR με την ολική επιβίωση αντιστοιχεί στα ακόλουθα, δηλαδή λόγος επιπτώσεων (HR) = 1.68, P = 0.007 και 95% διάστημα αξιοπιστίας (CI): 1.15-2.45.

Αυτό το συμπέρασμα μπορεί να παράσχει στους κλινικούς γιατρούς την βάση για να κρίνουν την έκβαση της νόσου και τα αποτελέσματα των θεραπευτικών ενεργειών τους.

16. Inflammatory markers for predicting overall survival in gastric cancer patients: A systematic review and meta-analysis.¹⁶

Υπό Kim MR et al.

Στην συστηματική αυτή ανασκόπηση, που δημοσιεύθηκε το 2020, αναφέρεται ότι δείκτες φλεγμονής έχουν ξεκινήσει να χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη με σκοπό να προβλέπουν την πρόγνωση και την επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνο. Προς το παρόν όμως η προσέγγιση παραμένει αμφιλεγόμενη.

Οι ερευνητές της συγκεκριμένης συστηματικής ανασκόπησης προχώρησαν σε μία μετα-ανάλυση για να προσδιορίσουν την προγνωστική αξία δεικτών φλεγμονής, μεταξύ των οποίων και του λόγου ουδετερόφιλα προς λεμφοκύτταρα .

Ένα σύνολο από 41 μελέτες κοόρτης που περιελάμβαναν συνολικά 18.348 ασθενείς εντάχθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση καθώς πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης.

Η συγκεκριμένη μετα-ανάλυση καταλήγει με το συμπέρασμα ότι οι δείκτες φλεγμονής και ειδικά ο NLR συσχετίζεται με χαμηλή επιβίωση σε ασθενείς με γαστρικό καρκίνο.

Συγκεκριμένα για τον δείκτη NLR υπολογίστηκε ο λόγος επιπτώσεων/κινδύνου $HR = 1.605$, καθώς και το 95% διάστημα αξιοπιστίας/εμπιστοσύνης $CI = 1.449-1.779$.

Περαιτέρω προοπτικές μελέτες που θα χρησιμοποιούν στανταρισμένες μετρήσεις απαιτούνται κατά τους ερευνητές για να προσδιοριστεί τελικά η προγνωστική αξία των συγκεκριμένων βιοδεικτών και του NLR ιδιαίτερα.

17.Prognostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis.¹⁷

των Li W et al.

Η μελέτη αυτή δημοσιεύθηκε το 2021. Οι συγγραφείς εστιάζουν στο γεγονός ότι τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια έχουν εξελιχθεί σε ένα μείζον πρόβλημα υγείας σε διεθνές επίπεδο και είναι μία από τις κύριες αιτίες μόνιμης αναπηρίας. Κρίνεται σημαντικό να

αναζητηθεί ένας βιοδείκτης που να μπορεί να εξασφαλίσει την πρόγνωση σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο.

Αυτή η μετα-ανάλυση αποσκοπεί στο να διευκρινίσει την σχέση μεταξύ του δείκτη NLR και της πρόγνωσης σε ασθενείς με εγκεφαλικό.

Όσον αφορά στην μεθοδολογία της μετα-ανάλυσης οι ερευνητές αναφέρουν στην εργασία τους ότι προέβησαν σε συστηματική έρευνα στις βάσεις δεδομένων Pubmed, web of science και Embase αναζητώντας μελέτες που διερευνούσαν την προγνωστική αξία του δείκτη NLR.

Συμπεριλήφθηκαν τελικά 41 μελέτες με 27.124 ασθενείς. Χρησιμοποιήθηκε η στατιστική μέθοδος του σχετικού λόγου πιθανοτήτων (ODDS ratio) και το 95% διάστημα αξιοπιστίας (CI). Έγινε ανάλυση δεδομένων με το λογισμικό Review Manager 5.3 και Stata 12.0.

Εκτιμήθηκε η ετερογένεια των ερευνών με τη χρήση του Q test κατά Cochran.

Όσον αφορά στα αποτελέσματα η μελέτη κατέδειξε ότι αυξημένες τιμές του δείκτη NLR ήταν στατιστικώς σημαντικά συσχετιζόμενες με κακή πρόγνωση στους ασθενείς με εγκεφαλικό, τόσο ως προς την θνητότητα, όσο και ως προς τη νοσηρότητα.

Συγκεκριμένα αυξημένος δείκτης σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα σε οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (OR = 1.12, 95% CI = 1.07–1.16). Το ίδιο αποτέλεσμα προκύπτει και όσον αφορά στο οξύ αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο (OR = 1.23, 95% CI = 1.09–1.39).

Το τελικό συμπέρασμα της συγκεκριμένης μετα-ανάλυσης ήταν ότι ο δείκτης NLR είναι χρήσιμος ως ένας δυνητικός προγνωστικός βιοδείκτης που θα μπορούσε να κατευθύνει κλινικές αποφάσεις σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο.

18. Plasma Biomarkers to Predict Cardiovascular Outcome in Patients With Peripheral Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis.¹⁸

Των Kremers B et al.

Η συγκεκριμένη μελέτη δημοσιεύθηκε το 2020 και αφορά σε ασθενείς με περιφερική αρτηριοπάθεια, οι οποίοι έχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Πληθώρα από βιοδείκτες του πλάσματος έχουν διερευνηθεί αλλά κανένας δεν έχει χρησιμοποιηθεί κλινικά.

Η συγκεκριμένη μελέτη αποσκοπεί στο να παρέχει μία ολοκληρωμένη εικόνα για την χρήση των βιοδεικτών στην περιφερική αρτηριοπάθεια. 47 μελέτες που περιελάμβαναν 21473 ασθενείς με αγγειοπάθεια εντάχθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση.

Οι μελέτες προέρχονται από τις βάσεις δεδομένων MEDLINE/PubMed, Cochrane και Embase.

Ως κατάλληλοι προς αξιολόγηση βιοδείκτες αναγνωρίστηκαν η CRP, το NT-proBNP, το ινωδογόνο, τα d dimers, η τροπονίνη και ο λόγος NLR. Η ποιότητα των μελετών σειράς αξιολογήθηκε με τη χρήση της κλίμακας Newcastle Ottawa Assessment Scale.

Η συνολική θνησιμότητα από όλες τις επιπλοκές της αγγειοπάθειας χρησιμοποιήθηκε ως καταληκτικό σημείο και έδειξε συσχέτιση με αυξημένο NLR (HR= 1.20, P=0.01230, HR=1.10, P<0,00129, HR= 1.97, P=0.033 σε τρεις αντιστοιχες υποομάδες).

Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα για καρδιαγγειακή θνησιμότητα (HR=2.04; P=0.004), για μείζονα ανεπιθύμητα συμβάντα στα άκρα (HR=1,09; P<0,001), ακρωτηριασμούς (HR=1.14; P<0.001), ή για την επιβίωση χωρίς ακρωτηριασμό (HR=2.38, P<0.001)

Στα τελικά συμπεράσματα της μελέτης αναφέρεται ότι αναγνωρίστηκαν βιοδείκτες όπως ο NLR που θα ήταν δυνατόν να χρησιμεύσουν στην πρόγνωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο.

19.Prognostic Significance of Preoperative Systemic Cellular Inflammatory Markers in Gliomas: A Systematic Review and Meta-Analysis.¹⁹

των Wang DP et al (2020).

Το γλοίωμα είναι ο πιο συχνός κακοήθης εγκεφαλικός όγκος και έχει υψηλή θνητότητα. Κινητοποιεί μία ισχυρή φλεγμονώδη απόκριση, η οποία είναι υπεύθυνη για την επιδείνωση της γενικής κατάστασης των ασθενών.

Ο προγνωστικός χαρακτήρας των δεικτών φλεγμονής στα γλοιώματα παραμένει αμφισβητήσιμος. Αυτή η μετα-ανάλυση που δημοσιεύθηκε το 2020 στοχεύει στην εκτίμηση της προγνωστικής σημασίας του δείκτη NLR, αλλά και άλλων δεικτών, όπως ο λόγος αιμοπεταλίων προς λεμφοκύτταρα PLR.

18 μελέτες, στις οποίες εξετάστηκαν δεδομένα από συνολικά 3261 ασθενείς, συμπεριλήφθηκαν στην μετά-ανάλυση. Προηγήθηκε ποιοτική αξιολόγηση των μελετών με τη χρήση της Κλίμακας Newcastle-Ottawa Scale.

Η έρευνα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αυξημένη τιμή του δείκτη NLR αποτελεί έναν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα έκπτωσης της επιβίωσης σε ασθενείς με γλοίωμα.

Συγκεκριμένα υπολογίστηκαν ο λόγος επίπτωσης/κινδύνου $HR=1.38$ και το 95% διάστημα αξιοπιστίας $CI = 1.09-1.74$; $P = 0.008$. Αντίθετα ένας άλλος βιοδείκτης που εξετάστηκε, ο δείκτης PRL, δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την επιβίωση στους ίδιους ασθενείς.

Περαιτέρω η μετα-ανάλυση έδειξε ότι ο δείκτης NLR μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να εκτιμηθεί η πορεία της νόσου και να κατευθυνθούν θεραπευτικές παρεμβάσεις σε ασθενείς με γλοίωμα.

20. Prognostic Significance of Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, or Monocyte-to-Lymphocyte Ratio in Endometrial Neoplasms: A Systematic Review and Meta-analysis.³⁶

των Leng J et al

Σκοπός της μετα-ανάλυσης αυτής, που δημοσιεύθηκε το έτος 2022, ήταν να αναδειχθεί η αποτελεσματικότητα του δείκτη NLR καθώς και άλλων συναφών δεικτών φλεγμονής, όπως ο λόγος αιμοπετάλια προς λεμφοκύτταρα (PLR), ή ο λόγος μονοπύρηνα προς λεμφοκύτταρα (MLR), στην πρόγνωση ασθενών με καρκίνο του ενδομητρίου.

Η ανασκόπηση διερεύνησε δημοσιεύσεις σε πολλές βάσεις δεδομένων (PubMed, Embase, Cochrane, CNKI, CBM, WanFang, VIP) και η στατιστική ανάλυση διεξήχθη με τη χρήση του στατιστικού εργαλείου Stata 12.0.

Η μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε 14 μελέτες που αφορούσαν σε 5274 ασθενείς συνολικά.

Τα αποτελέσματα της έδειξαν ότι ο δείκτης NLR συσχετίζεται με τη συνολική επιβίωση και με το διάστημα ελεύθερο νόσου για τους ασθενείς των μελετών.

Συγκεκριμένα τα αποτελέσματα δείχνουν συσχέτιση του δείκτη NLR με την ολική επιβίωση με υπολογισμό του hazard ratio (λόγος επικινδυνότητας) $HR = 2.51$. Το 95% διάστημα αξιοπιστίας $CI = 1.70-3.71$; $p < 0.001$ σε πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση καθώς και συσχέτιση και με το διάστημα ελεύθερο νόσου $HR = 2.50$; 95% $CI, 1.38-4.56$; $p = 0.003$.

Το Q test και η δοκιμή I^2 εφαρμόστηκαν για να ελεγχθεί η ετερογένεια των δεδομένων.

Επίσης η στατιστική ανάλυση ανέδειξε ότι τα αποτελέσματα δεν επηρεάστηκαν από παράγοντες όπως η φυλή (Ασιάτες ή όχι) ή όπως η τιμή αποκοπής (cut off) του δείκτη NLR (είτε < 2.20 , είτε ≥ 2.20).

Το τελικό συμπέρασμα ήταν ότι ο δείκτης NLR (και ο PLR, όχι όμως ο MLR) πριν από την θεραπεία αποτελεί ένα προγνωστικό εργαλείο σε ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου. Υψηλά επίπεδα του NLR συσχετίζονται τόσο με την υποβάθμιση της ολικής επιβίωσης, όσο και με την μείωση του χρονικού διαστήματος ελεύθερου νόσου στους ασθενείς αυτούς.

21. Από τους ερευνητές **Dentali F et al** δημοσιεύθηκε το έτος 2018 η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση **Impact of neutrophils to lymphocytes ratio on major clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: A systematic review and meta-analysis of the literature**²¹

Η ανασκόπηση είχε ως σημείο αφετηρίας την διαπίστωση ότι οι δείκτες φλεγμονής συσχετίζονται σημαντικά με την καρδιαγγειακή νόσο.

Ο λόγος μεταξύ ουδετερόφιλων και λεμφοκυττάρων είναι ένας νέος, δυνητικά αξιοποιήσιμος βιοδείκτης που μπορεί να εντοπίσει άτομα με κίνδυνο για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα.

Συγκριτικά με άλλες παραμέτρους όπως ο συνολικός αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων και τον υποτύπων τους ο δείκτης NLR φαίνεται να έχει την υψηλότερη προγνωστική αξία για την επιβίωση ή για μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

Οι μελετητές συγκέντρωσαν δεδομένα από μελέτες προερχόμενες από δύο βάσεις δεδομένων, τις Medline και Embase. Σε αυτήν τη συστηματική ανασκόπηση συμπεριελήφθησαν 23 μελέτες και ένα σύνολο άνω των 16.000 ασθενών.

Συγκριτικά με τους ασθενείς με χαμηλό δείκτη NLR ο υψηλός δείκτης NLR κατά την έναρξη της διαχείρισης του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου συσχετίστηκε με υψηλότερη ολική θνησιμότητα τόσο σε ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου STEMI (διατοιχωματικό) όσο και σε ασθενείς με NSTEMI χωρίς ανάσπαση κύματος ST στο καρδιογράφημα (υπενδοκάρδιο).

Συγκεκριμένα σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου STEMI η ολική θνησιμότητα και ο δείκτης NLR σχετίζονται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό όπως προκύπτει εάν εφαρμοστεί η στατιστική μέθοδος του λόγου πιθανοτήτων (odds ratio/OR) (OR = 4.60, 95% διάστημα αξιοπιστίας CI = 2.84-7.45; P <

0.00001 . Αλλά και σε NSTEMI έμφραγμα μυοκαρδίου φάνηκε στατιστική συσχέτιση $OR = 6.41$, 95% CI = 2.65-15.50, $P < 0.00001$.

Επίσης αυξημένος κίνδυνος για μείζον καρδιαγγειακό σύμβαμα παρατηρήθηκε σε ασθενείς με υψηλή τιμή του δείκτη NLR ($OR = 3.71$, 95% CI = 2.67-5.17; $P < 0.00001$). Στα συμπεράσματα της μεγάλης αυτής μετα-ανάλυσης σημειώνεται ότι υψηλή τιμή NLR σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο φαίνεται να επηρεάζει την εξέλιξη αλλά και την θνητότητα από καρδιαγγειακά συμβάματα.

22. Η μελέτη υπό τον τίτλο **Neutrophil-to-lymphocyte ratio in relation to the risk of all-cause mortality and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis**

δημοσιεύθηκε το έτος 2020 υπό τον Zhao WM et al²²

Η συστηματική αυτή ανασκόπηση και μέτα ανάλυση είχε ως στόχο να εκτιμηθεί η συσχέτιση μεταξύ του λόγου NLR και του κινδύνου αφενός θανάτου και αφετέρου καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

Οι βάσεις δεδομένων PubMed, Embase και Web of Science διερευνήθηκαν για κατάλληλες για ανασκόπηση μελέτες σειράς. Η έρευνα αναγνώρισε 1048 σχετικές εργασίες και από αυτές επιλεκτικά 10 μελέτες σειράς.

Η κλίμακα Newcastle-Ottawa Scale χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθεί η ποιότητα των δημοσιεύσεων που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη. Η στατιστική μέθοδος Q test κατά Cochrane χρησιμοποιήθηκε, καθώς επίσης και το I^2 test για να εντοπιστούν στοιχεία ετερογένειας.

Ο λόγος επίπτωσης/κινδυνού Hazard Ratio (HR) όσον αφορά σε θνησιμότητα από κάθε αιτία ήταν 1,45 (95% διάστημα αξιοπιστίας, CI = 1,20–1,75) και ο HR των καρδιαγγειακών συμβάντων ήταν 1,52 (95% διάστημα αξιοπιστίας CI=1,33–1,72), όταν ο NLR θεωρήθηκε ως ποιοτική μεταβλητή. Ομοίως, η συσχέτιση μεταξύ NLR και θνησιμότητας από κάθε αιτία επιβεβαιώθηκε (HR 1,35, 95% CI 1,23–1,48) όταν χρησιμοποιήθηκε ο NLR ως συνεχής μεταβλητή.

Οι ερευνητές αναγνωρίζουν κάποιους περιορισμούς που έχει η συστηματική αυτή η ανασκόπηση. Συγκεκριμένα η μελέτη βασίζεται σε έναν μικρό αριθμό εργασιών. Όλες οι συμπεριληφθείσες εργασίες περιλαμβάνουν μελέτες σειράς προοπτικές και αναδρομικές.

Σημειώνεται ότι για το λόγο αυτό δεν χρησιμοποιήθηκε το σύστημα GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

Η συγκεκριμένη μετα-ανάλυση δείχνει ότι υψηλή τιμή του δείκτη σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου και καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Ο δείκτης είναι ένας αξιόπιστος μεσολαβητής φλεγμονής που μπορεί να προσδιορίσει την πρόγνωση σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

Πιο προχωρημένες μελέτες απαιτούνται ώστε να καθοριστεί εάν ο λόγος NLR μπορεί να συμβάλλει στην κλινική βελτίωση των ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

23. Η μελέτη **Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in melanoma: Evidence from a PRISMA-compliant meta-analysis**²³ υπό **Ding Y et al**, δημοσιεύθηκε το 2018.

Έως εκείνο το χρονικό σημείο μία σειρά από μελέτες είχαν διερευνήσει την προγνωστική σημασία του λόγου ουδετερόφιλα προς λεμφοκύτταρα (NLR) σε ασθενείς με μελάνωμα, αλλά τα αποτελέσματα των μελετών αυτών ήταν αμφισβητήσιμα. Γι' αυτό οι συγγραφείς προχώρησαν σε μία πιο αναλυτική έρευνα προκειμένου να εξετάσουν την προγνωστική αξία του δείκτη NLR στο μελάνωμα καθώς η επίπτωση αυτού του επιθετικού καρκίνου του δέρματος διαρκώς αυξάνεται.

Έχει διαπιστωθεί ότι η νόσος είναι δυνητικά θεραπεύσιμη σε πρώιμο, εστιακό στάδιο.

Αντιθέτως ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα έχουν πτωχή πρόγνωση με πενταετή επιβίωση της τάξεως του 10%. Γι' αυτό έχουν μεγάλη σημασία για την κλινική διαχείριση του μελανώματος νεότεροι αξιόπιστοι προγνωστικοί δείκτες.

Ιδιαίτερα ο δείκτης NLR έχει κινητοποιήσει πολλούς ερευνητές αφενός λόγω της ιδιότητάς του ως ένδειξη της φλεγμονώδους απόκρισης του οργανισμού απέναντι στον καρκίνο, αφετέρου λόγω της απλότητας, της ευχρηστίας και του περιορισμένου κόστους του δείκτη ως αιματολογική εξέταση ρουτίνας.

Οι βάσεις δεδομένων PubMed, Embase, και Web of Science ελέγχθηκαν διεξοδικά από τους ερευνητές της μετα-ανάλυσης. Όπως και σε όλες τις μετα-αναλύσεις της ανασκόπησης μας, στη συγκεκριμένη μελέτη εφαρμόστηκε η τεχνική PRISMA για την δόκιμη αναζήτηση τεκμηριωμένων εργασιών.

Η διερεύνηση της στατιστικής συσχέτισης του δείκτη NLR με την ολική επιβίωση (OS) καθώς και με το διάστημα ελεύθερο υποτροπής νόσου (PFS) πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του συνδυαστικού λόγου επιπτώσεων/κινδύνου (pooled hazard ratio - HR) και του 95% διαστήματος αξιοπιστίας/εμπιστοσύνης (CI).

Ένα σύνολο από 12 μελέτες, που συμπεριέλαβαν 3207 ασθενείς, εντάχθηκαν τελικά στην μετα-ανάλυση.

Ο συνδυαστικός λόγος hazard ratio HR με το 95% CI χρησιμοποιήθηκαν για την ποσοτική αξιολόγηση της προγνωστικής σημασίας του δείκτη NLR για ασθενείς με μελάνωμα

. Τα τεστ Q (κατά Cochran) και I^2 χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της ετερογένειας μεταξύ των μελετών. Η τιμή P-value $P < 0.10$ για το Q test ή το $I^2 > 50\%$ υποδηλώνουν σημαντική ετερογένεια και για το λόγο αυτό εφαρμόστηκε το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων random-effects model (μέθοδος

DerSimonian–Laird). Σε ειδικές περιπτώσεις επιλέχθηκε το μοντέλο σταθερών επιδράσεων fixed-effects model (μέθοδος Mantel–Haenszel).

Διεξήχθησαν αναλύσεις υποομάδων για να εξεταστεί η προγνωστική αξία του NLR σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις ευαισθησίας για να επιβεβαιωθεί η σταθερότητα και η επαναληψιμότητα των αποτελεσμάτων. Η δοκιμή funnel plot κατά Begg χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση του στατιστικού σφάλματος (bias).

Για όλες τις στατιστικές αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό Stata 12.0. Η τιμή $P < 0.05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μία υψηλή τιμή του δείκτη NLR συσχετίζεται με πτωχή πρόγνωση νόσου. Συγκεκριμένα για ολική επιβίωση (OS) υπολογίστηκαν $HR = 2.23$, $95\% CI = 1.64-3.04$, τιμή P-value $P < 0.001$, ενώ για το διάστημα ελεύθερο επιπλοκής (PFS) προσδιορίστηκαν οι τιμές $HR = 2.19$, $95\% CI = 1.78-2.69$ με $P < 0.001$.

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης ευαισθησίας και του ελέγχου συστηματικού σφάλματος (bias) επιβεβαίωσαν την αξιοπιστία αυτής της μετα-ανάλυσης.

Οι συγγραφείς επισημαίνουν ότι υπάρχουν στη μελέτη αρκετοί περιορισμοί. Καταρχήν ανιχνεύθηκε σημαντική ετερογένεια στην ανάλυση μεταξύ του NLR και του OS. Αν και υιοθετήθηκε ένα μοντέλο τυχαίων επιδράσεων για ανάλυση, η ετερογένεια θεωρείται ένα δυσεπίλυτο πρόβλημα στη μετα-ανάλυση.

Επίσης οι συγγραφείς αναφέρουν ότι οι περισσότερες μελέτες που κρίθηκαν επιλέξιμες για αυτήν τη μετα-ανάλυση διεξήχθησαν σε δυτικές χώρες. Ως εκ τούτου, τα αποτελέσματα μπορεί να είναι περισσότερο εφαρμόσιμα για Καυκάσιους ασθενείς και συνεπώς απαιτούνται επιπρόσθετες μελέτες για ασθενείς με άλλες εθνοτικές καταβολές.

Παρά τους περιορισμούς που περιγράφηκαν η συγκεκριμένη μετα-ανάλυση κατέδειξε ότι ο λογος NLR μπορεί να αποτελέσει έναν αποτελεσματικό προγνωστικό δείκτη για την επιβίωση από μελάνωμα.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΜΕΛΕΤΩΝ ΕΝΤΑΓΜΕΝΩΝ ΣΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Ο πίνακας που παρατίθεται περιλαμβάνει στην πρώτη στήλη τον αύξοντα αριθμό της κάθε μελέτης που εντάσσεται στην συστηματική ανασκόπηση. Στην δεύτερη στήλη του πίνακα αναγράφεται το όνομα του κυρίου συγγραφέα που καταχωρείται στην εκάστοτε μελέτη καθώς και το έτος δημοσίευσης της.

Ακολουθούν διαδοχικά ο αριθμός των εργασιών που περιλαμβάνονται σε κάθε μία ανασκόπηση ή μετα-ανάλυση καθώς και ο συνολικός αριθμός των ασθενών που εξετάστηκαν. Στην τελευταία στήλη καταγράφεται αν το συμπέρασμα κάθε ανασκόπησης επιβεβαιώνει ότι ο δείκτης NLR έχει ή όχι προγνωστική αξία, αν η έρευνα επιβεβαιώνει στατιστική συσχέτιση του NLR με την πρόγνωση της νόσου ή ότι σχετίζεται η τιμή του NLR με την βαρύτητα της νόσου.

<u>A/a</u>	<u>ΟΝΟΜΑ ΚΥΡΙΟΥ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ</u> <u>ΚΑΙ ΕΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ</u>	<u>ΑΡΙΘΜΟΣ ΕΡΕΥΝΩΝ</u> <u>ΠΟΥ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ Η ΜΕΛΕΤΗ</u>	<u>ΠΛΗΘΥΣ ΜΟΣ</u> <u>ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ ΑΤΟΜΩΝ</u>	<u>ΠΑΘΗΣΗ</u>	<u>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ</u>
<u>1</u>	<u>Pirozzolo G, 2019</u>	<u>20</u>	<u>6457</u>	<u>καρκίνος οισοφαγού</u>	<u>στατιστική συσχέτιση</u>
<u>2</u>	<u>Corbeau I, 2020</u>	<u>45</u>	<u>1157</u>	<u>καρκίνος μαστού</u>	<u>στατιστική συσχέτιση</u>
<u>3</u>	<u>Banagga A, 2020</u>	<u>54</u>	<u>1099</u>	<u>ηπάτωμα</u>	<u>στατιστική συσχέτιση</u>
<u>4</u>	<u>Ulloque-Badaracco JR, 2021</u>	<u>61</u>	<u>15522</u>	<u>Covid19</u>	<u>στατιστική συσχέτιση</u>

<u>5</u>	<u>Cupp MA, 2020</u>	<u>86</u>	<u>1978</u>	<u>καρκίνος</u>	<u>στατιστική συσχέτιση</u>
<u>6</u>	<u>Alkhatip A, 2021</u>	<u>32</u>	<u>7482</u>	<u>Covid19</u>	<u>στατιστική συσχέτιση</u>
<u>7</u>	<u>Huang Z, 2020</u>	<u>14</u>	<u>11564</u>	<u>σήψη</u>	<u>στατιστική συσχέτιση</u>
<u>8</u>	<u>Mariani P, 2022</u>	<u>19</u>	<u>4881</u>	<u>όγκοι κεφαλής και τραχήλου</u>	<u>στατιστική συσχέτιση</u>
<u>9</u>	<u>Kumarasamy C, 2021</u>	<u>49</u>	<u>20739</u>	<u>όγκοι κεφαλής και τραχήλου</u>	<u>στατιστική συσχέτιση</u>
<u>10</u>	<u>Naszai M, 2021</u>	<u>71</u>	<u>32788</u>	<u>καρκίνος ορθού</u>	<u>στατιστική συσχέτιση</u>
<u>11</u>	<u>Ni L, 2020</u>	<u>9</u>	<u>3390</u>	<u>καρκίνος ενδο- μητρίου</u>	<u>στατιστική συσχέτιση</u>
<u>12</u>	<u>Pascual-Gonzalez Y, 2018</u>	<u>22</u>	<u>7601</u>	<u>χρόνια αποφρακ- τική πνευμονο- πάθεια</u>	<u>στατιστική συσχέτιση</u>
<u>13</u>	<u>Yin X,2019</u>	<u>10</u>	<u>2919</u>	<u>καρκίνος ωοθηκών</u>	<u>στατιστική συσχέτιση</u>
<u>14</u>	<u>Winther-Larsen A, 2021</u>	<u>33</u>	<u>7762</u>	<u>μικρο- κυτταρικός πνεύμονα</u>	<u>στατιστική συσχέτιση</u>
<u>15</u>	<u>Song X, 2021</u>	<u>12</u>	<u>2162</u>	<u>οστεοσάρ- κωμα</u>	<u>στατιστική συσχέτιση</u>
<u>16</u>	<u>Kim MR, 2020</u>	<u>41</u>	<u>18348</u>	<u>καρκίνος στομάχου</u>	<u>στατιστική συσχέτιση</u>
<u>17</u>	<u>Li W, 2021</u>	<u>41</u>	<u>27124</u>	<u>ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο</u>	<u>στατιστική συσχέτιση</u>
<u>18</u>	<u>Kremers B, 2020</u>	<u>47</u>	<u>21473</u>	<u>περιφερική αγγειοπάθει α</u>	<u>στατιστική συσχέτιση</u>
<u>19</u>	<u>Wang DP, 2020</u>	<u>18</u>	<u>3261</u>	<u>γλοίωμα</u>	<u>στατιστική</u>

					<u>συσχέτιση</u>
<u>20</u>	<u>Leng J, 2022</u>	<u>14</u>	<u>5274</u>	<u>καρκίνος ενδομητρίου</u>	<u>στατιστική συσχέτιση</u>
<u>21</u>	<u>Dentali F, 2018</u>	<u>23</u>	<u>16000</u>	<u>οξύ στεφανιαίο σύνδρομο</u>	<u>στατιστική συσχέτιση</u>
<u>22</u>	<u>Zhao WM, 2020</u>	<u>10</u>	<u>1442</u>	<u>χρόνια νεφρική ανεπάρκεια</u>	<u>στατιστική συσχέτιση</u>
<u>23</u>	<u>Ding Y, 2018</u>	<u>12</u>	<u>3207</u>	<u>μελάνωμα</u>	<u>στατιστική συσχέτιση</u>

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

1. Αρχές εφαρμογής του δείκτη NLR.

Η αναλογία ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα (NLR) υπολογίζεται ως μια απλή αναλογία μεταξύ του αριθμού των ουδετερόφιλων και του αριθμού των λεμφοκυττάρων που μετρώνται στο περιφερικό αίμα.

Ο βιοδείκτης αυτός αποτυπώνει την ισορροπία μεταξύ συστηματικής φλεγμονής και επίκτητης ανοσίας. Η φλεγμονή και η ανοσία παίζουν κρίσιμο ρόλο σε πολλές ασθένειες. Η συστηματική φλεγμονή συνεπάγεται διακύμανση των ουδετερόφιλων και των λεμφοκυττάρων και κατ'επέκταση διαμορφώνει την τιμή του λόγου NLR.

Ο λόγος NLR έχει πλέον αξιολογηθεί εκτενώς και έχει αποδειχθεί ότι αυξάνεται (όχι πάντα στον ίδιο βαθμό) σε ασθενείς που αντιμετωπίζουν παθολογικές καταστάσεις, όπως χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, εγκεφαλικό επεισόδιο, μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα έως λοιμώδεις νόσους ή και σήψη.

Επιπλέον ο δείκτης αυξάνεται (σε άλλοτε διαφορετικό βαθμό ανάλογα με τις συντρέχουσες συνθήκες) σε ασθενείς με καρκίνο. Δηλαδή ο λόγος NLR διακυμαίνεται ανάλογα με τη βαρύτητα και την έκβαση πολλών και σοβαρών παθολογικών καταστάσεων.

2. Πλεονεκτήματα του δείκτη NLR.

Η εφαρμογή του συγκεκριμένου δείκτη διαθέτει το πλεονέκτημα ότι δεν απαιτεί δαπάνη πρόσθετου εξοπλισμού, το κόστος ανά εξέταση είναι χαμηλό, ο υπολογισμός του λόγου διενεργείται εύκολα στα πλαίσια εξετάσεων ρουτίνας ακόμα και σε πρωτοβάθμιο επίπεδο φροντίδας, δεν απαιτείται μετάβαση του ασθενούς σε νοσοκομείο ή κλινική, είναι εφικτό να εντοπιστούν συστηματικά σφάλματα κατά τις μετρήσεις και τα αποτελέσματα των μετρήσεων που οδηγούν στον υπολογισμό του δείκτη εμφανίζουν επαναληψιμότητα.

3. Φάσμα νόσων.

Το φάσμα των νοσημάτων υψηλής βαρύτητας και θνητότητας στα οποία έχει δυνατότητα αξιοποίησης ο δείκτης NLR είναι εκτεταμένο.

Η αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων ανέδειξε μελέτες σε πολυάριθμες νόσους, πολλαπλώς σημαντικές για την ποιότητα ζωής του πάσχοντος με υψηλό ποσοστό νοσηρότητας και θνητότητας. Στην ανασκόπηση αξιολογήθηκαν μελέτες σε ασθενείς με καρκίνο, σε διάφορες μορφές (πνεύμονα,

μαστού, ωοθηκών, στομάχου, ήπατος, εγκεφάλου, οστών, δέρματος, τραχήλου, οισοφάγου, ορθού και ενδομητρίου).

Επίσης εντοπίστηκαν στις βάσεις δεδομένων μελέτες σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, εγκεφαλικό επεισόδιο και περιφερική αγγειοπάθεια. Επιπλέον σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Σε ασθενείς με λοίμωξη covid και σε ασθενείς σε σήψη.

Περιλαμβάνονται οι νόσοι που αποτελούν τις πέντε κύριες αιτίες θανάτου παγκοσμίως (καρδιοπάθεια, εγκεφαλικό, αναπνευστικές λοιμώξεις ΧΑΠ, καρκίνος). Περιλαμβάνονται επίσης οι περισσότερες από όσες ασθένειες χαρακτηρίζονται ως οι πλέον επιβαρυντικές για την ποιότητα ζωής των πασχόντων.

4. Πλήθος εργασιών.

Έγινε βιβλιογραφική αναζήτηση σε δύο βάσεις δεδομένων PubMed και Cochrane. Η βιβλιογραφική αναζήτηση με αντικείμενο το ερώτημα που διατυπώνεται στην παρούσα ανασκόπηση αναδεικνύει πληθώρα μελετών που διερευνούν το συγκεκριμένο αντικείμενο.

Εντοπίστηκαν συνολικά πάνω από 2000 μελέτες με αντικείμενο τον λόγο ουδετερό-φίλων προς λεμφοκύτταρα. Ειδικά την τελευταία πενταετία δημοσιεύτηκαν 1506 μελέτες με θέμα σχετικό με τον λόγο NLR. Από αυτές τις μελέτες ένα σύνολο από 1228 μελέτες πραγματεύονταν στοχευμένα την αξιολόγηση του λόγου NLR ως προγνωστικού δείκτη νόσων.

5. Αύξηση αριθμού μελετών.

Τα τελευταία χρόνια τείνει διαρκώς αυξανόμενος ο αριθμός των μελετών που έχουν ως θέμα τον λόγο NLR. Υπολογίστηκε αύξηση κατά 75% στον αριθμό μελετών σχετικών με τον δείκτη NLR την τελευταία πενταετία.

6. Χρονολόγιο.

Η ανασκόπηση περιλαμβάνει δημοσιεύσεις από κάθε έτος της τελευταίας πενταετίας. Από τις 23 συστηματικές μελέτες της παρούσας ανασκόπησης οι 3 δημοσιεύθηκαν το έτος 2018, 1 το 2019, 9 μελέτες το 2020, 5 το 2021, 2 μελέτες κατά το έτος 2022.

7. Πληθυσμός αναφοράς.

Οι συστηματικές ανασκοπήσεις που περιλαμβάνει η παρούσα εργασία εξέτασαν δεδομένα που αφορούσαν σε τετραψήφιο ή ακόμα και πενταψήφιο αριθμό ασθενών ανά συστηματική ανασκόπηση. Χαρακτηριστικά αναφέρουμε ότι την συστηματική ανασκόπηση υπ αριθμόν 10 (ο αριθμός 10 της συγκεκριμένης μελέτης αντιστοιχεί στον αύξοντα αριθμό μελέτης στον πίνακα της σελίδας 46, που απεικονίζει την σειρά των 23 μελετών της παρούσας εργασίας - ο ίδιος αριθμός κατευθύνει επίσης στην αντίστοιχη βιβλιογραφική παραπομπή στις τελευταίες σελίδες της εργασίας μας). Η συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση με αριθμό 10, υπό των Naszai et al, συγκέντρωσε δεδομένα από συνολικά 32788 ασθενείς όσοι δηλαδή συμμετείχαν στις επιμέρους μελέτες της ανασκόπησης. Η ανασκόπηση 17 των Li et al περιέλαβε δεδομένα από 27124 ασθενείς. Η συστηματική ανασκόπηση με αριθμό 9, των Kumarasamy et al, είχε 20739 ασθενείς.

8. Αριθμός επιμέρους μελετών.

Κάθε μία από τις συστηματικές ανασκοπήσεις αξιολόγησε πολλαπλές μελέτες με το ίδιο ερευνητικό αντικείμενο. 86 μελέτες περιελήφθησαν στην συστηματική ανασκόπηση με αύξοντα αριθμό 5 των συγγραφέων Currp et al. Η αξιολόγηση 71 διαφορετικών μελετών αποτελεί το αντικείμενο της συστηματικής ανασκόπησης με αριθμό 10 των Naszai et al.

9. Συστηματικές ανασκοπήσεις και μετά αναλύσεις.

Σημειώνεται ότι στην παρούσα ανασκόπηση περιελήφθησαν μόνο συστηματικές ανασκοπήσεις και αντίστοιχες μετα-αναλύσεις και αποκλείστηκαν άλλοι τύποι μελετών. Όπως απεικονίζεται και στο διάγραμμα PRISMA από 1228 εργασίες περιορίστηκαν σε 345 οι έγκυρες εργασίες που εξετάστηκαν διότι μόνο αυτές είχαν τον χαρακτήρα συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης.

Είναι σκόπιμο να διευκρινισθεί ότι υπάρχει σαφής διάκριση ανάμεσα σε μια μελέτη που είναι συστηματική ανασκόπηση και σε μια μελέτη που είναι μετα-ανάλυση.

Η συστηματική ανασκόπηση αποτελεί τη θεωρητική διαδικασία καθορισμού, με σαφή ποιοτικά κριτήρια, των καλύτερα μεθοδολογικά σχεδιασμένων μελετών σχετικά με μια συγκεκριμένη επιστημονική υπόθεση.

Η μετα-ανάλυση αποτελεί τη μαθηματική διαδικασία υπολογισμού ενός συγκεντρωτικού αποτελέσματος με βάση τα αποτελέσματα των επιμέρους μελετών, οι οποίες επιλέχθηκαν μετά από τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

Έτσι, η συστηματική ανασκόπηση και η μετα-ανάλυση αποτελούν το πρώτο και το δεύτερο βήμα, αντίστοιχα, μιας διαδικασίας συνδυασμού των αποτελεσμάτων μίας σειράς μελετών αναφορικά με μια συγκεκριμένη επιστημονική υπόθεση.

Κοινός σκοπός τους είναι ο υπολογισμός με τη μεγαλύτερη ακρίβεια και εγκυρότητα ενός συγκεντρωτικού αποτελέσματος. Είναι επομένως δεδομένη η υψηλότερου βαθμού αξιοπιστία των αποτελεσμάτων μιας συστηματικής ανασκόπησης όταν αυτή συνδυάζεται με αντίστοιχη μετα-ανάλυση. Επισημαίνεται ότι στην παρούσα εργασία όλες οι μελέτες που περιελήφθησαν (πλην της μελέτης με αριθμό 3, υπό Bannaga et al) είναι συνδυασμοί συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης, άρα τηρείται αυτό το ποιοτικό κριτήριο εγκυρότητας των συμπερασμάτων.

10. Στατιστικά εργαλεία και στατιστικές μέθοδοι.

Η στατιστική μεθοδολογία που εφαρμόστηκε στις συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις περιλαμβάνει την αξιολόγηση της τιμής του λόγου επιπτώσεων /κινδύνου Hazard Ratio - HR για την ολική επιβίωση και για το διάστημα ελεύθερο νόσου, που αποτελούν τα καταληκτικά σημεία των μελετών. Η διερεύνηση της στατιστικής συσχέτισης του δείκτη με τα καταληκτικά σημεία, συγκεκριμένα με την ολική επιβίωση και το διάστημα ελεύθερο νόσου, πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του λόγου επιπτώσεων/κινδύνου HR και του 95% διαστήματος αξιοπιστίας / εμπιστοσύνης (Confidence Interval CI). Ορισμένες μελέτες περιελάμβαναν ως καταληκτικό σημείο και το διάστημα ελεύθερο υποτροπής νόσου.

Η τιμή στατιστικής σημαντικότητας P value προσδιορίστηκε για κάθε καταληκτικό σημείο και σε όλες τις μελέτες ήταν $p < 0.001$. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει συντριπτική απόδειξη (overwhelming evidence), υποστηρικτική της υπόθεσης που ετέθη.

Επίσης σε πολλές μελέτες υπολογίστηκε ο λόγος αποδοσης/πιθανοτήτων Odds ratio OR ως στατιστικό μετρό ποσοτικοποίησης της συσχέτισης του δείκτη NLR με την ολι- κή επιβίωση και το διάστημα ελεύθερο νόσου. Οι μετα-αναλύσεις επίσης έδειξαν ότι η τιμή αποκοπής cut off του δείκτη NLR δεν επηρεάζει αναλογικά την προγνωστική του αξία.

11. Ποιοτική ανάλυση

Για την αξιολόγηση της ποιότητας των αποτελεσμάτων των επιμέρους μελετών οι μετα-αναλύσεις της παρούσας ανασκόπησης χρησιμοποίησαν διάφορες κλίμακες.

Η ποιότητα των μελετών που εντάχθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση υπ αριθμόν 19 (από την σειρά των 23 ανασκοπήσεων της παρούσας εργασίας, όπως απεικονίζεται και στον πίνακα της σελίδας 47 της εργασίας), των Wang et al, αναλύθηκε με τη χρήση της κλίμακας Νιούκαστλ – Οττάβα (Newcastle - Ottawa assessment Scale NOS). Η ίδια κλίμακα NOS ομοίως εφαρμόστηκε στην μελέτη υπ αριθμόν 10, υπό Naszai et al, στην μετα-ανάλυση 12, των Pascual -Gonzalez, στην μελέτη 13, των Yin et al, στη μετα-ανάλυση 18, των Kremers et al, στην μετα-ανάλυση 15 των Song et al. όπως και στην μελέτη 22 των Zhao et al.

Στην μελέτη των Winther-Larsen et al (υπ αριθμόν 14 στον πίνακα με τις 23 μελέτες της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης) εφαρμόστηκε η τεχνική QUIPS (Εργα- λείο ποιότητας μελετών πρόγνωσης Quality In Prognosis Studies) . Την ίδια τεχνική QUIPS χρησιμοποίησαν οι μελετητές Cupp et al στην ανασκόπηση τους (με αριθμό 5 στον πίνακα της παρούσας εργασίας).

Μία άλλη μέθοδος ποιοτικής αξιολόγησης της ακρίβειας των μελετών ήταν η QUADAS-2, την οποία χρησιμοποίησαν οι ερευνητές Alkhatip et al στη μελέτη τους (αριθμός 6 στον πίνακα της παρούσας εργασίας) .

Η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων των εργασιών που περιελήφθησαν στη μετα-ανάλυση υπ αριθμόν 8 , των Mariani et al, διερευνήθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της κλίμακας REMARK (Reporting Recommendations for Tumour Marker Prognostic Studies) καθώς και της πλατφόρμας GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation.

Η συγκεκριμένη μετα -ανάλυση διακρίνεται ως προς τις υπόλοιπες από το χαρακτηριστικό ότι διενεργήθηκε επιπρόσθετη στατιστική ανάλυση τύπου trial sequential analysis (TSA) προκειμένου να εκτιμηθεί η εγκυρότητα των ευρημάτων της μετα-ανάλυσης αυτής και να αποφευχθούν συστηματικά σφάλματα bias

Για την εκτίμηση της παραμέτρου της ετερογένειας μεταξύ των επιμέρους μελετών που περιλαμβάνονταν στις 23 ανασκοπήσεις εφαρμόστηκαν οι δοκιμές Q test κατά Cochran και I^2 .

Η μετά ανάλυση των Ding et al (αριθμός 23) χρησιμοποίησε το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων random effect model για τον έλεγχο της ετερογένειας μεταξύ των επιμέρους μελετών, το μοντέλο σταθερών επιδράσεων fixed effects model σε ειδικές περιπτώσεις επιμέρους μελετών και την δοκιμή funnel plot κατά Begg για την αξιολόγηση του στατιστικού σφάλματος (bias).

12. Λογισμικό στατιστικής επεξεργασίας

Στις μετά αναλύσεις που περιλαμβάνονται στην παρούσα ανασκόπηση χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό στατιστικής επεξεργασίας Review Manager συγκεκριμένα στις μελέτες με αριθμό 8, 13 και 17 και το Stata στις μελέτες 8,17,20 και 22.

Στην μετα-ανάλυση με αριθμό 10 η ανάλυση δεδομένων πραγματοποιήθηκε με την χρήση του στατιστικού λογισμικού Rstudii 1.3.

Διαπιστώνεται επομένως ότι στο σύνολο των ανασκοπήσεων αξιοποιήθηκε μία ευρεία γκάμα από στατιστικά εργαλεία, από στατιστικές μεθόδους σε όλα τα στάδια της στατιστικής ανάλυσης και περισσότερα από ένα λογισμικά στατιστικής επεξεργασίας,

13. Στατιστικά σημαντική συσχέτιση.

Η μελέτη με αριθμό 5 είναι μια σύνθετη ανασκόπηση 204 μετα-αναλύσεων. Μόνο σε 60 από αυτές, δηλαδή στο 29% του συνόλου τους, αναγνωρίστηκε στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία του δείκτη NLR. Επίσης στη μελέτη με αριθμό 9 δεν κατέστη εφικτή η στατιστική τεκμηρίωση της αξιοπιστίας του δείκτη.

Πέραν αυτών των εξαιρέσεων όλες οι άλλες μετα-αναλύσεις της εργασίας μας δηλαδή οι 21 από τις 23 καταλήγουν σε κοινό συμπέρασμα: Παρατηρείται στατιστικώς σημαντική συσχέτιση του λόγου ουδετερόφιλων προς πολυμορφοπύρηνα (NLR) τόσο με την ολική επιβίωση όσο και με το διάστημα ελεύθερο νόσου.

Σε όλες τις μελέτες χωρίς κάποια εξαίρεση διαπιστώνεται ότι αυξημένη τιμή του δείκτη συσχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση ως προς την ολική επιβίωση από τη νόσο και ως προς την τιμή του διαστήματος ελεύθερου νόσου.

14. Ανεξάρτητος παράγοντας χωρίς να επηρεάζεται από εθνότητα, ηλικία, φύλο, γεωγραφική εντόπιση.

Οι μελέτες εξέτασαν πληθυσμούς ασθενών με διαφοροποίηση ως προς τις παραμέτρους : εθνότητα, ηλικία, φύλο. Επιπλέον η ανασκόπηση των Leng et al (η μελέτη υπ αριθμόν 20 της παρούσας εργασίας) περιλαμβάνει στατιστική ανάλυση που διερεύνησε κατά πόσον επηρεάστηκαν τα αποτελέσματα από την φυλή των ασθενών συγκρίνοντας τον υποπληθυσμό των Ασιατών ασθενών με τον υποπληθυσμό των Καυκάσιων . Δεν προέκυψε διαφορά στις δυο φυλετικές ομάδες . Θα πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι περιλαμβάνονται στην ανασκόπηση μελέτες που διεξήχθησαν στην Κίνα, στην Ευρώπη ή στην Αμερική με αυτόχθονες πληθυσμούς αναφοράς. Δεν προέκυψε διαφοροποίηση των αποτελεσμάτων των μελετών με βάση τον γεωγραφικό προσδιορισμό κάθε μελέτης.

15. Σύγκριση με άλλους δείκτες.

Η συστηματική ανασκόπηση 20, των Leng et al έδειξε ότι ο δείκτης NLR συσχετίζεται με την συνολική επιβίωση και το διάστημα ελεύθερη νόσου για τους ασθενείς των επιμέρους μελετών, όχι όμως και ο δείκτης MLR (ο λόγος μονοπύρηνια προς λεμφοκύτταρα) που αξιολογήθηκε παράλληλα.

Η μέτα ανάλυση 19 των Wang et al ανέδειξε την προγνωστική σημασία του δείκτη NLR , αλλά αντίθετα ένας άλλος βιοδείκτης που εξετάστηκε στην ίδια μελέτη, ο λόγος πλασματοκύτταρα προς λεμφοκύτταρα PLR, δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την επιβίωση στους ίδιους ασθενείς

. Η μελέτη υπ αριθμόν 18 των Kremers et al αναγνώρισε τον δείκτη NLR ως κατάλληλο για την πρόγνωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε αντίθεση με άλλους δείκτες που ελέγχθηκαν, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη CRP, το νατριουρητικό πεπτίδιο NT-proBNP, το ινωδογόνο, τα δ-διμερή d-dimers και η τροπονίνη

. Η μελέτη 15 των Song et al εξέτασε πέραν του δείκτη NLR και τον λόγο πλασματοκύτταρα προς λεμφοκύτταρα PLR και τον λόγο λεμφοκύτταρα προς μονοπύρηνια LMR ως προς την προγνωστική τους αξία.

Ενώ ο δείκτης NLR είχε στατιστικώς σημαντική επίδραση στην πρόγνωση των ασθενών με καρκίνο των οστών, για τους άλλους δύο λόγους, τους PLR και LMR, δεν προέκυψαν στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα.

Η μελέτη 14 των Winther-Larsen et al τεκμηρίωσε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση του δείκτη NLR με την ολική επιβίωση, ενώ αντιθέτως για τον παρεμφερή δείκτη PLR (λόγος πλασματοκυττάρων προς λεμφοκύτταρα) δεν κατέστη εφικτό να επιβεβαιωθεί συσχέτιση.

Επίσης σημειώνεται ότι στα συμπεράσματα της συστηματικής ανασκόπησης υπ αριθμόν 3 των Bannaga et al περιλαμβάνεται η διαπίστωση ότι ο δείκτης NLR προβλέπει την επιβίωση των ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα καλύτερα από ότι ο συμβατικός δείκτης της Α-φετοπρωτεΐνης AFP.

Η μελέτη 5 των Cupp et al διερεύνησε την σχέση του αριθμού των ειδικών για τον όγκο ουδετερόφιλων (TAN) με την πρόγνωση του καρκίνου αλλά για τον δείκτη αυτόν (σε αντίθεση με τον λόγο NLR που αξιολόγησε η ίδια μελέτη) δε βρέθηκε επαρκής αριθμός μελετών που να υποστηρίζει την σημασία του.

16. Περιορισμοί.

Τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των μελετών, η ύπαρξη σφάλματος δημοσίευσης και η ύπαρξη ετερογένειας μεταξύ των μελετών αποτελούν τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά, τα οποία μπορούν να μειώσουν την εγκυρότητα του συγκεντρωτικού αποτελέσματος που εξάγεται από τη συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση και τη μετα-ανάλυση.

Στις μετά αναλύσεις της παρούσας εργασίας και κατά μείζονα λόγο σε όσες αριθμούσαν πληθώρα επιμέρους μελετών η ετερογένεια μεταξύ των μελετών αποτελεί τον σημαντικότερο περιορισμό για την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων.

Οι συγγραφείς των μετά αναλύσεων επισημαίνουν επίσης τους περιορισμούς που επιφέρει το ότι σχεδόν όλες οι μελέτες που αξιολογήθηκαν ήταν αναδρομικές.

Η μετά ανάλυση των Zhao et al, αριθμός 22, αναγνωρίζει και τον περιορισμό που απορρέει από τον μικρό αριθμό εργασιών στην συγκεκριμένη μετά ανάλυση.

17. Συμπεράσματα μετα-αναλύσεων

Το σύνολο των μετά αναλύσεων καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι μπορεί να εφαρμοστεί ο λόγος NLR ως ένας αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης.

18. Προτάσεις.

Απαιτείται περαιτέρω τεκμηρίωση της δυνατότητας εφαρμογής του λόγου ουδετερόφιλα προς λεμφοκύτταρα ως αξιόπιστου προγνωστικού δείκτη. Η τεκμηρίωση αυτή θα προκύψει από μεγάλης κλίμακας προοπτικές μελέτες σε πολλαπλές ομάδες ασθενών προτού ο δείκτης ενσωματωθεί σε κλινικά πρωτόκολλα.

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα

Απάντηση στο ερευνητικό ερώτημα

Το ερώτημα που διερευνά η παρούσα εργασία είναι εάν υπάρχουν τεκμηριωμένες βιβλιογραφικές πηγές που επιβεβαιώνουν την δυνατότητα αξιοποίησης εφαρμογής του λόγου NLR ως δείκτη πρόγνωσης και βαρύτητας νόσων.

Ο στόχος της ανασκόπησης είναι η αναζήτηση στατιστικά σημαντικής συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων του λόγου NLR και της πρόγνωσης για την εξέλιξη της νόσου, την υποτροπή της, ή την επιβίωση από αυτήν. Για τον σαφή προσδιορισμό του ερευνητικού ερωτήματος της παρούσας ανασκόπησης εφαρμόστηκε το πρότυπο Pico.

Ο πληθυσμός αναφοράς ήταν πάσχοντες από βαριά νοσήματα με επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής και την επιβίωση. Η παρέμβαση, ο υπό διερεύνηση δείκτης ήταν ο υπολογισμός της αναλογίας ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος NLR . Η σύγκριση έγινε με άλλους βιοδείκτες παράλληλα με την αυτοτελή στατιστική αξιολόγηση του δείκτη NLR . Από την έκβαση της μελέτης συνάγεται με στατιστική εγκυρότητα το εξής συμπέρασμα: Το σύνολο των μετά αναλύσεων ανέδειξε ισχυρά ή τουλάχιστον υπόδηλωτικά στοιχεία υπέρ της διερευνώμενης υπόθεσης ότι ο λόγος NLR έχει προγνωστικό χαρακτήρα και ότι περαιτέρω έρευνα ως προς αυτήν την κατεύθυνση θα μπορούσε να καταλήξει στην αναγνώριση του NLR ως προγνωστικού δείκτη και δείκτη βαρύτητας νόσου με κλινική εφαρμογή άρα ότι ο λόγος NLR μπορεί να αναγνωριστεί ως αξιόπιστος δείκτης πρόγνωσης και βαρύτητας νόσου.

Στο συμπέρασμα αυτό καταλήγουν κατά συντριπτική πλειονότητα οι 23 συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις που (με βάση την στρατηγική αναζήτησης με εφαρμογή της τεχνικής PRISMA) συμπεριλαμβάνονται στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση.

Σύνοψη

Η Βιβλιογραφική αναζήτηση με αντικείμενο το ερώτημα που διατυπώνεται στην παρούσα ανασκόπηση αναδεικνύει πληθώρα μελετών που διερευνούν το συγκεκριμένο αντικείμενο. Αναγνωρίζεται επίσης ως επαρκής ο αριθμός των συστηματικών ανασκοπήσεων και των μετα-αναλύσεων ερευνών σχετιζόμενων με το υπό διερεύνηση ερώτημα της παρούσας ανασκόπησης. Το φάσμα των νοσημάτων υψηλής βαρύτητας και θνητότητας που αποτέλεσαν πεδίο έρευνας είναι ευρύ και ο συνολικός αριθμός ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες είναι πενταψήφιος.

Εν κατακλείδι το υπό διερεύνηση ερώτημα της παρούσας ανασκόπησης απαντάται ως εξής
Υφίστανται σημαντικές ενδείξεις που συνηγορούν υπέρ της δυνατότητας εφαρμογής του δείκτη NLR ως ενός αξιόπιστου δείκτη πρόγνωσης και βαρύτητας νόσου για ευρύ φάσμα νοσημάτων.

Βιβλιογραφία:

1. Pirozzolo G, Gisbertz SS, Castoro C, van Berge Henegouwen MI, Scarpa M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as prognostic marker in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2019 Jul;11(7):3136-3145. doi: 10.21037/jtd.2019.07.30. Review. PubMed PMID: 31463142; PubMed Central PMCID: PMC6688029.

2. Corbeau I, Jacot W, Guiu S. Neutrophil to Lymphocyte Ratio as Prognostic and Predictive Factor in Breast Cancer Patients: A Systematic Review. *Cancers (Basel).* 2020 Apr 13;12(4). doi: 10.3390/cancers12040958. Review. PubMed PMID: 32295078; PubMed Central PMCID: PMC7226461.

3. Bannaga A, Arasaradnam RP. Neutrophil to lymphocyte ratio and albumin bilirubin grade in hepatocellular carcinoma: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2020 Sep 7;26(33):5022-5049. doi: 10.3748/wjg.v26.i33.5022. PubMed PMID: 32952347; PubMed Central PMCID: PMC7476180.

4. Ulloque-Badaracco JR, Ivan Salas-Tello W, Al-Kassab-Córdova A, Alarcón-Braga EA, Benites-Zapata VA, Maguiña JL, Hernandez AV. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2021 Nov;75(11):e14596. doi: 10.1111/ijcp.14596. Epub 2021 Jul 27. PubMed PMID: 34228867; PubMed Central PMCID: PMC9614707.

5. Cupp MA, Cariolou M, Tzoulaki I, Aune D, Evangelou E, Berlanga-Taylor AJ. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *BMC Med.* 2020 Nov 20;18(1):360. doi: 10.1186/s12916-020-01817-1. PubMed PMID: 33213430; PubMed Central PMCID: PMC7678319.

6. Alkhatip AA, Kamel MG, Hamza MK, Farag EM, Yassin HM, Elayashy M, Naguib AA, Wagih M, Abd-Elhay FA, Algameel HZ, Yousef MA, Purcell A, Helmy M. The diagnostic and prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Mol Diagn.* 2021 May;21(5):505-514. doi: 10.1080/14737159.2021.1915773. Epub 2021 Apr 25. PubMed PMID: 33840351; PubMed Central PMCID: PMC8074650.

7. Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2020 Mar;38(3):641-647. doi: 10.1016/j.ajem.2019.10.023. Epub 2019 Nov 18. Review. PubMed PMID: 31785981.

8. Mariani P, Russo D, Maisto M, Troiano G, Caponio VCA, Annunziata M, Laino L. Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in head and neck squamous cell carcinoma: Meta-analysis and trial sequential analysis. *J Oral Pathol Med.* 2022 Jan;51(1):39-51. doi: 10.1111/jop.13264. Epub 2021 Dec 9. Review. PubMed PMID: 34797592; PubMed Central PMCID: PMC9299721.

9. Kumarasamy C, Tiwary V, Sunil K, Suresh D, Shetty S, Muthukaliannan GK, Baxi S, Jayaraj R. Prognostic Utility of Platelet-Lymphocyte Ratio, Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Monocyte-Lymphocyte Ratio in Head and Neck Cancers: A Detailed PRISMA Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2021 Aug 19;13(16). doi: 10.3390/cancers13164166. Review. PubMed PMID: 34439320; PubMed Central PMCID: PMC8393748.

10. Naszai M, Kurjan A, Maughan TS. The prognostic utility of pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte-ratio (NLR) in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 2021 Sep;10(17):5983-5997. doi: 10.1002/cam4.4143. Epub 2021 Jul 26. PubMed PMID: 34308567; PubMed Central PMCID: PMC8419761.

11. Ni L, Tao J, Xu J, Yuan X, Long Y, Yu N, Wu R, Zhang Y. Prognostic values of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Jan;301(1):251-261. doi: 10.1007/s00404-019-05372-w. Epub 2019 Nov 25. PubMed PMID: 31768743; PubMed Central PMCID: PMC7028808.

12. Pascual-González Y, López-Sánchez M, Dorca J, Santos S. Defining the role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COPD: a systematic literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3651-3662. doi: 10.2147/COPD.S178068. eCollection 2018. PubMed PMID: 30464448; PubMed Central PMCID: PMC6225854.

13. Yin X, Wu L, Yang H, Yang H. Prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in patients with ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Nov;98(45):e17475. doi: 10.1097/MD.00000000000017475. PubMed PMID: 31702609; PubMed Central PMCID: PMC6855616.

14. Winther-Larsen A, Aggerholm-Pedersen N, Sandfeld-Paulsen B. Inflammation scores as prognostic biomarkers in small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2021 Jan 28;10(1):40. doi: 10.1186/s13643-021-01585-w. PubMed PMID: 33509254; PubMed Central PMCID: PMC7844954.

15. Song X, Zhang H, Yin F, Guo P, Yang X, Liu J, Han Y, Ren Z. Systemic Inflammatory Markers for Predicting Overall Survival in Patients with Osteosarcoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mediators Inflamm*. 2021;2021:3456629. doi: 10.1155/2021/3456629. eCollection 2021. PubMed PMID: 34720749; PubMed Central PMCID: PMC8553478.

16. Kim MR, Kim AS, Choi HI, Jung JH, Park JY, Ko HJ. Inflammatory markers for predicting overall survival in gastric cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(7):e0236445. doi: 10.1371/journal.pone.0236445. eCollection 2020. PubMed PMID: 32716955; PubMed Central PMCID: PMC7384660.

17. Li W, Hou M, Ding Z, Liu X, Shao Y, Li X. Prognostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2021;12:686983. doi: 10.3389/fneur.2021.686983. eCollection 2021. PubMed PMID: 34630275; PubMed Central PMCID: PMC8497704.

18. Kremers B, Wübbeke L, Mees B, Ten Cate H, Spronk H, Ten Cate-Hoek A. Plasma Biomarkers to Predict Cardiovascular Outcome in Patients With Peripheral Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020 Sep;40(9):2018-2032. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314774. Epub 2020 Jul 9. PubMed PMID: 32640905; PubMed Central PMCID: PMC7447177.

19. Wang DP, Kang K, Lin Q, Hai J. Prognostic Significance of Preoperative Systemic Cellular Inflammatory Markers in Gliomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Transl Sci.* 2020 Jan;13(1):179-188. doi: 10.1111/cts.12700. Epub 2019 Oct 30. PubMed PMID: 31550075; PubMed Central PMCID: PMC6951460.

20. Leng J, Wu F, Zhang L. Prognostic Significance of Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, or Monocyte-to-Lymphocyte Ratio in Endometrial Neoplasms: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Oncol.* 2022;12:734948. doi: 10.3389/fonc.2022.734948. eCollection 2022. PubMed PMID: 35651788; PubMed Central PMCID: PMC9149577.

21. Dentali F, Nigro O, Squizzato A, Gianni M, Zuretti F, Grandi AM, Guasti L. Impact of neutrophils to lymphocytes ratio on major clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Int J Cardiol.* 2018 Sep 1;266:31-37. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.02.116.

22. Zhao WM, Tao SM, Liu GL. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in relation to the risk of all-cause mortality and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease: a systematic review and

meta-analysis. *Ren Fail.* 2020 Nov;42(1):1059-1066. doi: 10.1080/0886022X.2020.1832521. PubMed PMID: 33081569; PubMed Central PMCID: PMC7668415.

23. Ding Y, Zhang S, Qiao J. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in melanoma: Evidence from a PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jul;97(30):e11446. doi: 10.1097/MD.00000000000011446. PubMed PMID: 30045267; PubMed Central PMCID: PMC6078713.

24. <https://www.nature.com/subjects/prognostic-markers>

25. Fest J, Ruiter R, Ikram MA, Voortman T, van Eijck CHJ, Stricker BH. Reference values for white blood-cell-based inflammatory markers in the Rotterdam Study: a population-based prospective cohort study. *Sci Rep.* 2018 Jul 12;8(1):10566. doi: 10.1038/s41598-018-28646-w. PubMed PMID: 30002404; PubMed Central PMCID: PMC6043609.

26. Karakostas S, Kalemaki D, Tzagkarakis E, Lydakis C. Pitfalls in studies of eosinopenia and neutrophil-to-lymphocyte count ratio. *Infect Dis (Lond)*. 2018 Mar;50(3):163-174. doi: 10.1080/23744235.2017.1388537. Epub 2017 Oct 26. Review. PubMed PMID: 29070003.

27. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 26;23(7). doi: 10.3390/ijms23073636. Review. PubMed PMID: 35408994; PubMed Central PMCID: PMC8998851.

28. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy.* 2021;122(7):474-488. doi: 10.4149/BLL_2021_078. PubMed PMID: 34161115.

29. Γαλάνης Π. Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση. www.mednet.gr/archives ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE: ISSN 11-05-3992