

# Roles emergentes de los neutrófilos en el pronóstico del cáncer colorrectal

Emerging roles of neutrophils in the prognosis of colorectal cancer

Alejandra Mantilla<sup>1a</sup>, María de Lourdes Ramírez-Ramírez<sup>2b</sup>, Antonio Jorge Berlanga-Taylor<sup>3c</sup>, Eduardo Vadillo<sup>4d</sup>

## Resumen

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los más frecuentes y letales en México y el mundo. Es de resaltar que, a nivel global, la incidencia del CCR aumenta a razón del 2% anual en pacientes menores de 50 años. Su detección temprana, basada principalmente en la colonoscopia a partir de los 45 años, es una de las armas más importantes en la clínica para disminuir su mortalidad. Cuando la neoplasia está presente, la piedra angular en el tratamiento es la cirugía, sin embargo, factores pronósticos señalados en los reportes de patología y la investigación biomédica del microambiente tumoral pueden ofrecer nuevos parámetros que sirvan como biomarcadores de pronóstico y predicción. En este sentido, señalar la presencia o ausencia de células de la respuesta inmune comienza a dar indicios de su relevancia pronóstica. Si bien este campo es aún controversial, nuestras evidencias recientes indican que la presencia de neutrófilos con un fenotipo antitumoral, particularmente en el margen invasivo de tumores del colon, podría ser un indicativo de buen pronóstico. Esta información emergente sugiere que la descripción de las características de las células de la respuesta inmune, en particular la de los neutrófilos, podría contribuir a evaluar la evolución del CCR y a identificar a los pacientes con mayor riesgo de recurrencias. En este artículo, discutimos algunos puntos relevantes que deben ser abordados al momento de la interpretación de la información relacionada con los neutrófilos en el contexto del CCR.

## Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most frequent and lethal cancers in Mexico and the world. It is noteworthy that globally, the incidence of CRC is increasing at a rate of 2% per year in patients younger than 50 years of age. Its early detection, primarily based on colonoscopy screening starting at 45 years of age, is an essential weapon to reduce its mortality. When CRC is detected, the treatment is surgical; however, the pathology reports and biomedical research on the tumor microenvironment may offer new parameters that could serve as prognostic biomarkers. In this respect, the presence or absence of neutrophils associated with neoplastic tissues may indicate their prognostic relevance for the disease. Although this field is still controversial, our recently published evidence suggests that the presence of neutrophils with an anti-tumoral phenotype, particularly at the invasive margin of the colon tumors, could indicate a favorable prognosis. This emerging information suggests that the characterization of immune cells, particularly neutrophils, could contribute to assessing the evolution of CRC and identifying patients at increased risk of recurrences. In this article, we discuss relevant points that should be addressed when interpreting neutrophil-related data in the context of CRC.

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Oncología, Departamento de Patología. Ciudad de México, México

<sup>2</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Oncología, Departamento de Colon y Recto. Ciudad de México, México

<sup>3</sup>Imperial College London, Department of Epidemiology and Biostatistics. Londres, Inglaterra

<sup>4</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Oncología, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-5085-6216<sup>a</sup>, 0009-0003-1720-3904<sup>b</sup>, 0000-0002-4199-7332<sup>c</sup>, 0000-0001-5939-8031<sup>d</sup>

### Palabras clave

Biomarcadores de Tumor  
Neoplasias del Colon  
Neutrófilos  
Fenotipo  
Microambiente Tumoral

### Keywords

Biomarkers, Tumor  
Colonic Neoplasms  
Neutrophils  
Phenotype  
Tumor Microenvironment

Fecha de recibido: 26/04/2024

Fecha de aceptado: 22/07/2024

### Comunicación con:

Eduardo Vadillo

 evadillo@hotmail.com

 55 5627 6900, extensión 22710

**Cómo citar este artículo:** Mantilla A, Ramírez-Ramírez ML, Berlanga-Taylor AJ *et al.* Roles emergentes de los neutrófilos en el pronóstico del cáncer colorrectal. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(6):e6169. doi: 10.5281/zenodo.13306792

## Introducción

En México, el cáncer colorrectal (CCR) constituye el cuarto tipo de cáncer con mayor incidencia (10.9 casos/100,000 habitantes) y mortalidad (5.5 casos/100,000 habitantes).<sup>1</sup> En México y el mundo, la incidencia del CCR aumenta a razón del 2% anual en pacientes menores de 50 años de edad,<sup>2</sup> de ahí la necesidad de establecer programas de tamizaje para la detección oportuna de este conjunto de enfermedades. Algunos factores que promueven la aparición de una neoplasia son conductas como el sedentarismo y los malos hábitos alimenticios. Estos contribuyen a la inflamación crónica que se estima promueve el desarrollo de hasta el 25% de todos los tumores y que, aunada a mutágenos, generan con el tiempo daño al DNA de nuestras células.

La mayoría de las veces este daño es reparado por mecanismos intrínsecos celulares, sin embargo, cuando estos fallan, las células de un tejido pueden acumular mutaciones progresivamente. Esto puede llevar a la generación de lesiones precursoras de cáncer y, eventualmente, a la generación de un tumor. La aparición de una neoplasia es un fenómeno insidioso que va acompañado de la adaptación al medio por parte de las células malignas. Esto implica, entre otras cosas, la adquisición de resistencia a la muerte ejercida por las células de la respuesta inmune, la inhibición de la apoptosis y la adquisición de altas tasas de proliferación.

De manera clásica, las células asesinas naturales y los linfocitos T citotóxicos han sido considerados como los principales agentes citotóxicos frente a las células tumorales. Si bien esto ya lo podemos considerar como inmunología clásica, existen otras células que también pueden ejercer citotoxicidad contra un tumor y que además interactúan con los linfocitos en su combate contra estas enfermedades. En este sentido, los neutrófilos, que son los leucocitos más abundantes en sangre periférica, han cobrado relevancia en la biología del cáncer.<sup>3</sup> Su rol en la progresión de cáncer, probable utilidad pronóstica y la posibilidad de apuntarlos como blancos terapéuticos los ha puesto en la mira de la investigación en los últimos 10 años. En el contexto del CCR, aún existe controversia acerca de cómo los neutrófilos, dada su heterogeneidad fenotípica, contribuyen al desarrollo de este conjunto de neoplasias. De la mano con los consensos actuales y más detallados, nuevas evidencias generadas en nuestro laboratorio indican que la presencia y características de los neutrófilos en muestras de CCR dan indicios de progresión de la enfermedad,<sup>4</sup> lo que contradice al conocimiento clásico que indica que la sola presencia de los neutrófilos en CCR es un factor de mal pronóstico. Sugerimos, por tanto, que la presencia de los neutrófilos, así como sus características referentes a fre-

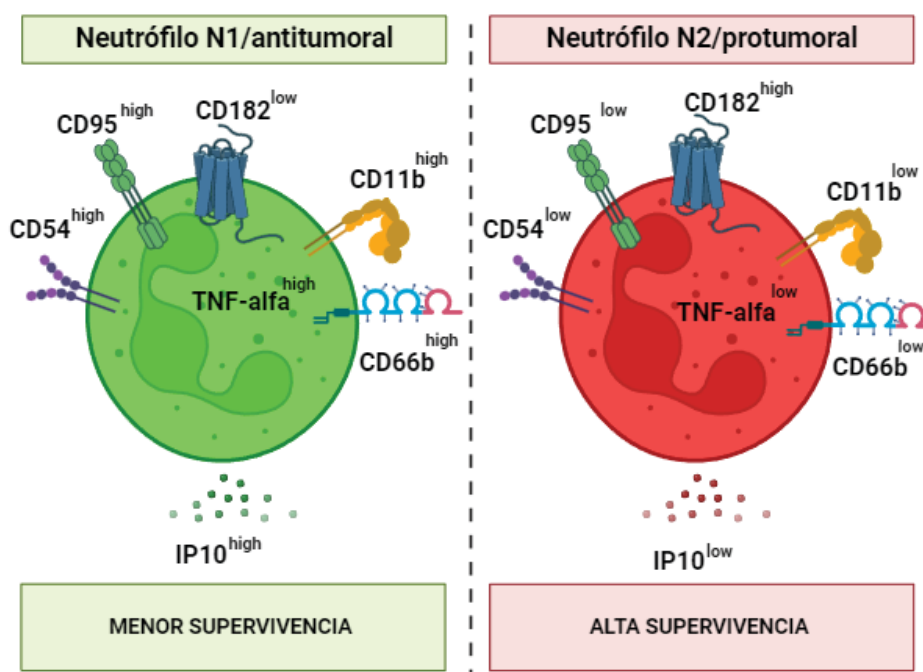
cuencia, fenotipo y función, son factores que influyen en la evolución del cáncer y que, por tanto, pudieran contribuir en el reporte de patología como un indicativo de la evolución de la enfermedad.

## Neutrófilos: más que dos caras de una misma moneda

Los neutrófilos son los primeros leucocitos en arribar a un tejido dañado ya sea por infección o trauma.<sup>5</sup> La mayoría de las veces las células residentes en un tejido son capaces de controlar los embates del medio ambiente, sin embargo, cuando estas barreras son perpetradas, existe la necesidad de atraer células al sitio de daño para su control. Los neutrófilos que arriban generalmente adquieren características antimicrobianas o inflamatorias para fagocitar y destruir al agente extraño. Una vez que cumplen su función, por lo general, mueren *in situ*.<sup>6</sup> En ocasiones, la inflamación excesiva generada por una infección aguda o por sepsis induce el reclutamiento excesivo de neutrófilos a algunos órganos, como los pulmones.<sup>7</sup> El arribo en demasía de los neutrófilos, su activación y el ejercicio de sus funciones efectoras, puede lesionar de manera aguda dichos órganos, lo que conduce a la falla multiorgánica, a menudo con desenlaces fatales. En este sentido, un reclutamiento excesivo de neutrófilos y su activación hacia un fenotipo inflamatorio resulta desfavorable por el daño que causa a un tejido en cuestión. Es por ello que, a la fecha, la investigación no solo en este contexto, sino también en cáncer, se centra en evitar la llegada de los neutrófilos al sitio de daño y en modular sus respuestas para prevenir la falla multiorgánica o la progresión tumoral, respectivamente.<sup>8</sup>

Los neutrófilos, dependiendo del contexto en el que se encuentren, pueden adquirir propiedades pro o antiinflamatorias. Las propiedades proinflamatorias son evidenciadas por el aumento en la expresión de integrinas, moléculas de adhesión y por la producción y secreción de enzimas que degradan la matriz extracelular y las especies reactivas de oxígeno que pueden destruir agentes patógenos (figura 1). Generalmente, a estos neutrófilos se les cataloga como N1, porque van acompañados de respuestas de tipo Th1. De manera general, sucede lo contrario con los neutrófilos N2, es decir, reducen la expresión y producción de las moléculas mencionadas.<sup>9</sup> En oncología, sabemos que los neutrófilos pueden ser nombrados por una dicotomía análoga a la de los macrófagos M1/M2 y los linfocitos Th1/Th2 por sus funciones efectoras. A diferencia de lo acontecido en infección o inflamación, los neutrófilos que muestran en el contexto de cáncer características similares a N1 son conocidos como neutrófilos antitumorales, mientras que los similares a N2 son conocidos como protumorales, con la capacidad de producir moléculas que promueven la angiogénesis o la

Figura 1 Fenotipo de los neutrófilos pro y antitumorales



Los neutrófilos N1 y N2 comparten características fenotípicas con los neutrófilos anti y protumorales. Los neutrófilos antitumorales se caracterizan por aumentar su expresión de CD54, CD95 y CD11b, mientras que reducen la de CD182 y producen TNF $\alpha$ . Por el contrario, los neutrófilos protumorales expresan bajas cantidades de CD54, CD95 y CD66b, mientras que aumentan la de CD182 y producen poco TNF $\alpha$ . La expresión de CD66b aumenta en neutrófilos N1 pero baja en N2, sin embargo, esto no se ha observado en CCR

Elaboración propia creada con BioRender

inhibición de la función citotóxica de los linfocitos asociados al tumor.

En el año 2009, Zvi Fridlender reportó que la inhibición del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF $\beta$ , por sus siglas en inglés) puede disminuir el crecimiento de tumores de pulmón o del mesotelio, lo que era acompañado por respuestas citotóxicas de linfocitos T y de macrófagos. En paralelo, este trabajo demostró que el bloqueo del TGF $\beta$  aumenta los niveles de las quimiocinas responsables de atraer neutrófilos que promovían la activación de linfocitos T citotóxicos en aquellos tumores. Este trabajo marcó la pauta para el estudio de los neutrófilos en el contexto tumoral y demostró que el TGF $\beta$  producido por los tumores podía inducir en los neutrófilos un fenotipo protumoral caracterizado por la producción de CCL2, CCL5 y arginasa. Por el contrario, cuando este factor de crecimiento es inhibido, los neutrófilos adquieren características antitumorales, es decir, producen factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) y expresan la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y el antígeno de apoptosis 1 (Fas).<sup>9,10</sup> Así como el TGF $\beta$  polariza los neutrófilos hacia el fenotipo protumoral, otros como el interferón beta (IFN $\beta$ ), una citocina proinflamatoria, polariza los neutrófilos hacia fenotipos antitumorales. Así,

en ratones con deficiencia de IFN $\beta$ , el crecimiento de un fibrosarcoma es favorecido por neutrófilos que promueven la angiogénesis por presentar características protumorales, como la expresión del receptor CXCR4 y la producción de VEGF y MMP9.

Los modelos de experimentación en animales nos ayudan a entender fenómenos que ocurren en los humanos. Si bien son una forma elegante de hacer aproximaciones, no necesariamente significa que lo observado en estos modelos es extrapolable a lo que acontece en humanos. La investigación en oncología no es la excepción. Algunos modelos emplean ratones inmunodeficientes a los que se les implantan de manera subdérmica líneas celulares comerciales (humanas o de ratón). Aunque estos modelos son fundamentales para la investigación en cáncer, se debe de tomar en cuenta en la interpretación de resultados que las líneas celulares utilizadas, en la mayoría de los casos, provienen de neoplasias en fases avanzadas y que, por consiguiente, se aislaron a partir de un ratón o un paciente cuyo sistema inmune retó sistemáticamente al tumor, ejerciendo así una presión evolutiva que derivó en su adaptación. Dicho de otra manera, las líneas celulares usadas en la actualidad en muchos de estos modelos fueron entrenadas previamente

para evadir los embates del sistema inmune en el individuo de donde se han aislado. Así, estos modelos ofrecen una mirada en un punto en particular en la progresión de un tumor, no una historia completa.

## ¿Amigos o enemigos cuando se padece CCR?

Los adenocarcinomas colorrectales son un grupo heterogéneo de neoplasias con características moleculares, histológicas y clínicas distintas. Desde finales del siglo pasado, los biomarcadores han tomado relevancia en el pronóstico del cáncer, entre los que encontramos las mutaciones en p53, Kras y la inestabilidad en los microsatélites; esto es porque no solo están relacionados con el pronóstico, sino con la respuesta al tratamiento.<sup>11</sup>

Dada la heterogeneidad en el CCR, es importante identificar factores pronósticos que ayuden a seleccionar a los pacientes que requieren de tratamientos adyuvantes a la cirugía. En CCR el factor pronóstico de mayor peso es el estadio, determinado por la profundidad de invasión del tumor, el estado de los ganglios linfáticos regionales y la presencia de metástasis a distancia. Otros factores pronósticos demostrados son el subtipo histológico, el grado de diferenciación, la invasión vascular, la invasión perineural, la presencia de células linfoides peritumorales, la presencia de yemas tumorales en el frente de crecimiento tumoral (*budding*)<sup>12</sup> y recientemente se está estudiando el estroma en el margen de crecimiento tumoral y las diferentes células que lo conforman.

Además de estos factores, la detección incrementada de la relación neutrófilo: linfocito en sangre periférica, es un factor asociado a menor supervivencia y recurrencia en CCR y otras neoplasias.<sup>13</sup> Por lo anterior, un paciente puede ser clasificado a partir de un estudio simple, como la biometría hemática, en alto y bajo riesgo, tanto para respuesta al tratamiento como en el pronóstico del mismo desde su diagnóstico de inicio.

## Estudios iniciales: conteos simples de neutrófilos en CCR en humanos

En la actualidad no existe un consenso que indique si la presencia de neutrófilos es evidencia de un buen o mal pronóstico en pacientes con cáncer. Una constante en todos los estudios es que existe mayor presencia de neutrófilos en muestras de CCR que en el tejido sano evaluado. Esto quiere decir que los neutrófilos son atraídos hacia el tumor, sin embargo, aún no sabemos si su presencia en el tumor puede ser un indicativo de buen o mal pronóstico. Más aún,

la presión evolutiva que genera el sistema inmune sobre el tumor podría verse modificada durante la progresión tumoral, por lo que las funciones de los neutrófilos serían distintas en un tumor en etapa I en comparación con las funciones de un tumor en etapa IV.

Algunos de los primeros estudios donde se buscó de manera intencional a los neutrófilos en CCR humano indicaron que la alta frecuencia de neutrófilos marcados por la expresión de CD66b, confería, independientemente del estadio de la enfermedad, un peor pronóstico evaluado por peores supervivencias a más de 5 años.<sup>14</sup> Otro estudio mostró que la expresión de CD15 aumenta en relación con la progresión de la enfermedad y que la misma se encuentra más pronunciada en el margen invasivo (IM) que en el centro del tumor (CT). De manera interesante, la expresión de CD15 en el IM correlaciona con la formación de agregados de 1 a 4 células neoplásicas en el frente de crecimiento tumoral (*budding*) en CCR que se asume como una característica frecuente de los tumores metastásicos.<sup>15</sup> En concordancia, el análisis bioinformático realizado a partir de bases de datos públicas como el *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) sugirió que los tumores de baja pureza, es decir con mucho infiltrado inmune que incluye a los neutrófilos, están asociados a una peor supervivencia global a 5 y 10 años, en comparación con los tumores de alta pureza. En este estudio también se observó que los tumores del colon derecho son los más infiltrados, lo que significó un peor pronóstico. También, el análisis de deconvolución de información proveniente de la secuenciación masiva de muestras de CCR realizado por *CIBERSORT*, que permite estimar estadísticamente el componente inmune y el estado de activación del mismo, ha permitido observar que la tendencia hacia fenotipos protumorales de macrófagos, así como altas proporciones de neutrófilos, constituyó un factor de mal pronóstico en estos pacientes.<sup>16</sup> Asimismo, la alta frecuencia de neutrófilos, así como la alta frecuencia de errores de apareamiento de bases, se asocian a una baja supervivencia libre de enfermedad en comparación con los pacientes que presentaron una baja frecuencia de estos mismos.<sup>17</sup>

Recientemente, también se ha observado que la alta frecuencia de neutrófilos está asociada con el alto grado histológico, la localización del tumor en el colon derecho, la etapificación en la escala TNM, una alta deficiencia en la reparación en el emparejamiento de bases y peores supervivencias libres de recurrencia a 5 años, cuando se comparan con tumores que tienen poca infiltración de neutrófilos.<sup>18</sup> Asimismo, se ha observado que la expresión de mieloperoxidasa (MPO), utilizada como medida indirecta de la presencia de neutrófilos, aumenta en relación directa con la progresión del CCR y los niveles de antígeno carcinoembrionario. En este caso, se debe tener en cuenta

que la MPO no solo se expresa por los neutrófilos en el tumor, sino que también los macrófagos aportan transcritos codificantes. En este trabajo también se observó que los pacientes que mostraron una alta expresión de MPO tienen una probabilidad de supervivencia baja (30% a 10 años), en comparación con los tumores que tienen baja expresión de transcritos de MPO (60% a 10 años).<sup>19</sup>

Las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) también han sido utilizadas como un marcador indirecto de la presencia de neutrófilos en el CCR. Su presencia, evidenciada por la detección de 19 genes asociados a la formación de NETs, ha sido asociada a la transición epitelio-mesénquima, a la angiogénesis y a la proliferación de células tumorales.<sup>20</sup> Otras evidencias sugieren que no es la presencia, sino el fenotipo lo que predice un desenlace desfavorable. Por ejemplo, se ha propuesto que la alta expresión de CD10 en neutrófilos del IM podría contribuir a la diseminación del tumor *in situ*. Así, este conocimiento apunta a que la alta frecuencia, en comparación con la poca o nula presencia de neutrófilos en muestras de CCR, es un indicativo de peores desenlaces. Esta información se alinea con las nociones clásicas al respecto de que, en el contexto infeccioso, la alta frecuencia de neutrófilos puede ser desfavorable por conducir a los pacientes a falla multiorgánica y de que en presencia de TGF $\beta$ , los neutrófilos contribuyen al desarrollo de los tumores.

## Evidencias recientes: polarización de los neutrófilos en el pronóstico de CCR

Existen otros aspectos emergentes que se tienen que considerar al realizar asociaciones pronósticas en el CCR. Información reciente argumenta a favor de que la presencia de infiltrado inmune, incluidos los neutrófilos, es un indicativo de mejores supervivencias globales.<sup>21</sup> Por ejemplo, respecto a las mutaciones adquiridas por los tumores, se ha descrito que en el CCR con inestabilidad genética de los microsatélites existe mayor frecuencia de neutrófilos en comparación con los tumores con microsatélites estables.<sup>22</sup> Los tumores que presentan inestabilidad genética en los microsatélites también muestran un alto contenido de linfocitos citotóxicos, lo que se ha asociado como un factor de buen pronóstico en cáncer de colon, particularmente para los pacientes en etapa III.<sup>23</sup> Esto apunta a favor de que, además de que las células citotóxicas son de buen pronóstico, el reportar su coexistencia con los neutrófilos en CCR pudiera ofrecer un pronóstico más preciso.

En estadios I-III del CCR, los neutrófilos caracterizados por la expresión de CD66b se encuentran más representadas que en el estadio IV. Esto mismo fue observado en otro estudio que mostró que la alta frecuencia de neutró-

filos en etapa II, correlaciona con una mejor supervivencia global comparada con la de los pacientes en etapa II con baja frecuencia de neutrófilos asociados al tumor. En este estudio, también se evaluó por citometría de flujo la expresión de MPO, sin embargo, no se encontraron diferencias en su expresión entre el tejido sano y el tumor. En cuanto a fenotipo, los neutrófilos presentaron mayor expresión de la molécula de adhesión ICAM-1 sin cambios en la expresión del receptor de quimiocinas CXCR2, lo que demuestra un fenotipo antitumoral. Este trabajo mostró los primeros hallazgos directos en cuanto a la funcionalidad de TANs en CCR. Se demostró que su interacción con linfocitos T CD8+ induce la proliferación a través de su interacción con la integrina LFA-1 e ICAM-1. Estas fueron las primeras evidencias que mostraron que la presencia de los neutrófilos y las células citotóxicas en su conjunto, en alta proporción, correlacionan con una mejor probabilidad de supervivencia a 5 y 10 años, en comparación a cuando los linfocitos T CD8+ no están presentes o cuando los mismos no están acompañados de neutrófilos. También se pudo observar que la baja infiltración de ambas confiere peores pronósticos en comparación con las anteriores. Esto también se observó en el IM en estadios tempranos del CRC.<sup>24</sup>

Un estudio reciente de nuestro laboratorio mostró que los tumores del colon pueden producir quimiocinas específicas de neutrófilos y que su alta expresión correlaciona con mejores pronósticos en esta neoplasia. Asimismo, nuestros hallazgos sugieren que los neutrófilos en el IM de tumores en estadios I y II de la enfermedad poseen un fenotipo antitumoral, marcado por la expresión de TNF $\alpha$ , CD95 e ICAM-1 a diferencia de los neutrófilos en estadios tardíos de la enfermedad, que muestran, preferentemente, la negatividad a estas moléculas, lo que denota un fenotipo protumoral. Estamos en proceso de evaluar la supervivencia de nuestros pacientes, pero creemos que la presencia de estos neutrófilos es de buen pronóstico. No solo la presencia de linfocitos T CD8+ y TAN (CD66b+) se han relacionado con buen pronóstico, sino también la coexistencia de linfocitos B CD20+ y neutrófilos CD66b+.<sup>25</sup> Es posible que los neutrófilos dirijan el reclutamiento de los linfocitos B en un mecanismo que involucra al TNF $\alpha$  y promuevan su diferenciación hacia células plasmáticas en el contexto de CRC, tal y como ha sido descrito en un modelo experimental de cáncer de pulmón.

## Limitantes actuales

El hecho de que marcadores como MPO o CD15 no son exclusivos de neutrófilos apunta a que cualquiera de los métodos utilizados al momento, ya sea la bioinformática, la inmunohistoquímica, la citometría de flujo o la histología con tinciones de H&E, pudieran estar incluyendo células en los análisis que podrían enmascarar los resultados. Asi-

mismo, otro de los problemas en la actualidad es la elección de las zonas tumorales específicas a evaluar. Por ejemplo, en los análisis bioinformáticos, en la gran mayoría de los casos, solo sabemos que los datos a analizar provienen de una muestra del cáncer estudiado, más no sabemos mucho acerca de la zona específica tumoral que se empleó para la secuenciación. Es decir, no es lo mismo tomar una región central del tumor a tomar una sección de una región invasiva. Tan solo respecto a los neutrófilos, sabemos que la hipoxia presente en la porción central de los tumores influencia su fenotipo hacia condiciones que favorecen el crecimiento tumoral.

## Conclusiones y puntos por resolver

Estudios futuros deben de tomar en cuenta no solo la presencia o ausencia de los neutrófilos, sino que también sus características fenotípicas, la etapa del tumor que se esté evaluando, así como su coexistencia con otras células del sistema inmune como, por ejemplo, linfocitos citotóxicos o células B (cuadro I). Se ha observado que la presencia de los neutrófilos es de buen pronóstico y predice mejores respuestas a la quimioterapia en CCR, sin embargo, la supervivencia disminuye si estos están acompañados de células T reguladoras y de macrófagos M2 marcados por la expresión de CD163.<sup>26</sup> De forma similar, la zona tumoral y área de muestreo son críticas. Se ha reportado para macrófagos, en el contexto del cáncer de mama, que la adquisición del fenotipo pro o antitumoral depende de la zona del tumor que se evalúe. En este sentido, el predominio de neutrófilos con características antitumorales en cierta área del tumor podría predecir un buen pronóstico. Sin embargo, esta abundancia de neutrófilos, pero acompañada de células como macrófa-

gos M2 y células T reguladoras, podría indicar una función protumoral de los neutrófilos, por ejemplo, promoviendo la angiogénesis. Esto ya ha sido reportado para macrófagos en el contexto del cáncer de mama, en donde se observó que la adquisición del fenotipo pro o antitumoral, depende de la zona del tumor que se evalúe.<sup>27</sup> En otras palabras, el contexto es determinante.

Detalles esenciales como estos podrían explicar los resultados contradictorios de estudios anteriores. Así, para que también haya un consenso en torno al papel de los neutrófilos en el CCR y otras neoplasias, se tienen que estandarizar las moléculas mínimas necesarias con las que se detectarían los neutrófilos y realizar pruebas de función de los mismos que puedan ser reproducibles en diversos laboratorios. Finalmente, la posibilidad de ofrecer una descripción más detallada de los tumores resecados que incluya el estado del sistema inmune (pro o antitumoral) podría sugerir al médico tratante hacer una vigilancia más estrecha del paciente, permitiendo así una intervención más oportuna en caso de recurrencia.

## Agradecimientos

Este trabajo ha sido desarrollado durante la investigación financiada a EV por el IMSS: R-2022-785-048.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

### Cuadro I Puntos a destacar

- Los modelos de estudio que emplean líneas celulares como modelo de CCR solo ofrecen una mirada a puntos específicos en la progresión tumoral; no permite estudiar la evolución tumoral
- Los neutrófilos son atraídos por el CCR, y son más frecuentes en el centro del tumor y en el margen invasivo que en el tejido sano adyacente
- El reporte de los neutrófilos junto con otras células como linfocitos citotóxicos podría ofrecer información más detallada respecto al estatus inmunológico y de progresión de la enfermedad; esto contribuiría a un monitoreo más preciso para detección oportuna de recurrencias
- El fenotipo de los leucocitos asociados a tumores varía dependiendo de la zona del tumor que se evalúe

## Referencias

1. World Health Organization. Global Cancer Observatory. Lyon, France: WHO; 2020. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
2. Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, et al. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(3):233-254. doi: 10.3322/CAAC.21772.
3. Quail DF, Amulic B, Aziz M, et al. Neutrophil phenotypes and functions in cancer: A consensus statement. *J Exp Med.* 2022; 219(6). doi: 10.1084/JEM.20220011.
4. Vadillo E, Mantilla A, Aguilar-Flores C, et al. The invasive margin of early-stage human colon tumors is infiltrated with neutrophils of an antitumoral phenotype. *J Leukoc Biol.* 2023. doi: 10.1093/JLEUKO/QIAD123.
5. Schnoor M, Vadillo E, Guerrero-Fonseca IM. The extravasation cascade revisited from a neutrophil perspective. *Curr Opin*

- Physiol. 2021;19:119-128. doi: 10.1016/J.COPHYS.2020.09.014.
6. Vadillo E. Leukocyte movement during immune responses. *Cell Mov Heal Dis.* 2022;177-191. doi: 10.1016/B978-0-323-90195-6.00003-6.
  7. Guerrero-Fonseca IM, García-Ponce A, Vadillo E, et al. HS1 deficiency protects against sepsis by attenuating neutrophil-inflicted lung damage. *Eur J Cell Biol.* 2022;101(2). doi: 10.1016/J.EJCB.2022.151214.
  8. Bui TM, Yalom LK, Sumagin R. Tumor-associated neutrophils: orchestrating cancer pathobiology and therapeutic resistance. *Expert Opin Ther Targets.* 2021;25(7):573-583. doi: 10.1080/14728222.2021.1954162.
  9. Ohms M, Möller S, Laskay T. An Attempt to Polarize Human Neutrophils Toward N1 and N2 Phenotypes in vitro. *Front Immunol.* 2020;11. doi: 10.3389/FIMMU.2020.00532.
  10. Shaul ME, Fridlender ZG. The dual role of neutrophils in cancer. *Semin Immunol.* 2021;101582. doi: 10.1016/J.SMIM.2021.101582.
  11. Yamamoto H, Watanabe Y, Arai H, et al. Microsatellite instability: A 2024 update. *Cancer Sci.* 2024. doi: 10.1111/CAS.16160.
  12. Jesinghaus M, Schmitt M, Lang C, et al. Morphology Matters: A Critical Reappraisal of the Clinical Relevance of Morphologic Criteria From the 2019 WHO Classification in a Large Colorectal Cancer Cohort Comprising 1004 Cases. *Am J Surg Pathol.* 2021;45(7):969-978. doi: 10.1097/PAS.0000000000001692.
  13. Cupp MA, Cariolou M, Tzoulaki I, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *BMC Med.* 2020;18(1). doi: 10.1186/S12916-020-01817-1.
  14. Zheng W, Wu J, Peng Y, et al. Tumor-Associated Neutrophils in Colorectal Cancer Development, Progression and Immunotherapy. *Cancers.* 2022;14(19). doi: 10.3390/cancers14194755.
  15. Jang TJ, Park JB, Lee JI. The Expression of CD10 and CD15 Is Progressively Increased during Colorectal Cancer Development. *Korean J Pathol.* 2013;47(4):340-347. doi: 10.4132/KOREANJPATHOL.2013.47.4.340.
  16. Su H, Cai T, Zhang S, et al. Identification of hub genes associated with neutrophils infiltration in colorectal cancer. *J Cell Mol Med.* 2021;25(7):3371-3380. doi: 10.1111/JCMM.16414.
  17. Zhu B, Luo J, Jiang Y, et al. Prognostic significance of nomograms integrating IL-37 expression, neutrophil level, and MMR status in patients with colorectal cancer. *Cancer Med.* 2018;7(8):3682-3694. doi: 10.1002/CAM4.1663.
  18. Rottmann BG, Patel N, Ahmed M, et al. Clinicopathological significance of neutrophil-rich colorectal carcinoma. *J Clin Pathol.* 2023;76(1):34-39. doi: 10.1136/JCLINPATH-2021-207702.
  19. Weng M, Yue Y, Wu D, et al. Increased MPO in Colorectal Cancer Is Associated With High Peripheral Neutrophil Counts and a Poor Prognosis: A TCGA With Propensity Score-Matched Analysis. *Front Oncol.* 2022;12. doi: 10.3389/FONC.2022.940706.
  20. Chen S, Zhang Q, Lu L, et al. Heterogeneity of neutrophils in cancer: one size does not fit all. *Cancer Biol Med.* 2022;19(12):1629. doi: 10.20892/J.ISSN.2095-3941.2022.0426.
  21. Väyrynen JP, Haruki K, Väyrynen SA, et al. Prognostic significance of myeloid immune cells and their spatial distribution in the colorectal cancer microenvironment. *J Immunother Cancer.* 2021;9(4). doi: 10.1136/jitc-2020-002297.
  22. Roncucci L, Mora E, Mariani F, et al. Myeloperoxidase-positive cell infiltration in colorectal carcinogenesis as indicator of colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(9):2291-2297. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0224.
  23. Guidoboni M, Gafà R, Viel A, et al. Microsatellite instability and high content of activated cytotoxic lymphocytes identify colon cancer patients with a favorable prognosis. *Am J Pathol.* 2001;159(1):297-304. doi: 10.1016/S0002-9440(10)61695-1.
  24. Chengzeng YIN, Okugawa Y, Yamamoto A, et al. Prognostic significance of CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and CD66b+ tumor-associated neutrophils in the invasive margins of stages I-III colorectal cancer. *Oncol Lett.* 2022;24(1). doi: 10.3892/OL.2022.13333.
  25. Edin S, Kaprio T, Hagström J, et al. The Prognostic Importance of CD20+ B lymphocytes in Colorectal Cancer and the Relation to Other Immune Cell subsets. *Sci Rep.* 2019;9(1). doi: 10.1038/S41598-019-56441-8.
  26. Xu X, Ma J, Yu G, et al. Effective Predictor of Colorectal Cancer Survival Based on Exclusive Expression Pattern Among Different Immune Cell Infiltration. *J Histochem Cytochem.* 2021;69(4):271-286. doi: 10.1369/0022155421991938.
  27. Laviron M, Petit M, Weber-Delacroix E, et al. Tumor-associated macrophage heterogeneity is driven by tissue territories in breast cancer. *Cell Rep.* 2022;39(8):110865. doi: 10.1016/J.CELREP.2022.110865.