

“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL DE ONCOLOGÍA

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



**“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESION EN PACIENTES CON
CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES
TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
SIGLO XXI”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ONCÓLOGO MÉDICO

PRESENTA:

Dra. Francisca Alba Hurtado

Médico Adscrito al servicio de Oncología Médica, UMAE #71 de Torreón Coahuila

franciscaalba22@yahoo.com.mx

8711856738

Tutores:

Dr. Samuel Rivera Rivera

Médico Adscrito al Servicio de Oncología Médica Hospital de Oncología

samuelri13@yahoo.com

56276900

Química Julia Aurora Alonzo Rojo

Catedrática de la Universidad Autónoma de Durango Campus Gómez Palacio Dgo.

alonzoroyo@hotmail.com

8711174050

México DF a 28 de Marzo del 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL
PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
SIGLO XXI” !**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESION EN PACIENTES CON
CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES
TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
SIGLO XXI”**

HOJA DE FIRMAS

Francisca Alba Hurtado
Residente de Oncología Médica

Dr. Alejandro Silva
Tutor clínico

Dr. Samuel Rivera Rivera
Asesor clínico

Química Julia Aurora Alonzo Rojo
Asesor Metodológico

Dr. Gabriel González
Médico Internista y Jefe de Enseñanza Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

AGRADECIMIENTOS.

A mi MADRE, por que gracias a ella soy ahora una profesionista, una mujer con ideales y que busca alcanzar sus metas. Ella es mi ejemplo a seguir, porque todo lo que soy se lo debo a ella.

Gracias a MI PADRE CELESTIAL por que me permite la mejor de las dichas, el ser madre de mi hermosa Danna Zoe.

Gracias a Carlos por su paciencia, por ser el mejor de los compañeros, amigo y complice, por ser el amor de mi vida.

Gracias a mis Maestros, em especial a el Dr. Samuel Rivera Rivera, por sus enseñanzas, que para mi son oro.

ÍNDICE

1. Antecedentes	6
2. Planteamiento del Problema	15
3. Justificación	16
4. Hipótesis	17
5. Objetivos	18
6. Material y Métodos	19
7. Aspectos Éticos	29
8. Recursos	30
9. Resultados	31
10. Bibliografía	36
11. Hoja de recolección de datos	43
12. Cronograma de Actividades	47
13. Anexos	48

ANTECEDENTES

A pesar del avance en el conocimiento del comportamiento y biología del cáncer de ovario, así como en los protocolos de tratamiento existentes, ésta enfermedad sigue siendo uno de los principales factores que contribuye a la muerte por cáncer de origen ginecológico.(1)

Los tumores de ovario son entidades de gran importancia clínica, ya que entre los cánceres del aparato genital femenino la incidencia del carcinoma de ovario solo es superada por el carcinoma de cérvix uterino, mama y endometrio.

Constituye el 6% de todos los cánceres en la mujer y representa el 23% de las neoplasias malignas ginecológicas. (2,3,4,5,6)

Su prevalencia es de 30-50/100 000, variando según reportes de diferentes países o procedencias. Las tasas más altas de cáncer de ovario están reportadas en países altamente industrializados especialmente de América del Norte y Europa, la excepción notable es Japón, donde la tasa de muerte por cáncer de ovario está entre las más bajas del mundo y los estudios en poblaciones inmigrantes sugieren fuertemente influencia ambiental (2,3)

La incidencia del cáncer de ovario en los Estados Unidos es de 15 casos por cada 100 000 mujeres por año, con una tasa de incidencia baja antes de los 40 años y que se incrementa exponencialmente después de los 65 años. (7) El cáncer de ovario ocupa el segundo lugar entre los cánceres ginecológicos que afectan a las mujeres norteamericanas. En ese país se diagnostican cada año 26 500 casos nuevos y a consecuencia de esta enfermedad se producen anualmente unas 14 500 muertes. Existe mayor incidencia en las mujeres blancas de los Estados Unidos, y su tasa es

“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !

inferior en las mujeres afroamericanas, hispanas y asiático-americanas. Estas diferencias geográficas presumiblemente son el reflejo de la distribución de los factores de riesgo que influyen en el desarrollo de la enfermedad (2-4).

México el RHNM 2006 reportó una incidencia de 2,273 casos (2.14%). En el reporte del INEGI 2009, se registraron 1,691 defunciones por CEO (2.4% del total por cáncer). El GLOBOCAN 2008 reporta una incidencia de 2,910 casos y una mortalidad 1,851 casos. (5)

El riesgo de cáncer de ovario en quienes no presentan antecedentes familiares del mismo es de 1.4%, pero en aquellas con dos o más parientes de primer grado con cáncer de ovario así como antecedentes personales de otro tipo de cáncer como el de mama y endometrio, aumentar hasta en un 50%. (7)

Los cáncer de ovario se caracterizan por su gran tamaño y su frecuente asociación con síntomas relativamente leves y en dos tercios de los casos la lesión se ha extendido más allá del ovario al momento del diagnóstico y desafortunadamente la examinación ginecológica, anal, citología vaginal, y cervical son de valor limitado para el diagnóstico y para favorecer el mismo en etapas tempranas sería indispensable el incremento de novedosas técnicas radiográficas y ultrasonográficas, técnicas sofisticadas de laboratorio, que incluyen el empleo adecuado de marcadores tumorales, y anatomía patológica . (4)

El diagnóstico oportuno es difícil, requiere de mucha agudeza clínica y una metodología adecuada para la realización de un buen estudio de la paciente, que muchas veces es asintomático.

Aproximadamente el 76% de las mujeres con cáncer ovárico sobreviven un año después del diagnóstico.

Aproximadamente el 45% vive por más de 5 años después del diagnóstico, siempre que el diagnóstico se haga en las primeras etapas de la enfermedad y el tratamiento

“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !

se reciba antes de que el cáncer se disemine por fuera del ovario, llegando la tasa de supervivencia a 5 años en alrededor del 94%.

Conociendo que el cáncer de ovario raras veces se diagnostica en sus primeras etapas (20-25%) y por lo general, está bastante avanzado al momento de hacerse el diagnóstico (al diagnóstico el 70% de las pacientes están en EC III-IV), y la recaída será para las de EC III en 75% y las de EC IV > 90%.

Actualmente a pesar de que las tasas de respuesta son de alrededor del 80% con tratamiento primario, el cáncer de ovario recurrente representa un importante desafío clínico; pocos agentes han demostrado actividad en los grandes ensayos aleatorios. En la actualidad, sólo carboplatino, cisplatino, paclitaxel, altretamina, topotecan, doxorubicina liposomal pegilada (PLD), y gemcitabina han sido aprobados en EE.UU por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA).

Los principales objetivos del tratamiento de segunda línea son:

Manejo de pacientes sintomáticas

Retraso en la progresión de la enfermedad

Aumento en sobrevida

Mantener calidad de vida

Ha quedado claro en la última década que la probabilidad de respuesta a la quimioterapia en el momento de recurrencia es directamente proporcional al tiempo entre finalización de la quimioterapia de primera línea y la confirmación de la de la enfermedad recurrente. El intervalo libre de platino ha demostrado que predicen fuertemente la probabilidad de respuesta a una quimioterapia de segunda línea. Basado en los datos de Markman y Hoskins [3], los pacientes con recurrencia de la enfermedad se dividen en 3 subgrupos:

Platino sensible

Platino refractario

Platino resistente

Actualmente 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. [42]. 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.

En el subgrupo de platino resistentes la mediana de la SLP es de alrededor de 22 semanas y la mediana de SG de aproximadamente 40 semanas.

En contra posición al platino sensible donde la mediana de la SLP y la SG son alrededor de 40 y 60 semanas, respectivamente. Por lo tanto, antes de iniciar la quimioterapia de segunda línea, es importante para determinar el intervalo entre la finalización de la terapia con cisplatino o carboplatino y el desarrollo de la enfermedad recurrente.

EL TIEMPO DE TRATAMIENTO.

La cuestión más debatida sigue siendo el momento del tratamiento en pacientes asintomáticos con un aumento de la Marcador tumoral CA125, sin lesiones detectables en exámenes clínicos o radiológicos. Aunque el aumento de CA125 en pacientes asintomáticos es altamente predictiva de recidiva clínica dentro de 4-6 meses [4,5], ya sea que el tratamiento deba ser retrasado hasta la aparición de los

“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !

síntomas o iniciado únicamente en el aumento en el nivel de CA125 para prevenir la aparición de los síntomas sigue siendo controvertido.

HISTORIA DEL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE OVARIO.

El tratamiento del cáncer de ovario inicia a principios de los años 70 cuando con ciclofosfamida se obtenían respuestas entre 20 – 30% (36,37). Posteriormente la adriamicina logro tasas de respuesta entre 15 y 20%, y cuando esta se combino con la ciclofosfamida se alcanzaron tasas de respuesta entre 30 y 40 por ciento, por lo que este esquema fue empleado como tratamiento estándar hasta que en los años 80 el cisplatino ocupó el lugar de la adriamicina. (38-42). La combinación de cisplatino y ciclofosfamida ha sido extensamente estudiada con rangos de respuesta clínica de un 60%.

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 [43, 44].

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. [45].

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 [46-48].

“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !

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, gemcitabine, 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 [49].

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. [50].

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.

“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !

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”. [51-53].

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”. (54). 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 [55-56].

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.

En general las recomendaciones según las guías NCCN son preferentemente dar combinaciones de quimioterapia en pacientes con enfermedad recurrente platino-sensibles, y estas incluyen: Carboplatino/paclitaxel (categoría 1), carboplatino/paclitaxel semanal, carboplatino/docetaxel, carboplatino/gemcitabine, carboplatino/doxorubicina liposomal o cisplatino/gemcitabine.

“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !

En cambio a los pacientes con enfermedad platino-resistente la recomendación es solo usar un agente y que no este basado en agente platinado como: docetaxel, etoposido oral, gemcitabine, doxorubicina liposomal, paclitaxel semanal y topotecan.

Como ya se menciona antes son pocos los agentes aprobados por la FDA para tratamiento de 2da línea en cáncer de ovario y específicamente en pacientes recurrentes, tenemos entre las pocas opciones a gemcitabine ya sea combinado en pacientes platino-sensibles o como monodroga en pacientes platino-resistentes.

La Gemcitabina es un agente activo en mujeres con enfermedad tanto platino sensibles como platino resistentes en cáncer de ovario.

Varios ensayos de fase II han mostrado tasas de respuesta objetiva del 34% en pacientes platino sensibles y del 13% a 22% en platino resistentes[18-21].

En un ensayo fase III se comparo la eficacia del gemcitabine-carboplatino vs carboplatino monodroga en pacientes con recurrencia de cáncer de ovario platino sensibles, demostrándose la superioridad de la combinación tanto en SLP (8.6 vs 5.8 meses p 0.003), tasa de respuesta completa (14.6% vs 6.2%) y SG (18 vs 17.3 meses) aunque en esta ultima la p no fue significativa p 0.7.

En un ensayo fase III se comparo Gemzar vs PLD en pacientes platino sensibles y resistentes, las tasas de respuesta global fueron más altas para el grupo de gemzar (29% vs 16%), sin embargo la SG fue mayor para doxorubicina liposomal (56 semanas vs 51 semanas), el TTP sin diferencia significativa entre ambos brazos (16 semanas vs 20 semanas) p=0.411.

Finalmente un 3er estudio fase III randomizado comparo gemcitabine vs doxorubicina liposomal en pacientes con cáncer de ovario platino-resistentes y en sus resultados no se observo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los 2 tratamientos tanto en SLP (3.6 meses para gemzar vs 3.1 meses para doxo-liposomal), mediana de SG 12.7 vs 13.5 meses para gemzar y doxo-liposomal respectivamente, tasas de respuesta global de 6.1% vs 8.3 % respectivamente. Se encontró mas síndrome mano-pie y mucositis en el grupo de tratamiento con

“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !

doxorubicina liposomal como toxicidades y constipación, náusea, vómitos, fatiga y neutropenia en el grupo de gemcitabine.

Existen doce estudios fase II que han explorado la respuesta terapéutica inducida por gemcitabina, como droga única en el cáncer epitelial de ovario platino-resistente, en ellos la dosis empleada varía de 800 hasta 2000 mg/m² aplicados en los días 1, 8 y 15. Estas investigaciones han reclutado menos de 51 pacientes y el índice de respuesta detectado oscila entre 13 y 22%, con predominio de las respuestas parciales.

Gemcitabine es una muy buena opción de tratamiento de segunda línea en pacientes con cáncer de ovario recurrente, siendo la toxicidad más comúnmente observada la trombocitopenia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Al momento no se ha establecido como estándar una 2da línea de quimioterapia para pacientes con cáncer de ovario platino-resistentes; sin embargo se cuenta con pocos ensayos clínicos en donde se evalúan fármacos obteniendo tasas de respuesta escasas y variables.

La selección del tratamiento va a depender si la paciente es sensible o resistente al medicamento inicial basado en platino. En caso de tratarse de una paciente platino resistente (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. [57,58,59].

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 irreseccable 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. [60]

Por lo tanto dado a que no existen estudios en nuestro hospital en los cuales se analicen pacientes con cáncer de ovario tratados con Gemcitabine y su respuesta en el subgrupos de platino resistente, se pretende estudiar la sobrevida libre de progresión, sobrevida global y perfil de seguridad de este agente en este subgrupo de pacientes en el Hospital de Oncología Siglo XXI.

JUSTIFICACION

Desafortunadamente muchos pacientes con cáncer de ovario se presentarán al momento del diagnóstico con enfermedad avanzada y ameritarán quimioterapia paliativa; con una primera línea de tratamiento esta población obtendrá beneficio en sobrevida y paliación de síntomas, sin embargo muchos de esos pacientes desarrollarán progresión de la enfermedad después de esa primera línea e incluso después de una 2da línea.

A pesar de que el tratamiento del cáncer de ovario avanzado después de falla a una segunda línea de quimioterapia sea controversial, con la disponibilidad de diferentes drogas activas, muchos pacientes que conserven buen estado funcional, después del tratamiento inicial, serán aún candidatos para terapia adicional consiguiendo incremento de la sobrevida global así como de la calidad de vida, quizás este último el objetivo más importante en todo tratamiento de rescate.

Dado que en nuestro medio se ofrece tratamiento basado en agentes platinados y taxanos como primera línea y como 2da línea aun no hay un estándar, este estudio se realizará con la finalidad de establecer la sobrevida libre de progresión, en pacientes con cáncer de ovario epitelial platino-resistentes tratadas con gemcitabine en nuestro hospital, ya que como se comentó se desconocen estos datos.

HIPOTESIS

Por ser un estudio de carácter descriptivo no se requiere una hipótesis.

OBJETIVOS

A) PRIMARIO:

- Determinar la sobrevida libre de progresión en pacientes con cáncer de ovario epitelial platino-resistentes, que recibieron Gemcitabine.

B) SECUNDARIOS:

- Determinar la tasa de respuesta objetiva, bioquímica y seguridad de estos pacientes.

MATERIAL Y METODOS

1.- Diseño

Estudio retrospectivo y descriptivo.

2.- Universo de estudio

Se analizaran 422 expedientes de pacientes con cáncer de ovario epitelial platino-resistentes atendidas en la consulta externa de Oncología médica del hospital de Oncología CMN SXXI, en el periodo comprendido entre enero del 2008 a diciembre del 2011.

3.- Población de estudio

Pacientes con cáncer de ovario epitelial platino-resistentes que sean valorados en la consulta externa de Oncología Médica en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social a partir de enero del 2008 a diciembre del 2011.

4.- Tipo de muestreo.

Todos serán casos consecutivos atendidos en la consulta externa de oncología médica durante el periodo de enero 2008 a diciembre del 2011.

5.- Inclusión y exclusión:

a. Inclusión

Pacientes con expediente disponible, histología epitelial, recaída menor a 6 meses (enfermedad platino resistente) después de una línea de quimioterapia sin gemcitabine. Lesiones medibles o evaluables por estudios de imagen, valores séricos periódicos de Ca 125 previos a cada ciclo de quimioterapia.

6. Exclusión

Haber recibido quimioterapia previa basada en gemcitabine monodroga o en combinación, ser pacientes platino-sensibles, no contar con expediente en el Hospital.

7.- Definición operacional de variables

VARIABLE DEPENDIENTE

a. Sobrevida libre de progresión

- i. Tipo de variable: cuantitativa discreta
- ii. Definición conceptual: Tiempo que transcurre desde la aleatorización hasta la fecha que se documenta la progresión de la enfermedad.
- iii. Definición operacional: Tiempo que transcurre desde la aleatorización hasta la fecha que se documenta la progresión de la enfermedad.
- iv. Escala de medición: Meses
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos

b. Tasa de respuesta de acuerdo a criterios de RECIST

- i. Tipo de variable: cualitativa nominal
- ii. Definición conceptual: Método de evaluación de la respuesta de los tumores sólidos a un tratamiento instalado.
- iii. Definición operacional: Criterios para determinar la respuesta tumoral definiéndose en términos de respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable y progresión.
- iv. Escala de medición: 1. Respuesta completa (RC), 2. Respuesta Parcial (RP), 3. Enfermedad Estable (EE), 4. Progresión de la Enfermedad
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

1.- Respuesta Completa.

- i. Tipo de Variable: Cualitativa dicotómica.
- ii. Definición Conceptual: Ausencia de tumor medible por clínica y/o imagen (ultrasonido, tomografía).
- iii. Definición Operacional: Regresión completa de actividad tumoral medible por clínica y/o imagen, medido al término del tratamiento con quimioterapia.
- iv. Escala de Medición:
 1. Si.
 2. No.
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

2.- Respuesta Parcial.

- i. Tipo de Variable: Cualitativa dicotómica.
- ii. Definición Conceptual: Reducción del 30% o más de una lesión en su diámetro mayor, tomando como referencia el estudio basal, medido al término del tratamiento con quimioterapia.

“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !

iii. Definición Operacional: Disminución de lesión tumoral medible clínicamente o por imagen (ultrasonido, tomografía) de al menos un 30%.

iv. Escala de Medición:

1. Si.

2. No.

v. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

3.- Enfermedad Estable.

vi. Tipo de Variable: Cualitativa dicotómica.

vii. Definición Conceptual: Reducción del volumen tumoral medible menor al 30% en su diámetro mayor, sin aparición de lesiones nuevas.

viii. Definición Operacional: Regresión tumoral de menos del 30%, medido clínicamente o por imagen (ultrasonido, tomografía), medido al término del tratamiento con quimioterapia.

ix. Escala de Medición:

1. Si.

2. No.

x. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

c. Tasa de respuesta bioquímica de acuerdo a criterios de Rustín (Ca 125)

vi. Tipo de variable: cualitativa nominal

vii. Definición conceptual: Método de evaluación de la respuesta de los tumores sólidos a un tratamiento instalado.

viii. Definición operacional: Criterios para determinar la respuesta definiéndose en términos de respuesta y progresión.

ix. Escala de medición: 1. Respuesta del 50%, 2. Respuesta del 75% y 3. Progresión de la Enfermedad

x. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

- 1) Definición de respuesta del 50%. Si ha habido una disminución del 50% en el nivel del suero del Ca125 a partir de dos muestras inicialmente elevadas, entonces una respuesta del 50% se ha producido. El ejemplo que muestra una disminución del 50% debe ser confirmado por una cuarta muestra (es decir, cuatro muestras son necesarias).
- 2) Definición de respuesta del 75%. Si ha habido una disminución en nivel del suero del Ca 125 de más del 75% en tres muestras, y luego una respuesta del 75% se ha producido (es decir, tres muestras son necesarias).

Es importante señalar que para las definiciones de respuesta del 50% y 75%, la muestra final debe ser analizada por lo menos 28 días después de la muestra anterior.

- 3) Por otro lado se considera progresión de la enfermedad después de la 1era línea bajo los siguientes rubros:
 - A) Pacientes que normalizaron el Ca 125 después de la 1era línea, en ellos se requiere que los valores séricos de Ca 125 sean iguales o mayores del doble del límite superior normal.
 - B) Pacientes que después de la 1era línea nunca normalizaron sus valores de CA 125, se requiere que los valores séricos de Ca 125 sean iguales o mayores del doble basal con el que finalizó la 1era línea.
 - C) Pacientes que después de la 1era línea nunca tuvieron valores séricos de Ca 125 mayores al valor del límite superior normal, en ellos también se requiere un aumento igual o mayor del doble basal.

VARIABLES INDEPENDIENTES

a. Edad

- i. Tipo de variable: Cuantitativa discreta
- ii. Definición conceptual: Tiempo de vida de una persona medida en años
- iii. Definición operacional: Número de años de vida que el paciente dice tener al momento de ser incluido en el estudio
- iv. Escala de medición: Número de años
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos

b. ECOG

- i. Tipo de variable: Cualitativa ordinal
- ii. Definición conceptual: Escala de evaluación del estado funcional o desempeño de un paciente con cáncer
- iii. Definición operacional: Número del estado funcional del paciente según escala del ECOG
- iv. Escala de medición: 0, 1, 2, 3, 4, 5
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos

c. Histología

- i. Tipo de variable: Cualitativa nominal
- ii. Definición conceptual: Tipo histológico de un tumor según sus características morfológicas
- iii. Definición operacional: Nombre del tipo histológico del tumor según la clasificación de la OMS
- iv. Escala de medición: 1. Seroso-papilar. 2. Mucinoso. 3. Endometroide. 4. De células claras.
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos

d. Estadificación clínica del tumor primario acorde al TNM

- i. Tipo de variable: Cualitativa ordinal
- ii. Definición conceptual: Sistema de estadiaje de neoplasias desarrollado por la AJCC basado en la extensión del tumor (T), la diseminación a los ganglios linfáticos (N) y metástasis a distancia (M).
- iii. Definición operacional: Método de estadiaje de neoplasias que describe la extensión del tumor, compromiso de ganglios linfáticos y metástasis distantes.
- iv. Escala de medición: 1. I, 2. II, 3. III, 4. IV
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos

e. Tratamiento previo recibido

- i. Tipo de variable: cualitativa nominal
- ii. Definición conceptual: Conjunto de medios de cualquier tipo, farmacológicos, quirúrgicos o físicos que tendrán como finalidad el alivio de algunos síntomas.
- iii. Definición operacional: Tipo de tratamiento de quimioterapia anteriormente recibido
- iv. Escala de Medición: 1. Paclitaxel/CBP (Paclitaxel, Carboplatino) 2. PLD (Doxorrubicina liposomal), 3. Gemcitabine 4. Otros
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos

**“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO
EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !**

f. Tratamiento con gemcitabine

- i. Tipo de variable: cualitativa nominal
- ii. Definición conceptual: Conjunto de medios de cualquier tipo, farmacológicos, quirúrgicos o físicos que tendrán como finalidad el alivio de algunos síntomas.
- iii. Definición operacional: Tipo de tratamiento de quimioterapia de estudio
- iv. Fuente: Instrumento de recolección de datos

g. Toxicidad gastrointestinal

- i. Tipo de variable: cualitativa ordinal
- ii. Definición conceptual: Efectos adversos en sistema gastrointestinal causados por agentes citotóxicos posterior al inicio de quimioterapia, no por patología de base ni analgésicos, comprende diarrea, náusea, vómito.
- iii. Definición operacional: Grado de toxicidad asociada a quimioterapia clasificada de acuerdo a escala de CTC 3.0
- iv. Escala de medición: 0, 1, 2, 3, 4
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos

h. Toxicidad hematológica

- i. Tipo de variable: cualitativa ordinal
- ii. Definición conceptual: Efectos adversos en sistema hematopoyético
- iii. Definición operacional: Grado de toxicidad asociada a quimioterapia clasificada de acuerdo a escala de CTC 3.0; puede ser anemia, neutropenia, trombocitopenia.
- iv. Escala de medición: 0, 1, 2, 3, 4
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos

**“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO
EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !**

i. Toxicidad síntomas constitucionales

- i. Tipo de variable: cualitativa ordinal
- ii. Definición conceptual: síntomas constitucionales causados por agentes citotóxicos, puede ser astenia, hiporexia.
- iii. Definición operacional: Grado de toxicidad asociada a quimioterapia clasificada de acuerdo a escala de CTC 3.0
- iv. Escala de medición: 0, 1, 2, 3, 4
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

**“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO
EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !**

Procedimientos

1. Se realizará revisión de expediente de los pacientes con cáncer de ovario epitelial recurrentes platino-resistentes tratados con gemcitabine a partir de enero del 2008 hasta la agosto del 2011.

2. Se confirmará reporte histopatológico de la biopsia.

3. Se revisarán los estudios de imagen y Ca 125 para poder evaluar la respuesta al tratamiento con gemcitabine.

ASPECTOS ÉTICOS

No existe un régimen estándar de tratamiento en pacientes con cáncer de ovario epitelial platino-resistentes, por lo que se han explorado en la literatura diferentes antineoplásicos, entre los más utilizados figura el gemcitabine.

El presente estudio tiene por lo tanto la intención de evaluar la tasa de respuesta, seguridad y sobrevida libre de progresión de un esquema basado en gemcitabine en pacientes con cáncer de ovario recurrente en nuestro hospital, para poder ofrecer así una alternativa de tratamiento en nuestros pacientes que aún conservan buen estado funcional y dado que es un estudio retrospectivo no se requiere de un consentimiento informado y este estudio se apega a la norma correspondiente, a la ley general de salud, al documento de Helsinki y se someterá a evaluación por el comité local de investigación.

RECURSOS

1. Humanos

Asesor Clínico.- Dr. Samuel Rivera Rivera MBOM

Investigador.- Dra. Francisca Alba Hurtado Residente de Oncología Médica

2. Financieros

Los medicamentos utilizados en los esquemas de quimioterapia forman parte del cuadro básico del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS. Los estudios de laboratorio y de imagen forman parte de los lineamientos de evaluación del servicio de Oncología Médica. No se requerirán estudios adicionales fuera de la institución, por lo que no se requerirá una inversión adicional.

3. Físicos

El estudio se llevará a cabo en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS. El hospital cuenta con cada una de las áreas físicas necesarias para la realización del estudio. No se requerirá uso de algún área adicional fuera de la institución. Se realizara en el área de Consulta Externa de Oncología Médica.

RESULTADOS

Características de los pacientes.

Entre enero del 2008 y diciembre del 2011, se realizó revisión de expedientes de 26 pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario platino-resistentes de forma retrospectiva en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI. En la **Tabla 1** se describen sus características clínico-patológicas. La media de edad en años fue de 60.5 (rango de 46-75); el 96.1 de las pacientes presentó ECOG-1 y solo un 3.8 ECOG 3; en cuanto a grupos histológicos el seroso papilar represento el 73% de las histologías; el mucinoso y el de células claras representaron cada uno el 11.5% respectivamente y el endometroide represento solo el 3.8%. La mediana de líneas recibidas previas antes de nuestro tratamiento fue de 3 (rango 1-7). El 65.3% de las pacientes estaban en una EC III, el 19.2% en EC IV y solo el 15.3% estaban en etapas I y II al momento del diagnóstico.

Sobrevida Libre de Progresión.

La mediana de SLP fue de 2.8 meses (73.5 días, 11 semanas) (rango 21– 147 días), hubo 1 pacientes con una SLP de 147 días. En el análisis multivariado, se analizó si la edad >60 años, número de líneas recibidas antes del gemcitabine, etapa clínica y tipo histológico, fueron predictivos de disminución en la SLP (**Tabla 2**), y se observó que ninguna de estas variables influyeron en disminuir la SLP.

Tasas de Respuesta.

En 19 pacientes no se pudo valorar la tasa de respuesta por RECIST, de los 7 pacientes restantes en los que sí se les pudo evaluar la tasa de respuesta por RECIST, una paciente se consideró RC (respuesta completa) después de 5 ciclos, una paciente se consideró con RP (respuesta parcial) después de 6 ciclos con gemcitabine, con EE 2 pacientes, una después de 6 ciclos y otra después de 3 ciclos y finalmente 3 pacientes se consideraron con progresión de la

**“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO
EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !**

enfermedad, una después de 2 ciclos con gemcitabine, y 2 pacientes después de 4 de gemcitabine. Por lo tanto se considero RC en un 14.2%, RP en un 14.2 %, Respuesta global en un 28.5%, EE en un 28.5% y progresión en un 42.8% **(Tabla3)**.

La respuesta bioquímica (respuesta por valores séricos de Ca 125) se pudo medir en 25 de 26 pacientes y con RC fueron 7 pacientes (28%), con EE 15 pacientes (60%) y con progresión 3 pacientes (12%) **(Tabla 4)**.

Toxicidad.

La frecuencia de toxicidades se presentan por ciclos en las tablas **Tabla 5**. La toxicidad hematológica (se incluyen neutropenia, anemia y trombocitopenia) en su mayoría se reporto como G1/G2, solo en 1 paciente en el ciclo 1 curso con toxicidad G por trombocitopenia, no se le transfundieron aféresis pero si amerito una reducción de dosis del 15%, en cuanto a toxicidades G3 hematologicas solo se presentaron en 3 pacientes, 2 con neutropenia (7.6%) e el 1er ciclo y 1 una con trombocitopenia (4.7%) en el 2do ciclo, se requirió apoyo tranfusional en la 4 pacientes, 3 por anemia G2 y 1 paciente por anemia G1.

En cuanto a la toxicidad no hematológica en general la que predomino fue la astenia G1/G2 sobre todo en los primeros cuatro ciclos, toxicidades G3 igual la astenia predomino hasta el 19.2% en el primer ciclo y G4 no se reporto ningún caso con toxicidad no hematológica **(Tabla 6)**.

En general se considera este esquema tuvo un perfil de seguridad adecuado pues las principales toxicidades tanto no hematológicas como hematológicas fueron G1/G2, pero también llamo la atención que estas se presentaron más en los primeros ciclos de quimioterapia y no en los últimos.

DISCUSION

Existen doce estudios fase II que han explorado la respuesta terapéutica inducida por gemcitabina, como droga única en el cáncer epitelial de ovario avanzado y resistente a análogos del platino.¹⁵⁻²⁶. La dosis empleada en dichos estudios varía de 800 hasta 2000 mg/m² aplicados en los días 1, 8 y 15. Estas investigaciones han reclutado menos de 51 pacientes y el índice de respuesta detectado oscila entre 13 y 22%, con predominio de las respuestas parciales.

El estudio de Morgan-Ihrig y colaboradores en 1991, reportó 29% respuestas globales, sin embargo en este estudio el número de pacientes incluidos solo fue de 7, y las dosis de gemcitabine también fueron subóptimas.

Por otro lado en el estudio de Kudelka y cols en 1999, se reportó un índice de respuesta global de solo 19%; encontrando toxicidad hematológica importante (G III/IV). En contraste con nuestro estudio donde la toxicidad hematológica en su mayoría fue GI/II, requiriendo reducción de dosis de un 15% por esta causa solo en 1 paciente, esto por trombocitopenia G4, hubo otro paciente que requirió disminución de dosis en un 10% por mucositis G3. En cuanto al apoyo transfusional solo fue en 4 pacientes, 3 por anemia G2, y 1 paciente por anemia G1.

El estudio más grande es el de Lund y cols en 1994, el cual detectó un índice de respuesta del 19%, supervivencia de 6.2 meses y tiempo a la progresión de 2.8 meses; esta última igual a la reportada en el estudio de Frielanders de 1998 y a nuestro estudio.

En México solo existe un estudio retrospectivo de Gerson y cols en el 2004, que incluyó 10 pacientes, reportándose un índice de respuesta del 40%, con duración media de la respuesta de 8.2 meses.

Otros estudios han valorado el uso de gemcitabine en pacientes platino-resistentes sin embargo en combinación con análogos del platino, y sus respuestas objetivas van de 38 a 63%, con toxicidad hematológica alta (G III y IV).

“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !

Esto en contraste con la combinación en pacientes que no han recibido algún tratamiento previamente logrando alcanzar respuestas objetivas del 64%; y duración media de la respuesta de 16.9 meses.

Por otro lado el seguimiento de esta enfermedad es difícil, ya que el 50% de los pacientes tienen enfermedad no medible por los criterios estándar de la OMS o del RECIST, sin embargo actualmente existen criterios (Rustín) validados por estudios retrospectivos para definiciones de respuesta y progresión a CA125, en nuestro estudio desafortunadamente la respuesta por RECIST solo se pudo obtener en 7 pacientes, obviamente esto impactó en nuestros resultados, en contraste con la respuesta por Ca 125 que sí se logró mostrar en 25 pacientes.

El análisis multivariado entre SLP y edad < o > de 60 años, etapa clínica, tipo histológico, número de líneas recibidas previo al tratamiento con gemcitabine, no mostró significancia estadística en alguna entre estas variables y la SLP.

Entonces resumiendo encontramos que aunque el estudio mostró tasas de respuesta y la SLP similares a las reportadas en la literatura, también pudimos encontrar algunas debilidades, entre ellas errores tipo II o beta y sistemático, y probablemente la debilidad más importante radica en que debido a que se trató de un estudio retrospectivo las variables no fueron controladas por nosotros. Por lo que sugerimos para evitar estos sesgos en lo futuro, lo ideal sería realizar un estudio de cohorte, multicéntrico.

**“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO
EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !**

CONCLUSIONES

El esquema con gemcitabine monodroga en pacientes con cáncer de ovario platino-resistentes es una buena opción, con SLP de 11 semanas y buen perfil de seguridad.

**“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO
EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !**

BIBLIOGRAFIA

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cáncer Statistics, 2008. *CA Cáncer J Clin* 2008;58: 71-96.
2. Hall HI, Tung KH, Hotes J, et al: Regional variations in ovarian cancer incidence in the United States, 1992-1997. *Cancer*. 2004; 97 (10 Suppl): 2701.
3. Howe HL, Weinstein R, Hotes J, et al. Multiple primary cancers of the ovary in the United States, 1992-1997. *Cancer* 2004; 97 (10 Suppl):2660.
4. Goodman MT, Howe HL. Descriptive epidemiology of ovarian cancer in the United States, 1992-1997. *Cancer*. 2004; 97 (10 suppl):2615.
5. Registro Nacional del Cáncer. RHNM 2006.
6. Yancik R, Ries LG, Yates JW. Ovarian cancer in the elderly: an analysis of surveillance. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 154: 639.
7. Ozols RF, Rubin SC, Thomas G, et al. Epithelial ovarian cancer. In: Hoskins WJ, Pérez CA, Young RC, eds. *Principles and practice of Gynecologic Oncology*, 4th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins. 2005: 919-922.
8. Muggia FM, Hainsworth JD, Jeffers S, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in refractory ovarian cancer: antitumor activity and toxicity modification by liposomal encapsulation. *J Clin Oncol* 1997;15:987–93.
9. 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;18:3093–100.
10. Abu-Rustum N, Aghajanian C, Barakat RR, Fennelly D, Shapiro F, Spriggs D. Salvage weekly paclitaxel in recurrent ovarian cancer. *Semin Oncol* 1997;24(5 Suppl 15):S62–7.

**“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO
EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !**

11. Andersson H, Horvath G, Mellqvist L, Westberg R. Taxol given weekly in advanced previously treated ovarian carcinomas: a pilot study. *Int J Gynecol Cancer* 1997;7:262–6.
12. Markman M, Hall J, Spitz D, Weiner S, Carson L, Van Le L, Baker M. Phase II trial of weekly single-agent paclitaxel in platinum/paclitaxel-refractory ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:2365–9.
13. Kita T, Kikuchi Y, Takano M, et al. The effect of single weekly paclitaxel in heavily pretreated patients with recurrent or persistent advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;92:813–8.
14. Markman M, Blessing J, Rubin SC, Connor J, Hanjani P, Waggoner S. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;101:436–40.
15. Le T, Hopkins L, Baines KA, Rambout L, Al Hayki M, Kee Fung MF. Prospective evaluations of continuous weekly paclitaxel regimen in recurrent platinum-resistant epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;102:49–53.
16. Hoskins PJ, Swenerton KD. Oral etoposide is active against platinum-resistant epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:60–3.
17. Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:405–10.
18. Lund B, Hansen OP, Theilade K, Hansen M, Neijt JP. Phase II study of gemcitabine (2-, 2_-difluorodeoxycytidine) in previously treated ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1530–3.

“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !

19. Shapiro JD, Millward MJ, Rischin D, Michael M, Walcher V, Francis PA, Toner GC. Activity of gemcitabine in patients with advanced ovarian cancer: responses seen following platinum and paclitaxel. *Gynecol Oncol* 1996;63:89–93.
20. D’Agostino G, Amant F, Berteloot P, Scambia G, Vergote I. Phase II study of gemcitabine in recurrent platinum-and paclitaxel-resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003;88:n266–9.
21. Markman M, Webster K, Zanotti K, Kulp B, Peterson G, Belinson J. Phase 2 trial of single-agent gemcitabine in platinum-paclitaxel refractory ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90:593–6.
22. Burger RA, Sill M, Monk BJ, Greer B, Sorosky J. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer (EOC) or primary peritoneal cancer (PPC): a Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *J Clin Oncol* 2005;23:16(Suppl):5009. [Abstract]
23. Cannistra SA, Matulonis U, Penson R, et al. Bevacizumab in patients with advanced platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(18 Suppl):5006. [Abstract]
24. Taamma A, Misset JL, Riofrio M, et al. Phase I and pharmacokinetic study of ecteinascidin-743, a new marine compound, administered as a 24-hour continuous infusion in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 2001;19:1256–65.
25. Ryan DP, Supko JG, Eder JP, et al. Phase I and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 administered as a 72-hour continuous intravenous infusion in patients with solid malignancies. *Clin Cancer Res* 2001;7:231–42.
26. Twelves C, Hoekman K, Bowman A, et al. Phase I and pharmacokinetic study of Yondelis (Ecteinascidin-743; ET-743) administered as an infusion over 1 h or 3 h every 21 days in patients with solid tumours. *Eur J Cancer* 2003;39:1842–51.

**“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO
EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !**

27. Sessa C, De Braud F, Perotti A, et al. Trabectedin for women with ovarian carcinoma after treatment with platinum and taxanes fails. *J Clin Oncol* 2005;23:1867–74.
28. Altmann KH, Wartmann M, O'Reilly T. Epothilones and related structures: a new class of microtubule inhibitors with potent in vivo antitumor activity. *Biochim Biophys Acta* 2000;1470:M79–91.
29. Chou TC, Zhang XG, Harris CR, et al. Desoxyepothilone B is curative against human tumor xenografts that are refractory to paclitaxel. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:15798–802.
30. Kowalski RJ, Giannakakou P, Hamel E. Activities of the microtubule-stabilizing agents epothilones A and B with purified tubulin and in cells resistant to paclitaxel (Taxol®). *J Biol Chem* 1997;272:2534–41.
31. Smit WM, Sufliarsky J, Spanik S, et al. Phase I/II dose escalation trial of patupilone every 3 weeks in patients with relapsed/refractory ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(16 Suppl):5056. [Abstract]
32. Patupilone versus doxorubicin in patients with ovarian, primary fallopian, or peritoneal cancer. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00262990?order = 7>
33. Stirling D.I. Pharmacology of thalidomide. *Semin. Hematol.* 2000; 37 (suppl 3): 5-14.
34. D Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4082-4085.
35. J.K. Chan et al. / *Gynecologic Oncology* 103 (2006) 919–923.
36. Abramson N, Stokes P: Ovarian and peritoneal papillary-serous carcinoma: Pilot study using thalidomide. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:179b, 2001 (abstr 2466)

“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !

37. Journal of Palliative Medicine, Oral Thalidomide as Palliative Chemotherapy in Women with Advanced Ovarian Cancer, Volume: 10 Issue 1: February 13, 2007
38. Slayton RE, Park RC, Silverberg SG, Shingleton H, Creasman WT, Blessing JA: Vincristine, dactinomycin and cyclophosphamide in the treatment of malignant germ cell tumors of the ovary. A Gynecologic Study Group (final report). Cancer 1985, 56:243-248.
39. Omura G, Blessing JA, Ehrlich CE, Miller A, Yordan E, Creasman WT, Homesley HD: A randomized trial of cyclophosphamide and doxorubicin with or without cisplatin in advanced ovarian carcinoma. A Gynecologic Oncology Group Study. Cancer 1986, 57:1725-1730.
40. Omura, G. Ovarian Cancer Metaanalysis Projects Cyclophosphamide Plus Cisplatin versus Cyclophosphamide. Seminars in Oncology, 1998;25 (3) June:265 - 280.
41. International Collaborative Ovarian Neoplasm Study. ICON2: randomized trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. ICON Collaborators. Lancet 1998, 352:1571-1576.
42. 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.
43. 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.
44. 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.

**“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO
EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !**

45. McGuire WP; Ozols RF. Chemotherapy of advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998 Jun;25(3):340-8.
46. 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.
47. Chemotherapy for advanced ovarian cancer. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; :CD001418.
48. 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.
49. 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.
50. Williams, CJ. Tamoxifen for relapse of ovarian cancer (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1:CD001034.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Feun, LG, Blessing, JA, Major, FJ, et al. A phase II study of intraperitoneal

“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !

cisplatin and thiotepa in residual ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1998; 71:410.

56. Berek, JS, Markman, M, Blessing, JA, et al. Intraperitoneal alpha-interferon alternating with cisplatin in residual ovarian carcinoma: a phase II Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999; 74:48.

57. Lin, Chan, et al. Manegment of Relapsed/Refractory Epithelial Ovarian Cancer: Current Standarts and Novel Aproaches. *Taiwan J Obstet Gynecol*. Dec 2007, 46: 4.

58. 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.

59. 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

60. 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.

**“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO
EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !**

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Paciente _____

No. Afiliación

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

_____ Edad _____

Peso

_____ Talla

SC _____

Histología

- Seroso Papilar
- Mucinoso
- Endometroide

Grado Histológico

- Bien diferenciado
- Moderadamente diferenciado
- Poco diferenciado

**“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO
EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !**

Estadio

- I III
 II IV

ECOG

- 0 3
 1 4
 2

Tratamiento Previo

- Cirugía
 Radioterapia
 QT basada en platino + taxano
 Hormonoterapia

Concentración Sérica de Ca 125

Intervalo libre de platino en meses

- <6
 6-12
 > 12

Comorbilidades

- Si

 No

Cual_____

**“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO
EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !**

QUIMIOTERAPIA

1er Ciclo Fecha _____

2º Ciclo Fecha _____

Dosis Gemzar _____ Día 1
Día 1

Dosis Gemzar _____

3er Ciclo Fecha _____

4to Ciclo Fecha _____

Dosis Gemzar _____ Día 1
Día 1

Dosis Gemzar _____

5to Ciclo Fecha _____

6to Ciclo Fecha _____

Dosis Gemzar _____ Día 1
Día 1

Dosis Gemzar _____

Ajuste de Dosis Sí No _____% en que ciclo _____

**“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO
EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !**

TOXICIDAD

G R A D O

	G R A D O					
	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Ciclo 6
Neuropatía						
Diarrea						
Dolor Abdominal						
Náusea						
Vómito						
Mucositis						
Constipación						
Astenia						
Leucopenia						
Neutropenia						
Trombocitopenia						
Anemia						
Síndrome Mano Pie						
Otra						

**“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO
EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !**

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

PROCEDIMIENTO	Enero-abril 2012	Mayo-junio 2012	junio-julio 2012	Agosto 2012-abril 2014
Antecedentes, planteamiento del problema y justificación.	X			
Hipótesis y objetivos.		X		
Material y métodos, criterios de selección y procedimientos.			X	
Recolección de datos clínicos, radiológicos y de laboratorio de pacientes seleccionados.				X
Análisis de la respuesta y toxicidad del régimen.				X
Correlación de los resultados con las variables en estudio.				X
Correlación estadística y conclusiones.				X
Revisión y aceptación de la presentación del trabajo de investigación.				X
Impresión del trabajo de investigación.				X

**“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO
EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !**

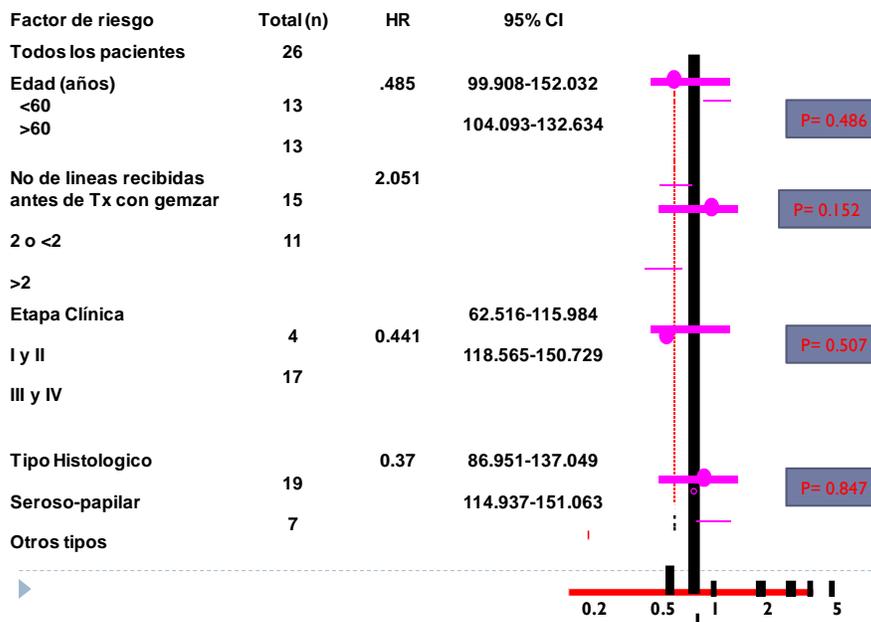
Tabla 1. Características basales de los 29 Pacientes con Cáncer de Ovario platino resistentes de Enero de 2008 a diciembre del 2011		
Característica	No.	(%)
Edad en años Media ± DE Rango	<u>60.51 ± 8.9</u> (39-76)	100%
ECOG		
0	0	0%
1	25	96.1%
2	0	0%
3	1	3.8%
Histología		
Seroso papilar	19	73%
Mucinoso	3	11.5%
Endometroide	1	3.8%
Células claras	3	11.5%
Etapa clínica:		
I	3	11.5%
II	1	3.8%
III	17	65.3%
IV	5	19.2%
Sitios de AT:		
Peritoneo	10	38.4%
Hígado	7	26.9%
Pulmón	2	7.6%
Mediastino	1	3.8%
Riñon	1	3.8%
Hueso	1	3.8%
Marcador tumoral basal(Ca 125):		
Media	1517.3	
Rango	(32 - 9778)	
<35	1	3.8%
35-100	3	11.5%
101-200	5	19.2%
201-300	3	11.5%
301-400	0	0%
401-500	0	0%
501-1000	4	15.3%
>1000	10	38.4%

**“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO
EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !**

No. líneas de QT previas:		
1	4	15.3%
2	11	42.3%
3	6	23%
4	5	9.2%
DE, Desviación Estándar		

Tabla 2.- Análisis por subgrupo de sobrevida libre de progresión y su asociación por grupo etario, número de líneas recibidas, etapa clínica y tipo histológico.

Análisis por subgrupos de SLP



**“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO
EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !**

Tabla 3.- Tasas de Respuesta (RECIST) de 7 pacientes con Cáncer de Ovario platino-resistentes.

Tasas de Respuesta a QT (Evaluable por RECIST)	No.	(%)
Respuesta Completa	1	14.2
Respuesta Parcial	1	14.2
Respuesta Global	2	28.5
Progresión	3	42.8
Enfermedad Estable	2	28.5

19 pacientes no se valoraron por RECIST por que no contaron con estudio de imagen de control.

Tabla 4.- Tasas de Respuesta bioquímica (Ca 125) de 25 pacientes con Cáncer de Ovario platino-resistentes.

Respuesta bioquímica a QT (CA 125)	No.	(%)
Respuesta	7	28
Progresión	3	12
Enfermedad Estable	15	60

1 paciente no se pudo valorar para respuesta bioquímica por no contar con Ca 125 de control , después del 1er ciclo.

**“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO
EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !**

Tabla 6 . Toxicidad No hematológica de 26 Pacientes Tratados con esquema Gemcitabine monodroga

TOXICIDAD NO HEMATOLOGICA:

Toxicidad no Hematologica	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Ciclo 6	Ciclo 7
Astenia GI	4	7	4	3	0	1	0
Cefalea GI	0	1	0	0	0	0	0
Nauseas GI	2	1	1	0	0	0	0
Vómitos GI	0	0	1	0	0	0	0
Diarrea GI	1	0	0	0	0	0	0
Mucocitis GI	0	0	0	0	0	0	0
Neuropatía GI	0	0	0	0	0	0	0
Total GI (%)	7 (26.9%)	9 (42.8%)	6 (42.8%)	3 (30.0%)	0 (0%)	1 (25.0%)	0 (0%)



**“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO
EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !**

Toxicidad no Hematologica	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Ciclo 6	Ciclo 7
Astения G2	5	5	3	3	1	0	0
Cefalea G2	1	0	0	0	0	0	0
Nauseas G2	1	0	1	2	0	0	0
Vómitos G2	0	0	0	0	0	0	0
Diarrea G2	0	2	1	0	0	0	0
Mucocitis G2	0	0	0	0	0	0	0
Neuropatía G2	0	0	1	0	0	0	0
Total G2 (%)	7 (26.9%)	7 (33.3%)	6 (42.8%)	5 (50.0%)	1 (14.2%)	0 (0%)	0 (0%)



Toxicidad no Hematologica	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Ciclo 6	Ciclo 7
Astения G3	2	0	2	1	0	0	0
Cefalea G3	0	0	0	0	0	0	0
Nauseas G3	1	0	0	0	0	0	0
Vómitos G3	1	0	0	0	0	0	0
Diarrea G3	0	0	0	0	0	0	0
Mucocitis G3	1	0	0	0	0	0	0
Neuropatía G3	0	0	0	0	0	0	0
Total G3 (%)	5 (19.2%)	0 (0%)	2 (14.2%)	1 (10.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)



**“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO
EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !**

Toxicidad no Hematológica	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Ciclo 6	Ciclo 7
Astenia G4	0	0	0	0	0	0	0
Cefalea G4	0	0	0	0	0	0	0
Nauseas G4	0	0	0	0	0	0	0
Vómitos G4	0	0	0	0	0	0	0
Diarrea G4	0	0	0	0	0	0	0
Mucocitis G4	0	0	0	0	0	0	0
Neuropatía G4	0	0	0	0	0	0	0
Total G4 (%)	0 (0%)						



Se realizó ajuste de dosis solo en 2 pacientes en 1 se redujo el 10% de la dosis total por mucositis G3 y en otro se disminuyó un 15% la dosis total por trombocitopenia G4.

**“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO
EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !**

ESCALA DE ESTADO FUNCIONAL

Eastern Cooperative Oncology Group

GRADO	ECOG
0	Asintomático, completamente activo, capaz de realizar las mismas actividades previo a enfermedad sin restricción alguna
1	Restricción en actividad física vigorosa, pero capaz de realizar actividades cotidianas y trabajos ligeros.
2	Incapaz de trabajar, satisface sus necesidades personales. Con síntomas que lo obligan a permanecer en cama pero no más de 50% de las horas del día
3	Incapaz de trabajar, necesita ayuda para satisfacer algunas necesidades personales, permanece en cama más del 50% de las horas del día
4	Incapaz de satisfacer cualquier cuidado personal, permanece en silla o cama el 100% de las horas del día
5	Muerto

**“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO
EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !**

ANEXO .- TNM ESTADIFICACION DEL CANCER OVARIO

Tumor Primario (T)

TX	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	Sin evidencia de tumor primario
T1	Tumor limitado a ovarios (uno o ambos)
T1a IA	Tumor limitado a un ovario; capsula intacta, no tumor en la superficie ovárica. No células malignas en el lavado de ascitis o peritoneal.
T1b IB	Tumor limitado a ambos ovarios; capsula intacta, no tumor en la superficie ovárica. No células malignas en el lavado de ascitis o peritoneal.
T1c IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios; con uno de los siguientes: capsula rota, tumor en la superficie ovárica. Células malignas en el lavado de ascitis o peritoneal.
T2	Tumor en uno o ambos ovarios con extensión a pelvis y/o implantes.
T2a IIA	Extensión y/o implantes en ureteros y/o tubas. No células malignas en el lavado de ascitis o peritoneal.

**“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO
EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !**

T2b IIB	Extensión y/o implantes en otros tejidos pélvicos. No células malignas en el lavado de ascitis o peritoneal.
T2c IIC	Extensión pélvico y/o (T2a o T2b) con células malignas en el lavado de ascitis o peritoneal.
T3 III	Tumor que involucra uno o ambos ovarios con metástasis microscópicas confirmadas peritoneales fuera de la pelvis.
T3a IIIA	Metástasis microscópicas peritoneales mas allá de la pelvis (no tumor macroscópico)
T3b IIIB	Metástasis macroscópicas peritoneales mas allá de la pelvis, de 2 centímetros o menos en su dimensión mayor.
T3c IIIC	Metástasis peritoneales más allá de la pelvis más de 2 centímetros en su dimensión mayor y/o metástasis a ganglios linfáticos regionales.
IIIC	Metástasis a ganglios linfáticos regionales.
M1	Metástasis a distancia (excluyendo metástasis peritoneales).

**“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO
EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !**

Ganglios Linfáticos Regionales (N)

NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	Sin evidencia de metástasis a ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis a ganglios linfáticos regionales.

Metástasis Distantes (M)

M0	Las metástasis a distancia no pueden ser evaluadas.
M0	Sin metástasis distantes
M1	Con metástasis distantes (excluyendo metástasis peritoneales).

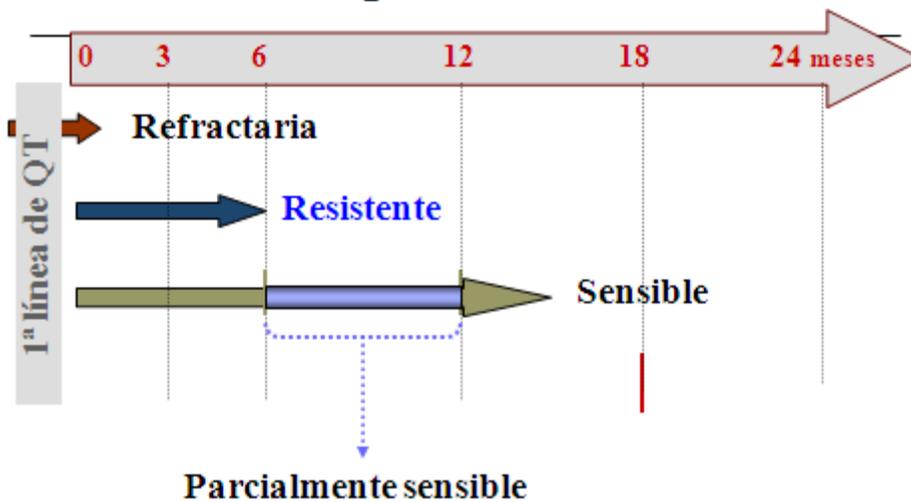
**“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO
EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !**

ESTADIFICACION

EC I	T1 N0 M0
EC IA	T1a N0 M0
IB	T1b N0 M0
IC	T1c N0 M0
EC II	T2 N0 M0
EC IIA	T2a N0 M0
IIB	T2b N0 M0
IIC	T2c N0 M0

EC III	T3 N0 M0
EC IIIA	T3a N0 M0
IIIB	T3b N0 M0
IIIC	T3c N0 M0
	Cualquier T N1 M0
EC IV	CualquierT CualquierN M1

Sensibilidad al platino



**“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO
EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !**

ANEXO.- CRITERIOS DE RECIST

Respuesta Completa	Desaparición de todas las lesiones
Respuesta Parcial	Disminución de al menos el 30% de la sumatoria de los diámetros mayores de las lesiones.
Enfermedad en Progresión	Incremento en el 20% de la sumatoria de los diámetros mayores de las lesiones.
Enfermedad Estable	No cumple criterios para respuesta parcial ni para progresión de la enfermedad

**“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO
EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !**

ANEXO.- GRADO DE TOXICIDAD (National Cancer Institute)

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/mm3	2000 - <3000/mm3	1000 - <2000/mm3	<1000/mm3
Neutrófilos	1500 - <2000/mm3	1000 - <1500/mm3	500 - <1000/mm3	<500/mm3
Plaquetas	<LIN - 75,000/mm3	50,000 - <75,000/mm3	10,000 - <50,000/mm3	<10,000/mm3

Síntomas Constitucionales

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

**“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO
EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !**

Toxicidad Dermatológica

Evento Adverso	1	2	3	4
Alopecia	Adelgazamiento o en parche	Completa	-	-
Hiperpigmentación	Leve ó localizada	Marcada o generalizada	-	-
Fotosensibilidad	Eritema indoloro	Eritema doloroso	Eritema con descamación	Incapacitante; que pone en peligro la vida
Síndrome Mano-Pie	Mínimos cambios en la piel o dermatitis sin dolor	Cambios en la piel o dolor que no interfiere en la función	Dermatitis ulcerativa o cambios en la piel con dolor que interfiere con la función	

**“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO
EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !**

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)
Mucositis	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
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

**“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO
EPITELIAL PLATINO-RESISTENTES TRATADAS CON GEMCITABINE EN EL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA SIGLO XXI” !**

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