

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN INSTITUTO
NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL GRADO DE
SUBESPECIALIDAD EN CIRUGIA ONCOLOGICA**

**INDICE NEUTROFILO / LINFOCITO COMO FACTOR PRONOSTICO EN SARCOMA
SINOVIAL.**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO CORRESPONDIENTE A LA
SUBESPECIALIDAD DE CIRUGIA ONCOLOGICA**

**PRESENTA
DR LUIS ADOLFO SANCHEZ LLAMAS**

**ASESOR DE TESIS
DR DORIAN YARIH GARCIA ORTEGA**

CIUDAD DE MEXICO A 28 DE JULIO DE 2017.



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA



AUTORIZACIONES

DR. LUIS ADOLFO SANCHEZ LLAMAS

RESIDENTE DE TERCER AÑO DE CIRUGIA ONCOLÓGICA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
AUTOR

DR. DORIAN YARIH GARCIA ORTEGA

CIRUJANO ONCOLOGO ADSCRITO AL SERVICIO DE PIEL Y PARTES BLANDAS
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
ASESOR

DRA. SILVIA VERÓNICA VILLAVICENCIO VALENCIA

SUBDIRECTORA DE EDUCACIÓN MÉDICA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

AUTORES

TESISTA:

Dr. Luis Adolfo Sanchez Llamas

Médico Residente de Tercer Año

Subespecialidad en Cirugía Oncológica

Instituto Nacional de Cancerología

ASESOR DE TESIS:

Dr. Dorian Yarih García Ortega

Cirujano Oncólogo Adscrito al servicio de Piel y Partes Blandas

Instituto Nacional de Cancerología

COLABORADORES:

Dr. Ángel Herrera Gómez

Director Médico

Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Silvia Verónica Villavicencio

Subdirectora de Educación Médica

Instituto Nacional de Cancerología

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS.

Gracias a mi esposa, padres, hermanos, amigos, compañeros y asesor de tesis, por acompañarme en este proyecto de vida.

ÍNDICE

	Página
TÍTULO.....	1
MARCO TEÓRICO.....	2
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	6
JUSTIFICACIÓN.....	7
HIPÓTESIS.....	8
OBJETIVOS.....	9
TIPO DE ESTUDIO	10
DISEÑO.....	11
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	12
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	12
VARIABLES.....	13
CRONOGRAMA.....	14
MATERIAL Y METODOS.....	15
METODOLOGIA.....	16
CONSIDERACIONES ETICAS.....	17
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN.....	24
CONCLUSIONES.....	25
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26

I. TITULO

INDICE NEUTROFILO / LINFOCITO COMO FACTOR PRONOSTICO EN SARCOMA
SINOVIAL

II. MARCO TEORICO.

ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad tanto en países desarrollados como en países en desarrollo.

La identificación de indicadores pronósticos de progresión del cáncer constituye una parte importante de investigación sobre el cáncer, ya que permite la estratificación del riesgo y la posterior mejora en la selección de los pacientes para la resección potencialmente curativa.

Es bien reconocido que los resultados clínicos no solo están determinados por las características basales del tumor sino también por la respuesta del huésped a la progresión maligna.

Existe una variedad de factores relacionados con el huésped han sido implicados como indicadores pronóstico de la supervivencia relacionada con el cáncer, estos incluyen la pérdida de peso, el estado de rendimiento y la respuesta inflamatoria sistémica.

Se ha hecho cada vez mas evidente que la progresión de cáncer esta influenciada por la respuesta inflamatoria sistémica, descrita por primera vez por Virchow en 1876 mediante la demostración de la presencia de leucocitos en el tejido neoplásicos.

La inflamación en el microambiente del tumor juega un papel importante en la proliferación y supervivencia de las células malignas: promueve la angiogénesis, invasión y metástasis, mediante el reclutamiento de linfocitos T, quimiocinas, citosinas activadas, IL6, FNT alfa, neutrofilia, subversión del sistema inmune adaptivo y alteración de la respuesta a hormonas y agentes quimioterapeuticos.

Recientemente, se ha demostrado que varios biomarcadores e índices hematológicos representativos de la respuesta inflamatoria, en particular la proteína C reactiva, la relación neutrófilo-linfocitos y la relación palquetario-linfocitos, están asociados con peores resultados.

La relación de neutrófilos-linfocitos en particular ha ganado interés notable, con varios estudios en los últimos años investigando su papel en el pronostico de los resultados a largo plazo en pacientes sometidos a terapia locorregional. ⁽¹⁾

Como las pruebas hematológicas se realizan rutinariamente en pacientes con cáncer, la relación neutrófilo-linfocito representa un parámetro simple, robusto de la respuesta inflamatoria. Se calcula dividiendo los recuentos de neutrófilos circulantes por los recuentos de linfocitos.

Se han publicado numerosos estudios en relación con índice neutrófilo/linfocito y el cáncer como factor pronostico. Un índice neutrófilo-linfocito elevado es un marcador de pronóstico pobre para los

pacientes con cáncer de páncreas operables y metastásico⁽²⁾, es útil como factor pronóstico independiente para los pacientes con cáncer pancreático avanzado se someten a quimioterapia, lo que sugiere que la evaluación del índice neutrófilo-linfocito basal es útil en la predicción del pronóstico, el ajuste de la dosis de fármaco y la evaluación del estado inflamatorio. ⁽³⁾

En pacientes con cáncer de pene el índice neutrófilo-linfocito pretratamiento puede funcionar como un biomarcador que predice con precisión el pronóstico. En un estudio se determinó que el valor de corte era 2,82, un índice mas alto de incide se asoció significativamente con metástasis de ganglios linfáticos, también mostraron una supervivencia específica a cancaer significativamente más pobre. Además, los pacientes con índice neutrófilo-linfocito alto tendieron a correlacionarse con una supervivencia global peor. ⁽⁴⁾

En sarcomas uterinos el índice neutrófilo-linfocito puede reflejar recurrencia y progresión de la enfermedad con mayor precisión que los niveles séricos de CA-125 en pacientes con recidiva, como también puede ser más útil que los niveles séricos de CA-125 con fácil evaluación y costo-efectividad para la diferenciación preoperatoria de Sarcomas uterinos de leiomioma y adenomiosis. Se ha demostrado niveles mas altos de índice neutrófilo-linfocito en pacientes con sarcoma que los niveles séricos de CA -125 (80% Vs 53.8%). ⁽⁵⁾

El glioblastoma es la neoplasia maligna primaria del cerebro más común en los adultos, se ha encontrado que en estos pacientes recién diagnosticado, una elevación de índice neutrófilo-linfocito > 4 antes de la terapia con corticosteroides o la cirugía predijo un resultado más pobre y así como también se observo que índice neutrófilo-linfocito por encima de 4 antes de la segunda cirugía predijo una supervivencia más corto en pacientes con glioblastoma recurrente. ^(6,7)

El índice neutrófilo-linfocito podría ser factores pronósticos para los pacientes con adenocarcinoma de la unión gastrsoesofagica Siewert tipo II / III no metastásico, en un estudio se observo que un indice neutrófilo-linfocito se asoció significativamente con un mayor riesgo de muerte en pacientes de sexo femenino, con tumores de tipo III y con invasión vascular, y se detectó una tendencia en los mayores de 63 años y aquellos con tumores en estadio III. ⁽⁸⁾

Se ha observado en cáncer gástrico que un índice neutrófilo-linfocito elevado afecta negativamente la sobrevida global así como la supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de enfermedad, por lo que el índice neutrófilo linfocito puede ser un índice pronóstico para pacientes con cáncer gástrico. ⁽⁹⁾

En el cáncer del tracto biliar, el índice neutrófilo-linfocito elevado se ha encontrado que se correlaciona positivamente con mayores niveles de CA19-9, estadificación TNM mas avanzada y mayor afectación

de ganglios linfáticos, con resultados perjudiciales a largo plazo en relación a supervivencia global y periodo libre de enfermedad. ⁽¹⁰⁾

Los estudios sobre la asociación entre el índice neutrófilo-linfocito y supervivencia en pacientes con cáncer avanzado en entornos paliativos son limitados. Se ha demostrado que el índice neutrófilo - linfocito pretratamiento estaba significativamente y negativamente asociado con la supervivencia general en pacientes con cáncer avanzado. Además, después de inicio de tratamiento en cuidados paliativos, los pacientes con un índice neutrófilo-linfocito disminuido mostraron mejores resultados, lo que sugiere que el índice neutrófilo-linfocito puede servir como un indicador pronóstico independiente de supervivencia global y podría ser utilizado como un índice de seguimiento de los efectos terapéuticos de la atención paliativa en pacientes con cáncer avanzado durante el seguimiento. ⁽¹¹⁾

Los sarcomas de tejidos blandos representan un grupo complejo de neoplasias de origen mesenquimal con una incidencia del 1% entre todas las neoplasias malignas humanas. Las implicaciones clínicas de los sarcomas de tejidos blandos son desproporcionadas a su frecuencia y su manejo médico es desafiante⁽¹²⁾. Existe una creciente necesidad de medidas sencillas de diagnóstico y determinación del pronóstico en el manejo de tumores de tejidos blandos de extremidades y tronco. Recientemente la relación preoperatoria neutrófilos-linfocitos también se ha informado de ser un factor pronóstico para la supervivencia en pacientes con sarcomas de tejidos blandos. ⁽¹³⁾ Se ha estudiado y asociado el índice neutrófilo-linfocito alto, calculado sobre la base de los recuentos de leucocitos y neutrófilos, como un factor pronóstico independiente para la supervivencia global reducida en una gran cohorte de pacientes con sarcomas de tejidos blandos ^(14,37), estas observaciones clínicas sugieren que un alto recuento de neutrófilos suprime la inmunidad del huésped, lo que se traduce en mal resultado clínico. Lo cual ha sido apoyado por estudios en *in vitro* que demuestran la correlación entre el grado de supresión de células efectoras citotóxicas y el recuento de neutrófilos. ⁽¹⁶⁾

Se han identificado varios factores pronósticos relevantes para el sarcoma de tejidos blandos. El tamaño del tumor, la profundidad del tumor, el grado histológico del tumor y la edad son factores predictivos para la supervivencia. La inflamación juega un papel crítico en muchos aspectos del cáncer, incluyendo el desarrollo del tumor, la progresión de la enfermedad, la presentación clínica y el diagnóstico. ⁽¹³⁾

INFLAMACION Y CANCER

El cáncer es un trastorno hiperproliferativo que implica la transformación celular morfológica, la desregulación de la apoptosis, la proliferación celular incontrolada, la invasión, la angiogénesis y la metástasis.

Los estudios clínicos y epidemiológicos han sugerido una fuerte asociación entre la infección crónica, la inflamación y el cáncer, por lo que se han realizado estudios en modelos de ratones de cáncer humano estableciendo que la inflamación, que orchestra el microambiente tumoral, es un componente crítico tanto de la promoción tumoral como de la progresión tumoral. ⁽¹⁷⁾

La mayoría de los datos actuales respaldan la noción de que la inflamación aguda provocada por los leucocitos hospedadores infiltrantes de tumores no ejerce mecanismos inmunoprotectores normales que conducen a la erradicación del cáncer evolutivo (inmunidad antitumoral). En cambio, se cree que los mediadores proinflamatorios producidos de forma excesiva y crónica contribuyen a la promoción y progresión del tumor. ⁽¹⁷⁾

Debido a estos hallazgos en los que la inflamación crónica es un factor clave en el desarrollo y la progresión del cáncer. Los supervivientes de cáncer con inflamación crónica pueden tener un elevado riesgo de recurrencia como resultado de los procesos inflamatorios en el crecimiento celular o la presencia de células cancerosas que inducen la inflamación. ^(1,18)

El estado inflamatorio también puede ser un factor pronóstico para el cáncer de mama. Los datos clínicos y experimentales sugieren que la inflamación crónica promueve el desarrollo del tumor mamario a través de mecanismos que implican la activación crónica de la inmunidad humoral y la infiltración de células Th2 y células inflamatorias innatas polarizadas. ⁽¹⁸⁾

Aunque la presencia de infiltrados inmunes de contenido variable en tumores sólidos humanos de diferentes orígenes y diferentes pacientes se ha establecido desde hace tiempo, el valor pronóstico de estos componentes sigue siendo controvertido.

Varias publicaciones han analizado los impactos de los infiltrados de linfocitos intratumorales en los resultados clínicos en grandes cohortes de cánceres humanos e informaron que un infiltrado inmune de alta adaptabilidad es un factor pronóstico importante en varios cánceres sólidos (ováricos, colorrectales, pulmonares, , Melanoma, etc.) ⁽¹⁹⁾

Los tumores sólidos están comúnmente infiltrados por células inmunitarias (por ejemplo, linfocitos T y B, células natural killer, células NK-T, células dendríticas, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos y mastocitos)

Estas observaciones han llevado al uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos que inhiben los efectos protumorigénicos de la ciclooxigenasa-2 y su metabolito prostaglandina E2, para la prevención del cáncer de colon, los estudios experimentales han identificado mecanismos y vías importantes por los que la COX-2 juega un papel importante en la carcinogénesis. ⁽²⁰⁾

En contraste con la infiltración de células responsables de la inflamación crónica, se ha informado que la presencia de un gran número de linfocitos, especialmente células T, es un indicador de buen pronóstico en muchos cánceres como el melanoma, el cáncer de mama, el cáncer de ovario, Linfoma no Hodgkin, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de esófago y carcinoma urotelial. ⁽²¹⁾

La presencia de leucocitos en los tumores, observada en el siglo XIX por Rudolf Virchow, proporcionó la primera indicación de un posible vínculo entre la inflamación y el cáncer.

Muchas causas ambientales de cáncer y factores de riesgo están asociadas con alguna forma de inflamación crónica. Hasta el 20% de los cánceres están vinculados a infecciones crónicas, el 30% se puede atribuir al tabaquismo ya los contaminantes inhalados (como sílice y asbesto) y el 35% puede atribuirse a factores dietéticos (20% de la carga de cáncer está vinculado a la obesidad) ⁽²²⁾.

La inflamación crónica asociada con infecciones o enfermedades autoinmunes precede al desarrollo del tumor y puede contribuir a ello a través de la inducción de mutaciones oncogénicas, inestabilidad genómica, promoción temprana del tumor y aumento de la angiogénesis. La exposición prolongada a irritantes medio ambientales o la obesidad también puede dar como resultado una inflamación crónica de bajo grado que precede al desarrollo del tumor y contribuye a ello a través de los mecanismos mencionados anteriormente. La inflamación asociada al tumor va de la mano con el desarrollo del tumor.

Esta respuesta inflamatoria puede mejorar la neoangiogénesis, promover la progresión tumoral y la diseminación metastásica, causar inmunosupresión local y aumentar aún más la inestabilidad genómica. La terapia del cáncer también puede desencadenar una respuesta inflamatoria causando traumatismo, necrosis y lesión en los tejidos que estimulan la reaparición del tumor y la resistencia a la terapia. Sin embargo, en algunos casos, la inflamación inducida por la terapia puede mejorar la presentación del antígeno, dando lugar a la erradicación del tumor inmunomediada. ⁽²³⁾

SARCOMA SINOVIAL

El sarcoma sinovial comprende aproximadamente del 6 al 9% de todos los pacientes adultos con sarcomas de tejidos blandos. Aunque relativamente raro, el sarcoma sinovial representa el 12 - 15% de los sarcomas de tejidos blandos de extremidades adultas, lo que lo convierte en el tercer sarcoma de extremidades más común de tejidos blandos. Se presenta predominantemente en adultos jóvenes con una edad mediana de aproximadamente 35 años. (24,25,26, 27), con un ligero predominio en el sexo masculino. (28,24)

Pueden desarrollarse en casi cualquier sitio anatómico, sin embargo la extremidad es el sitio con mucho más frecuente de afección, alrededor del 80% de todos los sarcomas sinoviales primarios surgen en la extremidad (24).

Las características patológicas del sarcoma sinovial son idénticas en niños y adultos, histológicamente se clasifican como subtipos bifásicos monofásicos y poco diferenciados, alrededor del 90% de todos los sarcomas sinoviales expresan citoqueratinas, en el componente epitelial y en células raras en el componente de células fusiformes. varios subtipos de CK se expresan incluyendo citoqueratinas 7 y 19. La proteína S100 puede ser detectable en el 30% de los sarcomas sinoviales incluyendo MSS . CD99 es positivo en el 62%. (28,26)

Se ha observado que la translocación $t(X; 18)(p11; q11)$ es el sello citogenético del sarcoma sinovial, estando presente en más del 90% de los casos. Aunque las SS pueden clasificarse según el índice mitótico, el porcentaje de necrosis y la diferenciación tumoral, siempre se debe considerar un sarcoma de alto grado. Los genes afectados que se han aislado para la $t(X; 18)$: SS18 (a.k.a. SYT o SSXT), del cromosoma 18, y SSS1, SSS2 y SSS4 del cromosoma X. Varios estudios han indicado que la translocación $t(X; 18)$ surge exclusivamente en sarcomas sinoviales. (25,28).

Entre las mutaciones secundarias se encuentra el TP53, raramente es mutado se ha observado hasta en un 11%, PTEN, CTNNB1 y APC en el 8% a 14% de los casos, proporcionando cierto apoyo para la activación oncogénica de las vías de señalización AKT-mTOR y WNT en este sarcoma (27)

Hasta el 50% de los pacientes presentaran una recurrencia, generalmente dentro de 2 años, pero a veces hasta 30 años después del diagnóstico. Alrededor del 40-50% presentan metástasis, el sitio más común de metástasis son los pulmones, que ocurren en 74-81% de los pacientes, metástasis de ganglios linfáticos en 3-23%, y metástasis óseas en el 10-20%. (26,27,28)

Se ha establecido en la literatura que los factores pronósticos clave del sarcoma sinovial son el tamaño del tumor, grado, la edad del paciente, márgenes quirúrgicos claros, localización del tumor. (26,32), con una supervivencia a 5 años es 36-76%, y a 10 años de 20-63%. (27,28)

Los mejores resultados son en tumores de <5 cm de diámetro, <10 mitosis / 10 HPF y sin necrosis, y cuando el tumor es erradicado localmente. El pronóstico no difiere entre los tumores monofásicos y bifásicos, o en relación con el inmunofenotipo. Sin embargo, los casos con el gen variante SS18 / SSX2, que se encuentra principalmente en MSS, tienen un mejor pronóstico, por el contrario el sarcoma pobremente diferenciado es agresivo y metastatiza en un alto porcentaje de casos. La presencia de células rabdoideas o necrosis de más del 50%, son factores pronósticos adversos. La variante calcificante mejora con la supervivencia del 83% después de cinco años y el 66% después de 10 años ⁽²⁸⁾

Se realizaron cambios en clasificación TNM en la 8va edición con respecto a 7 ma edición ^(29,30)

TNM AJCC 7 EDICION

TX El tumor primario no puede ser evaluado

T0 Sin evidencia del tumor primario

T1 Tumor de 5cm o menos en su mayor dimensión

T1a Tumor superficial

T1b Tumor profundo

T2 Tumor mayor de 5cm

T2a Tumor superficial

T2b Tumor profundo

NX Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados

N0 Sin metástasis a ganglios regionales

N1 Metástasis a ganglios linfáticos

M0 Sin metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia

EC	T	N	N	G
IA	T1a	N0	M0	G1,GX
	T1b	N0	M0	G1,GX
IB	T2a	N0	M0	G1, GX
	T2b	N0	M0	G1,GX
IIA	T1a	N0	M0	G2,G3
	T1b	N0	M0	G2,G3
IIB	T2a	N0	M0	G2
	T2b	N0	M0	G2
III	T2a, T2b	N0	M0	G3
	Cualquier T	N1	M0	Cualquier G
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier G

TNM AJCC 8 EDICION

TX El tumor primario no puede ser evaluado
 T0 Sin evidencia del tumor primario
 T1 Tumor de 5cm o menos en su mayor dimensión
 T2 Tumor mayor de 5cm y menor o igual a 10 cm.
 T3 Tumor mayor a 10 cm y menor o igual a 15 cm
 T4 Tumor mayor a 15 cm

N0 Sin metástasis a ganglios regionales
 N1 Metástasis a ganglios linfáticos

M0 Sin metástasis a distancia
 M1 Metástasis a distancia

EC	T	N	N	G
IA	T1	N0	M0	G1,GX
IB	T2,T3,T4	N0	M0	G1, GX
II	T1	N0	M0	G2,G3
IIIA	T2	N0	M0	G2,G3
IIIB	T3,T4	N0	M0	G2,G3
IV	Cualquier T	N1	M0	Cualquier G
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier G

III. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

En la actualidad se encuentra bien establecido y aceptado la íntima relación entre las células tumorales, el sistema inmunológico y la respuesta inflamatoria; esta respuesta inflamatoria refleja una respuesta no específica a la hipoxia tumoral, el daño tisular y la necrosis. Los complejos y diversos cambios neuroendocrinos y hematopoyéticos que ocurren durante este proceso inflamatorio parecen ser los responsables de del incremento en la proliferación tumoral; por lo que se propone como pregunta de investigación:

¿Cuál es el impacto de un índice elevado neutrófilos / linfocito en terminos oncologicos en los pacientes con sarcoma sinovial tratados en el Instituto Nacional de Cancerologia?

IV. JUSTIFICACION.

La identificación de indicadores pronósticos de progresión en cáncer forma una parte significativa de investigación; esto ha permitido estratificar y subsecuentemente mejorar la selección de pacientes para resecciones potencialmente curativas. Está muy bien establecido que los resultados clínicos no solo están relacionados por las características del tumor sino también en gran parte por la respuesta del paciente al mismo. Se han descrito una variedad de factores relacionados al huésped implicados en el pronóstico, la supervivencia y la mortalidad relacionados al cáncer.

En los últimos años se ha incrementado de manera significativa los estudios que demuestran que la progresión del cáncer está influenciada por la respuesta inflamatoria sistémica; la inflamación en el contexto del microambiente tumoral juega un rol importante en la proliferación y supervivencia de las células tumorales; esto promueve la angiogenesis, invasión y metástasis. Recientemente se ha demostrado que algunos biomarcadores e índices hematológicos representativos de la respuesta inflamatoria como son la proteína C reactiva, la índice plaqueta / linfocito y el índice neutrófilos / linfocito, y en particular este último se encuentran relacionados con peor pronóstico. Por lo que se busca en la población del Instituto Nacional de Cancerología con diagnóstico de sarcoma sinovial que fueron llevados a procedimiento quirúrgico ver el impacto de este índice en términos de resultados oncológicos.

V. HIPOTESIS.

El empleo del índice neutrófilos / linfocito preoperatorio en los pacientes con sarcoma sinovial podría mejorar la selección de pacientes que sean candidatos a las distintas modalidades de tratamiento, así como definir el pronóstico.

VI. OBJETIVO

- OBJETIVO GENERAL:
 - Evaluar el índice neutrófilos / linfocito preoperatorio como factor pronóstico en los pacientes con sarcoma sinovial.
- OBJETIVOS ESPECIFICOS:
 - Determinar el índice neutrófilos / linfocito preoperatorio en pacientes con sarcoma sinovial atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología del 1 de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2014
 - Evaluar el impacto en resultados oncológicos (sobrevida global y periodo libre de enfermedad) del índice neutrófilos / linfocito

Metodología

Tipo y diseño del estudio

Por el área de estudio: ***Clínico***

Por el diseño: ***Correlación***

Por la maniobra de intervención: ***No experimental***

Por seguimiento en temporalidad: ***Retrospectivo***

Por tipo de recolección de datos: ***Ambilectivo***

Población de estudio

Se incluyeron todos los pacientes atendidos en los departamentos de Piel y Partes, Cabeza y Cuello y Tumores del Tubo Digestivo del Instituto Nacional de Cancerología con diagnóstico de sarcoma sinovial confirmado histopatológicamente en el periodo comprendido del 1 de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2014

Tamaño de la muestra

Dado que se trata de un reporte de serie de casos, no se realizó cálculo de muestra.

Criterios de inclusión

Se incluyeron a todos los pacientes de ambos sexos con diagnóstico de sarcoma sinovial confirmado histopatológicamente en el departamento de Piel y Partes Blandas y en el Departamento de Cabeza y Cuello atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología para los cuales se cuenta un seguimiento mediante expediente clínico.

Criterios de exclusión

No se consideraron criterios de exclusión.

Criterios de eliminación

Se eliminaron aquellos pacientes quienes no cuentan con seguimiento disponible.

Definición de las variables

Se incluyeron las siguientes variables para el análisis de factores de riesgo

1. **Edad:** variable cuantitativa continua: se registrará como la fecha del nacimiento del paciente a la fecha del análisis estadístico o censura en el mismo. Escala de medición: numérica, cuantificada en años
2. **Tipo de resección:** variable nominal politómica: se registrará como el tipo de resección de acuerdo a márgenes de resección. Escala de medición: nominal: R0, R1, R2
3. **T:** variable nominal politómica. Escala de medición: nominal. Se considerará el estadio T de acuerdo a la clasificación de la AJCC séptima edición para sarcomas de tejidos blandos
4. **N:** variable nominal dicotómica. Escala de medición: nominal. Se considerara el estadio N de acuerdo a la clasificación de la AJCC séptima edición para sarcomas de tejidos blandos
5. **M:** variable nominal dicotómica. Escala de medición: nominal. Se considerara el estadio M de acuerdo a la clasificación de la AJCC séptima edición para sarcomas de tejidos blandos.
6. **Sexo:** variable nominal dicotómica: escala de medición: nominal, consignada en masculino o femenino
7. **Seguimiento:** variable cuantitativa continua: se realizará cómputo de tiempo para fines del análisis, se consignarán fechas de primera consulta, cirugía, reintervenciones, así como todas las consultas consignadas en el expediente. Escala de medición: numérica, cuantificada en días, meses, años.
8. **Muerte:** variable cualitativa, nominal, dicotómica. Se registrará la presencia de defunción, así como su fecha. Escala de medición: nominal y numérica en días, meses, años.
9. **Recurrencia:** variable nominal dicotómica, escala de medición: nominal, consignada en presencia vs ausencia
10. **Progresión:** variable nominal dicotómica, escala de medición: normal, consignada en presencia vs ausencia
11. **Sitio de recurrencia:** variable nominal politómica. Se considera la región anatómica de recurrencia en caso de existir. Escala de medición: local, regional, a distancia
12. **Lugar de recurrencia:** variable nominal politómica. Se considera el sitio anatómico de recurrencia en caso de existir. Escala de medición: pulmón, SNC, hueso, pulmón y SNC, ganglionar, local, pulmón e hígado.

13. **Periodo libre de enfermedad:** variable cuantitativa continua: se realiza cómputo de tiempo para fines de análisis, se considera desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de recurrencia, en caso de existir. Escala de medición: numérica, cuantificada en días, meses, años.
14. **Supervivencia global:** variable cuantitativa continúa, se realiza cómputo de tiempo para fines de análisis, se considera desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de última consulta consignada en el expediente electrónico Escala de medición: numérica, cuantificada en días, meses, años.
15. **Fecha de fin de tratamiento:** variable cuantitativa discreta. Se considera como la fecha de finalización de tratamiento para el tumor primario, sin considerar los tratamientos para los casos en los que existe recurrencia. Escala de medición: numérica, cuantificada en días, meses, años.

VII. CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	Enero 2017	Febrero 2017	Marzo 2017	Abril 2017	Mayo 2017	Junio 2017	Julio 2017
Identificación del problema Consulta Bibliográfica Construcción del marco teórico	X						
Protocolo terminado		X					
Aprobación del protocolo			X				
Recolección de datos, procesamiento de los mismos y análisis final			X	X	X	X	
Presentación del estudio e informe final							X

Análisis estadístico

Una vez capturados los datos se realizó un análisis exploratorio de los mismos consistente en la obtención de medidas de resumen y gráficos de cada conjunto de datos, con la finalidad de identificar errores en su captura, como valores atípicos, extremos y perdidos.

Se realizó un análisis univariado y con fines descriptivos, los resultados son representados tablas de contingencia. Los datos se analizaron con medidas de tendencia central y de dispersión para cada variable, por cada uno de los grupos analizados. Para las variables categóricas utilizadas se construyeron tablas de contingencia y se realizó, en donde es aplicable, la prueba de chi cuadrada con el objeto de identificar dependencia entre variables. La significancia estadística se determinó como un valor de p menor a 0.05. Cuando se contrastaron variables cuantitativas con variables categóricas se utilizó regresión logística binaria simple para determinar si existe una asociación estadística. Todas las variables que mostraron una tendencia a la significancia estadística ($p \leq 0.20$) en el análisis univariado fueron incluidas en el análisis multivariado. Con el objetivo de discernir la relación entre las variables significativas en el análisis univariado, las variables escogidas se incluyeron en un análisis multivariado realizado mediante regresión logística binaria multivariada con el método condicional. Las variables que resultaron significativas en el análisis multivariado fueron expresadas como razón de riesgos con intervalos de confianza.

Se consideraron los siguientes parámetros para su valor pronóstico: edad del paciente y sexo, sitio anatómico del tumor, tamaño tumoral, márgenes quirúrgicos, subtipo histológico y uso de quimioterapia y radioterapia adyuvante.

Se analizó el periodo libre de enfermedad así como la supervivencia global. La supervivencia global se calculó de la fecha de primera consulta hasta la fecha de muerte o última consulta consignada en el expediente electrónico. El período libre de enfermedad fue calculado desde la fecha de cirugía con R0 y fin de tratamiento hasta la ocurrencia de recurrencia local, recurrencia a distancia o muerte. Todos los objetivos de tiempo a evento fueron calculados utilizando el método de Kaplan y Meier y analizados mediante la prueba de logaritmo de rangos. El análisis multivariado se realizó mediante el método de regresión de riesgos proporcionales de Cox sin importar la significancia estadística en el análisis de confianza. Los resultados del análisis multivariados se muestran como riesgos relativos (RR) e intervalos de confianza al 95%.

La captura de los datos fue realizada en el programa informático Microsoft Excel versión 2011 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, EUA). El análisis de los datos se realizó en el programa informático SPSS versión 23 (IBM Corporation, New York, New York, EUA).

Consideraciones éticas

La recolección de datos confidenciales de expedientes clínicos forma parte de la investigación biomédica, por lo que a lo largo del presente estudio se siguieron los siguientes principios:

- Respeto por la dignidad humana
- Respeto por las personas vulnerables
- Respeto por la privacidad y confidencialidad
- Minimización de cualquier daño que incidental o accidentalmente pudiera infringirse en alguno de los participantes

Riesgos potenciales para participantes

El único riesgo posible para los participantes en el estudio es el riesgo psicosocial resultante de un inadecuado manejo o diseminación de la información médica confidencial. Para minimizar este riesgo, se emplea una serie de procedimientos especiales para mantener la confidencialidad:

- 1) La recolección de datos contiene únicamente un número de identificación, sin nombre del participante: los nombres aparecerán exclusivamente en una etiqueta electrónica que será eliminada en el momento de la captura de los datos lo que permite garantizar la confidencialidad de estos instrumentos durante los procedimientos de recolección y almacenamiento de la información.
- 2) Una vez capturada la información, la base de datos con nombres archivos separados y ocultos para los usuarios el cual es accesible únicamente para la generación de cuestionarios suplementarios en forma ciega para el usuario. Estos procedimientos para garantizar confidencialidad han sido utilizados en otros estudios de cohorte similares resultan altamente efectivos.

VIII. RESULTADOS.

Pacientes presentaron una edad promedio de 33.7 años con rango de 11 a 73 años,
Supervivencia global de 34.1 meses con rango de 0 a 170 meses
Periodo libre de enfermedad de 21.4 meses con un rango de 0 a 72 meses
Relación hombre: mujer 79:90, representando 46.7% y 53.3% respectivamente
Tamaño del tumor un promedio de 12.5cm con rango de 1.2 a 77cm
Índice neutrófilo/linfocito promedio de 3.5 con rango de 0.63 a 36.31
Subtipo histológico mas común fue el monofásico con 140 pacientes, seguido el bifásico con 24
pacientes, indiferenciado 2, otros 3, representado el 82.2%, 14.2% , 1.2%,1.8%respectivamente.
En cuanto a T, T1a 4 pacientes(2.4%), T1b 21 pacientes(12.4%), T2a 7 pacientes (4.1%), T2b 137
pacientes (81.1%).
Respecto a afección ganglionar N0 155 pacientes (91.7%), N1 14 pacientes 14 (8.3%)
Presencia de metástasis M0 107 pacientes (63.3%), M1 62 pacientes (36.7%)
El sitios de metástasis mas común fue pulmón con 54 pacientes(87%), siguiendo hígado 3 (4.8%),
hueso 2 (3.2%), múltiples 2 (3.2%), otros 1(1.6%)
Se presentaron en EC IIA 19 pacientes (11.2%), EC III 88 pacientes (52.1%), EC IV 62 pacientes
(36.7%).
Sitio de afección mas común fue pierna con 35 pacientes (20.7%) siguiendo en orden de frecuencia
muslo 23 (13.6%), retroperitoneo 18 (10.7%), pie 16 (9.5%), torax 11 (6.5%), antebrazo 10 (5.9%),
brazo 10 (5.9%), tronco 10 (5.9%), cabeza 9 (5.3%), cuello 7(4.1%), mano 4 (2.4%), pared abdominal
4 (2.4%), pulmón 3 (1.8%), ingle 2 (1.2%), glúteo 2 (1.2%), corazón 1 (0.6%), páncreas 1 (0.6%), vulva
1 (0.6%).
El tratamiento empleado fue solo cirugía en 22 pacientes (13%), Cirugia/RT 62 (36.7%), RT/Cirugia
(0.6%), Quimioterapia/Radioterapia/Cirugía 9 (5.3%), Mejor soporte medico 9 (5.3%), quimioterapia/
cirugía / radioterapia 13 (7.7%), cirugía paliativa / quimioterapia 18 (10.7%), quimioterapia/cirugía
3(1.8%), perfusión asilada de extremidad 6 (3.6%). Tratamiento unimodal 63 (37.2%), tratamiento
multimodal 106 (62.7%)
Estado de resección R0 91 (53.8%) R1 16 (9.5%) R2 62 (36.7%), mayor sobrevida global en aquellos
con resección completa en comparación con R1 y R2 p 0.000
Presentaron recurrencia local 17 pacientes (10.1%), regional 3 pacientes (1.8%) y a distancia 48
(28.4%).

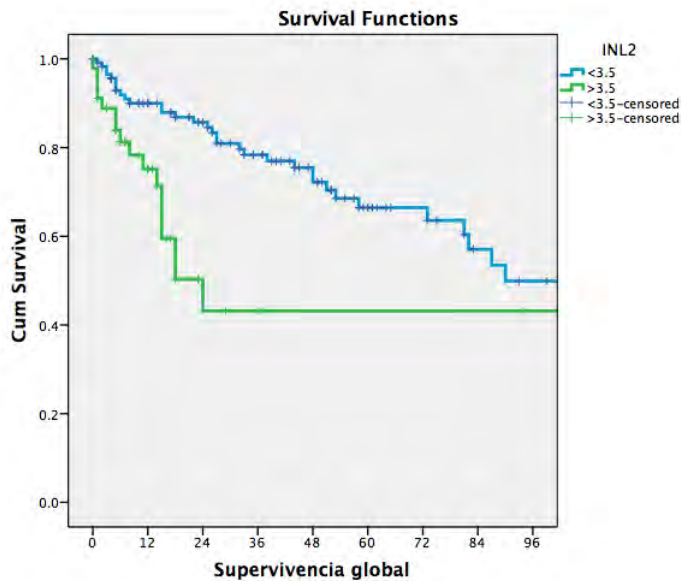
Sobrevida global fue mayor en el grupo con INL < 3.5 con respecto a aquellos con un índice > 3.5 con p 0.004.

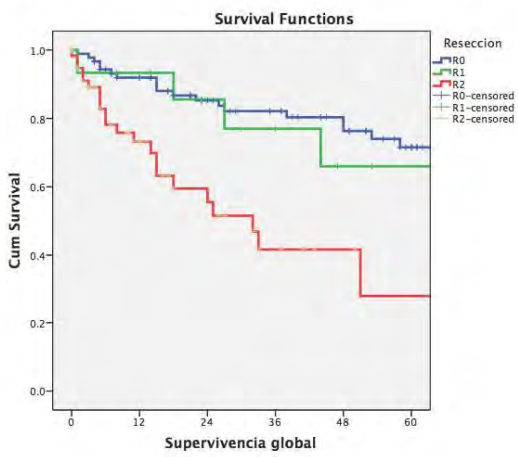
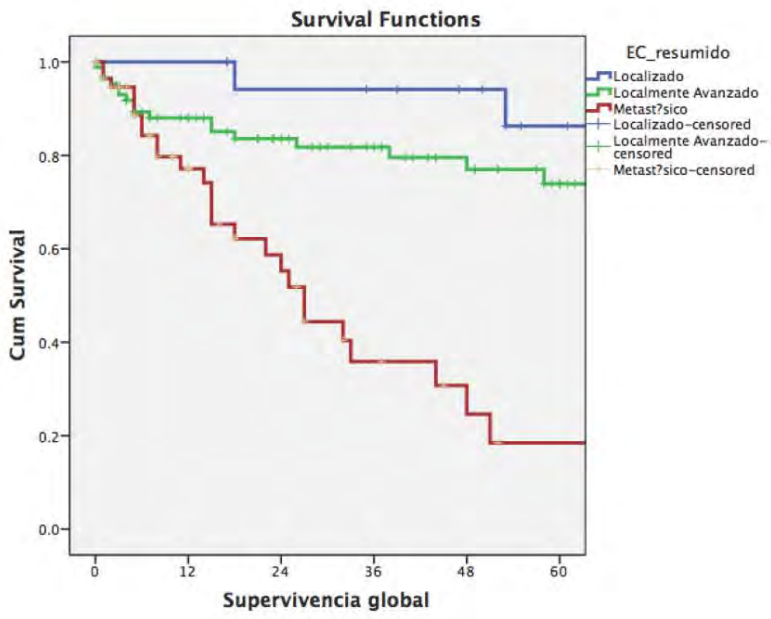
La sobrevida global fue mayor en pacientes con etapa clínica local, con respecto a la etapa localmente avanzado y esta en comparación con presencia metástasis con una p 0.000

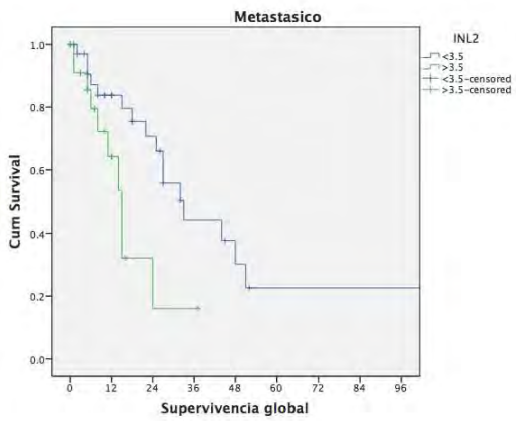
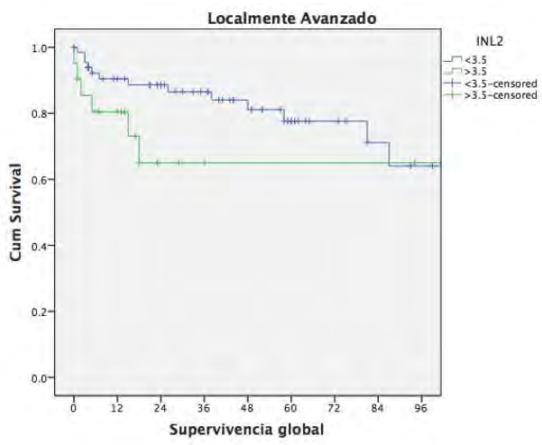
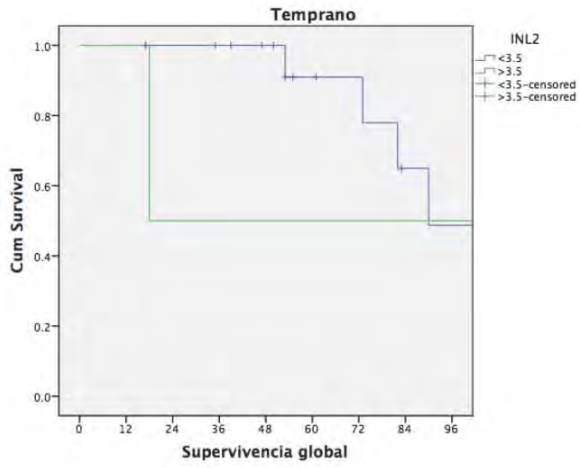
Respecto al estado de resección 91 (53.8%), R1 16 (9.5%), R2 62 (36.7%) con una p 0.000

Sin diferencia estadísticamente significativa en sobrevida global en termino de recurrencia con p 0.137, así como tampoco en cuanto sitio de afección con p 0.976

Se analizo por separado por etapa clínica, en etapa temprana se observo que un INL<3.5 presentan mayor sobrevida global, al igual que en los localmente avanzados y metastasicos p 0.08







IX. DISCUSIÓN

En este estudio se observó asociaciones entre la inflamación sistémica y la supervivencia en pacientes con sarcoma sinovial, así como asociaciones significativas entre la supervivencia global reducida y las concentraciones elevadas de índice neutrófilo/linfocito

Pacientes presentaron una mediana de edad de 33.7 años, con edad similar a lo reportado en la literatura. Se presenta predominantemente en adultos jóvenes con una edad mediana de aproximadamente 35 años. (15,24,25,26,27).

Respecto a la supervivencia global fue de 34.1 meses, en diferentes estudios presentar mayor supervivencia dos veces mayor de lo observado en este estudio siendo de hasta de 77 meses, esto tal vez debido a que un 36.7% se presentó en EC IV comparado con 10% de lo reportado en otros estudios (15,31).

Con una mayor incidencia del subtipo monofásico en un 82.%, mientras que el bifásico fue del 14.2%, cifras similares a las observadas en otros estudios, sin embargo en algunos estudios se presenta casi de igual manera subtipo monofásico/bifásico 40-50% monofásico y 40-50% bifásico. (26,31,32)

Está bien establecido y aceptado que existe una relación íntima entre las células tumorales, el sistema inmune y la respuesta inflamatoria desencadenada. Esta respuesta inflamatoria refleja una respuesta no específica a la hipoxia tumoral, lesión tisular y necrosis. Los factores de respuesta del huésped a la presencia de cáncer pueden influir en el resultado al suprimir las células inflamatorias del huésped y estimular el crecimiento y la inflamación de los tumores. Estudios experimentales indican que las células inflamatorias del huésped interactúan directamente e indirectamente con el tumor primario en promover la angiogénesis, restauración de matriz extracelular, y preparación del nicho metastático.⁽³³⁾

Fue en 1863 que Rudolf Virchow observó leucocitos en los tejidos neoplásicos e hizo una conexión entre la inflamación y el cáncer. Sugirió que el "infiltrado linfocitario" reflejaba el origen del cáncer en sitios de inflamación crónica. En los últimos diez años nuestra comprensión del microambiente inflamatorio de los tejidos malignos ha apoyado la hipótesis de Virchow, y los vínculos entre el cáncer y la inflamación están empezando a tener implicaciones para la prevención y el tratamiento.

Las células inflamatorias y las citoquinas encontradas en los tumores son más propensas a contribuir al crecimiento, progresión e inmunosupresión del tumor que para montar una respuesta antitumoral eficaz en el huésped. Si el daño genético es el "fósforo que enciende el fuego" del cáncer, algunos tipos de inflamación pueden proporcionar el "combustible que alimenta las llamas".⁽³⁴⁾

Se han realizado trabajos para identificar los componentes de esta respuesta inflamatoria que pueden identificar a los pacientes con riesgo de peores resultados, los resultados demuestran claramente que

una INL elevado está asociado con peor supervivencia global y intervalo libre de enfermedad.

El aumento en el número de neutrófilos y / o disminución del número de linfocitos puede suprimir las células asesinas activadas por linfocinas, este es un mecanismo plausible para la disminución de la supervivencia de los pacientes con cáncer ⁽³⁵⁾, entre otras teorías en la actualidad centradas alrededor de una neutrofilia relativa y linfocitopenia que se produce como parte de la sistémica Inflamatoria desencadenada por el cáncer se encuentran la liberación del factor estimulante de colonias (G-CSF) por las células tumorales, y la inflamación del cáncer a través de la liberación de IL-1 y TNF-alfa, lo que sugiere que la mayor parte de la expansión en la producción de neutrófilos probablemente surja después de la etapa unidades formadoras de colonia granulocitos/macrófago (GM-CFC). (37) La neutrofilia relativa aumenta el número de marcadores inflamatorios que incluyen factores pro-angiogénicos (VEGF), factores de crecimiento (CXCL8), proteasas (inhibidores tisulares de la metaloproteinasa) y marcadores antiapoptóticos (NF-κB) que apoyan el crecimiento y progresión del tumor ⁽³⁶⁾

Los resultados en en este estudios demuestran claramente que una INL elevado está asociada con peor supervivencia global. Observando como corte un ILN de 3.5, cuando fue mayor a este se asoció significativamente con una supervivencia global más pobre.

Un análisis demostró que un INL de 5 se asoció significativamente con una supervivencia global más pobre con menor heterogeneidad. Por lo tanto, un mayor INL favorece un estado inflamatorio pro-tumor, y esto se correlaciona con la enfermedad más avanzada. Por otra parte, los grupos con mayor INL también tienden a tener una mayor edad. Esto corrobora los informes que han declarado previamente que estas características preoperatorias están asociadas con invasión vascular y un fenotipo más agresivo ⁽¹⁾.

No solo se ha asociado el INL como factor pronostico sino también como diagnóstico en tumores de tejidos blandos, como lo observado en un estudio en que se incluyeron tumores benignos y malignos en 223 pacientes, encontrando que el INL media en los tumores benignos fue $2,8 \pm 2,1$, siendo significativamente menor en comparación con el sarcoma de tejido blando con NLR media de $4,1 \pm 3,1$ ($p < 0,001$). Mientras que en el 7,1% de los pacientes con tumores benignos de tejidos blandos se observó una INL ≥ 5 elevada, el 24,1% de los pacientes con sarcoma de tejido blando presentaron un INL elevado ($p = 0,001$), este estudio representa el primer informe que investiga INL no solo la relacionado con el pronóstico sino también el diagnóstico en sarcoma de la extremidades, puede ser útil para distinguir los tumores de tejidos blandos benignos y malignos ⁽¹⁶⁾

En este estudio el promedio de tamaño del tumor fue de 12.5cm, en la literatura se ha asociado relación con INL y el tamaño del tumor, una elevada relación se asoció significativamente con un tamaño de

tumor >5 cm y la presencia de necrosis tumoral histopatológica (p 0,019 y p 0,001), respectivamente, teniendo como corte INL >3.45, también se observó la asociación entre el INL y los pacientes que presentan o presentarán metástasis, el diagnóstico de enfermedad metastásica en 23 de 148 (15,5%) pacientes con una relación INL < 3,45 y en 23 de 80 (28,8%) pacientes con una relación > 3,45 p 0,018). En cuanto a la supervivencia global, la muerte se produjo en 35 de 156 (22,4%) pacientes con una relación INL < 3,58 y en 37 de 72 (51,4%) pacientes con una relación >3.58 (p 0.001). ⁽¹³⁾

Además de servir como un indicador pronóstico independiente de supervivencia global, el INL podría ser utilizado como un índice de seguimiento de los efectos terapéuticos de cuidados paliativos en pacientes con cáncer avanzado durante el seguimiento ⁽¹¹⁾, por lo que representa potencialmente una medida conveniente, barata, reproducible y robusta del equilibrio entre el estado inflamatorio pro-tumoral y el estado inmune antitumoral en el microambiente tumoral.

Estos resultados proporcionan evidencia para apoyar la hipótesis de que la magnitud de la respuesta inflamatoria al cáncer es directamente pronóstico de los resultados a largo plazo en pacientes sometidos a cirugía de intención curativa para los tumores sólidos.

X. CONCLUSIONES

Esta revisión demuestra una asociación entre un INL alto y peores resultados a largo plazo después de la cirugía de intención curativa en pacientes con sarcoma sinovial. El INL representa potencialmente una medida simple y robusta del pronóstico. Dada la facilidad de su cálculo de la prueba de sangre de forma rutinaria sin costos adicionales, el INL podría dar lugar a los avances clínicos de la traducción en la identificación de pacientes con cáncer de alto riesgo, lo que podría ayudar en la toma de decisiones clínicas.

Sin embargo, necesita ser validado en estudios prospectivos más amplios para que sea útil en estratificación de riesgo para sarcoma sinovial.

XI. REFERENCIAS.

1. A systematic review and meta-analysis on the impact of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio on long term outcomes after curative intent resection of solid tumours, Ashvin Paramanathan , Akshat Saxena , David Lawson Morris, *Surgical Oncology* 23 (2014) 31e39
2. Increased neutrophil-lymphocyte ratio is a poor prognostic factor in patients with primary operable and inoperable pancreatic cancer M Stotz, A Gerger, F Eisner, J Szkandera, H Loibner, A L Rössl, P Kornprat, W A Zoughbi, F S Seggewies, C Lackner, T Stojakovic, H Samonigg, G Hoefler and M Pichler, *British Journal of Cancer* (2013) 109, 416–421
3. Significance of baseline and change in neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting prognosis: a retrospective analysis in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma, Yang Chen, Huan Yan, YanRong Wang, Yan Shi & GuangHai Dai, *Scientific RepoRts* | 7: 753 | DOI:10.1038/s41598-017-00859-5
4. Increased neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with disease-specific mortality in patients with penile cancer, Jun Kasuga, Takashi Kawahara, Daiji Takamoto, Sachi Fukui, Takashi Tokita, Tomoyuki Tadenuma, et al. *BMC Cancer* (2016) 16:396
5. Neutrophil to lymphocyte ratio for preoperative diagnosis of uterine sarcomas: A case-matched comparison H.S. Kim, K.H. Han, H.H. Chung, J.W. Kim N.H. Park, Y.S. Song, S.B. Kang, *EJSO* 36 (2010) 691e698
6. The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with overall survival in patients with glioblastoma multiforme. Bambury RM1, Teo MY, Power DG, Yusuf A, Murray S, Battley JE, Drake C, O'Dea P, Bermingham N, Keohane C, Grossman SA, Moylan EJ, O'Reilly S., *J Neurooncol.* 2013 Aug;114(1):149-54. doi: 10.1007/s11060-013-1164-9. Epub 2013 Jun 19.
7. Factors impacting survival following second surgery in patients with glioblastoma in the temozolomide treatment era, incorporating neutrophil/lymphocyte ratio and time to first progression. McNamara MG1, Lwin Z, Jiang H, Templeton AJ, Zadeh G, Bernstein M, Chung C, Millar BA, Laperriere N, Mason WP. *J Neurooncol.* 2014 Mar;117(1):147-52. doi: 10.1007/s11060-014-1366-9. Epub 2014 Jan 28.
8. Preoperative monocyte-lymphocyte and neutrophil-lymphocyte but not platelet-lymphocyte ratios are predictive of clinical outcomes in resected patients with non-metastatic Siewert type II/III adenocarcinoma of esophagogastric junction: a prospective cohort study (the AMONP cohort) Jia-Wei Zhang , Lei Huang and A-Man Xu, *Oncotarget*, Advance Publications , February 18, 2017
9. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio for gastric cancer Zhi-De Hu, Yuan-Lan Huang, Bao-Dong Qin, Qing-Qin Tan, Min Yang, Ning Ma, Hai-Tao Fu, Ting-Ting Wei, Ren-Qian Zhong' *Ann Transl Med* 2015;3(4):50
10. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in biliary tract cancers: a systematic review and metaanalysis Haowen Tang, Wenping Lu, Bingmin Li, Chonghui Li, Yinzhe Xu and Jiahong Dong, *Oncotarget*, Advance Publications 2017

11. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio and its dynamic changes are associated with the overall survival in advanced cancer patients undergoing palliative care Weiwei Zhao, Zhenyu Wu, Yintao Li, Huixun Jia, Menglei Chen, Xiaoli Gu, Minghui Liu, Zhe Zhang, Peng Wang & Wenwu Cheng, *Scientific Reports* 6:31394
12. Elevated preoperative neutrophil/lymphocyte ratio is associated with poor prognosis in soft-tissue sarcoma patients J Szkandera, G Absenger, B Liegl-Atzwanger, M Pichler, M Stotz, H Samonigg, M Glehr, M Zacherl, T Stojakovic, A Gerger and A Leithner
13. The Combined Use of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio and C-Reactive Protein Level as Prognostic Predictors in Adult Patients With Soft Tissue Sarcoma, Tomoki Nakamura, Akihiko Matsumine, Takao Matsubara, Kunihiro Asanuma, Astumasa Uchida, and Akihiro Sudo, *Journal of Surgical Oncology* 2013;108:481–485
14. The lymphocyte/monocyte ratio predicts poor clinical outcome and improves the predictive accuracy in patients with soft tissue sarcomas Joanna Szkandera, Armin Gerger, Bernadette Liegl-Atzwanger, Gudrun Absenger, Michael Stotz, Joerg Friesenbichler, Slave Trajanoski, Tatjana Stojakovic, Katharina Eberhard, Andreas Leithner and Martin Pichler, *Int. J. Cancer*: 135, 362–370 (2014)
15. Synovial Sarcoma Retrospective Analysis of 250 Patients Treated at a Single Institution, Emanuela Palmerini, Eric L. Staats, Marco Alberghini, *Cancer* July 1, 2009
16. Clinical implication of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in soft tissue sarcoma, O. K. Idowu, Q. Ding, A. F. G. Taktak, C. R. Chandrasekar, and Q. Yin, *Biomarkers*, 2012; 17(6): 539–544
17. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer Wan-Wan Lin and Michael Karin, *The Journal of Clinical Investigation* Volume 117 Number 5 May 2007
18. Elevated Biomarkers of Inflammation Are Associated With Reduced Survival Among Breast Cancer Patients Brandon L. Pierce, Rachel Ballard-Barbash, Leslie Bernstein, Richard N. Baumgartner, Marian L. Neuhouser, Mark H. Wener, Kathy B. Baumgartner, Frank D. Gilliland, Bess E. Sorensen, Anne McTiernan, and Cornelia M. Ulrich, *Journal of Clinical Oncology*, volume 27 number 21 July 20 2009
19. Immune infiltration in human tumors: a prognostic factor that should not be ignored F Page, sJ Galon, M-C Dieu-Nosjean, E Tartour, C Sautès-Fridman and W-H Fridman *Oncogene* (2010) 29, 1093–1102
20. COX-2: a molecular target for colorectal cancer prevention. Brown JR1, DuBois RN, *J Clin Oncol.* 2005 Apr 20;23(12):2840-55
21. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. Clemente CG1, Mihm MC Jr, Bufalino R, Zurrida S, Collini P, Cascinelli N, *Cancer.* 1996 Apr 1;77(7):1303-10.
22. Targeting Inflammatory Pathways for Prevention and Therapy of Cancer: Short-Term Friend, Long-Term Foe, Bharat B. Aggarwal, R.V. Vijayalekshmi and Bokyung Sung, *Clinical Cancer Research*, January 15, 2009 Vol 15, No 2
23. Immunity, Inflammation, and Cancer Sergei I. Grivennikov, Florian R. Greten, and

Michael Karin, Cell 140, 883–899, March 19, 2010

24. Diagnosis and Management of Synovial Sarcoma, Fritz C. Eilber, and Sarah M. Dry
Journal of Surgical Oncology 2008;97:314–320
25. Synovial Sarcoma: A Retrospective Analysis of 271 Patients of All Ages Treated at a Single Institution, Andrea Ferrari, Alessandro Gronchi
26. Prognostic factors in advanced synovial sarcoma: an analysis of 104 patients treated at the Royal Marsden Hospital, E. L. Spurrell, C. Fisher, J. M. Thomas & I. R. Judson, Annals of Oncology 16: 437–444, 2005 doi:10.1093/annonc/mdi082
27. Synovial Sarcoma: Recent Discoveries as a Roadmap to New Avenues for Therapy, Torsten O. Nielsen, Neal M. Poulin, and Marc Ladany, cancer discovery February 2015
28. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone, Christopher D.M. Fletcher K. Krishnan Unni Fredrik Mertens World Health Organization Classification of Tumours, 2002
29. AJCC Cancer Staging Atlas: A Companion to the Seventh Editions of the AJCC Cancer Staging Manual and Handbook, Soft Tissue Sarcoma, C.C. Compton et al. (eds.) 2012 DOI 10.1007/978-1-4614-2080-4_28
30. AJCC Cancer Staging Manual. Soft Tissue Sarcoma of the Trunk and Extremities Eighth Edition, M.B. Amin et al. (eds.), DOI 10.1007/978-3-319-40618-3_41, 2017
31. Impact of SYT-SSX Fusion Type on the Clinical Behavior of Synovial Sarcoma A Multi-Institutional Retrospective Study of 243 Patients Marc Ladanyi, Cristina R. Antonescu, Denis H. Leung, et al, January 2002, Volume 62, Issue 1
32. Prognostic Factors in Localized Primary Synovial Sarcoma: A Multicenter Study of 128 Adult Patients, Martine Trassard, et al, journal of Clinical Oncology 19, no. 2 (January 2001) 525-534. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.2.525
33. Inflammatory markers in blood and serum tumor markers predict survival in patients with epithelial appendiceal neoplasms undergoing surgical cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy. Chua TC1, Chong CH, Liauw W, Zhao J, Morris DL, Ann Surg. 2012 Aug;256(2):342-9. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182602ad2.
34. Inflammation and cancer: back to Virchow? Fran Balkwill, Alberto Mantovani, the lancet • Vol 357 • February 17, 2001
35. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: An analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03, Teramukai S1, Kitano T, Kishida Y, Kawahara M, Kubota K, Komuta K, Minato K, Mio T, Fujita Y, Yonei T, Nakano K, Tsuboi M, Shibata K, Furuse K, Fukushima M. Eur J Cancer. July 2009 Volume 45, Issue 11, Pages 1950–1958
36. Platelets and Granulocytes, in Particular the Neutrophils, Form Important Compartments for Circulating Vascular Endothelial Growth Factor, Yoka H. Kusumanto Wendy A. Dam Geke A.P. Hospers, Coby Meijer Nanno H. Mulder, Angiogenesis, December 2003, Volume 6, Issue 4, pp 283–287
37. The derived neutrophil/lymphocyte ratio predicts poor clinical outcome in soft tissue sarcoma patients Joanna Szkandera, Armin Gerger, Bernadette Liegl Atzwanger, Michael Stotz, M, Hellmut Samonigg, Joerg Friesenbichler, Tatjana Stojakovic, Andreas

Leithner, Martin Pichler, *The American Journal of Surgery* (2015) 210, 111-116

38. The kinetics of human granulopoiesis following treatment with granulocyte colony-stimulating factor in vivo B I Lord, M H Bronchud, S Owens, J Chang, A Howell, L Souza, and T M Dexter, *Medical Sciences* Vol. 86, pp. 9499-9503, December 1989