

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA

FACULTAD DE MEDICINA

UNIDAD DE SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN



PROYECTO DE TRABAJO

**“Índice de inmuno-inflamación sistémica como marcador pronóstico
de sobrevida en el cáncer de ovario epitelial resecable de pacientes
del IREN-Centro, 2021-2023”**

PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:

PATOLOGÍA CLÍNICA

AUTOR:

MC. VANESSA MAIZ MODESTO

ASESOR:

MC. NICOLÁS LÓPEZ CHEGNE

ESPECIALISTA EN PATOLOGÍA CLÍNICA

CÓDIGO ORCID: 0000-0001-6480-1235

Cajamarca, Perú

2024

CONSTANCIA DE INFORME DE ORIGINALIDAD

1. Investigador: Vanessa Maiz Modesto
DNI: 44226747
Escuela Profesional/Unidad UNC: Unidad de Segunda Especialización – Residentado Médico
2. Asesor: M.C. Nicolás López Chegne
Facultad/ Unidad UNC: Facultad de Medicina
3. Grado Académico o título Profesional: Segunda Especialidad - Médico Especialista en Patología Clínica.
4. Tipo de Investigación: Trabajo Académico
5. Título de Proyecto de Trabajo: "Índice de inmuno-inflamación sistémica como marcador pronóstico de sobrevida en el cáncer de ovario epitelial resecable de pacientes del IREN- Centro, 2021-2023"
6. Fecha de Evaluación: 06/09/2024
7. Software Antiplagio: TURNITIN
8. Porcentaje de Informe de Similitud: 15%
9. Código Documento: oid: 3117:378880548
10. Resultado de la Evaluación de Similitud: **APROBADO**

Cajamarca, 13 de Setiembre del 2024



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA
FACULTAD DE MEDICINA
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Mg. MC. Wilder A. Guevara Ortiz
DIRECTOR

CAPITULO I: GENERALIDADES

1. TÍTULO DEL PROYECTO DE TRABAJO:

Índice de inmuno-inflamación sistémica como marcador pronóstico de sobrevida en el cáncer de ovario epitelial resecable de pacientes del IREN - Centro, 2018-2022.

2. NOMBRE DEL AUTOR DEL PROYECTO:

AUTOR: MC. Vanessa Maiz Residente de Patología Clínica

SEDE: Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas – Centro.

3. ESPECIALIDAD: Patología Clínica.

4. ASESOR DEL PROYECTO:

ASESOR: MC. Nicolás López Chegne; especialista en Patología Clínica

5. ÁREA Y LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

ÁREA: Área clínica- Patología

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: Cáncer

6. TIPO DE INVESTIGACIÓN: Observacional, analítico, pruebas diagnósticas y de cohorte histórica.

7. RÉGIMEN DE LA INVESTIGACIÓN: Libre.

8. INSTITUCIÓN DONDE SE DESARROLLARÁ EL PROYECTO: Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas - Centro.

9. LOCALIDAD DONDE SE DESARROLLARÁ EL PROYECTO: Junín.

10. DURACIÓN TOTAL DEL PROYECTO: 6 meses.

11. CRONOGRAMA DEL PROYECTO

N°	Actividades	Personas responsables	2024					
			ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN
1	Búsqueda de información y elaboración del proyecto	Investigador-Asesor						
2	Presentación de la versión final del proyecto	Investigador						
3	Recolección de datos	Investigador-Asesor						
4	Digitalización y análisis de datos	Investigador-Estadístico						
5	Redacción del informe de final	Investigador-Asesor						
	DURACIÓN DEL PROYECTO (MES)		1	2	3	4	5	6

12. RECURSOS DISPONIBLES:

Recursos humanos: asesor estadístico.

Recursos materiales: útiles de escritorio

Servicios: internet, movilidad, trámites administrativos

13. PRESUPUESTO:

RECURSO O SERVICIO	TIEMPO DE USO	VALOR UNITARIO	VALOR TOTAL
Útiles de escritorio	6 meses	--	100.00
Copias	--	0.10	100.00
Internet	6 meses	70.00	420.00
Movilidad	6 meses	--	600.00
Trámites administrativos	1 mes	--	300.00
Asesoría estadística	2 meses	--	600.00
TOTAL			2130.00

14. FINANCIAMIENTO:

La autora principal de este estudio asumirá el total del presupuesto.

CAPITULO II: PLAN DE INVESTIGACIÓN

2.1. DEFINICIÓN Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA:

El cáncer de ovario (CO) constituye aproximadamente el 3.4% de todos los nuevos casos de neoplasias malignas a nivel mundial y está asociado con alrededor del 5% de las muertes relacionadas con patologías oncológicas en mujeres anualmente; además, se prevé que para el 2040 habrá un incremento global del 37% en su incidencia (1). En Estados Unidos constituye la causa principal de muerte por malignidad ginecológica (2). Asimismo, en Perú en el año 2020 fueron reportados alrededor de 1300 nuevos casos de CO, con una tasa a los 5 años de 20.4 por cada 100 mil personas (3).

El CO tiene su origen en los tejidos ováricos y se caracteriza por el crecimiento descontrolado de células anormales que pueden invadir otros órganos. El tipo más común lo constituye el de tipo epitelial que representa el 90% de todos los tipos de CO (4). Entre los factores de riesgo destacan las alteraciones genéticas, con mutaciones de genes BRCA1 y 2, que pueden aumentar hasta en un 70% la probabilidad de desarrollar CO; de igual forma, la nuliparidad, la menopausia tardía, la terapia de reemplazo hormonal y el tabaquismo también se consideran factores de riesgo importantes (5).

El abordaje del CO se determina exclusivamente por la etapa en la que se encuentre la neoplasia, pues la cirugía curativa tiende a ofrecer mejores resultados en las etapas tempranas. Empero, la tasa de decesos sigue siendo elevada debido a la dificultad del diagnóstico precoz. En este contexto, la finalidad del tratamiento es incrementar la supervivencia de las pacientes, por ello surge la importancia de investigar diversos marcadores inflamatorios, como el índice de inmuno-inflamación sistémica (IIS) (6).

El IIS es un parámetro basado en el análisis de sangre, y que en estudios previos ha mostrado ser útil en la predicción de la supervivencia de pacientes con diversas neoplasias malignas, incluidas el cáncer de mama, vejiga, páncreas, pulmón, entre otros; por lo que algunos autores lo han

postulado como un marcador pronóstico valioso que puede apoyar al personal médico en la valoración de los pacientes con CO (7). No obstante, aún no existe evidencia suficiente para determinar el uso de este parámetro como marcador pronóstico en el CO en el contexto nacional, sobre todo en el subtipo epitelial reseccable que es uno de los más frecuentes.

DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA.

Los datos necesarios para este estudio se obtendrán de los registros médicos de pacientes con cáncer de ovario epitelial reseccable que hayan sido atendidos en el IREN – Centro durante el periodo del 2021-2023.

2.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

¿El índice de inmuno-inflamación sistémica tiene valor como marcador pronóstico de sobrevida en pacientes con cáncer de ovario epitelial reseccable atendidas en el IREN – Centro durante el periodo de 2021 a 2023?

2.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

2.3.1. OBJETIVO GENERAL:

Evaluar la utilidad del índice de inmuno-inflamación sistémica como marcador pronóstico de sobrevida en pacientes con cáncer de ovario epitelial reseccable atendidas en el IREN – Centro durante el periodo de 2021 a 2023.

2.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar la tasa de sobrevida global en pacientes operadas de cáncer de ovario epitelial con índice de inmuno-inflamación sistémica elevado
- Determinar la tasa de sobrevida libre de progresión en pacientes operadas de cáncer de ovario epitelial con índice de inmuno-inflamación sistémica elevado.
- Comparar las tasas de sobrevida global y libre de progresión entre pacientes con índice de inmuno-inflamación sistémica elevado y no elevado.

- Calcular el punto de corte del índice de inmuno-inflamación sistémica como marcador pronóstico de sobrevida en pacientes con cáncer de ovario epitelial reseccable.

2.4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

En el Perú, el CO ocupa el octavo lugar entre todos los tipos de patologías oncológicas, por ello se destaca la necesidad de realizar estudios que permitan pronosticar los resultados posteriores a la intervención quirúrgica. En este contexto, el IIS emerge como una herramienta prometedora, ya que los datos obtenidos de esta investigación pueden llenar un vacío evidente en el conocimiento nacional sobre este tema. Asimismo, estos resultados contribuirán significativamente a la generación de información valiosa, fortaleciendo así la comprensión de este parámetro y su uso como marcador pronóstico en mujeres operadas por CO.

Por otro lado, la accesibilidad y bajo costo del IIS lo convierten en un biomarcador ideal que podría ser integrado como parte del protocolo de evaluación estándar en pacientes con CO y en aquellas bajo tratamiento. Por lo tanto, si los resultados de este estudio evidencian su utilidad, este parámetro no solo permitiría un pronóstico más preciso de la enfermedad, sino que también simplificaría los procesos de evaluación, mejorando de esta forma la atención y seguimiento de estas pacientes.

2.5. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

A pesar de contar con el tiempo, recursos y viabilidad necesarios para llevar a cabo esta investigación, el diseño retrospectivo del estudio puede introducir ciertos sesgos, como el sesgo de selección. Esto se debe a que los registros médicos pueden no contener de manera precisa todos los criterios diagnósticos necesarios. Para mitigar este riesgo, se realizará una revisión exhaustiva de los registros médicos, asegurando que las definiciones operacionales de las variables sean aplicadas de manera consistente y rigurosa.

2.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Dado que este es un estudio observacional, no se tendrá contacto directo con los pacientes, lo que hace innecesario solicitar su consentimiento. Sin embargo, se revisarán datos de historias clínicas, por lo que es fundamental mantener el anonimato de todos los participantes. Se seguirán las directrices de la Declaración de Helsinki (8) y las disposiciones de la Ley General de Salud (9), que garantizan la confidencialidad de la información utilizada en este tipo de estudios.

CAPITULO III: MARCO TEÓRICO

3.1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA:

ANTECEDENTES INTERNACIONALES

Balescu, et al (10) en su estudio retrospectivo, evaluaron la posible relación de algunos marcadores inflamatorios y los resultados de CO posterior a la cirugía, incluyendo a 57 mujeres. Aquellas mujeres con valores IIS más altos, tenían un menor tiempo de supervivencia global (SG) en comparación con los que mostraban valores más bajos (15 frente a 44 meses, respectivamente; $p < 0.001$). Además, tras el análisis multivariado, reportaron que el IIS era un factor asociado de forma independiente con la SG en pacientes tratadas por CO ($p = 0.012$). Concluyen que los valores elevados del IIS están asociados a resultados menos favorables en mujeres con antecedente de CO.

Borella, et al (11) en su estudio retrospectivo, determinaron la utilidad pronóstica del IIS en el CO, incluyendo a 176 mujeres a quienes se realizó una cirugía oncológica primaria. Evidenciaron que la recurrencia de la neoplasia se presentó en el 2% de las mujeres con valores de IIS menor a 730, y el 36% de las mujeres con valores iguales o superiores a 730. Además, tras el análisis multivariado, se obtuvo que el IIS elevado se asociaba con la supervivencia libre de progresión (SLP) (HR: 6.84; $p = 0.023$). Concluyen que el IIS tiene valor pronóstico en las pacientes con CO.

Bizarri, et al (12) en su cohorte retrospectiva, analizaron la utilidad del IIS en el pronóstico de pacientes con CO temprano, incluyeron a 359 mujeres.

Aquellas pacientes con un IIS superior a 1000 tenían una peor SLP (98.2% frente a 71.4%, $p=0.016$), asimismo, la SG a los 3 años de seguimiento fue inferior en el mismo grupo ($p=0.027$). También evidenciaron que un valor de IIS mayor o igual a 1000 era un determinante de riesgo asociado para la mortalidad por CO (HR: 4.03; $p=0.041$). Concluyen que valores elevados del IIS se asocian con un peor pronóstico en pacientes con CO.

Okunade, et al (13) en su estudio retrospectivo, investigaron el desempeño pronóstico de IIS en pacientes con CO epitelial considerando a 92 mujeres. Como resultados observaron que, un IIS superior a 610.2 antes del tratamiento fue un predictor independiente significativo de una menor SLP (HR = 2.68; IC 95%: 1.17- 6.09). Además, un IIS superior a 649.0 se identificó como un predictor independiente de una disminución en la SG a los 3 años (HR = 2.01; IC 95%: 1.01- 3.99). Concluyen que el IIS es un excelente indicador pronóstico el pronóstico de los resultados en una CO.

Ramón, et al (14) llevaron a cabo un estudio retrospectivo para evaluar el valor del IIS en el pronóstico del CO posterior a la intervención quirúrgica, incluyendo a 68 pacientes. Determinaron que, con un punto de corte de 564.80, se obtenía un 85.7% sensibilidad y 29.6% de especificidad para el pronóstico de las pacientes afectadas por CO. Además, establecieron que un IIS elevado tenía asociación significativa con la SG (HR: 3.32; $p=0.097$). Concluyen que el IIS es un biomarcador útil para la valoración del pronóstico de pacientes con CO.

Wang, et al (15) realizaron una cohorte retrospectiva en la cual determinaron el valor predictivo del IIS en la supervivencia de 102 mujeres con CO sometidas a quimioterapia neoadyuvante y cirugía de citorreducción. Observaron que, tras un seguimiento de 3 años, las pacientes que fallecieron posterior a la intervención quirúrgica tuvieron un IIS superior a las sobrevivientes (739.75 frente a 613.22 respectivamente; $p=0.015$). Asimismo, mediante el análisis multivariado, evidenciaron que un valor elevado de IIS aumentaba independientemente la mortalidad en pacientes operadas por CO (OR: 2.7; $p=0.017$). Concluyen que el IIS es un marcador pronóstico útil en mujeres tratadas por CO.

Farolfi, et al (16) en un estudio retrospectivo, analizaron la utilidad de ciertos índices inflamatorios como el IIS para el pronóstico tanto de la sensibilidad al platino como los resultados en pacientes con CO epitelial recurrente, incluyendo a 375 participantes. En sus resultados, observaron que aquellos pacientes con un IIS alto (punto de corte de 730) tenían significativamente menor supervivencia (42.8 frente a 23.7 meses, en pacientes con IIS bajo y alto, respectivamente, $p=0.002$), siendo este índice un factor asociado para una peor SG (HR: 2.11; $p=0.003$). Concluyen que el IIS si tiene buena utilidad como predictor de supervivencia en pacientes con CO.

Nie, et al (17) ejecutaron un estudio retrospectivo en el cual investigaron la utilidad predictiva del IIS en el pronóstico del CO epitelial en 553 mujeres. En sus resultados detallaron que, teniendo en cuenta un punto de corte de 612 para el IIS, un valor inferior se asociaba de forma significativa con la SLP (HR: 7.61; $p<0.001$) y la SG (HR: 6.36; $p<0.001$). Además, un IIS elevado mostraba relación con el estadio avanzado de la neoplasia ($p<0.05$). Concluyen que el IIS tiene valor pronóstico para la mortalidad en mujeres operadas por CO.

ANTECEDENTES NACIONALES

No se cuenta con antecedente relevantes sobre el tema a nivel nacional

3.2. BASES TEÓRICAS

El CO es la segunda causa de muerte por cáncer ginecológico en todo el mundo, con aproximadamente 314 mil casos nuevos y 200 mil muertes anualmente a nivel mundial, y se calcula que la tasa supervivencia es de aproximadamente 40% a los 5 años (18). La frecuencia de presentación de esta patología varía según la población de estudio, reportándose tasas más elevadas en países como Estados Unidos (19), donde aproximadamente 22 mil mujeres son diagnosticadas con CO anualmente, asimismo en Europa se presentan alrededor del 30% del total de casos (20).

El riesgo que una mujer desarrolle CO a lo largo de su vida es de 1 en 75, y la posibilidad que fallezca a causa de esta enfermedad es de 1 en 100 (21). En Latinoamérica se registra una incidencia de 9.2 casos, con una mortalidad de 7.2 por cada 100 mil mujeres (22).

Cada año en países latinoamericanos, como Colombia, se reportan alrededor de 2 mil casos de este cáncer, con una mortalidad que cobra la vida de 1200 mujeres. En Perú, este tipo de cáncer ocupa el octavo lugar en cuanto a frecuencia en la población general, ubicándose como el segundo más común en mujeres (23).

El CO conocido también como carcinoma ovárico, es una neoplasia maligna caracterizada por la proliferación descontrolada e invasión de células anormales en el tejido ovárico. El CO se clasifica en tres categorías principales según las células de las que se origina en epiteliales, estromales o germinales (18). El tipo epitelial representa más del 90% de todos los casos y este a su vez se subdivide en seroso de alto grado, endometrioides, células transparentes, mucinoso, carcinoma seroso de bajo grado, células claras y estroma epitelial (21).

Entre los factores de riesgo del CO la edad es destacable, ya que la mayor parte de mujeres son diagnosticadas luego de los 50 años. La historia familiar también es un factor a considerar, dado que la tasa es cuatro veces mayor en mujeres con familiares de primer grado diagnosticadas con CO. Asimismo, la menopausia tardía está asociada con una mayor probabilidad de padecer CO, pues un mayor número de ciclos ovulatorios aumenta la probabilidad de CO, puesto que el mayor número de divisiones celulares predisponen al desarrollo de neoplasias malignas (24).

Respecto a la fisiopatología se postula que el CO epitelial surge de una transformación maligna del epitelio de la superficie del ovario, del peritoneo o de las trompas uterinas. A pesar que los eventos moleculares exactos que desencadenan esta transformación no se comprenden completamente, se ha observado que los cambios epigenéticos pueden desempeñar un papel importante, como las mutaciones en varios oncogenes, incluidos HER-2, K-ras, gen supresor de tumores p-53 y Akt. Además, se ha demostrado que mutaciones somáticas en genes como BRCA1 y BRCA2 contribuyen a la progresión del CO (25).

La presentación clínica del CO es difícil de identificar, pues en etapas iniciales, puede cursar de manera asintomática o presentar una sintomatología inespecífica. Los síntomas pueden variar desde afectación pélvica como dolor pélvico, sangrado vaginal, presión pélvica y síntomas urinarios, hasta manifestaciones de CO avanzado, que incluyen dolor abdominal, anorexia, saciedad precoz persistente y distensión abdominal relacionada con diseminación metastásica extrapélvica (26).

Respecto a la detección del CO, los enfoques clínicamente disponibles en la actualidad se limitan principalmente a la ecografía transvaginal y en las mediciones del biomarcador CA-125. La ecografía transvaginal se destaca como la técnica imagenológica más habitual, permitiendo la detección de anomalías relacionadas con el tamaño y morfología de los tejidos ováricos, así como también las proyecciones papilares, ascitis y flujo sanguíneo, que se utiliza para predecir la extensión y estadio de masas malignas. De igual manera los niveles séricos elevados de CA-125 también podrían resultar útil, sin embargo, estas pruebas poseen una sensibilidad limitada en las primeras etapas del CO (27,28).

El manejo terapéutico del CO depende principalmente del estadio de la enfermedad, siendo también relevante la histología del tumor y el perfil molecular. En el estadio I, cuando la neoplasia afecta exclusivamente el ovario, se reportan mejores resultados al realizar una intervención quirúrgica, donde se puede incluir a la histerectomía total más salpingooforectomía unilateral o bilateral, dependiendo si la afectación es en uno o ambos ovarios (29). En los subtipos IA y IB se ha mencionado que no es necesario el uso de terapia adyuvante, pero sí un control continuo; mientras que en el IC se recomienda la quimioterapia con una duración hasta de 6 ciclos con carboplatino y taxanos (30).

Desde el estadio II en adelante, se opta por una citorreducción primaria como parte del tratamiento, la cual busca eliminar la mayor cantidad posible del tejido canceroso para evitar su avance. Después de esta intervención, se prescribe quimioterapia con carboplatino y paclitaxel, administrada en 6 ciclos. En el estadios III y IV, donde el tumor se ha propagado, y las pacientes tienen un deterioro en la función física, la citorreducción primaria ya no es

viable, por lo que se recomienda una terapia neoadyuvante con el mismo régimen farmacológico (31).

Además, el CO puede clasificarse en función del grado histológico, que viene determinado por el grado de diferenciación y el aspecto microscópico de las células neoplásicas. El grado I representa una buena diferenciación, el grado II representa una diferenciación moderada y el grado III representa una mala diferenciación. Un tumor pobremente diferenciado tiene células que se ven muy anormales y generalmente crece y se disemina más rápidamente, lo que puede implicar un peor pronóstico. Esta clasificación permite evaluar la agresividad del cáncer y ayuda a decidir el enfoque terapéutico, ya que los tumores de mayor grado pueden requerir tratamientos más intensivos (32).

El pronóstico de vida en aquellas mujeres diagnosticadas con CO a los 5 años es del 40%, mientras que, para aquellas diagnosticadas en etapas avanzadas, la supervivencia a los 5 años es solo del 20% (33). Con propósitos de estudio, se puede evaluar el pronóstico de las mujeres con CO mediante la valoración del periodo de SLP, la cual representa una medida que considera el periodo de tiempo desde la cirugía hasta el momento de la progresión o recurrencia del CO, evidenciado mediante criterios imagenológicos o laboratoriales como el biomarcador CA-125 (34).

Recientemente, se ha investigado el rol de la inflamación y su asociación con patologías oncológicas, lo que ha llevado al análisis de ciertos marcadores inflamatorios como herramientas útiles en la predicción del pronóstico en pacientes con cáncer (35). En este contexto, el IIS es un biomarcador que se ha mostrado prometedor como pronóstico en varias enfermedades, especialmente en diferentes tipos de cáncer, al reflejar la interacción entre la inflamación y la respuesta inmunitaria del huésped. El IIS se calcula utilizando los recuentos de plaquetas, neutrófilos y linfocitos en sangre periférica mediante la fórmula (36):

$$IIS = \frac{\text{Total plaquetas (cél/uL)} \times \text{Total neutrófilos (cél/uL)}}{\text{Total linfocitos (cél/uL)}}$$

El IIS es un marcador de bajo costo, no invasivo y fácilmente accesible que se incluye como parte de la evaluación de rutina en el hemograma completo. Esta característica lo convierte en una herramienta potencialmente rentable y económica que facilita la evaluación de la progresión de una variedad de tipos de cáncer. Por ejemplo, en centros en donde se conozca que algún paciente tiene cáncer de ovario, pero no se cuenta con exámenes caros, podría utilizar el hemograma para extraer datos y así calcular el IIS, y el médico tratante pueda derivar al paciente ante cualquier eventualidad o sospecha de peor pronóstico (37).

3.3. MARCO CONCEPTUAL

3.3.1. Cáncer de ovario epitelial

Neoplasia maligna originada en las células del tejido epitelial superficial del ovario (18).

3.3.2. Sobrevida libre de progresión

Periodo de tiempo durante el cual una paciente con cáncer permanece sin evidencia de recurrencia de la neoplasia posterior a la intervención quirúrgica realizada inicialmente (38).

3.3.3. Sobrevida global

Tiempo total que un paciente con cáncer vive desde el diagnóstico o inicio del tratamiento hasta su fallecimiento por cualquier causa (38).

3.3.4. Índice de inmuno-inflamación sistémica

Biomarcador calculado a partir de los recuentos de plaquetas, neutrófilos y linfocitos en sangre periférica, utilizado para evaluar la respuesta inmunitaria y la inflamación sistémica (36).

CAPITULO IV: FORMULACIÓN DE HIPOTESIS Y DEFINICIÓN DE VARIABLES

4.1. HIPOTESIS DE INVESTIGACIÓN E HIPOTESIS NULA

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

El índice de inmuno-inflamación sistémica tiene valor como marcador pronóstico de sobrevida en pacientes con cáncer de ovario epitelial

resecaable atendidas en el IREN – Centro durante el periodo de 2021 a 2023.

HIPÓTESIS NULA

El índice de inmuno -inflamación sistémica no tiene valor como marcador pronóstico de sobrevida en pacientes con cáncer de ovario epitelial resecaable atendidas en el IREN – Centro durante el periodo de 2021 a 2023.

4.2. CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALA	INDICADOR	ÍNDICE
Variable dependiente					
Marcador pronóstico de sobrevida	DIMENSIONES				
	Sobrevida libre de progresión: Cantidad de meses transcurridos desde la cirugía por CO hasta la recurrencia o progresión de la enfermedad.	Cuantitativa	De razón	Registro médico	Meses
	Sobrevida global Cantidad de meses transcurridos desde la cirugía por CO hasta el fallecimiento de la paciente.	Cuantitativa	De razón	Registro médico	Meses

Variable independiente					
Índice de inmuno-inflamación sistémica	Valor de IIS igual o superior a 730 según los datos obtenidos del registro médico prequirúrgico.	Cualitativa	Nominal	Hemograma prequirúrgico	Sí (≥ 1000) No (< 1000)
Variables intervinientes					
Edad	Registro de edad de la paciente con CO al momento de la cirugía	Cualitativa	Ordinal	Registro médico	18-34 años 35-59 años ≥ 60 años
Clasificación histológica	Registro del subtipo histológico del CO a partir de la pieza patológica resecada.	Cualitativa	Nominal	Registro médico	Serosa Endometrioide Células claras Mucinoso Indiferenciado
Grado histológico	Resultados de la diferenciación celular del CO según la biopsia	Cualitativa	Ordinal	Registro médico	Grado I Grado II Grado III
Lateralidad	Registro se la afectación a nivel anexial del CO	Cualitativa	Nominal	Registro médico	Unilateral Bilateral
Estadio clínico	Clasificación FIGO del CO según el reporte operatorio	Cualitativa	Ordinal	Registro médico	FIGO I FIGO II
Enfermedad residual	Extensión de la enfermedad visible después de la cirugía	Cualitativa	Nominal	Registro médico	$\geq 1\text{cm}$ $< 1\text{cm}$
Quimioterapia	Necesidad de quimioterapia en estadios IC, 2A y 2B según la clasificación FIGO	Cualitativa	Nominal	Registro médico	Sí No

CAPITULO V: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

5.1. TIPO Y NIVEL DE LA INVESTIGACIÓN

Tipo básica de nivel relacional.

5.2. TÉCNICAS DE MUESTREO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN: POBLACIÓN Y MUESTRA

Población: Mujeres con cáncer de ovario epitelial que hayan sido tratadas mediante cirugía primaria en el IREN – Centro durante el periodo de 2021 a 2023.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión

- Mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial en estadio clínico I-III, confirmado mediante biopsia.
- Pacientes que hayan sido sometidas a citorreducción primaria.
- Pacientes con un seguimiento mínimo de 6 meses después de la cirugía, y de al menos 36 meses en caso de supervivencia.
- Pacientes que dispongan de un hemograma prequirúrgico completo.
- **Grupo 1:** Se incluirán a aquellas pacientes con un IIS igual o mayor a 1000.
- **Grupo 2:** Se incluirán a aquellas pacientes con un IIS menor a 1000.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de alguna infección al momento de realizarse el hemograma.
- Pacientes con trastornos hematológicos o enfermedades autoinmunes.
- Pacientes con algún otro tipo de cáncer concomitante o metástasis.
- Pacientes que hayan recibido quimioterapia previa a la cirugía, en estadios III y IV.

MUESTRA:

Unidad de Análisis:

Cada uno de los registros médicos de mujeres con cáncer de ovario epitelial que hayan sido tratadas mediante cirugía primaria en el IREN – Centro durante el periodo de 2021 a 2023.

Tamaño muestral:

Se consideró el estudio de Bizarri, et al (12) que la SG de los pacientes que tuvieron un IIS mayor a 1000 fue del 71.4%, mientras que los que tenían inferior a ese punto de corte el 98.2% sobrevivió. Se utilizó el programa Epidat versión 4.2., y mediante el módulo de tamaños de muestra para estudios de supervivencia, considerando un 20% de pérdidas durante el seguimiento, se obtuvo un tamaño total de 32 registros médicos, 16 de los cuales deberán tener un valor de IIS mayor o igual a 1000, y 16 con un valor menor a 1000. Los detalles del cálculo efectuado se presentan a continuación:

Tamaños de muestra. Supervivencia:

Datos:

Número de grupos:	2
Razón entre muestras:	1,00
Nivel de confianza:	95,0%
Probabilidad de supervivencia:	
Grupo 1:	98,200%
Grupo 2:	71,400%

Resultados:

Potencia (%)	Grupo 1	Grupo 2
80,0	16	16

Diseño específico

Observacional, analítico de cohorte histórica.

Descripción de variables y escalas de medición:

Variable dependiente:

- Marcador pronóstico de sobrevida:
 1. Sobrevida libre de progresión: cuantitativa de razón.
 2. Sobrevida global: cuantitativa de razón.

Variable independiente

- Índice de inmuno-inflamación sistémica: cualitativa nominal.

Variables intervinientes

- Edad: cualitativa ordinal
- Clasificación histológica: cualitativa nominal
- Grado histológico: cualitativa ordinal
- Lateralidad: cualitativa nominal
- Estadio clínico: cualitativa ordinal
- Enfermedad residual: cualitativa nominal
- Quimioterapia: cualitativa nominal

5.3. FUENTES E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Se presentará el proyecto a la facultad de medicina de la Universidad Nacional de Cajamarca para su evaluación. Asimismo, se presentará el proyecto al IREN – Centro, junto con una solicitud de permiso para poder acceder a los registros médicos de la población de interés. Una vez obtenidos los permisos necesarios y la aprobación del proyecto, se procederá con el trabajo de campo.

Se seleccionará de forma aleatoria los registros médicos de las mujeres con cáncer de ovario epitelial que hayan sido tratadas mediante cirugía primaria en el IREN – Centro durante el periodo de 2021 a 2023, y aquellos registros que cumplan con los criterios de selección serán divididos en una cohorte expuesta ($IIS \geq 1000$) y una cohorte no expuesta (< 1000), hasta completar la totalidad de la muestra requerida. Se evaluará la SLP y SG por un periodo máximo de 36 meses.

Toda la información de los registros médicos que sea de interés para este estudio será anotada en la hoja de recolección de datos, la cual se muestra en el anexo 2. Posteriormente, se digitalará la información en el software Microsoft Excel 2019, asegurando que no se incluyan datos incoherentes o fichas con datos incompletos.

No se requerirá solicitar un consentimiento informado pues los datos serán obtenidos de registros médicos y no directamente de las pacientes. No obstante, se hace énfasis en que los datos recopilados no contendrán información que permita identificar a las pacientes. Además, la información será codificada y de acceso exclusivo para quienes formen parte de esta investigación.

5.4. TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

5.4.1. Procesamiento y análisis de la información:

Mediante el software estadístico SPSS versión 28, se obtendrán los datos descriptivos de las variables, los cuales se presentarán en tablas cruzadas y permitirán evidenciar la incidencia de SLP y SG según la cohorte de estudio. También se realizará la prueba de hipótesis de las variables cuantitativas utilizando el estadístico de T de Student, y el Chi cuadrado para las variables cualitativas. Además, mediante las curvas de Kaplan-Meier con prueba log-rank se realizará la comparación entre las cohortes de estudio, lo cual permitirá determinar la supervivencia. Finalmente, se obtendrán los valores de Hazard Ratio (HR) mediante un análisis multivariado utilizando la regresión de Cox, seleccionando cada variable que entrará al modelo multivariada por regresión *stepwise*. Se establecerá que existe significancia estadística cuando el valor p sea menor a 0.05; esto aplicará para todas las pruebas de análisis inferencial que se vayan a realizar. Por último, mediante la fórmula de Youden, se calculará el mejor punto de corte del IIS como marcador pronóstico de sobrevida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andreou M, Kyprianidou M, Cortas C, et al. Prognostic Factors Influencing Survival in Ovarian Cancer Patients: A 10-Year Retrospective Study. 2023;15(24):5710.
2. Cortes A, Ibañez M, Hernández A, García A. Cáncer de ovario: tamizaje y diagnóstico imagenológico. Med Leg. 2020. 37(1): 54-62.
3. World Health Organization. The Global Cancer Observatory: Globocan.2020.
4. McGregor S. Pathologic Classification of Ovarian Cancer. Methods Mol Biol. 2022; 2424:11-40.
5. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. Semin Oncol Nurs. 2019; 35(2):151-156.
6. Meng L, Yang Y, Hu X. et al. Prognostic value of the pretreatment systemic immune-inflammation index in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. J Transl Med. 2023; 21: 79.
7. Tian B, Yang Y, Yang C, Yan L, Ding Z, Liu H, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of cancer immunotherapy: systemic review and meta-analysis. Immunotherapy. 2022; 14(18):1481-1496.
8. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Ginebra, 2008.
9. Ley que establece los Derechos de las personas usuarias de los servicios de la salud Ley N° 29414. Perú 2009
10. Balescu I, Eftimie M, Petrea S, Diaconu C, Gaspar B, Pop L, et al. Prognostic Significance of Preoperative Inflammation Markers on the Long-Term Outcomes in Peritoneal Carcinomatosis from Ovarian Cancer. Cancers (Basel). 2024; 16(2):254.
11. Borella F, Bertero L, Valabrega G, Fucina S, Cassoni P, Benedetto C. Searching for prognostic markers for Stage I epithelial ovarian cancer: A role for systemic inflammatory markers. Int J Gynaecol Obstet. 2024; 164(1):262-269

12. Bizzarri N, D'Indinosante M, Marchetti C, Tudisco R, Turchiano F, Scambia G, Fagotti A. The prognostic role of systemic inflammatory markers in apparent early-stage ovarian cancer. *Int J Clin Oncol*. 2023; 28(2):314-320.
13. Okunade KS, John-Olabode SO, Soibi-Harry AP, Okoro AC, Adejimi AA, Ademuyiwa IY, Osunwusi B, Adelabu H, Salako O. Prognostic performance of pretreatment systemic immune-inflammation index in women with epithelial ovarian cancer. *Future Sci OA*. 2023; 9(10):FSO897.
14. Ramón J, De-Armas N, Jaén I, Prada A, Rojas A, López D, et al. Prognostic value of pre-operative systemic immune-inflammation index and platelet to lymphocyte ratio in peritoneal carcinomatosis of ovarian origin. *Surg Oncol*. 2022; 42:101750.
15. Wang, J., Yin, S., & Chen, K. (2022). Predictive value of the systemic immune-inflammation index for the efficacy of neoadjuvant chemotherapy and prognosis in patients with stage III ovarian cancer-a retrospective cohort study. *Gland surgery*, 11(10), 1639–1646.
16. Farolfi A, Scarpi E, Greco F, Bergamini A, Longo L, Pignata S, et al. Inflammatory indexes as predictive factors for platinum sensitivity and as prognostic factors in recurrent epithelial ovarian cancer patients: a MITO24 retrospective study. *Sci Rep*. 2020;10(1):18190.
17. Nie D, Gong H, Mao X, Li Z. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis in patients with epithelial ovarian cancer: A retrospective study. *Gynecol Oncol*. 2019; 152(2):259-264.
18. Zheng H, Chen J, Huang J, Yi H, Zhang S, Zheng X. A novel clinical nomogram for predicting cancer-specific survival in patients with non-serous epithelial ovarian cancer: A real-world analysis based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results database and external validation in a tertiary center. *Transl Oncol*. 2024;42:101898.
19. Phung MT, Pearce CL, Meza R, Jeon J. Trends of Ovarian Cancer Incidence by Histotype and Race/Ethnicity in the United States 1992-2019. *Cancer Res Commun*. 2023;3(1):1-8.

20. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health*. 2019;11:287-299.
21. Younes N, Zayet H. Genetic epidemiology of ovarian cancer in the 22 Arab countries: A systematic review. *Gen*. 2019, 684(5): 154-164.
22. Martínez A, Porras A, Rico A. Epidemiología de cáncer de ovario Colombia. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2019, 84(6): 480-489.
23. Vásquez R. Factores de riesgo asociados a la prevalencia del cáncer de ovario en el HNDM del 2013 al 2017. Tesis de pregrado. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, 2019.
24. Ali AT, Al-Ani O, Al-Ani F. Epidemiology and risk factors for ovarian cancer. *Prz Menopauzalny*. 2023;22(2):93-104.
25. Desai A, Xu J, Aysola K, et al. Epithelial ovarian cancer: An overview. *World J Transl Med*. 2014;3(1):1-8.
26. Chan JK, Tian C, Kesterson JP, et al. Symptoms of Women With High-Risk Early-Stage Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol*. 2022;139(2):157-162.
27. Tavares V, Marques IS, Melo IG, Assis J, Pereira D, Medeiros R. Paradigm Shift: A Comprehensive Review of Ovarian Cancer Management in an Era of Advancements. *Int J Mol Sci*. 2024;25(3):1845.
28. Liberto JM, Chen SY, Shih IM, Wang TH, Wang TL, Pisanic TR 2nd. Current and Emerging Methods for Ovarian Cancer Screening and Diagnostics: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)*. 2022;14(12):2885.
29. Kuroki L, Guntupalli S. Treatment of epithelial ovarian cancer. *BMJ*. 2020; 371:3773
30. Armstrong D, Alvarez R, Bakkum J, Barroilhet L, Behbakht K, Berchuck A, et al. Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021 Feb 2;19(2):191.
31. Colombo N, Sessa C, Bois A, Ledermann J, McCluggage W, McNeish I, et al. ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer:

pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. *Ann Oncol.* 2019; 30(5):672-705.

32. Zamwar UM, Anjankar AP. Aetiology, epidemiology, histopathology, classification, detailed evaluation, and treatment of ovarian cancer. *Cureus.* 2022;14(10)e30561.
33. Peres LC, Cushing-Haugen KL, Köbel M, et al. Invasive Epithelial Ovarian Cancer Survival by Histotype and Disease Stage. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(1):60-68.
34. Van de Kruis N, van der Ploeg P, Wilting JHC, et al. The progression-free survival ratio as outcome measure in recurrent ovarian carcinoma patients: Current and future perspectives. *Gynecol Oncol Rep.* 2022;42:101035.
35. Nøst T, Alcala K, Urbarova I, Byrne K, Guida F, Sandanger TM, et al. Systemic inflammation markers and cancer incidence in the UK Biobank. *Eur J Epidemiol.* 2021; 36(8):841-848.
36. Vural S, Muhtaroglu A, Güngör M. Systemic immune-inflammation index: A new marker in differentiation of different thyroid diseases. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(31):e34596.
37. Mao H, Yang F. Prognostic significance of systemic immune-inflammation index in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. *Front Oncol.* 2023;13:1193962.
38. Walia A, Tuia J, Prasad V. Progression-free survival, disease-free survival and other composite end points in oncology: improved reporting is needed. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023;20(12):885–95.

ANEXOS

ANEXO N°1. MATRIZ DE CONSISTENCIA

Título: “ÍNDICE DE INMUNO-INFLAMACIÓN SISTÉMICA COMO MARCADOR PRONÓSTICO DE SOBREVIDA EN EL CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL RESECABLE DE PACIENTES DEL IREN - CENTRO, 2018-2022”

Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Variabes	Metodología
¿El índice de inmuno-inflamación sistémica tiene valor como marcador pronóstico de sobrevida en pacientes con cáncer de ovario epitelial resecable atendidas en el IREN – Centro durante el periodo de 2021 a 2023?	<p>Objetivo general</p> <p>Determinar la utilidad del índice de inmuno-inflamación sistémica como marcador pronóstico de sobrevida en pacientes con cáncer de ovario epitelial resecable atendidas en el IREN – Centro durante el periodo de 2021 a 2023.</p> <p>Objetivos específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinar la tasa de sobrevida global en pacientes operadas de cáncer de ovario epitelial con índice de inmuno-inflamación sistémica elevado • Determinar la tasa de sobrevida libre de progresión en pacientes operadas de cáncer de ovario epitelial con índice de inmuno-inflamación sistémica elevado. • Comparar las tasas de sobrevida global y libre de progresión entre pacientes con índice de inmuno-inflamación sistémica elevado y no elevado. 	<p>Hipótesis de investigación</p> <p>El índice de inmuno-inflamación sistémica tiene valor como marcador pronóstico de sobrevida en pacientes con cáncer de ovario epitelial resecable atendidas en el IREN – Centro durante el periodo de 2021 a 2023.</p> <p>Hipótesis nula</p> <p>El índice de inmuno-inflamación sistémica no tiene valor como marcador pronóstico de sobrevida en pacientes con cáncer de ovario epitelial resecable atendidas en el IREN – Centro durante el periodo de 2021 a 2023.</p>	<p>Variable dependiente:</p> <p>Marcador pronóstico de sobrevida</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sobrevida libre de progresión 2. Sobrevida global. <p>Variable independiente</p> <p>Índice de inmuno-inflamación sistémica</p> <p>Variabes intervinientes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad • Clasificación histológica • Grado histológico • Lateralidad • Estadio clínico • Enfermedad residual • Quimioterapia 	<p>Tipo y diseño de estudio:</p> <p>Básica de nivel relacional. Observacional, analítica de supervivencia.</p> <p>Población:</p> <p>Mujeres con cáncer de ovario epitelial que hayan sido tratadas mediante cirugía primaria en el IREN – Centro durante el periodo de 2021 a 2023.</p> <p>Muestra: 32 registros médicos.</p> <p>Técnica e instrumento:</p> <p>Técnica documental mediante el uso de una ficha de recolección de datos.</p>

ANEXO N°2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**“ÍNDICE DE INMUNO-INFLAMACIÓN SISTÉMICA COMO
MARCADOR PRONÓSTICO DE SOBREVIDA EN EL CÁNCER DE
OVARIO EPITELIAL RESECABLE DE PACIENTES DEL IREN -
CENTRO, 2018-2022”**

IIS: _____	≥ 730 () < 730 ()
Marcador pronóstico de sobrevida	
Sobrevida global	Total de meses: _____
Sobrevida libre de progresión	Total de meses: _____
Edad	18-34 años () 35-59 años () ≥ 60 años ()
Clasificación histológica	Serosa () Endometrioides () Células claras () Mucinoso () Indiferenciado ()
Grado histológico	Grado I () Grado II () Grado III ()
Lateralidad	Unilateral () Bilateral ()
Estadio clínico	FIGO I () FIGO II ()
Enfermedad residual	≥ 1 cm () < 1 cm ()
Quimioterapia	Si () No ()