



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA

**“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESION EN PACIENTES CON
CANCER DE OVARIO RECURRENTE TRATADAS CON
DOXORRUBICINA LIPOSOMAL”**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA
SUB-ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

PRESENTA:

DR. MAXWELL AVILES RODRIGUEZ

ASESOR CLÍNICO: DR SAMUEL RIVERA RIVERA

ASESOR METODOLOGICO: DRA. HERLINDA BELLO VILAOBOS

PROFESOR TITULAR: DR. JUAN ALEJANDRO SILVA

MÉXICO, D.F. MARZO 2011



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.



III. REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación 3 Sureste

Unidad de adscripción HO CMNSXXI

Autor

Apellido

Paterno Aviles **Materno** Rodriguez **Nombre** Maxwell

Matricula 99272813 **Especialidad:** Oncología Médica

Asesor

Apellido

Paterno Rivera **Materno** Rivera **Nombre** Samuel

Matricula 11234393 **Especialidad** Oncología Médica

Fecha

Graduación: 28-feb-2011

No. De Registro R-2011-3602-7

Titulo de la tesis:

“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESION EN PACIENTES CON CANCER DE OVARIO RECURRENTE TRATADAS CON DOXORRUBICINA LIPOSOMAL”

Antecedentes: El cáncer de ovario se encuentra dentro de las primeras causas de muerte de malignidad ginecológica, y su incidencia continua incrementándose, diagnosticándose entre 60 y 70% en etapa clínica avanzada.

El tratamiento en pacientes con enfermedad avanzada incluye citorreducción seguida de tratamiento sistémico con paclitaxel y platino. Las tasas de respuesta son altas, oscilando entre 70-80%, de las cuales, el 70 a 80% de las pacientes van a recaer y van a requerir tratamiento sistémico.

Existen diversos esquemas de quimioterapia, la selección del tratamiento va a depender si la paciente es sensible o resistente al medicamento inicial basado en platino. Si la paciente es resistente al platino (intervalo libre de recaída menos de 6 meses) requiere uso de agentes sin resistencia cruzada, los más utilizados son doxorubicina liposomal, topotecán y gemcitabine. Actualmente, el tratamiento de elección en este grupo de pacientes es un agente único

(monodroga) con una tasa de respuesta de 18 a 25%, con una sobrevida libre de progresión de 11 semanas y mediana de sobrevida de 35.6 semanas. El tratamiento con combinación de agentes aumenta la toxicidad sin beneficio en la sobrevida global

Objetivo: Determinar la sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta objetiva, toxicidades más frecuentes, la etapa clínica más frecuente, el número de ciclos de quimioterapia basada en DLP, en pacientes con cáncer de ovario recurrente que recibieron doxorubicina liposomal.

Material y métodos: Se incluyeron 131 pacientes con cáncer de ovario recurrente resistentes a platino, tratadas con doxorubicina liposomal.

Resultados: Se revisaron 800 expedientes, de los cuales 131 cumplieron los criterios de inclusión. Se identificó a las pacientes con cáncer de ovario platino resistentes que recibieron doxorubicina liposomal, por razones obvias predominó el sexo femenino, la mediana de edad fue de 57 y la mayoría de las pacientes con un estado funcional ECOG 1 (86%). La etapa clínica que predominó fue II.

La evaluación uno de los objetivos más importantes de este estudio que fue la sobrevida libre de progresión se realizó de 2 formas por marcador Ca 125 (criterios de Rustin) que fueron la mayoría de las pacientes y a las pacientes con enfermedad medible por RECIST que fueron 40 (30%). La respuesta en el grupo de pacientes con enfermedad medible tratados con doxorubicina liposomal fue: respuesta completa 1 paciente (2.5%), respuesta parcial 5 pacientes (12.5%), enfermedad estable 15 pacientes (37.5%) logrando una tasa de respuesta objetiva de 15%.

La mediana de sobrevida libre de progresión para los pacientes tratados con el esquema de quimioterapia en estudio fue de 18 semanas y la mediana de número de ciclos recibidos fue 6.

Durante la aplicación de quimioterapia no presentaron toxicidades grado IV ni muertes relacionadas al tratamiento, sin embargo si se presentaron las siguientes: Cuatro pacientes (3.1%) presentaron toxicidad dermatológica grado I y 4 pacientes (3.1%) presentaron toxicidad dermatológica grado II.

Cinco pacientes (3.8%) presentaron toxicidad caracterizada por síntomas constitucionales grado I, dieciséis pacientes (12.2%) grado II y tres pacientes (2.3%) grado III.

Conclusiones: En nuestra población las pacientes con cáncer de ovario y recurrencia de la enfermedad que presentan resistencia a platino tienen una sobrevida libre de progresión de 18 semanas y la tasa de respuesta objetiva documentada fue de 15% estos resultados son mayores a los reportados en la literatura internacional con esta droga y existe la posibilidad que estos resultados sean mejores incrementando la dosis del fármaco ya que las toxicidades presentadas en las pacientes fueron mínimas, con buen apego al tratamiento y sin presentarse muertes relacionadas al mismo.

Doxorrubicina liposomal es un fármaco eficaz y con buen perfil de seguridad en nuestras pacientes.

Palabras clave:

1.- Cáncer de ovario

3.-Sobrevida libre de progresión

2.-Doxorrubicina liposomal

Tipo de estudio: Cohorte histórica

DR. MAXWELL AVILES RODRIGUEZ

Alumno del Curso de Especialidad Oncología Médica

DRA HERLINDA BELLO VILLALOBOS

División de educación en Salud
UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI
Asesor Metodológico

Dr. SAMUEL RIVERA RIVERA

Profesor Titular del curso Oncología Médica
UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI

DR. JUAN ALEJANDRO SILVA

Profesor Titular del curso Oncología Médica
UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI

II. DEDICATORIA

A mis padres por todo su apoyo incondicional y ejemplo durante toda mi formación profesional.

A mis hermanas por su paciencia y amor.

A mis asesores y maestros por su enseñanza y dedicación.

III. ÍNDICE

I. PRESENTACIÓN	1
II. DEDICATORIA	3
III. ÍNDICE	4
IV. ANTECEDENTES	5
V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
VI. JUSTIFICACIÓN	20
VII. HIPÓTESIS	21
VIII. OBJETIVOS	21
IX. MATERIAL Y METODOS	22
X. RESULTADOS	34
XI. DISCUSIÓN	36
XII. CONCLUSIÓN	39
XIII. BIBLIOGRAFÍA	40
XIV. ANEXOS	47

ANTECEDENTES

Introducción

El cáncer de ovario se encuentra dentro de las primeras causas de muerte por neoplasia ginecológica en Estados Unidos de América (EUA), diagnosticándose aproximadamente 21 550 casos anualmente, y de ellos se atribuyen 14,600 casos como causa de muerte. A nivel mundial, en el 2002, el cáncer de ovario fue la sexta causa más común de cáncer en mujeres, y las tasas de incidencia son más altas en países desarrollados. La probabilidad de padecer cáncer de ovario incrementa con la edad, la incidencia más alta es en mujeres de 50 a 59 años de edad. La probabilidad de que una mujer en EUA desarrolle cáncer de ovario es de menos del 2 por ciento [1, 2].

Patogénesis y factores de riesgo

La mayoría de tumores primarios de ovario derivan de células epiteliales de la superficie del ovario, aunque también se pueden originar de otros tipos celulares (células germinales, tumores estromales, tumor de células mixtas). El cáncer epitelial de ovario se deriva de la transformación maligna de la superficie epitelial, la cual es contigua al mesotelio peritoneal, aunque los eventos moleculares que se desarrollan en las neoplasias epiteliales del ovario son desconocidos, se han observado mutaciones y/o sobreexpresiones de oncogenes HER2, c-myc y K-ras, Akt, y del

gen supresor p53, así como inactivación del gen supresor tumoral PTEN y p16. Los fenómenos epigenéticos también juegan un papel en la tumorigénesis. [3-6].

De cualquier forma, las vías moleculares que intervienen en la progresión del cáncer de ovario actualmente no son claras. [7-9] .

Los factores que se asocian con reducción de riesgo de padecer cáncer de ovario, son: El uso de anticonceptivos orales, la multiparidad, la salpingoclasia y la lactancia materna. Los mecanismos patogénéticos que expliquen la asociación del cáncer de ovario entre factores de riesgo y desarrollo de cáncer de ovario aun no se han determinado.

Entre los factores que incrementan el riesgo de cáncer de ovario se encuentra la infertilidad, aunque su tratamiento probablemente no. La menarca temprana es otro factor que aumenta el riesgo así como la menopausia tardía; la terapia hormonal sustitutiva basada en estrógenos se relaciona con una mayor probabilidad de padecer cáncer de ovario. [11, 12].

Presentación clínica

La mayoría de las mujeres con cáncer epitelial de ovario son diagnosticadas entre los 40 y 65 años de edad. Las histologías no epiteliales (tumores de células germinales, tumores estromales de ovario, y tumores de células mixtas), son más comunes en niñas y mujeres jóvenes.

Los síntomas de enfermedad en etapa clínica temprana son generalmente vagos y mal definidos, y pueden no ser específicos. En mujeres que presentan síntomas de inicio a nivel abdominal o pélvico (incremento de perímetro abdominal, urgencia urinaria o frecuencia urinaria, plenitud gástrica, dolor abdominal y dolor pélvico), debe considerarse al cáncer de ovario dentro de los diagnósticos diferenciales. En particular el cáncer de ovario se debe sospechar cuando estos síntomas coexisten con otros, los agudos como ruptura o torsión ovárica son inusuales.

La mayoría de los casos de cáncer epitelial de ovario se presentan de forma avanzada al momento del diagnóstico. Los síntomas en enfermedad avanzada se asocian con dolor abdominal, distensión abdominal, náusea, anorexia o sensación de plenitud postprandial debido a la presencia de ascitis o metástasis abdominales, la disnea se presenta de forma ocasional en presencia de derrame pleural. [13]

Evaluación del paciente y Diagnóstico

La palpación de una masa anexial durante el examen pélvico es una razón usual para iniciar el protocolo de estudio en pacientes con cáncer de ovario, sin embargo otras alteraciones están asociadas con patología anexial. La presencia de una masa sólida, fija e irregular a nivel pélvico es altamente sugestiva de malignidad a nivel ovárico, aunado a masa abdominal o ascitis. El examen rectovaginal y sangre oculta en heces son necesarios para excluir tumor a nivel rectal o sangrado. Los ovarios son fáciles de palpar en el examen rectovaginal, la exploración de mamas es necesaria dentro del protocolo de estudio. [14, 15].

El ultrasonido es el método diagnóstico no invasivo más utilizado para el estudio de mujeres con masa anexial, las características sonográficas sugestivas de malignidad en pacientes con masa pélvica son componente sólido no hipoecoico y en algunas ocasiones nodular o papilar, presencia de septos, presencia de ascitis y masas peritoneales. [16, 17].

La evaluación preoperatoria en mujeres con sospecha de cáncer de ovario incluye la medición de la concentración de glicoproteína sérica Ca 125. La concentración normal de Ca 125 es menor de 35 U/mL y en pacientes portadoras de cáncer de ovario se eleva a más de 65 U/mL en aproximadamente el 80 por ciento. La sensibilidad del CA 125 en estadio I es menor del 50 % y del estadio II o mayor es de más del 90 %, los niveles séricos de CA 125 varían de acuerdo a la histología. La prevalencia de CA 125 elevado es más común en histología serosa, el tipo más común es histología epitelial y disminuye en tumores mucinosos, muchos de ellos se asocian a niveles normales de Ca 125. [3, 18].

En cáncer epitelial de ovario, más del 90% de las pacientes con enfermedad avanzada elevan este marcador sérico, el cual se ha aceptado y validado para evaluar la respuesta de la enfermedad. Es bien sabido que la elevación de CA 125 en una paciente que recibió quimioterapia es indicativo de recaída. La disminución de niveles de CA 125 ha demostrado una correlación con respuesta a tratamiento en la práctica clínica y en ensayos clínicos. [38].

Existen criterios de respuesta bioquímica al CA 125 (criterios de Gordon Rustin), los cuales han demostrado que el marcador tumoral puede ser utilizado para determinar la eficacia de nuevas drogas en cáncer de ovario. Los criterios de Rustin son utilizados para valorar la respuesta a quimioterapia mediante la evaluación del Ca 125. Ver anexo 5 [39].

En cuanto a los estudios de imagen, la tomografía axial computarizada o la resonancia magnética pueden demostrar sitios de metástasis, además de tener utilidad para realizar una planeación quirúrgica óptima por el cirujano. El estudio de extensión de elección es la tomografía axial computarizada de abdomen y pelvis ya que es más barata y mejor tolerada que la resonancia magnética nuclear.

Estadificación y Diagnóstico Quirúrgico

La estadificación se basa en el sistema TNM según la séptima edición del manual de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC) del 2010, (ver anexo 1). [21].

La cirugía es necesaria para el diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer epitelial de ovario. La estadificación de tumores ováricos generalmente es quirúrgica de acuerdo a la federación internacional de ginecología y obstetricia y al TNM, siempre y cuando la paciente sea candidata a cirugía. La presentación del Cáncer de ovario a nivel mundial es en etapa I del 23 al 33%, en etapa II del 9 al 13%, en etapa III del 46 al 47%, y en etapa IV del 12 al 16%. [19-22].

La estadificación quirúrgica completa es de suma importancia debido a que el tratamiento posterior al evento quirúrgico va a ser determinado por la estadificación patológica o quirúrgica. [23].

Para pacientes con diagnóstico de Cáncer epitelial de ovario que no han sido completamente estadificadas en la cirugía primaria, hay dos opciones, la estadificación puede ser completada por un segundo procedimiento quirúrgico, y en ese mismo tiempo quirúrgico realizar resección tumoral, o iniciar quimioterapia y posteriormente realizar el procedimiento quirúrgico. Un procedimiento laparoscópico en algunas ocasiones se puede realizar para completar la estadificación.

En los pacientes con enfermedad avanzada, el tratamiento ideal de inicio es una citorreducción óptima, aunque la mayoría de las pacientes (excepto de las que tienen EC I) requerirán tratamiento combinado con cirugía y quimioterapia post-operatoria. [28].

Histología

Se divide en tumores de origen epitelial y no epitelial y los tipos histológicos son asociadas a diferentes factores de riesgo.

Los tipos de cáncer de ovario no epitelial incluyen tumores estromales, los cuales no son derivados de células germinales, los tumores de células germinales y tumores de células pequeñas que están asociados con hipercalcemia. [29-31].

Los carcinomas epiteliales se dividen en los de histología serosa papilar, que comprenden el 75% de la totalidad de las histologías de cáncer de ovario; los tumores mucinosos y endometrioides que son menos comunes (menos del 10% cada uno), seguido por tumores de células claras, células transicionales y carcinomas no diferenciados. [32-37].

Tratamiento

La evolución del manejo multidisciplinario del cáncer de ovario ha impactado en la sobrevida global y en la calidad de vida. La citorreducción quirúrgica es la base del abordaje terapéutico multidisciplinario seguida de quimioterapia sistémica con un agente platinado más paclitaxel. El tratamiento neoadyuvante seguido de citorreducción también puede ser considerado. Las mujeres con enfermedad en etapa temprana son manejadas inicialmente con resección quirúrgica y posteriormente la mayoría reciben quimioterapia adyuvante en pacientes con enfermedad avanzada.

La mayoría de las mujeres con cáncer epitelial de ovario no se curan con el tratamiento inicial, y la mayoría requieren tratarse de nuevo en algún momento. Tomando en cuenta la frecuencia de cada etapa clínica de la enfermedad y su tasa de respuesta proyectada, de forma global la tasa de recaída después del tratamiento inicial para todas las etapas de la enfermedad de mujeres con cáncer epitelial de ovario es del 62%, y del 80 al 85% para mujeres quienes presentan enfermedad etapa clínica III o IV.

El enfoque quirúrgico del tratamiento de cáncer epitelial de ovario recurrente es generalmente paliativo, teniendo como finalidad prolongar la sobrevida e impactar en la calidad de vida.

La mayoría de las recurrencias de cáncer de ovario son locorregionales, por lo tanto son susceptibles de realizar una citorreducción secundaria, cuyo beneficio en mujeres en las cuales se ha documentado o se sospecha de recurrencia no es claro, debido a la falta de ensayos grandes o aleatorizados en este tema. [40].

Las recurrencias tempranas están relacionadas con una pobre respuesta a la quimioterapia, y el beneficio de la citorreducción se limita a este subgrupo de mujeres.

La citorreducción secundaria se debe considerar para aquellos pacientes que presentan un intervalo libre de progresión de más de 12 meses, que se tenga la posibilidad de no dejar enfermedad macroscópica, buena respuesta a la primera línea de tratamiento, un buen estado funcional, recurrencia locorregional. La resección de toda la enfermedad macroscópica es un factor pronóstico muy importante, si se realizó una citorreducción óptima (residual menor de 1 cm) la sobrevida global de estas pacientes es de 16 a 61 meses contra 8 a 27 meses en aquellas con citorreducción no óptima. [41- 44].

En pacientes con recaída de cáncer de ovario en los cuales no es posible realizar citorreducción o la citorreducción no fue óptima, el tratamiento a seguir es quimioterapia sistémica. En cuanto a la elección de dicho tratamiento es muy

importante elegir la quimioterapia de acuerdo a la respuesta obtenida en la primera línea de tratamiento sistémico [45].

La selección del tratamiento está comúnmente basada en si la mujer es “sensible o resistente” al tratamiento inicial basado en platino. A los pacientes que responden a este tratamiento, con un intervalo libre de enfermedad de más de 6 meses se les denomina platino-sensibles y tienen una alta probabilidad de responder de nuevo al tratamiento basado en platino al tiempo de recaída. [46]. En contraste, las pacientes platino-resistentes (intervalo libre de enfermedad de menos de 6 meses), tienen una enfermedad estable como mejor respuesta a tratamiento basado en platino y progresión durante su tratamiento con platino.

A principios de los ochentas, el tratamiento estándar para el cáncer de ovario avanzado fue la combinación de ciclofosfamida y doxorrubicina, la eficacia de este esquema fue demostrada por el Grupo Ginecológico Oncológico (GOG) [47].

Posteriormente se iniciaron estudios con quimioterapia basada en platino ya que es un agente altamente activo en cáncer de ovario, produciendo disrupción de las uniones del DNA [48].

La quimioterapia para cáncer de ovario actualmente ha evolucionado notablemente, con la inclusión al estándar de tratamiento de los compuestos platinados y los taxanos [49, 50].

Cisplatino es un agente altamente activo para cáncer de ovario, su mecanismo de acción se basa en la disrupción de la unión del DNA .

Los primeros estudios con compuestos platinados los realizó (GOG) en su protocolo numero 47, quienes aleatorizaron mujeres con enfermedad voluminosa para recibir ciclofosfamida y doxorubicina con o sin cisplatino. [51]. La adición de cisplatino resulto en mejoría significativa en tasa de respuesta y en sobrevida libre de progresión (SLP).

El esquema (CAP) ciclofosfamida, doxorubicina y cisplatino fue el estándar a finales de los ochenta; los estudios posteriores por (GOG) demostraron que las antraciclinas en combinación con cisplatino no impactaban en sobrevida, sin embargo, dos meta-análisis demostraron beneficio marginal, no justificando la toxicidad adicional [52, 53].

En 1990 el estudio GOG 111 inició la comparación de 6 ciclos de cisplatino más paclitaxel vs. el esquema que era el estándar ciclofosfamida mas cisplatino en pacientes con enfermedad voluminosa (estadio IV o citorreducción subóptima). El régimen de paclitaxel se asoció con mejoría significativa en respuestas globales, SLP (Sobrevida Libre de Progresión) y sobrevida global. [54].

A partir de este estudio la combinación de cisplatino- paclitaxel se consideró como un estándar de tratamiento para el cáncer de ovario, posteriormente se demostró por múltiples estudios y un meta-análisis la equivalencia de carboplatino con cisplatino en mujeres con cáncer de ovario, ambos solos o en combinación con paclitaxel [55- 57].

Por otro lado, a pacientes que se consideran “platino resistentes”, el tratamiento de elección es con agentes que no tengan resistencia cruzada, siendo el tratamiento monodroga el estándar.

Múltiples drogas son activas incluyendo paclitaxel, docetaxel, etopósido oral, doxorubicina liposomal, topotecan, gemcitabine, vinorelbine, ifosfamida, leucovorin, bevacizumab, pemetrexed y tamoxifeno.

Las drogas que más han demostrado aumento en la tasa de respuesta y buen perfil de seguridad en pacientes “platino resistentes” son doxorubicina liposomal, topotecan y etopósido oral.

Una opción más de tratamiento es la hormonoterapia con tamoxifeno, letrozol o fulvestrant, sin embargo, se asocian con una tasa de respuesta objetiva baja, del 10 al 20%, en el mejor de los casos, sin embargo, se han reportado respuestas bioquímicas dramáticas y en algunas mujeres se ha prolongado su enfermedad estable [66].

La experiencia con el tamoxifeno, fue explorada en una revisión Cochrane, la cual incluyó a 623 pacientes, y de forma global, 60 mujeres (9.6%) presentaron respuesta objetiva a tamoxifeno solo, siendo el rango de respuesta en diferentes estudios de 0 a 56% y un 32% adicional documentó enfermedad estable por periodos de más de 4 semanas. [67].

Otras opciones de tratamiento que han surgido en los últimos años son a base de anticuerpos monoclonales, el más estudiado en el cáncer epitelial de ovario es el

Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal que actúa en el factor de crecimiento vascular endotelial. Este anticuerpo se aprobó para su uso acompañado de quimioterapia en cáncer de colon, además ha demostrado eficacia en el cáncer de mama, el cáncer de pulmón de células no pequeñas y el cáncer renal.

Estudios fase II indican que bevacizumab solo o en combinación con quimioterapia citotóxica, es un agente activo para el tratamiento del cáncer de ovario “platino refractario”. [68-70].

La quimioterapia intraperitoneal (IP) permite una absorción mayor en cavidad abdominal comparada con la administración sistémica.

El papel de la quimioterapia intraperitoneal en la enfermedad recurrente es controversial. En un reporte se incluyeron 89 mujeres tratadas con quimioterapia (IP) cisplatino, para enfermedad persistente o recurrente, 42% de las pacientes presentaron respuesta completa, siendo “platino sensibles”, comparadas con 7 respuestas completas de pacientes “platino resistentes”. [73]. Las tasas de respuesta fueron similares a las reportadas con quimioterapia intravenosa basada en platino en segunda línea, sin embargo la ventaja de la quimioterapia intraperitoneal(IP) en mujeres con recaída no es clara.

La quimioterapia intraperitoneal también se ha examinado en mujeres con cáncer de ovario y enfermedad residual mínima documentada por laparotomía “second look”, siendo las respuestas en este grupo de pacientes generalmente limitadas a aquellas

mujeres con enfermedad microscópica más que en las mujeres con enfermedad macroscópica y en enfermedad platino sensible [74, 75].

Actualmente, se ha observado un papel no muy claro de esta modalidad terapéutica sin embargo hay evidencia limitada a quimioterapia (IP) en el manejo de pacientes con cáncer de ovario platino-resistentes o en pacientes con enfermedad residual de menos de 2 centímetros.

La doxorubicina liposomal es un agente activo en mujeres con enfermedad platino y taxano resistentes en cáncer de ovario. En uno de los primeros reportes en el cual se incluyeron 89 pacientes con enfermedad platino resistente, 82 de las cuales también eran resistentes a paclitaxel, se observó una tasa de respuesta de 17%, con una respuesta completa y 14 parciales, con doxorubicina liposomal monoterapia 50mg/m² cada 4 semanas. [62].

La doxorubicina liposomal se comparó con topotecan en un estudio en el que se incluyeron 237 mujeres con recaída después de haber recibido régimen que contenía platino, de ellas 117 eran platino resistentes. [64]. Los dos regímenes se asociaron con una tasa de respuesta similar (12.5 versus 6.5 %) a favor de doxorubicina liposomal, tiempo a la progresión (9.1 versus 13.6 semanas) y una media de supervivencia global de 35 vs. 41 semanas. Las toxicidades reportadas en este estudio fueron la presencia de mielotoxicidad grado 3 o 4 con mejor perfil DLP contra topotecán, trombocitopenia más acentuada en el grupo de pacientes que recibieron topotecán (1 vs 35 %), y síndrome mano pie y estomatitis.

Existen pocos estudios en la literatura internacional actual en los cuales se analicen pacientes con cáncer de ovario recurrente tratados con DLP y su respuesta de acuerdo a subgrupos de platino sensibles y platino resistente.

La doxorubicina liposomal es una muy buena opción de tratamiento de segunda línea en pacientes con cáncer de ovario recurrente, siendo la toxicidad más comúnmente observada el síndrome mano-pie. [65].

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de ovario se encuentra dentro de las primeras causas de muerte de malignidad ginecológica, y su incidencia continua incrementándose, diagnosticándose entre 60 y 70% en etapa clínica avanzada.

El tratamiento en pacientes con enfermedad avanzada incluye citorreducción seguida de tratamiento sistémico con paclitaxel y platino. Las tasas de respuesta son altas, oscilando entre 70-80%, de las cuales, el 70 a 80% de las pacientes van a recaer y van a requerir tratamiento sistémico.

Existen diversos esquemas de quimioterapia, la selección del tratamiento va a depender si la paciente es sensible o resistente al medicamento inicial basado en platino. Si la paciente es resistente al platino (intervalo libre de recaída menos de 6 meses) requiere uso de agentes sin resistencia cruzada, los más utilizados son doxorubicina liposomal, topotecán y gemcitabine. Actualmente, el tratamiento de

elección en este grupo de pacientes es un agente único (monodroga) con una tasa de respuesta de 18 a 25%, con una sobrevida libre de progresión de 11 semanas y mediana de sobrevida de 35.6 semanas. El tratamiento con combinación de agentes aumenta la toxicidad sin beneficio en la sobrevida global. [24, 25, 26].

En cuanto a la cirugía en pacientes con recaída, el beneficio de una citorreducción secundaria es claro, sin embargo, no todas las pacientes que recaen son candidatas a cirugía; se consideran con enfermedad irresecable aquellas en las cuales el tumor involucra pelvis, vísceras, carcinomatosis o ganglios linfáticos voluminosos, este grupo de pacientes se asocian a pobre pronóstico, con una sobrevida global de 1.1 años. [27]

¿Qué tasa de respuesta, sobrevida libre de progresión, y toxicidades se obtienen con doxorubicina liposomal en cáncer de ovario recurrente en nuestro hospital?

JUSTIFICACION

La quimioterapia sistémica basada en doxorubicina liposomal representa la opción más útil para pacientes con cáncer de ovario recurrente platino resistente, sin embargo, los estudios realizados concuerdan en que dichos pacientes tienen una baja tasa de respuesta, con una mediana de sobrevida libre de progresión de 11 meses y mediana de sobrevida global pobre (13 meses). [25, 27].

La UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, es uno de los centros oncológicos más importantes a nivel nacional y es el más grande (hablando de población atendida) por parte de Instituto Mexicano del Seguro Social, y actualmente se desconocen los resultados obtenidos con quimioterapia en pacientes con cáncer de ovario recurrente en nuestro hospital.

En la literatura internacional, existe solo un estudio que ha analizado la respuesta con DLP en pacientes platino resistente ya que en los múltiples estudios con esta droga se han incluido pacientes platino sensibles y resistentes, lo que representa un resultado no preciso para determinar respuesta en el subgrupo de pacientes platino resistentes.

Este estudio se realizará con la finalidad de establecer la sobrevida libre de progresión, la tasa de respuesta objetiva, la sobrevida global y las toxicidades en pacientes con cáncer de ovario recurrente tratados con doxorubicina liposomal en nuestro hospital, ya que como se comentó se desconocen estos datos.

HIPÓTESIS

El tratamiento con quimioterapia a base de doxorrubicina liposomal en cáncer de ovario recurrente logra una sobrevida libre de progresión de 9 semanas en pacientes tratados en el Hospital de Oncología CMNSXXI .

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la sobrevida libre de progresión en pacientes con cáncer de ovario recurrente, que recibieron Doxorrubicina Liposomal.

Objetivos Específicos

Determinar la tasa de respuesta objetiva, el tiempo a la progresión, y las toxicidades, así como el apego al tratamiento, la etapa clínica más frecuente, el número de ciclos de quimioterapia basada en DLP, en pacientes con cáncer de ovario recurrente que recibieron doxorrubicina liposomal.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DE ESTUDIO

Cohorte histórica

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con cáncer de ovario recurrente atendidos en la consulta externa de Oncología médica del hospital de Oncología CMN SXXI, en el periodo comprendido entre enero del 2007 a diciembre 2009.

TIPO DE MUESTREO

Todos serán casos consecutivos atendidos en la consulta externa de oncología médica durante el periodo de enero 2007 a diciembre 2009.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se calculó de acuerdo a la incidencia de cáncer de ovario en la UMAE Hospital Oncología CMNSXXI, con $\alpha = 0.05$ y $\beta = 80\%$.

TAMAÑO DE MUESTRA

Tomando en cuenta que la incidencia es de 200 pacientes con Ca de ovario recurrente por año, alpha de 5% con beta de 80% , el número de pacientes es 131.

Empleando la fórmula:

$$n = \frac{0.25N}{\left(\frac{\alpha}{z}\right)^2 (N-1) + 0.25}$$

Donde n es el tamaño de la población, alfa es el valor del error tipo 1, z es el valor del número de unidades de desviación estándar para una prueba de dos colas con una zona de rechazo igual a alfa.

0.25 es el valor de p^2 que produce el máximo valor de error estándar, esto es $p = 0.5$
n es el tamaño de la muestra.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión

Pacientes con carcinoma epitelial de ovario confirmado por histología.

Enfermedad recurrente, localmente avanzada o metastásica.

ECOG 0-2

Pacientes tratados con Doxorrubicina Liposomal

Pacientes con antecedente o no de haber recibido tratamiento quirúrgico.

Edad mayor a 18 años.

Pacientes tratadas en el servicio de Oncología Médica CMNSXXI del periodo de enero 2007 a diciembre 2009.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes que recibieron cuidados de mejor soporte.

Pacientes con expediente incompleto

Pacientes con falla renal (creatinina sérica > 1.5 mg/dl), o falla hepática: bilirrubina total > 2 mg/dl, AST > 1.5 a su límite normal superior.

Pacientes que no aceptaron tratamiento.

Tratamiento previo con alguna modalidad fuera del Hospital de Oncología y que no se cuente con los datos del mismo.

DEFINICION Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

- **Sobrevida libre de progresión**

Definición: Días transcurridos desde el inicio del tratamiento hasta la fecha de documentar progresión de la enfermedad por criterios de RECIST.

Escala de Medición: Cuantitativa continua

Indicador: Semanas.

Operacionalización: Se midió a través del registro en el expediente clínico.

- **Respuesta a tratamiento**

Definición:

Es la evaluación del tumor determinada por una respuesta calculable, posterior a la administración del tratamiento.

Escala de medición: Recist

Indicador: Respuesta.

Operacionalización: Se midió a través del registro en el expediente clínico.

- **Toxicidad Dermatológica**

Definición Conceptual. Efectos adversos en piel y tegumentos causados por agentes citotóxicos.

Tipo de Variable. Cualitativa Ordinal.

Escala de Medición. De 0 a 5, de acuerdo a escala de CTC 3.0

Operacionalización: se midió a través del registro en el expediente clínico.

- **Toxicidad Síntomas constitucionales**

Definición Síntomas constitucionales causados por agentes citotóxicos.

Tipo de Variable. Cualitativa Ordinal.

Escala de Medición. De 0 a 5, clasificada de acuerdo a escala de CTC 3.0

Operacionalización: se midió a través del registro en el expediente clínico.

- **Toxicidad Gastrointestinal**

Definición Efectos adversos en sistema gastrointestinal causados por agentes citotóxicos.

Tipo de Variable. Cualitativa Ordinal.

Escala de Medición de 0 a 5, clasificada de acuerdo a escala de CTC 3.0.

Operacionalización: se midió a través del registro en el expediente clínico.

- **Toxicidad Hematológica**

Definición Efectos adversos en sistema hematopoyético causados por agentes citotóxicos.

Tipo de Variable. Cualitativa Ordinal.

Escala de Medición. De 0 a 5.

Operacionalización: se midió a través del registro en el expediente clínico.

- **Toxicidad Neurológica**

Definición Efectos adversos en sistema nervioso central y periférico causados por agentes citotóxicos.

Tipo de Variable. Cualitativa Ordinal.

Definición Grado de Toxicidad asociada a quimioterapia clasificada de acuerdo a escala de CTC 3.0

Escala de Medición. De 0 a 5.

VARIABLES INDEPENDIENTES

- **Comorbilidades**

Definición: Toda aquella enfermedad crónica distinta al tumor, definida por los criterios médicos vigentes, presente en el sujeto antes de recibir tratamiento antineoplásico.

Tipo de comorbilidad.- Tipo específico de enfermedad (es), crónica (s) que este (n), presente (s), al momento del ingreso del paciente.

Escala: Nominal.

Indicador: 0) ausente 1) presente

Operacionalización: se midió a través del registro en el expediente clínico.

- **ECOG**

Definición Escala de evaluación del estado funcional ó desempeño de un paciente con Cáncer.

Tipo de Variable Cualitativa Ordinal.

Escala de Medición. De 0 a 5, número del estado funcional del paciente según escala de ECOG.

Operacionalización: se midió a través del registro en el expediente clínico.

- **Etapa clínica**

Definición: Escala de evaluación que valora la extensión de la enfermedad de un paciente.

Tipo de Variable: Cualitativa Ordinal.

Escala de medición: de I a IV, etapa clínica dependiendo de la extensión de la enfermedad del paciente según la clasificación de AJCC.

Operacionalización: se midió a través del registro en el expediente clínico.

- **Edad**

Definición Tiempo de vida de una persona medida en años.

Tipo de Variable Cuantitativa discreta.

Definición Operacional. Número de años de vida que el paciente dice tener al momento de ser incluido en el estudio.

Escala de Medición. Número de años.

Operacionalización: se midió a través del registro en el expediente clínico.

Variable	Tipo	Escala de Medición	Indicador
Sobrevida libre de Progresión	Dependiente	Cuantitativa Continua	Días
Respuesta a tratamiento	Dependiente	Recist	Respuesta: Parcial, completa, progresión.
Toxicidad Dermatológica	Dependiente	Cualitativa Ordinal	De 0 a 5
Toxicidad Síntomas Constitucionales	Dependiente	Cualitativa Ordinal	De 0 a 5
Comorbilidades	Independiente	Nominal	Ausente/presente
Toxicidad Neurológica	Dependiente	Cualitativa Ordinal	De 0 a 5
Toxicidad Hematológica	Dependiente	Cualitativa Ordinal	De 0 a 5
Toxicidad Gastrointestinal	Dependiente	Cualitativa Ordinal	De 0 a 5
ECOG	Independiente	Cualitativa Ordinal	De 0 a 5
Etapa Clínica	Independiente	Cualitativa Ordinal	De I a IV
Edad	Independiente	Cuantitativa Discreta	Número de años

PROCEDIMIENTOS

CAPTURA E INCLUSIÓN DE PACIENTES

En el servicio de oncología médica se cuenta con un registro, llamado “Prometeo”, el cual se revisará, captando a todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Posteriormente se analizará el expediente clínico (físico y/o electrónico) de los pacientes y se recopilará la información en una base de datos, se hará análisis estadístico de la información obtenida, y posteriormente un reporte de resultados y discusión.

ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizará el programa SPSS versión 19 para la captura y análisis de la información, aceptando una $p < 0.05$ como significativa. Los datos demográficos se evaluarán con estadística descriptiva

Se calculará la sobrevida global, sobrevida libre de progresión ó recurrencia, el tiempo a la progresión ó recurrencia con el método de Kaplan y Meier.

El análisis de sobrevida se calculará se acuerdo al modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Se medirá la frecuencia de respuesta objetiva (respuesta completa y respuesta parcial). Se evaluara la frecuencia de toxicidades hematológicas y no hematológicas grado 3 y 4, de acuerdo al esquema de quimioterapia utilizado.

Se realizará un análisis multivariado de las variables (ECOG, comorbilidades, edad) para establecer la capacidad predictiva que tienen estas características sobre la sobrevida global y sobrevida libre de progresión ó recurrencia, mediante la prueba de regresión logística a pasos ascendentes y se calculará RR e IC de 95% entre los factores de riesgo. Se realizará comparación de variables con X^2 o prueba exacta de Fisher (cualitativas, t de Student (cuantitativas)).

IMPLICACIONES ETICAS.

El presente trabajo seguirá los lineamientos de la Declaración de Helsinki en su versión modificada, y la Ley General de Salud de México.

La realización del estudio es posible debido a que se cuenta con todos los recursos físicos (expediente físico y electrónico), dada la característica retrospectiva del mismo, no se requiere contacto con el paciente ni su familia por lo que no amerita el llenado de ningún tipo de consentimiento informado

Se hará uso de los expedientes clínicos, sin mencionarse los nombres ni la afiliación de los pacientes con lo que se conserva su carácter de confidencialidad. Se someterá a evaluación por el comité local de investigación.

ORGANIZACIÓN

a) Humanos:

Investigador: Maxwell Avilés Rodríguez R4OM.

Asesor clínico: Dr. Samuel Rivera Rivera.

b) Financieros:

No se necesitó apoyo de la industria o de alguna otra organización, debido a que la quimioterapia se administró en el Hospital de Oncología del CMN siglo XXI cuenta con ellos.

b) Físico:

Se utilizó el área de archivo y base de datos de la UMAE del Hospital de Oncología del CMN siglo XXI, IMSS.

CAPTACIÓN DE LA INFORMACIÓN.

Se determinará el número de pacientes de primera vez vistos en la consulta externa de oncología Médica

RESULTADOS

Se revisaron 800 expedientes, de los cuales 131 cumplieron los criterios de inclusión. Se identificó a las pacientes con cáncer de ovario platino resistentes que recibieron doxorubicina liposomal, por razones obvias predominó el sexo femenino, la mediana de edad fue de 57 y la mayoría de las pacientes con un estado funcional ECOG 1 (86%). La etapa clínica que predominó fue II.

La evaluación uno de los objetivos más importantes de este estudio que fue la supervivencia libre de progresión se realizó de 2 formas por marcador Ca 125 (criterios de Rustin) que fueron la mayoría de las pacientes y a las pacientes con enfermedad medible por RECIST que fueron 40 (30%). La respuesta en el grupo de pacientes con enfermedad medible tratados con doxorubicina liposomal fue: respuesta completa 1 paciente (2.5%), respuesta parcial 5 pacientes (12.5%), enfermedad estable 15 pacientes (37.5%) logrando una tasa de respuesta objetiva de 15% (tabla 2 y gráfico 1).

La mediana de supervivencia libre de progresión para los pacientes tratados con el esquema de quimioterapia en estudio fue de 18 semanas y la mediana de número de ciclos recibidos fue 6. (tabla 3 y gráfico 2).

Los principales factores de mal pronóstico en cáncer de ovario son la histología, la etapa clínica al diagnóstico y el estado funcional. [21,29,31]. En nuestro estudio se observó disminución de la supervivencia libre de progresión en histologías de células claras y mucinoso con 11.1 y 12.9 semanas de supervivencia libre de progresión respectivamente. Además se

observó una disminución importante de la sobrevida libre de progresión a 12 semanas en pacientes con estado funcional (ECOG) de 2. (tablas 4 y 5).

Durante la aplicación de quimioterapia no presentaron toxicidades grado IV ni muertes relacionadas al tratamiento, sin embargo si se presentaron las siguientes: Cuatro pacientes (3.1%) presentaron toxicidad dermatológica grado I y 4 pacientes (3.1%) presentaron toxicidad dermatológica grado II.

Cinco pacientes (3.8%) presentaron toxicidad caracterizada por síntomas constitucionales grado I, dieciséis pacientes (12.2%) grado II y tres pacientes (2.3%) grado III.

Se evaluó también la toxicidad neurológica secundaria a aplicación de doxorubicina presentando un paciente (0.8%) grado I y cinco pacientes (3.8%) grado II.

La toxicidad hematológica se presentó en dos pacientes (1.5%) grado I, tres pacientes (3.3%) pacientes grado II y dos pacientes (1.5%) grado III.

Cuatro pacientes (3.1%) presentaron toxicidad gastrointestinal grado I, nueve pacientes (6.9%) grado II y cinco pacientes (3.8%) grado III. (Ver tabla 6)

De las pacientes que se incluyeron a este protocolo, treinta pacientes (23%) presentaron comorbilidades como (hipertensión y/o diabetes).

DISCUSION

El cáncer de ovario representa una de las principales causas de muerte en las mujeres, y su incidencia se incrementa anualmente de forma importante, es una neoplasia que difícilmente se diagnostica en etapa clínica temprana ya que no produce síntomas significativos en esta etapa, generalmente se diagnostica en etapa clínica avanzada en un 70%. [13]

El tratamiento de elección es quirúrgico en etapas clínicas I a III, sin embargo el 70% de las pacientes en etapa clínica III presentan recurrencia de la enfermedad y en este grupo de pacientes el tratamiento de elección es quimioterapia sistémica las drogas de primera línea son cisplatino y paclitaxel, en pacientes con resistencia a platino las drogas mas activas son doxorubicina liposomal y topotecan. [62, 65].

Las guías de la practica clínica consideran como tratamiento de utilidad doxorubicina liposomal en pacientes con cáncer de ovario resistentes a platino [24].

Los rangos de respuesta observados en los pocos estudios en los que se evaluó esta droga oscilan entra 10 a 17%, los hallazgos en nuestro estudio fue una tasa de respuesta de 15% discretamente mas alta de la obtenida en el estudio mas significativo en este grupo de pacientes y con esta droga, realizado por Gordon y cols. logrando respuesta de 9%.

Ante la pobre respuesta con quimioterapia en los estudios anteriores como el de Gordon se han realizado estudios fase III combinando diversas drogas activas como doxorubicina liposomal mas trabectedina sin embargo la aplicación de estas drogas no ha demostrado impacto en sobrevida global ni tasa de respuesta de forma significativa en este grupo de pacientes resistentes a platino.

Las pacientes de nuestra población de estudio presentaron un aumento significativo en tasa de respuesta comparadas con los estudio de Gordon y Cols. sin embargo esto hay que tomarlo con cautela debido a que solo el 30% de las pacientes que se incluyeron en nuestro estudio se realizo una evaluación por RECIST y esto se debe a que la gran mayoría de las pacientes recurrían con enfermedad no medible.

La mediana de sobrevida libre de progresión que presentaron nuestras pacientes con este tratamiento fue de 18 semanas, siendo este resultado mayor en lo hasta ahora reportado en la literatura internacional que es entre 9 y 14 semanas, esto demuestra una ganancia en la sobrevida libre de progresión de aproximadamente 8 semanas, demostrando una mayor sensibilidad a doxorubicina liposomal en nuestra población.

También se analizo la relación del estado funcional (ECOG) con la sobrevida libre de progresión demostrando que las pacientes con buen estado funcional (ECOG 0) presentaban mayor sobrevida libre de progresión.

En este mismo estudio de Gordon la toxicidades reportadas fueron las siguientes: hematológica global de 13%, dermatológica de 43%, gastrointestinal de 35% y gastrointestinal de 12%. En nuestro estudio se observo una menor frecuencia de toxicidad hematológica fue de 5.3%, la toxicidad dermatológica de 6.1%. En cuanto a toxicidad gastrointestinal (mucositis) fue de 13%. Tratando de explicar estas diferencias en toxicidades ya que se corrobora que nuestro grupo de pacientes evaluado tienen una mejor tolerancia y menos toxicidad a doxorubicina liposomal que la reportada en la literatura internacional, tratando de explicar porque nuestras pacientes presentan un mejor perfil de seguridad con esta droga se revisaron las dosis empleadas, encontrando que en promedio la dosis

empleada de doxorubicina liposomal en nuestro estudio fue de 40mg/m² cada 28 días en el 75% de nuestras pacientes a diferencia del esquema utilizado en el estudio de Gordon que fue de 50 mg/m² cada 28 días, en base a lo anterior se puede explicar el mejor perfil de seguridad en nuestro grupo evaluado.

CONCLUSION

En nuestra población las pacientes con cáncer de ovario y recurrencia de la enfermedad que presentan resistencia a platino tienen una sobrevida libre de progresión de 18 semanas y la tasa de respuesta objetiva documentada fue de 15 % estos resultados son mayores a los reportados en la literatura internacional con esta droga y existe la posibilidad que estos resultados sean mejores incrementando la dosis del fármaco ya que las toxicidades presentadas en las pacientes fueron mínimas, con buen apego al tratamiento y sin presentarse muertes relacionadas al mismo.

Doxorrubicina liposomal es un fármaco eficaz y con buen perfil de seguridad en nuestras pacientes.

REFERENCIAS

1. Jemal, A, Siegel, R, Ward, E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225.
2. Parkin, DM, Bray, F, Ferlay, J, Pisani, P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;5:74.
3. Cannistra, SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 2004;351:2519.
4. Aunoble, B, Sanches, R, Didier, E, Bignon, YJ. Major oncogenes and tumor suppressor genes involved in epithelial ovarian cancer (review). *Int J Oncol* 2000; 16:567.
5. Havrilesky, L, Darcy, M, Hamdan, H, et al. Prognostic significance of p53 mutation and p53 overexpression in advanced epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2003; 21:3814.
6. Verri, E, Guglielmini, P, Puntoni, M, et al. HER2/neu oncoprotein overexpression in epithelial ovarian cancer: evaluation of its prevalence and prognostic significance. *Clinical study. Oncology* 2005; 68:154.
7. Banks, E, Beral, V, Reeves, G. The epidemiology of epithelial ovarian cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer* 1997; 7:425.
8. Risch, HA. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1774.
9. Purdie, DM, Siskind, V, Bain, CJ, et al. Reproduction-related risk factors for mucinous and nonmucinous epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 2001; 153:860.
10. Mink, PJ, Sherman, ME, Devesa, SS. Incidence patterns of invasive and borderline ovarian tumors among white women and black women in the United States. *Cancer* 2002; 95:2380.
11. Mahdavi, A, Pejovic, T, Nezhat, F. Induction of ovulation and ovarian cancer: a critical review of the literature. *Fertil Steril* 2006;85:819.
12. Tworoger, SS, Fairfield, KM, Colditz, GA, et al. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol* 2007; 166:894.
13. Eitan, R, Levine, DA, Abu-Rustum, N, et al. The clinical significance of malignant pleural effusions in patients with optimally debulked ovarian carcinoma. *Cancer* 2005; 103:1397.

14. Roman, LD, Muderspach, LI, Stein, SM, et al. Pelvic examination, tumor marker level, and gray-scale and Doppler sonography in the prediction of pelvic cancer. *Obstet Gynecol* 1997; 89:493.
15. Schutter, EM, Sohn, C, Kristen, P, et al. Estimation of probability of malignancy using a logistic model combining physical examination, ultrasound, serum CA 125, and serum CA 72-4 in postmenopausal women with a pelvic mass: an international multicenter study. *Gynecol Oncol* 1998; 69:56.
16. Aslam, N, Taylor, A, Lawton, F, Carr, J. Prospective evaluation of three different models for the pre-operative diagnosis of ovarian cancer. *BJOG* 2000; 107:1347.
17. Herrmann, UJ. Sonographic patterns of ovarian tumors. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36:375.
18. Elmore, RG, Li, AJ. Peritoneal tuberculosis mimicking advanced-stage epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2007; 110:1417.
19. Guidelines for referral to a gynecologic oncologist: rationale and benefits. The Society of Gynecologic Oncologists. *Gynecol Oncol* 2000; 78:S1
20. Earle, CC, Schrag, D, Neville, BA, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:172.
21. American Joint Committee on Cancer. Vagina. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed, Springer, New York, 2010. p. 387.
22. Benedet, JL, Bender, H, Jones H, 3rd, et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 70:209.
23. Pecorelli, S, Odicino, F, Maisonneuve, P, et al. FIGO annual report of the results of treatment in gynaecological cancer. Carcinoma of the ovary. *J Epidemiol Biostat* 1998; 3:75.
24. Lin, Chan, et al. Management of Relapsed/Refractory Epithelial Ovarian Cancer: Current Standards and Novel Approaches. *Taiwan J Obstet Gynecol*. Dec 2007, 46: 4.
25. Gordon, et al. Recurrent Epithelial Ovarian Carcinoma: A Randomized Phase III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin Versus Topotecan. *J Clin Oncology* 2001, 19: 3312, 3322.

26. Chou HH, Wang KL, et al. Pegylated liposomal doxorubicin (lipo-Dox) for platinum-resistant or refractory epithelial ovarian carcinoma: a Taiwanese gynecologic oncology group study with long-term follow-up. *Gynecol Oncol* 2006, 101: 423-8
27. Oksefjell ,et al. The role of secondary cytoreduction in the management of the first relapse in epithelial ovarian cancer, *Annals of Oncology* 2009; 20: 286-293.
28. Young, RC, Decker, DG, Wharton, JT, et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA* 1983; 250:3072.
29. Serov, SF, Scully, RE, Sobin, IH. International histological classification of tumors no. 9. histological typing of ovarian tumours. Geneva: World Health Organization, 1973.
30. Kurian, AW, Balise, RR, McGuire, V, Whittemore, AS. Histologic types of epithelial ovarian cancer: have they different risk factors?. *Gynecol Oncol* 2005; 96:520.
31. Harrison, ML, Hoskins, P, du Bois, A, et al. Small cell of the ovary, hypercalcemic type -- analysis of combined experience and recommendation for management. A GCIG study. *Gynecol Oncol* 2006; 100:233.
32. Ben-Baruch, G, Sivan, E, Moran, O, et al. Primary peritoneal serous papillary carcinoma: a study of 25 cases and comparison with stage III-IV ovarian papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996; 60:393.
33. Scully, RE, Young, RH, Clement, PB. Surface epithelial-stromal tumors and serous tumors. In: *Tumors of the Ovary, Maldeveloped Gonads, Fallopian Tube, and Broad Ligament*, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 1998. p.51.
34. Scully, RE, Young, RH, Clement, PB. Mucinous tumors and pseudomyxoma peritonei. In: *Tumors of the Ovary, Maldeveloped Gonads, Fallopian Tube, and Broad Ligament*, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 1998. p.81.
35. Scully, RE, Young, RH, Clement, PB. Endometrioid tumors. In: *Tumors of the Ovary, Maldeveloped Gonads, Fallopian Tube, and Broad Ligament*, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 1998, p. 107.
36. Scully, RE, Young, RH, Clement, PB. Clear cell tumors. In: *Tumors of the Ovary, Maldeveloped Gonads, Fallopian Tube, and Broad Ligament*, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 1998. p.141.
37. Scully, RE, Young, RH, Clement, PB. Transitional and squamous cell tumors. In:

Tumors of the Ovary, Maldeveloped Gonads, Fallopian Tube, and Broad Ligament, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 1998. p.153

38. CA-125 response in patients with recurrent ovarian or primary peritoneal cancer treated with pegylated liposomal doxorubicin or topotecan. *Gynecol Oncol* 2006, 103 212-18

39. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: A North Thames Ovary Group study. *Annals of Oncology* 1996, 7, 361-64.

40. Park, JY, Eom, JM, Kim, DY, et al. Secondary cytoreductive surgery in the management of platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2010; 101:418.

41. Tebes, SJ, Sayer, RA, Palmer, JM, et al. Cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007; 106:482.

42. Benedetti Panici, P, De Vivo, A, Bellati, F, et al. Secondary cytoreductive surgery in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:1136.

43. Santillan, A, Karam, AK, Li, AJ, et al. Secondary cytoreductive surgery for isolated nodal recurrence in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 104:686.

44. Tian, WJ, Jiang, R, Cheng, X, et al. Surgery in recurrent epithelial ovarian cancer: benefits on Survival for patients with residual disease of 0.1-1 cm after secondary .

45. Thigpen, JT, Vance, RB, Khansur, T. Second-line chemotherapy for recurrent carcinoma of the ovary. *Cancer* 1993; 71:1559

46. Markman, M, Markman, J, Webster, K, et al. Duration of response to second-line, platinum-based chemotherapy for ovarian cancer: implications for patient management and clinical trial design. *J Clin Oncol* 2004; 22:3120.

47. Omura, GA, Morrow, CP, Blessing, JA, et al. A randomized comparison of melphalan versus melphalan plus hexamethylmelamine versus adriamycin plus cyclophosphamide in ovarian carcinoma. *Cancer* 1983; 51:783.

48. Taniguchi, T, Tischkowitz, M, Ameziane, N, et al. Disruption of the Fanconi anemia-BRCA pathway in cisplatin-sensitive ovarian tumors. *Nat Med* 2003; 9:568.

49. Thigpen, T, Vance, R, Punecky, L, Khansur, T. Chemotherapy in advanced ovarian carcinoma: current standards of care based on randomized trials. *Gynecol Oncol* 1994; 55:S97.

50. McGuire, WP, Ozols, RF. Chemotherapy of advanced ovarian cancer [published erratum

appears in *Semin Oncol* 1998 Dec;25(6):707]. *Semin Oncol* 1998; 25:340.

51. Omura, G, Blessing, JA, Ehrlich, CE, et al. A randomized trial of cyclophosphamide and doxorubicin with or without cisplatin in advanced ovarian carcinoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1986; 57:1725.

52. West, RJ, Zweig, SF. Meta-analysis of chemotherapy regimens for ovarian carcinoma: a reassessment of cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin versus cisplatin and cyclophosphamide. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997; 18:343.

53. Fanning, J, Bennett, TZ, Hilgers, RD. Meta-analysis of cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide versus cisplatin and cyclophosphamide chemotherapy of ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1992; 80:954.

54. McGuire WP; Ozols RF. Chemotherapy of advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998 Jun;25(3):340-8.

55. Aabo, K, Adams, M, Adnitt, P, et al. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group. *Br J Cancer* 1998; 78:1479.

56. Chemotherapy for advanced ovarian cancer. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; :CD001418.

57. Neijt, JP, Engelholm, SA, Tuxen, MK, et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:3084.

58. du Bois, A, Weber, B, Rochon, J, et al. Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *J Clin Oncol* 2006; 24:1127.

59. ICON2: randomization trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer ICON Collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm Study. *Lancet* 1998; 352:1571.

60. du Bois, A, Quinn, M, Thigpen, T, et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer

Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCC 2004). *Ann Oncol* 2005; 16 suppl 8:viii7.

61. Covens, A, Carey, M, Bryson, P, et al. Systematic Review of First-Line Chemotherapy for Newly Diagnosed Postoperative Patients with Stage II, III, or IV Epithelial Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 85:71.

62. Gordon, AN, Granai, CO, Rose, PG, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in platinum- and paclitaxel-refractory epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:3093.

63. Kushner, DM, Connor, JP, Sanchez, F, et al. Weekly docetaxel and carboplatin for recurrent ovarian and peritoneal cancer: a phase II trial. *Gynecol Oncol* 2007; 105:358.

64. Gordon, AN, Fleagle, JT, Guthrie, D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001; 19:3312.

65. Markman, M, Kennedy, A, Webster, K, et al. Phase 2 trial of liposomal doxorubicin (40 mg/m²) in platinum/paclitaxel-refractory ovarian and fallopian tube cancers and primary carcinoma of the peritoneum. *Gynecol Oncol* 2000; 78:369.

66. Smyth, JF, Gourley, C, Walker, G, et al. Antiestrogen therapy is active in selected ovarian cancer cases: the use of letrozole in estrogen receptor-positive patients. *Clin Cancer Res* 2007; 13:3617.

67. Williams, CJ. Tamoxifen for relapse of ovarian cancer (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1:CD001034.

68. Burger, RA, Sill, MW, Monk, BJ, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25:5165.

69. Cannistra, SA, Matulonis, UA, Penson, RT, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:5180.

70. Monk, BJ, Han, E, Josephs-Cowan, CA, et al. Salvage bevacizumab (rhuMAB VEGF)-based therapy after multiple prior cytotoxic regimens in advanced refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 102:140.

71. Chura, JC, Van Iseghem, K, Downs, LS Jr, et al. Bevacizumab plus cyclophosphamide

in heavily pretreated patients with recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 107:326.

72. Spannuth, WA, Sood, AK, Coleman, RL. Angiogenesis as a strategic target for ovarian cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5:194.

73. Markman, M, Reichman, B, Hakes, T, et al. Responses to second-line cisplatin-based intraperitoneal therapy in ovarian cancer: influence of a prior response to intravenous cisplatin. *J Clin Oncol* 1991; 9:1801.

74. Feun, LG, Blessing, JA, Major, FJ, et al. A phase II study of intraperitoneal cisplatin and thiotepa in residual ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1998; 71:410.

ANEXOS

Para la estadificación se utiliza la estadificación de La federación internacional de ginecología (FIGO) y obstetricia y la AJCC

Estadio I

- Estadio IA: crecimiento limitado a un ovario; no hay ascitis que contenga células malignas; no hay tumor en las superficies externas; cápsula intacta.
- Estadio IB: crecimiento limitado a ambos ovarios; no hay ascitis que contenga células malignas; no hay tumor en las superficies externas; cápsula intacta.
- Estadio IC: tumor en estadio Ia o en estadio Ib, pero con tumor en la superficie de uno o ambos ovarios; o con la cápsula rota; o con ascitis que contenga células malignas; o con lavados peritoneales positivos.

Estadio II

El cáncer de los ovarios en estadio II es el tumor que compromete un ovario o ambos con extensión pélvica, implantes o ambos.

- Estadio IIA: extensión o implantes en el útero o las trompas de Falopio. No hay presencia de células malignas en la ascitis o lavados del peritoneo.
- Estadio IIB: extensión o implantes en otros tejidos pélvicos. No hay presencia de células malignas en la ascitis o lavados del peritoneo.
- Estadio IIC: extensión pélvica o implantes (estadio IIA o IIB) con células malignas en ascitis o lavados peritoneales.

Estadio III

El cáncer de ovario en estadio III es un tumor que involucra uno o ambos ovarios con implantes peritoneales microscópicamente confirmados fuera de la pelvis. La metástasis superficial hepática equivale a estadio III. El tumor se limita a la pelvis verdadera, pero con diseminación maligna histológicamente comprobada hasta el

intestino delgado o el omento.

- Estadio IIIA: metástasis peritoneal microscópica más allá de la pelvis (no hay tumor macroscópico).
- Estadio IIIB: metástasis peritoneal macroscópica más allá de la pelvis de no más de 2 cm en su mayor dimensión.
- Estadio IIIC: metástasis peritoneal más allá de la pelvis de más de 2 cm en su mayor dimensión o metástasis en los ganglios linfáticos regionales.

Estadio IV

El cáncer de los ovarios en estadio IV es un tumor que involucra uno o ambos ovarios con metástasis a distancia. Si hay presencia de derrame pleural, tienen que haber resultados positivos del análisis citológico para designar un caso en estadio IV. La metástasis del parénquima hepático equivale al estadio IV.

Etapas T N M

I T1 N0 M0

IA T1a N0 M0

IB T1b N0 M0

IC T1c N0 M0

II T2 N0 M0

IIA T2a N0 M0

IIB T2b N0 M0

IIC T2c N0 M0

III T3 N0 M0

IIIA T3a N0 M0

IIIB T3b N0 M0

IIIC T3c N0 M0

Cualquier T N1 M0

IV Cualquier T Cualquier N M1

Evaluación de la respuesta por RECIST

Respuesta

Completa	Ausencia de enfermedad confirmado a las 4 semanas
Parcial	Disminución del 30 % confirmado a las 4 semanas
Enfermedad estable	Entre la respuesta parcial y la progresión de la enfermedad
Progresión de la enfermedad	Aumento del 20% confirmado a las 4 semanas

Toxicidades secundarias a la quimioterapia según NCI

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

Evento Adverso	1	2	3	4
Hemoglobina	<LIN - 10.0 g/dL	8.0 - <10.0 g/dL	6.5 - <8.0 g/dL	<6.5 g/dL
Leucocitos Totales	<LIN - 3000/mm ³	2000 - <3000/mm ³	1000 - <2000/mm ³	<1000/mm ³
Neutrófilos	1500 - <2000/mm ³	1000 - <1500/mm ³	500 - <1000/mm ³	<500/mm ³
Plaquetas	<LIN - 75,000/mm ³	50,000 - <75,000/mm ³	10,000 - <50,000/mm ³	<10,000/mm ³

SÍNTOMAS CONSTITUCIONALES

Evento Adverso	1	2	3	4
Fatiga (Astenia, letargia)	Fatiga leve	Fatiga moderada ó que causa dificultad para realizar algunas actividades del día	Fatiga severa que interfiere con las actividades de la vida diaria	Incapacitante

TOXICIDAD NEUROLÓGICA

Evento Adverso	1	2	3	4
Neuropatía motora	Asintomático, debilidad sólo al examen físico	Debilidad sintomática que interfiere con la función, pero no con las actividades de la vida diaria	Debilidad que interfiere con actividades de la vida diaria; necesita ayuda para caminar	Incapacitante (parálisis); pone en peligro la vida
Neuropatía sensitiva	Asintomático; pérdida de reflejos tendinosos profundos ó parestesia (incluyendo hormigueo), pero no interfiere con la función	Alteración sensitiva ó parestesia, interfiere con la función, pero no con las actividades de la vida diaria	Alteración sensitiva ó parestesia que interfiere con las actividades de la vida diaria	Incapacitante

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

Evento Adverso	1	2	3	4
Anorexia	Pérdida del apetito sin alteración en hábito de alimentación	Ingesta oral alterada sin pérdida significativa de peso ó malnutrición; suplemento nutricional oral indicado	Asociada a pérdida significativa de peso ó malnutrición (ingesta calórica ó de líquidos inadecuada); indicación de líquidos intravenosos, alimentación por sonda ó nutrición parenteral	Consecuencias que ponen en peligro la vida
Diarrea	Aumento de < 4 evacuaciones al día sobre el basal; aumento leve en el gasto de estoma comparado con basal	Aumento de 4 a 6 evacuaciones al día sobre el basal; indicación de líquidos IV < 24 hrs; aumento moderado del gasto por estoma comparado al basal; no interfiere con actividades de la vida diaria	Aumento de > 7 evacuaciones al día sobre el basal; incontinencia; Indicación de líquidos IV por > 24 hrs; hospitalización; aumento severo en gasto por estoma; interfiere con actividades de la vida diaria	Que pone en peligro la vida (choque)
Enteritis	Asintomática, hallazgos radiográficos solamente	Dolor abdominal; moco ó sangre en evacuaciones	Dolor abdominal, fiebre, cambio en hábito intestinal con íleo; signos de irritación peritoneal	Que pone en peligro la vida (perforación, hemorragia, isquemia, necrosis)

Mucositis/Esto- matitis (examen físico)	Eritema de la mucosa	Ulceración en parche ó pseudomembranas	Ulceraciones confluentes ó pseudomembranas ; hemorragia con trauma menor	Necrosis tisular; hemorragia espontánea significativa; pone en peligro la vida
Mucositis/Esto- matitis (funcional/sinto- mático) Tracto aerodigestivo superior	Síntomas mínimos, dieta normal; síntomas respiratorios mínimos, no interfiere con la función	Sintomático pero puede comer y deglutir dieta modificada; síntomas respiratorios que interfieren con la función pero no con actividades de la vida diaria	Sintomático e incapaz de ingerir alimentos ó hidratarse vía oral; síntomas respiratorios que interfieren con actividades de la vida diaria	Asociado a situaciones que ponen en peligro la vida
Náusea	Pérdida de apetito sin alteración en hábitos de alimentación	Disminución de ingesta oral sin pérdida significativa de peso, deshidratación ó malnutrición; líquidos IV indicados < 24 hrs	Ingesta calórica inadecuada ó de líquidos; líquidos IV, por sonda, ó NPT indicado por > 24 hrs	Consecuencias que ponen en peligro la vida
Vómito	1 episodio en 24 hrs	2 a 5 episodios en 24 hrs; indicación de líquidos IV < 24 hrs	6 ó más episodios en 24 hrs; indicación de líquidos IV ó NPT por > 24 hrs	Consecuencias que ponen en peligro la vida

TOXICIDAD DERMATOLÓGICA

Evento Adverso	1	2	3	4
Alopecia	Adelgazamiento ó en parche	Completa	-	-
Hiperpigmentación	Leve ó localizada	Marcada ó generalizada	-	-
Fotosensibilidad	Eritema indoloro	Eritema doloroso	Eritema con descamación	Incapacitante; que pone en peligro la vida
Rash: Dermatitis asociada a Radioterapia	Eritema leve ó descamación seca	Eritema moderado; descamación húmeda en parches, pliegues cutáneos; edema moderado	Descamación húmeda en sitio diferente de pliegues cutáneos; hemorragia inducido por trauma ó abrasión mínima	Necrosis de piel ó ulceración de todo el espesor de la dermis; hemorragia espontánea del sitio afectado
Quemadura (Incluye por radioterapia, química)	Síntomas mínimos; intervención no indicada	Requiere intervención médica; debridación mínima	Indicación de debridación moderada a amplia ó reconstrucción	Pone en peligro la vida

Síndrome mano-pie	Cambios mínimos en piel ó dermatitis (eritema) sin dolor	Cambios en la piel (descamación, ampollas, hemorragia, edema) ó dolor, no interfiere con la función	Dermatitis ulcerativa ó cambios en piel, con dolor y que interfiere con la función	-
--------------------------	----------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------	---

ECOG

Grado	Estado de salud
0	Capaz de llevar a cabo su actividad normal sin restricciones
1	Restringido para las actividades físicas extenuantes, pero capaz de realizar trabajos ligeros
2	Capaz de llevar a cabo su autocuidado pero incapaz de realizar cualquier trabajo, se encuentra más del 50 % fuera de cama
3	Capaz solamente limitado a su autocuidado confinado a la cama o silla más del 50 % del tiempo.
4	Completamente incapacitado, no puede realizar las actividades de su autocuidado, totalmente confinado a la cama.

ANEXO 5

RESPUESTA DEACUERDO A CA 125 HABRA OCURRIDO SI CUALQUIERA DE LOS SIGUIENTES CRITERIOS SON CUMPLIDOS:

Definición de respuesta 50%	Si existe una disminución del 50% de los niveles séricos de Ca 125 de 2 muestras inicialmente elevadas, entonces habrá una respuesta del 50%. El descenso del 50% debe ser confirmado por una 4ta muestra.
Definición de respuesta 75%	Si existe una disminución seriada de los niveles de Ca 125 de más del 75% en 3 muestras, entonces habrá una respuesta del 75% (se requieren 3 muestras).

En ambas de las definiciones de respuesta 50% y 75%, la muestra final debe ser analizada por lo menos 28 días antes de la muestra previa.

ANEXO 6

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

1^{ro} de Mayo al 30 de junio del 2010:

- Se iniciará con la hipótesis
- Se investigará todos los pacientes que fueron tratados con el esquema a estudiar en el periodo de Enero de 2007 a Diciembre del 2009

1^{ro} de Julio 2010 al 15 de enero del 2011:

- Se hará el protocolo de investigación
- Se realizará la base de datos de los pacientes
- Se entregará el protocolo para revisión por asesor clínico y metodológico
- Se entregará al comité de ética para la aprobación del protocolo

Primer Semestre 2011:

- Se recolectará la información
- Se realizarán los resultados y se analizarán
- Se entregará los resultados a los asesores tanto clínico como metodológico.
- Se entregará tesis terminada a la UNAM.

ANEXO 7

Tabla 1

Características basales de 131 pacientes con cancer de ovario recurrente

Características	Pacientes n (%)
Edad (años)	57.1 +- (14.4)
Presencia de Comorbilidades	29 (22.14%)
ECOG	
0	9 (6.8%)
1	108 (82.4 %)
2	14 (10.6 %)
Etapa Clínica	
I	4 (3%)
II	6 (5%)
III	98 (74%)
V	23 (18%)
Histología	
Seroso Papilar	101 (77.1%)
Mucinoso	13 (9.9%)
Endometroide	10 (7.6%)
Células Claras}	7 (5.3%)
Grado de Diferenciación	
Pobre Diferenciado	97 (74.04 %)
Moderamente Diferenciado	23 (17.55 %)
Bien Diferenciado	9 (6.87%)
Indiferenciado	2 (1.5%)
Número de Ciclos de QT	Mediana = 4
Ca. 125	Valor Medio = 424

Tabla 2 Resultados de tasa de respuesta completa, parcial y objetiva de las 40 pacientes con enfermedad medible

RESPUESTA	PACIENTES	PORCENTAJE
PROGRESION	19	47.5
RESPUESTA COMPLETA	1	2.5
RESPUESTA PARCIAL	5	12.5
ESTABLE	15	37.5
TOTAL	40	100.0

Tasa de respuesta objetiva: RC + RP = 15%

Grafico 1 Resultados de tasa de respuesta completa, parcial y objetiva de las 40 pacientes con enfermedad medible

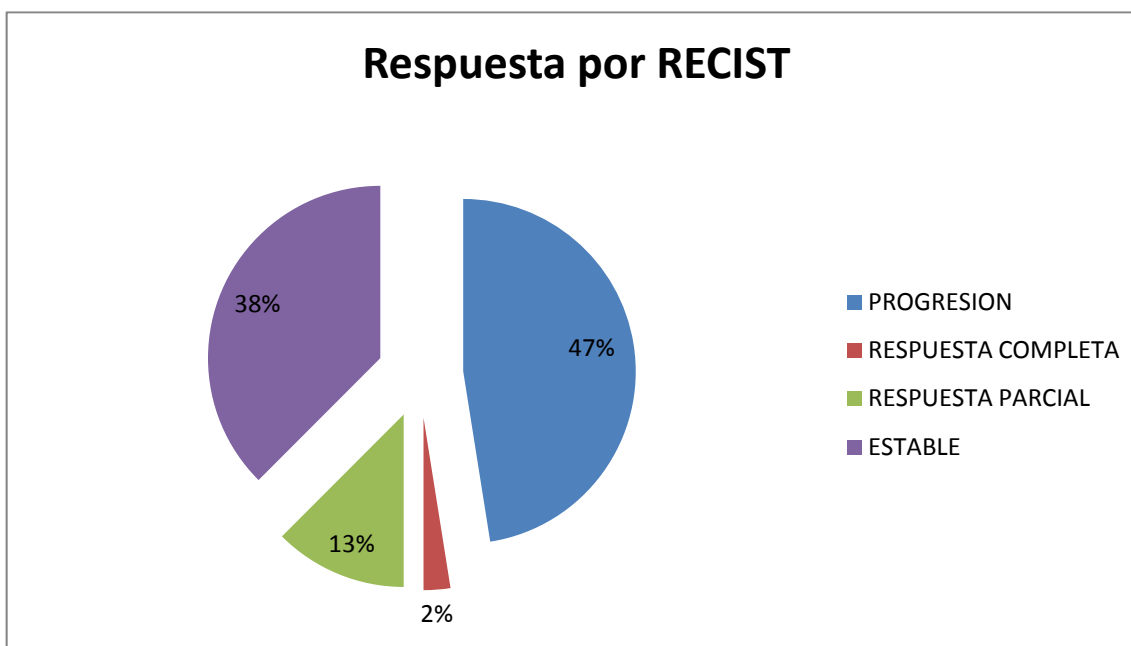
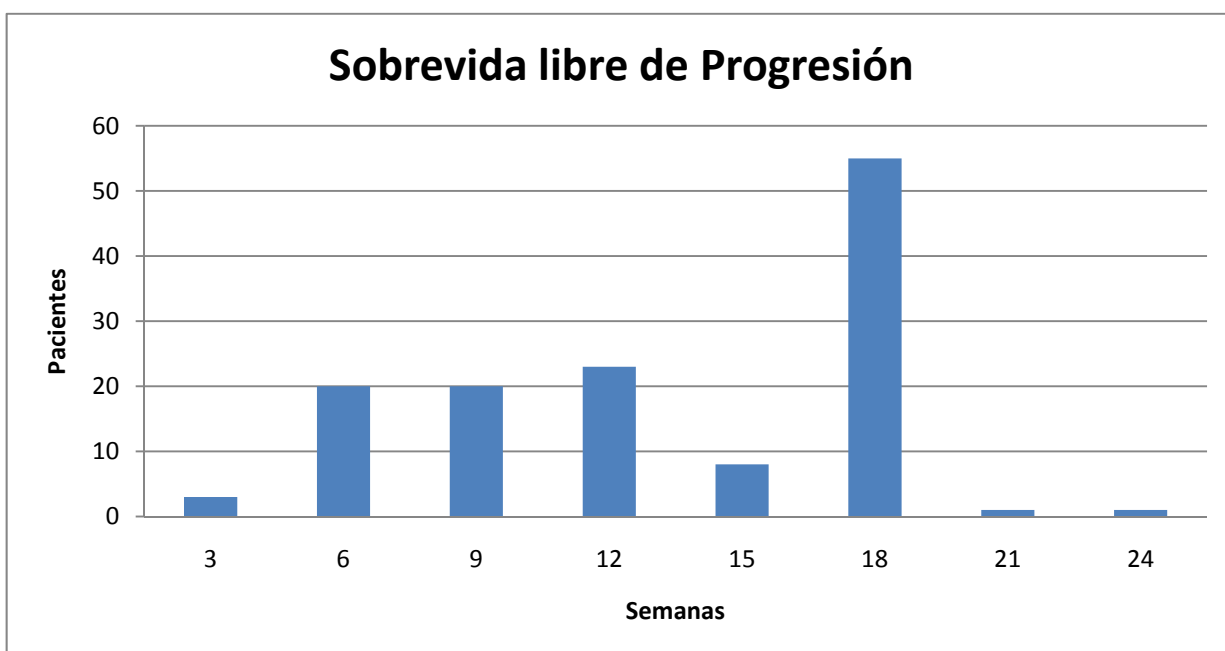


Tabla 3 Resultados de sobrevida libre de progresión en pacientes con cáncer de ovario recurrente tratadas con doxorubicina liposomal.

Semanas	Frecuencia	Porcentaje
3	3	2.3
6	20	15.3
9	20	15.3
12	23	17.6
15	8	6.1
18	55	42.0
21	1	0.8
24	1	0.8
Total	131	100.0

Gráficos 2



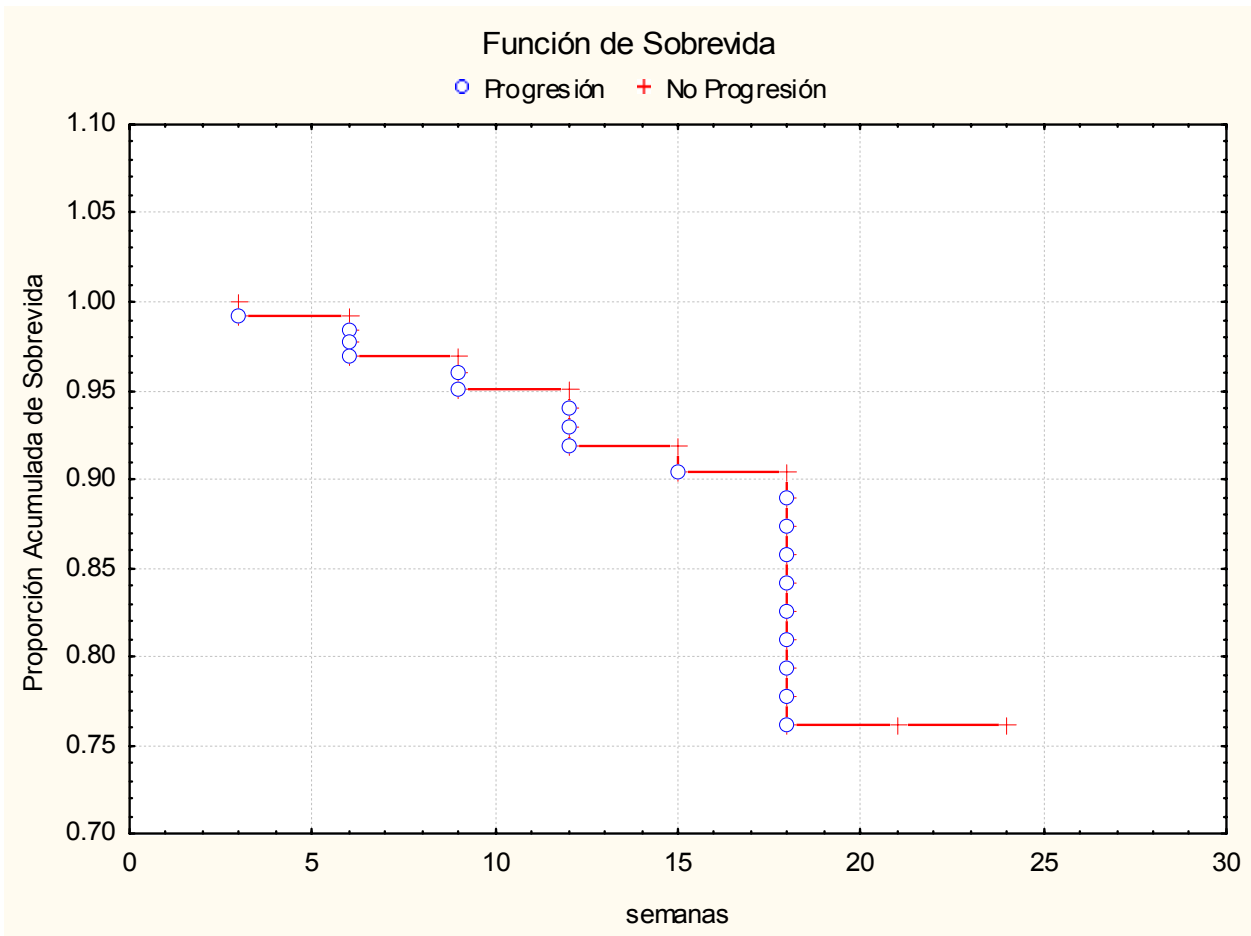


Tabla 4 Resultados de analisis en sobrevida libre de progresión por Histología.

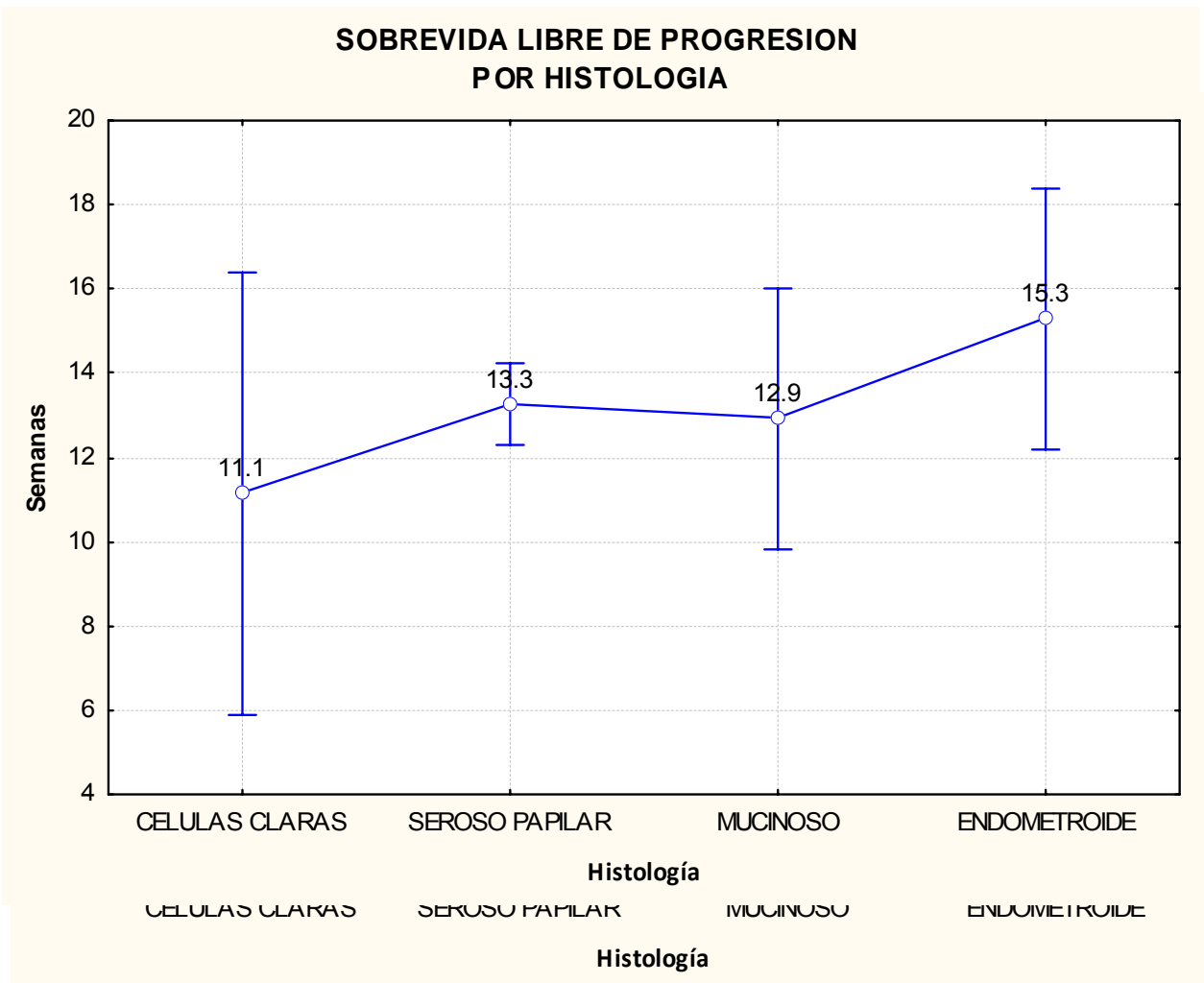


Tabla 5 Resultados de analisis de sobrevida libre de progresión por ECOG

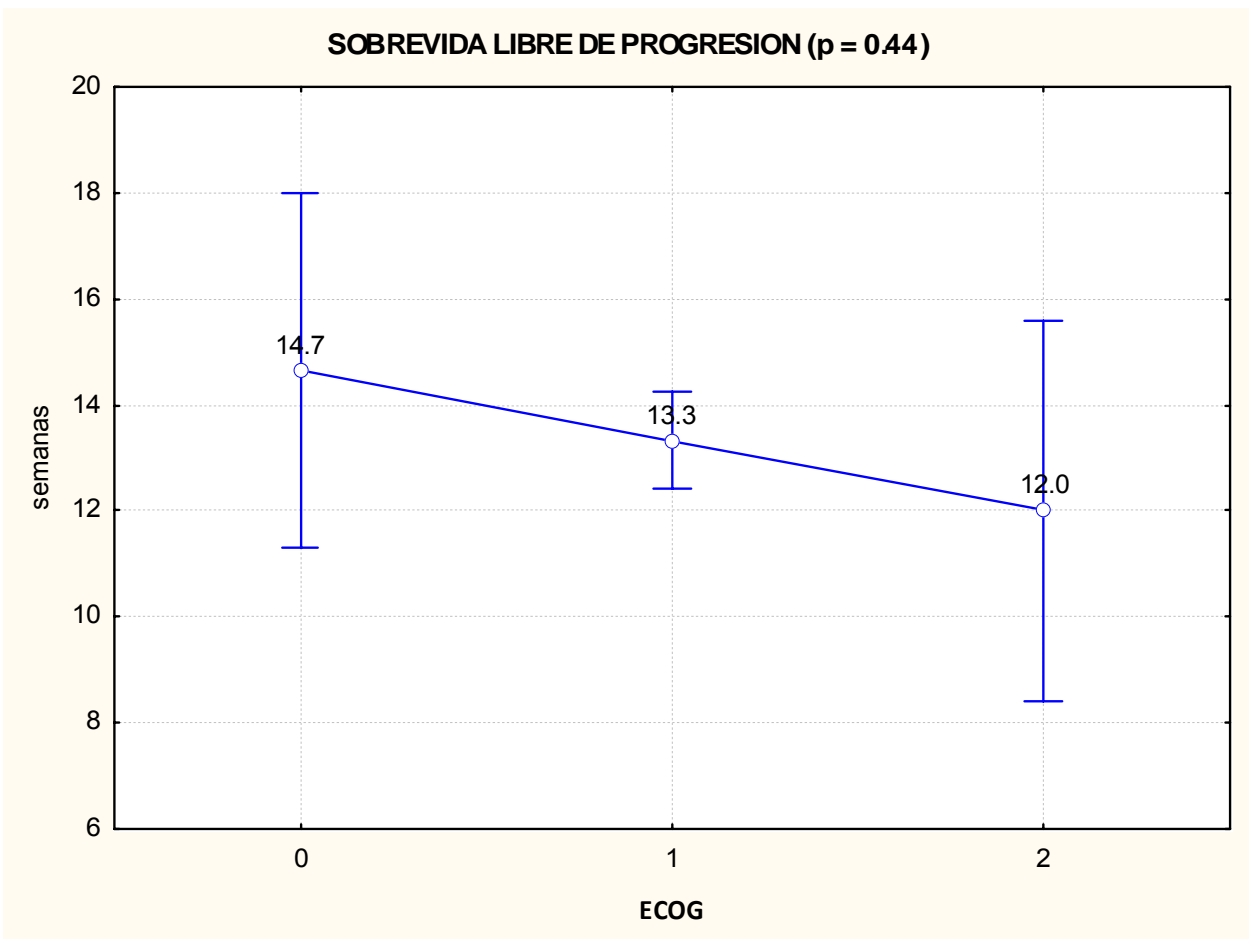


TABLA 6

Toxicidades presentadas en los 131 pacientes con cáncer de ovario tratadas con doxorubicina liposomal

Grado	Toxicidad									
	Hematológica		Dermatológica		Gastrointestinal		Neurológica		Sínt. Constitucionales	
	Frec	%	Frec	%	Frec	%	Frec	%	Frec	%
GRADO I	2	1.5	4	3.1	4	3.1	1	0.8	5	3.8
GRADO II	3	2.3	4	3.1	9	6.9	5	3.8	16	12.2
GRADO III	2	1.5	0	0.0	5	3.8	0	0.0	3	2.3
GRADO IV	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Con Toxicidad	7	5.3	8	6.1	18	13.7	6	4.6	24	18.3
Sin Toxicidad	124	94.7	123	93.9	113	86.3	125	95.4	107	81.7

Tabla 7 Distribución de pacientes por etapas clínicas.

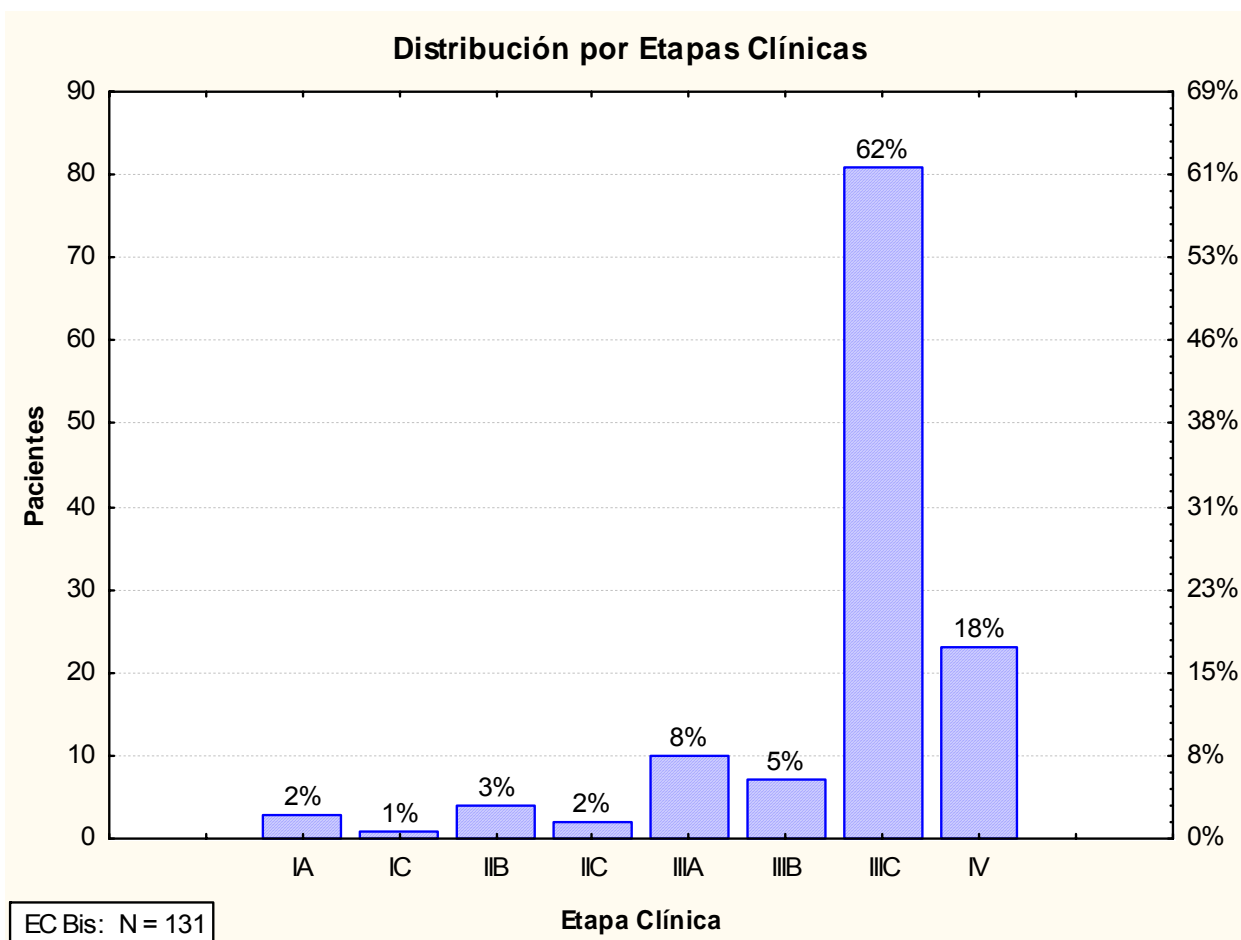


Tabla 8 Distribución de pacientes por histología.

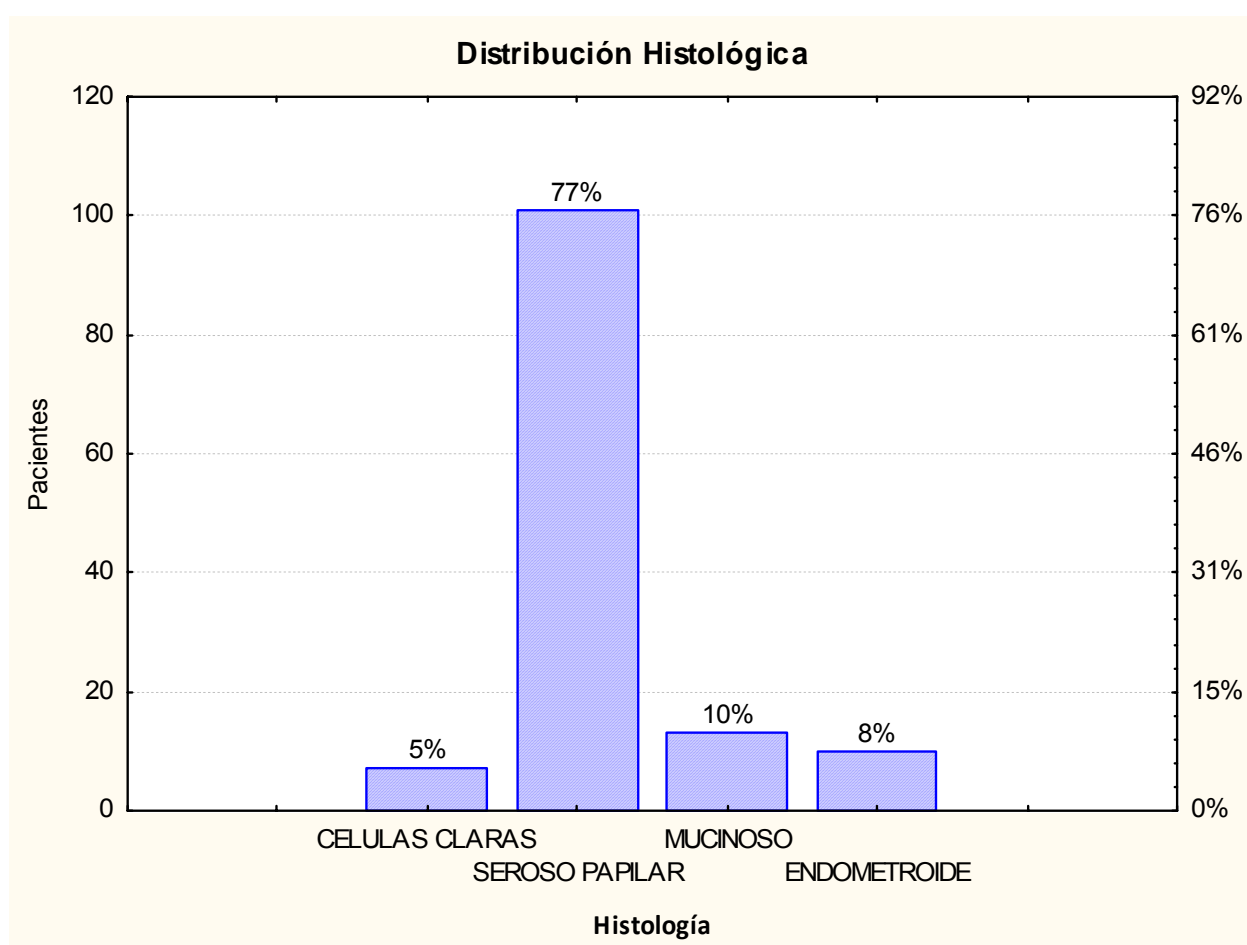
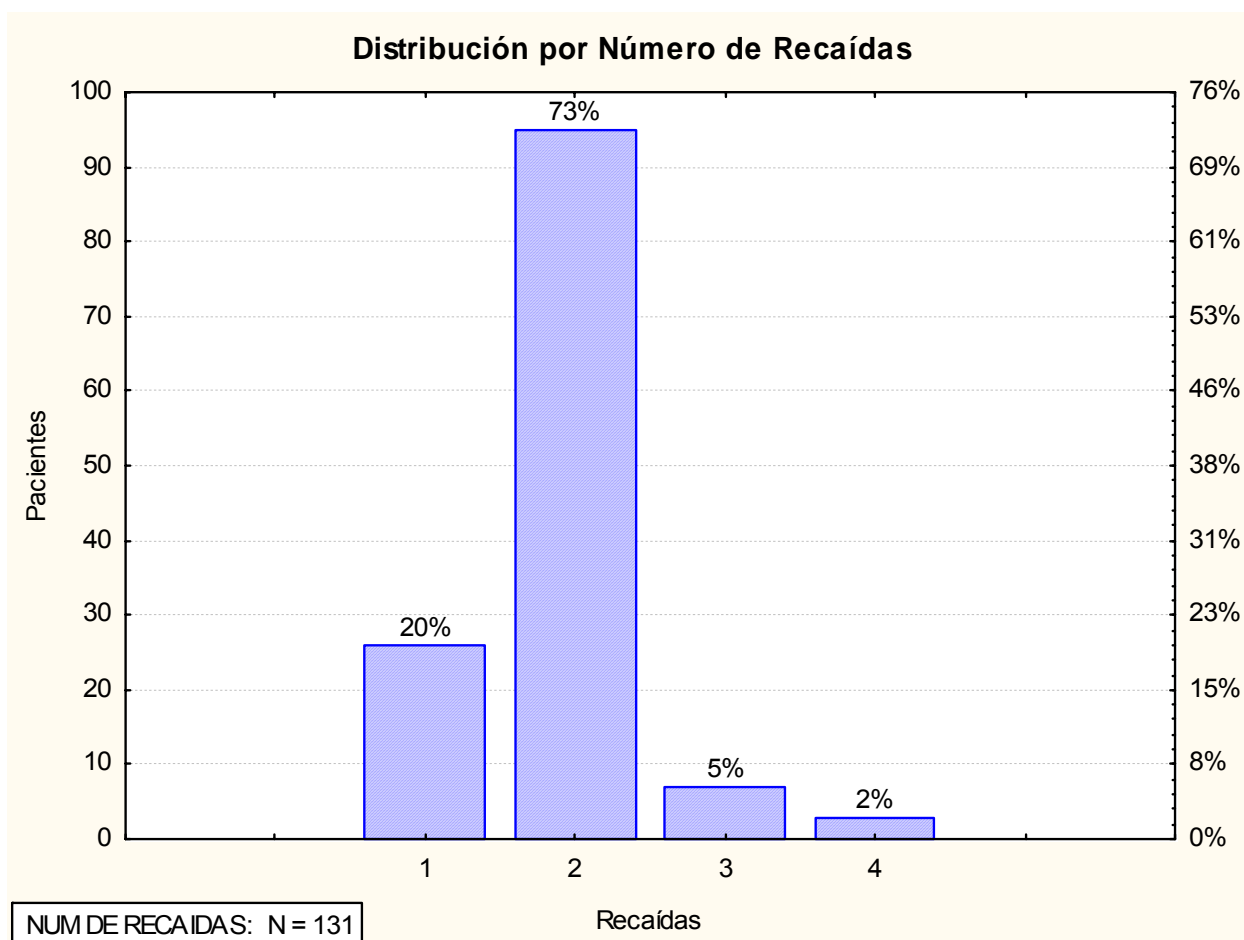


Tabla 8 Distribución de pacientes por numero de recaídas previas a inicio e segunda linea con doxorrubicina liposomal.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3602
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, 3 SUROESTE DEL D.F.

FECHA **16/02/2011****DR. SAMUEL RIVERA RIVERA****P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESION EN PACIENTES CON CANCER DE OVARIO RECURRENTE TRATADAS CON DOXORRUBICINA LIPOSOMAL

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2011-3602-7

ATENTAMENTE


DR. (A). PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 3602

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL