



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O. D.

SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA Y QUIMIOTERAPIA

**“EFICACIA DEL PACLITAXEL EN DOSIS DENSA COMO
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE OVARIO”**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:

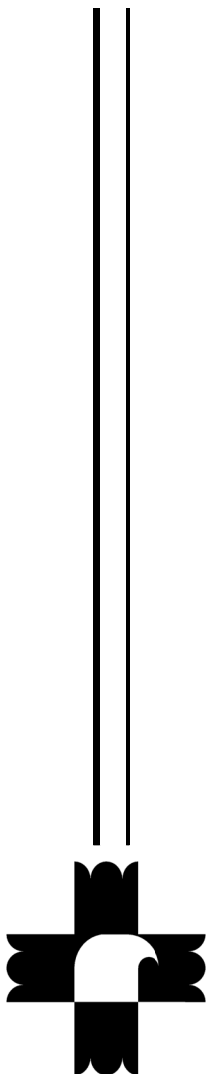
DR. TEÓFILO LÓPEZ CONTRERAS

TUTOR DE TESIS: DR. JESÚS MIGUEL LÁZARO LEÓN

COTUTOR DE TESIS: DRA. GEORGINA GARNICA JALIFFE

MÉXICO D. F.

2013





UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D**

**“EFICACIA DEL PACLITAXEL EN DOSIS DENSA COMO
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE OVARIO”**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA SUBESPECIALIDAD EN
ONCOLOGÍA MÉDICA**



PRESENTA: DR. TEÓFILO LÓPEZ CONTRERAS

**ASESORES: DR. JESÚS MIGUEL LÁZARO LEÓN
DRA. GEORGINA GARNICA JALIFFE**

MEXICO D.F. 2013

**“EFICACIA DEL PACLITAXEL EN DOSIS DENSA COMO QUIMIOTERAPIA
NEOADYUVANTE EN CANCER DE OVARIO”**

**Tesis de posgrado para obtener el Título de la especialidad en Oncología
Médica**

Asesor de tesis de posgrado

Dr. Jesús Miguel Lázaro León.
Dra. Georgina Garnica Jaliffe

Profesores Adjuntos

Dr. Mario Escobar Gómez.

Colaboradores

Dr. Vanessa Fuchs Tarloyky
Enf. Ana María Hernández López

Director de Dirección y Capacitación en salud

Dr. Francisco González Martínez.

Jefa de Posgrado Director de Dirección y Capacitación en salud

Dra. Ma. del Carmen Cedillo Pérez.

Dedicatoria

A mis padres por todo su apoyo,
gracias a ellos pude disfrutar de la vida y con ella cumplir mis sueños,
con todo mi corazón estoy con ellos eternamente agradecido.

A mi esposa
que me ha apoyado en todos los proyectos de mi vida y
me impulsa para seguir adelante,
que cuando estuve a punto de darme por vencido,
sus palabras me hicieron fuerte y seguí adelante.

A mis hijas,
hermosos regalos de Dios,
por ellas todo este esfuerzo y dedicación
son el motivo de mi vida.

A la Dra. Gabriela Velázquez Rosas y
al C.P. Carlos Guzmán Gardeazabal
que gracias a su apoyo hoy puedo cumplir mi sueño.
Son mi ejemplo de éxito.

A mis hermanos
por creer en mí y darme ánimos para seguir adelante,
en los momentos difíciles siempre están conmigo,
sin ellos simplemente esto no fuera posible.

A mis amigos,
siempre he contado con ellos de manera incondicional,
para ellos todo mi respeto y admiración.

Agradecimientos

A mi maestro el Dr. Jesús Miguel Lázaro León,
gracias a él tuve la oportunidad de aprender la oncología,
y gracias a su apoyo pude salir adelante,
con él estaré toda mi vida agradecido.

A la Dra. Georgina Garnica Jaliffe,
siempre preocupada por la enseñanza de sus residentes,
gracias por ampliar mi conocimiento en el campo de la oncología.

Al Dr. Carlos Oliva Posada
por colaborar con su servicio en el desarrollo de esta tesis.

Al Dr. Edgar Román Bassaure
y a todo el grupo de oncología del
Hospital General de México.

Tabla de contenido

Resumen	1
Antecedentes	2
Planteamiento del problema	8
Justificación	9
Hipótesis	9
Objetivos	10
Metodología	11
Población y tamaño de la muestra.	11
Criterios de inclusión	11
Criterios de exclusión	12
Definición operacional de las variables	13
Cronograma de actividades	15
Análisis estadístico	15
Resultados.	17
Discusión y conclusiones	26
Bibliografía	31

RESUMEN

En México el cáncer de ovario es la segunda neoplasia ginecológica en incidencia y la segunda en mortalidad. El diagnóstico en etapas III y IV representa el 70%, lo que hace a la cirugía primaria una opción de tratamiento poco factible por sus altas complicaciones. La quimioterapia neoadyuvante es una alternativa, el tratamiento estándar con quimioterapia es carboplatino y paclitaxel trisemanal. Y en base a los resultados superiores en la adyuvancia obtenidos con la quimioterapia con dosis densa de paclitaxel ha sido un esquema recomendado en la Neoadyuvancia por expertos, sin embargo faltan estudios clínicos que demuestran su eficacia así como su toxicidad.

La quimioterapia neoadyuvante pretende lograr una citorreducción óptima en la cirugía de intervalo ya que es el principal factor pronóstico y tiene un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global de estas pacientes.

El objetivo del estudio es analizar la tasa de citorreducción óptima que se logra en la cirugía de intervalo en pacientes tratadas con quimioterapia estándar con carboplatino y paclitaxel y compararla con la citorreducción óptima que se obtiene después del tratamiento con paclitaxel semanal y carboplatino trisemanal en pacientes con cáncer epitelial de ovario estadio IIIC y IV no candidatas a citorreducción primaria.

Metodología: Se hará un estudio retrospectivo en el cual se analizarán los expedientes de las pacientes con cáncer epitelial de ovario tratadas con quimioterapia neoadyuvante en el periodo; enero de 2010 a octubre de 2012 se harán dos grupos de tratamiento Grupo 1; Quimioterapia estándar carboplatino y paclitaxel trisemanal y Grupo 2; Quimioterapia con dosis densa de paclitaxel semanal y carboplatino trisemanal, se medirá el porcentaje de citorreducción óptima que se obtuvo en la cirugía de intervalo y se harán pruebas T-Student para muestras independientes Grupo 1 Vs Grupo 2.

Palabras clave:

Cáncer de ovario EC IIIC y IV, Quimioterapia neoadyuvante, Dosis densa.

ANTECEDENTES

Se estima que en el 2008 hubo a nivel mundial 12.7 millones de casos nuevos de cáncer, y un total de 7,6 millones de defunciones a causa del cáncer. En lo que respecta al cáncer de ovario a nivel mundial se estima que hubo 224,747 casos nuevos ocupando el séptimo lugar y un total de 140,163 defunciones ocupando la séptima causa de muerte por cáncer en el sexo femenino (1)

En estados unidos en el 2010 el cáncer ocupa la segunda causa de muerte solo por debajo de las enfermedades cardiacas, con un total de 1, 529,560 casos y un total de 620,739 defunciones. En lo que respecta al cáncer de ovario en 2010 hubo 21,880 casos nuevos que representa un 3% del total de las neoplasias en el sexo femenino y 13, 850 defunciones por esta causa, lo cual representa 5% del total de muertes en el sexo femenino. El cáncer de ovario es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente y la primera causa de mortalidad por cáncer de aparato reproductor femenino. (2)

En México desafortunadamente no se tienen cifras actualizadas acerca de la incidencia y mortalidad por cáncer y en el último registro que se tiene es del 2001. (3)

En México, se estima que en 2008 hubo 127,604 casos nuevos de cáncer con 77,708 defunciones, en lo que corresponde a cáncer de ovario se presentaron 2,910 nuevos casos que representa el 4% de todas las neoplasias y la segunda causa por cáncer ginecológico, en este periodo se estima que se presentaron 1,851 defunciones que representa el 4,7 % del total de las defunciones en el sexo femenino, siendo la segunda causa de muerte por cáncer ginecológico solo por debajo del cáncer cervico-uterino. (1)

Los factores de riesgo reconocidos clínicamente relevantes son: Nuliparidad, menarca temprana y menopausia tardía, y el uso de anticonceptivos orales esto apoya la hipótesis de la ovulación como un evento de carcinogénesis, durante la ovulación el epitelio sufre inflamación y reparación continuas, lo que hace a este epitelio susceptible del daño del DNA (4,5)

El riesgo de presentar cáncer de ovario esporádico es de 1.7% y en pacientes con riesgo familiar (mutaciones BRCA) es del 10-40%. (6-8) el promedio de edad es de 60 años en cáncer de ovario esporádico y en pacientes con la mutación en los genes de BRCA el diagnóstico se realiza en mujeres más jóvenes. (9)

Dado que no existe un método de tamizaje efectivo en esta neoplasia el diagnóstico se realiza en fases avanzadas de la enfermedad. El Ca 125 es un marcador tumoral que se encuentra elevado en el cáncer epitelial de ovario, se encuentra elevado en un 80% en la enfermedad avanzada y solo en un 50% en la enfermedad temprana, por lo que no es un método de tamizaje confiable, (10) se ha investigado el uso del ultrasonido transvaginal con el Ca 125 como método de tamizaje sin embargo no alcanza un valor predictivo positivo del 10%. (11) Al carecer de un método de tamizaje la mayor parte (70-80%) del diagnóstico se realiza en etapas clínicas avanzadas III y IV contribuyendo a una mortalidad importante (8) y nuestro país no es la excepción.

Los factores pronósticos en cáncer de ovario son: Etapa clínica, residual postquirúrgico, grado histológico, tipo histológico, edad, ascitis. (12)

El estándar de tratamiento en cáncer de ovario es el manejo quirúrgico tanto en etapas tempranas como en etapas avanzadas, en pacientes con cáncer de ovario EC IC la supervivencia a 5 años después del manejo quirúrgico es del 90%, sin embargo presenta una recaída del 30-40%, teniendo importancia el manejo con

quimioterapia adyuvante en cáncer de ovario EC I con factores de riesgo donde se disminuye el riesgo de recaída en un 50% con supervivencia global del 80% a 5 años con la quimioterapia basada en platino y paclitaxel. (13) Recientemente se investiga el uso adyuvante de agentes antiangiogénicos que han mejorado la sobrevida libre de enfermedad sin impactar en la sobrevida global. (14, 15, 16)

En etapas avanzadas III y IV que representan el 70% de los diagnósticos de cáncer de ovario epitelial, el valor de la citorreducción óptima (residual menor de 1 cm.) es muy importante, en la paciente que se logra una citorreducción óptima la supervivencia a 5 años es del 20-30% y cuando no se obtiene una citorreducción óptima disminuye la supervivencia global a menos del 10% a 5 años. (17-18)

El papel de la quimioterapia adyuvante queda bien establecido en etapas avanzadas EC III y IV, y ha sido desde hace ya varios años el estándar de tratamiento en las etapas clínicas avanzadas al demostrar mejor supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia. Los esquemas basados en platinos y taxanos son actualmente en régimen de quimioterapia estándar con respuestas globales del 70% en cirugía con citorreducción subóptima y del 80% cuando la citorreducción es óptima. El cisplatino es igual de efectivo que el carboplatino en términos de supervivencia global, sin embargo este último tiene mejor perfil de seguridad con menor toxicidad hematológica, neurológica, renal y emesis. (17-18)

La quimioterapia neoadyuvante con carboplatino a AUC 6 y paclitaxel a 175 mg/m² por 3 ciclos administrados antes de la cirugía para etapas clínicas IIIC y IV demostró menor tasa de mortalidad quirúrgica, infecciones, complicaciones venosas, fistula, hemorragia cuando se le compara con la cirugía de citorreducción primaria (cuadro 1), esta estrategia no compromete la supervivencia libre de enfermedad ni la sobrevida global que es similar en ambos grupos, cuando se utilizó quimioterapia neoadyuvante se logró hasta el 80% de citorreducción óptima en la cirugía de intervalo comparado con solo el 42% de citorreducción óptima en

el grupo de cirugía de citorreducción primaria. La quimioterapia neoadyuvante disminuye la tasa de complicaciones postquirúrgicas. Debido a esto el esquema de carboplatino AUC 6 con paclitaxel a 175 mg/m² en el día 1 del ciclo administrado en ciclos de cada 21 días por un total de 3-6 previos a la cirugía se considera el estándar de tratamiento de quimioterapia neoadyuvante. (19)

Cuadro 1. Complicaciones postquirúrgicas entre quimioterapia neoadyuvante y cirugía primaria.		
Complicación	Neoadyuvancia	Cirugía Primaria
Mortalidad postoperatoria	0.7%	2.5%
Infección	1.7%	8.1%
Hemorragia grado 3/4	4.1%	7.4%

De cualquier manera la resección completa de toda enfermedad macroscópica ya sea posterior a la quimioterapia neoadyuvante o en la cirugía de citorreducción primaria es el factor pronóstico más importante en carcinoma avanzado de ovario y por lo tanto debe ser el objetivo de tratamiento. (20-22)

La citorreducción óptima se define como: un residual tumoral macroscópico no mayor a un centímetro en la cavidad abdominal después de la cirugía. Y la citorreducción subóptima es cuando hay un residual tumoral macroscópico mayor a un centímetro en la cavidad abdominal después de la cirugía. El tipo de citorreducción (óptima o subóptima) la dictamina el oncólogo quirúrgico o gineco-oncólogo que opera a la paciente. (20-22)

En nuestro hospital se prefiere que pacientes EC IIIC con posibilidades de lograr una citorreducción óptima sean llevadas a cirugía primaria seguidas de quimioterapia adyuvante, esto debido a la gran experiencia del servicio de tumores ginecológicos para el manejo de esta patología. Sin embargo debido a que esta neoplasia se diagnostica en su mayoría en etapas avanzadas existe un grupo de pacientes en el cual no es posible una cirugía de citorreducción primaria debido a la morbilidad y mortalidad que esta estrategia terapéutica implica, esto nos obliga a buscar una opción de tratamiento que impacte favorablemente en el manejo de este grupo de pacientes y a la luz de los resultados la quimioterapia neoadyuvante es una opción muy interesante en este grupo de pacientes. (19)

La quimioterapia neoadyuvante estándar se basa en el régimen de Carboplatino AUC 6 y Paclitaxel a 175mg/m² en el día 1 cada 3 semanas por 3-6 ciclos. (19) En la experiencia de nuestro hospital en el manejo de quimioterapia neoadyuvante con el esquema estándar carboplatino con paclitaxel trisemanal manejado de 3-6 ciclos en pacientes con cáncer de ovario EC IIIC y IV no candidatas a una cirugía de citorreducción primaria, ha logrado que el 47% de pacientes llevadas a cirugía de intervalo logren una citorreducción óptima y el 53% este objetivo no se logra siendo en ellas un factor de mal pronóstico.

Estos resultados nos obligan a encontrar esquemas de quimioterapia que logren en este grupo de pacientes mayores tasas de citorreducción óptima después de una quimioterapia neoadyuvante y de esta manera favorecer la supervivencia global a 5 años de un mayor número de pacientes.

Un reciente estudio japonés comparo la quimioterapia adyuvante estándar: carboplatino AUC 6 con paclitaxel a 175mg/m² día 1 cada 21 días por 6 ciclos Vs quimioterapia dosis densa carboplatino AUC 6 cada 21 días con paclitaxel a 80 mg/m² día 1, 8 y 15 cada 21 días por 6 ciclos para pacientes con cáncer de

ovario EC II, III y IV administrado después de una cirugía de citorreducción primaria, favoreciendo los resultados al régimen de quimioterapia con dosis densa tanto en supervivencia libre de enfermedad 28 meses Vs 17,2 meses en el grupo de quimioterapia estándar $p=0.0015$. y supervivencia global a 3 años dosis densa 72.1% vs 65% en el grupo de quimioterapia estándar $p=0.03$. (23) A la luz de estos resultados es un régimen de quimioterapia adyuvante que ha demostrado superioridad sobre el esquema estándar adyuvante y actualmente un esquema de quimioterapia de primera línea en adyuvancia para etapas clínicas II, II y IV de cáncer epitelial de ovario. (24)

Con estos resultados obtenidos en la adyuvancia, actualmente la quimioterapia con dosis densa: Carboplatino AUC de 6 cada 21 días con paclitaxel a 80mg/m² día 1,8 y 15 es recomendado por el panel de expertos para ser usado como un régimen de quimioterapia neoadyuvante (24-25), pero hasta el momento no existe estudio clínico que demuestre mayor eficacia de este régimen comparado con el esquema estándar de quimioterapia neoadyuvante de carboplatino y paclitaxel trisemanal.

En nuestra unidad hospitalaria es importante determinar si el régimen de quimioterapia neoadyuvante con dosis densa el cual consiste en Carboplatino AUC de 6 día 1 cada 21 días con paclitaxel a 80mg/m² día 1, 8 y 15 cada 21 días por 3-6 ciclos logra una mayor tasa de citorreducción óptima en la cirugía de intervalo comparado con el que se obtiene con la quimioterapia neoadyuvante estándar carboplatino AUC 6 día 1 cada 21 días con paclitaxel a 175mg/m² día 1 cada 21 días por 3-6 ciclos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La base del tratamiento en cáncer de ovario es el tratamiento quirúrgico, desafortunadamente las dos terceras partes del diagnóstico se realiza en etapa avanzada de la enfermedad cuando una cirugía de citorreducción primaria trae consigo importante morbilidad y mortalidad, lo que hace necesaria una alternativa de tratamiento de quimioterapia neoadyuvante, el objetivo de esta quimioterapia es disminuir la carga tumoral y con ello disminuir las complicaciones perioperatorias, esto ha quedado demostrado por un estudio fase III donde la quimioterapia neoadyuvante con carboplatino y paclitaxel no fue inferior a la citorreducción primaria tanto en supervivencia global y supervivencia libre de progresión. Sin embargo la quimioterapia neoadyuvante presento menores tasas de complicaciones perioperatorias. Por lo que actualmente se recomienda en pacientes con cáncer de ovario EC IIIC y IV. La quimioterapia estándar actualmente consta de carboplatino AUC de 6 y paclitaxel a 175mg/m² día 1 cada 21 días por 3-6 ciclos antes de intentar una cirugía de intervalo.

Es importante saber si las pacientes con cáncer de ovario epitelial EC IIIC y IV de nuestra unidad hospitalaria no candidatas a citorreducción primaria obtienen mayores tasas de citorreducción óptima con la quimioterapia neoadyuvante dosis densa cuando se les realiza una cirugía de intervalo comparado con la citorreducción óptima que se obtiene con el régimen de quimioterapia neoadyuvante estándar de carboplatino y paclitaxel. Debido a que la citorreducción óptima mejora la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global.

JUSTIFICACIÓN

En México representa la segunda causa en incidencia y mortalidad por cáncer ginecológico, esto es debido a que dos terceras partes de la enfermedad se diagnostican en etapas clínicas avanzadas III y IV y gran parte de estas pacientes acuden cuando una citorreducción óptima no es posible aun por cirujanos oncólogos expertos y en este escenario la quimioterapia neoadyuvante es una opción de tratamiento. El régimen de quimioterapia con carboplatino AUC de 6 trisemanal y paclitaxel a 80 mg/m² día 1, 8 y 15 cada 21 días es recomendado por los expertos para el tratamiento neoadyuvante de cáncer de ovario epitelial EC IIIC y IV. hasta el momento no existe estudio clínico que demuestre mayor eficacia de este régimen comparado con el esquema estándar de quimioterapia neoadyuvante de carboplatino AUC de 6 y paclitaxel a 175 mg/m² trisemanal.

HIPÓTESIS

La quimioterapia neoadyuvante con dosis densa de paclitaxel 80mg/m² día 1, 8 y 15 con carboplatino AUC de 6 cada 21 días por 3-6 ciclos logra mayor porcentaje de citorreducción óptima en la cirugía de intervalo comparado con la quimioterapia estándar carboplatino AUC de 6 y paclitaxel a 175 mg/m² cada 21 días por 3-6 ciclos en pacientes con cáncer de ovario epitelial EC IIIC y IV no candidatas a cirugía de citorreducción primaria en el HGM.

OBJETIVOS

General

Comparar la eficacia de dos esquemas de quimioterapia neoadyuvante en cáncer de ovario y determinar el porcentaje de citorreducción óptima que se logra con cada esquema en la cirugía de intervalo.

Específico

Determinar si el porcentaje de citorreducción óptima que se obtiene en la cirugía de intervalo después de la quimioterapia neoadyuvante con dosis densa Carboplatino AUC 6 día 1 cada con paclitaxel a 80mg/m² día 1, 8 y 15 cada 21 días por 3-6 ciclos es superior al que se logra con la quimioterapia estándar la cual consiste en Carboplatino AUC 6 día 1 con paclitaxel a 175 mg/m² día 1 cada 21 días por 3-6 ciclos en pacientes con cáncer de ovario epitelial EC IIIC y IV no candidatas a cirugía de citorreducción primaria.

METODOLOGÍA

Se realizará un estudio retrospectivo y comparativo donde se compararán dos esquemas de quimioterapia neoadyuvante que se utilizaron en pacientes con cáncer de ovario epitelial EC IIIC y IV no candidatas a citorreducción primaria en dos periodos de tiempo distinto será de tipo transversal, el primer grupo será el de pacientes tratadas de enero de 2010 a marzo de 2011 con quimioterapia estándar carboplatino AUC de 6 cada 21 días más paclitaxel a 175 mg/m² cada 21 días revisaremos el porcentaje de citorreducción óptima obtenida en la cirugía de intervalo y se comparará contra el segundo grupo que serán las pacientes tratadas de abril de 2011 a diciembre de 2012 con quimioterapia neoadyuvante con dosis densa de paclitaxel a 80mg/m² semanal y carboplatino AUC de 6 trisemanal, compararemos el porcentaje de citorreducción óptima obtenido en la cirugía de intervalo en cada grupo.

POBLACION Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se analizarán los expedientes de mujeres con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario EC IIIC y IV no candidatas a cirugía de citorreducción primaria de enero 2010 a diciembre de 2010 tratadas con quimioterapia neoadyuvante estándar con carboplatino AUC de 6 con paclitaxel a 175 mg/m² trisemanal, y las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante dosis densa paclitaxel a 80 mg/m² día 1, 8 y 15 con carboplatino AUC de 6 cada 21 días durante el periodo de abril de 2011 a octubre de 2012 y sometidas a una cirugía de intervalo cada grupo constará de 30 pacientes, El tamaño de la muestra será por conveniencia, ya que las pacientes tratadas con la quimioterapia neoadyuvante con dosis densa hasta el momento solo son 30 pacientes. Ya que es un esquema de quimioterapia recientemente aprobado por los expertos y las guías internacionales.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes con cáncer de ovario epitelial EC IIIC y IV valoradas por oncólogos quirúrgicos y no candidatas a citorreducción primaria.
- Pacientes con cáncer de ovario epitelial EC IIIC y IV sometidas a LAPE en quienes no se realizó intento de citorreducción.
- Pacientes con cáncer de ovario epitelial EC IIIC y IV tratadas de enero de 2009 a octubre de 2012 con un tipo de quimioterapia neoadyuvante:
 - Carboplatino AUC de 6 trisemanal más paclitaxel a 175 mg/m² trisemanal (quimioterapia estándar)
 - Carboplatino AUC de 6 trisemanal más paclitaxel a 80 mg/m² semanal. (quimioterapia dosis densa)
- Pacientes mayores de 18 años.
- ECOG 0, 1, 2, 3
- Ca $125 \geq 70$ unidades /ml antes de la quimioterapia neoadyuvante (basal)
- Depuración de creatinina mayor de 25 ml/min antes de la quimioterapia neoadyuvante.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con cáncer de ovario epitelial EC IIIC y IV valoradas por oncólogos quirúrgicos y candidatas a citorreducción primaria.
- Pacientes con cáncer de ovario epitelial EC IIIC y IV sometidas a LAPE en quienes se realizó intento de citorreducción.

- Pacientes con cáncer de ovario epitelial EC IIIC y IV tratadas de enero de 2009 a octubre de 2012 con un tipo de quimioterapia neoadyuvante diferente a los siguientes esquemas:
 - Carboplatino AUC de 6 trisemanal más paclitaxel a 175 mg/m² trisemanal (quimioterapia estándar)
 - Carboplatino AUC de 6 trisemanal más paclitaxel a 80 mg/m² semanal. (quimioterapia dosis densa)
- Pacientes menores de 18 años.
- ECOG de 4
- Ca 125 < 70 unidades /ml antes de la quimioterapia neoadyuvante (basal)
- Depuración de creatinina menor de 25 ml/min antes de la quimioterapia neoadyuvante.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Variable dependiente

- Citorreducción óptima (ordinal)
- Mediana de antígeno Ca 125 basal (Numérica)
- Mediana de antígeno Ca 125 antes de la cirugía de intervalo (Numérica)
- Etapa clínica al diagnóstico (Numérica)
- ECOG al diagnóstico (Numérica)

Variable independiente

- Carboplatino AUC de 6 trisemanal más paclitaxel a 175 mg/m² trisemanal.
- Carboplatino AUC de 6 trisemanal más paclitaxel a 80 mg/m² semanal.

PROCEDIMIENTO

Se realizara un análisis retrospectivo de los expedientes de las pacientes con cáncer de ovario epitelial etapa clínica IIIC y IV no candidatas a citorreducción primaria y que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante de enero de 2009 a octubre de 2012 con alguno de los dos esquemas de carboplatino y paclitaxel, se analizarán dos esquemas de quimioterapia neoadyuvante en dos periodos de tiempo distinto, el primer grupo será de 30 de pacientes tratadas de enero de 2009 a diciembre de 2010 con la quimioterapia estándar carboplatino AUC de 6 cada 21 días más paclitaxel a 175 mg/m² cada 21 días revisaremos el porcentaje de citorreducción óptima obtenida en la cirugía de intervalo y el segundo grupo será de 30 pacientes tratadas de abril de 2011 a octubre de 2012 con quimioterapia neoadyuvante con dosis densa de paclitaxel a 80mg/m² semanal y carboplatino AUC de 6 trisemanal y revisaremos el porcentaje de citorreducción óptima logrado en la cirugía de intervalo (tumor residual menor de 1 cm) con esta revisión se realizará una comparación entre los dos grupos. Y se medirá el porcentaje de citorreducción óptima será el punto primario a evaluar, y evaluaremos la correlación que existe entre la citorreducción óptima con la mediana de Ca 125, etapa clínica y estatus funcional.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades 2012	Enero - Agosto	Septiembre- Noviembre	Diciembre	Diciembre	Enero
Realización del protocolo					
Revisión de expedientes y selección					
Recolección de datos					
Análisis estadístico					
Resultados					

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Inicialmente se hará estadística descriptiva; media, mediana, desviación estándar, posteriormente se realizará con el programa estadístico SPSS, aplicando para las variables de tipo continua una prueba de T- Student para muestras independientes y para las variables de tipo discreta se realizarán pruebas de X², así como U de Mann Whitney cuando fuera necesario el caso debido al tamaño de la muestra.

ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Para garantizar la confidencialidad de la información no se utilizara en la captura de datos el nombre del paciente. Primero: según el esquema de quimioterapia recibido durante su tratamiento se asignara a grupo 1 o grupo 2 de tratamiento. Segundo; se le asignara un número progresivo del 1 al 30 Ej. paciente 1, 2, 3, 4 etc. Y de esta manera garantizamos la confidencialidad de la información.

EXPECTATIVAS DEL PROYECTO

Los resultados del presente trabajo serán presentados en el siguiente Congreso Nacional e Internacional de oncología y el trabajo también se presentara para publicación en la revista de la Sociedad Mexicana de Oncología.

RECURSOS

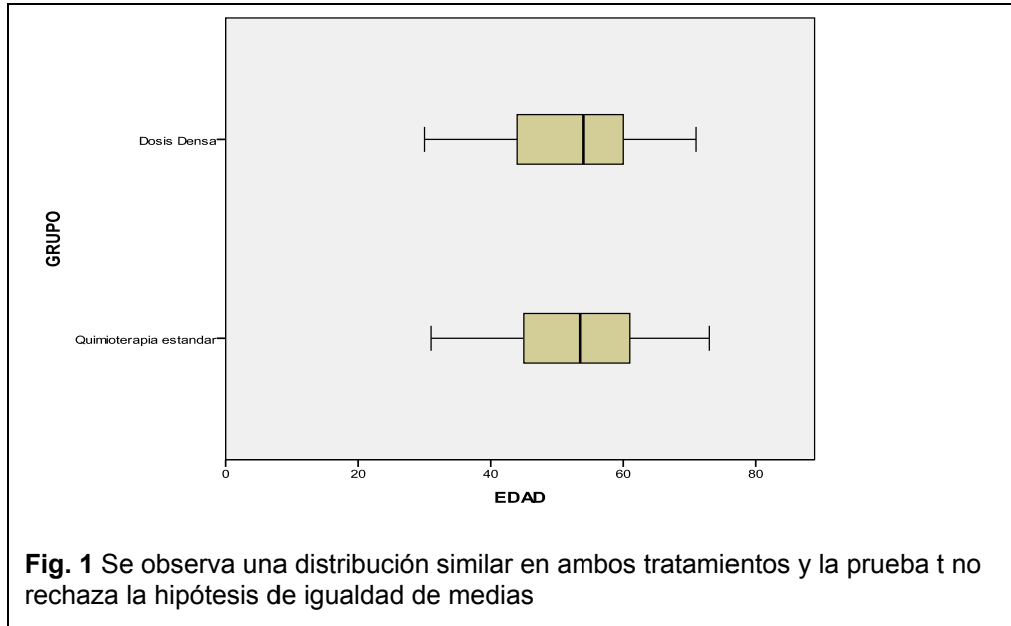
Recursos del hospital general de México. No son necesarios más recursos.

RESULTADOS

De enero de 2009 a diciembre de 2012, 60 pacientes de cáncer de ovario EC IIIC y IV no candidatas a citorreducción primaria fueron analizadas en el presente estudio de los cuales 30 pacientes fueron tratados con el esquema de carboplatino AUC 6 y paclitaxel a 175 mg/m² cada 21 días, y 30 pacientes recibieron esquema de carboplatino AUC de 6 y paclitaxel dosis densa a 80mg/m² día 1 8 y 15 con ciclos cada 21 días, los resultados de este estudio fueron analizados hasta que la última paciente fue llevada a cirugía de intervalo fue realizada el día 15 de enero del 2013 y correspondía al grupo de dosis densa.

Las características de los grupos fueron analizadas, designando a los pacientes a dos grupos, el primero de dosis estándar de carboplatino y paclitaxel trisemanal con 30 pacientes, y el segundo grupo tratado con quimioterapia de carboplatino y paclitaxel dosis densa con 30 pacientes, se analizaron las características de ambos grupos tales como edad, ECOG, tipo histológico, presencia de ascitis, carcinomatosis y derrame pleural al momento del diagnóstico, etapa clínica, método de biopsia para el diagnóstico, origen del tumor primario, niveles de Ca 125, diámetro mayor del tumor primario (tabla 1).

La mediana de edad fue de 54 años para el grupo de quimioterapia estándar y 54 años para el grupo de quimioterapia neoadyuvante con dosis densa. (fig.1) con una edad mínima de 31 años y máximo de 73 años para el grupo de quimioterapia estándar, y una mínima de 30 años y máximo de 71 años para la quimioterapia con dosis densa.



En lo que respecta al ECOG, en el grupo de dosis estándar predominó el ECOG 1 con 18 pacientes (60%) y 8 pacientes (26.7%), siendo esta variable con significancia estadística $p < .05$. en el grupo de dosis densa predominó el ECOG 2 con 11 pacientes (36.7%).

Se contó con reporte histopatológico de malignidad en 17 pacientes (56.6%) en el grupo de quimioterapia estándar y en 14 pacientes (46.6%) en el grupo de dosis densa.

Tabla 1 Características de los pacientes

Características	Carboplatino y paclitaxel trisemanal (N=30)	Carboplatino trisemanal más paclitaxel semanal (N=30)	Sig. P < .05
EDAD			
Mediana	54	54	NS
Rango	31-73	30-71	
WHO ECOG n°(%)			
0	2 (6.7)	4 (13.3)	NS
1	18 (60)	8 (26.7)	P<.05
2	7 (23.3)	11 (36.7)	NS
3	3 (10)	7 (23.3)	NS
DX HISTOLÓGICO ANTES DE LA QT			
Si	17 (56.6)	14 (46.6)	NS
No	13 (43.4)	16 (53.4)	NS
ASCITIS			
Si	26 (86.7)	26 (86.7)	NS
No	4 (13.3)	4 (13.3)	NS
CARCINOMATOSIS			
Si	27 (90)	29 (96.7)	NS
No	3 (10)	1 (3.3)	NS
DERRAME PLEURAL			
Si	6 (20)	8 (26.7)	NS
No	24 (80)	22 (73.3)	NS
ETAPA			
IIIC	19 (63.3)	19 (63.3)	NS
IV	11 (36.7)	11 (36.7)	NS
METODO DE BIOPSIA			
Laparotomía	9 (30)	4 (13.3)	NS
Citológico	8 (26.7)	7 (23.4)	NS
Guiada USG	0	1 (3.3)	NS
Biopsia sitio metastásico	0	2 (6.6)	NS
Ninguno	13 (43.3))	16 (53.4)	NS

Tabla 1 Continuación

Características	Carboplatino y paclitaxel trisemanal (N=30)	Carboplatino trisemanal más paclitaxel semanal (N=30)	Sig. P < .05
CA 125			
Mediana	2527	1521	NS
Rango u/l	124-6882	95-2990	NS
CA 125 > 30 No. (%)	30 (100)	30 (100)	NS
TAMAÑO MÁXIMO TUMORAL No. (%)			
< 10 cm	12 (40)	5 (16.6)	P<.05
10 - <20 cm	14 (46.6)	18 (60)	NS
≥20 cm	4 (13.4)	7 (23.4)	NS

Hubo hallazgos en tomografía de carcinomatosis en 27 pacientes (90%) tratadas con quimioterapia trisemanal y en 29 pacientes (96.7%) tratadas con quimioterapia con dosis densa, la ascitis se encontró presente en el 86.6% de las pacientes en ambos grupos, el derrame pleural estaba presente en 6 pacientes (20%) y en 8 pacientes (26.7%) de quimioterapia trisemanal y dosis densa respectivamente. La etapa clínica fue igual en ambos grupos con 19 pacientes en EC IIIC y 11 pacientes en EC IV representando el 63.3 % y 36.7% respectivamente.

Cabe mencionar que en el 43.3% y en el 53.4% de los pacientes con quimioterapia dosis trisemanal y dosis densa respectivamente no se realizó ningún método para toma de biopsia, la posibilidad para la toma de biopsia fue determinada por el servicio de oncología quirúrgica.

La mediana de Ca 125 fue de 2527 para el grupo de quimioterapia estándar y 1521 para el grupo de tratamiento con quimioterapia dosis densa. El 100% de los pacientes presentaron niveles por arriba del límite normal del Ca 125.

Ciclos de quimioterapia antes de la cirugía de intervalo

Todas las pacientes recibían tres ciclos de quimioterapia neoadyuvante, se les realizaba una tomografía de control de tórax abdomen y pelvis y eran enviadas al servicio de oncología quirúrgica (tumores ginecológicos) y de acuerdo a los resultados de imagen, niveles de Ca 125 y evaluación clínica eran valoradas para una cirugía de intervalo, en caso de contar con criterios de irreseccabilidad recibían de 1 a 3 ciclos de quimioterapia neoadyuvante antes de ser sometidas a cirugía de intervalo.

El 36.6% y el 30% de las pacientes en el grupo de quimioterapia trisemanal y dosis densa respectivamente fueron llevadas a cirugía de intervalo al tercer ciclo, la progresión de la enfermedad durante la quimioterapia neoadyuvante se presentó en 6 pacientes (20%) en el grupo de quimioterapia estándar y en 2 pacientes (6.6%) en el grupo de quimioterapia neoadyuvante con dosis densa. (Tabla 2).

Tabla 2 Ciclos de quimioterapia previos a cirugía de intervalo

Dosis trisemanal (N=30)			Dosis densa (N=30)		
No. Ciclos	No. De Pacientes	%	No. Ciclos	No. Pacientes	%
3	11	36.6	3	9	30
4	7	23.4	4	9	30
5	2	6.6	5	5	16.6
6	4	13.4	6	5	16.6
Progresión	6	20	Progresión	2	6.7

Resultado de la cirugía de intervalo

La cirugía de intervalo óptima (residual < de 1 cm) se realizó en 14 pacientes (46.6%) en el grupo de quimioterapia trisemanal y en 18 pacientes (60%) en el grupo de quimioterapia con dosis densa aumentando las posibilidades de citorreducción óptima en un 12%. (tabla 3). Es importante mencionar que hubo 2 casos de respuesta patológica completa (6.7%) en el grupo de quimioterapia con dosis densa.

Tabla 3

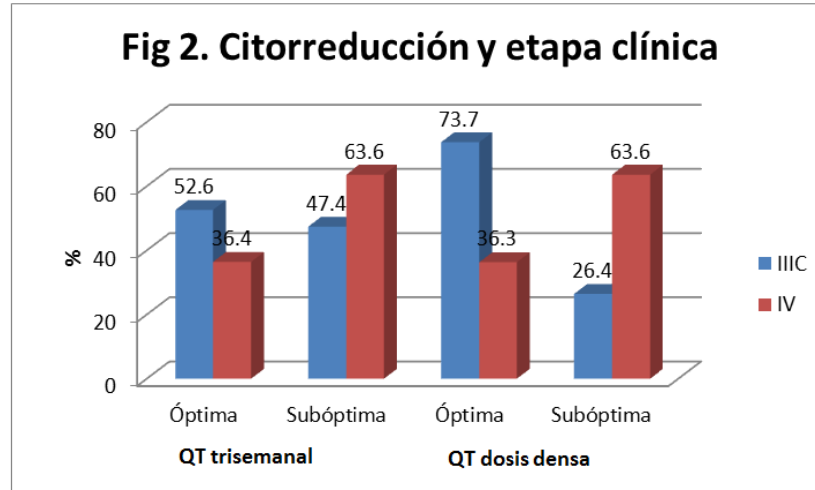
	TRATAMIENTO		Significancia <i>p</i> <.05
	Quimioterapia estándar (N=30)	Dosis Densa (N=30)	
<i>CIRUGÍA DE INTERVALO No (%)</i>			
Óptima	14 (46.7)	18 (60)	P .287
Subóptima	10 (33.3)	10 (33.3)	NS
Progresión	6 (20)	2 (6.7)	NS

Análisis de subgrupo por etapa clínica

Datos interesantes se obtienen al realizar análisis de subgrupo y los resultados de la cirugía de intervalo óptima y subóptima por etapa clínica al diagnóstico.

Tabla 4

	TRATAMIENTO		Significancia <i>p</i> <.05
	Quimioterapia estándar (N=30)	Dosis Densa (N=30)	
<i>ETAPA</i>			
Óptima	10 (52.6)	14 (73.7)	P .179
<i>III C</i> Subóptima	9 (47.4)	5 (26.3)	
Óptima	4 (36.4)	4 (36.4)	
<i>IV</i> Subóptima	7 (63.6)	7 (63.6)	P 1



Lo que se observa es una mayor tasa de citorreducción óptima en pacientes con EC IIIC que fueron tratadas con esquema de dosis densa logrando hasta el 73.7% de citorreducción óptima, y del 52.6% para la quimioterapia estándar. Las pacientes con etapas clínicas IV tienen peor pronóstico y solo se logra una tasa de 36.4% en la probabilidad de citorreducción óptima con ambos esquemas. (tabla 4) (fig. 2)

Tipos histológicos

La histología predominante en ambos grupos fue el adenocarcinoma seroso en ambos grupos y representó el 36.6% del total, seguido del adenocarcinoma endometriode. (Tabla 5)

Tabla 5 Tipos histológicos

Histología No. (%)	Carboplatino mas paclitaxel	Carboplatino trisemanal
	trisemanal (N=30)	más paclitaxel semanal (N=30)
Adenocarcinoma endometriode	10 (33.3)	8 (26.6)
Adenocarcinoma seroso	14 (36.6)	14 (36.6)
Adenocarcinoma mucinoso	1 (3.3)	0 (0)
Carcinoma indiferenciado	1 (3.3)	6 (20)
Otra	4 (13.3)	2 (6.6)

Toxicidad

La toxicidad observada para la quimioterapia con dosis densa fue estadísticamente más alta para anemia G II, es superior a la observada con la quimioterapia estándar, sin embargo no es una limitante para administrar el tratamiento. La trombocitopenia y la neuropatía fueron similares en ambos grupos.

La toxicidad que predominó en ambos grupos fue la neutropenia la cual se presentó en 16 pacientes (53.3%) en ambos grupos sin embargo la toxicidad G III y IV solo se presentó en 9 pacientes (30%) para la quimioterapia estándar y en 7 pacientes (23.3%) para la quimioterapia con dosis densa. No hubo casos de neutropenia y fiebre. (tabla 6)

Tabla 6 TOXICIDAD

	TRATAMIENTO		Significancia p<.05
	Quimioterapia estándar (N=30)	Dosis Densa (N=30)	
ANEMIA			
Grado I	1 (3.3)	2 (6.7)	NS
Grado II	2 (6.7)	9 (30)	<.05
Grado III	3 (10)	1 (3.3)	NS
Grado IV	0 (0)	1 (3.3)	NS
Sin Anemia	24 (80)	17 (56.7)	NS
NEUTROPENIA			
Grado I	4 (13.3)	1 (3.3)	NS
Grado II	3 (10)	8 (26.7)	NS
Grado III	6 (20)	6 (20)	NS
Grado IV	3 (10)	1 (3.3)	NS
Sin Neutropenia	14 (46.7)	14 (46.7)	NS
TROMBOCITOPENIA			
Grado I	0 (0)	1 (3.3)	NS
Grado II	1 (3.3)	0 (0)	NS
Grado III	1 (3.3)	1 (3.3)	NS
Grado IV	0 (0)	0 (0)	NS
Sin Trombocitopenia	28 (93.3)	28 (93.3)	NS
NEUROPATÍA			
Grado I	4 (13.3)	2 (6.7)	NS
Grado II	1 (3.3)	0 (0)	NS
Grado III	0 (0)	0 (0)	NS
Grado IV	0 (0)	0 (0)	NS
Sin neuropatía	25 (83.3)	28 (93.3)	NS

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El cáncer de ovario se diagnostica en etapas avanzadas de la enfermedad, dos terceras partes corresponde al diagnóstico en etapas clínicas III y IV, en países desarrollados el cáncer de ovario es la primera causa de muerte por cáncer ginecológico,⁸ En México, en 2003, se registraron más de 4,000 casos nuevos y representó la cuarta causa de muerte por cáncer en la población femenina,³ un porcentaje importante de estas pacientes se presenta sin posibilidades de una cirugía de citorreducción primaria debido a la morbilidad del procedimiento.⁸

La quimioterapia neoadyuvante en cáncer de ovario se ha investigado desde hace 3 décadas. No había demostrado beneficio e incluso en el metanálisis publicado en Ginecology Oncology en 2006 por Bristow RE y cols. La quimioterapia neoadyuvante mostro peor supervivencia global cuando se le comparaba con la cirugía primaria.^{26,28}

El Dr. Chambers Chambers y cols de la universidad de Yale publicaron en 1990 un estudio retrospectivo acerca de la experiencia en la administración de quimioterapia neoadyuvante basada en platino en pacientes con cáncer de ovario avanzado irreseccable, similares a las pacientes de nuestro estudio, fueron 17 pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante de las cuales 8 pacientes fueron sometidas a cirugía de intervalo ante la respuesta a la quimioterapia de las cuales una paciente tuvo respuesta patológica completa, otra tuvo residual microscópico y 5 pacientes tuvieron residual menor a 1 cm y una paciente tuvo un residual mayor de 1 cm. 9 de las pacientes no fueron sometidas a cirugía de las cuales 2 pacientes progresaron durante el tratamiento, 4 presentaron enfermedad estable y 3 pacientes con respuesta parcial que no fueron candidatas a cirugía de intervalo, en conclusión; de las 17 pacientes 7 (41%) tuvieron cirugía de intervalo óptima con la quimioterapia neoadyuvante basada en platino.²⁶

Todos estos años no había un estudio clínico aleatorizado prospectivo que comparara la cirugía primaria contra la quimioterapia neoadyuvante hasta que la Organización Europea contra el cáncer publicaron su primer estudio aleatorizado el EORTC55971 donde comparó la quimioterapia neoadyuvante contra la cirugía primaria, en este estudio la citorreducción óptima fue de 41.6% en el grupo de cirugía primaria y 80.6% en el grupo de quimioterapia neoadyuvante, la razón de riesgo de muerte en el grupo de quimioterapia neoadyuvante comparado con el grupo de cirugía primaria fue de 0.98 (90% IC, 0.84 a 1.13; p .01 para no inferioridad) y la razón de riesgo para progresión de la enfermedad fue de 1.01 (90% IC, 0.89 a 1.15), como se puede ver sin mejoría en los objetivos primarios pero la quimioterapia neoadyuvante se asoció a menor morbilidad operatoria, incluyendo menor mortalidad posoperatoria (0.7 Vs 2.7%), infección (1.7 Vs 8.1%), complicaciones venosas (2.6 Vs 0%) y hemorragia grado 3-4 (4.1 Vs 7.4%). Este estudio demuestra de un modo claro que la quimioterapia neoadyuvante puede considerarse el mejor abordaje en pacientes con volumen tumoral grande de enfermedad y no candidatas a la citorreducción óptima y/o potencialmente expuestas a una cirugía de elevada morbilidad.¹⁹

La quimioterapia estándar en cáncer de ovario se basa en carboplatino y paclitaxel trisemanal el estudio EORTC55971 utilizó esta quimioterapia, múltiples esfuerzos se han realizado en combinaciones dobles o tripletes para aumentar la eficacia sin éxito y gran toxicidad.

Recientemente Norivuki Katsumata y cols. reportaron los resultados de un estudio fase III (Lancet 2009) comparando la quimioterapia convencional contra carboplatino trisemanal con paclitaxel semanal (dosis densa) para cáncer de ovario avanzado EC II-IV adyuvante.

La supervivencia libre de progresión favoreció al tratamiento con dosis densa 28 vs 17.2 meses (HR: 0.71; 95% IC: 0.58–0.88; P = 0.0015), como para la supervivencia global a 3 años 72.1% vs 65.1%; (HR 0.75; 95% IC: 0.57–0.98; P = 0.03). Con estos datos la quimioterapia con dosis densa de paclitaxel representa una nueva opción de tratamiento en cáncer avanzado de ovario.^{19,27}

Bengt Sorbe y cols reportaron en un estudio fase II la utilidad del docetaxel en la adyuvancia en dosis densa en pacientes con cáncer de ovario EC II a IV, en este estudio 106 pacientes recibieron docetaxel en dosis densa con una mediana de supervivencia libre de progresión de 12 meses y una supervivencia global de 35.3 meses. En este estudio había 85 pacientes con enfermedad medible (residual mayor de 2 cm. en la cirugía primaria), de ellas el 44.7% alcanzó respuesta completa al término de la quimioterapia adyuvante.²⁹ Estos datos ayudan a demostrar la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante en dosis densa.

El presente estudio no aleatorizado evalúa la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante en dosis densa en pacientes con cáncer de ovario EC IIIC y IV irresecable en 2 periodos de tiempo, este estudio comparó el porcentaje de citorreducción óptima en la cirugía de intervalo con dos esquemas distintos de quimioterapia, la obtenida con la quimioterapia estándar contra la obtenida con carboplatino trisemanal con paclitaxel semanal en pacientes con cáncer de ovario EC IIIC y IV no candidatas a citorreducción primaria. Se encontró que la quimioterapia con paclitaxel semanal y carboplatino trisemanal mejora pero no significativamente la cirugía de intervalo óptima cuando se compara con la quimioterapia estándar, 60% Vs 46.6% respectivamente (P 0.287).

El estudio incluye pacientes con cáncer de ovario EC IIIC y IV no candidatas a cirugía primaria, las pacientes de este estudio presentan un estado avanzado de la enfermedad el cual queda demostrado al observar 90% y 95% de carcinomatosis en el grupo de quimioterapia estándar y dosis densa respectivamente, en el 86.7% de las pacientes había ascitis en ambos grupos y el tumor primario media más de 10 cm en el 60% en el grupo de quimioterapia estándar y en el 83.4% de las pacientes con dosis densa. Este estudio excluye a las pacientes con EC IIIC y IV que son candidatas a cirugía primaria, esta es la razón por la cual no se obtienen porcentajes de citorreducción óptima en la cirugía de intervalo alcanzados en el estudio EORTC55971 del 80.6%.¹⁹

Hubo dos casos de respuesta patológica completa 6.7% en el grupo de dosis densa y ningún caso de RPC en el grupo de dosis estándar. Las pacientes con EC IIIC son las pacientes que más se benefician con la quimioterapia neoadyuvante de dosis densa alcanzado 73.7% de citorreducción óptima en el grupo de dosis densa Vs 52.6% con la quimioterapia estándar (P 0.179). Las pacientes sin derrame pleural con dosis densa presentaron una posibilidad del 68% de citorreducción óptima Vs 50% con la quimioterapia estándar.

La anemia grado II se presentó en el 6.7% en el grupos de quimioterapia estándar y en el 30% con la quimioterapia con dosis densa (P < 0.05), los otros grados de anemia, la neutropenia, la trombocitopenia y la neuropatía periférica fueron estadísticamente no significativos.

Las pacientes en nuestros 2 grupos no tienen seguimiento promedio prolongado por lo que no es posible evaluar la supervivencia libre de progresión ni la supervivencia global.



Actualmente se encuentra en marcha un estudio fase III ICON 8-ENGOT OV-13 que tiene por objetivo evaluar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global comparando la quimioterapia neoadyuvante estándar contra la quimioterapia de dosis densa que podría confirmar los resultados en beneficio de la quimioterapia con dosis densa.³⁰

REFERENCIAS

- 1.- International Agency for Research on Cancer Globocan 2008
<http://globocan.iarc.fr/>
- 2.- American Cancer Society: Cancer facts and figures 2010. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2010 Last accessed April 8, 2011.
- 3.- Reporte histopatológico de neoplasias malignas en México 2003.
- 4.- Ovarian Cancer and oral contraceptives: Collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G, Lancet 2008 Jan 26:371 (9609) 303-14.
- 5.- Early events in the pathogenesis of epithelial ovarian cancer. Landen CN Jr, Birrer MJ, Sood AK, J Clin Oncol 2008 Feb 20:26 (6): 9095-1005. Epub Jan 14.
- 6.- Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, Lynch H, Karlan B, Fishman D, Rosen B, Neuhausen SL, Offit K, Kauff N, Domchek S, Tung N, Friedman E, Foulkes W, Sun P, Narod SA. Lancet Oncol. 2007 Jan;8(1):26-34.

- 7.- Characterization of BRCA1 and BRCA2 mutations in a large United States sample. Chen S, Iversen ES, Friebel T, Finkelstein D, Weber BL, Eisen A, Peterson LE, Schildkraut JM, Isaacs C, Peshkin BN, Corio C, Leondaridis L, Tomlinson G, Dutson D, Kerber R, Amos CI, Strong LC, Berry DA, Euhus DM, Parmigiani G. *J Clin Oncol.* 2006 Feb 20;24(6):863-71.
- 8.- Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 2004;351:2519.
- 9.- 1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43.
- 10.- Bast RC Jr., Knapp RC. Use of the CA 125 antigen in diagnosis and monitoring of ovarian carcinoma. *Euro J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1985;19:354.
- 11.- Karlan BY. The status of ultrasound and color Doppler imaging for the early detection of ovarian carcinoma. *Cancer Invest* 1997;15:265.
- 12.- Omura GA, Brady MF, Homesley HD, et al. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991;9:1138.
- 13.- Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials [comment]. *N Engl J Med* 1990;322:1021.
- 14.- Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al.: Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365 (26): 2473-83.

- 15.- Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al.: A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365 (26): 2484-96.
- 16.- Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al.: OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012;30 (17): 2039-45.
- 17.- Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study [comment]. *J Clin Oncol* 2003;21:3194.
- 18.- McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer [comment]. *N Engl J Med* 1996;334:1.
19. Vergote I, Tropeá CG, Amant F, et al: Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc-IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 363:943-953, 2010
- 20.- Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al: Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: A meta-analysis. *J Clin Oncol* 20:1248-1259, 2002.
- 21.- Chi D, Eisenhauer E, Land J, et al: What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol* 103:559-564, 2006

- 22.- Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al: Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials—By the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 115:1234-1244, 2009
- 23.- Dr Noriyuki Katsumata MD, Prof Makamoto Yasuda y cols. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial, *Lancet Oncology* 2010.
- 24.- NCCN clinical practice guidelines in oncology, Ovarian Cancer versión 3.2012
- 25.- ESMO European guidelines in oncology, Ovarian Cancer 2012.
- 26.- Chambers JT, Voynick IM, Schwartz PE. Neoadjuvant chemotherapy in stage X ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990;37(3):327–31.
- 27.- Onda T, Yoshikawa H. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: overview of outcomes and unanswered questions. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011;11:1053-1067.

- 28.- Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2006;103:1070-1076.
- 29.- Bengt Sorbe, Marianne Graflund, György Horvath y cols, Phase II Study of Docetaxel Weekly in Combination With Carboplatin Every 3 Weeks as First-Line Chemotherapy in Stage IIB to Stage IV Epithelial Ovarian Cancer, *Int J Gynecol Cancer* 2012;22: 47-53.
- 30.- Keiichi Fujiwara, MD, PhD, Noriyuki Katsumata, MD, PhD, and Takashi Onda, MD, PhD Dose-Dense Chemotherapy and Neoadjuvant Chemotherapy for Ovarian Cancer 2012 by American Society of Clinical Oncology. 1092-9118/10/1-10 abstract