



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

SUBESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

TÍTULO:

**IMPACTO DEL ÍNDICE NUTRICIONAL PRONÓSTICO EN LA RESPUESTA A LA
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER EPITELIAL DE
OVARIO**

PRESENTA:

DR. ARMANDO MONROY FAUDO A

DIRECTOR DE ENSEÑANZA:

DR. EDUARDO EMIR CERVERA CEBALLOS

DIRECTOR DE TESIS:

DR. DAVID FRANCISCO CANTÚ DE LEÓN

DR. JAIRO AARÓN RUBIO CORDERO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Tabla de contenidos

GLOSARIO	1
RESUMEN.....	2
MARCO TEÓRICO	3
Factores pronósticos	3
Factores pronósticos en neoadyuvancia	4
Cáncer epitelial de ovario y quimioterapia neoadyuvante	5
Rol del índice nutricional pronóstico	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
JUSTIFICACIÓN	8
OBJETIVO GENERAL.....	8
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
MATERIAL Y MÉTODOS	9
Diseño del estudio.....	9
Población de estudio	9
Tamaño de la muestra.....	9
Criterios de inclusión.....	9
Criterios de exclusión	9
Criterios de eliminación.....	9
Métodos.....	10
Definición de variables	10
Análisis estadístico	10
Aspectos éticos	10
Variables	11
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	19
CONCLUSIONES.....	20
REFERENCIAS	21

GLOSARIO

Cáncer de ovario epitelial – COE

Índice nutricional pronóstico – INP

Respuesta histopatológica a la quimioterapia – CRS

Curva característica operativa del receptor – ROC

Intervalo confianza – IC

Etapas clínicas – EC

Supervivencia global – SG

Supervivencia libre de enfermedad – SLE

Riesgo relativo – RR

Razón de probabilidades – OR

Cirugía citorreductora primaria – CCP

Sin enfermedad residual - R0

Cirugía óptima R1

Cirugía subóptima - R2

Quimioterapia – QT

Deshidrogenasa láctica – DHL

Ligando 1 de muerte programada -PDL-1

RESUMEN

ANTECEDENTES: El COE habitualmente se diagnóstica en etapas clínicas avanzadas lo que ha causado un creciente uso de quimioterapia neoadyuvante. Sin embargo, son escasas las herramientas para estimar la respuesta a la quimioterapia. El INP ha demostrado ser un factor pronóstico independiente en otras neoplasias malignas. Por lo que se requiere en COE un método para determinar la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante traducido en el desenlace oncológico y quirúrgico.

OBJETIVO: Determinar el impacto del índice nutricional pronóstico en la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado.

MÉTODOS: Se analizaron de forma retrospectiva, 220 en pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario en etapa avanzada que recibieron quimioterapia neoadyuvante en el periodo 2014-2022. El INP se calculó como $10 \times \text{valor de albúmina sérica (g/dl)} + 0,005 \times \text{recuento de linfocitos (por mm}^3\text{)}$ en sangre periférica. Realizando cálculo de INP al diagnóstico y postquimioterapia. La determinación del punto de corte de INP para citorreducción completa y óptima se calculó mediante curvas ROC. Obteniendo el valor óptimo de INP (40.5 y 45) al diagnóstico y postquimioterapia respectivamente. Las características clínicas y el INP se compararon con las pruebas de chi-cuadrado o exacta de Fisher. El impacto del INP en la SG y SLE se analizó mediante el método de Kaplan-Meier y el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

RESULTADOS: En el análisis bivariado al calcular el INP de manera inicial como postquimioterapia, un INP alto tuvo una mayor asociación con respecto a la respuesta radiológica completa y cirugía citorreductora completa. Pacientes con INP bajo presentaron mayor probabilidad de ascitis y resistencia a tratamiento con sales platinadas. En el análisis multivariado, el cálculo de INP postquimioterapia es una variable independiente para estimar la probabilidad de enfermedad residual, al tener un resultado alto (≥ 45) se asoció a menor probabilidad de enfermedad residual (OR= 0.19, $p=0.012$). El valor INP postquimioterapia ≥ 45 en el análisis multivariado, presentó mayor probabilidad de realizar una cirugía citorreductora completa con OR 4.36 ($p=0.001$) y ser platino sensible OR= 3.029 ($p=0.02$). De acuerdo con las curvas de Kaplan y Meier el INP bajo, tanto al diagnóstico como posterior a quimioterapia presentaron menor supervivencia global.

CONCLUSIÓN: La utilidad del INP demostró en pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado que es una herramienta útil para predecir la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, demostrando impacto en los resultados oncológicos y quirúrgicos, prediciendo desenlaces de citorreducción completa, respuesta a tratamiento con platinos y supervivencia global.

MARCO TEÓRICO

El cáncer de ovario epitelial (COE), representa la principal causa de muerte por cáncer ginecológico, siendo el grupo histológico epitelial la causa del 90% de los diagnósticos de cáncer de ovario. De acuerdo con los datos más actuales de GLOBOCAN 2020, representa en las mujeres el octavo lugar en incidencia con 313 959 casos al año a nivel mundial. En cuanto a mortalidad se encuentra en el séptimo lugar, con una mortalidad estimada de 4.2 por cada 100,000 mujeres. En México la incidencia para el año 2020 fue de 4,963 casos y 3,038 muertes asociadas a este diagnóstico.¹

La proyección que se tiene acerca del cáncer de ovario es un aumento tanto en incidencia como mortalidad. Se prevé de acuerdo con el índice de desarrollo humano, que países con un nivel bajo tienen mayor riesgo de presentar nuevos casos y muertes, con un aumento esperado para el año 2040 de 96% y 100% respectivamente.²

Factores pronósticos

Los factores pronósticos más importantes en relación con COE se encuentran la etapa clínica, tipo histológico, edad de la paciente.³ En cuanto al escenario de pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante, existen además otros factores pronósticos relacionados a los desenlaces oncológicos y la respuesta a tratamiento como lo son la citología peritoneal positiva, la enfermedad residual durante la cirugía de intervalo y el puntaje de respuesta a la quimioterapia (CRS).

La etapa clínica es el factor pronóstico más importante en COE. Se ha demostrado que la supervivencia global a 5 años en etapas clínicas I es de 87%, 62% para etapa II, 26% en etapa III y

14% para etapa IV. Lo cual representa un determinante mayor en el desenlace de supervivencia global comparando por etapa clínica (Etapa III vs I, RR = 7.23; Etapa IV vs I, RR= 10.54).⁴ Desafortunadamente, la mayor proporción de pacientes se encuentran en etapas clínicas avanzadas (III o IV) hasta en 75%.⁵

Otro factor pronóstico relevante es el tipo histológico. Cerca del 90% de todos los tipos histológicos de cáncer de ovario son de origen epitelial (incluyendo seroso de alto grado, seroso de bajo grado, mucinoso, endometriode, células claras, carcinosarcoma y Brenner), de los cuales la histología más frecuente son los serosos papilares de alto grado con 70%.⁶ Dentro del grupo de tumores epiteliales invasores la supervivencia depende de la histopatología del tumor, con supervivencia a 5 años para mujeres diagnosticadas con carcinoma endometriode 69%, carcinoma mucinoso de 63 % y carcinoma de células claras del 54%. Las histologías con peor pronóstico a 5 años son el carcinoma seroso con 31% y los carcinosarcomas del 21%.⁴

En el escenario del COE en etapas tempranas es curable hasta en el 90%. Su manejo inicial es el abordaje quirúrgico incluyendo la cirugía estadificadora de ovario. En contraste con las etapas avanzadas, que por décadas el tratamiento consistió en una cirugía citorreductora y el esquema de quimioterapia, habitualmente siendo de platino-taxanos. El propósito de la cirugía citorreductora en COE avanzado, es lograr una cirugía sin enfermedad residual (R0) siendo uno de los factores asociados a mayor supervivencia sin presencia de recurrencia hasta en el 46.2% de las pacientes. En el escenario de cirugía óptima (R1- enfermedad residual de 1-10 mm) y cirugía subóptima (R2- enfermedad residual >10 mm) la probabilidad de supervivencia sin recurrencia disminuye hasta 16.2% y 10% respectivamente.⁷

La edad representa otro factor pronóstico, a mayor edad en el momento del diagnóstico se asocia con peor supervivencia. En general, cada aumento de cinco años en la edad se asocia con un aumento del 19% en el riesgo de muerte por cáncer de ovario (RR = 1.19).⁴

Otros factores importantes que impactan en la supervivencia de las pacientes son el cirujano y la institución donde se realiza la cirugía citorreductora primaria (CCP). De acuerdo con Bristow et al., en aquellos centros especializados la probabilidad de citorreducción óptima puede llegar a ser hasta >75% de los casos, a diferencia de la probabilidad de los menos especializados con <25%. En relación con estos resultados, puede llegar a impactar en el aumento de la supervivencia en 50%.⁸

Factores pronósticos en neoadyuvancia

En el estudio de Vincent et al. pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante y posteriormente se realizó cirugía de intervalo los factores pronósticos asociados a menor supervivencia global en el análisis univariado fueron la enfermedad residual posterior a la cirugía ($p < 0.001$), citología peritoneal positiva después de la quimioterapia neoadyuvante ($p < 0.001$), enfermedad en omento ($p = 0.002$) o ausencia de respuesta patológica completa ($p = 0.002$). Sin embargo, en el análisis multivariado los factores pronósticos relacionados a menor supervivencia global fueron la enfermedad residual posterior a la cirugía de intervalo (HR= 1.93) y citología peritoneal positiva (HR= 1.59). Los pacientes con citología negativa después de quimioterapia neoadyuvante tuvieron una mediana de supervivencia global de 71 meses frente a 43 meses para pacientes con citología positiva ($p < 0.001$).⁹

De acuerdo con la revisión sistemática de Timmermans et al. establece el efecto pronóstico

de la cantidad de enfermedad residual después de la cirugía de intervalo. En pacientes sin enfermedad residual, presentaron mayor supervivencia global alcanzando una mediana de 41 meses de vida (rango 33-54 meses), de 27 meses para pacientes con cirugía óptima y en pacientes con cirugía subóptima tuvieron menor supervivencia global con mediana de 21 meses (rango 14-27 meses).¹⁰

El puntaje de respuesta a la quimioterapia (CRS), es un sistema de puntuación histopatológico basado en las características morfológicas del tejido extirpado durante la cirugía de intervalo. Se otorga CRS 1 cuando el tumor está presente e infiltrado por células inflamatorias (sin respuesta), CRS 2 cuando tanto el tumor como los cambios de quimioterapia regresiva están presentes (respuesta parcial), y CRS 3 cuando se observa tumor escaso dentro de los cambios extensos inducidos por la quimioterapia (respuesta completa). Este puntaje se ha asociado como valor pronóstico en pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante. En el estudio de Nadav et al. demostraron que el CRS impactó en la supervivencia libre de progresión, pero no en la supervivencia global. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 7.5, 12 y 17 meses para CRS 1, 2 y 3, respectivamente ($P = 0.012$).¹¹

En la actualidad se han investigado herramientas pronósticas como lo son la proporción de neutrófilos/linfocitos (NLR) y lactato deshidrogenasa sérica (DHL) utilizados como indicadores de inflamación sistémica, TIL's, ligando 1 de muerte programada (PDL1) como determinantes de la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en múltiples neoplasias malignas incluyendo el cáncer de ovario.¹²

Cáncer epitelial de ovario y quimioterapia neoadyuvante

La cirugía citorreductora primaria seguida de quimioterapia basada en platino es el pilar del tratamiento para la enfermedad avanzada. Sin embargo, la quimioterapia neoadyuvante surgió como una alternativa para pacientes en los que la resección óptima era poco probable, pacientes con comorbilidades, casos de alto riesgo de complicaciones perioperatorias o con estado funcional deteriorado.³

Actualmente existen cuatro estudios que comparan de manera prospectiva la cirugía citorreductora primaria y la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía de intervalo, de los cuales tres son estudios de no inferioridad y un ensayo de superioridad.

En 2010 se publicó el EORTC 55971 por Vergote et al. siendo el primer estudio de no inferioridad donde se aleatorizaron pacientes con cáncer de ovario en etapa clínica IIIc y IV en dos grupos, el primero se realizó CCP seguido de quimioterapia adyuvante por 6 ciclos versus el segundo grupo de quimioterapia neoadyuvante basado en platinos por 3 ciclos, seguido de cirugía de intervalo y posteriormente al menos 3 ciclos de quimioterapia adicionales. Lo que se demostró con este ensayo fue que la supervivencia global fue similar siendo de 29 meses en el grupo de CCP y de 30 meses en el grupo de quimioterapia neoadyuvante, la supervivencia libre de progresión en ambos grupos fue de 1 año. En cuanto a los resultados quirúrgicos se observó que en el grupo de quimioterapia neoadyuvante la resección fue óptima ≤ 1 cm en la cirugía de intervalo hasta en 80.6%, a diferencia de la CCP con 41.6%.¹³

El segundo estudio fue el CHORUS, un ensayo multicéntrico, aleatorizado fase 3, que

incluyó todas las etapas clínicas III o IV de ovario, trompa de Falopio o carcinoma peritoneal primario. Su hipótesis fue que la quimioterapia neoadyuvante podría resultar en la supervivencia de manera similar a la CCP con una reducción de la morbilidad quirúrgica. Los grupos fueron aleatorizados de la misma manera que el ensayo EORTC 55971. En el grupo de CCP la supervivencia global fue de 22.6 meses y 24.1 meses en el grupo de quimioterapia neoadyuvante, lo cual demostró la no inferioridad en sobrevida global en el grupo de estudio. De igual manera, la cirugía de citorreducción < 1 cm se logró en el 73% del grupo de quimioterapia neoadyuvante, en comparación con la CCP en el 41%.⁵

De acuerdo con The Japan Clinical Oncology Group (JCOG) en el estudio JCOG 0602 comparó la invasividad de la cirugía, seguido de un análisis de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. Se analizaron 301 pacientes con etapa clínica III o IV con cáncer de ovario, salpínge o peritoneal, se aleatorizaron en el grupo CCP seguido de 8 ciclos de quimioterapia basada en platinos o quimioterapia neoadyuvante basada en platinos por 4 ciclos seguido de cirugía de intervalo y posteriormente 4 ciclos de quimioterapia adyuvante. Este análisis encontró que el brazo quimioterapia neoadyuvante tuvo menos requerimientos quirúrgicos, menor tiempo de operación, menor frecuencia de resección de órganos abdominales, menor resección de metástasis a distancia, menor pérdida de sangre/ascitis, menor frecuencia en la transfusión de albúmina y disminución de los eventos adversos de grado 3 o 4. La citorreducción óptima (definido como tumor residual máximo de 0 - < 1 cm) se logró en 37% en el grupo de CCP y en 82% del grupo de quimioterapia neoadyuvante seguido de citorreducción de intervalo. La supervivencia global fue de 49 meses en el grupo de CCP y 44.3

meses en el de quimioterapia, sin embargo, no fue estadísticamente significativo ($p=0.24$). La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 15.1 meses en la CCP y de 16.4 meses en el brazo de quimioterapia neoadyuvante, sin diferencia estadísticamente significativa. A diferencia del estudio de EORTC 55971 y CHORUS, este estudio no pudo demostrar la no inferioridad de quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía de intervalo en comparación con CCP.¹⁴

En 2020 se publicó el estudio SCORPION (ensayo fase III de una institución) de Fagotti et al., con objetivo primario la superioridad de la quimioterapia neoadyuvante en comparación de la cirugía citorrreductora primaria en términos de complicaciones perioperatorias y supervivencia libre de progresión. Con objetivos secundarios la supervivencia global y la calidad de vida. Seleccionaron pacientes con cáncer de ovario, salpínge o primario peritoneal en etapas clínicas IIC o IV, ECOG 0 a 2. Todas las pacientes de inicio fueron llevadas a cirugía laparoscópica diagnóstica para evaluación de la extensión de la enfermedad y aquellas con alta carga tumoral fueron aleatorizadas al grupo de quimioterapia neoadyuvante o CCP. Los resultados quirúrgicos de cirugía citorrreductora sin enfermedad residual fueron de 47.6% para CCP y para las pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía citorrreductora de intervalo fue de 67%. En cuanto a los resultados perioperatorios se evidenció mayor tiempo quirúrgico, estancia intrahospitalaria prolongada y mayores complicaciones postquirúrgicas en el grupo de CCP, con muertes por complicaciones postoperatorios en el 8.3%. De acuerdo a la supervivencia libre de enfermedad fue de 15 meses para CCP y de 14 meses para el grupo de quimioterapia neoadyuvante. Tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa en supervivencia

global en el grupo de CCP (41 meses) o en quimioterapia neoadyuvante (43 meses).¹⁵

Lo expuesto por los estudios previamente mencionados, EORTC 55971 y CHORUS mostraron la no inferioridad de la quimioterapia neoadyuvante en comparación de la CCP con respecto a la supervivencia global, JCOG0602 no demostró la no inferioridad. El estudio SCORPION no pudo demostrar la superioridad de la quimioterapia neoadyuvante con respecto a la supervivencia global o la supervivencia libre de progresión.

Finalmente, después de los resultados de los estudios previamente mencionados, se determinó la postura de las guías actuales en relación con la quimioterapia neoadyuvante y posterior cirugía citorrreductora de intervalo. De acuerdo con National Comprehensive Cancer Network (NCCN), recomienda la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de ovario en etapa avanzada que no son buenas candidatas para una cirugía citorrreductora primaria debido a su edad avanzada, fragilidad, estado funcional deficiente, comorbilidades o que tienen una enfermedad que probablemente no se pueda citarreducir de manera óptima de inicio. La postura de European Society for Medical Oncology (ESMO), menciona que, debido a las limitaciones de los ensayos aleatorios de la quimioterapia neoadyuvante, aún no se ha determinado si la quimioterapia neoadyuvante y la cirugía citorrreductora de intervalo podrían ser una opción para pacientes para quienes la resección completa en cirugía citorrreductora primaria parece factible. Por lo que se recomienda el análisis por centros especializados y abordaje multidisciplinario para la toma de decisión acerca del abordaje terapéutico inicial.^{16,17}

Rol del índice nutricional pronóstico

La creciente evidencia muestra que el pronóstico del cáncer está relacionado no solo con los factores tumorales, sino también con la condición del paciente, incluido el estado nutricional y la inflamación sistémica. El 32% de los pacientes con neoplasias malignas están desnutridos, lo que puede estar asociado con anorexia, inflamación y cambios metabólicos relacionados con el tumor.¹⁸

Cerca del 67 % de las mujeres con cáncer de ovario avanzado pueden presentar algún grado de desnutrición debido a la caquexia asociada al cáncer, ascitis y, con menor frecuencia, obstrucción intestinal maligna. Se ha informado recientemente que los indicadores relacionados con la nutrición, como el índice nutricional de pronóstico (INP) y el índice del músculo esquelético, reflejan el pronóstico de varios tipos de cáncer.¹⁹

Se ha demostrado que el estado nutricional e inmunológico están asociados con el pronóstico postoperatorio y la supervivencia global de pacientes con neoplasias malignas. La síntesis de albúmina sérica se ve suprimida por estados de desnutrición e inflamación, por lo que se utiliza para valoración del estado nutricional, severidad de la enfermedad y pudiera ser utilizado como factor pronóstico para algunos desenlaces oncológicos. Como una herramienta eficiente, simple y conveniente como factor pronóstico, el índice nutricional pronóstico se calcula de la siguiente manera: $10 \times \text{valor de albúmina sérica (g/L)} + 0,005 \times \text{recuento de linfocitos (por mm}^3\text{) en sangre periférica}$.²⁰

Recientemente el índice nutricional pronóstico se ha reportado como factor pronóstico independiente para supervivencia en diferentes patologías malignas incluyendo cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de pulmón y

cáncer de páncreas. En cuanto al cáncer de ovario y la relación con el INP, niveles bajos se han asociado a etapas avanzadas de la FIGO, aumento de niveles de CA125 y ascitis más extensa. Por lo tanto, una mayor carga tumoral podría causar desnutrición e inmunosupresión, lo que podría reflejarse con un INP bajo. Por lo que un INP podría reflejar la carga tumoral y con esto la correlación de los resultados de una cirugía citorréductora en cáncer de ovario y la respuesta al tratamiento neoadyuvante.

En la actualidad no existe un punto de corte estandarizado para los niveles INP, sin embargo, de acuerdo con el estudio de Feng et al., la propuesta de corte de INP como factor pronóstico en los desenlaces oncológicos fue de 45.45.²¹ El punto de corte <45 ha demostrado una especificidad de 93.47% pero una sensibilidad de 62.5%.²²

De acuerdo con el estudio de Zhang et al. en todos las pacientes, la disminución del INP se asoció significativamente con la resistencia a platino, una supervivencia global y una supervivencia libre de progresión deficientes. Los pacientes del grupo de INP bajo tuvieron una supervivencia libre de progresión significativamente más corta (17,3 frente a 37,8 meses, $P < 0,001$), de igual manera una supervivencia global menor (38,7 frente a 68,8 meses, $P < 0,001$) que los del grupo de INP alto. Cuando los pacientes se dividieron en grupos sensibles y resistentes al platino, se observaron diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) entre los pacientes con INP alto y bajo solo en el grupo sensible al platino (49,4 frente a 28,9 meses, $P < 0,001$ y 55,7 frente a 82,7 meses, $P < 0,001$ respectivamente), y no en el grupo resistente al platino (SLP 11,3 vs 8,0 meses, $P = 0,079$ y SG 34,0 vs 24,8 meses, $P = 0,020$, respectivamente).²⁰

En el metaanálisis realizado por Dai et al., se analizaron un total de 2050 pacientes con cáncer de ovario. Los pacientes con INP bajo tendían a tener una supervivencia global más corta (HR= 1.82, P < 0.01) y supervivencia libre de progresión (HR = 1.91, P < 0.01) en comparación con aquellos con INP alto. Además, el INP bajo se asoció significativamente con un estadio más avanzado de la FIGO (P < 0.01), la aparición de ascitis (P < 0.01), tumor residual más grande (P < 0.01), resistencia a la quimioterapia (P < 0.01) y CA125 elevado (p < 0.01) frente a INP alto.²³

Existen múltiples factores pronósticos en el cáncer de ovario en etapa avanzada, siendo el índice nutricional pronóstico una herramienta más que pueden ayudar a identificar el posible desenlace y evolución de la paciente de manera independiente. La mayoría de los estudios son realizados en población asiática, por lo que es indispensable determinar si el INP puede ser utilizada en nuestra población para valorar la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante y los desenlaces oncológicos y quirúrgicos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El CEO habitualmente se diagnóstica en etapas clínicas avanzadas lo que ha causado un creciente uso de quimioterapia neoadyuvante. El INP ha demostrado ser un factor pronóstico independiente en otras neoplasias malignas. No obstante, existe evidencia limitada del uso del INP para estimación a la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de ovario epitelial.

JUSTIFICACIÓN

El índice nutricional pronóstico es una herramienta que ha demostrado en otras neoplasias malignas su utilidad para predecir desenlaces oncológicos. Por lo que se requiere en el escenario de cáncer epitelial de ovario un método para determinar la posible la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante traducido en el desenlace oncológico y quirúrgico.

OBJETIVO GENERAL

Determinar el impacto del índice nutricional pronóstico en la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la utilidad del INP como factor pronóstico para la respuesta a quimioterapia en cáncer epitelial de ovario avanzado.
- Determinar la proporción de cirugías de intervalo con citorreducción completa.
- Evaluar la respuesta histopatológica a la quimioterapia (CRS).
- Correlacionar los valores del CA 125 con el INP.

Objetivos exploratorios:

- Evaluar la sobrevida global con el INP
- Evaluar la sobrevida libre de enfermedad con el INP
- Evaluar el intervalo libre de platino con el INP
- Evaluar las complicaciones quirúrgicas, días de estancia hospitalaria con el INP.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio de cohorte retrospectiva, observacional y analítico de 220 pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario en etapa clínica avanzada que recibieron quimioterapia neoadyuvante. Datos obtenidos del expediente electrónico incluyendo información específica de la patología de base, manejo médico y quirúrgico.

Población de estudio

Pacientes con diagnóstico confirmado de carcinoma epitelial de ovario en etapa clínica III y IV que inicien el tratamiento a base de quimioterapia neoadyuvante en el Instituto Nacional de Cancerología en el periodo 2014-2022.

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se calculó utilizando el programa G Power versión 3.1.9.6 para una regresión logística, tomando la probabilidad de la hipótesis nula (H_0) con 0.7, probabilidad de la hipótesis alterna de 0.3 con un alfa (α error) de 0.05, poder estadístico ($1-\beta$) del 95% y un OR de 2.15. Se obtuvo un total de 123 más el 20% de pérdidas, dando un total de 148 expedientes.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Confirmación histopatológica de cáncer epitelial de ovario (serosos papilar alto grado y endometrioides).
- Diagnóstico de cáncer epitelial de ovario etapa clínica III y IV.
- Primera línea de tratamiento con quimioterapia neoadyuvante.
- Pacientes que hayan sido llevadas a citorreducción.
- Cirugía de intervalo con respuesta de citorreducción.
- Reporte histopatológico post operatorio.

Criterios de exclusión

- Expediente incompleto.
- Pacientes con segundo primario sincrónico o metacrónico.
- Pacientes que hayan participado en protocolo de investigación fuera del tratamiento estandarizado.
- Pacientes que hayan recibido esquema de quimioterapia neoadyuvante con esquema no platinado/taxano.

Criterios de eliminación

- Pacientes con imposibilidad de calcular el INP.

Métodos

Se registraron los resultados de niveles séricos de albúmina y el recuento de linfocitos en sangre periférica al momento del diagnóstico y posteriormente se realizó nueva determinación de los valores posterior a la quimioterapia neoadyuvante. El INP se calculó según la siguiente fórmula: $10 \times \text{valor de albúmina sérica (g/dl)} + 0,005 \times \text{recuento de linfocitos (por mm}^3\text{)}$ en sangre periférica. Realizando cálculo de INP en dos momentos, tanto al diagnóstico como postquimioterapia.

Definición de variables

Las variables consideradas para el estudio se definen en la tabla 1. El INP será la variable independiente, todas las demás variables se consideraron como dependientes.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el software SPSS versión 28.0. Para variables continuas se realizaron curva de normalidad y su comparación mediante t de Student o U de Mann-Whitney, según corresponda. Se utilizó una curva característica operativa del receptor

(ROC) para evaluar el papel discriminativo del nivel de INP, determinando el mejor valor de corte. La comparación entre variables categóricas se llevó a cabo mediante Chi-cuadrada y prueba exacta de Fisher. El análisis multivariable se realizó con regresión logística. El periodo libre de enfermedad y la supervivencia global se analizó con una regresión de riesgo proporcional de Cox multivariable y se calculó su intervalo de confianza (IC) del 95 %. Un valor de p de dos colas de < 0.05 se consideró estadísticamente significativo, posteriormente graficadas mediante curvas Kaplan-Meier.

En el presente estudio la determinación del punto de corte de INP para citorreducción completa y óptima se calculó mediante curvas ROC. Obteniendo el valor óptimo de INP (40.5 y 45) al diagnóstico y postquimioterapia respectivamente.

Aspectos éticos

Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con la declaración de Helsinki de 1964. Este estudio cuenta con aprobación del comité de ética del Instituto Nacional de Cancerología, con número de registro 2023/066.

Variables

Variable	Unidad de medición	Tipo de variable	Codificación
Histología carcinoma epitelial ovario	Seroso Endometrioide Mucinoso Células claras	Cualitativa nominal	Seroso – 0 Endometrioide – 1 Mucinoso – 2 Células claras – 3
Etapas clínicas	EC III EC IV	Cualitativa nominal	EC III – 0 EC IV – 1
CA 125	<35 U/ml >35 U/ml	Cuantitativa continua	<35 U/ml - 0 >35 U/ml – 1
Índice nutricional Pronóstico al diagnóstico	No aplica	Cuantitativa continua	>40.5 – 0 < 40.55 – 1
Índice nutricional Pronóstico postquimioterapia	No aplica	Cuantitativa continua	>45 – 0 < 45 – 1
Esquema de Quimioterapia Neoadyuvante	Carboplatino paclitaxel Carboplatino docetaxel	Cualitativa nominal	Carboplatino paclitaxel -1 Carboplatino docetaxel – 2
Cirugía de Intervalo	Completa Óptima Subóptima	Cualitativa nominal	Completa – 0 Óptima – 1 Subóptima – 2
Sangrado quirúrgico	Mililitros	Cuantitativa continua	0-3500 ml
Complicaciones posquirúrgicas	Sangrado Sepsis Dehiscencia de herida Seroma herida Lesión ureteral Colección abdominal Lesión renal Ruptura vesical Dehiscencia de anastomosis Fístula pancreatobiliar Otras	Cualitativa nominal	1. Sangrado 2. Sepsis 3. Dehiscencia de herida 4. Seroma herida 5. Lesión ureteral 6. Colección abdominal 7. Lesión renal 8. Ruptura vesical 9. Dehiscencia de anastomosis 10. Fístula pancreatobiliar 11. Otras
Días hospitalización posquirúrgica	Días	Cuantitativa continua	0-40

Sensibilidad a platino	Platino sensible Platino resistente Platino refractario	Cualitativa nominal	Platino sensible - 0 Platino resistente - 1 Platino refractario - 2
Persistencia de la enfermedad	Presente Ausente	Cualitativa nominal	Presente - 0 Ausente - 1
Progresión de la enfermedad	Presente Ausente	Cualitativa nominal	Presente - 0 Ausente - 1
Sobrevida libre de enfermedad	Meses	Cuantitativa continua	0-6 meses - 0 7 - 12 meses - 1 13- 18 meses - 2 19 - 24 meses - 3 25 - 30 meses - 4 31-36 meses - 5
Sobrevida Global	Meses	Cuantitativa continua	0-6 meses - 0 7 - 12 meses - 1 13- 18 meses - 2 19 - 24 meses - 3 25 - 30 meses - 4 31-36 meses - 5

RESULTADOS

En el periodo del estudio se analizaron 220 casos de pacientes, con una media de edad de 54.8 años. Las histologías identificadas fueron seroso papilar de alto grado en la mayoría de las pacientes con 90.5% y endometriode de 9.5%. En relación con la etapa clínica de la FIGO el 66.4% correspondió a estadio IIIC, en etapa clínica IVA el 15.5% y para estadio IVB del 18.1%. La media de niveles séricos de CA125 al inicio del abordaje fue de 4467.3 U/ml, en comparación con la media posterior a quimioterapia neoadyuvante la cual fue de 207.6 U/ml. (Tabla 1)

Tabla 1 Características demográficas y basales de las pacientes

Características	N=220 (%)
Edad (años), media	54.8
Histología	
Seroso papilar alto grado	199 (90.5)
Endometriode	21 (9.5)
Estadio FIGO	
IIIC	146 (66.4)
IVA	34 (15.5)
IVB	40 (18.1)
Media niveles séricos CA125 (U/ml)	
Al diagnóstico	4467.3
Post quimioterapia	207.6
Media cuenta linfocitos (mil/mm ³)	
Al diagnóstico	1.48
Post quimioterapia	1.64
Media niveles séricos albumina (g/dL)	
Al diagnóstico	3.5
Post quimioterapia	4.0
Ascitis	
Presente	165 (75)
Ausente	55 (25)
Sensibilidad a platino	
Platino sensible	136 (61.8)
Platino resistente	84 (38.2)

En relación con los resultados de la curva de ROC; el valor de INP al diagnóstico de 40.5 presentó sensibilidad de 67.2% y especificidad de 56.5%. Para el escenario de INP postquimioterapia de 45 su sensibilidad y especificidad fueron de 85.1% y 47.8% respectivamente. (Figura 1)

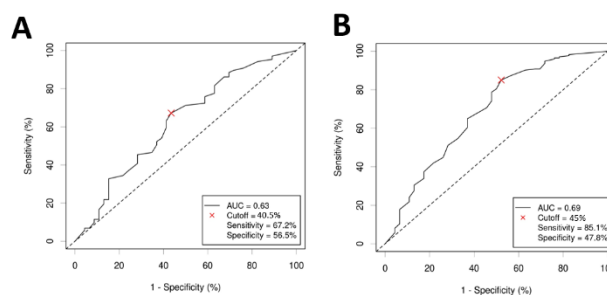


Figura 1. Curva de ROC para valor de INP al diagnóstico (A). Punto de corte 40.5, OR=1.07; p=0.0038. Curva de ROC para valor de INP postquimioterapia (B). Punto de corte 45, OR=1.16; p=0.000

En cuanto a la proporción de pacientes con INP al diagnóstico <40.5 fue de 37.7% y pacientes con INP \geq 40.5 de 63.3%, a diferencia de los resultados evidenciados en el valor de INP posterior a quimioterapia neoadyuvante con puntaje <45 siendo el 21.8% de las pacientes y en el punto de corte de \geq 45 con 78.2%. (Tabla 2)

Tabla 2 Resultados de INP al diagnóstico y postquimioterapia

Valor INP	N=220 (%)
INP al diagnóstico	
< 40.5	83 (37.7)
\geq 40.5	137 (63.3)
INP post quimioterapia	
< 45	48 (21.8)
\geq 45	172 (78.2)

De los resultados quirúrgicos obtenidos posterior a la neoadyuvancia, la cirugía citorreductora fue completa/óptima en el 81.3% y 2.9% respectivamente; de las pacientes

consideradas con citorreducción subóptima fue de 3.8% e irresecables en el 12%. Sin embargo, de las pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante, 12 pacientes fueron consideradas como inoperables durante sesión interdisciplinaria (Tabla 2). Ocurrieron un total de 25 (12%) complicaciones quirúrgicas, representadas con mayor frecuencia por sangrado transquirúrgico en 5 pacientes (2.4%), 7 (3.4%) casos de colecciones abdominales identificadas posterior al evento quirúrgico y 3 (1.4%) eventos de dehiscencia de anastomosis.

Para la puntuación de respuesta a la quimioterapia valorada en el reporte patológico posterior al evento quirúrgico, se identificó que no hubo respuesta a la quimioterapia (CRS 1) en 76 pacientes (34.5%), respuesta parcial (CRS 2) en 63 pacientes (28.7%) y respuesta completa (CRS 3) patológica en 81 pacientes (36.8%). Se consideró platino sensible (“intervalo libre de platino” >6 meses) a 136 pacientes (61.8%) y platino resistente a 84 pacientes (38.2%). (Tabla 3)

Tabla 3 Características de quimioterapia neoadyuvante e intervención quirúrgica

Características	N=208 (%)
Resultado citorreducción	
Completa	169 (81.3)
Óptima	6 (2.9)
Subóptima	8 (3.8)
Irresecable	25 (12)
Media sangrado transquirúrgico (ml)	255.5
Complicaciones quirúrgicas	25 (12)
Días hospitalización	
Media	4
Mínimo	2
Máximo	63
Puntuación de respuesta a la quimioterapia	
CRS 1 (sin respuesta)	64 (30.7)
CRS 2 (respuesta parcial)	63 (30.3)
CRS 3 (respuesta completa)	81 (39)

De acuerdo con el análisis realizado en pacientes con INP bajo al diagnóstico (<40.5) al comparar con el grupo de INP alto (≥ 40.5), el INP bajo se asoció con una mayor cantidad de presencia de ascitis y casos de platino resistentes. En las pacientes con INP alto al diagnóstico existió una relación mayor de respuesta radiológica completa y mayor proporción de cirugías citorreductoras completas. Sin embargo, en los escenarios de complicaciones quirúrgicas, días de hospitalización y sangrado transquirúrgico, no hubo diferencia estadísticamente significativa al comparar ambos grupos. (Tabla 4)

Posterior a la administración de quimioterapia neoadyuvante pacientes con INP bajo (<45) tuvieron menor proporción en cuanto a respuestas radiológica completa y cirugías citorreductoras completas y óptimas. En relación con la puntuación de respuesta patológica a quimioterapia (CRS) no existió diferencia estadísticamente significativa entre grupo INP bajo y alto posterior a quimioterapia neoadyuvante. (Tabla 5)

La correlación de los factores clinicopatológicos asociados a una cirugía citorreductora completa/ óptima estadísticamente significativos fueron INP alto al diagnóstico (≥ 40.5 , $p=0.003$) y postquimioterapia (≥ 45 , $p= 0.001$), al igual que el valor de CA 125 postquimioterapia <35 U/ml ($p=0.001$). (Tabla 6)

Parámetro	<40.5	≥40.5	Valor de p
Ascitis			
Presente	76	89	0.001
Ausente	7	48	
FIGO			
IIIC	52	94	0.275
IVA	17	17	
IVB	14	26	
Sensibilidad a platino			
Sensible	40	96	0.001
Resistente	43	41	
Respuesta radiológica			
Completa	51	109	0.017
Parcial	10	13	
Persistencia	13	8	
Progresión	9	7	
Irresecable	12	13	
Citorreducción			
Completa	54	115	0.036
Óptima	3	3	
Subóptima	6	2	
Irresecable	12	13	
Complicaciones quirúrgicas			
Presentes	7	18	0.335
Ausentes	69	113	
Hospitalización			
<3 días	49	81	0.705
>3 días	27	50	
Sangrado			
<200 ml	47	78	0.650
>200 ml	29	55	

Al realizar el análisis multivariado para enfermedad residual (incluyendo pacientes que se realizó cirugía subóptima, cirugías irresecables y pacientes valoradas en sesión multidisciplinaria posterior a quimioterapia neoadyuvante no candidatas a citorreducción) el valor del INP al diagnóstico (>40.5) previo a tratamiento con quimioterapia, no fue estadísticamente significativo ($p= 0.673$). Al igual que variables como edad, etapas clínicas III y IV, la presencia de ascitis y CA 125 postquimioterapia no tuvieron correlación estadísticamente significativa para enfermedad residual. (Tabla 7)

Parámetro	<45	≥45	Valor de p
Citorreducción			
Completa	26	143	0.002
Óptima	0	6	
Subóptima	4	4	
Irresecable	10	15	
Sensibilidad a platino			
Sensible	17	119	0.001
Resistente	31	53	
Respuesta radiológica			
Completa	24	136	0.001
Parcial	9	14	
Persistencia	8	13	
Progresión	7	9	
Complicaciones quirúrgicas			
Presentes	5	20	0.979
Ausentes	36	146	
Hospitalización			
<3 días	22	108	0.176
>3 días	19	58	
Sangrado			
<200 ml	25	100	0.865
>200 ml	16	68	
CRS*			
1	22	53	0.126
2	13	51	
3	13	68	

* Puntuación de respuesta a la quimioterapia 1. Sin respuesta, 2. Respuesta parcial, 3 Respuesta completa

En contraste con los resultados del análisis multivariado para enfermedad residual en relación con el valor del INP posterior a quimioterapia (>45) siendo estadísticamente significativo ($p= 0.012$). Otras variables independientes que tuvieron asociación con enfermedad residual fueron la sensibilidad a tratamiento con platinos y puntuación de respuesta a la quimioterapia (CRS3). (Tabla 8)

Tabla 6 Correlación de características clínico-patológicas con citorreducción completa y óptima

Parámetro	Citorreducción completa/ óptima		Valor de p
	No	Sí	
FIGO			
IIIC	33	113	0.753
IVA	6	28	
IVB	7	33	
CA 125 Postquimioterapia			
>35 U/ml	35	76	0.001
<35 U/ml	11	98	
INP al diagnóstico			
< 40.5	26	57	0.003
≥ 40.5	20	117	
INP post Quimioterapia			
< 45	22	26	0.001
≥ 45	24	148	
CRS*			
1	41	35	0.001
2	4	59	
3	1	80	
Sensibilidad a platino			
Sensible	2	134	0.001
Resistente	44	40	

* Puntuación de respuesta a la quimioterapia 1. Sin respuesta, 2. Respuesta parcial, 3 Respuesta completa

En el análisis multivariado de INP postquimioterapia, mostró que al presentar un valor ≥ 45 existe mayor probabilidad de realizar una cirugía citorreductora completa con OR 4.36 ($p=0.001$) y ser platino sensible OR= 3.029 ($p=0.02$). Además, el presentar un valor de INP alto postquimioterapia se asoció a estancias hospitalarias menores a 3 días OR= 2.42 ($p=0.51$). Los escenarios donde existió menor probabilidad de presentar INP ≥ 45 postquimioterapia fueron pacientes >55 años, diabéticas o con ascitis presentes. No obstante, dentro del análisis multivariado, no hubo correlación estadísticamente significativa para CRS3 o complicaciones posquirúrgicas. (Tabla 9)

Tabla 7 Análisis multivariado para enfermedad residual (INP al diagnóstico ≥ 40.5)

Parámetro	Valor de p	OR
Edad	0.769	1.008
Ascitis	0.359	0.516
CA125 postQT <35 UI	0.327	0.581
INP al diagnóstico >40.5	0.673	0.796
Complicaciones post QX	0.859	0.842
Platino sensibles	0.001	0.032
FIGO III	0.176	0.359
FIGO IV	0.576	0.661
CRS3*	0.012	0.059

* Puntuación de respuesta a la quimioterapia 3 Respuesta completa

En cuanto a la asociación del INP y los resultados oncológicos, en el escenario de INP al diagnóstico y el periodo libre de enfermedad, la mediana en pacientes con INP < 40.5 fue de 10 meses, a diferencia de pacientes con INP ≥ 40.5 con periodo libre de enfermedad de 15 meses. Sin embargo, los resultados no fueron estadísticamente significativos ($p=0.054$). Acerca de la supervivencia global a 3 años, comparando ambos grupos al diagnóstico, los resultados muestran una supervivencia global en el grupo de INP < 40.5 de 32 meses, en comparación con el grupo de INP ≥ 40.5 con una mediana de supervivencia global no alcanzada, siendo estadísticamente significativa (0.015). (Figura 3)

En el grupo de pacientes con determinación de INP posterior a quimioterapia neoadyuvante, el periodo libre de enfermedad en el grupo de INP bajo y alto fue de 14 y 13 meses respectivamente ($p=0.896$). A diferencia de la supervivencia global donde se evidenció mayor supervivencia global a favor del grupo de INP alto (≥ 45) postquimioterapia ($p=0.001$). (Figura 4)

Tabla 8 Análisis multivariado para enfermedad residual (INP postquimioterapia ≥ 45)

Parámetro	Valor de p	OR**	95% (CI)**
Edad	0.359	1.805	0.511-6.376
Ascitis	0.319	0.462	0.101-2.110
CA125 postQT <35 UI	0.268	0.535	0.177-.1617
INP postQT >45	0.012	0.196	0.055-0.703
Complicaciones post QX	0.391	0.372	0.039-3.575
Platino sensibles	0.001	0.035	0.007-0.155
FIGO III	0.233	2.544	0.548-11.812
FIGO IV	0.630	1.620	0.228-11.523
CRS3***	0.011	0.057	0.006-0.513

*Cociente de riesgo. **Intervalo confianza. ***Puntuación de respuesta a la quimioterapia 3 Respuesta completa

Tabla 9 Análisis multivariado para INP postquimioterapia (≥ 45)

Parámetro	Valor de p	OR	95% (CI)
Edad >55 años	0.020	0.333	0.132-0.843
Diabetes	0.037	0.315	0.106-0.933
Ascitis	0.030	0.264	0.080-0.879
CA125 postQT <35 UI	0.495	0.749	0.326-1.719
Cirugía Completa	0.010	4.361	1.413-13.458
Complicaciones post QX	0.690	1.313	0.345-4.898
Hospitalización <3 días	0.051	2.421	0.995-5.889
Platino sensibles	0.020	3.029	1.188-7.723
CRS3*	0.085	0.410	0.148-1.132

* Puntuación de respuesta a la quimioterapia 3 Respuesta completa

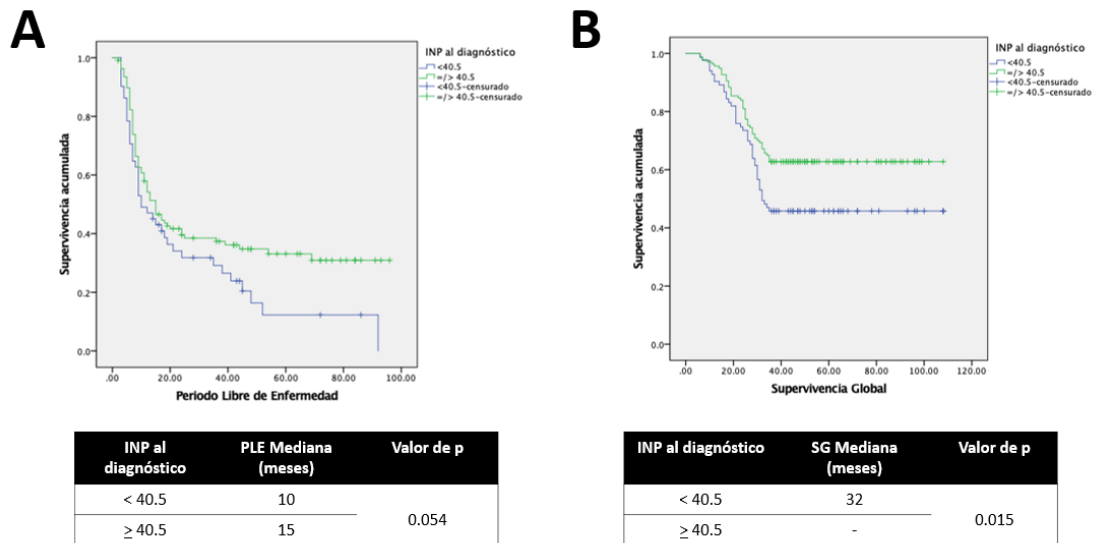


Figura 3. Gráfico Kaplan Meier (A) de periodo libre de enfermedad y (B) supervivencia global con respecto a INP al diagnóstico

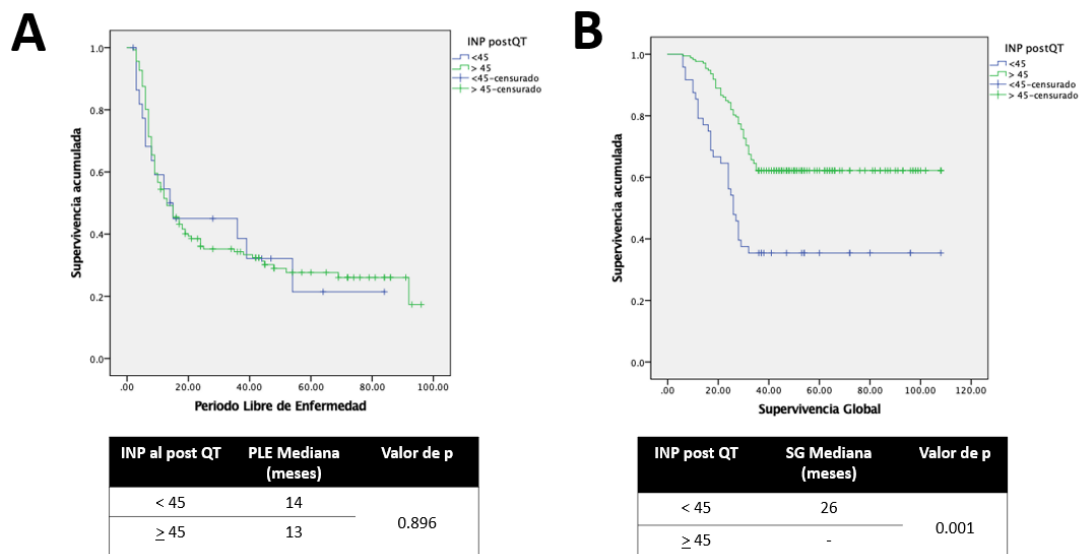


Figura 4. Gráfico Kaplan Meier (A) de periodo libre de enfermedad y (B) supervivencia global con respecto a INP posterior a quimioterapia neoadyuvante

DISCUSIÓN

El cálculo del INP es una herramienta sencilla de calcular y de realizar, debido a que únicamente se requieren parámetros de laboratorio que se solicitan en el abordaje de toda paciente con cáncer de ovario, como lo son la albumina sérica y la cuenta de linfocitos en la biometría hemática. Siendo la albumina un parámetro tanto para la correlación del estado nutricional, complicaciones posquirúrgicas, como factor predictor en el desenlace a largo plazo de patologías malignas. Además, la cuenta de linfocitos periférica se ha asociado como factor que repercute en la supervivencia global en varios tipos de patologías oncológicas.

La evidencia actual ha manifestado que el INP bajo es un factor adverso independiente impactando de manera negativa en la supervivencia global y en las complicaciones postquirúrgicas. El mal estado nutricional, como el estado inmunocomprometido pudieran estar relacionados en el impacto de la fisiopatología y desenlaces asociados a múltiples neoplasias malignas.¹⁶

En la actualidad la tendencia en otras patologías oncológicas como el cáncer colorrectal, es la valoración del INP como herramienta pronóstica y predictiva independiente en pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante, en la búsqueda de valorar los posibles desenlaces oncológicos y quirúrgicos. En el presente estudio, el INP demostró ser un factor independiente relacionado a la respuesta a quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado. En el análisis bivariado, al calcular el INP de manera inicial como postquimioterapia, presentar un INP alto

tuvo una mayor asociación con respecto a la respuesta radiológica completa y cirugía citorreductora completa, a diferencia del grupo de INP bajo determinado de manera inicial y postquimioterapia donde la probabilidad de respuesta radiológica completa y citorreducción completa fueron menos probables. Otro de los factores importantes relacionados al INP bajo, fue la asociación a mayor probabilidad de ascitis y resistencia a tratamiento con sales platinadas, lo que podría apoyar como herramienta para determinar que pacientes podrían ser platino resistente antes de iniciar la quimioterapia.

A diferencia de lo reportado en la literatura, los resultados del estudio no evidenciaron una asociación del INP a los eventos quirúrgicos como proporción de complicaciones, días de estancia hospitalaria o sangrado. Tampoco existió asociación del INP a la puntuación de respuesta a la quimioterapia determinada en los estudios patológicos.

Un resultado llamativo dentro del estudio fue en el análisis multivariado acerca de la enfermedad residual y su asociación con el INP. No obstante, únicamente esta correlación fue estadísticamente significativa al realizar la determinación de INP en pacientes que habían recibido quimioterapia (con valor ≥ 45), a diferencia del grupo que se calculó el INP al diagnóstico con resultado elevado (valor ≥ 40.5) el cual no tuvo asociación con la enfermedad residual en el análisis multivariado. Por lo que podemos concluir, que el cálculo de INP postquimioterapia es una variable independiente para estimar la probabilidad de enfermedad residual en pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante y al tener un resultado alto, se asocia a menor probabilidad de enfermedad residual.

Lo observado en las curvas de supervivencia es de suma relevancia,

concordando con la evidencia actual de los escasos estudios relacionados a la determinación del INP en pacientes con COE avanzado, demostrando que el cálculo del INP bajo, tanto al diagnóstico como posterior a quimioterapia presentaron menor supervivencia libre de enfermedad y menor supervivencia global. En contraste con las pacientes con cálculo de INP alto (al diagnóstico y postquimioterapia) presentaron mayor supervivencia global. Únicamente en el escenario de INP alto al diagnóstico presentaron mayor supervivencia libre de enfermedad, a diferencia de las pacientes con INP posterior a quimioterapia sin diferencia en supervivencia libre de enfermedad en comparación de las pacientes con INP bajo.

A pesar de que el INP ha demostrado su utilidad como herramienta pronóstica en neoplasias malignas incluyendo COE, continúa siendo debate la causa del mecanismo fisiopatológico. El estado de desnutrición, al igual que el estado inmunológico comprometido se cree que son los factores que aumentan el riesgo de complicaciones posquirúrgicas y diseminación tumoral. Al igual que otros marcadores inflamatorios, incluyendo la proporción de neutrófilos/linfocitos, proporción de plaquetas/linfocitos, proteína C reactiva, también se cree que el INP tiene relación con la respuesta inflamatoria sistémica y desempeña un papel indispensable en el crecimiento y la metástasis del cáncer.

Dentro de las fortalezas del estudio, a diferencia del resto de la evidencia actual donde analizaron en sola una ocasión el INP en pacientes con COE avanzado que recibieron quimioterapia neoadyuvante, en el presente estudio se realizaron dos mediciones; al inicio

del abordaje de la paciente y la segunda medición posterior al tratamiento con quimioterapia y previo a la intervención quirúrgica, lo que reflejó diferentes resultados y asociaciones con respecto a los desenlaces quirúrgicos como la enfermedad residual y los desenlaces oncológicos demostrando su relación a la sensibilidad a platinos, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

En relación con las limitaciones, podemos mencionar que es un estudio retrospectivo, de institución única. Al igual que los demás estudios, la sensibilidad del INP fue baja. Por lo que es recomendable continuar con el análisis de INP con estudios prospectivos, multicéntricos para poder establecer el INP como una herramienta pronóstica en pacientes con COE avanzado candidatas a manejo con quimioterapia neoadyuvante.

CONCLUSIONES

La utilidad del INP demostró en pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado que es una herramienta útil para predecir la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en aquellas pacientes con pobre pronóstico, demostrando impacto en los resultados oncológicos y quirúrgicos, prediciendo desenlaces de citorreducción completa, respuesta a tratamiento con platinos y supervivencia global. Al ser un estudio de retrospectivo y con los datos incluidos en la literatura, se requiere de mayor evidencia que soporte lo demostrado en el presente estudio para consolidar los resultados.

REFERENCIAS

1. Globocan(https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=population&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Afalse%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D)
2. Ovarian cancer today and tomorrow: A global assessment by world region and Human Development Index using GLOBOCAN 2020
3. Cummings, M., Nicolais, O., & Shahin, M. (2022). Surgery in advanced ovary cancer: Primary versus interval cytoreduction. *Diagnostics*, 12(4), 988. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12040988>
4. Gaitskell, K., Hermon, C., Barnes, I., Pirie, K., Floud, S., Green, J., Beral, V., & Reeves, G. K. (2022). Ovarian cancer survival by stage, histotype, and pre-diagnostic lifestyle factors, in the prospective UK million women study. *Cancer Epidemiology*, 76, 102074. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2021.102074>
5. Kehoe, S., Hook, J., Nankivell, M., Jayson, G. C., Kitchener, H., Lopes, T., Luesley, D., Perren, T., Bannoo, S., Mascarenhas, M., Dobbs, S., Essapen, S., Twigg, J., Herod, J., McCluggage, G., Parmar, M., & Swart, A.-M. (2015). Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed Advanced ovarian cancer (chorus): An open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*, 386(9990), 249–257. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)62223-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)62223-6)
6. (Lheureux et al., Epithelial ovarian cancer: Evolution of Management in the era of Precision Medicine 2019)
7. (Thigpen, 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 arbeitgemeinschaft gynaekologische onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (ago-ovar) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour les etudes des cancers de l'ovaire (GINECO) 2009)
8. Bristow, R. E., Tomacruz, R. S., Armstrong, D. K., Trimble, E. L., & Montz, F. J. (2002). Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: A meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 20(5), 1248–1259. <https://doi.org/10.1200/jco.2002.20.5.1248>
9. Vincent, L., Jankowski, C., Ouldamer, L., Ballester, M., Bendifallah, S., Bolze, P. A., Akladios, C., Costaz, H., Lavoué, V., Canlorbe, G., Collinet, P., Touboul, C., Huchon, C., Bricou, A., Dridi, S., Padéano, M. M., Bengrine, L., Arnould, L., & Coutant, C. (2020). Prognostic factors of overall survival for patients with Figo Stage IIIC or IVA ovarian cancer treated with neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery: A multicenter cohort analysis from the FRANCOGYN Study Group. *European Journal of Surgical Oncology*, 46(9), 1689–1696. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.04.029>
10. Timmermans, M., van der Hel, O., Sonke, G. S., Van de Vijver, K. K., van der Aa, M. A., & Kruitwagen, R. F. (2019). The prognostic value of residual disease after neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer; a systematic review. *Gynecologic Oncology*, 153(2), 445–451. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.02.019>
11. Michaan, N., Chong, W. Y., Han, N. Y., Lim, M. C., & Park, S. Y. (2018). Prognostic value of pathologic chemotherapy response score in patients with ovarian cancer after Neoadjuvant chemotherapy. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 28(9), 1676–1682. <https://doi.org/10.1097/igc.0000000000001366>
12. Pinto, M. P., Balmaceda, C., Bravo, M. L., Kato, S., Villarroel, A., Owen, G. I., Roa, J. C., Cuello, M. A., & Ibañez, C. (2018). Patient inflammatory status and CD4+/CD8+ intraepithelial tumor lymphocyte infiltration are predictors of outcomes in high-grade serous ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 151(1), 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.07.025>
13. Vergote, I., Tropé, C. G., Amant, F., Kristensen, G. B., Ehlen, T., Johnson, N., Verheijen, R. H. M., van der Burg, M. E. L., Lacave, A. J., Panici, P. B., Kenter, G. G., Casado, A., Mendiola, C., Coens, C., Verleye, L., Stuart, G. C. E., Pecorelli, S., & Reed, N. S. (2010). Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 363(10), 943–953. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0908806>
14. Onda, T., Satoh, T., Saito, T., Kasamatsu, T., Nakanishi, T., Nakamura, K., Wakabayashi, M., Takehara, K., Saito, M., Ushijima, K., Kobayashi, H., Kawana, K., Yokota, H., Takano, M., Takeshima, N., Watanabe, Y., Yaegashi, N., Konishi, I., Kamura, T., & Yoshikawa, H. (2016). Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group

- Study JCOG0602. *European Journal of Cancer*, 64, 22–31. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.05.017>
15. Fagotti, A., Ferrandina, M. G., Vizzielli, G., Pasciuto, T., Fanfani, F., Gallotta, V., Margariti, P. A., Chiantera, V., Costantini, B., Gueli Alletti, S., Cosentino, F., & Scambia, G. (2020). Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (Scorpion-NCT01461850). *International Journal of Gynecologic Cancer*, 30(11), 1657–1664. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001640>
 16. Ovarian Cancer Continue Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer, NCCN guidelines Version 2.2023 — June 2, 2023.
 17. González-Martín, A., Harter, P., Leary, A., Lorusso, D., Miller, R. E., Pothuri, B., Ray-Coquard, I., Tan, D. S. P., Bellet, E., Oaknin, A., & Ledermann, J. A. (2023). Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.07.011>
 18. Li, Y., Zhang, C., Ji, R., Lu, H., Zhang, W., Li, L.-L., Liu, R., Qian, H., & He, A. (2019). Prognostic significance of the controlling nutritional status (conut) score in epithelial ovarian cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 30(1), 74–82. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000865>
 19. Pandey, G., Patel, B., Dave, P. S., Patel, S., Arora, R., & Parekh, C. (2020). Prognostic nutrition index and its significance in advanced ovarian cancer. *Indian Journal of Gynecologic Oncology*, 18(3). <https://doi.org/10.1007/s40944-020-00435-2>
 20. Zhang, W., Ye, B., Liang, W., & Ren, Y. (2017). Preoperative prognostic nutritional index is a powerful predictor of prognosis in patients with stage III ovarian cancer. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10328-8>
 21. Feng, Z., Wen, H., Ju, X., Bi, R., Chen, X., Yang, W., & Wu, X. (2018). The preoperative prognostic nutritional index is a predictive and prognostic factor of high-grade serous ovarian cancer. *BMC Cancer*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4732-8>
 22. Miao, Y., Li, S., Yan, Q., Li, B., & Feng, Y. (2016). Prognostic significance of preoperative prognostic nutritional index in epithelial ovarian cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Oncology Research and Treatment*, 39(11), 712–719. <https://doi.org/10.1159/000452263>
 23. Dai, Y., Liu, M., Lei, L., & Lu, S. (2020). Prognostic significance of preoperative prognostic nutritional index in ovarian cancer. *Medicine*, 99(38). <https://doi.org/10.1097/md.0000000000021840>