



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA**

**DETERMINACIÓN DE UN PUNTO DE CORTE EN EL VALOR DEL
MARCADOR CA 125 PRE QUIRÚRGICO PARA PREDECIR
CITORREDUCCIÓN DE INTERVALO ÓPTIMA EN PACIENTES CON
CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO TRATADAS CON
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE**

**TESIS:
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN
GINECOLOGIA ONCOLOGICA**

PRESENTA:

Dra: Marisela Escobar Villanueva.

ASESOR CLINICO

Félix Quijano Castro

ASESOR METODOLOGICO

Dr. Rodolfo Rivas-Ruiz

CIUDAD DE MEXICO

MARZO 2016



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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ONCOLOGIA**

ALUMNO:

Marisela Escobar Villanueva. Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, departamento Ginecología Oncológica. E-mail. dra.m.escobar@gmail.com

ASESOR CLÍNICO Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO GINECOLOGIA ONCOLOGICA:

Félix Quijano Castro Teléfono: 35381536// 55 11969400 Correo electrónico. felix.quijano5@gmail.com Avenida Cuauhtémoc 330, Doctores Delegación Cuauhtémoc. C.P. 06720 (UMAE Oncología servicio de Cáncer Ginecológico).

ASESOR METODOLOGICO:

Dr. Rodolfo Rivas-Ruiz rivasrodolfo@gmail.com 5554188772. Avenida Cuauhtémoc 330, Doctores Delegación Cuauhtémoc. C.P. 06720 (Unidad de Congresos, Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica)

DIVISION DE EDUCACION EN SALUD:

Dr. Gabriel González Ávila. División de Educación en Salud UMAE Hospital de Oncología. IMSS Siglo XXI. Correo: Gabriel.gonzaleza@imss.gob.mx

Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorización

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602 con número de registro: E2 CL 09 023 304 1007
(2019/03)

HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL ENERO EN EL D.F.

FECHA: 02/02/2018

DR. FÉLIX QUIJANO CASTRO

PRESENTE

Tras el estudio de expediente, que el protocolo de investigación con título:

"Determinación de un punto de corte en el valor del marcador Ca 125 pre quirúrgico para predecir citorrducción de intervalo óptima en pacientes con cáncer epitelial de ovario tratados con quimioterapia Neoadyuvante"

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de Investigación, por lo que el dictamen es **AUTORIZADO**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
N-2018-2407-18

ATTESTANTE

DR.(A) PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

IMSS

SELECCIÓN DE INSTITUCIÓN: 18-02

INDICE:

Resumen.....	6
I. Marco Teórico.....	8
II. Justificación.....	17
III. Planteamiento del problema.....	19
IV. Objetivos.....	22
V. Material y Métodos.....	24
Diseño del estudio.....	24
Lugar o sitio del estudio.....	24
Criterios de Selección.....	25
Tamaño de la muestra.....	26
Técnica de muestreo.....	26
Definición de variables.....	27
Análisis estadístico.....	29
VI. Descripción general del procedimiento.....	30
VII. Flujograma de actividades.....	31
VIII. Resultados	32

IX. Discusión.....	40
X. Conclusiones	46
XI. Aspectos éticos.....	47
XII. Recursos, Financiamiento y factibilidad.....	48
XIII. Bibliografía	49
XIVAnexos.....	54

“Determinación de un punto de corte en el valor del marcador Ca 125 pre quirúrgico para predecir citorreducción de intervalo optima en pacientes con cáncer epitelial de ovario tratadas con quimioterapia Neoadyuvante”

Antecedentes: El Cáncer Epitelial de Ovario es la causa más común de muerte entre las mujeres con cáncer ginecológico. Corresponde a la primera causa de consulta y de intervención quirúrgica en el servicio de Ginecología Oncologica. El 70% de las pacientes con cáncer de ovario se encuentra en etapa avanzada al momento del diagnóstico por lo cual no son candidatas a citorreducción primaria. Se manejan con quimioterapia Neoadyuvante basada en taxanos y platino y posteriormente cirugía de citorreducción de intervalo. Logrando una tasa de citorreducción optima en alrededor del 70 % de las paciente sometidas a por lo menos 3 ciclos de quimioterapia Neoadyuvante. El factor pronostico más importante en el cáncer epitelial de ovario es el residual tumoral posterior al manejo quirúrgico, por lo que determinar la posibilidad de citorreducción basado en una medición objetiva como el marcador tumoral Ca125 es de primordial importancia, ya que aquellas pacientes con pobre respuesta bioquímica a la quimioterapia pudiesen no beneficiarse de la citorreduccion quirúrgica ya que las probabilidades de lograr una cirugía optimas es baja y quizá beneficiarse de una segunda línea de quimioterapia de forma oportuna. El determinar un punto un punto de corte de nuestra población nos permitirá establecer la relevancia clínica para la toma de decisiones en cuanto al manejo quirúrgico o cambio a segunda línea de quimioterapia y conocer entre otros parámetros la respuesta a quimioterapia, el pronóstico y la asociación entre el nivel de marcador y el estado de la enfermedad.

Objetivo general: Determinar el punto de corte en el valor del marcador Ca 125 pre quirúrgico para predecir citorreducción de intervalo óptima en pacientes con cáncer epitelial de ovario tratados con quimioterapia Neoadyuvante en el Hospital de Oncologia de centro Médico Nacional Siglo XXI

Material y métodos: Estudio de proceso transversal retrospectivo, realizado en el Servicio de Ginecología Oncologica del Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI. Se incluyeron mujeres con Cáncer de ovario epitelial avanzado que hubieran recibido quimioterapia Neoadyuvante y fueron sometidas a citorreducción de intervalo en un periodo de enero de 2009 a diciembre de 2015. Se realizó la comparación entre los resultados de acuerdo a los datos quirúrgicos en relación a si la cirugía fue óptima o no óptima. Se obtuvieron medidas de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud. Se graficaron los

efectos de verosimilitud con nomogramas de Fagan, y se determinó el punto de corte con base en la construcción de curvas ROC. Para el análisis demográfico se utilizó estadística inferencial, con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo al tipo de distribución para variables cuantitativas y el uso de frecuencias y porcentajes para variables cualitativas.

Resultados: Se incluyeron 90 paciente en un periodo de enero de 2009 a diciembre de 2015. El promedio de edad fue de 57 años. El 68% no presentaba patología agregada, 19% portadoras de Hipertensión arterial y 10% con Diabetes Mellitus tipo II. El tipo histológico más frecuente fue el seroso papilar de alto grado con un 83.3 %, seguido del Endometroide el cual represento el 3.3%, el carcinoma de células claras con un 7.8 %, y el carcinoma mucinoso con un porcentaje de 5.6%. El subtipo Histológico definido como tipo I represento el 16 %, tipo II en 84 %. En cuanto a etapa la EC IIIC representó el 70 %. El método de diagnóstico más utilizado fue la laparotomía diagnostica con estudio transoperatorio la cual se realizó a 55 pacientes. El número de ciclos de quimioterapia promedio fue de 6, con un rango de 3 a 8 ciclos. El valor basal de Ca 125 se encontró con una media de 2645 mU/ml. El valor del marcador tumoral Ca 125 pre quirúrgico se encontró en un rango de 3 a 4177 con una media de 207. En cuanto a la citorreducción de intervalo esta se definió como optima en 60 pacientes que represento el 66.7 %, fue no optima en 30 pacientes que represento el 33.3 %. Se construyó una curva ROC para establecer el punto de corte de Ca 125 encontrando que el valor de 58mU/ml presento una sensibilidad del 70% y una especificidad del 63%, con una certeza diagnostica del 50 al 80% de acuerdo al nomograma de Fagan. Valor predictivo positivo (VPP) 79% Valor predictivo Negativo (VPN) 51%. Likelihood ratio positivo (LR+) 1.91 (1.16 – 3.14) , Likelihood ratio Negativo (LR-) 0.48 (0.30 – 0.76).

Conclusiones: De acuerdo con los resultados obtenidos se ha establecido como punto de corte de marcador Ca 125 posterior a quimioterapia Neoadyuvante para nuestra unidad de 58 mU/ml la cual ha demostrado una sensibilidad del 70% y especificidad del 60% para predecir citorreducción de intervalo óptima.

Factores que se creía pudieran alterar los resultados como numero de ciclos, tipo histológico presencia o no de comorbilidades así como la etapa inicial no demostraron tener impacto sobre el marcador tumoral ni sobre la probabilidad o no de lograr una citorreducción de intervalo óptima.

Se requieren estudios prospectivos en los que de acuerdo a este valor de marcador se valide la toma de decisiones en cuanto al momento precisión para realizar la citorreducción de intervalo o si no existe respuesta bioquímica durante la quimioterapia Neoadyuvante inicio de segunda línea de quimioterapia.

I. MARCO TEORICO:

El Cáncer Epitelial de Ovario (CEO) representa la tercera neoplasia ginecológica más frecuente a nivel mundial con 238 719 casos nuevos, y con una mortalidad de 151 900 pacientes en 2012. (1). Es la causa más común de muerte entre las mujeres con cáncer ginecológico y la quinta causa de muerte por cáncer en las mujeres en los Estados Unidos. (2) En México estadísticas de Globocan de 2012 se estimó alrededor de 3277 casos nuevos y para el 2015 un aumento a por lo menos 3700, con una mortalidad de 2105 pacientes en 2012. (3) La edad promedio de diagnóstico es entre los 50 y 70 años de edad.

Aproximadamente el 75% de las mujeres debutan en estadio III o IV al momento del diagnóstico. Para la mayoría de las pacientes, el Cáncer Epitelial de Ovario (CEO) es tratado quirúrgicamente y seguido de quimioterapia adyuvante basada en platino y taxanos. Sin embargo, la quimioterapia Neoadyuvante antes de la cirugía definitiva es una opción alternativa en pacientes seleccionados.

La quimioterapia Neoadyuvante (QTNA) se refiere a la administración de la terapia sistémica antes de la cirugía definitiva. El objetivo de quimioterapia Neoadyuvante es reducir la morbilidad y mortalidad perioperatoria y aumentar la probabilidad de una resección completa de la enfermedad en el momento de la cirugía citorrreductora. A pesar de los resultados quirúrgicos potencialmente mejorados que resultan de (QTNA) los estudios clínicos han demostrado que la supervivencia no mejora con quimioterapia Neoadyuvante en comparación con la cirugía estándar seguida de quimioterapia adyuvante [4-5].

La quimioterapia Neoadyuvante permite la evaluación de la eficacia de la quimioterapia antes de la cirugía, brinda información sobre los posibles tratamientos posteriores. Esto es porque las pacientes que responden bien a la terapia Neoadyuvante son candidatos ideales para la cirugía citorrreductora, mientras que los pacientes que responden mal o progresan a la quimioterapia Neoadyuvante (QTNA) no son susceptibles de beneficiarse de la citorreducción quirúrgica debido a que su enfermedad ha demostrado ser resistente a la quimioterapia, y los pone en alto riesgo de recurrencia a pesar de la cirugía.

No existe un consenso sobre a que pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado se les debe ofrecer la quimioterapia Neoadyuvante frente a la cirugía de citorreducción primaria. Ya que se prefiere la quimioterapia Neoadyuvante para pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado que son malos candidatos quirúrgicos debido a comorbilidades médicas o un pobre estado funcional. Se ofrece además quimioterapia Neoadyuvante a las mujeres con cáncer de ovario epitelial avanzado (por ejemplo, el estadio IIIC o IV) con enfermedad aparentemente no resecable clínicamente en quienes es poco probable que se logre una citorreducción completa o de forma óptima (ausencia de cáncer residual o <10 mm de enfermedad residual al final de cirugía, respectivamente) [6].

Los intentos de identificar el subgrupo de pacientes con más probabilidades de beneficiarse de quimioterapia Neoadyuvante están bajo investigación activa.

El Estudio EORTC 55.971 trató de determinar si las características basales de las pacientes podrían identificar a los más adecuados para someterse a NACT en lugar de la cirugía primaria [8]. Las principales conclusiones fueron que: Los biomarcadores no fueron predictivos de las tasas de supervivencia a cinco años por modalidad de tratamiento. Además se incluyeron la edad, el estado funcional de la OMS, el grado del tumor, la histología, el nivel de CA-125, la presencia de una masa pélvica, o la presencia de un plastrón omental.

El tamaño tumoral era pronóstico de supervivencia después de la cirugía primaria. Los pacientes cuyo tamaño del tumor fue <40 mm tuvieron una tasa de SG mayor de cinco años en comparación con aquellos con tumores mayores (40 frente a 14%, respectivamente). Sin embargo, no hay una clara asociación entre la supervivencia y la dimensión del tumor entre los pacientes tratados con quimioterapia Neoadyuvante.

La etapa de presentación también fue factor pronóstico de supervivencia. Las mujeres con enfermedad en estadio IV tuvieron mayores tasas de SG a cinco años después de la quimioterapia Neoadyuvante en comparación con la cirugía primaria (22 vs 5 %, respectivamente).

Estos datos sugieren que las características preclínicas podrían ayudar a definir a aquellos pacientes con más probabilidades de beneficiarse de Quimioterapia Neoadyuvante. Sin embargo, estos datos requieren evaluación prospectiva y no deben utilizarse para tomar decisiones en la práctica clínica de rutina.

La decisión de proceder o no con quimioterapia Neoadyuvante se basa en el estado clínico del paciente y si es o no es la enfermedad resecable en el momento de la presentación. Por lo tanto, todos los pacientes requieren la estadificación clínica. Esto requiere de imágenes de referencia (por ejemplo, la tomografía computarizada del tórax, el abdomen y la pelvis) para determinar si la enfermedad es resecable o no.

La mayoría de los expertos coinciden en que los criterios para irresecabilidad incluyen pacientes con las siguientes características [4]:

Infiltración difusa y / o profunda del mesenterio del intestino delgado. Carcinomatosis difusa que implica el estómago y / o grandes porciones del intestino delgado o grueso. La infiltración del duodeno y / o partes del páncreas. La infiltración de los grandes vasos del ligamento hepatoduodenal, tronco celíaco o detrás de la porta del hígado. La infiltración del parénquima hepático.

A menudo es difícil evaluar en el preoperatorio que mujeres con cáncer de ovario epitelial avanzado pueden ser citoreducidas de manera óptima en el momento de la cirugía primaria [9]. Por lo tanto una opción para la evaluación quirúrgica de estos pacientes es realizar una laparoscopia diagnóstica para evaluar la resecabilidad. Si el cirujano al realizar la evaluación determina que la enfermedad es resecable, se debe realizar la cirugía primaria. Si es poco probable la resecabilidad completa, la quimioterapia Neoadyuvante se debe administrar. Sin embargo, otros expertos prefieren continuar con quimioterapia Neoadyuvante

sólo en pacientes que parecen tener enfermedad irresecable basándose solo en imágenes.

La importancia de la resecabilidad es subrayada por la importancia pronóstica de una citorreducción completa u óptimo para los pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado [10-12]. Sin embargo, la citorreducción completa no depende únicamente de las características del paciente y del tumor, también depende de la experiencia quirúrgica y la infraestructura de la institución. En los centros de cáncer multidisciplinarios con experiencia avanzada en oncología ginecológica, se han reportado tasas de reducción óptima de más de 70 por ciento, incluso para los pacientes con enfermedad en estadio IIIC voluminosos (es decir, los pacientes con evidencia de metástasis abdominales ≥ 20 mm antes de cirugía) [13].

En pacientes seleccionados, la quimioterapia Neoadyuvante mejora los resultados perioperatorios y la probabilidad de una citorreducción óptima en la cirugía en comparación con la cirugía primaria. El impacto de la quimioterapia Neoadyuvante en comparación con citorreducción quirúrgica primaria se demostró en un estudio que incluyó a 6.844 mujeres identificadas de la base de datos del (SEER) [14]. En comparación con la cirugía primaria, la quimioterapia Neoadyuvante resultó en:

- Un número significativamente menor de estomas, resecciones intestinales menos extensas y en menos pacientes, además de una reducción significativa de

las complicaciones postoperatorias, incluyendo la infecciones, las complicaciones gastrointestinales, y los problemas pulmonares.

A pesar de los beneficios de quimioterapia Neoadyuvante en los resultados perioperatorios y sobre la probabilidad de una citorreducción completa, no parece mejorar los resultados de supervivencia.

No hay diferencia en la supervivencia libre de progresión de la mediana o la supervivencia general. Sin embargo, los pacientes tratados con cirugía primaria experimentaron una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia global (SG) en comparación con aquellos sometidos a quimioterapia Neoadyuvante si no hay enfermedad residual en el momento de la cirugía (45 frente a 38 meses, respectivamente) o si hubo una enfermedad residual microscópica solamente (es decir, a menos de 10 mm enfermedad residual, 32 frente a 27 meses).

Los riesgos potenciales asociados con quimioterapia Neoadyuvante, incluyen:

Progresión de la enfermedad - Aproximadamente el 10 por ciento de los pacientes que iniciaron quimioterapia Neoadyuvante no se les realiza citorreducción quirúrgica intervalo, probablemente debido a una evolución temprana de la enfermedad [1].

Diagnóstico impreciso- Para los pacientes sometidos a quimioterapia Neoadyuvante, el diagnóstico de cáncer de ovario epitelial se basa en la biopsia o la evaluación citológica de especímenes obtenidos comúnmente a partir de un implante peritoneal o pleural o de ascitis [15]. Como resultado, algunos pacientes

pueden ser diagnosticados erróneamente como cáncer epitelial de ovario y ser sometidos a una quimioterapia incorrecta y cirugía innecesaria.

Para las mujeres que serán sometidos a la quimioterapia Neoadyuvante, se prefiere la administración intravenosa de carboplatino más paclitaxel. Esto se basa en la actividad de esta combinación en el tratamiento adyuvante del cáncer de ovario epitelial. Dosificación y administración de carboplatino y paclitaxel es similar a su uso en el tratamiento adyuvante.

Aunque no existen pautas formales con respecto a la estrategia de evaluación ideal para las mujeres que recibieron quimioterapia Neoadyuvante (NACT), se realiza una serie de evaluaciones, que se componen de una historia clínica y el examen físico, hemograma completo, bioquímica sérica (incluyendo pruebas de función hepática y renal), y medición del marcador CA-125 antes del inicio de cada ciclo.

Evaluamos la respuesta al tratamiento con medición repetida de CA-125 y CT después de tres ciclos de quimioterapia Neoadyuvante. Se procede a la citorreducción quirúrgica en pacientes que no progresan durante la quimioterapia Neoadyuvante y en los que hay una posibilidad de resección de toda la enfermedad residual o alcanzar una citorreducción óptima.

La respuesta del tumor se suele evaluar con criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) (tabla 2) y CA-125 de medición [23]. Varios estudios han tratado de determinar la probabilidad de citorreducción quirúrgica óptima

después de la quimioterapia Neoadyuvante utilizando parámetros clínicos, pero estos no han tenido éxito [24,25].

Un algoritmo que incorpora el examen laparoscópico (para identificar la presencia de la enfermedad en el peritoneo de la vejiga y la superficie del hígado) y la tomografía computarizada se ha desarrollado y tiene 86% de sensibilidad y especificidad del 99 % en la predicción de citorreducción óptima [26]. Sin embargo, hasta que estos datos se validen aún más, no se recomienda su uso en la práctica clínica habitual.

La citorreducción quirúrgica definitiva después de la quimioterapia Neoadyuvante debe intentarse cuando hay una posibilidad razonable de la resección de tumor macroscópico (objetivo preferente) o por lo menos de lograr una citorreducción óptima (es decir, enfermedad residual < 10 mm), preferentemente realizada por un cirujano con formación en oncología ginecológica [4,27]. La Citorreducción quirúrgica debe ser ofrecido sólo a las mujeres que no muestran evidencia de progresión de la enfermedad durante la quimioterapia Neoadyuvante. El abordaje quirúrgico siguiente NACT es similar al de las mujeres que se someten a un procedimiento quirúrgico primario.

El número ideal de ciclos de NACT que deben administrarse antes de citorreducción quirúrgica no se conoce. La mayoría de los médicos evalúan y proceden con la cirugía citorreductora de intervalo después de tres ciclos. Sin embargo, otros han utilizado entre cuatro y seis ciclos antes de la cirugía [22,28].

Para las mujeres tratadas con quimioterapia Neoadyuvante, no existe un consenso en el mejor enfoque de tratamiento después de la cirugía citorrreductora de intervalo.

Los pacientes que desarrollan progresión de la enfermedad durante la quimioterapia Neoadyuvante no deben someterse a citorreducción quirúrgica. Es muy poco probable que estos pacientes (que no eran candidatos para una citorreducción completa en la presentación de la enfermedad) sean candidatos para una citorreducción óptima si no ha habido evidencia de respuesta a la quimioterapia Neoadyuvante (NACT). Además, la progresión de la enfermedad a la quimioterapia Neoadyuvante es un signo de enfermedad quimio resistente, lo que coloca a estas mujeres en alto riesgo de recurrencia independientemente de la citorreducción quirúrgica. Por lo tanto, estos pacientes se les deberían evitar una cirugía potencialmente mórbida si el beneficio en la supervivencia no está claro. En lugar de ello, tratar a estas pacientes con tratamiento médico similar al tratamiento de las mujeres con cáncer epitelial de ovario resistente al platino.

Marcador tumoral Ca 125

El Ca 125 es una glicoproteína de alto peso molecular la cual se encuentra en los adultos en los tejidos derivados del epitelio celómico fetal como son las células mesoteliales de la pleura, pericardio y peritoneo, y de igual manera en los tejidos derivados del epitelio mülleriano trompas de Falopio, endometrio y endocervix. La superficie del epitelio ovario no expresan Ca 125, a excepción de los quistes de inclusión, las áreas de metaplasia y las excrecencias papilares.

El Ca 125 fue descrito por primera vez en 1981 por Bast detectado mediante anticuerpos monoclonales en cáncer de ovario en humanos. Este marcador ha sido validado como marcador tumoral del cáncer epitelial de ovario tanto para el diagnóstico de la enfermedad como para valorar la respuesta al tratamiento, para el seguimiento con la detección temprana de las recurrencias.

La utilidad del ca 125 se ha ampliado a nuevos campos para el tratamiento del cáncer de ovario. La regresión del valor del ca 125 durante el tratamiento con quimioterapia Neoadyuvante ha sido un factor pronóstico independiente para la supervivencia de los pacientes con estadios avanzados de cáncer epitelial de ovario seroso. El incremento de los niveles de ca 125 predice entre 50 y 75% de los casos que presentan recurrencia.

La vida media del ca 125 es de 2 semanas. En 2001 Yin y cols. Clonaron el ca 125 demostrando que se trataba de una mucina de 1 millón de daltons procedente del gen MUC 16. En la actualidad los trabajos con el marcador Ca 125 emplean el valor cinético del Ca 125 área bajo la curva para predecir la supervivencia en pacientes con cáncer epitelial de ovario.

La determinación de ca 125 empleado en los programas de tamizaje poblacional tiene una sensibilidad del 71%. La SGO y el ACOG validaron un algoritmo para el diagnóstico de los tumores pélvicos sospechosos de cáncer de ovario en un estudio efectuado a 1035 mujeres, basados en la exploración clínica la elevación de ca 125 mayor de 200 U/ml en mujeres pre menopáusicas y mayor de 35 en mujeres postmenopáusicas y el ultrasonido vaginal, encontrando que

el VPP para las mujeres pre menopáusicas era del 33.8% y en las postmenopáusicas del 59% , con un VPN del 90%.

El ca 125 puede estar aumentado hasta 10 a 12 meses antes del diagnóstico de cáncer de ovario, aunque la elevación de este solo detecta entre el 50 y 60% de las pacientes en estadio I de la FIGO. En estadios más avanzados la elevación del marcador es entre el 92 al 94% de estadios II y IV respectivamente

II. JUSTIFICACION

El cáncer epitelial de ovario corresponde a la primera causas de consulta y de intervención quirúrgica en el servicio de Ginecología Oncologica del hospital de Oncologia de centro medio nacional siglo XXI. El 70% de la población que acude con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario se encuentra en etapa avanzada la cual no es candidata a citorreducción primaria, por lo que se manejan con quimioterapia Neoadyuvante y posteriormente se realiza cirugía de citorreducción de intervalo. Con esto se logra una tasa de citorreducción optima en alrededor del 70 % de las paciente sometidas a por lo menos 3 ciclos de quimioterapia Neoadyuvante basada en taxanos y platino.

El factor pronostico más importante en el cáncer epitelial de ovario es el residual tumoral posterior al manejo quirúrgico siendo este de igual importancia tanto en la cirugía primaria como en la citorreducción de intervalo, por lo que determinar cuál es la posibilidad de citorreducción posterior al tratamiento con quimioterapia basado en una medición objetiva como lo es el marcador tumoral Ca 125 es de primordial importancia ya que aquellas pacientes con una pobre respuesta bioquímica a la quimioterapia basada en taxanos y platinos pudiesen no beneficiarse de la citorreduccion quirúrgica ya que las probabilidades de lograr una cirugía optimas serian bajas y tal vez si beneficiarse de una segunda línea de quimioterapia de forma oportuna, basados en la respuesta bioquímica al tercer ciclo.

Es por esto que nos hacemos la pregunta cuál es el valor del marcador tumoral Ca 125 como punto de corte como factor predictor de citorreducción de intervalo optima en pacientes con cáncer epitelial de ovario tratadas con quimioterapia Neoadyuvante basada en taxanos y platino.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Cáncer Epitelial de Ovario (CEO) es la causa más común de muerte entre las mujeres con cáncer ginecológico y la quinta causa de muerte por cáncer en las mujeres en los Estados Unidos. Aproximadamente el 75 por ciento de las mujeres debutan en estadio III o IV al momento del diagnóstico. Se ha intentado identificar el subgrupo de pacientes con más probabilidades de beneficiarse de NACT. El número ideal de ciclos de NACT que deben administrarse antes de citorreducción quirúrgica no se conoce. Los pacientes que desarrollan progresión de la enfermedad durante la quimioterapia Neoadyuvante no deben someterse a citorreducción quirúrgica. Es muy poco probable que estos pacientes sean candidatos para una citorreducción óptima si no ha habido evidencia de respuesta a la quimioterapia Neoadyuvante. Además, la progresión de la enfermedad en NACT es un signo de enfermedad quimio resistente, lo que coloca a estas mujeres en alto riesgo de recurrencia independientemente de la citorreducción quirúrgica. Por lo tanto, estos pacientes se les deberían evitar una cirugía potencialmente mórbida si el beneficio en la supervivencia no está claro. En lugar de ello, se pudiera tratar a estas pacientes con tratamiento médico similar al de las mujeres con cáncer epitelial de ovario resistente al platino. Por lo que determinar de forma objetiva que pacientes pueden beneficiarse de quimioterapia Neoadyuvante con posterior citorreducción de intervalo con mayores probabilidades de una cirugía óptima es primordial. Es por esta razón que se tratara de determinar un punto de corte del marcador Ca 125 en pacientes tratadas con 3 a 4 ciclos de quimioterapia Neoadyuvante que nos

permita definir aquellas susceptibles a manejo quirúrgico con la mayor probabilidad de citorreducción optima y definir a aquellas pacientes con pobre respuesta bioquímica su envío a una segunda línea de quimioterapia y con esto evitar la morbilidad quirúrgica y el retraso en el manejo oportuno.

Pregunta de Investigación

¿Cuál es el punto de corte de Ca 125 pre quirúrgico para predecir citorreducción de Intervalo Optima en pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado tratadas con quimioterapia Neoadyuvante?

IV. OBJETIVOS

GENERALES

Determinar el punto de corte en el valor del marcador Ca 125 pre quirúrgico para predecir citorreducción de intervalo optima en paciente con cáncer epitelial de ovario tratado con quimioterapia Neoadyuvante en el Hospital de Oncologia de centro Médico Nacional Siglo XXI

ESPECIFICOS

Conocer las variables demográficas de las pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado tratadas en el servicio de Ginecología Oncológica.

V. MATERIAL Y MÉTODOS:

DISEÑO DEL ESTUDIO

Por la maniobra proceso o prueba diagnóstica

Por tipo de maniobra Observacional

Por número de mediciones transversal

Por la recolección de datos Retrolectivo

Por dirección (causa – efecto) Retrospectivo

LUGAR DEL ESTUDIO:

Hospital de Oncología, Centro Médico nacional Siglo XXI.

POBLACIÓN DE ESTUDIO:

Mujeres con Cáncer de ovario epitelial avanzado derechohabientes del IMSS enviadas al hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI que hayan recibido quimioterapia Neoadyuvante y sean sometidas a citorreducción de intervalo y cuenten con medición de marcador tumoral Ca 125 previo al evento quirúrgico .

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Mayores de 18 años
- Diagnóstico de cáncer de ovario epitelial que tuvieron confirmación histológica mediante citología o biopsia.
- Pacientes que se encontraban en etapa clínica IIIC o IV
- Pacientes que recibieron quimioterapia Neoadyuvante
- Pacientes que fueron sometidas a citorreducción de Intervalo en la unidad

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes con segundos primarios ginecológicos.
- Pacientes no derechohabientes del IMSS
- Pacientes con expediente incompleto

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes con cáncer de ovario no epitelial

TECNICA MUESTRAL.

- No probabilística. Casos consecutivos.

TAMAÑO DE MUESTRA.

- Se utilizó la fórmula para estimar una proporción para una población infinita

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2}$$

Dónde:

- $Z_{\alpha}^2 = 1.96^2$ (ya que la seguridad es del 95%)
- $p =$ proporción esperada (en este caso 5% = 0.05)
- $q = 1 - p$ (en este caso $1 - 0.05 = 0.95$)
- $d =$ precisión (en este caso deseamos un 10%)

$$n = \frac{1.96^2 \times 0.05 \times 0.95}{0.10^2} = 81$$

$$n_c = \frac{n}{1 - p_e}$$

$n_c =$ tamaño de la muestra, teniendo en cuenta las pérdidas;

$n =$ tamaño de la muestra, sin tener en cuenta las pérdidas;

$p_e =$ porcentaje esperado de pérdidas.

$$n_c = \frac{81}{1-1} = 95$$

DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Nombre	Tipo	Definición Conceptual	Definición Operacional	Unidad de medida	Escala De Medición	Fuente De Información
Citorreducción de Intervalo	dependiente	Laparotomía de citorreducción que se lleva a cabo después de quimioterapia neoadyuvante.	Procedimiento quirúrgico posterior a quimioterapia Neoadyuvante con objetivo de citorreducción máxima sin residual tumoral macroscópico (Optima)	Optima No optima	cualitativa nominal dicotómica	Expediente
Tipo Histológico	Independiente	Clasificación de acuerdo a las características moleculares y clinicopatológicas	Tipo I bajo grado. Tipo II Alto grado Ver anexo 3	Tipo I Tipo II	Cualitativa Nominal Dicotómica	Expediente Clínico
Etapa	Independiente	Se define con el grado de avance de la enfermedad oncológica de	Etapificación de acuerdo a clasificación de FIGO 2014	III IV	Cualitativa Nominal dicotómica	Expediente clínico

		acuerdo a las características quirúrgico patológicas	Ver Anexo			
Edad	Independiente	Tiempo Cronológico De Vida	Tiempo Cronológico De Vida al momento del diagnostico	Menor de 60 Mayor de 60	Cuantitativa Discreta de intervalo	Expediente
Ca-125 previo a cirugía de citorreducción de intervalo	independiente,	Marcador tumoral sérico expresado en mU/ml	Ultima medición de Ca 125 previa al procedimiento quirúrgico	Valor neto de Ca 125 en mU/ml	Cuantitativa continua	Expediente Clínico
Numero de Ciclos de Quimioterapia Neoadyuvante	Independiente	Se refiere a la administración de quimioterapia previa al manejo quirúrgico definitivo	Cantidad de ciclos previos a cirugía de citorreducción de intervalo	3 - 4 5 o mas	Cuantitativa discreta	Expediente Clínico

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó el cálculo de tamaño de muestra mediante la fórmula de diferencia de proporciones, asumiendo que la diferencia con base en el punto de corte obtenido sea como máximo del 30% para ser clínicamente útil, con un alfa de 0.05 y un poder o beta del 80%. Así la muestra requerida fue de 81 pacientes. Se realizó comparación entre los resultados de acuerdo a los datos quirúrgicos en relación a si la cirugía fue óptima o no óptima.

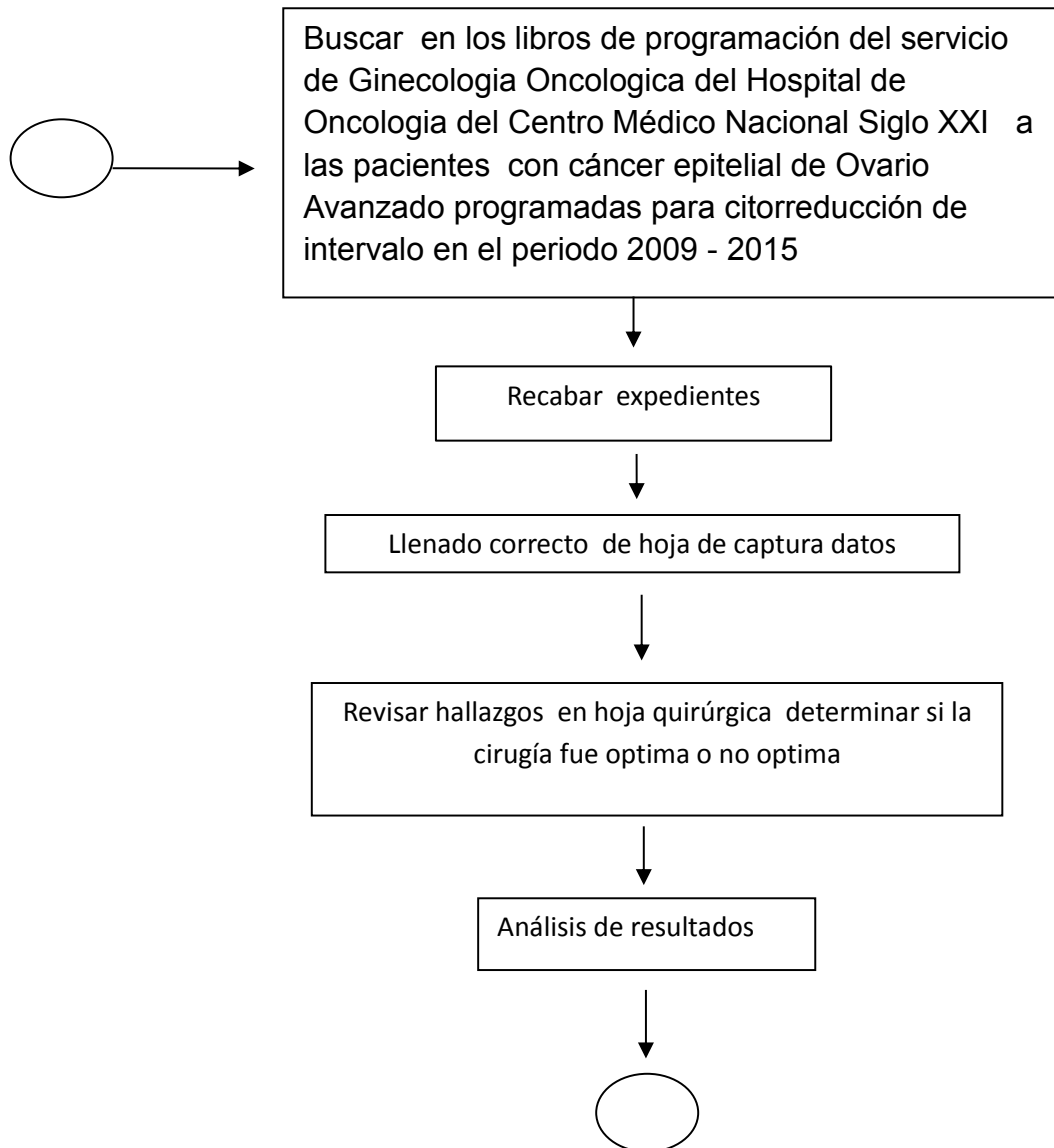
Se obtuvieron mediciones de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud. Se graficaron los efectos de verosimilitud con nomogramas de Fagan, y se determinó el punto de corte con base en la construcción de curvas ROC.

Para el análisis demográfico se utilizó estadística inferencial, con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo al tipo de distribución para variables cuantitativas y el uso de frecuencias y porcentajes para variables cualitativas.

VI. DESCRIPCION DEL PROCEDIMIENTO

1. Una vez registrado el protocolo de investigación ante el CLEIS se consultaron los libros de programación del servicio de oncología ginecológica y se recabaron a las pacientes que fueron programadas para citorreducción de intervalo en el periodo de 2009 a 2015,
2. Posteriormente se solicitó el préstamo de dichos expedientes al archivo clínico de la Unidad.
3. Se llenó de forma completa y correcta hoja de Datos
4. Se analizaron los hallazgos de la nota de técnica quirúrgica y se clasificara como citorreducción de intervalo Optima o Citorreducción de Intervalo No Optima.
5. Se vació la información de cada caso en un banco de datos creado ex profeso en programa Excel.
6. Al completar el tamaño muestral se procedió al análisis de datos en una computadora personal en el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 21.

VII. FLUJOGRAMA DE ACTIVIDADES



RESULTADOS:

Durante el periodo de 2009 a 2015 se intervinieron en el servicio de Ginecología Oncológica de Centro Médico Nacional Siglo XXI a 1264 pacientes por patología anexial. De las cuales se incluyeron para el estudio un total de 90 pacientes que contaban con expediente clínico completo y cumplieron con los criterios de inclusión en un periodo de enero de 2009 a diciembre de 2015.

La tabla 1 muestra las características demográficas de la población que se describen de la siguiente manera:

La mediana de edad de las pacientes fue de 56 años con un rango intercuartil (RIQ) de 48 a 66 años. En cuanto a la presencia de comorbilidades se encontró que el 68 % no presentaba patología agregada, 17 casos eran portadoras de Hipertensión arterial (19%) y 9 casos (10%) con Diabetes Mellitus tipo II, otras comorbilidades encontradas fue Cáncer de Mama en 2 pacientes y tiroiditis de Hashimoto en 1 paciente que representaron el 3%.

En cuanto al estado funcional previo al evento quirúrgico se encontró que posterior a la quimioterapia Neoadyuvante el 34 de las pacientes se encontraban con un ECOG de 0, que represento el 37%, para ECOG de 1 en 41 pacientes (46%), ECOG 2 en 13 pacientes (14%) solo 3 pacientes con ECOG de 3 que represento un porcentaje de 3 % .

El tipo histológico más frecuente fue el seroso papilar de alto grado con un 83.3 % (n=75), seguido del Endometroide el cual represento el 3.3%, el carcinoma de

células claras con un 7.8 % (n=7), y el carcinoma mucinoso con un porcentaje de 5.6%.

El subtipo Histológico definido con tipo I a las Histologías (seroso papilar de bajo grado, mucinoso, Endometroide y células claras) representaron el 16 % (n=14), el tipo II incluido el seroso papilar de Alto grado represento el 84 % (n=76).

En cuanto a la etapa clínica se encontraron casos con etapa IIIC la cual representó el 70 % (n=63), para la etapa IV se encontraron casos con un porcentaje de 30 % (n=27).

El método de diagnóstico más frecuentemente empleado fue la laparotomía diagnóstica con estudio transoperatorio la cual se realizó a 55 pacientes (61%) , seguido de la citología de ascitis o de derrame pleural en 34 pacientes (37%) y por último la laparoscopia diagnóstica en solo 1 paciente (1%).

El número de ciclos de quimioterapia promedio fue de 6ciclos en un 44%, (n= 40), con un rango de 3 a 8 ciclos.

El valor basal de Ca 125 se encontró con una mediana de 1348 mU/ml RIQ de 613 a 3100 mU/ml.

El valor del marcador tumoral Ca 125 pre quirúrgico se encontró en un RIQ de 28 a 92 con una mediana de 39.

En cuanto a la citorreducción de intervalo esta se definió como optima en 60 pacientes que represento el 66.7 %, fue no optima en 30 pacientes que represento el 33.3%

Tabla 1. Datos demográficos y clínicos de las pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario etapa avanzada sometidas a quimioterapia Neoadyuvante y citorreducción de intervalo

	MEDIANA	RIQ
EDAD Años	57	48 - 66
Ca 125 basal mu/ml	1348	613 – 3100
Ca 125 Pre citorreducción de intervalo mu/ml	39	28 – 92
ECOG	n	%
0	34	37.80
1	41	46
2	13	14.40
3	2	2.20
Tipo histológico	n	%
Tipo I	14	16
Tipo II	76	84
Histología	n	%
Seroso papilar alto grado	75	83.3
Células claras	7	7.8
Endometroide	3	3.3
Mucinoso	5	5.6
Etapa	n	%
IIIC	63	70
IV	27	30
Tipo de diagnostico	n	%
Citología	34	37.8
Laparotomía	55	61.1
Laparoscopia	1	1.1
Comorbilidades	N	%
Ninguna	61	68
Diabetes	9	10
Hipertensión	17	19
Otros	3	3
Numero de ciclos de Qt	N	%
3	6	6.7
4	20	22.2
5	20	22.2
6	40	44.4
7	3	3.3
8	1	1.1
Citorreducción	N	%
Optima	60	66.7
No optima	30	33.3

Al analizar las características de la población de acuerdo al tipo de citorreducción (**grafico 1**) se encontró que no hubo diferencias estadísticamente significativas en las diferentes variables en el estado basal, al compararlas entre los grupos según la variable de desenlace, es decir, citorreducción óptima vs no óptima.

Sin embargo la variable Ca 125 dicotomizada con base en el punto de corte obtenido (58 mU/ml) si demostró ser estadísticamente significativa estableciendo un valor de $P= 0.002$ y una diferencia en el logro de citorreducción de 70 vs 30 % con una diferencia del 40% entre los grupos y un RR para el logro de citorreducción de 1.62 (IC 1.13 – 2.3) a favor del grupo de menos de 58 mU/ml. **(Tabla 2).**

Grafico 1. Relacion entre citoreduccion Optima vs No optima con las distintas variables

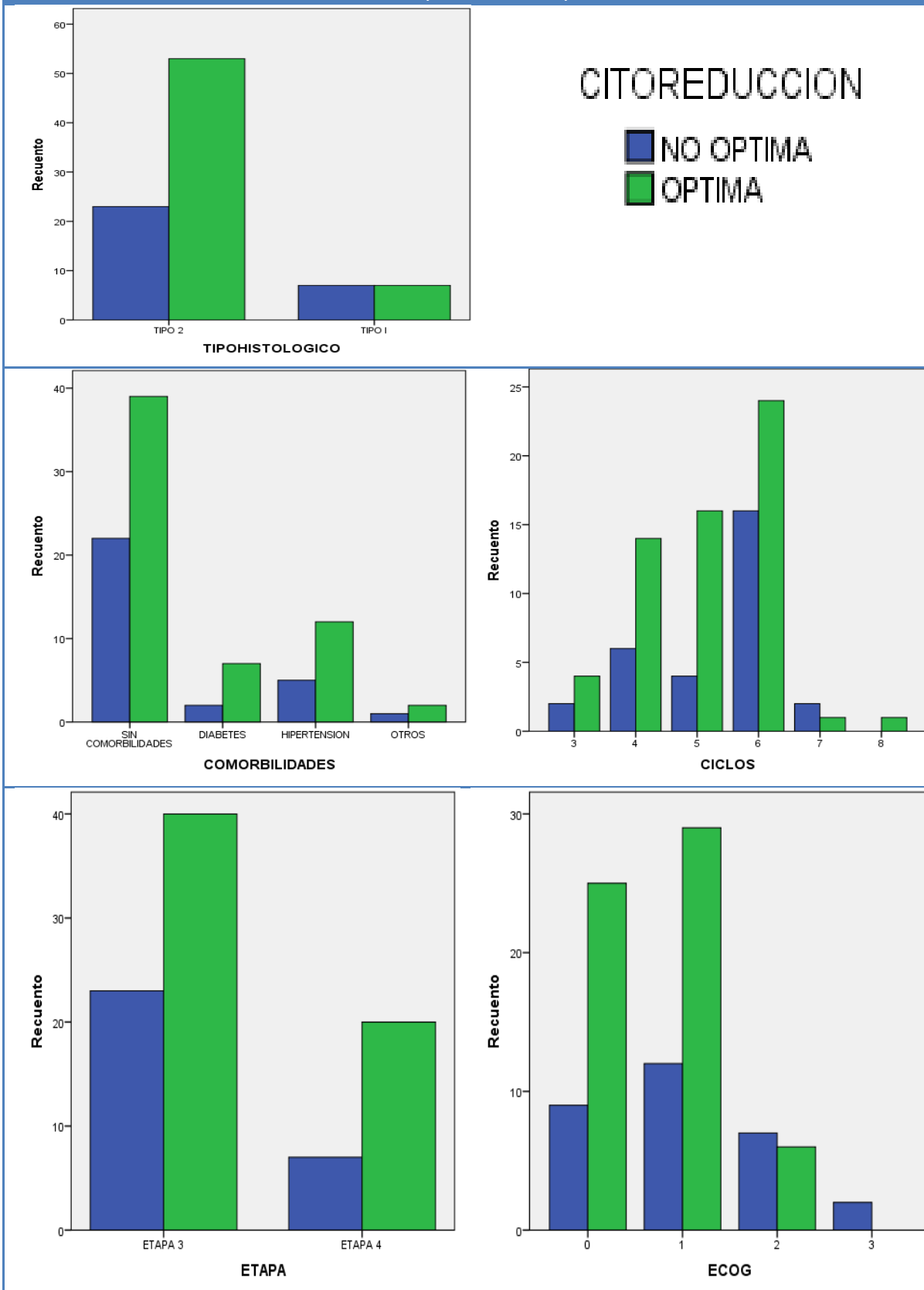
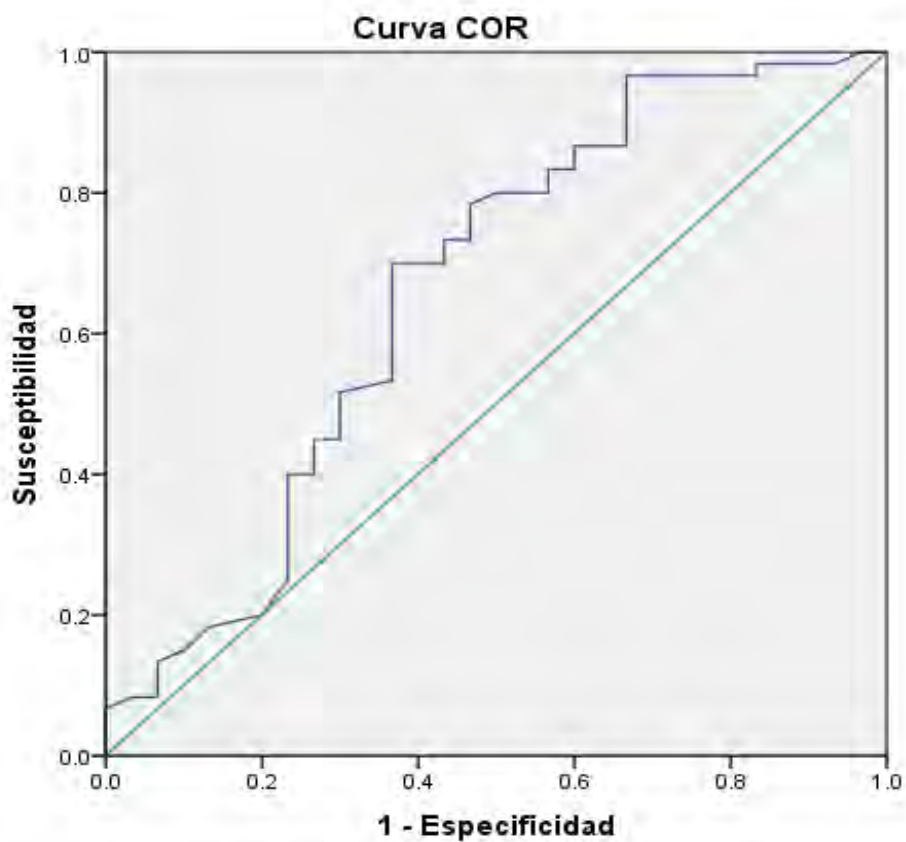


Tabla 2: Relación de las distintas variables con la citorreducción óptima o no óptima

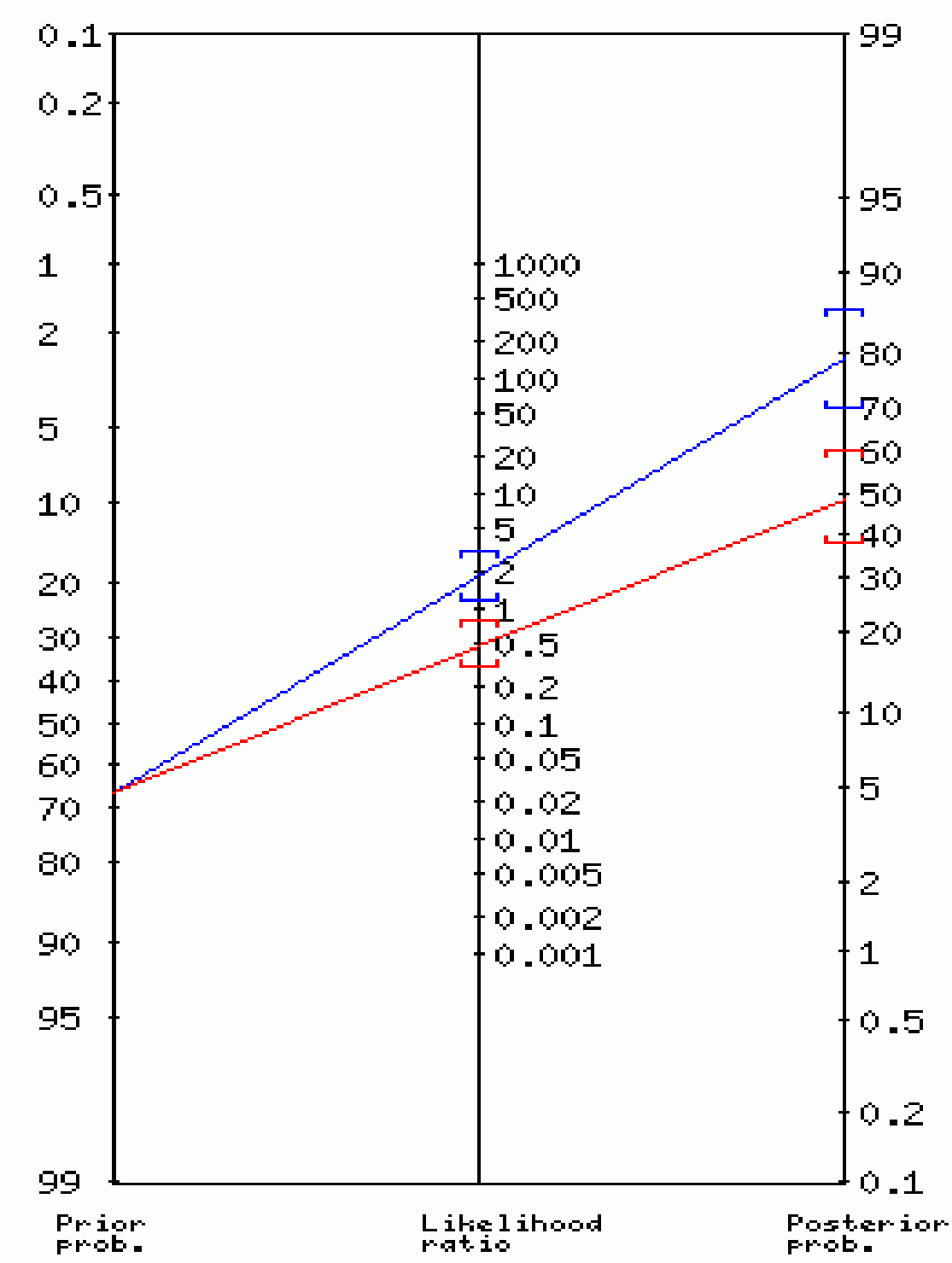
		CITOREDUCCION		P
		NO OPTIMA	OPTIMA	
Edad				* 0.062
Ca125 Basal				*0.823
Ca 125 Pre intervalo				*0.118
Ca 125 Mayor O =58	Ca 125 menor de 58	36.7%	70%	0.002
	Ca 125 mayor de 58	63.3%	30%	IC 95% 1.6 (1.13 – 2.33)
Comorbilidades	Sin Comorbilidades	73.3%	65%	0.844
	Diabetes	6.7%	11.7%	
	Hipertensión	16.7%	20%	
	Otros	3.3%	3.3%	
Etapa	Etapa 3	76.7%	66.7%	0.329
	Etapa 4	23.3%	33.3%	
Ciclos	3	6.7%	6.7%	0.48
	4	20%	23.3%	
	5	13.3%	26.7%	
	6	53.3%	40%	
	7	6.7%	1.7%	
	8	0%	1.7%	
Histología	Seroso Papilar	80%	85%	0.636
	Células claras	10%	6.7%	
	Endometroide	3.3%	3.3%	
	Mucinoso	6.7%	5%)	
ECOG	0	30%	41.7%	0.150
	1	40%	48%	
	2	23.3%	10%	
	3	6.7%	0%	
Diagnostico	Citología	26%	43%	0.132
	Laparotomía	70%	56%	
	Laparoscopia	3%	0%	

U de Manny Whitney para variables cuantitativas ////Chi cuadrada X² para variables Cualitativas

Se construyó una curva ROC para establecer el punto de corte de Ca 125 encontrando que el valor de 58mU/ml presento una sensibilidad del 70% y una especificidad del 63%, con una certeza diagnostica del 50 al 80% de acuerdo al nomograma de Fagan. Valor predictivo positivo (VPP) 79% Valor predictivo Negativo (VPN) 51%. Likelihood ratio positivo (LR+) 1.91 (1.16 – 3.14) , Likelihood ratio Negativo (LR-) 0.48 (0.30 – 0.76).



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.



Nomograma de Fagan

IX. DISCUSION:

El Cáncer Epitelial de Ovario es la causa más común de muerte entre las mujeres con cáncer ginecológico. Corresponde a la primera causa de consulta y de intervención quirúrgica en el servicio de Ginecología Oncologica. Se analizaron un total de 90 pacientes con Cancer Epitelial de Ovario en etapa avanzada las cuales habían recibido quimioterapia Neoadyuvante y posteriormente fueron sometidas a citorreducción de intervalo en el periodo de enero de 2009 a diciembre de 2015. El promedio de edad de las pacientes fue de 57 años la cual corresponde con la literatura nacional e internacional, donde la edad promedio se encuentra entre los 50 a 70 años de edad (2).

En cuanto a la presencia de comorbilidades se encontró que el 68 % no presentaba patología agregada, 17 casos eran portadoras de Hipertensión arterial (19%) y 9 casos (10%) con Diabetes Mellitus tipo II, otras comorbilidades encontradas fue Cancer de Mama en 2 pacientes y tiroiditis de Hashimoto en 1 paciente que representaron el 3%.

En cuanto al estado funcional previo al evento quirúrgico se encontró que posterior a la quimioterapia Neoadyuvante el 34 de las pacientes se encontraban con un ECOG de 0, que represento el 37%, para ECOG de 1 en 41 pacientes (46%), ECOG 2 en 13 pacientes (14%) solo 3 pacientes con ECOG de 3 que represento un porcentaje de 3 % .

En cuanto a la etapa clínica se encontraron casos con etapa IIIC la cual representó el 70 % (n=63), para la etapa IV se encontraron casos con un porcentaje de 30 % (n=27). En la literatura mundial el cáncer epitelial de Ovario

es una neoplasia en la que aproximadamente 75% de los casos se diagnostica en estadios III y IV lo cual es similar a lo encontrado a la población del hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI en la cual el 70% de las pacientes se presenta en etapa III o IV, esto es favorecido por la sintomatología poco específica y falta de estudios de tamizaje, factores que dificultan el diagnóstico oportuno.

En la actualidad, en base a la histopatología, inmunohistoquímica y análisis genético molecular, los cinco subtipos principales de cáncer de ovario epitelial, y sus proporciones relativas son [3]:

- carcinoma seroso de alto grado (70 a 80 %)
- carcinoma Endometroide (10 %)
- carcinomas de células claras (10 %)
- carcinoma mucinoso (3%)
- carcinoma seroso de bajo grado (<5%)

En nuestro estudio el tipo histológico más frecuente fue el seroso papilar de alto grado con un 83.3 % (n=75), seguido del Endometroide el cual represento el 3.3%, el carcinoma de células claras con un 7.8 % (n=7), y el carcinoma mucinoso con un porcentaje de 5.6%.

Actualmente se acepta que el carcinoma seroso de alto grado y el carcinoma seroso de bajo grado son fundamentalmente diferentes neoplasias con diferente patogénesis molecular [6,7]. Sin embargo, se ha propuesto que ambos pueden originarse a partir de precursores de la trompa de Falopio, la neoplasia intraepitelial / carcinoma seroso tubárico en el caso de Carcinoma Seroso Papilar

de alto grado y la endosalpingiosis / mülleriana en el caso del carcinoma Seroso papilar de bajo grado [8-15]. Los perfiles de inmunohistoquímica y biología molecular difieren entre los subtipos histológicos como lo hacen los pronósticos. carcinomas serosos de alto grado suelen tener TP53 y BRCA mutaciones [16]. carcinoma seroso de bajo grado suelen llevar KRAS y BRAF mutaciones.

En lo que se refiere al subtipo Histológico definido como tipo I a las Histologías (seroso papilar de bajo grado, mucinoso, Endometroide y células claras) en el presente estudio representaron el 16 % (n=14), el tipo II incluido el seroso papilar de Alto grado represento el 84 % (n=76) ambos compatibles con la literatura actual.

El método de diagnóstico más frecuentemente empleado fue la laparotomía diagnóstica con estudio transoperatorio la cual se realizó a 55 pacientes (61%) , seguido de la citología de ascitis o de derrame pleural en 34 pacientes (37%) y por último la laparoscopia diagnóstica en solo 1 paciente (1%). El CEO usualmente es diagnosticado en estadio clínico localmente avanzado, el diagnóstico temprano en ocasiones es incidental al realizar una laparotomía o laparoscopia por tumores de ovario de apariencia benigna. En cuanto a la laparoscopia, solamente existen dos publicaciones que comparan la seguridad, factibilidad quirúrgica y eficacia oncológica en el CEO, sin encontrar diferencias significativas en cuanto a supervivencia y morbilidad.

El tipo de intervención quirúrgica puede facilitar el diagnóstico mediante la evaluación de las características morfológicas macroscópicas del tumor, identificando los signos de alta sospecha de malignidad. La laparoscopia es útil

para descartar posibles falsos positivos de la evaluación pre quirúrgica, evitando abordajes laparotómicos más agresivos. a la vez que nos permite realizar una biopsia diagnóstica y una evaluación de la susceptible resecabilidad quirúrgica del tumor. La vía de abordaje quirúrgica dependerá de las habilidades del cirujano, del equipo, de los recursos y de las características de las pacientes. Aunque no existen estudios prospectivos que avalen el uso de la citología de líquido peritoneal como método diagnóstico en nuestra unidad se ha descrito como una alternativa diagnóstica aceptable para las pacientes con ascitis a tensión o derrame pleural, y en aquellas que por su pobre estado funcional pudieran beneficiarse del diagnóstico menos invasivo con el fin de no retrasar el manejo sistémico. En este estudio el diagnóstico fue por citología en el 37% de los casos sin reportarse eventos adversos por el procedimiento.

El número de ciclos de quimioterapia promedio fue de 6 ciclos en un 44%, (n= 40), con un rango de 3 a 8 ciclos. No existe un consenso acerca del número exacto de ciclos de quimioterapia que debiesen otorgarse previo al evento quirúrgico en nuestro estudio no se observó un patrón establecido en cuanto a la indicación del número de ciclos, se evaluó de acuerdo a la respuesta bioquímica en cada caso, y por medio de imagen tomográficos a todas las pacientes al tercer ciclo para valorar continuidad del tratamiento. Observamos que se llevó a cabo un mayor índice de citorreducción óptima en la pacientes que recibieron 5 ciclos en comparación con aquellas con 3 ciclos (sin encontrar diferencia estadística), lo que nos haría suponer que a mayor número de ciclos mejor respuesta , sin embargo esto no se corrobora ya que aquellas que recibieron

entre 7 y 8 ciclos no se logró citoreducir de forma óptima lo que nos indica que estas pacientes requirieron un mayor número de ciclos por su pobre respuesta a la quimioterapia y poca sensibilidad al platino. Schibata et al en sus estudios administraron 6 ciclos de quimioterapia, mientras que Vergote et al describió el uso de 3 ciclos de forma preoperatoria y 3 ciclos como consolidación.

El uso del antígeno de cáncer 125 (CA 125) como un biomarcador para Cáncer epitelial de ovario descrito por primera vez en 1983 [7]. CA 125 es actualmente el biomarcador más utilizado para el CEO y aprobado por la FDA para el seguimiento de la respuesta al tratamiento en mujeres con CEO conocido.

El antígeno CA 125 es una glicoproteína transmembrana derivada del epitelio celómico y de Müller [10,11]. El complejo antígeno contiene dos dominios principales, A y B. Los valores normales para los ensayos son: CA 125: ≤ 35 U / ml. Este punto de corte permanece un tanto arbitrariamente y es diferente para las mujeres premenopáusicas. Algunos expertos han sugerido valores normales pueden variar de 20 a 200 U / mL; estas variaciones tienen en cuenta las elevaciones en suero debido a la patología benignas comunes en las mujeres premenopáusicas, tales como la menstruación, los fibromas, o la ovulación. Se pueden detectar niveles séricos elevados de Ca125 en el 50 % de las pacientes con cáncer de ovario en estadio I y en el 80–90 % de los estadios III–IV. En estadios iniciales la sensibilidad es baja y la especificidad también (75%), puesto que puede resultar elevado ante otros tipos de cáncer, En nuestro estudio el valor basal de Ca 125 al momento del diagnóstico se encontró con una mediana de 1348 mU/ml rango de 613 a 3190 mU/ml. El valor de Ca 125 se ha

estudiado ampliamente como predictor de citorreducción primaria en pacientes con cáncer epitelial de ovario donde se utiliza la cifra de 500mU/ml como punto de corte para lograr una citorreducción primaria optima se ha establecido una sensibilidad del 78%, Especificidad del 73% , VPP 78% y VPN del 73%.(14). Sin embargo su uso continuo siendo controversial. (20)

Para la predicción de la citorreducción de intervalo optima posterior a quimioterapia Neoadyuvante el escenario es menos claro ya que existen pocos estudios prospectivos los cuales determinan puntos de corte que varían desde 20 mU/ml hasta 100mU/ml (22). Para nuestras pacientes el valor del marcador tumoral Ca 125 pre quirúrgico se encontró en un rango de 28 a 92 con una mediana de 39. Por medio de construcción de curvas ROC se estableció el punto de corte de Ca 125 encontrando que el valor de 58mU/ml presentó una sensibilidad del 70% y una especificidad del 63%, con una certeza diagnóstica del 50 al 80% de acuerdo al nomograma de Fagan. Valor predictivo positivo (VPP) 79% Valor predictivo Negativo (VPN) 51%. Likelihood ratio positivo (LR+) 1.91 (1.16 – 3.14), Likelihood ratio Negativo (LR-) 0.48 (0.30 – 0.76).

En cuanto a la citorreducción de intervalo esta se definió como optima en 60 pacientes que represento el 66.7 %, fue no optima en 30 pacientes que represento el 33.3%. La citorreducción optima descrito en la literatura para pacientes posterior a quimioterapia Neoadyuvante se ha reportado en alrededor del 80% en centros especializados, por lo que nuestros resultados son similares a los descritos por otras instituciones (15)

X. CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados obtenidos se ha establecido como punto de corte de marcador Ca 125 posterior a quimioterapia Neoadyuvante para nuestra unidad de 58 mU/ml la cual ha demostrado una sensibilidad del 70% y especificidad del 60% para predecir citorreducción de intervalo óptima.

Factores que se creía pudieran alterar los resultados como número de ciclos, tipo histológico presencia o no de comorbilidades así como la etapa inicial no demostraron tener impacto sobre el marcador tumoral ni sobre la probabilidad o no de lograr una citorreducción de intervalo óptima.

Se requieren estudios prospectivos en los que de acuerdo a este valor de marcador se valide la toma de decisiones en cuanto al momento precisión para realizar la citorreducción de intervalo o si no existe respuesta bioquímica durante la quimioterapia Neoadyuvante inicio de segunda línea de quimioterapia.

XI. ASPECTOS ÉTICOS

El tratarse de un estudio de diseño observacional y no experimental se contempla solo el balance ético. Y, de acuerdo a la ley general de salud en materia de investigación publicada el 06 de enero de 1987 y reformada DOF 02-04-2014 que considera un estudio sin riesgo (revisión de expedientes) por lo que sólo se realiza el balance y se determina por el investigador (es) el uso de identificadores y la confidencialidad de los datos de la pacientes sujetos de estudio.

En el análisis del protocolo sigue y cumple los criterios de validez científica, epidemiológica, social y ética todo ello con base en los fundamentos de las Pautas éticas internacionales de CIOMS publicadas en 2002, Informe Belmont, Código de Nuremberg y Declaración de Helsinki.

No requiere hoja de consentimiento informado, ya que no se realizan procedimientos en los pacientes involucrados únicamente se analizan datos registrados en expediente clínico.

Además por las características del estudio no presentan problemas éticos pues se considera un estudio sin riesgo ya que en ningún momento se expone la seguridad del paciente. Se resguardará la confidencialidad de los datos personales de las pacientes. Solo se utiliza la información consignada en el expediente clínico.

El estudio no atañe ningún riesgo o expone al paciente a nuevos estudios y/o tratamientos.

XII. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

Los recursos humanos para la realización de este estudio son médicos residentes y médicos adscritos a los servicios de Ginecología Oncológica Quirúrgica para la valoración de los pacientes, solicitud e interpretación de estudios, así como para el tratamiento quirúrgico correspondiente; Médicos residentes y adscritos del servicio de Patología para el análisis por microscopía electrónica e inmunohistoquímica de las muestras obtenidas o la revisión de laminillas procesadas en otra unidad; Personal de laboratorio y radiodiagnóstico para la realización de los estudios correspondientes.

Los recursos físicos utilizados son los consultorios de los servicios involucrados, quirófanos, instalaciones del servicio de Patología, laboratorio y Radiodiagnóstico.

El estudio no genera costo al paciente, ni a la institución.

ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD.

No requiere, ya que el presente estudio no expone al paciente o al personal médico a ningún riesgo.

XIII. BIBLIOGRAFIA:

1. J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D.M. Parkin, D. Forman, F. Bray (2014). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International Journal of Cancer doi:10.1002/ijc.29210 PMID:25220842 Published online 9 October 2014
2. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2008. Atlanta Ga. Am Cancer Soc 2008.
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/, based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015.
4. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. N Engl J Med 2010; 363:943.
5. Morrison J, Haldar K, Kehoe S, Lawrie TA. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. Cochrane Database Syst Rev 2012; 8:CD005343.
6. Van Meurs HS, Tajik P, Hof MH, et al. Which patients benefit most from primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC or IV ovarian cancer? An exploratory analysis of the European Organisation for Research and

Treatment of Cancer 55971 randomised trial. Eur J Cancer 2013; 49:3191. Cornelis S, Van Calster B, Amant F, et al. Role of neoadjuvant chemotherapy in the management of stage IIIC-IV ovarian cancer: survey results from the members of the European Society of Gynecological Oncology. Int J Gynecol Cancer 2012; 22:407.

7. Van Meurs HS, Tajik P, Hof MH, et al. Which patients benefit most from primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC or IV ovarian cancer? An exploratory analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 55971 randomised trial. Eur J Cancer 2013; 49:3191.

8. Salani R, Bristow RE. Surgical management of epithelial ovarian cancer. Clin Obstet Gynecol 2012; 55:75.

9. 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 2002; 20:1248.

10. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? Gynecol Oncol 2006; 103:559.

11. 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* 2009; 115:1234.

12. Chi DS, Musa F, Dao F, et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol* 2012; 124:10.

13. Thrall MM, Gray HJ, Symons RG, et al. Neoadjuvant chemotherapy in the Medicare cohort with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 123:461.

14. Chi DS, Bristow RE, Armstrong DK, Karlan BY. Is the easier way ever the better way? *J Clin Oncol* 2011; 29:4073.

15. Vergote I, Leunen K, Amant F. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer: what is the value of comparing apples with oranges? *Gynecol Oncol* 2012; 124:1.

16. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Chemotherapy or upfront surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer: Results from the MRC CHORUS trial. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 5500).

17. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol* 2009; 114:26.

18. Hoskins PJ. Which is the better surgical strategy for newly diagnosed epithelial ovarian cancer: primary or interval debulking? *Curr Opin Oncol* 2011; 23:501.
19. Kumar L, Hariprasad R, Kumar S. Upfront surgery vs neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian carcinoma (EOC): a randomized study. IGCS. Prague; 2010.
20. Onda T, Matsumoto K, Shibata T, et al. Phase III trial of upfront debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38:74.
21. Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E, et al. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIIG). *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21:419.
22. Rodriguez N, Rauh-Hain JA, Shoni M, et al. Changes in serum CA-125 can predict optimal cytoreduction to no gross residual disease in patients with advanced stage ovarian cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2012; 125:362.
23. de Jong D, Dodge JE, Freedman O, et al. Predictors for optimal cytoreduction following neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:15s: abstr 5512.

24. Bland AE, Everett EN, Pastore LM, et al. Predictors of suboptimal surgical cytoreduction in women with advanced epithelial ovarian cancer treated with initial chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18:629.
25. Schwartz PE. Contemporary considerations for neoadjuvant chemotherapy in primary ovarian cancer. *Curr Oncol Rep* 2009; 11:457.
26. Schwartz PE, Rutherford TJ, Chambers JT, et al. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: long-term survival. *Gynecol Oncol* 1999; 72:93.
27. Hou JY, Kelly MG, Yu H, et al. Neoadjuvant chemotherapy lessens surgical morbidity in advanced ovarian cancer and leads to improved survival in stage IV disease. *Gynecol Oncol* 2007; 105:211.
28. Schwartz PE. What is the role of neoadjuvant chemotherapy in the management of ovarian cancer? *Oncology (Williston Park)* 2008; 22:1118.

ANEXO 1 Etapificación del Cáncer Epitelial de Ovario FIGO 2014

ETAPA I		Tumor confinado al ovario
	IA	Tumor limitado a un ovario con capsula integra sin tumor en la superficie , no células malignas en el lavado peritoneal
	IB	Tumor limitado a ambos ovarios con capsula integra sin tumor en la superficie , no células malignas en el lavado peritoneal
	IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios con alguno de los siguientes : Ic1 ruptura transoperatoria Ic2 capsula rota previa a la cirugía o tumor en la superficie del ovario Ic3 células malignas en ascitis o lavado peritoneal
ETAPA II		Tumor que involucra uno o ambos ovarios con extensión pélvica
	IIA	Extensión o implantes en útero y/o trompas de Falopio
	IIB	Extensión a otros tejidos pélvicos intraperitoneales
ETAPA III		Tumor que involucra uno o ambos ovarios con confirmación citológica o histológica de diseminación al peritoneo fuera de la pelvis y/o metástasis a ganglios retroperitoneales
	IIIA1	Ganglios linfáticos retroperitoneales positivos únicamente (confirmación citológica o histológica) IIIA1(i) metástasis hasta de 10 mm en su mayor dimensión IIIA1(ii) metástasis de más de 10 mm en su mayor dimensión
	IIIA2	Involucro microscópico al peritoneo extra pélvico con o sin ganglios retroperitoneales positivos
	IIIB	Metástasis macroscópicas al peritoneo más allá de la pelvis de hasta 2 cm en su mayor dimensión con o sin mets a ganglios retroperitoneales
	IIIC	Metástasis macroscópicas al peritoneo más allá de la pelvis de más de 2 cm en su mayor dimensión con o sin metástasis a ganglios retroperitoneales incluye extensión a la capsula del hígado y bazo sin involucro al parénquima
ETAPA IV		Metástasis a distancia excluyendo metástasis peritoneal
	IV A	Derrame pleural con citología positiva
	IV B	Metástasis a parénquima y metástasis a órganos extra abdominales

ANEXO 2

Escala ECOG <i>Eastern Cooperative Oncology Group 1982</i>	
ECOG 0:	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
ECOG 1:	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
ECOG 2:	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
ECOG 3:	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
ECOG 4:	El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.

ANEXO 3 CLASIFICACION DE LOS TUMORES DE OVARIO BASADOS EN MUTACIONES GENETICAS Y CONDUCTA BIOLOGICA

TIPO I	TIPO II
Seroso papilar de bajo grado	Serosos papilares de alto grado
Endometroide grado 1 y 2	Endometroide grado 3
Mucinoso	Carcinoma Indiferenciado
	Tumor Mixto Mulleriano

Tomado de Gallardo-Rincón D, et al. Tercer Consenso Nacional de Cáncer de Ovario 2011. Rev Invest Clin 2011; 63 (6): 665-702

ANEXO 4. Comparación entre tumores de bajo-alto riesgo.

Grado	KRAS/BRAF	TP53	Edad de presentación	Respuesta a platino
Bajo	Mutado	Nativo	Media 43 años	Resistente
Alto	Nativo	Mutado	Media 63 años	Sensible

Tomado de Gallardo-Rincón D, et al. Tercer Consenso Nacional de Cáncer de Ovario 2011. Rev Invest Clin 2011; 63 (6): 665-702

ANEXO 4 HOJA DE CAPTURA DE DATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE ONCOLOGIA
SERVICIO GINECOLOGIA ONCOLOGICA

Protocolo:

Determinación de un punto de corte en el valor del marcador Ca 125 para predecir citorreducción de intervalo optima en pacientes con cáncer epitelial de ovario tratadas con quimioterapia Neoadyuvante

HOJA DE CAPTURA DE DATOS

Nombre: _____

NSS: _____

Folio: _____

Edad: _____

Estado Funcional al momento del diagnostico (ECOG) :

0 _____ 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____

Etapas Clínicas : III () IV ()

Tipo Histológico: Tipo I () Tipo II ()

Citorreducción de Intervalo: Optima () No Optima ()

Marcador Tumoral Ca 125 Basal al diagnostico _____

Marcador tumoral Ca 125 Previo a Cirugía: _____

Numero de Ciclos de Quimioterapia Neoadyuvante: _____

Observaciones:

ANEXO 5

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Este cronograma será ajustado a partir a la aprobación del Comité Local de Investigación y ética en Investigación.

Actividad	Enero 2016		Febrero 2016		Marzo 2016		Abril 2016		Mayo 2016		Junio 2016	
	P	R	P	R	P	R	P	R	P	R	P	R
Programado (P) Real (R)	P	R	P	R	P	R	P	R	P	R	P	R
Revisión de la literatura	X	X	X	X								
Solicitud de evaluación por el Comité local de Investigación y ética en Investigación.			X	X								
Revisión y ajustes de recomendaciones del Comité Local de investigación y ética en Investigación.			X	X								
Captura de información en base de datos.					X	X						
Evaluación de resultados, discusión y conclusiones.							X	X				
Tesis terminada.									X	X		
Elaboración de artículo para publicación											X	X

