



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**“RELACIÓN NEUTRÓFILO/LINFOCITO (RNL) COMO FACTOR PRONÓSTICO
Y DE RESPUESTA A BEVACIZUMAB EN PACIENTES CON CÁNCER
EPITELIAL DE OVARIO AVANZADO: ESTUDIO EN UNA COHORTE
HISTÓRICA DE PACIENTES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE
NOVIEMBRE ISSSTE”**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA

DR. JAIME ALBERTO LÓPEZ DE LARA MONTALVO

ASESOR DE TESIS:

DRA. PATRICIA CORTÉS ESTEBAN

CO-ASESOR DE TESIS:

DR. EDUARDO CÁRDENAS CÁRDENAS

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, MÉXICO.

OCTUBRE, 2021.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| RESUMEN | 3 |
| ABREVIATURAS..... | 4 |
| INTRODUCCIÓN..... | 5 |
| ANTECEDENTES..... | 9 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 13 |
| JUSTIFICACIÓN | 14 |
| HIPÓTESIS | 15 |
| OBJETIVOS..... | 16 |
| METODOLOGÍA | 17 |
| PROCEDIMIENTO..... | 23 |
| ÉTICA..... | 24 |
| RECURSOS Y CONFLICTOS DE INTERÉS | 25 |
| CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES | 26 |
| RESULTADOS | 27 |
| DISCUSIÓN | 32 |
| BIBLIOGRAFÍA | 34 |

RESUMEN

El cáncer epitelial de ovario (CEO) es la segunda causa de muerte por cáncer ginecológico a nivel mundial, y en México no es la excepción ^(1,2). La supervivencia media a 5 años es del 48.6% ^(3,4). Su presentación sintomática tardía, diagnóstico tardío y retraso en el tratamiento son determinantes del mal pronóstico en éstas pacientes ^(5,6).

Identificar tempranamente factores de mal pronóstico es fundamental para un tratamiento óptimo y conseguir beneficio en la supervivencia de éstas pacientes; entre estos factores se encuentran: la etapa clínica determinada por el sistema FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) y de la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*), edad y el estado funcional de la paciente (ECOG), presencia de mutaciones (BRCA-1/2), grado y subtipo histológico, presencia de enfermedad residual tras una cirugía de citorreducción, valor de CA 125 pre/post-tratamiento, tiempo de inicio y el tipo de quimioterapia neo/adyuvante con ó sin anti-angiogénico (Bevacizumab), así como algunos índices inflamatorios pretratamiento ⁽⁵⁻⁷⁾. Éste proyecto busca identificar si la Relación Neutrófilo/Linfocito (RNL), un índice inflamatorio estudiado en algunas neoplasias malignas, entre ellas CEO; es un factor pronóstico y de respuesta a tratamiento con quimioterapia más Bevacizumab en pacientes con CEO, ya que éste último ha demostrado incrementar la supervivencia de éstas pacientes ⁽⁸⁻¹²⁾.

Se realizará un estudio retrospectivo en una cohorte histórica, longitudinal, descriptivo en pacientes derechohabientes del ISSSTE atendidas en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre por el servicio de Oncología Médica con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario avanzado que hayan recibido tratamiento de primera línea con quimioterapia con ó sin Bevacizumab.

ABREVIATURAS

CEO = Cáncer Epitelial de Ovario.

RNL = Relación Neutrófilo/Linfocito.

RPL = Relación Plaqueta/Linfocito.

IIS = Índice Inflamatorio Sistémico.

VEGF = Vascular Endotelial Growth Factor.

EC = Etapa Clínica.

OMS = Organización Mundial de la Salud.

FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics.

AJCC = American Joint Committee on Cancer.

GLOBOCAN = Global Cancer Observatory.

USG = Ultrasonografía.

RM = Resonancia Magnética.

TAC = Tomografía Axial Computarizada.

PET/CT = Tomografía por Emisión de Positrones.

SLP = Supervivencia ó sobrevida libre de progresión.

SLR = Supervivencia ó sobrevida libre de recurrencia.

SLE = Supervivencia ó sobrevida libre de enfermedad.

SG = Supervivencia ó sobrevida global.

AUC = Area Under the Curve.

ASC = Área de Superficie Corporal.

mg = Miligramos.

m² = Metro cuadrado.

S = Sensibilidad.

E = Especificidad.

VPP = Valor Predictivo Positivo.

VPN = Valor Predictivo Negativo.

p= p estadísticamente significativa.

INTRODUCCIÓN

Cáncer, también llamado neoplasia maligna ó tumor maligno, es un grupo de enfermedades que hoy en día representa una de las principales causas de muerte a nivel mundial, aumentando su incidencia, prevalencia y mortalidad año con año, siendo un problema de salud pública mundial y logrando posicionarse como segunda causa de muerte ya en algunos países desarrollados, sólo por debajo de las enfermedades cardiovasculares. Se estima que para 2030-2040 el cáncer logre posicionarse como primera causa de muerte ^(1,4,15). En México hasta agosto 2020 el cáncer representa la cuarta causa de muerte en adultos de ambos sexos, sólo por debajo de las enfermedades cardiovasculares, COVID-19 y complicaciones asociadas a diabetes mellitus; con un claro aumento progresivo y sostenido en la tasa de defunciones por cáncer con respecto a los años previos ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Hasta el 70% de las defunciones por cáncer a nivel mundial ocurren en países en vías de desarrollo como lo es México, denotando el rezago en programas de tamizaje, diagnóstico y tratamiento oportuno ⁽¹⁾.

Hasta 2020, en las mujeres, las tres neoplasias más frecuentes a nivel mundial son el cáncer de mama (2,261,419 casos), el cáncer de colon-recto (865,630 casos), y el cáncer de pulmón (770,828); posicionándose el cáncer de ovario en el octavo lugar (313,959 casos); sin embargo toma el tercer lugar en incidencia cuando se clasifica en neoplasias ginecológicas, sólo por debajo del cáncer cervico-uterino (604,127 casos) y el cáncer de endometrio (417,367 casos). En cuanto a mortalidad a nivel mundial, el cáncer de mama (684,996 muertes), de pulmón (607,465 muertes) y cervico-uterino (341,831 muertes) respectivamente toman los tres primeros lugares, posicionando al cáncer de ovario en el lugar siete (207,252 muertes); pero nuevamente al clasificar sólo neoplasias ginecológicas, el cáncer de ovario representa la segunda causa de muerte, sólo por debajo del cáncer cervico-uterino. En México, en cuanto a incidencia el cáncer de ovario representa el séptimo más frecuente (28,476 casos), y el tercero en cuanto a neoplasias ginecológicas exclusivamente, por debajo del cáncer cervico-uterino (68,878 casos) y el cáncer de endometrio (38,778 casos); mientras que en mortalidad representa el octavo lugar (18,304 muertes), y el segundo lugar en el grupo de neoplasias ginecológicas, sólo por debajo del cáncer cervico-uterino (35,917 muertes) ^(1,4,15).

Aproximadamente 1.2% de las mujeres (1:54 mujeres) desarrollará cáncer de ovario durante su vida, con una edad media de presentación a los 63 años. Se estima una incidencia anual de 11.2 casos por cada 100,000 mujeres, de las cuales hasta un 79% se diagnostica en etapa avanzada, lo que conlleva a un peor pronóstico ⁽³⁾.

Existen factores de riesgo identificados que incrementan el riesgo de padecer cáncer epitelial de ovario (CEO), como lo son edad avanzada, nuliparidad, primer embarazo a una edad mayor de 35 años años, menarca temprana (<12 años), menopausia tardía (>55 años), infertilidad y/o tratamiento de la misma, raza blanca, uso de dispositivo intrauterino (DIU), enfermedad pélvica inflamatoria, historia familiar de CEO ó de Síndrome de Lynch; así como tabaquismo, obesidad, síndrome de ovario poliquístico y endometriosis para algunos sub-tipos histológicos. Hasta un 10% de los cánceres epiteliales de ovario tienen mutación genética identificable, en los llamados genes asociados al “Síndrome cáncer de mama-ovario” ó BRCA-1/2 (por sus siglas en inglés *BReast CAncer syndrome*); mismos que al encontrarse mutados predisponen a desarrollar CEO hasta en un 40% para BRCA-1, y hasta el 15% para BRCA-2; en algún momento de la vida. También se han asociado otras mutaciones en genes de línea germinal que incrementan el riesgo de desarrollar cáncer de ovario (5% aproximadamente), como son mutaciones en CHEK2, BRIP1, TP53 y RAD51; principalmente para aquellas pacientes con CEO seroso de alto grado. Alteraciones (deficiencia) en la recombinación homóloga también juegan un papel importante. Otras mutaciones que se han identificado en pacientes con CEO seroso de bajo grado ó sub-tipos histológicos menos frecuentes son en los genes PTEN, PAX8, ARID1A, PIK3CA e incluso en RAS y BRAF ^(7,18-39).

El cáncer epitelial de ovario (CEO) es el tipo histológico más frecuente de todas las neoplasias malignas de ovario, representando el 90-95% aproximadamente, y se clasifica a su vez en cuatro sub-tipos histológicos principales: seroso (70-80%), endometroide (10%), de células claras (5%) y mucinoso. El tipo histológico así como el grado histológico son factores pronósticos importantes para recurrencia, sobrevida y respuesta a quimioterapia basada en platinos. Aquellas pacientes con CEO de bajo grado suelen tener menor respuesta a la quimioterapia sistémica basada en platino, pero menor tasa de recurrencia y mayor tasa de sobrevida comparado con aquellas pacientes con CEO de alto grado ^(7,18-39).

La evolución natural de las pacientes con cáncer de ovario suele ser asintomática, indolente, y comienzan a presentar manifestaciones clínicas cuando ya se encuentran en etapas avanzadas (locorregional y/o metastásica), como son distensión abdominal asociada ó no a dolor abdominal y/o pélvico, alteraciones en el patrón de evacuaciones, disuria, poliaquiuria e incluso sangrado trasvaginal. En etapas más avanzadas, ascitis, masa abdomino-pélvica palpable, náusea, anorexia, saciedad temprana, disnea y derrame pleural pueden presentarse ^(7,18-39).

Hoy en día no existe un método de tamizaje validado para la detección oportuna de cáncer de ovario. Un adecuado abordaje diagnóstico debe llevarse a cabo en toda paciente con sospecha de cáncer de ovario.

La medición del marcador tumoral CA-125, un marcador bioquímico de mayor utilidad como pronóstico y seguimiento en las pacientes ya con diagnóstico de CEO; es auxiliar en el abordaje diagnóstico, ya que cuenta con VPP para orientar hacia ésta patología. En etapas tempranas es positivo en un 50% aproximadamente de las pacientes, aumentando hasta un 85% en aquellas con etapas avanzadas. Cabe destacar que no es un marcador bioquímico exclusivo de pacientes con CEO, ya que puede encontrarse elevado en otras neoplasias malignas (ej. colon, mama, pulmón y páncreas), así como en padecimientos benignos (ej. endometriosis, enfermedad pélvica inflamatoria, enfermedades que afecten el peritoneo/tubo digestivo) ⁽¹⁸⁻³⁹⁾.

El abordaje diagnóstico debe complementarse con paraclínicos generales y estudios de imagen como son el ultrasonido de abdomen, pelvis y/o trasvaginal; tomografía axial computarizada, imagen por resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones; cada uno de éstos métodos de imagen con indicaciones precisas para su uso, “estadificación” y abordaje terapéutico ⁽¹⁸⁻³⁹⁾.

La estadificación ó etapificación del CEO tiene implicaciones pronósticas para sobrevida y recurrencia, así como implicaciones para el abordaje terapéutico. La clasificación de FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) y la clasificación por la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) con su última actualización (8ª edición), son los dos sistemas de estadificación validados y más ampliamente utilizados.

Éstas pacientes se estadifican ó etapifican de la siguiente forma:

-FIGO I: enfermedad confinada a 1 ó 2 ovarios.

-FIGO II: enfermedad que involucra 1 ó 2 ovarios y que se extiende hacia útero y/o tejidos pélvicos.

-FIGO III: enfermedad en 1 ó 2 ovarios con metástasis peritoneal extra-pélvica y/o metástasis a ganglios retroperitoneales.

-FIGO IV: enfermedad con metástasis a distancia, incluyendo derrame pleural con citología positiva para células neoplásicas, metástasis a hígado, bazo, órganos extra-abdominales, incluyendo ganglios linfáticos inguinales ⁽²⁶⁾.

El abordaje terapéutico debe ser multidisciplinario, y la elección del mismo dependerá de la etapa clínica (hipotética ó patológica) de la paciente, edad, estado funcional (ECOG), factores propios de la enfermedad como el sub-tipo histológico, el grado histológico y la presencia de mutaciones asociadas ó no, principalmente. La “rutina de ovario” ó cirugía etapificadora y citorreductora de ovario, proporciona una estadificación real y precisa, ofreciendo ésta mejor pronóstico cuando es posible realizarla completa u óptima. La quimioterapia sistémica basada en platino, sea adyuvante, neoadyuvante ó paliativa, con ó sin bevacizumab, ha demostrado tener impacto positivo en la supervivencia y recurrencia de éstas pacientes ⁽¹⁸⁻³⁹⁾.

Sin embargo, a pesar de un tratamiento óptimo, el riesgo de recurrencia en éstas pacientes es alto, siendo de un 20-25% para aquellas pacientes en etapas tempranas, y hasta de un 70% en aquellas pacientes con etapas avanzadas; lo que impacta directamente en la supervivencia de éstas ⁽¹⁸⁻³⁹⁾.

Sin duda el cáncer de ovario representa un problema de salud mundial dada su incidencia y mortalidad; y en México no es la excepción. El abordaje diagnóstico y terapéutico debe ser llevado a cabo por un equipo multidisciplinario, en aras de ofrecer el mejor tratamiento y obtener un impacto positivo en la supervivencia de éstas pacientes.

ANTECEDENTES

El carcinoma epitelial de ovario (cáncer de ovario, de trompa de Falopio y peritoneal) representa hoy en día la segunda causa de muerte por neoplasia maligna ginecológica a nivel mundial y en México ⁽¹⁾.

Su evolución silente y la falta de herramientas de tamizaje oportuno conllevan a un diagnóstico tardío, (hasta 70-75% se diagnostica en etapa avanzada), con repercusión directamente en supervivencia, así como calidad de vida ⁽¹⁸⁻²³⁾.

El tratamiento estándar de éstas pacientes hoy en día es la cirugía etapificadora y citorreductora de ovario (“rutina de ovario”), seguida de quimioterapia sistémica y/o intraperitoneal adyuvante, según sea el caso (etapa clínica y factores de riesgo de recurrencia) ^(5,6,40).

Aquellas pacientes que se diagnostican en etapas clínicas avanzadas que no son candidatas a cirugía de citorreducción primaria (IIIC-IVB), determinado por criterios-escalas como son de Nelson, Lueven ó Fagotti (ésta última con mayor VPP y especificidad); son candidatas a recibir quimioterapia sistémica neoadyuvante y realizar posteriormente una cirugía de citorreducción de intervalo en caso de presentar respuesta a la terapia sistémica. Ésta estrategia ha demostrado mejorar el abordaje quirúrgico, las tasas de resección R0 ó R1 (citorreducción óptima) y disminuir las morbilidades asociadas a la cirugía, sin impacto estadísticamente significativo en sobrevida global ni sobrevida libre de recurrencia ^(26,41-44,51,52).

Pacientes que no son candidatas a cirugía citorreductora primaria, quimioterapia sistémica neoadyuvante y/ó que presentan recurrencia; el estándar de tratamiento es la quimioterapia sistémica paliativa basada en platino ^(26,51). El adicionar Bevacizumab a la quimioterapia basada en platino en pacientes con cáncer epitelial de ovario (CEO) avanzado ha demostrado incrementar significativamente la sobrevida libre de progresión, principalmente en aquellas pacientes con factores clínico-patológicos de mal pronóstico (como son citorreducción sub-óptima, histologías serosa de alto grado y de células claras, G3 histológico, EC IIIC-IV y ascitis); e incluso en algunos grupos de pacientes impacta positivamente en sobrevida global ⁽⁸⁻¹²⁾.

Determinar qué grupo de pacientes específicamente con CEO avanzado se benefician de la quimioterapia basada en platino en combinación con Bevacizumab mediante un marcador bioquímico de fácil acceso y fidedigno, ha sido objeto de estudio en los últimos años, ya que a pesar de no contar con factores clínico-patológicos de mal pronóstico, existen pacientes que evolucionan de manera desfavorable, y que el haber adicionado Bevacizumab en su tratamiento sistémico paliativo pudiera haber modificado ésta evolución y supervivencia ^(13,14,57-61).

Angiogénesis, la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (*VEGF* por sus siglas en inglés) y el micro-ambiente tumoral, han sido algunos de los mecanismos de estudio para determinar algún biomarcador pronóstico y de respuesta a Bevacizumab, con el consecuente impacto en sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SG) ⁽⁵³⁻⁶¹⁾.

Las células inflamatorias infiltrantes del tumor en el micro-ambiente tumoral, son responsables de la secreción de citocinas pro-inflamatorias en éste mismo, lo que promueve angiogénesis, crecimiento tumoral, invasión y metástasis ^(53,54). La relación neutrófilo/linfocito (RNL) es el biomarcador indirecto de inflamación que hoy en día ha demostrado reflejar hacia donde se encuentra la respuesta inmune sistémica: pro-inflamación que es dependiente de neutrófilos versus anti-inflamación que es dependiente de linfocitos; un reflejo del mismo micro-ambiente tumoral ⁽⁵⁵⁾.

La RNL ha mostrado tener un valor pronóstico en diversas neoplasias malignas, y en CEO no es la excepción. En una revisión sistemática y meta-análisis llevado a cabo por *Huang y cols.* (2017), se demostró que una relación neutrófilo/linfocito (RNL) pretratamiento elevada se asocia con peor pronóstico en pacientes con cáncer epitelial de ovario (CEO) ⁽⁵⁶⁾. *Holub y cols.* (2020), en una cohorte de 155 pacientes con cáncer de endometrio EC I-III FIGO, postoperadas y que recibieron radioterapia adyuvante; demostró que una RNL elevada pretratamiento se asocia con un peor pronóstico (como factor pronóstico independiente) y menor SG en éstas pacientes, con una *p* estadísticamente significativa (*p*) ⁽⁶⁶⁾. *Miyagawa y cols.* (2020), en una cohorte de 179 pacientes con cáncer de mama avanzado, quienes recibieron tratamiento sistémico con paclitaxel + bevacizumab; demostró que una RNL elevada (factor pronóstico independiente) se asocia con menor SLP y menor SG (*p*) ⁽⁶⁷⁾. *Gardini y cols.* en el estudio ITACa (2020), en 131 pacientes con cáncer de colon metastásico, divididos en dos cohortes: 66 pacientes a recibir quimioterapia + bevacizumab, y 65 pacientes a recibir quimioterapia únicamente; demostraron que aquellos pacientes con una RNL pretratamiento (quirúrgico y sistémico) elevada, se asocia con menor SLP y SG (factor pronóstico independiente), (*p*) ⁽⁶⁸⁾. *Cursano y*

cols. (2020), en 62 pacientes con tumor germinal avanzado, quienes recibieron dosis altas de quimioterapia; demostró nuevamente que una RNL elevada pretratamiento sistémico, se asocia con menor SLP y SG, pero con mayor respuesta al tratamiento sistémico (factor pronóstico independiente), (p) ⁽⁶⁹⁾. *Huszno y cols.* (2019), en un análisis retrospectivo de 141 pacientes con cáncer renal de células claras metastásico, con una RNL pretratamiento sistémico elevada, demostraron que se asocia con menor SLP y SG (factores pronóstico independiente), (p) ⁽⁷¹⁾. *Zhu y cols.* (2018), en un análisis retrospectivo de 339 pacientes con cáncer cervicouterino temprano, que fueron tratadas quirúrgicamente, encontraron que una RNL pretratamiento elevada, se asocia con peor pronóstico, menor SLE y menor SG (factor pronóstico independiente) ⁽⁷⁰⁾. *Diem y cols.* (2017), evaluaron en 52 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico que recibieron inmunoterapia en segunda línea (Nivolumab) la RNL, y demostraron que una RNL pretratamiento sistémico elevada se asocia con menor SLP, menor SG y menor respuesta al tratamiento (factor pronóstico independiente), (p) ⁽⁷²⁾. *Auvray y cols.* (2017), en 280 pacientes con cáncer urotelial de vejiga avanzado, quienes recibieron primera línea de tratamiento sistémico basado en platino, evaluaron la RNL, asociando éste biomarcador inflamatorio elevado con menor SLP y SG (factor pronóstico independiente), (p) ⁽⁷³⁾. *Jin y cols.* (2013), en 46 pacientes con cáncer gástrico localmente avanzados, candidatos a recibir tratamiento sistémico neoadyuvante, determinaron la RNL pretratamiento sistémico y quirúrgico, encontrando que aquellos con RNL elevada se asocia con menor SLP y SG (factor pronóstico independiente), igualmente con p significativa (p) ⁽⁷⁴⁾.

Dada la relación que hay entre una respuesta inmune pro-inflamatoria y angiogénesis, es que se ha intentado dilucidar si éste biomarcador indirecto de inflamación, la relación neutrófilo/linfocito (RNL), pudiera determinar el beneficio de agregar ó no Bevacizumab a la quimioterapia estándar, y ser así éste un factor pronóstico y predictivo en distintas neoplasias malignas, incluyendo CEO, que es el objeto de realizar éste estudio.

Específicamente en pacientes con CEO avanzado, *Zhao y cols.* (2018) en un meta-análisis de 13 estudios, que incluyó 3467 pacientes con CEO avanzado, en las que se determinó la RNL pretratamiento sistémico estándar; se encontró que aquellas con una RNL elevada, se asociaba con menor SLP y SG (factor pronóstico independiente), con p significativa (p) ⁽⁷⁵⁾. En otro meta-análisis llevado a cabo por *Zhu y cols.* (2018), en el que se evaluaron 10 estudios en los que incluyeron 2919 pacientes con CEO avanzado; se determinó de igual forma la RNL pretratamiento sistémico, encontrando que aquellas pacientes con RNL elevada, se asociaba con menor SLP y SG, (p) ⁽⁷⁶⁾. *Farolfi y cols.* en el estudio MITO-24, evaluaron retrospectivamente a 301 pacientes en etapa clínica (EC) III-IV FIGO quienes

recibieron tratamiento sistémico basado en platino, de las cuales 74 pacientes recibieron además Bevacizumab; determinando valores pretratamiento sistémico de biomarcadores indirectos de inflamación como lo son relación neutrófilo/linfocito (RNL), relación plaqueta/linfocito (RPL) e índice inflamatorio sistémico (IIS); encontrando que aquellas pacientes con RNL, RPL e IIS elevados, tenían menor SLP y SG, con p significativa (p); sin embargo aquellas pacientes con una RNL elevada y que recibieron Bevacizumab añadido a la quimioterapia estándar, tuvieron un incremento significativo en SLP y SG versus aquellas pacientes que no recibieron Bevacizumab en su esquema de tratamiento sistémico (p) ^(13, 14). De forma similar, *Álvarez-Secord y cols*, en el estudio GOG-0218, evaluaron de forma retrospectiva en 751 pacientes con CEO avanzado candidatas a tratamiento sistémico basado en platino, si la adición de Bevacizumab versus placebo al tratamiento estándar incrementaba la SLP, principalmente en aquellas con un biomarcador inflamatorio elevado, el cual en éste ensayo fue interleucina-6 (IL-6), determinando su valor pretratamiento sistémico; encontrando que en aquellas pacientes con IL-6 elevada y que recibieron Bevacizumab añadido a su tratamiento sistémico estándar, tuvieron mayor SLP versus aquellas en el grupo placebo, con p significativa (p); traduciendo de nueva cuenta que aquellas pacientes con biomarcadores de inflamación elevado (como factor pronóstico independiente), se benefician de recibir Bevacizumab añadido al tratamiento sistémico estándar ⁽⁶⁴⁾.

Son limitados los estudios, y de naturaleza retrospectiva que se han llevado a cabo en pacientes con CEO avanzado (y menor aún en población mexicano-mestiza), en los que se ha demostrado que la RNL como biomarcador indirecto de inflamación, tiene un valor pronóstico (como factor pronóstico independiente), así como asociación con respuesta a Bevacizumab, añadido al tratamiento sistémico estándar ^(13,14,62-65).

En este estudio a realizar, el objetivo es corroborar los datos previamente reportados en la literatura mundial en cuanto al valor pronóstico y de respuesta a Bevacizumab de la RNL (como factor pronóstico independiente) en una cohorte histórica de pacientes mexicano-mestizas con CEO avanzado.

El punto de corte para determinar una RNL elevada será ≥ 3 , mientras que para una RNL baja será < 3 ; con base a los puntos de corte utilizados en el estudio MITO-24 ^(13, 14).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El CEO es hoy en día la segunda causa de muerte por neoplasia maligna ginecológica a nivel mundial y en México; su evolución silente y la falta de herramientas de tamizaje oportuno conllevan a un diagnóstico tardío y en etapas avanzadas en éstas pacientes, con repercusión directamente en su supervivencia. El tratamiento estándar en etapas tempranas es la “rutina de ovario”, seguida de quimioterapia sistémica y/o intraperitoneal adyuvante según sea el caso; sin embargo aquellas pacientes en etapas avanzadas que no son candidatas a cirugía citorrreductora primaria, quimioterapia sistémica neoadyuvante y/o que presentan recurrencia; el estándar de tratamiento es la quimioterapia sistémica paliativa basada en platino con ó sin Bevacizumab. El adicionar Bevacizumab a la quimioterapia basada en platino en paciente con CEO avanzado ha demostrado incrementar significativamente la sobrevida libre de progresión, principalmente en aquellas pacientes con factores de mal pronóstico (clínico-patológicos), e incluso en algunos grupos de pacientes impacta positivamente en sobrevida global. Existen algunos estudios clínicos internacionales de naturaleza retrospectiva en pacientes con CEO avanzado (poblaciones no mexicano-mestizas) en los que se ha demostrado que la RNL como biomarcador indirecto de inflamación, tiene valor pronóstico, así como de respuesta a Bevacizumab, añadido al tratamiento estándar (quimioterapia basada en platino) de éstas pacientes.

En población mexicano-mestiza, pacientes con CEO avanzado (como son las pacientes atendidas en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE) desconocemos si la RNL tiene un valor pronóstico en supervivencia así como de respuesta a quimioterapia basada en platino combinada con Bevacizumab. Es por lo anterior que planteamos la siguiente pregunta de investigación: ¿es la relación neutrófilo/linfocito (RNL) un factor pronóstico independiente y de respuesta a Bevacizumab en pacientes con cáncer epitelial de ovario (CEO) avanzado atendidas en el servicio de Oncología Médica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE?

JUSTIFICACIÓN

Identificar mediante un biomarcador de fácil acceso qué pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado se benefician de adicionar Bevacizumab a la quimioterapia sistémica basada en platino independientemente de los factores clínico-patológicos ya existentes, y así ofrecer mayor supervivencia y calidad de vida a éste grupo de pacientes; información que se desconoce en población mexicano-mestiza, y que se representará por pacientes derechohabientes del ISSSTE que se atienden en el servicio de Oncología Médica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

HIPÓTESIS

Las pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado (EC III-IV FIGO) tratadas en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE en las que se determine una relación neutrófilo/linfocito (RNL) elevada (≥ 3 , corte con base en el estudio MITO-24^{13, 14}); se beneficiarán de la combinación de quimioterapia sistémica basada en platino más Bevacizumab, impactando positivamente en su supervivencia.

OBJETIVOS

General.

Determinar si la relación neutrófilo/linfocito (RNL) es un factor pronóstico independiente y de respuesta a Bevacizumab en pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado tratadas en el servicio de Oncología Médica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

Específicos.

Determinar el valor pronóstico (independiente) de la relación neutrófilo/linfocito (RNL) en las pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado dado por sobrevida libre de progresión (SLP).

Identificar la población de pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado que se beneficia de adicionar Bevacizumab a la quimioterapia basada en platino, dado por SLP.

METODOLOGÍA

Diseño y tipo de estudio.

Cohorte histórica, retrospectivo, longitudinal, analítico.

Población de estudio.

Pacientes derechohabientes del ISSSTE con cáncer epitelial de ovario avanzado que recibieron quimioterapia sistémica basada en platino en combinación con Bevacizumab, del 01 de Enero de 2010 al 31 de Diciembre de 2020 en el servicio de Oncología Médica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Universo de trabajo.

Pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado (EC III-IV FIGO).

Grupo control.

Pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado (EC III-IV FIGO) que recibieron quimioterapia sistémica basada en platino sin Bevacizumab.

Caso.

Pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado (FIGO III-IV) que recibieron quimioterapia sistémica basada en platino con Bevacizumab.

Criterios de inclusión.

- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnóstico histológico de cáncer epitelial de ovario.
- Etapa clínica avanzada (III-IV FIGO) por estudio de imagen ó estadificación quirúrgica.
- Haber recibido quimioterapia sistémica basada en platino con ó sin Bevacizumab de primera línea.

Criterios de exclusión.

- Pacientes tratados fuera del servicio de Oncología Médica.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario no epitelial.
- Pacientes en los que se desconozca el manejo terapéutico inicial.

Criterios de eliminación.

- No tener expediente clínico completo.

Cálculo y tamaño de la muestra.

Usando el programa PASS 2008 para el cálculo de tamaño de muestra para una proporción se estima que un tamaño de muestra de 104 produce un intervalo de confianza del 95% de dos lados con un ancho igual a 0,199 cuando la proporción de la muestra es 0,500, acorde con Fleiss 2003 y Newcombe 1998. Esto estimando que a 12 meses la proporción de supervivencia libre de progresión es de 50%.

Fleiss, J. L., Levin, B., Paik, M.C. 2003. Statistical Methods for Rates and Proportions. Third Edition. John Wiley & Sons. New York.

Newcombe, R. G. 1998. 'Two-Sided Confidence Intervals for the Single Proportion: Comparison of Seven Methods.' Statistics in Medicine, 17, pp. 857-872.

Variables.

- Variable independiente: relación neutrófilo/linfocito.
- Variable dependiente: sobrevida libre de progresión / sobrevida global.

| Variable a estudiar | Definición conceptual | Definición operacional | Tipo de variable | Indicadores |
|---|---|---|--------------------------|--|
| Edad | Tiempo que ha vivido una persona en años desde su nacimiento. | Con base a ficha de identificación del paciente en el expediente. | Cuantitativa a continua. | Número de años. |
| Estado funcional | Estado funcional de una persona al momento del diagnóstico medido por la escala de ECOG. | Estado funcional de una persona al momento del diagnóstico medido por la escala de ECOG reportado en el expediente clínico. | Cuantitativa a ordinal. | ECOG 0 ECOG 1 ECOG 2 ECOG 3 ECOG 4 ECOG 5 |
| Estadio clínico al momento del diagnóstico. | Extensión de la enfermedad obtenida de los estudios diagnósticos. | Extensión de la enfermedad con base en el sistema FIGO. | Cualitativa ordinal. | FIGO IA FIGO IB FIGO IC1 FIGO IC2 FIGO IC3 FIGO IIA FIGO IIB FIGO IIIA1 FIGO IIIA2 FIGO IIIB FIGO IIIC FIGO IVA FIGO IVB |
| Subtipo histológico | Diferenciación histológica que determina el tejido del que probablemente se originó la neoplasia. | Definido en el reporte histopatológico o que se encuentra en el expediente clínico. | Cualitativa nominal. | Seroso Otro |
| Mutación del gen BRCA | Prueba genética que demuestra la ausencia o | Prueba genética realizada en las pacientes | Cualitativa nominal. | Presente Ausente |

| | | | | |
|-------------------------------|---|---|------------------------|------------------|
| | presencia de mutación en el gen BRCA 1/2 | con cáncer de ovario determinando si padecen mutación del gen BRCA con base en lo reportado en el expediente clínico. | | |
| Intervalo libre de progresión | Tiempo transcurrido desde el término del tratamiento recibido hasta que se presenta progresión de la enfermedad | Tiempo transcurrido desde el término del tratamiento sistémico hasta que se presenta progresión de la enfermedad, con base a lo referido en el expediente clínico | Cuantitativa continua | Meses |
| Sobrevida libre de progresión | Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta que se presenta progresión de la enfermedad. | Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta que se presenta progresión de la enfermedad, con base a lo referido en el expediente clínico. | Cuantitativa continua. | Número de meses. |
| Sobrevida global. | Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad | Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta que el | Cuantitativa continua. | Número de meses. |

| | | | | |
|--|--|---|----------------------|---------------------------|
| | hasta que el paciente fallece por cualquier causa. | paciente fallece por cualquier causa, con base a lo referido en el expediente clínico. | | |
| Tratamiento estándar con esquema Carboplatino/Paclitaxel | Esquema de quimioterapia de primera línea para tratamiento de cáncer de ovario | Esquema de quimioterapia de primera línea para cáncer de ovario reportado en el expediente clínico. | Cualitativa nominal | Si No |
| Tratamiento con Bevacizumab | Antiangiogénico empleado en múltiples patologías. | Tratamiento antiangiogénico utilizado junto con esquema de quimioterapia de primera línea o recurrencia de cáncer de ovario reportado en el expediente clínico. | Cualitativa nominal | Si No |
| Relación neutrófilo/linfocito | Relación que hay de los neutrófilos totales en la biometría hemática pretratamiento o de quimioterapia entre los linfocitos totales en la misma. | Relación que hay de los neutrófilos totales en la biometría hemática pretratamiento o de quimioterapia entre los linfocitos totales en la misma, tomada en | Cualitativa nominal. | Bajo (<3) Elevado (≥3) |

| | | | | |
|--|--|---|--|--|
| | | laboratorio y expresada en el expediente clínico. | | |
|--|--|---|--|--|

PROCEDIMIENTO

Se revisarán los expedientes de las pacientes con cáncer epitelial de ovario que recibieron tratamiento médico-quirúrgico del 01 de Enero 2010 al 31 de Diciembre 2020, y se obtendrá información de las variables de estudio la cual será incluida en una base de datos en formato Excel codificada para mantener la confidencialidad de los datos.

Se usarán estadísticos descriptivos para describir las variables y características de los pacientes. Se usará media y desviación estándar para variables continuas con distribución normal, mediana y rango para aquellas con distribución no normal. Para variables nominales se utilizarán proporciones y porcentajes. Para evaluar los posibles factores de riesgo se realizará regresión logística para determinación de razones de momios de cada variable para recurrencia como variable dependiente y análisis multivariado para ajustar por variables confusoras. Para el análisis de supervivencia se empleará el estadístico de Kaplan y Meier. Los datos se analizarán mediante el paquete estadístico STATA versión 14.0.

ÉTICA

Este estudio ha sido diseñado en base en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, en base al reglamento de la Ley General de Salud en relación en materia de investigación para la salud, que se encuentra en vigencia actualmente en el territorio de los Estados Unidos Mexicanos publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 3 de febrero de 1983. Título segundo: De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. Capítulo 1, disposiciones generales. En los artículos 13 al 27. Título tercero: De la investigación de nuevos recursos profilácticos, diagnósticos, terapéuticos, y de rehabilitación. Capítulo I: Disposiciones comunes, contenido en los artículos 61 al 64. Capítulo III: De la investigación de otros nuevos recursos, contenido en los artículos 72 al 74. Título sexto: De la ejecución de la investigación en las instituciones de atención a la salud. Capítulo único, contenido en los artículos 113 al 120. Así mismo por las disposiciones internacionales adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón en octubre 1975; 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia en octubre de 1983; 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en septiembre de 1989; 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de clarificación del párrafo 29, agregada por la asamblea general de la AMM Washington 2002, nota de clarificación del párrafo 30, agregada por la asamblea general de la AMM, Tokio 2004.

La confidencialidad de los registros de cada paciente se resguardó al utilizar para su registro en la base de datos un número de folio no identificable codificado para cada paciente en la base de datos Microsoft Excel y SPSS, con acceso al mismo sólo por los investigadores responsables. Ningún dato identificable del paciente ha sido publicado.

El presente se considera investigación sin riesgo con base en el artículo 17 fracción I: son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

RECURSOS Y CONFLICTOS DE INTERÉS

Se utilizaron recursos humanos que involucran al personal médico de Oncología Médica del ISSSTE Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, además de recursos materiales básicos para recolección y análisis de la información obtenida de cada paciente incluido, incluyendo materiales de equipos de computación, papelería y accesos a registros electrónicos médicos – el software a usar es accesible mediante los servicios otorgados por la Universidad Nacional Autónoma de México.

No tiene patrocinio de alguna institución externa.

El presente trabajo forma parte del trabajo de tesis para obtener el título de especialista en Oncología Médica del Dr. Jaime Alberto López De Lara Montalvo.

Al momento de la redacción del presente no se poseen conflictos de interés por reportar.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| | Marzo - 21 | Abril - 21 | Mayo - 21 | Agosto - 21 | Sept - 21 | Oct- 21 | Nov - 21 | Dic - 21 | Enero - 22 |
|---|---------------|---------------|--------------|----------------|--------------|------------|-------------|-------------|---------------|
| 1 | 1 | 1 | | | | | | | |
| 2 | | 2 | 2 | | | | | | |
| 3 | | | | 3 | 3 | 4 | | | |
| 4 | | | | | | | 4 | 5 | |
| 5 | | | | | | | | 6 | 6 |

- 1.- Escrito de protocolo de investigación.
- 2.- Sometimiento para autorización al comité de investigación.
- 3.- Revisión de base de datos de pacientes con cáncer epitelial de ovario.
- 4.- Obtención de resultados y escrito de los mismos.
- 5.- Envío a publicación.

RESULTADOS

En el período comprendido del 01 de Enero del 2010 al 31 de Diciembre del 2020, se encontraron 151 pacientes con cáncer epitelial de ovario atendidas en el servicio de Oncología Médica del Centro Nacional 20 de Noviembre ISSSTE, de las cuales 130 pacientes clasificaban como enfermedad avanzada (etapa clínica FIGO III/IV), y de éstas sólo 115 pacientes cumplieron los criterios de inclusión para el presente estudio.

Las características de los pacientes se describen en la tabla 1. Al momento de la conclusión de éste estudio, 3 de las 115 pacientes habían fallecido por causa directa de la enfermedad neoplásica y al momento de determinar progresión de la enfermedad. El 99% de las pacientes (114) recibieron tratamiento sistémico paliativo con esquemas de quimioterapia basados en platino, de éstos 80% (92) recibió una combinación de platino más paclitaxel, mientras que 1.7% (2) combinación de platino más gemcitabina y otro 1.7% (2) combinación de platino más doxorubicina liposomal pegilada. Bevacizumab añadido al esquema de quimioterapia se encontró en el 42.6% de la población (49); la edad media fue de 60 años para el grupo que recibió bevacizumab y 58 años para el grupo control. En cuanto al estado funcional, ECOG 0-1 representó el 66.7% para el grupo control versus 87.8% para el grupo Bevacizumab. El 63.3% del grupo Bevacizumab se clasificó como etapa clínica III versus 68.2% para el grupo control, y 36.7% versus 31.8% para etapa clínica IV respectivamente. La mediana del marcador tumoral CA 125 fue de 1257 UI/ml para el grupo Bevacizumab versus 447 UI/ml para el grupo control. El subtipo histológico predominante fue seroso, siendo el 91.8% para el grupo Bevacizumab y 89.4% para el grupo control; y el grado histológico 3 (G3) ó también llamado alto grado representó el 47.5% y 42.6% respectivamente. En el 40.8% del grupo Bevacizumab se realizó cirugía de citoreducción primaria versus 34.8% del grupo control, mientras que el 55.1% del grupo Bevacizumab recibió quimioterapia de forma inicial (“neoadyuvante”) versus 57.6% del grupo control, obteniendo una cirugía óptima en total en el 44.9% versus 42.4% respectivamente.

| Característica | No recibió Bevacizumab (n=66) | Bevacizumab (n=49) | p |
|-----------------------|-------------------------------|--------------------|-------|
| Edad, mediana (rango) | 58 (37-83) | 60 (18-80) | 0.254 |
| ECOG, n(%) | | | |
| 0-1 | 44 (66.7) | 43 (87.8) | 0.009 |
| ≥2 | 22 (33.3) | 6 (12.2) | |

| | | | |
|--|---------------------|----------------------|-------|
| Neutrófilos c/mm ³ , mediana (rango) | 4,500 (1190-15,150) | 4,500 (1,020-13,890) | 0.966 |
| Linfocitos c/mm ³ , mediana (rango) | 1,402 (370-2,810) | 1,500 (580-2,464) | 0.152 |
| Razón neutrófilos a linfocitos, n(%) | | | |
| Bajo | 21 (31.8) | 14 (28.6) | 0.708 |
| Alto | 45 (68.2) | 35 (71.4) | |
| Subtipo histológico, n(%) | | | |
| Seroso | 59 (89.4) | 45 (91.8) | 0.396 |
| Endometroide | 2 (3.0) | 3 (6.2) | |
| Células Claras | 2 (3.0) | 1 (2.0) | |
| Mucinoso | 3 (4.6) | 0 (0.0) | |
| Grado histológico, n (%) | | | |
| 1-2 | 31 (57.4) | 21 (52.5) | 0.636 |
| 3 | 23 (42.6) | 19 (47.5) | |
| Etapa clínica, n(%) | | | |
| III | 45 (68.2) | 31 (63.3) | 0.582 |
| IV | 21 (31.8) | 18 (36.7) | |
| Ca125 U/MI, mediana (rango) | 447 (5-14,294) | 1257.5 (0-22,074) | 0.061 |
| Mutación en BRCA, n (%) | 5 (7.6) | 13 (26.5) | 0.007 |
| Cirugía, n(%) | | | |
| Primaria | 23 (34.8) | 20 (40.8) | 0.775 |
| Intervalo | 7 (10.6) | 4 (8.2) | |
| No aplica | 36 (54.6) | 25 (51.0) | |
| Cirugía optima, n (%) | 17 (25.8) | 22 (44.9) | 0.100 |
| Quimioterapia | | | |
| Neoadyuvante | 38 (57.6) | 27 (55.1) | 0.971 |
| Adyuvante | 28 (42.4) | 22 (44.9) | |
| Esquema de quimioterapia, n(%) | | | |
| Carboplatino con paclitaxel | 50 (75.8) | 42 (85.7) | 0.086 |
| Carboplatino con gemcitabina | 0 (0.0) | 2 (4.1) | |
| Carboplatino con doxorubicina liposomal pegilada | 2 (3.0) | 0 (0.0) | |
| Monodroga | 14 (21.2) | 5 (10.2) | |

Tabla 1. Características de la población de estudio.

En cuanto a los biomarcadores pretratamiento sistémico, la mediana de neutrófilos para ambos grupos de 4500 por mm³; mientras que la mediana de linfocitos para el grupo Bevacizumab fue de 1500 por mm³ versus 1402 por mm³ para el grupo control; obteniendo una relación neutrófilo/linfocito (RNL) elevada (≥ 3) en el 69.5% de toda la población, encontrándose elevada en el 71.4% del grupo Bevacizumab versus 68.2% del grupo control.

Mutación del gen BRCA (1/2) se determinó únicamente en el 22.6% (26) de las pacientes, encontrándose mutado en el 69.2% de éstas (18), de las cuales el 72.2% correspondía al grupo de Bevacizumab (13).

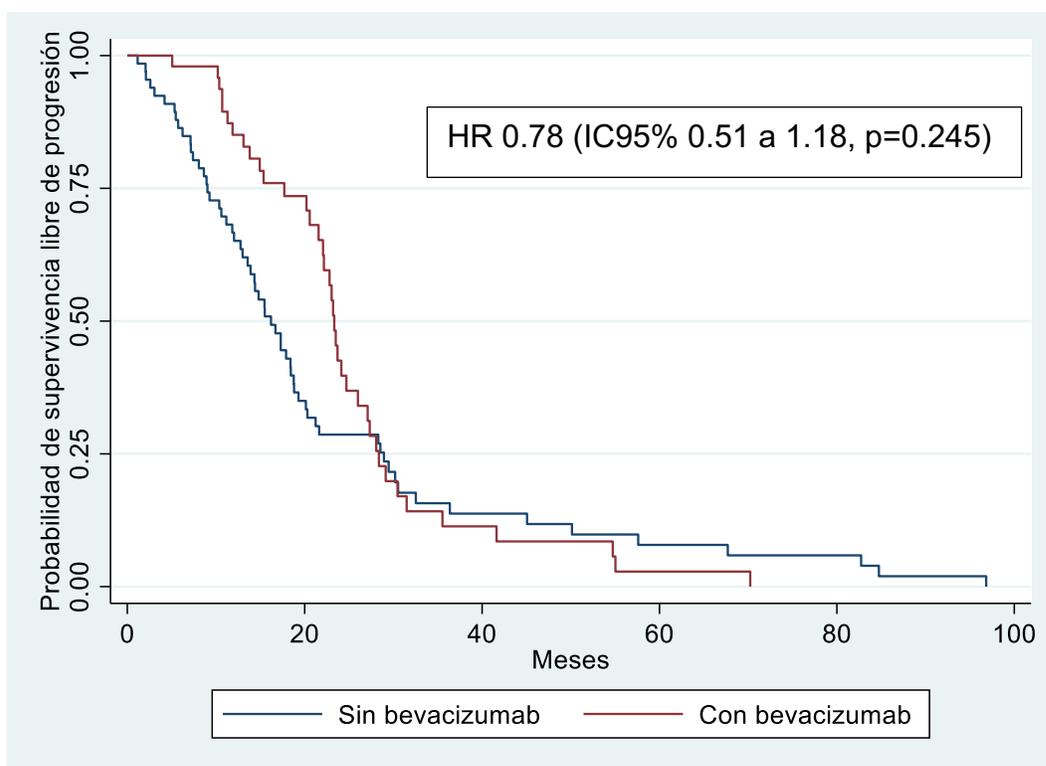


Grafico 1 Curvas de Kaplan Meier para supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento.

La supervivencia libre de progresión (SLP) media fue de 23.3 meses para el grupo de pacientes que recibió Bevacizumab añadido a su esquema de quimioterapia (neoadyuvante y/o adyuvante-paliativo) versus 16.2 meses para el grupo de pacientes control, con un HR=0.78 a favor del grupo Bevacizumab, sin significancia estadística.

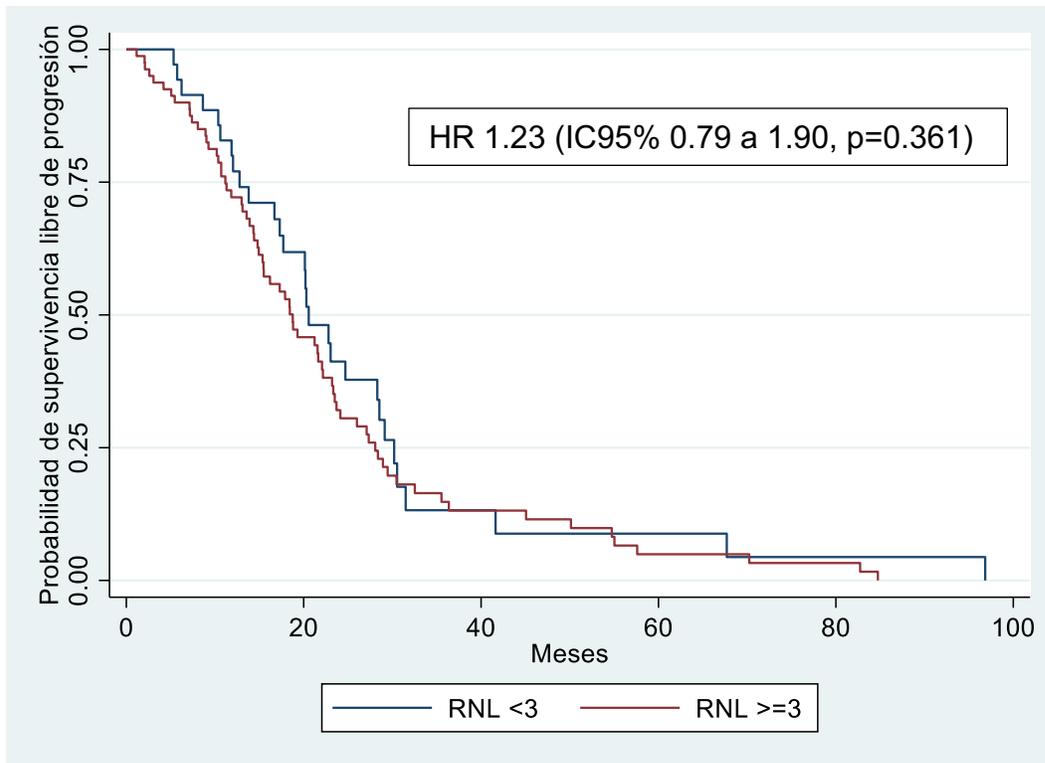


Grafico 2 Curvas de Kaplan Meier para supervivencia libre de progresión por RNL.

La supervivencia libre de progresión (SLP) media según la relación neutrófilo/linfocito (RNL) fue de 20.6 meses para aquellas pacientes con una relación baja ($RNL < 3$) versus 18.7 meses para aquellas pacientes con una relación alta ($RNL \geq 3$), con un $HR=1.23$, en favor de aquellas pacientes con RNL bajo, sin significancia estadística.

Finalmente, la supervivencia libre de progresión (SLP) media para las pacientes que recibieron Bevacizumab con una relación neutrófilo/linfocito (RNL) alta (≥ 3) fue de 23.5 meses versus 22.8 meses para aquellas pacientes que de igual manera recibieron Bevacizumab con una RNL baja (< 3), con un $HR=0.88$ a favor de las pacientes que fueron tratadas con Bevacizumab y tenían una RNL alta; mientras que la SLP media para las pacientes que no recibieron Bevacizumab añadido a su esquema de quimioterapia fue de 15.4 meses para aquellas con una RNL alta versus 20.1 meses para aquellas con una RNL baja, con un $HR=1.38$, en favor de de las pacientes con RNL bajo, sin significancia estadística nuevamente.

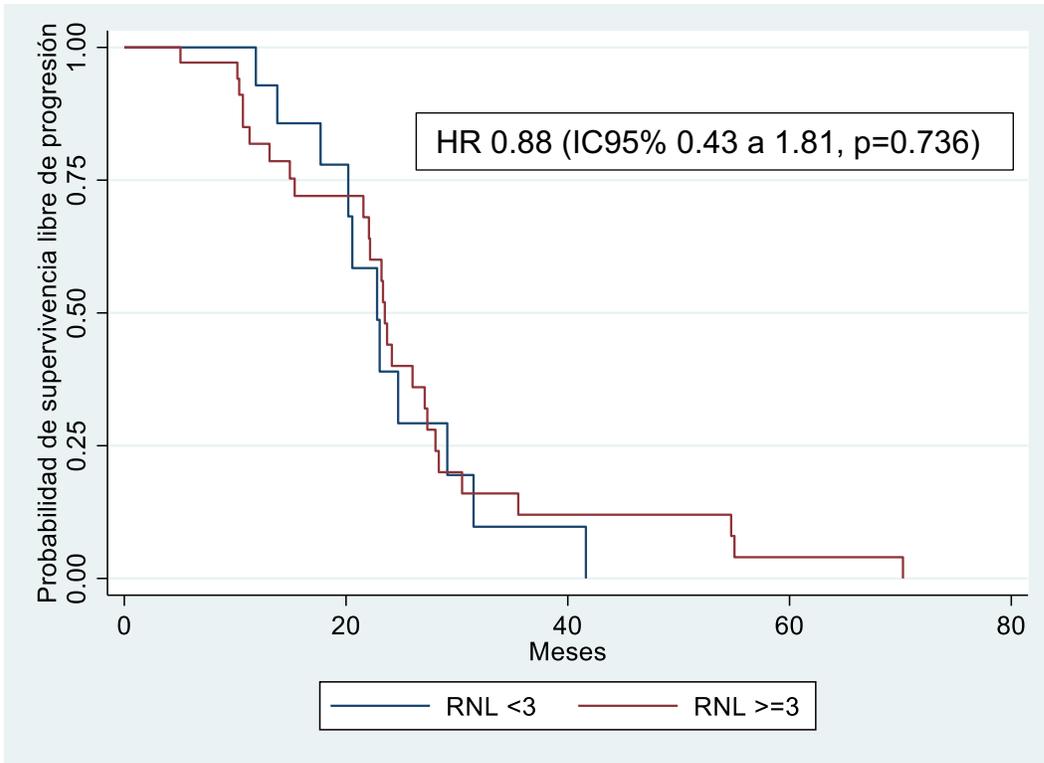


Grafico 3. Curvas de Kaplan Meier para supervivencia libre de progresión por RNL en pacientes en tratamiento con bevacizumab.

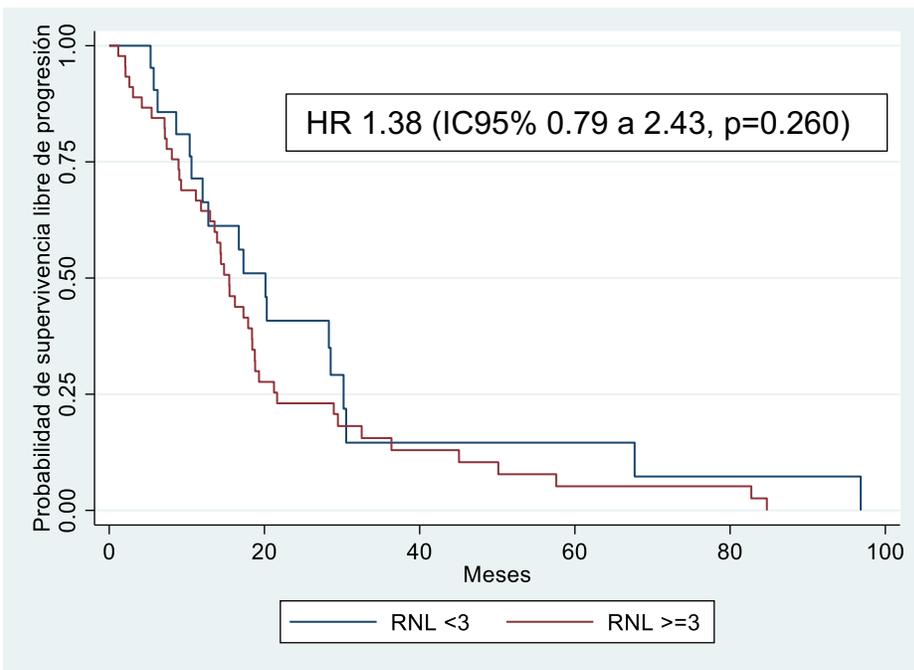


Grafico 4. Curvas de Kaplan Meier para supervivencia libre de progresión por RNL en pacientes sin tratamiento con bevacizumab.

DISCUSIÓN

Para la naturaleza retrospectiva y observacional longitudinal del presente estudio, las características de las poblaciones analizadas, aquellas tratadas con Bevacizumab versus control se encuentran bien balanceadas, y en algunas de ellas con significancia estadística; sin embargo no se alcanza el objetivo general ó primario del estudio, ya que no se logra obtener significancia estadística a pesar de haber reclutado el número necesario calculado para el tamaño de la muestra.

La relación neutrófilo/linfocito (RNL) pareciera tener un valor pronóstico en las pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado, principalmente en aquellas con subtipo histológico seroso de alto grado, ya que aquellas con una RNL baja (<3) tuvieron una tendencia numérica mayor en supervivencia libre de progresión en el presente estudio a diferencia de aquellas pacientes con una RNL alta (≥ 3), como se ha demostrado en la literatura internacional en otras neoplasias y en cáncer epitelial de ovario, concordante a lo reportado en el estudio MITO-24 ^(13,14).

En cuanto a la relación neutrófilo/linfocito (RNL) como factor predictor de respuesta a Bevacizumab, en el presente estudio en aquellas pacientes con RNL alta (≥ 3) y que recibieron Bevacizumab añadido a su esquema de quimioterapia basado en platino, mostraron tendencia numérica mayor en supervivencia libre de progresión versus aquellas que igualmente lo recibieron pero con una RNL baja (<3), nuevamente correlacionando con los datos publicados en MITO-24 ^(13,14).

En el presente estudio, aquellas pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado con factores de riesgo independientemente de la RNL, como lo son el subtipo histológico seroso de alto grado y endometroide, etapa clínica por FIGO IV, marcador tumoral CA 125 >1000 UI/ml y con presencia de mutación del gen BRCA, se beneficiaron de la adición de Bevacizumab al esquema de tratamiento sistémico basado en platino, al incrementar numéricamente la supervivencia libre de progresión, incluso mayor a lo reportado y publicado por los estudios GOG-218 e ICON-7 ^(8, 9), sin significancia estadística en el presente.

En la población mexicano-mestiza, representada por la población incluida en este estudio, podemos inferir que el subtipo histológico más frecuente en pacientes con cáncer epitelial de ovario es el seroso y de alto grado, lo que correlaciona con lo reportado en la literatura internacional, aunque en mayor porcentaje en nuestra población. Llama la atención que la edad media es más temprana versus lo

reportado en la literatura, así como el porcentaje de pacientes que debutan en etapa clínica FIGO IV, y el nivel sérico medio de CA 125, los cuales son mayores en la población de éste estudio.

De igual forma, como en la gran mayoría de las neoplasias y lo reportado en la literatura, encontramos que la mayoría las pacientes del presente estudio (70%), se encuentran en un estado pro-inflamatorio, característico del cáncer y que a su vez correlaciona con peor pronóstico ^(53-56, 75, 76).

Aunque no fue posible determinar la presencia ó no de mutación en el gen BRCA-1/2 en el 100% de ésta población, éste mismo se encontró mutado en el 15.65% de las pacientes, lo cual correlaciona con la prevalencia del mismo reportado en la literatura internacional (10-15%) ^(7,18-39).

Del presente estudio podemos inferir que la relación neutrófilo/linfocito (RNL) pareciera ser un factor pronóstico en estas pacientes con cáncer epitelial de ovario (CEO) avanzado, siendo peor cuando éste índice se encuentra elevado (≥ 3); así como corroborar que las pacientes con CEO avanzado y con factores de riesgo como lo son etapa clínica FIGO IV, histología serosa de alto grado, CA 125 >1000 UI/ml y presencia de mutación de BRCA, se benefician en mayor medida en supervivencia libre de progresión de la adición de Bevacizumab a su esquema de quimioterapia basado en platino, como lo reportan los estudios GOG-218 e ICON-7 ^(8, 9); sin embargo la información obtenida no es concluyente, ya que solo son tendencias numéricas sin significancia estadística.

Es probable que no se haya obtenido significancia estadística en éste estudio dada la naturaleza retrospectiva del mismo, así como el tamaño de la muestra; sin embargo da pie a realizar un estudio prospectivo aleatorizado y controlado, con brazo control para corroborar los datos sugeridos tanto en éste estudio como en el MITO-24, y así demostrar el beneficio de usar la relación neutrófilo/linfocito (RNL) como factor pronóstico y predictor de respuesta a Bevacizumab en las pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado candidatas a recibir tratamiento sistémico basado en platino.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today. GLOBOCAN 2020. Obtenido de: <https://gco.iarc.fr/>
- 2.- Infografía sobre el cáncer de ovario. Instituto Nacional de Cancerología e Instituto Nacional de Salud Pública. 2020. Obtenido de: <https://www.insp.mx/infografias/cancer-ovario-general.html>
- 3.- National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer. Obtenido de: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>
- 4.- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70:7-30.
- 5.- Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the fallopian tube. FIGO 26th Annual Report of the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95 Suppl 1:S145-60.
- 6.- Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report of the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95 Suppl 1:S161-92.
- 7.- Tseng CJ, Lu CJ, Chang CC, et al. Integration of data mining classification techniques and ensemble learning to identify risk factors and diagnose ovarian cancer recurrence. *Artif Intell Med.* 2017;78:47-54.
- 8.- Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2011;365:2473-83.
- 9.- Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2011;365:2484-96.
- 10.- Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:2039-45.
- 11.- Aghajanian C, Goff BA, Nycum LR, et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2015;139(1):10-6.
- 12.- Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined With Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2014;32:1302-08.

- 13.- Farolfi A, Petrone M, Scarpi E, et al. Inflammatory Indexes as Prognostic and Predictive Factors in Ovarian Cancer Treated with Chemotherapy Alone or Together with Bevacizumab. A Multicenter, Retrospective Analysis by the MITO Group (MITO 24). *Target Oncol.* 2018;13(4):469-79.
- 14.- Farolfi A, Scarpi E, Greco F, et al. Inflammatory indexes as predictive factors for platinum sensitivity and as prognostic factors in recurrent epithelial ovarian cancer patients: a MITO24 retrospective study. *Sci Rep.* 2020;10(1):18190.
- 15.- Aldaco-Sarvide F, Pérez-Pérez P, Cervantes-Sánchez G, et al. Mortalidad por cáncer en México. *Gac Mex Oncol.* 2018;17:28-34.
- 16.- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Características de las defunciones registradas en México durante enero a agosto de 2020. Obtenido de: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodemo/D defuncionesRegistradas2020_Pnles.pdf
- 17.- Instituto Nacional de Salud Pública. 2017. Obtenido de: <https://www.insp.mx/avisos/5111-dia-muertos-mexicanos.html>
- 18.- Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Semin Oncol Nurs.* 2019;35(2):151-56.
- 19.- Lheureux S, Gourley C, Vergote I, et al. Epithelial ovarian cancer. *Seminars. Lancet.* 2019;393:1240-53.
- 20.- Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial Ovarian Cancer: Evolution of Management in the Era of Precision Medicine. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(4):280-304.
- 21.- Orr B, Edwards RP. Diagnosis and Treatment of Ovarian Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32(6):943-64.
- 22.- La Vecchia C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *Eur J Cancer Prev.* 2017; 26(1):55-62.
- 23.- Junn J, Rodriguez GC. Ovarian cancer: etiology, risk factors, and epidemiology. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55(1):3-23.
- 24.- Ushijima K. Treatment for recurrent ovarian cancer-at first relapse. *J Oncol.* 2010;2010:497429.
- 25.- Morice P, Gouy S, Leary A. Mucinous Ovarian Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380:1256-66.
- 26.- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer. Version 1.2021. Obtenido de: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf

- 27.- Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, et al. Ovarian cancer Risk factors by histologic subtype: an analysis from the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *J Clin Oncol.* 2016; 34:2888-98.
- 28.- Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. BRCA Mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2012;30:2654-63.
- 29.- Vang R, Shih IM, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol.* 2009;16:267-82.
- 30.- McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology.* 2011;43:420-32.
- 31.- Bell D, Berchuck A, Birrer M, et al. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature.* 2011;474:609-15.
- 32.- Gallardo-Rincón D, Espinosa-Romero R, Muñoz WR, et al. Epidemiological overview, advances in diagnosis, prevention, treatment and management of epithelial ovarian cancer in Mexico. *Salud Publica Mex.* 2016;58:302-8.
- 33.- Smith RA, Manassaram-Baptiste D, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2015: a review of current American cancer society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2015;65:30-54.
- 34.- Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E, et al. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIG). *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21:419-23.
- 35.- Kujawa KA, Lisowska KM. Ovarian cancer from biology to clinic. *Hig Med Dosw.* 2015;69:1275-90.
- 36.- du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer.* 2009;115:1234-44.
- 37.- Trimbos JB, Timmers P, Pecorelli S, et al. Surgical Staging and Treatment of Early Ovarian Cancer: Long-term Analysis From a Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(13):982-87.

- 38.- Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD004706.
- 39.- Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38(11):1222.
- 40.- Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, et al. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(8):CD007565.
- 41.- Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(10):943-53.
- 42.- Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomized, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;386(9990):249-57.
- 43.- Vergote I, Coens C, Nankivell M, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1680-87.
- 44.- Coleridge SL, Bryant A, Lyons TJ, et al. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(10):CD005343.
- 45.- Rouzier R, Gouy S, Selle F, et al. Efficacy of bevacizumab-containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: Results from the ANTHALYA trial. *Eur J Cancer*. 2017;70:133-42.
- 46.- Garcia-Garcia Y, de Juan-Ferre A, Mendiola C, et al. Efficacy and safety results from GEICO 1205, a randomized phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with or without bevacizumab for advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(6):1050-56.
- 47.- du Bois A, Lück HJ, Meier W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(17):1320-9.
- 48.- Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(22):1682-91.
- 49.- Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin versus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for

patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(27):3628-35.

50.- Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 week for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9698):1331-8.

51.- Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advances stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol*. 2019;30(5):672-705.

52.- Chereau E, Lavoue V, Ballester M, et al. External validation of a laparoscopic-based score to evaluate resectability for patients with advanced ovarian cancer undergoing interval debulking surgery. *Anticancer Res*. 2011;31(12):4469-74.

53.- Idzko M, Ferrari D, Eltzschig HK. Nucleotide signalling during inflammation. *Nature*. 2014;509:310–7.

54.- Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140:883–99.

55.- Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106:u124.

56.- Huang QT, Zhou L, Zeng WJ, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cell Physiol Biochem*. 2017;41:2411–8.

57.- Kwon HC, Kim SH, Oh SY, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers*. 2012;17:216–22.

58.- Hu B, Yang XR, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20:6212–22.

59.- Passardi A, Scarpi E, Cavanna L, et al. Inflammatory indexes as predictors of prognosis and bevacizumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016;7:33210–9.

60.- Lolli C, Caffo O, Scarpi E, et al. Systemic immune-inflammation index predicts the clinical outcome in patients with mcrpc treated with abiraterone. *Front Pharmacol*. 2016;7:376.

61.- Clarke S, Burge M, Cordwell C, et al. An Australian translational study to evaluate the prognostic role of inflammatory markers in patients with metastatic

colorectal cancer treated with bevacizumab (Avastin) [ASCENT]. *BMC Cancer*. 2013;13:120.

62.- Miao Y, Yan Q, Li S, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio are predictive of chemotherapeutic response and prognosis in epithelial ovarian cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Cancer Biomark*. 2016;17(1):33-40.

63.- Zhou M, Li L, Wang X, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet Count Predict Long-Term Outcome of Stage IIIC Epithelial Ovarian Cancer. *Cell Physiol Biochem*. 2018;46:178-86.

64.- Alvarez-Secord A, Bell K, Owzar K, et al. Predictive Blood-Based Biomarkers in Patients with Epithelial Ovarian Cancer Treated with Carboplatin and Paclitaxel with or without Bevacizumab: Results from GOG-0218. *Clin Cancer Res*. 2020;26(6):1288-96.

65.- Feng Z, Wen H, Rui B, et al. Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Predictive and Prognostic Factor for High-Grade Serous Ovarian Cancer. *PLoS One*. 2016;11(5):e0156101.

66.- Holub K, Busato F, Gouy S, et al. Analysis of Systemic Inflammatory Factors and Survival Outcomes in Endometrial Cancer Patients Staged I-III FIGO and Treated with Postoperative External Radiotherapy. *J Clin Med*. 2020;9(5):1441.

67.- Miyagawa Y, Yanai A, Yanagawa T, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio and c-reactive protein predict efficacy of treatment with bevacizumab plus paclitaxel for locally advanced or metastatic breast cancer. *Oncotarget*. 2020;11(1):86-98.

68.- Gardini AC, Scarpi E, Valgiusti M, et al. Prognostic role of a new index (multi inflammatory index) in patients with metastatic colorectal cancer: results from the randomized ITACa trial. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:175883592095836.

69.- Cursano MC, Kopf B, Scarpi E, et al. Prognostic Role of Systemic Inflammatory Indexes in Germ Cell Tumors Treated With High-Dose Chemotherapy. *Front Oncol*. 2020;10:1325.

70.- Zhu M, Feng M, Han B, et al. Pretreatment neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratio predict clinical outcome and prognosis for cervical Cancer. 2018;483:296-302.

71.- Huszno J, Kolosza Z, Mrochem-Kwarciak J, et al. The Role of Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Platelet-Lymphocyte Ratio, and Platelets in the Prognosis of Metastatic Renal Cell Carcinoma. 2019;97(1):7-17.

- 72.- Diem S, Schmid S, Krapf M, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab. *Lung Cancer*. 2017;111:176-81.
- 73.- Auvray M, Elaidi R, Ozguroglo M, et al. Prognostic Value of Baseline Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Metastatic Urothelial Carcinoma Patients Treated With First-line Chemotherapy: A Large Multicenter Study. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15(3):e469-76.
- 74.- Jin H, Zhang G, Liu X, et al. Blood neutrophil-lymphocyte ratio predicts survival for stages III-IV gastric cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *World J Surg Oncol*. 2013;11:112.
- 75.- Zhao Z, Zhao X, Lu J, et al. Prognostic roles of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in ovarian cancer: a meta-analysis of retrospective studies. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297(4):849-57.
- 76.- Zhu Y, Zhou S, Liu Y, et al. Prognostic value of systemic inflammatory markers in ovarian Cancer: a PRISMA-compliant meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer*. 2018;18(1):443.
- 77.- Suárez-Zaizar A, Cortés-Esteban P, Cárdenas-Cárdenas E. Factores de riesgo asociados a la recurrencia de cáncer epitelial de ovario: estudio de casos y controles. Tesis para obtener el grado de especialista en Oncología Médica. UNAM. 2019.
- 78.- Fleiss, J. L., Levin, B., Paik, M.C. 2003. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. Third Edition. John Wiley & Sons. New York.
- 79.- Newcombe, R. G. 1998. 'Two-Sided Confidence Intervals for the Single Proportion: Comparison of Seven Methods.' *Statistics in Medicine*, 17, pp. 857-872.