



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

“EVALUACIÓN DE LA CINÉTICA DE CA-125 Y HE4 COMO PREDICTOR DE RESPUESTA A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE BASADA EN PLATINOS, EN PACIENTES CON CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO AVANZADO”

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS**

**PRESENTA:
JORGE ADAN ALEGRÍA BAÑOS**

**TUTOR PRINCIPAL DE TESIS:
DR. DIDDIER GIOVANNI PRADA ORTEGA
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM**

**COMITÉ TUTOR:
DR. DAVID FRANCISCO CANTÚ DE LEÓN
SUBDIRECTOR DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA, INCan**

**DR. LUIS ALONSO HERRERA MONTALVO
DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN, INCan**

CIUDAD DE MÉXICO, MARZO, 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

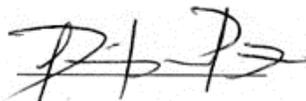
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

Autorización de Tesis.

“EVALUACIÓN DE LA CINÉTICA DE CA-125 Y HE4 COMO PREDICTOR DE RESPUESTA A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE BASADA EN PLATINOS, EN PACIENTES CON CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO AVANZADO”



Dr. Didier Giovanni Prada Ortega.
Tutor Principal
Instituto Nacional de Cancerología



Dr. Luis Alonso Herrera Montalvo
Director de Investigación y Responsable Académico
Instituto Nacional de Cancerología



Dr. Jorge Adan Alegría Baños
Autor
Instituto Nacional de Cancerología

Este trabajo fue realizado en el Instituto Nacional de Cancerología y en la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la dirección del Dr. Diddier Giovanni Prada Ortega.

“Sé el cambio que quieras ver en el mundo”
Mohandas Gandhi

Agradecimientos.

A mi familia por su amor y enseñanzas.

A Yoyo, por su amor y apoyo durante toda esta experiencia.

A mis Maestros, especialmente al Dr. Prada, por sus enseñanzas y ejemplo.

Lista de abreviaturas.

ABC	Área Bajo la Curva
ACE	Antígeno Carcinoembrionario
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AFP	Alfafetoproteína
APE	Antígeno Prostático Específico
CA-125	Antígeno Carbohidrato 125
CTCAE	Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos
CTCs	Células Tumorales Circulantes
ECOG	Escala del Grupo Oncológico Cooperativo del Este
EGF	Factor de Crecimiento Epidérmico
EGFR	Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico
Fβ-hGC	Fracción Beta de Hormona Gonadotropina Coriónica
FIGO	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
GCG	Intergrupo de Cáncer Ginecológico
HE4	Proteína Epididimal Humana 4
IC	Intervalo de confianza
IMC	Índice de Masa Corporal
INCan	Instituto Nacional de Cancerología
MAPK	Proteínas Cinasas Activadas por Mitógenos
MMP7	Metaloproteinasas de la Matriz Extracelular 7
mRNA	Ácido Ribonucleico mensajero
NCCN	Red Nacional Comprehensiva sobre Cáncer
NICE	Instituto Nacional para la Excelencia Clínica
OMS	Organización Mundial de la Salud
QT	Quimioterapia
RECIST	Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos
ROMA	Algoritmo del Riesgo de Malignidad Ovárica
TAC	Tomografía axial computarizada
WAP	Proteínas Ácidas Séricas
WFDC	Proteínas Ácidas Séricas con núcleo de 4 enlaces disulfuro

TABLA DE CONTENIDO

CONTENIDO	PÁGINA
RESUMEN.....	1
I. ANTECEDENTES.....	3
1.1. Trascendencia del cáncer ovárico.....	3
1.2. Tratamiento del cáncer epitelial de ovario.....	4
1.2.1. Respuesta terapéutica y recaída.....	5
1.2.2. Recurrencia y sensibilidad a platinos.....	5
1.2.3. Evaluación tomográfica de la respuesta.....	7
1.3. Biomarcadores tumorales.....	8
1.3.1. Antígeno carbohidrato 125 (CA-125).....	8
1.3.2. Proteína Epididimal Humana 4 (HE4).....	9
1.4. CA-125 y HE4 en el diagnóstico de cáncer ovárico: ROMA.....	10
1.5. Valor pronóstico y predictivo de CA 125 y HE4.....	10
1.5.1. Recurrencia y sensibilidad a platinos.....	10
1.5.2. Citorreducción óptima.....	14
1.6. Estrategias para evaluación de la cinética de biomarcadores.....	15
1.7. Evaluación de la cinética de biomarcadores en cáncer de ovario....	19
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	21
III. JUSTIFICACIÓN.....	21
IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	21
V. HIPÓTESIS.....	21
VI. OBJETIVOS.....	22
6.1. Objetivo general.....	22
6.2. Objetivos particulares.....	22

VII.	METODOLOGÍA.....	23
7.1.	Diseño del estudio y temporalidad.....	23
7.2.	Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	23
7.3.	VARIABLES.....	23
7.4.	Cálculo del tamaño de muestra.....	24
7.5.	Abordaje.....	25
7.6.	Análisis estadístico.....	27
VIII.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	28
IX.	RESULTADOS.....	29
9.1.	Población.....	29
9.2.	Respuesta tomográfica a la quimioterapia neoadyuvante.....	32
9.3.	Distribución de las características clínico-patológicas de acuerdo a la respuesta tomográfica en pacientes con cáncer de ovario epitelial.	33
9.4.	Eventos adversos asociados con el tratamiento sistémico	34
9.5.	Niveles séricos de CA-125 y HE4.....	36
9.6.	Niveles de HE4 y respuesta tomográfica en pacientes con cáncer epitelial de ovario atendidas en el INCan y tratadas con quimioterapia basada en platino.....	41
9.7.	Respuesta tomográfica y diferencia (Delta) entre los niveles de HE4..	42
9.8.	Correlación entre los niveles séricos de HE4 y CA-125.....	45
X.	DISCUSIÓN.....	47
XI.	CONCLUSIONES.....	51
XII.	REFERENCIAS.....	52
XIII.	ANEXOS.....	67
13.1.	Anexo A. Cronograma de actividades.....	67
13.2.	Anexo B. Carta de Consentimiento Informado.....	68

Lista de Figuras.

Figura	Página
Figura 1	4
Figura 2	12
Figura 3	16
Figura 4	26
Figura 5	29
Figura 6	30
Figura 7	36
Figura 8A	37
Figura 8B.....	38
Figura 9A	39
Figura 9B.....	40
Figura 10.....	41
Figura 11.....	42
Figura 12.....	44
Figura 13.....	46

Lista de Tablas.

Tabla	Página
Tabla 1.....	3
Tabla 2.....	6
Tabla 3.....	7
Tabla 4.....	9
Tabla 5.....	14
Tabla 6.....	17
Tabla 7.....	30
Tabla 8.....	32
Tabla 9.....	32
Tabla 10.....	33
Tabla 11.....	35
Tabla 12.....	36
Tabla 13.....	43
Tabla 14.....	44
Tabla 15.....	45

RESUMEN

ANTECEDENTES:

El cáncer de ovario es una neoplasia que se diagnostica tardíamente y con mal pronóstico, constituyendo el cáncer ginecológico más letal en el mundo. Más del 65% de las pacientes se diagnostican en etapas avanzadas, requiriendo quimioterapia neoadyuvante basada en platinos como estándar de tratamiento. Los biomarcadores CA-125 y HE4 son utilizados para el diagnóstico diferencial de tumoración ovárica con sospecha de malignidad. A la fecha, no se ha evaluado de manera consistente el papel de CA125 y HE4 como biomarcadores predictores de respuesta tomográfica al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante.

OBJETIVO:

Evaluar la cinética de los biomarcadores CA-125 y HE4, describiendo su valor predictivo para respuesta tomográfica a quimioterapia neoadyuvante basada en fármacos platinados, en pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado.

METODOLOGÍA:

Se trató de un estudio prospectivo, observacional, analítico, e incluyó a mujeres atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología (julio de 2017 a julio de 2018), con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario avanzado, con enfermedad en etapas clínicas III y IV de la clasificación de la FIGO y tratadas con quimioterapia neoadyuvante basada en platinos. Se obtuvieron muestras séricas para cuantificación de HE4 al inicio de la quimioterapia (basal) y en cada uno de los tres ciclos de tratamiento neoadyuvante, realizando posteriormente una evaluación de la respuesta terapéutica mediante el estándar tomográfico. Se evaluó la asociación entre la cinética de los biomarcadores (variable independiente) y la respuesta tomográfica (variable dependiente), agrupando a esta última en dos categorías: “con respuesta favorable”, que incluyó respuesta completa o parcial, y “sin respuesta favorable”, que incluyó enfermedad estable y progresión de la enfermedad mediante un abordaje descriptivo y regresión logística multivariable.

RESULTADOS:

Se incluyeron 53 pacientes con un rango de edad de 38 a 79 años, con una media de edad de 57.8. con desviación estándar (D.E.) de ± 10.3 años. De ellas, 24 (43.4%) pacientes presentaban sobrepeso y 18 (34.0%) hipertensión arterial. Los síntomas principales al momento del diagnóstico fueron aumento del perímetro abdominal en 40 pacientes (75.5%) y dolor abdominal difuso en 35 (66.6%). El subtipo histopatológico más frecuente fue el seroso papilar con 49 casos (92.4%), la mayoría (52.8%) se encontraba en la etapa clínica IVB al momento del diagnóstico. Se observó la presencia de mayores niveles séricos de HE4 en aquellas pacientes sin respuesta tomográfica (6.89 pmol/mL vs 5.19 pmol/mL; $p = 0.031$), particularmente durante el segundo ($p = 0.039$) y tercer ciclo de quimioterapia ($p = 0.031$). El análisis multivariable, ajustado por edad, ECOG basal, tabaquismo y etapa clínica FIGO, demostró una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de HE4 y la respuesta tomográfica, desde el segundo ciclo de tratamiento ($p = 0.042$), manteniéndose hasta el tercer ciclo ($p = 0.033$). También se observó una asociación estadísticamente significativa entre la reducción en los niveles de HE4 basales y los observados durante el primer ciclo de quimioterapia con la respuesta tomográfica.

CONCLUSIONES:

Los niveles de HE4, especialmente durante el segundo y tercer ciclo, están asociados de forma independiente con la respuesta tomográfica en pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado tratadas con quimioterapia neoadyuvante. Una mayor reducción entre los niveles basales y el primer ciclo de quimioterapia en los niveles de HE4 también se asoció, de forma independiente, con la respuesta tomográfica.

Palabras clave: Cáncer, ovario, quimioterapia, biomarcador, predictivo, HE4.

I. ANTECEDENTES.

1.1. Trascendencia del cáncer ovárico.

El cáncer de ovario es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente, solo detrás del cáncer de endometrio, y constituye la neoplasia ginecológica más letal, siendo la cuarta causa de muerte por cáncer en mujeres, tras las neoplasias malignas de pulmón, mama y colon. Existen tres tipos de cáncer ovárico: tumores epiteliales, tumores de células germinales y tumores del estroma. El 80-90% de los cánceres de ovario son de estirpe epitelial, afectando principalmente a pacientes postmenopáusicas, con una media de edad de 63 años al diagnóstico (1).

El cáncer epitelial de ovario es una neoplasia con mal pronóstico debido al retraso en el diagnóstico. La enfermedad pasa inadvertida clínicamente hasta alcanzar etapas avanzadas, correspondiente a los estadios III y IV de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), en los que se diagnostican hasta el 65-70% de los casos (1), impactando en la supervivencia global (**Tabla 1**).

Tabla 1.

Frecuencia y mortalidad del cáncer epitelial de ovario por estadio clínico (1)

Estadio clínico	Frecuencia	Supervivencia global a 5 años
I	20%	IA 88% IB 84% IC 82%
II	15%	IIA 69% IIB 70% IIC 64%
III	50%	IIIA 52% IIIB 45% IIIC 32%
IV	15%	17%

1.2. Tratamiento del cáncer epitelial de ovario

El tratamiento actual del cáncer epitelial de ovario avanzado comprende la realización de cirugía de citorreducción primaria seguida de quimioterapia (adyuvancia) con un esquema basado en la combinación de platino y taxano, o bien, la administración inicial de quimioterapia (neoadyuvancia) basada en platino y taxano seguida de cirugía de intervalo y quimioterapia complementaria (**Figura 1**).

Las pacientes con una citorreducción óptima, definida como ausencia de enfermedad residual macroscópica visible, presentan una mejor supervivencia global. La modalidad de tratamiento con quimioterapia neoadyuvante se prefiere para el grupo de pacientes con baja probabilidad de citorreducción óptima (2-5).

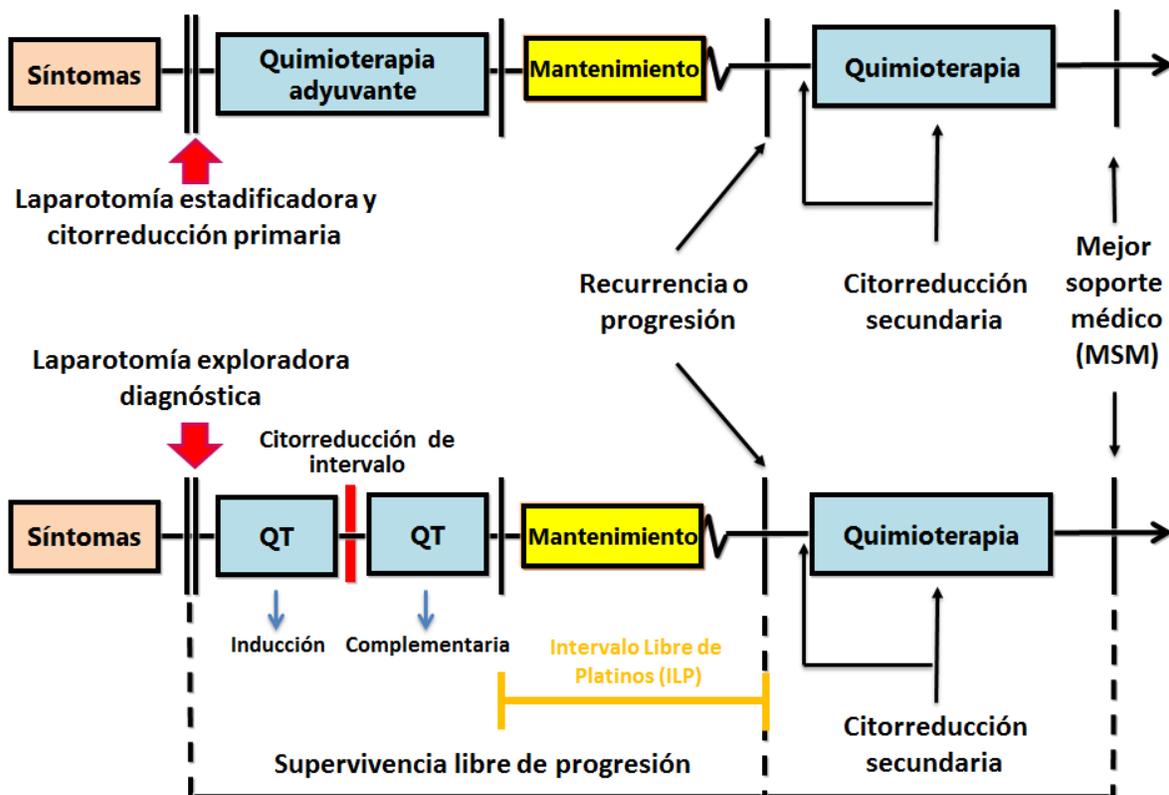


Figura 1. Algoritmo de manejo del cáncer epitelial de ovario avanzado

Basado en las guías de Práctica Clínica en Oncología de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), versión 1.2018 (disponible en www.nccn.org)

1.2.1. Respuesta terapéutica y recaída.

Aunque el porcentaje de respuesta terapéutica favorable con las modalidades de tratamiento que incluyen cirugía y quimioterapia es superior al 80%, con respuestas completas en el 40-60%, la mayoría de las pacientes (70-80%) recaerán, de las cuales 20-35% recurrirán en los primeros 6 meses, 30-35% de los 6 a 12 meses y 30% después del primer año de concluir el tratamiento (6). Los factores pronósticos para el cáncer epitelial de ovario avanzado incluyen el tumor residual después de la cirugía, el tipo y grado histológico, el estado funcional y la edad (7).

Los compuestos platinados (cisplatino y carboplatino) son los fármacos quimioterapéuticos más eficaces para el tratamiento del cáncer de ovario. Representan un avance histórico, incrementando la tasa de respuesta de 20% documentada con melfalán, fármaco empleado en los años 70s del siglo XX, logrando respuesta en 55-60% de las pacientes al administrarse como agente único y hasta en 60-75% al combinarse con paclitaxel (8,9). A pesar de esta respuesta inicial a la quimioterapia, la mayoría de las pacientes desarrollan resistencia al tratamiento con platino durante el curso de la enfermedad y presentan recurrencia.

1.2.2. Recurrencia y sensibilidad a platinos

El tratamiento del cáncer de ovario recurrente implica la selección de una segunda línea de quimioterapia, lo cual amerita un análisis metódico de las opciones, pues ya se habrán brindado los fármacos más efectivos previamente. En este contexto, resulta tentadora la posibilidad de utilizar nuevamente regímenes que contengan compuestos platinados. Desde 1989, diversos autores han descrito la relación entre la tasa de respuesta al reutilizar compuestos platinados y la duración del intervalo libre de platino, definido como el periodo de tiempo transcurrido entre el final de la primera exposición de la paciente al platino y la subsecuente administración por una recaída (10-12).

Con base en el intervalo libre de platino de las pacientes, el National Institute for Clinical Excellence (NICE), clasificó a la enfermedad en cuatro grupos: 1) *refractaria*, si progresa durante el tratamiento con compuestos de platino; 2) *resistente*, si recurre en los primeros 6 meses de haber completado el esquema basado en platino; 3) *parcialmente sensible*, si recurren entre 6 y 12 meses de haber completado el esquema basado en platino;

4) *sensible*, si no ocurre dentro de los primeros 12 meses de haber completado el régimen basado en platino (13).

Esta clasificación ha mostrado correlación con la tasa de respuesta a una segunda línea de tratamiento con platinos (**Tabla 2**), y con el pronóstico, siendo sombrío para las pacientes con intervalo libre de platino corto (supervivencia global de 9 meses para las pacientes refractarias), en comparación con aquellas sensibles a platino, que alcanzan una mediana de 60% de supervivencia a 3 años (13).

Tabla 2.

Sensibilidad a platino y tasas de respuesta ante reintroducción de platino

Clasificación de “sensibilidad a platinos”	Intervalo libre de platinos	Frecuencia	Respuesta para la quimioterapia de segunda línea basada en platino
Refractario a platinos	0 meses (progresó durante el tratamiento o <4 semanas)	10%	No aplica
Resistente a platinos	<6 meses	20-30%	10%
Parcialmente sensible a platinos	6-12 meses	30-40%	25-30%
Sensible a platinos	>12 meses	20-40%	30-60%

Estas observaciones sentaron la base para el tratamiento actual del cáncer epitelial de ovario recurrente, donde la selección del esquema de tratamiento se basa en la “sensibilidad a platinos” observada con el tratamiento sistémico primario.

Aproximadamente el 20% de las pacientes presentan enfermedad refractaria o resistente. Para este grupo de mujeres, el tratamiento convencional con platino y taxano, ha sido poco eficaz, conllevando los efectos tóxicos propios del tratamiento citotóxico (hipersensibilidad, polineuropatía, toxicidad hematológica y alopecia) con pobre beneficio. Por ello, se enfatiza la necesidad de brindar un tratamiento individualizado a esta población, desarrollando herramientas que permitan identificar a las pacientes que presentarán un

intervalo libre de platino corto, que no se beneficiarán de quimioterapia complementaria con platino tras la citorreducción ni de reintroducir el fármaco a la recaída.

Se ha descrito un fenómeno de potencial reversibilidad de la resistencia a platinos en estudios *in vitro* (14), así como beneficio de prolongar el intervalo libre de platinos. Estudios clínicos han mostrado que extender dicho periodo, mediante la administración de fármacos no platinados (como trabectedina y doxorubicina liposomal), mejora la respuesta a la reintroducción de platinos en la siguiente recaída (15-17). El estudio SÓCRATES, un ensayo de cohorte retrospectivo realizado por Pignata y cols. (18), que incluyó a 428 pacientes con cáncer de ovario recurrente sensible a platino, documentó que existe una relación directa entre la respuesta al tratamiento con compuestos platinados y el tiempo transcurrido desde la primera línea hasta la primera recaída ($p=0.0132$; $OR=2.34$). (18-22).

1.2.3. Evaluación tomográfica de la respuesta.

La evaluación tomográfica sigue las pautas de los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos, versión 1.1 utilizada para la evaluación estándar de las neoplasias malignas solidas (Tabla 3).

Tabla 3.

Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos, versión 1.1. (4,5)

Evaluación de las lesiones diana	
Respuesta completa	Desaparición de todas las lesiones diana. Adenopatías de menos de 10 mm en el eje corto.
Respuesta parcial	Reducción $\geq 30\%$ de la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana, con respecto a la obtenida en el estudio basal.
Enfermedad estable	Reducción menor al 30% respecto a la basal, o aumento menor al 20%, respecto al referente con menor suma, incluyendo el basal y el seguimiento. No cumple criterios de las otras tres categorías.
Progresión de la enfermedad	Aumento $\geq 20\%$ de la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana, tomando como referencia a la menor suma obtenida durante el seguimiento, incluido el estudio basal si esa es la menor suma. La suma de los diámetros debe haber aumentado al menos 5 mm. Aparición de una o más lesiones nuevas.

1.3. Biomarcadores tumorales.

Un marcador tumoral, también denominado marcador biológico o biomarcador, se define como una molécula o sustancia que se modifica cualitativa o cuantitativamente como resultado de una condición neoplásica maligna, siendo detectable en fluidos orgánicos o en tejidos (23).

Los marcadores tumorales pueden tener valor predictivo y/o pronóstico. Un marcador tumoral predictivo es aquel que estima la respuesta a un tratamiento específico, siendo muy útiles al seleccionar un tratamiento, en tanto que un marcador tumoral pronóstico es aquel, que estima la progresión o la recaída de la enfermedad, independientemente del resultado del tratamiento (24). Esta clasificación no es excluyente, pues los marcadores tumorales pueden tener valor pronóstico y predictivo, tal es el caso de los biomarcadores utilizados en el cáncer de ovario.

1.3.1. Antígeno Carbohidrato 125 (CA-125).

El marcador tumoral CA-125 es una glucoproteína de alto peso molecular (>200 kD), expresada en la superficie celular del epitelio celómico durante el desarrollo embrionario. Se pueden detectar niveles séricos elevados en circunstancias fisiológicas como el embarazo y la fase menstrual del ciclo endometrial; en enfermedades ginecológicas benignas como la enfermedad pélvica inflamatoria y la endometriosis; en enfermedades benignas no ginecológicas como la falla renal o la insuficiencia hepática y en diversas entidades malignas como los cánceres de ovario, endometrio, mama y colon (25). Con un nivel sérico de corte de 35 U/mL, CA-125 muestra valores elevados en un 75% a 90% de las pacientes con cáncer de ovario y tiene un papel claramente reconocido en el diagnóstico, seguimiento de la respuesta al tratamiento y detección de la recidiva (26-28).

Las principales debilidades de CA-125 en cáncer de ovario se deben a su inespecificidad. En lo referente al diagnóstico, se observan falsos positivos debido a elevaciones séricas por procesos fisiológicos (embarazo, fase folicular del ciclo ovárico), patologías benignas (enfermedad pélvica inflamatoria, endometriosis, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, enfermedades autoinmunes), y patologías malignas extraováricas como el cáncer de endometrio, melanoma y linfoma, lo que confiere al biomarcador una sensibilidad del 71 al 78% y una especificidad del 75 al 94% para el diagnóstico de cáncer ovárico (27, 28).

En el contexto del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante para la enfermedad en etapas avanzadas, también existen limitaciones importantes. Se han publicado reportes piloto describiendo como concentraciones basales de CA-125 mayores a 65 U/mL han sido relacionadas a una peor supervivencia y valores menores a 500 U/mL se han relacionado con mejoría en el resultado quirúrgico, con una probabilidad de del 73% al 82% lograr una cirugía óptima, no obstante, la probabilidad de un falso positivo oscila entre un 14% a 52%. (25, 27). La mayoría de estos estudios son limitados por el bajo número de pacientes incluidos y por carecer de validación como factor pronóstico o predictivo independiente (25).

1.3.2. Proteína Epididimal Humana 4 (HE4)

La Proteína Epididimal Humana 4 (HE4) es un péptido de 13 kD (20-25 kD en su forma glucosilada madura), que pertenece a la familia de proteínas ácidas séricas con núcleo de 4 enlaces disulfuro (WFDC), grupo con posibles propiedades inhibitoras de la tripsina (29-32).

Se describió por primera vez en el epitelio del epidídimo distal y su función biológica aún no se define claramente. Se le ha propuesto como inhibidor de proteinasa con utilidad en el sistema inmunológico pulmonar y en el proceso de maduración espermática. Se expresa en bajas concentraciones en diversos tejidos normales, incluyendo el epitelio respiratorio y reproductivo. Se sobreexpresa en la mayoría de subtipos de cáncer epitelial de ovario (33,34) y en algunos adenocarcinomas como los de pulmón, endometrio y mama. La frecuencia de sobreexpresión génica de HE4 en carcinoma de ovario ha sido descrita en varios estudios (35,36) y se muestran en la **Tabla 4**.

Tabla 4.

Frecuencia de sobreexpresión génica de HE4 en cáncer epitelial de ovario.

Subtipo histológico	Frecuencia del subtipo histopatológico	Frecuencia de sobreexpresión de HE4
Seroso	69-71%	93-100%
Endometriode	9-11 %	
Células claras	12-13 %	50 %
Mucinoso	3 %	0 %
Transicionales	1 %	-

Sobre su papel en la carcinogénesis, se le ha involucrado en la regulación del ciclo celular y la proliferación de células tumorales, observando que el silenciamiento del gen HE4 provoca arresto del ciclo celular en la fase G0/G1 y bloqueo de la progresión de la fase G1 a la fase de síntesis o fase S (37,38). La relación de esta regulación con la quimiorresistencia no se ha explorado detalladamente.

Con un nivel sérico de corte de 70 pmol/L, HE4 se encuentra sobreexpresada en carcinomas ováricos, con una sensibilidad del 67%, similar a la de CA-125, y con una mayor especificidad, alcanzando un 95% (39,40). También se puede detectar en orina con un nivel de especificidad del 94.4% (41).

1.4. CA 125 y HE4 en el diagnóstico de cáncer ovárico: ROMA

HE4 es el biomarcador con la máxima especificidad para la detección del cáncer ovárico, particularmente durante la fase inicial de la enfermedad (54,55). Se ha validado su utilidad en el abordaje diagnóstico de pacientes con tumor pélvico para distinguir un tumor ovárico maligno de uno benigno (56-59).

La combinación de HE4 y CA 125, incluida dentro del Algoritmo de Riesgo para Neoplasias Malignas de Ovario (ROMA, por sus siglas en inglés) diagnostica la presencia de tumores ováricos malignos, distinguiéndolos de tumores benignos, con mayor precisión que la cuantificación aislada de los dos biomarcadores, teniendo juntos una sensibilidad del 76% y una especificidad del 96% (60,62). Sin embargo, el papel de HE4, ya sea solo o en combinación con CA-125 para la predicción de respuesta no se ha evaluado.

1.5. Valor pronóstico y predictivo de CA 125 y HE4 en cáncer de ovario

1.5.1. Recurrencia y sensibilidad a platinos

El nivel prequirúrgico de CA 125 es un factor pronóstico importante en el estadio I del cáncer de ovario. En estadios avanzados, es la cinética del descenso del marcador tumoral durante la quimioterapia neoadyuvante, lo que constituye un predictor importante de la evolución de las pacientes (63). Diversos estudios han sugerido que la cinética de descenso del marcador tumoral CA-125, puede servir como factor predictivo de recaída en los primeros 12 meses de haber concluido la quimioterapia con platinos y con ello, una herramienta para la elección terapéutica.

Pelissier y cols. (64) publicaron un ensayo retrospectivo multicéntrico que incluyó a 142 pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado, en las que se observó que la normalización del marcador tumoral CA 125 (<35 UI/ml) tras el tercer ciclo de quimioterapia neoadyuvante con esquema basado en platino, tuvo una mejoría significativa en supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

Algunos estudios han analizado el valor predictivo de CA 125, con base en el nivel alcanzado al final de la quimioterapia neoadyuvante, en pacientes con cáncer epitelial de ovario, arrojando diversos puntos de corte (65-68). Tate y cols. (26) identificaron mediante un modelo matemático, denominado coeficiente de regresión, la asociación entre el patrón de disminución de CA 125 y la supervivencia global, encontrando significancia estadística ($p=0.012$). Este tipo de modelo matemático es complejo y difícil de aplicar en la práctica clínica cotidiana, por lo que se han desarrollado estudios que proponen diversos valores nadir o medidos en algún momento particular del tratamiento.

Makar y cols. (69) documentaron que la disminución de CA 125 a menos de 65 UI/ml o una reducción mayor al 50% con respecto al nivel basal (cuantificado antes de la quimioterapia neoadyuvante) comparado con un control tomado cuatro semanas después del segundo ciclo de tratamiento, es un factor pronóstico independiente para la supervivencia.

El nadir CA 125 ha sido reportado como un factor pronóstico para supervivencia libre de recaída. Van Altena y cols. (27) informaron que un nadir de CA 125 ≤ 5 UI/ml guarda una asociación estadísticamente significativa con una mayor supervivencia libre de recurrencia (RR = 1,51, IC del 95%: 1.04-2.31), y una mejor supervivencia global. Redman y cols (70) documentaron una mejoría en la supervivencia libre de recurrencia y en la supervivencia global en el grupo de pacientes que alcanzaron un nivel de CA 125 <35 UI/ml tras el segundo ciclo de tratamiento con agentes platinados.

La proteína HE4 se ha relacionado con mal pronóstico y recurrencia del cáncer ovárico (70-75). En 2012, Schummer y cols, reportaron uno de los primeros ensayos sobre la utilidad de HE4 y Ca125 en la evaluación de recurrencia. El estudio incluyó a 23 pacientes con cáncer de ovario que recibieron cirugía primaria y quimioterapia adyuvante con carboplatino y paclitaxel por 6 ciclos (una paciente recibió solo 4 ciclos) durante 2001-2008, analizando la cinética de los biomarcadores CA125, HE4, MMP7 y mesotelina. El comportamiento del marcador durante la remisión y antes de la recurrencia se evaluó independientemente de si el

marcador había disminuido con la cirugía. Los umbrales para los biomarcadores se determinaron como el percentil 95 de expresión en controles sanos.

Los umbrales se establecieron de la siguiente manera (número de mujeres entre paréntesis): CA125: 38 U/ml (637), HE4: premenopáusica: 44 pmol/l (241), posmenopáusica: 62 pmol/l (289). HE4 mostró ventaja sobre CA125 para predecir una recurrencia, con un mayor tiempo de anticipación que para CA125 y siendo el único marcador que se elevó antes de la recidiva (en cinco casos). Además, HE4 demostró ser valioso incluso en casos donde CA125 se estaba elevando al mismo tiempo. Los resultados sugirieron que algunos escenarios, HE4 puede ser más sensible que las imágenes para detectar una recurrencia (**Figura 2**). La principal limitación del estudio exploratorio fue el diseño y tamaño de muestra, sin embargo, sus resultados fueron base para establecer la racional del proyecto de investigación al extrapolarlo al terreno de tratamiento sistémico neoadyuvante.

En 2017, se dio a conocer un subanálisis del estudio OVCAD (“Ovarian Cancer: Diagnosis of a silent killer”), que evaluó el papel de HE4 en la predicción de recurrencia en pacientes con cáncer epitelial de ovario tras la primera y segunda línea de quimioterapia (77). Mediante un ensayo retrospectivo, se analizó a 92 pacientes (de las 275 incluidas en el proyecto multicéntrico OVCAD), de las cuales 70 (76%) fueron sensibles y 22 (23%) resistentes a quimioterapia con platino en primera línea.

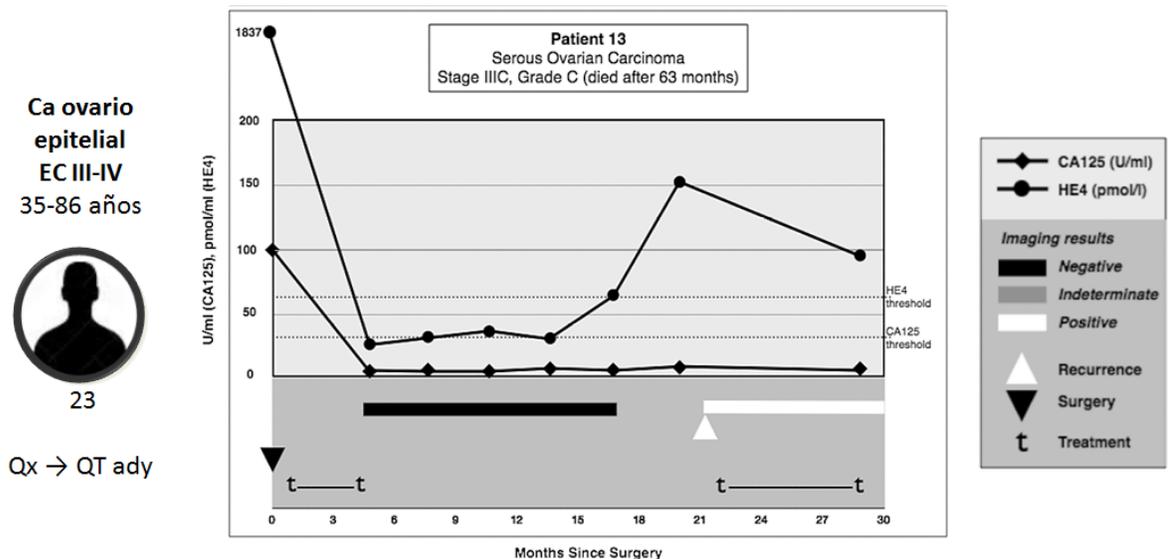


Figura 2. Análisis de biomarcadores Ca125 y HE4 para recurrencia en cáncer epitelial de ovario.

Adaptado de: SchummerM, Drescher C, Forrest R et al. Evaluation of ovarian cancer remissionmarkers HE4,MMP7 andMesothelin by comparison to the established marker CA125. Gynecol Oncol 2012; 125: 65–69.

Se cuantificaron los niveles de HE4 y CA 125 previo a la cirugía y 6 meses después de concluir la quimioterapia de primera línea basada en platino. Se documentó una diferencia significativa en la concentración de HE4 entre pacientes con enfermedad sensible y resistente a platinos (60.5 pM vs 237.2 pM, $p = 0,0001$). Se observó que el uso combinado de HE4 y CA 125, con valores séricos de corte de 49.5 pM y 25 UI/ml, respectivamente, predijo con superioridad estadísticamente significativa, la recurrencia de enfermedad dentro de los primeros 12 meses de haber recibido la primera línea de quimioterapia, comparada con los valores de HE4 y CA 125 evaluados de forma separada (área bajo la curva de 0.928; 95 % IC, 0.838–1, $p < 0.001$). Además, comparado con el grupo de pacientes en las que no se utilizó ningún biomarcador, la combinación de HE4 y CA 125 elevados en el seguimiento estimó una disminución importante en la media de supervivencia libre de progresión (HR 8.14; IC del 95 %, 3.75–17.68, $p < 0.001$) y la elevación de uno de los dos biomarcadores estimó una disminución ligera en la media de supervivencia libre de progresión (HR 1.46; IC del 95%, 0,72-2,96, $p = 0.292$).

Finalmente, el ensayo mostró que HE4 podría predecir la recurrencia dentro de los primeros 6 meses en las pacientes que han recibido una quimioterapia de segunda línea (área bajo la curva de 0,719, IC del 95%; 0,553 - 0,888, $p = 0.024$). Algo interesante del estudio, dentro del grupo de pacientes respondedoras, fue la observación del valor predictivo de recurrencia o muerte basado en el cálculo de la relación HE4 postquimioterapia/HE4 preoperatorio, que con un valor de corte de 0.247 pudo detectar a las pacientes que respondieron con recurrencia o muerte en el primer año después del último ciclo de quimioterapia de primera línea basada en platino, con una sensibilidad del 82.4% y una especificidad del 59.5% (área bajo la curva de 0.754; IC del 95%: 0.610 – 0.897, $p = 0,002$). Así mismo, la relación CA 125 postquimioterapia/CA125 preoperatorio, con un valor de corte de 0.015, pudo identificar a la misma población con una sensibilidad del 89,5% y una especificidad del 45,2% (área bajo la curva de 0.733; IC del 95%: 0.597-0.869, $p = 0,04$). Un subanálisis previo del mismo estudio OVCAD valoró la asociación entre la respuesta a platinos y el nivel sérico de HE4, mostrando un nivel de HE4 sérico y en ascitis significativamente mayor en el subgrupo de pacientes con enfermedad que no respondió al tratamiento sistémico con platino (78).

Lee y cols. (79) informaron sobre la viabilidad celular tras la exposición a agentes quimioterapéuticos, evaluando la expresión de HE4 en el tejido tumoral ovárico y su significado pronóstico. Mediante sobreexpresión y delección de HE4 por silenciamiento de

genes, la línea celular tumoral OVCAR-3 con depleción de HE4 mostró reducción en el crecimiento celular y aumento de la sensibilidad a paclitaxel y cisplatino, en comparación con las células control. Otros ensayos, como el de Moore y cols. (80) han mostrado resultados similares de quimiorresistencia a platino *in vitro* para otras líneas celulares tumorales (SKOV-3 y OVCAR-8) con sobreexpresión de HE4. Cada vez surge más evidencia sobre la relación de la expresión tisular de HE4 con un peor pronóstico.

1.5.2. Citorreducción óptima

Diversos estudios han evaluado el papel de CA 125 para predecir la probabilidad de citorreducción óptima en pacientes con cáncer de ovario. La mayoría son de tipo retrospectivo y evaluaron el valor predictivo de CA 125 utilizando un corte de 500 UI/mL (81). Chi y cols. (82), propusieron que las pacientes con niveles de CA-125 mayores de 500 UI/mL, debían ser llevadas a laparoscopia inicial, toma de biopsias y evaluación de reseabilidad tumoral, con pobre probabilidad para realizar una cirugía óptima.

En el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) se diseñó un índice predictor de irresecabilidad de cáncer de ovario (83,84), basado en parámetros clínicos y el nivel de CA 125 (**Tabla 5**).

Tabla 5.

Índice predictivo de irresecabilidad en cáncer de ovario.

Variable	Puntuación
Tumor abdominal palpable	1 punto
Enfermedad en fondo de saco de Douglas	1 punto
Ascitis	1 punto
CA-125 mayor a 1000 UI/MI	1 punto
<p>PUNTAJE % pacientes con citorreducción óptima</p> <p>0- 1 punto → citorreducción óptima en 100%</p> <p>2 puntos → citorreducción óptima en 62%</p> <p>3 puntos → citorreducción óptima en 32%</p> <p>4 puntos → citorreducción óptima en < 10%</p>	

Con una sensibilidad de 75%; el índice predictivo se aplicó prospectivamente. El 89.3% de las pacientes con 0-2 puntos pudieron citorreducirse óptimamente, y sólo 36.8% de las pacientes con 3-4 puntos alcanzaron el mismo resultado terapéutico. Las pacientes con estadios III y IV de la FIGO con más 3-4 puntos, la posibilidad de cirugía exitosa sin morbimortalidad es de apenas de 5.9%. Se concluyó que el índice es útil para predecir una citorreducción subóptima (85,86). La mayoría de los autores concluyen que, el marcador tumoral CA 125 por sí solo no es un predictor confiable de cirugía citorreductora óptima y que requieren estudios prospectivos (87).

1.6. Estrategias para la evaluación de la cinética de biomarcadores.

Diversos estudios han explorado la utilidad de los biomarcadores tumorales como un factor pronóstico capaz de predecir la eficacia terapéutica y el riesgo de recaída o progresión, antes de ser demostradas por métodos de imagen (88-90). Se han informado muchas metodologías destinadas a evaluar la cinética del marcador durante el tratamiento. Almufti y cols. (91), clasificaron las estrategias y enfoques para evaluar la utilidad pronóstica y predictiva de los biomarcadores tumorales, con base en el número de cuantificaciones realizadas, pudiendo ser estudios con una sola medición, o bien, ensayos con dos o más cuantificaciones en el tiempo, estos últimos son los denominados estudios de cinética (**Figura 3**). Cada uno de los dos enfoques presenta diversas alternativas para realizar análisis de los datos:

- Estudios de una sola medición.
 - Concentración basal (medición pretratamiento)
 - Normalización en un periodo determinado de tiempo o eventos
 - Nadir en un periodo determinado de tiempo o eventos
 - Corte preestablecido en el tiempo (sin ser un valor normal ni nadir)
- Estudios con dos o más mediciones (estudios de cinética).
 - Disminución porcentual
 - Pendiente de cambio (generalmente de declive)
 - Tiempo hasta el evento: tiempo al nadir y tiempo a la normalización
 - Analogía farmacocinética: tiempo de vida media y área bajo la curva
 - Modelaje matemático: modelos empíricos y modelos mecanísticos

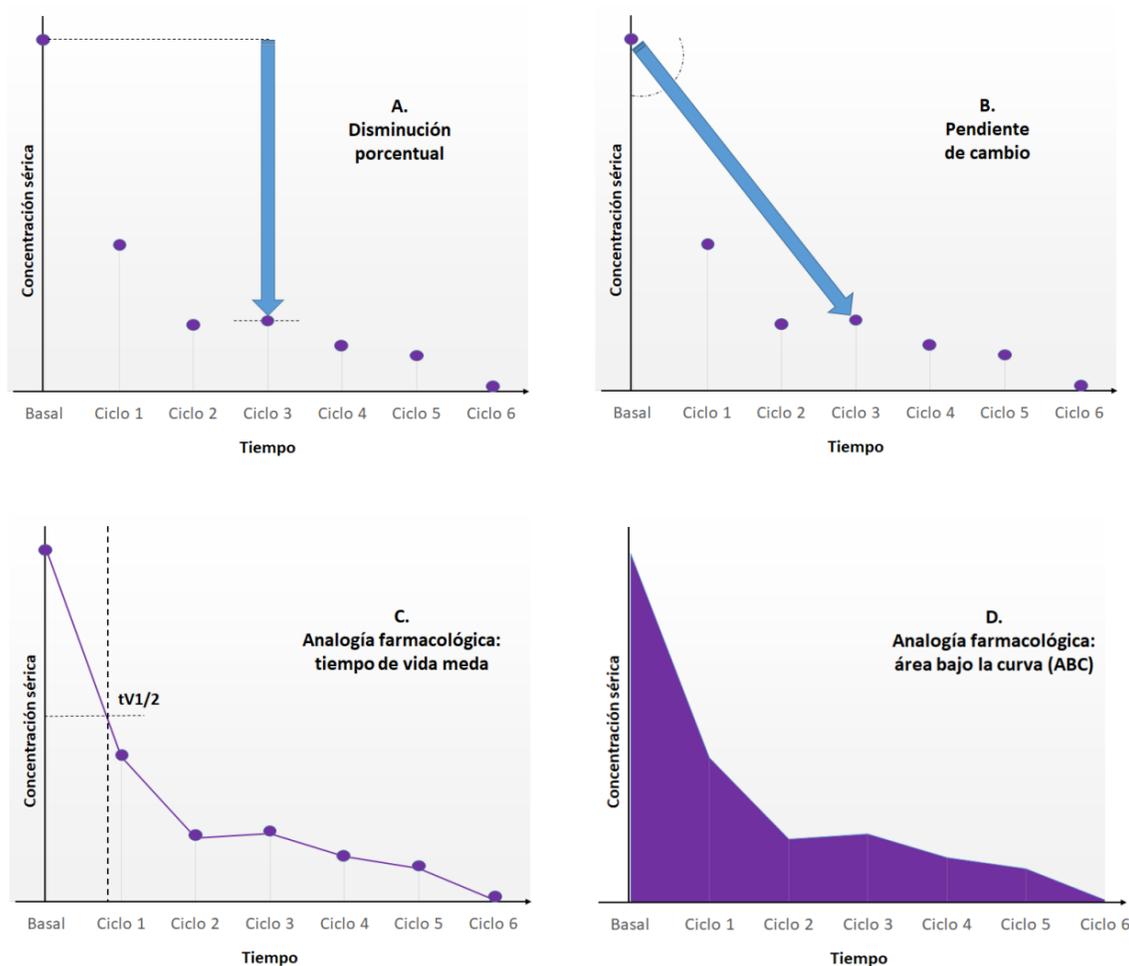


Figura 3. Estrategias de análisis en estudios de cinética de biomarcadores tumorales.

Adaptado de: Almufti R, et al. A critical review of the analytical approaches for circulating tumor biomarker kinetics during treatment. *Annals of Oncology* 25: 41–56, 2014 doi:10.1093/annonc/mdt382

Cada estrategia de análisis tiene ventajas y limitaciones (**Tabla 6**). Sin importar el tipo de estrategia, los estudios con una sola medición en el tiempo tienden a la inexactitud, al subestimar la variabilidad intra e interindividual de los sujetos en el estudio. A pesar de ello, la gran mayoría de estudios sobre biomarcadores tienen un enfoque metodológico basado en una sola medición antes del tratamiento (concentración basal), con una estrategia de valor de referencia que permite asignar un valor pronóstico al biomarcador, como se ha descrito para múltiples tumores como el antígeno carcinoembrionario (ACE) en el cáncer de colon (92), alfafetoproteína (AFP) en el hepatocelular (93), CA-125 en el de ovario (94), antígeno

prostático específico (APE) en el prostático (95), células tumorales circulantes (CTCs) en el de mama (96) y ácido desoxirribonucleico (ADN) tumoral circulante en el pulmonar (97).

Un modelo es una descripción de un sistema diseñado para ayudar al observador a entender cómo funciona y predecir su comportamiento. La cinética del biomarcador tumoral puede describirse usando modelos con ecuaciones matemáticas, con la ventaja de ser más dinámicos y estar menos influenciadas por la selección de los puntos temporales elegidos para el análisis, y con la desventaja de requerir un diseño complejo, con una base matemática sólida.

Los modelos no lineales son empíricos y han sido utilizados en algunos estudios sobre cinética del APE en cáncer de próstata (98,99), y en uno más sobre cinética de CTCs en cáncer de mama metastásico (100). Por otro lado, los modelos mecanísticos se basan en la comprensión del comportamiento de los componentes dentro de un sistema, por lo cual, estos modelos incluyen más variables, como el tamaño tumoral, el comportamiento biológico (“agresividad histopatológica”), así como el impacto de la dosis farmacológica y el esquema empleado, analizando su relación con los cambios en el tamaño tumoral y en los valores del biomarcador tumoral. El modelo mecanístico ha sido utilizado para evaluar la cinética del APE para el ajuste terapéutico en cáncer de próstata (101). Ninguno de estos modelos es utilizado en la práctica clínica diaria, pues no han sido validados prospectivamente.

Tabla 6.

Características y limitaciones de las diversas estrategias de análisis de biomarcadores tumorales

Tipo de estudio	Estrategia de análisis	Características y limitaciones
Evaluación de una sola cuantificación (estudio transversal)	Concentración basal	Fácil implementación. Medición pretratamiento No evalúa el efecto del tratamiento
	Normalización en un periodo	No evalúa la unidad de cambio. El desenlace es la normalización. Poca normalización en enfermedad metastásica
	Nadir en un periodo	No evalúa la unidad de cambio. El desenlace es el nadir Umbrales inconsistentes entre los ensayos

	Corte preestablecido	Permite determinar el periodo dentro del modelo Valores muy heterogéneos. Falta de validación	
Evaluación de dos o más cuantificaciones (estudio longitudinal; de cinética)	Disminución porcentual	Gran cantidad de estudios (cáncer de ovario y próstata)	
	Pendiente de declive	Calculada mediante regresión lineal. Pocos estudios realizados	
	Tiempo hasta el evento	El investigador asigna el evento de interés Valores inconsistentes y amplios rangos	
	Analogía farmacocinética	Tiempo de vida media	Los valores dependen de los puntos temporales elegidos
		Área bajo la curva	Pocos estudios realizados
	Modelaje matemático	Modelos empíricos Modelos mecanísticos	Complejidad en la construcción del modelo. Requieren al menos 3 a 4 mediciones por observación.

Las principales limitaciones para la implementación de un modelo matemático es el requerimiento de conocimientos y habilidades sobre matemáticas, farmacología y redes, así como la necesidad de contar con al menos tres o cuatro cuantificaciones del biomarcador en el tiempo.

Finalmente, otro enfoque utilizado es el extrapolado de estudios farmacocinéticos. Este enfoque se ha descrito para algunos estudios sobre cinética del APE tras prostatectomía radical como predictor de recaída (102), y en otros sobre cinética de fracción beta de hormona gonadotropina coriónica (F β -hGC) en tumor germinal no seminoma (103) y en enfermedad trofoblástica gestacional (104). La heterogeneidad en el número de cuantificaciones y en la estrategia para su análisis puede explicar las inconsistencias de los estudios publicados, así como su escasa utilidad en la práctica clínica oncológica.

1.7. Evaluación de la cinética de biomarcadores en cáncer de ovario

El marcador tumoral CA-125 ha sido analizado principalmente bajo el enfoque de evaluar una sola cuantificación, sea con la estrategia de concentración basal, para ser un factor pronóstico, o con la estrategia de normalización en un periodo, para ser un factor predictivo. En pacientes con cáncer de ovario avanzado, la normalización de CA125 ha sido demostrada como un factor pronóstico, siendo evaluado en diferentes momentos del tratamiento, principalmente al término de tres ciclos (105,106) o seis ciclos de quimioterapia neoadyuvante (107-109).

Dentro de los estudios que evalúan la cinética de CA-125 en cáncer de ovario avanzado, esto es, con un enfoque de evaluación con dos o más cuantificaciones, se han realizado algunos ensayos con estrategia de descenso porcentual (110-113) y, menos frecuentemente, con pendiente de declive (114,115) y analogía farmacológica (116). Sobre los estudios con análisis del descenso porcentual, en 2004 el Gynaecologic Cancer Intergroup (GCIG) definió a la respuesta terapéutica bioquímica como una reducción del 50% en los niveles séricos de CA-125, mantenidos durante al menos 28 días (117). No obstante, esta definición es controversial debido a que el valor predictivo de ese parámetro cinético fue puesto en duda con los resultados de un análisis retrospectivo de los datos obtenidos a partir del estudio CALYPSO, un ensayo fase III en que se compararon dos esquemas basados en carboplatino (carboplatino y paclitaxel Vs carboplatino y doxorubicina liposomal pegilada) como tratamiento para el cáncer de ovario recurrente con enfermedad sensible a platino. Este análisis retrospectivo, informado por Lee y cols. (113), demostró que la disminución temprana de CA-125, definida como una reducción de CA-125 de al menos 50% por mes, se presentó menos en el brazo que tuvo el mejor resultado terapéutico (el brazo experimental con carboplatino y doxorubicina liposomal pegilada). Además de ello, la supervivencia libre de progresión, que era el objetivo primario del estudio, no se modificó de forma estadísticamente significativa después de realizar el ajuste para la reducción temprana (HR ajustada = 0.80, IC del 95%; 0.68-0.94, $p = 0.007$).

Los ensayos menos disponibles sobre cinética de biomarcadores tumorales en cáncer de ovario, son aquellos que realizaron un análisis con modelaje matemático. Wilbaux y cols. (118) analizaron la relación entre la cinética de CA-125 y la supervivencia libre de progresión en pacientes tratadas con cáncer de ovario recurrente, utilizando los datos del ensayo CALYPSO. Se desarrolló un modelo de supervivencia paramétrico para asociar cambios longitudinales de CA-125 (Δ CA-125), factores predictivos y supervivencia libre de progresión,

evaluando el rendimiento predictivo del modelo mediante simulaciones. El resultado mostró que Δ CA-125 desde el inicio hasta la semana 6 fue el mejor predictor de supervivencia libre de progresión. Este resultado, junto con el cuestionamiento del valor predictivo del descenso porcentual temprano, ha vuelto controversial el criterio bioquímico del GCIG, de una reducción del 50% como la mejor estrategia de análisis de la cinética de CA-125.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El cáncer de ovario es una neoplasia diagnosticada tardíamente y, por lo tanto, con mal pronóstico. La principal modalidad de tratamiento para la enfermedad en etapa avanzada, es multidisciplinaria e incluye cirugía y quimioterapia basada en fármacos platinados, alcanzando una respuesta superior al 70%. A la fecha, no existe un biomarcador tumoral que permita predecir la respuesta (tomográfica) a la quimioterapia con compuestos platinados en pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado, cuyo diagnóstico tardío y alta recurrencia, le posicionan como el cáncer ginecológico más letal del mundo.

III. JUSTIFICACIÓN.

Los biomarcadores CA-125 y HE4 han sido útiles en cáncer de ovario para la predicción de una tumoración anexial de etiología maligna. El análisis de ambos biomarcadores, especialmente HE4, usando un enfoque longitudinal (estudio de cinética en muestras repetidas), son una estrategia no explorada que pudiera predecir la respuesta terapéutica tomográfica a quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado, brindando nuevas herramientas que potencialmente disminuyan la morbilidad y la mortalidad en cáncer epitelial de ovario.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La cinética de los biomarcadores séricos CA-125 y HE4 durante el tratamiento sistémico neoadyuvante predice la respuesta terapéutica a quimioterapia basada en compuestos platinados, en pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado?

V. HIPÓTESIS

La cinética de los biomarcadores séricos CA-125 y HE4 durante el tratamiento sistémico neoadyuvante predice la respuesta terapéutica a quimioterapia basada en compuestos platinados, en pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado.

VI. OBJETIVOS.

General.

Determinar la cinética de los biomarcadores CA 125 y HE4 y su asociación con la respuesta tomográfica a platinos, en pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante por cáncer epitelial de ovario avanzado atendidas en el INCan de julio de 2017 a julio de 2018.

Particulares.

- 1) Describir las características socio-demográficas y clínico-patológicas de las pacientes con cáncer epitelial de ovárico avanzado, incluidas en el estudio.
- 2) Medir los niveles de CA-125 y HE4 de forma longitudinal, al inicio de la quimioterapia (basal) y posteriormente durante cada ciclo de tratamiento neoadyuvante, (aproximadamente cada tres semanas), en las pacientes con cáncer epitelial de ovárico avanzado, incluidas en el estudio.
- 3) Determinar la asociación entre los niveles de CA-125 y HE4 sobre la respuesta tomográfica en pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado, usando un abordaje descriptivo y multivariable.
- 4) Evaluar la asociación de la cinética de los biomarcadores tumorales CA-125 y HE4 (deltas de cambio entre los ciclos) con la respuesta terapéutica a la quimioterapia neoadyuvante, determinada con base en el estándar tomográfico (RECIST 1.1).
- 5) Determinar si existe una correlación entre la cinética de los biomarcadores tumorales CA-125 y HE4, así como entre sus deltas.
- 6) Describir los eventos adversos secundarios al uso de quimioterapia y su relación con la respuesta, usando los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (119).

VII. METODOLOGÍA

7.1. Diseño del estudio y temporalidad

Tipo: Observacional, prospectivo, longitudinal, analítico.

Temporalidad.

Periodo de reclutamiento: 12 meses. Del 15 de julio de 2017 al 15 de julio de 2018.

Análisis final y comunicación de resultados: diciembre de 2018.

7.2. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

Inclusión

- Mujeres mayores de 18 años.
- Diagnóstico de cáncer epitelial de ovario avanzado EC III-IV de la FIGO.
- Candidatas a recibir quimioterapia neoadyuvante basada en platino.

Exclusión

- Diagnóstico de doble tumor primario.
- Histología mucinosa
- Pacientes con tratamiento oncológico previo (quirúrgico o sistémico).

Eliminación

- Retiro del consentimiento informado.
- Pérdida de seguimiento o abandono terapéutico

7.3. Variables.

Independiente.

- Modificación (delta) de los niveles séricos de CA 125 y HE4

Dependiente.

- Respuesta terapéutica tomográfica (criterios RECIST 1.1).

Covariables:

- Etapa clínica de la clasificación FIGO
- Tipo y grado histológico
- Comorbilidades:

Diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, sobrepeso, obesidad.

Variables Intermedias a explorar:

- Toxicidad por quimioterapia: hematológica, gastrointestinal, renal y neurológica.

Definición de la variable dependiente

- Respuesta completa. Desaparición de todas las lesiones diana. Adenopatías de menos de 10 mm en el eje corto.
- Respuesta parcial. Reducción $\geq 30\%$ de la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana, con respecto a la obtenida en el estudio basal.
- Enfermedad estable Reducción menor al 30% respecto a la basal, o aumento menor al 20%, respecto al referente con menor suma, incluyendo el basal y el seguimiento. No cumple criterios de las otras tres categorías.
- Progresión de la enfermedad. Aumento $\geq 20\%$ de la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana, tomando como referencia a la menor suma obtenida durante el seguimiento, incluido el estudio basal si esa es la menor suma. La suma de los diámetros debe haber aumentado al menos 5 mm. Aparición de una o más lesiones nuevas.

7.4. Cálculo del tamaño de muestra.

Se realiza la estimación considerando que la quimioterapia neoadyuvante con carboplatino y paclitaxel en pacientes con cáncer epitelial de ovario, tiene reportada un porcentaje de respuesta tomográfica mínimo del 60% (8,9).

Estableciendo un alfa de 0.05 con un nivel de confianza del 95% y una ϵ (precisión relativa expresada como porcentaje del valor real esperado para el riesgo) de 0.35

(se realizaron estimaciones de épsilon a partir de 0.5 y se redujo el parámetro para construir la gama de opciones), se utilizó la siguiente fórmula para calcular el tamaño muestral:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \left[\frac{(1-p_1) + (1-p_2)}{\frac{p_1}{\ln(1-\varepsilon)} + \frac{p_2}{\ln(1-\varepsilon)}} \right]$$

Donde el valor $Z_{1-\alpha/2}$ se obtiene de la distribución normal estándar en función de la seguridad (1-alfa) elegida para el estudio⁶. En particular, para una seguridad de un 95%, se tiene que $Z_{1-\alpha/2} = 1.96$.

Alfa	0.05	0.05	0.05	0.05
Alfa/2	0.025	0.025	0.025	0.025
Confianza	0.975	0.975	0.975	0.975
Zalfa/2	1.95996398	1.95996398	1.95996398	1.95996398
P1	0.6	0.6	0.6	0.6
P2	0.4	0.4	0.4	0.4
RR	1.5	1.5	1.5	1.5
Epsilon	0.5	0.45	0.4	0.35
n_válida	18	24	32	45
Excedente	15%	15%	15%	15%
n_total	21	28	37	52

Con un porcentaje excedente del 15%, debido a los 12 meses de reclutamiento, se estimó un tamaño muestral de 52 pacientes incluirse en el análisis.

7.5. Abordaje.

Se estudió a la población de mujeres mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de cáncer de ovario en estadios avanzados, atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología, candidatas a recibir tratamiento con quimioterapia neoadyuvante basada en carboplatino y paclitaxel, y que posteriormente fueron tratadas mediante cirugía citorrreductora.

El estudio histopatológico de la biopsia, se realizó en el Departamento de Patología de la misma institución. Se obtuvieron muestras séricas para cuantificación de CA-125 y HE4 al inicio de la quimioterapia (basal), en cada ciclo de tratamiento neoadyuvante.

El seguimiento se realizó mediante valoraciones médicas previo a la administración de cada ciclo de tratamiento. Durante el mismo, se obtuvo información en torno a la toxicidad hematológica, neurológica, gastrointestinal, renal y hepática.

Cuantificación de HE4 y CA-125.

La cuantificación HE4 y CA-125 se llevó a cabo utilizando el ensayo ARCHITECT HE4®, fabricado por Abbott, mediante un método de inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscentes (CMIA) para la determinación cuantitativa del antígeno HE4 en suero humano, mediante una secuencia de dos pasos. En el primer paso, se combinan la muestra y las micropartículas paramagnéticas recubiertas con 2H5 anti-HE4.

El antígeno HE4 presente en la muestra se une a las micropartículas recubiertas anti-HE4. Después del lavado, se agrega el conjugado 3D8 anti-HE4, marcado con acridinio, para crear una mezcla de reacción en el segundo paso. Después de otro ciclo de lavado, se añaden soluciones de preactivación y activación a la mezcla de reacción. La reacción quimioluminiscente resultante se mide como unidades de luz relativa (**Figura 4**).

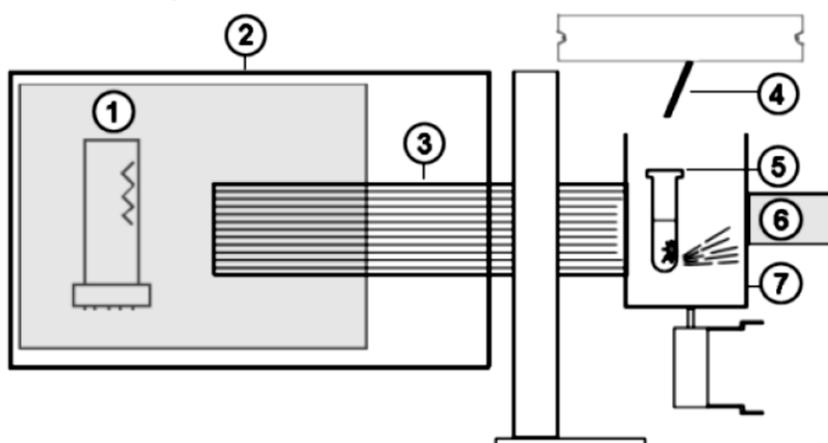


Figura 4. Sistema óptico utilizado en ARCHITECT HE4® para el inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscentes (CMIA): 1. Tubo fotomultiplicador (PMT), 2. Lector de CMIA 3. Haz de luz, 4. Boquilla de entrega de la solución, 5. Recipiente de reacción 6. Imán 7. Montaje del obturador. Tomado de: ARCHITECT® System Operations Manual.

Determinación de la respuesta tomográfica

La evaluación tomográfica se realizó después de tres ciclos de tratamiento sistémico neoadyuvante y la respuesta se determinó utilizando los criterios radiológicos de RECIST 1.1. Los cuatro resultados posibles se agruparon para su análisis en dos categorías: “con respuesta favorable”, que incluyó respuesta tomográfica completa o parcial, y “sin respuesta favorable”, que incluyó enfermedad estable y progresión de la enfermedad.

7.6. Análisis estadístico.

Inicialmente llevamos a cabo un análisis descriptivo de las características clínico-patológicas y socio-demográficas de la muestra, incluyendo el valor de la mediana, media, rango y desviación estándar para las variables cuantitativas y las medidas de frecuencia para las variables categóricas.

Se evaluó la asociación entre la cinética de los biomarcadores (variable independiente) y la respuesta tomográfica (variable dependiente), agrupando a esta última en dos categorías: “respuesta favorable”, que incluyó respuesta completa o parcial, y “respuesta no favorable”, que incluyó a enfermedad estable y progresión de la enfermedad. Finalmente, se realizó un estudio de correlación entre CA-125 y HE4, utilizando el coeficiente de correlación de Pearson, dada la naturaleza cuantitativa de las variables.

Los datos recolectados se analizaron con el programa R Studio para Windows. Se consideró estadísticamente significativo el resultado con un valor de $p < 0.05$.

Financiamiento u obtención del reactivo.

Opciones de financiamiento: gubernamentales y apoyo de fundaciones. Costo promedio comercial (laboratorio privado) de la cuantificación de HE4 por ELISA: \$1050. Distribuidor del ensayo (ARCHITECT HE4®): Abbott Laboratorios de México S.A. de C.V. División Diagnósticos Calzada de Tlalpan No. 3092, Col. Ex. Hacienda Coapa, México D.F., C.P. 04980 Tel. 5809 7500. La cuantificación de CA-125 se efectuó dentro del Instituto Nacional de Cancerología, donde se ha realizado ya la estandarización de la cuantificación.

VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este protocolo fue llevado a cabo siguiendo los lineamientos de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la Declaración de Helsinki y siguiendo las Buenas Prácticas Clínicas. Se aprobó por el Comité de Ética en Investigación y por el Comité de investigación (número de aprobación 015/037/ICI) de la institución. Previo a su inclusión, a cada paciente se le informó sobre el protocolo y se le solicitó su participación voluntaria mediante explicación verbal y firma de la Carta de Consentimiento Informado (Anexo B).

IX. RESULTADOS.

9.1. Población.

Se evaluaron 198 pacientes con cáncer de ovario durante el periodo del estudio, 116 de ellas (58.9%) con histología epitelial y enfermedad en etapa avanzada, de las cuales, 53 pacientes (26.9%) cumplieron con los criterios de participación en el estudio, siendo la intervención quirúrgica fuera del instituto (15.6%) y la citorreducción primaria (11.6%) las causas más frecuentes de exclusión (**Figura 5**).

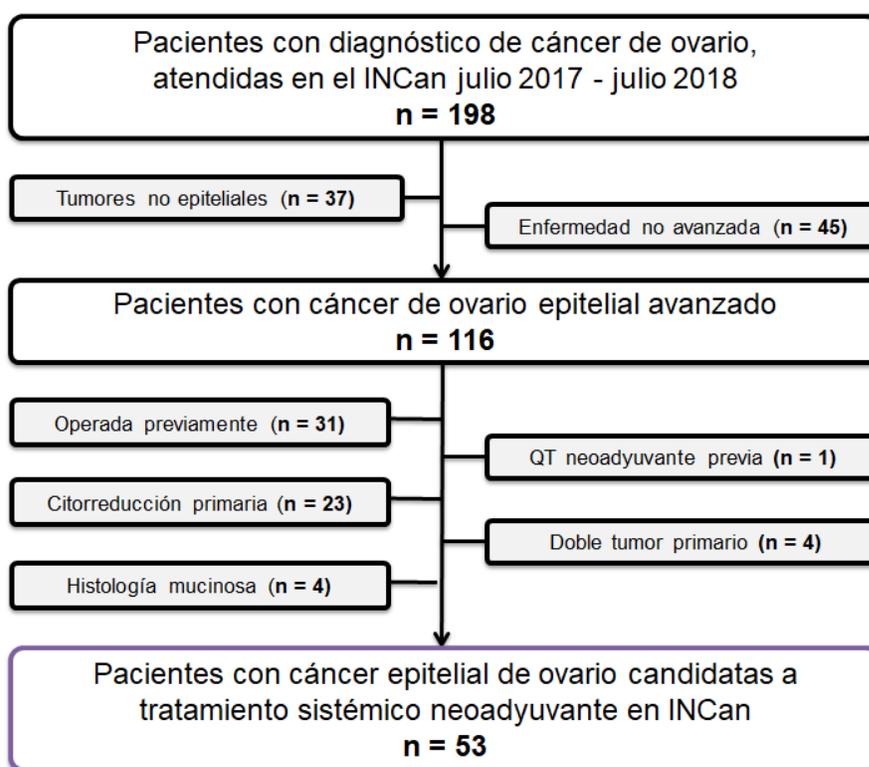


Figura 5. Diagrama de flujo del reclutamiento.

Para las 53 pacientes incluidas, se documentó un rango de edad de 38 a 79 años, con media de 57.8 años (Desviación estándar [D.E.]:10.3 años), mostrando una distribución no normal (Shapiro-Wilk: $p < 0.001$).

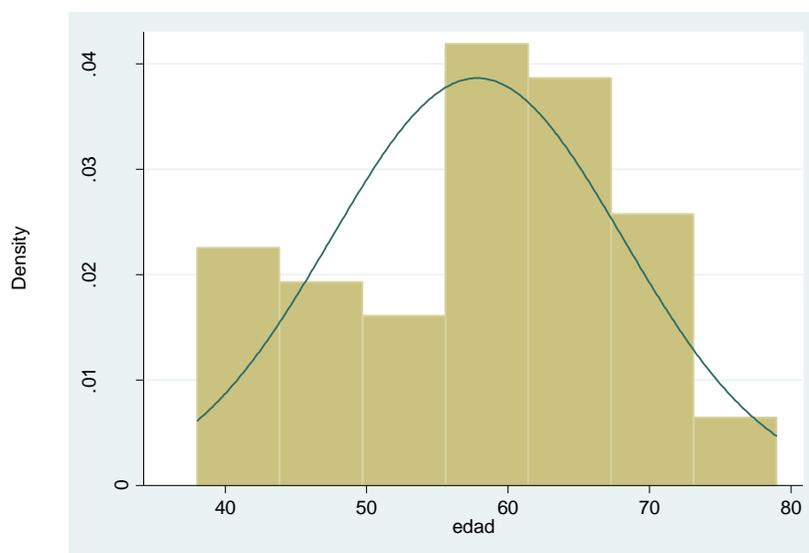


Figura 6. Histograma de la edad de las pacientes con cáncer ovárico, atendidas en el INCan y tratadas con quimioterapia basada en platino de julio de 2017 a julio de 2018.

De la muestra estudiada, 24 pacientes (43.4%) padecían sobrepeso y 18 (34.0%) hipertensión arterial. Un resumen de todas las características socio-demográficas y clínicas colectadas se presentan en la **Tabla 7**. Los síntomas principales fueron aumento del perímetro abdominal en 40 pacientes (75.5%) y dolor abdominal difuso en 35 (66.6%).

Tabla 7.

Características socio-demográficas y clínicas de pacientes con cáncer epitelial de ovario atendidas en el INCan y tratadas con quimioterapia basada en platino, de julio de 2017 a julio de 2018.

Variable	Categoría	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Escolaridad	Bachillerato	15	28.3
	Nula	13	24.5
	Primaria	11	20.8
	Secundaria	11	20.8
	Licenciatura	1	1.9

	Posgrado	2	3.8
Residencia	Ciudad de México	23	32.9
	Edo. México	15	21.4
	Hidalgo	5	7.1
	Tlaxcala	4	5.7
	Otros	6	11.3
IMC (OMS)	Sobrepeso	23	43.4
	Normal	19	35.9
	Obesidad	11	20.7
Anticonceptivos hormonales	Uso por más de un año	31	58.4
Comorbilidades	Diabetes mellitus	8	15.1
	Hipertensión arterial	18	34.0
	Cardiopatía isquémica	2	3.8
Estado funcional	0-1	48	90.6
	≥ 2	5	9.4
Clínica	Dolor abdominal	35	66.0
	Estreñimiento	2	3.8
	Ascitis	40	75.5
	Pérdida ponderal	16	30.2

Las características patológicas de las pacientes reclutadas, se muestran en la **Tabla 8**. El subtipo histopatológico más frecuente fue el seroso papilar con 49 casos (92.4%), la mayoría de las pacientes se presentaron en etapa clínica IVB (52.8%), con una media de tamaño tumoral de 70.4 mm (D.E.: 13.7 mm).

Tabla 8.

Características clínico-patológicas pacientes con cáncer epitelial de ovario atendidas en el INCan y tratadas con quimioterapia basada en platino, de julio de 2017 a julio de 2018 (n = 53).

Variable		Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Subtipo histológico	Seroso papilar	49	92.4
	Endometriode	3	5.7
	Células claras	1	1.9
Etapa clínica (FIGO)	IVB	28	52.8
	IVA	16	30.2
	IIIC	7	13.2
	IIIB	1	1.9
	IIIA	1	1.9
	Media (mm)	Rango (mm)	D.E. (±)
Tamaño tumoral	70.4	15.5-140	13.7

9.2. Respuesta tomográfica a la quimioterapia neoadyuvante.

Se agrupó la variable “respuesta tomográfica” en dos categorías: “con respuesta”, que incluyó respuesta completa o parcial, con 32 pacientes (60.4%), y “sin respuesta”, que incluyó enfermedad estable y progresión de la enfermedad, con 21 pacientes (39.6%). En la Tabla 9 se muestran los resultados.

Tabla 9.

Respuesta tomográfica tras recibir quimioterapia neoadyuvante (RECIST 1.1) pacientes con cáncer epitelial de ovario atendidas en el INCan y tratadas con quimioterapia basada en platino, de julio de 2017 a julio de 2018 (n = 53).

Respuesta tomográfica	n	Porcentaje (%)
Respuesta completa	1	1.9
Respuesta parcial	31	58.5
Enfermedad estable	20	37.7
Progresión de la enfermedad	1	1.9

9.3. Distribución de las características clínico-patológicas de acuerdo a la respuesta tomográfica en pacientes con cáncer de ovario epitelial.

Encontramos que variables como el índice de masa corporal, las comorbilidades (diabetes e hipertensión arterial), el tabaquismo, el estado funcional (ECOG) y la etapa clínica (FIGO) no mostraron una distribución diferencial entre aquellos pacientes que respondieron vs. aquellos que no lo hicieron.

La única variable que mostró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, fue el subtipo histológico, donde se observó una mayor frecuencia de seroso papilar en el grupo con respuesta (60.3% vs 37.7%) en el grupo sin respuesta tomográfica, así como ausencia de subtipos endometriode y células claras en el grupo con respuesta (Tabla 10).

Tabla 10.

Características clínico-patológicas de la muestra de acuerdo a la respuesta tomográfica pacientes con cáncer epitelial de ovario atendidas en el INCAN y tratadas con quimioterapia basada en platino, de julio de 2017 a julio de 2018 (n = 53).

Variable	Categoría	Con respuesta n (%)	Sin respuesta n (%)	<i>p</i>
IMC (OMS)	Sobrepeso	12 (37.5)	11 (52.4)	0.934
	Normal	13 (40.6)	6 (28.6)	
	Obesidad	7 (21.9)	4 (19.0)	
Diabetes mellitus	Si	4 (12.5)	2 (9.5)	1.000
	No	28 (87.5)	19 (90.5)	
Hipertensión arterial sistémica	Si	10 (31.2)	7 (33.3)	1.000
	No	22 (68.8)	14 (66.7)	
Tabaquismo	Si	6 (18.7)	2 (9.5)	0.335
	No	26 (81.3)	19 (90.5)	
ECOG	0-1	29 (90.6)	20 (95.2)	0.065
	≥ 2	3 (9.4)	1 (4.8)	

Subtipo histológico	Seroso papilar	32 (100)	17 (81.0)	0.037
	Endometrioide	0 (0.0)	3 (14.2)	
	Células claras	0 (0.0)	1 (4.8)	
Etapa clínica (FIGO)	IVB	18 (56.3)	10 (47.6)	0.914
	IVA	7 (21.9)	9 (42.9)	
	IIIC	5 (15.6)	2 (9.5)	
	IIIB	1 (3.1)	0 (0.0)	
	IIIA	1 (3.1)	0 (0.0)	

9.4. Eventos adversos asociados con el tratamiento sistémico.

El evento adverso (toxicidad) más frecuente asociada a quimioterapia fue la neutropenia, presente en 39 pacientes (73.6%), siendo grado 3 o mayor en 20 pacientes (37.6%). El resto de toxicidades fueron náusea en 24 pacientes (45.3%), anemia en 22 (41.5%), neuropatía periférica en 16 (30.2), emesis en 12 (22.6%), trombocitopenia en 9 (17.0), diarrea en 6 (11.3%), y nefrotoxicidad y hepatotoxicidad en un paciente (1.9%), sin mostrar una distribución diferencia estadísticamente significativa en relación a la respuesta tomográfica.

En la Tabla 11, se muestran las frecuencias y porcentajes de cada evento adverso según los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (CTCAE), versión 5.0.

Tabla 11.

Eventos adversos por quimioterapia de acuerdo a la respuesta tomográfica pacientes con cáncer epitelial de ovario atendidas en el INCan y tratadas con quimioterapia basada en platino, del de julio de 2017 a julio de 2018 (n = 53).

Evento adverso (CTCAE versión 5.0)		Total de la muestra n (%)	Con respuesta n (%)	Sin respuesta n (%)	p
Neutropenia	Grado 0	14 (26.4)	10 (18.9)	4 (7.5)	0.558
	Grado 1	3 (5.7)	1 (1.9)	2 (3.8)	
	Grado 2	16 (30.2)	8 (15.0)	8 (15.0)	
	Grado 3	16 (30.2)	11 (20.7)	5 (9.4)	
	Grado 4	4 (7.5)	2 (3.8)	2 (3.8)	
Anemia	Grado 0	31 (58.5)	19 (35.8)	12 (22.6)	0.728
	Grado 1	7 (13.2)	5 (9.4)	2 (3.8)	
	Grado 2	12 (22.6)	7 (13.2)	5 (9.4)	
	Grado 3	3 (5.7)	1 (1.9)	2 (3.8)	
Trombocitopenia	Grado 0	44 (83.0)	29 (54.7)	15 (28.3)	0.107
	Grado 1	3 (5.7)	2 (3.8)	1 (1.9)	
	Grado 2	3 (5.7)	0 (0.0)	3 (5.7)	
	Grado 3	3 (5.7)	1 (1.9)	2 (3.8)	
Náusea	Grado 0	30 (56.6)	19 (35.8)	11 (20.7)	0.775
	Grado 1	16 (30.2)	9 (17.0)	7 (13.2)	
	Grado 2	7 (13.2)	4 (7.5)	3 (5.7)	
	Grado 3	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	
Emesis	Grado 0	41 (77.3)	26 (49.0)	15 (28.3)	0.559
	Grado 1	9 (17.0)	4 (7.5)	5 (9.4)	
	Grado 2	3 (5.7)	2 (3.8)	1 (1.9)	
Diarrea	Grado 0	47 (88.7)	27 (51.0)	20 (37.7)	0.443
	Grado 1	5 (9.4)	4 (7.5)	1 (1.9)	
	Grado 2	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	
Toxicidad renal	Si	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	0.412
	No	52 (98.1)	31 (58.5)	21 (39.6)	
Toxicidad hepática	Si	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	0.413
	No	52 (98.1)	31 (58.5)	21 (39.6)	
Neuropatía periférica	Grado 0	37 (70.0)	23 (43.4)	14 (26.4)	0.809
	Grado 1	8 (15.0)	5 (9.4)	3 (5.7)	
	Grado 2	8 (15.0)	4 (7.5)	4 (7.5)	

9.5. Niveles séricos de CA-125 y HE-4.

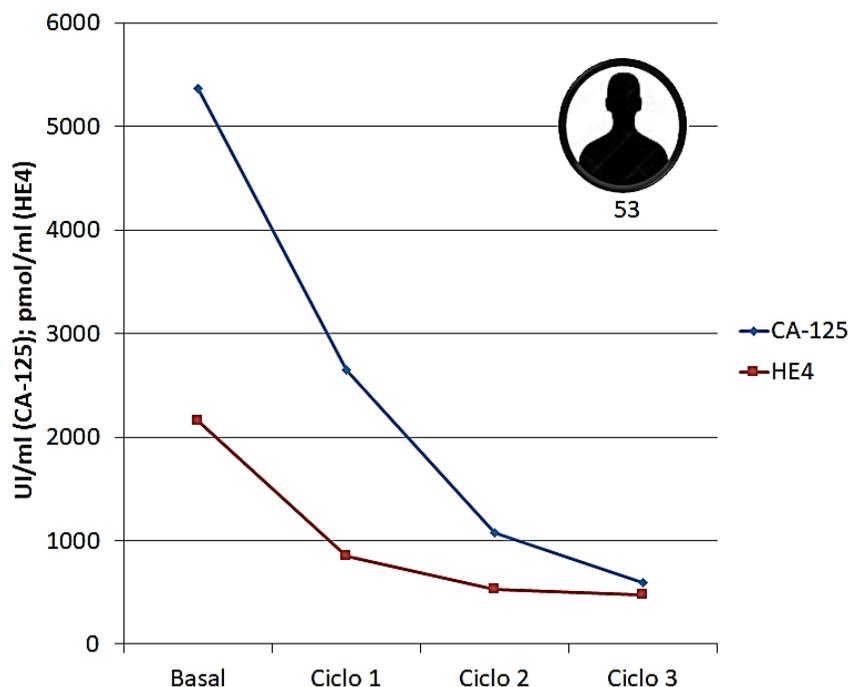
Se cuantificaron niveles séricos de CA-125 y HE4 de manera basal y en cada ciclo de tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. En la Tabla 12 se muestran las medidas de tendencia central y dispersión para cada uno de los biomarcadores. En la **Figura 7** se ilustra el comportamiento global decreciente de los biomarcadores durante el tratamiento.

Tabla 12.

Niveles séricos de CA-125 y HE4 cuantificados antes y durante el tratamiento de pacientes con cáncer epitelial de ovario atendidas en el INCan y tratadas con quimioterapia basada en platino, del de julio de 2017 a julio de 2018 (n = 53).

Momento de la cuantificación	CA-125 (UI/ml)		HE4 (pmol/ml)	
	Media (D.E.)	Rango	Media (D.E.)	Rango
Basal	5367.2 (7044.2)	28.2 - 36262.4	2150.9 (3827.4)	61.5 - 25596.3
Primer ciclo	2647.3 (2953.9)	33.1 - 13887.0	853.5 (1725.2)	53.0 - 11764.0
Segundo ciclo	1072.0 (1493.7)	7.7 - 6981.2	525.1 (1475.9)	36.9 - 10782.7
Tercer ciclo	597.8 (3827.4)	6.0 - 5703.0	408.6 (1395.0)	33.0 - 10216.0

Figura 7.
Comportamiento global de los biomarcadores tumorales durante el tratamiento sistémico neoadyuvante (n = 53)



Para estudiar los valores de los dos biomarcadores, se analizó la normalidad con histograma, Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov, observando la no normalidad de los datos, y se realizó una transformación logarítmica de los valores para su análisis (**Figuras 8A, 8B, 9A y 9B**).

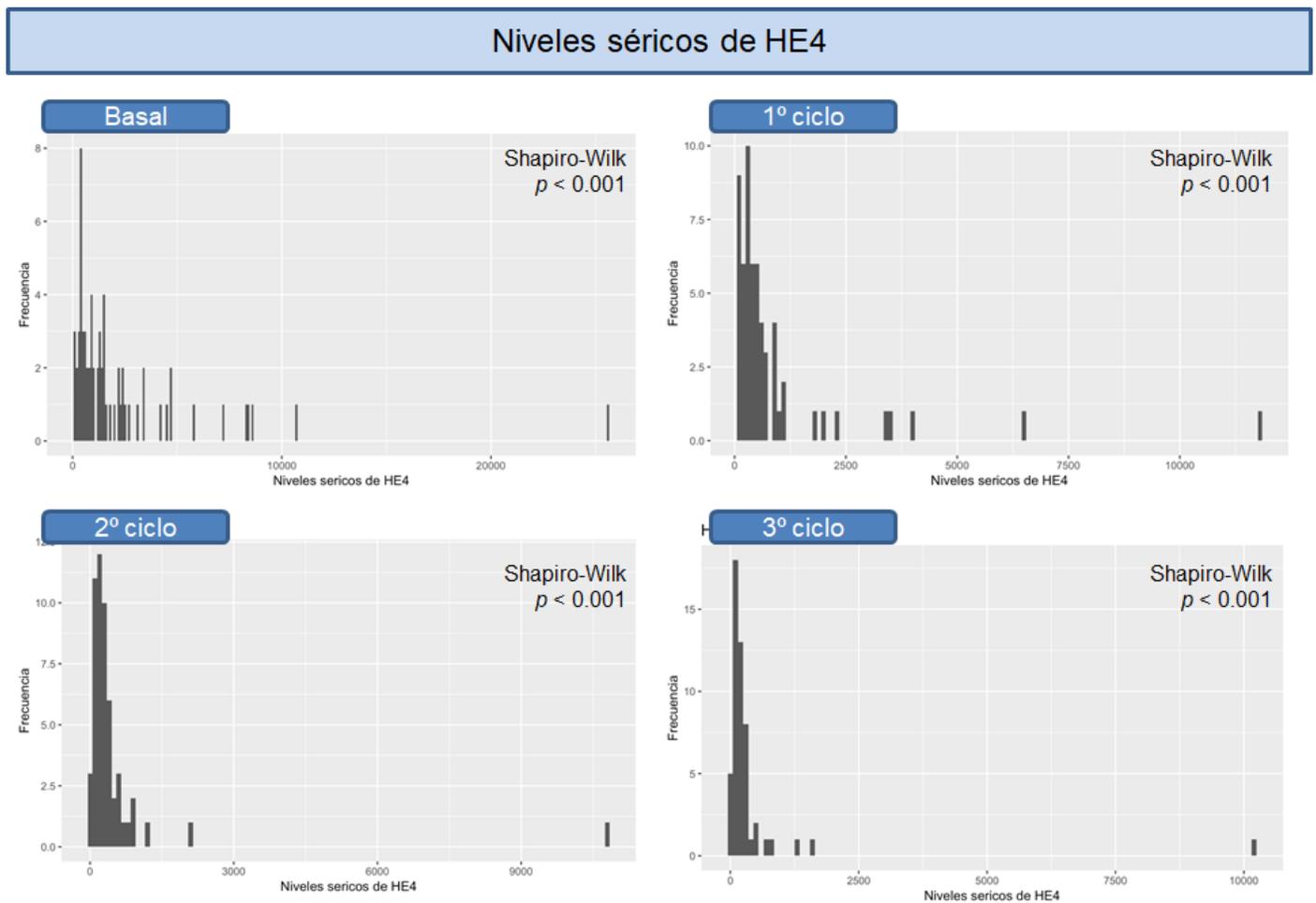


Figura 8A. Transformación logarítmica de los niveles séricos de HE4 basal y en cada uno de los tres ciclos de tratamiento con quimioterapia neoadyuvante.

Niveles séricos de HE4 (transformación logarítmica)

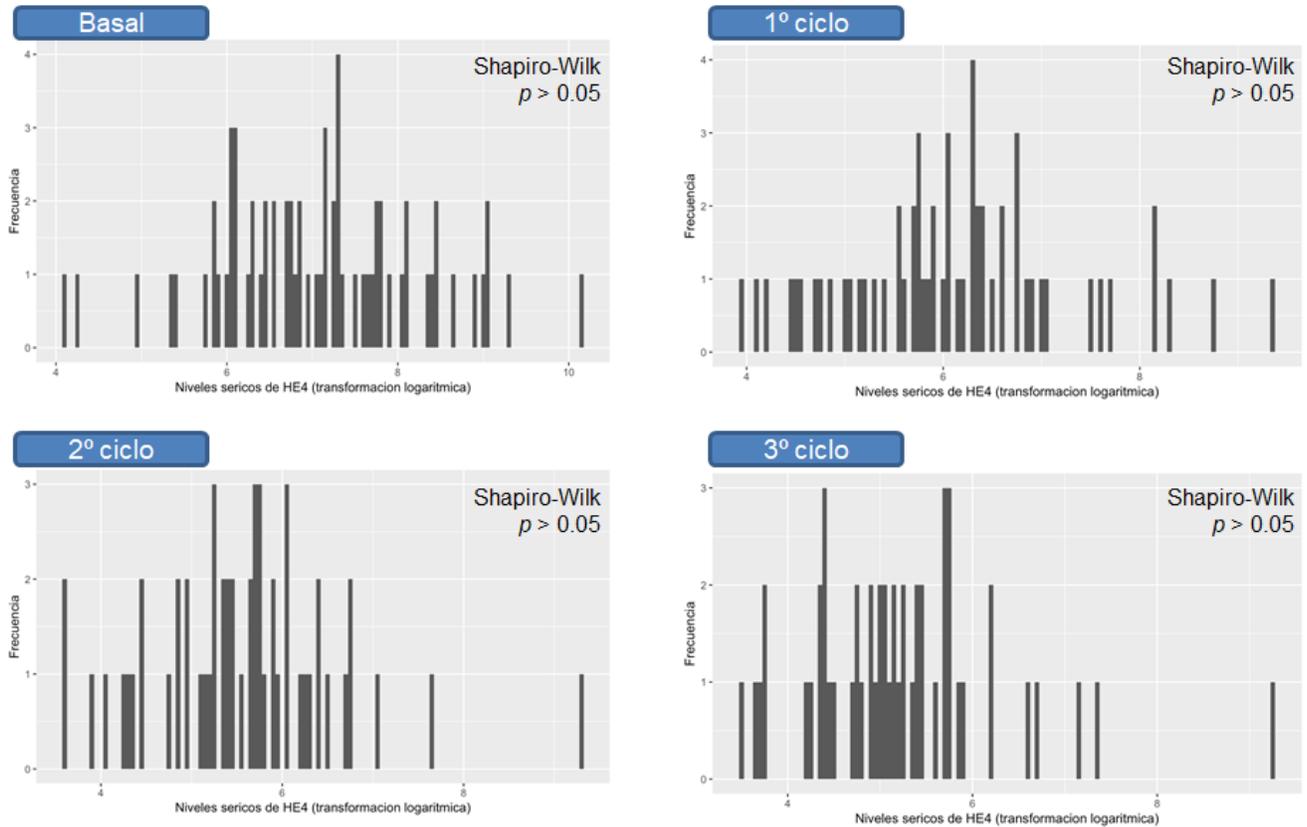


Figura 8B. Transformación logarítmica de los niveles séricos de HE4 basal y en cada uno de los tres ciclos de tratamiento con quimioterapia neoadyuvante.

Niveles séricos de CA-125

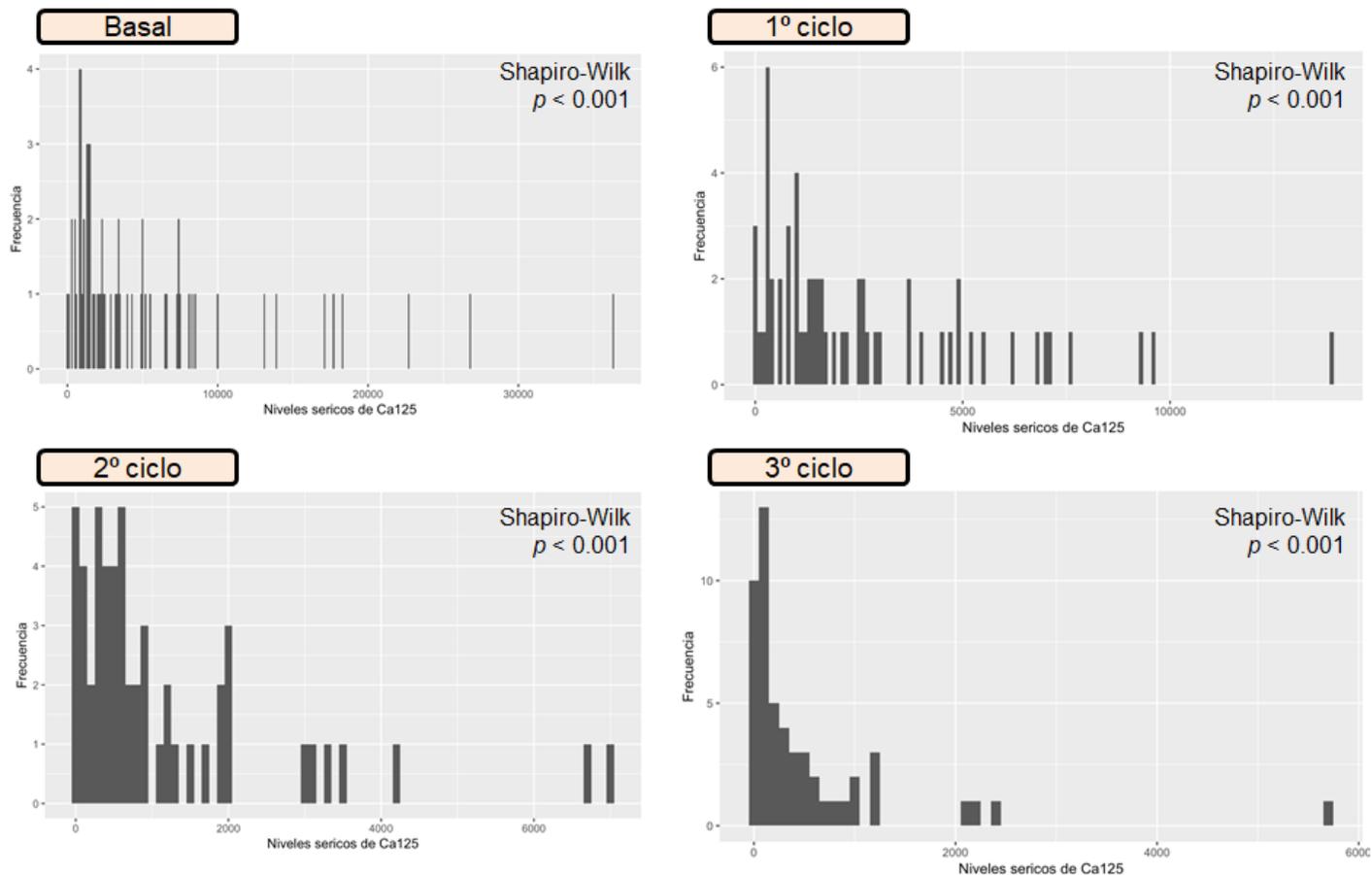


Figura 9A. Transformación logarítmica de los niveles séricos de CA-125 basal y en cada uno de los tres ciclos de tratamiento con quimioterapia neoadyuvante.

Niveles séricos de CA-125 (transformación logarítmica)

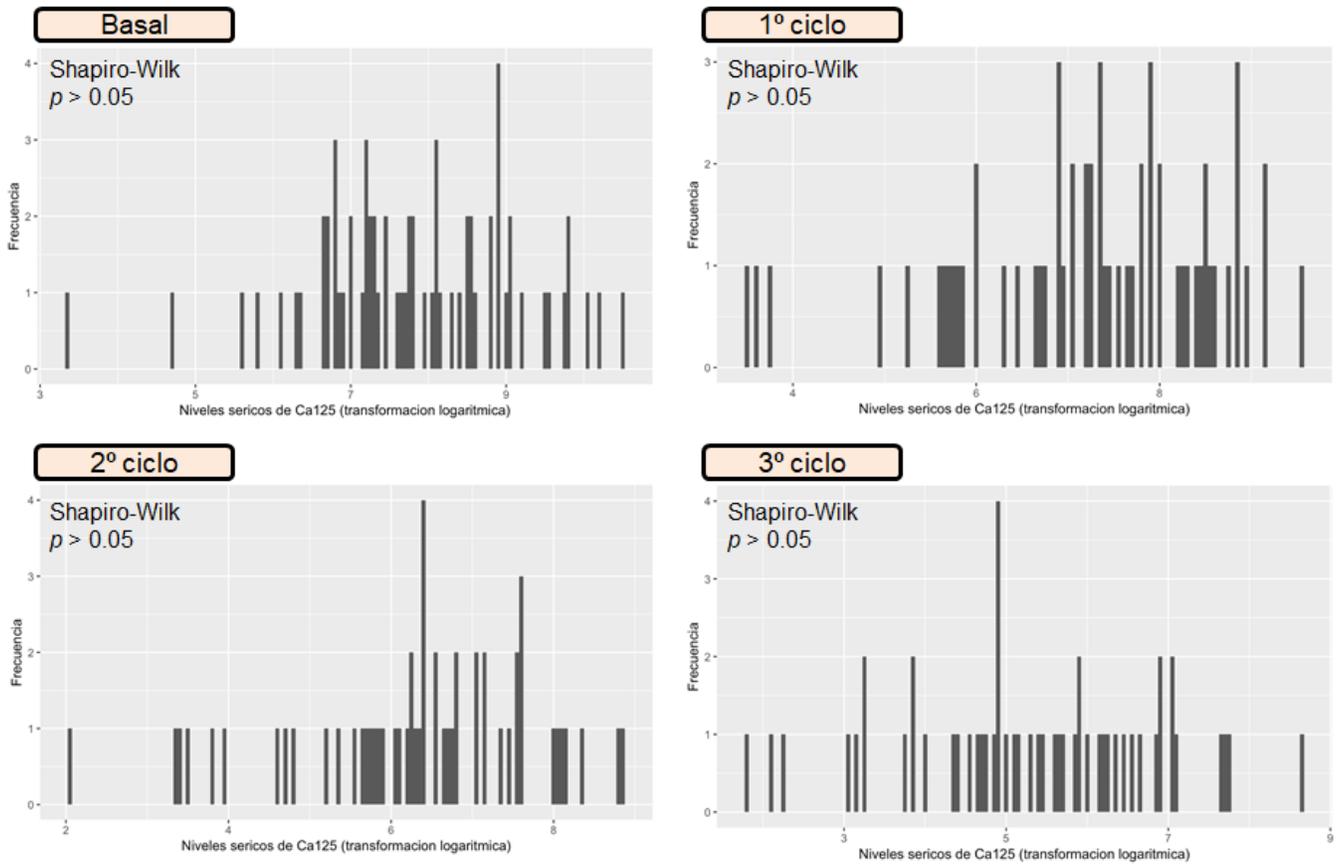


Figura 9B. Transformación logarítmica de los niveles séricos de CA-125 basal y en cada uno de los tres ciclos de tratamiento con quimioterapia neoadyuvante.

9.6. Niveles de HE4 y respuesta tomográfica en pacientes con cáncer epitelial de ovario atendidas en el INCan y tratadas con quimioterapia basada en platino.

Se observó que los pacientes sin respuesta tomográfica presentaron un mayor nivel de HE4 (media de 6.19 pmol/mL) en comparación con el grupo que presentó respuesta tomográfica (media de 5.89 pmol/mL), con diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.031$), observación que se mantiene independientemente del ciclo en dónde se tomó la muestra (**Figura 10**).

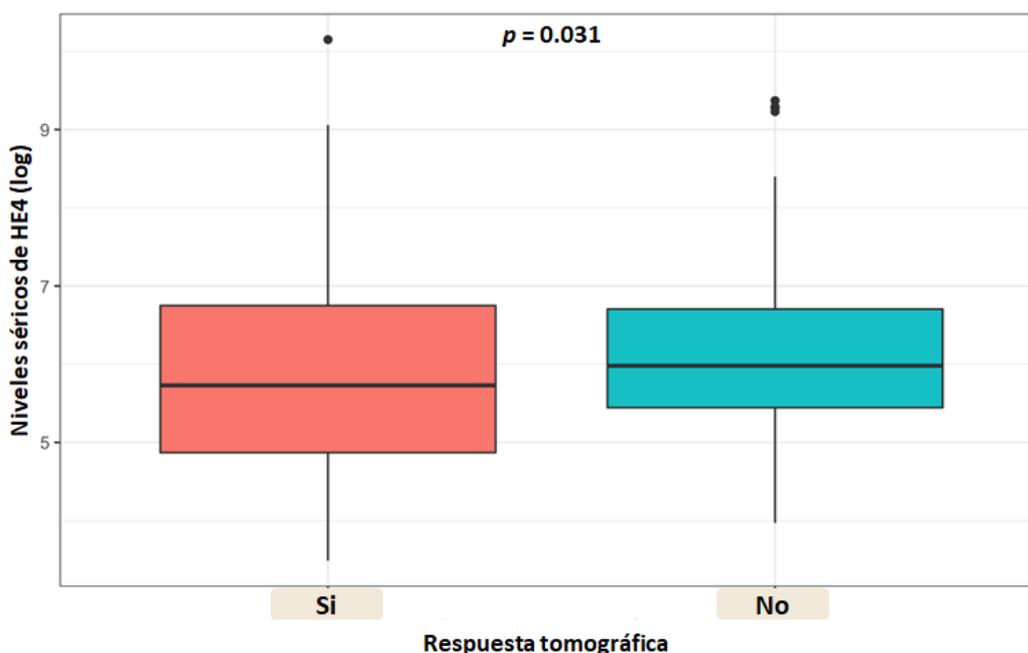


Figura 10. Niveles de HE4 de acuerdo a la respuesta tomográfica en pacientes con cáncer epitelial de ovario atendidas en el INCan y tratadas con quimioterapia basada en platino. Los puntos en la gráfica hacen referencias a observaciones atípicas (*outliers*).

Al analizar la asociación entre los niveles séricos de HE4 basal y la respuesta tomográfica, se encontró una concentración mayor en el grupo de pacientes con respuesta tomográfica (7.13 pmol/mL vs 6.84 pmol/mL) sin identificar una diferencia estadísticamente significativa. En cada uno de los ciclos de tratamiento, los valores de HE4 fueron menores en el grupo con respuesta tomográfica con diferencia estadísticamente significativa para el segundo (5.32 pmol/mL versus 5.93 pmol/mL; $p = 0.039$) y tercer ciclo (4.91 pmol/mL versus 5.56 pmol/mL; $p = 0.031$) de tratamiento

En la **Figura 11**, se muestran los niveles de HE4 de acuerdo a la respuesta tomográfica y el momento del tratamiento (basal o número de ciclo).

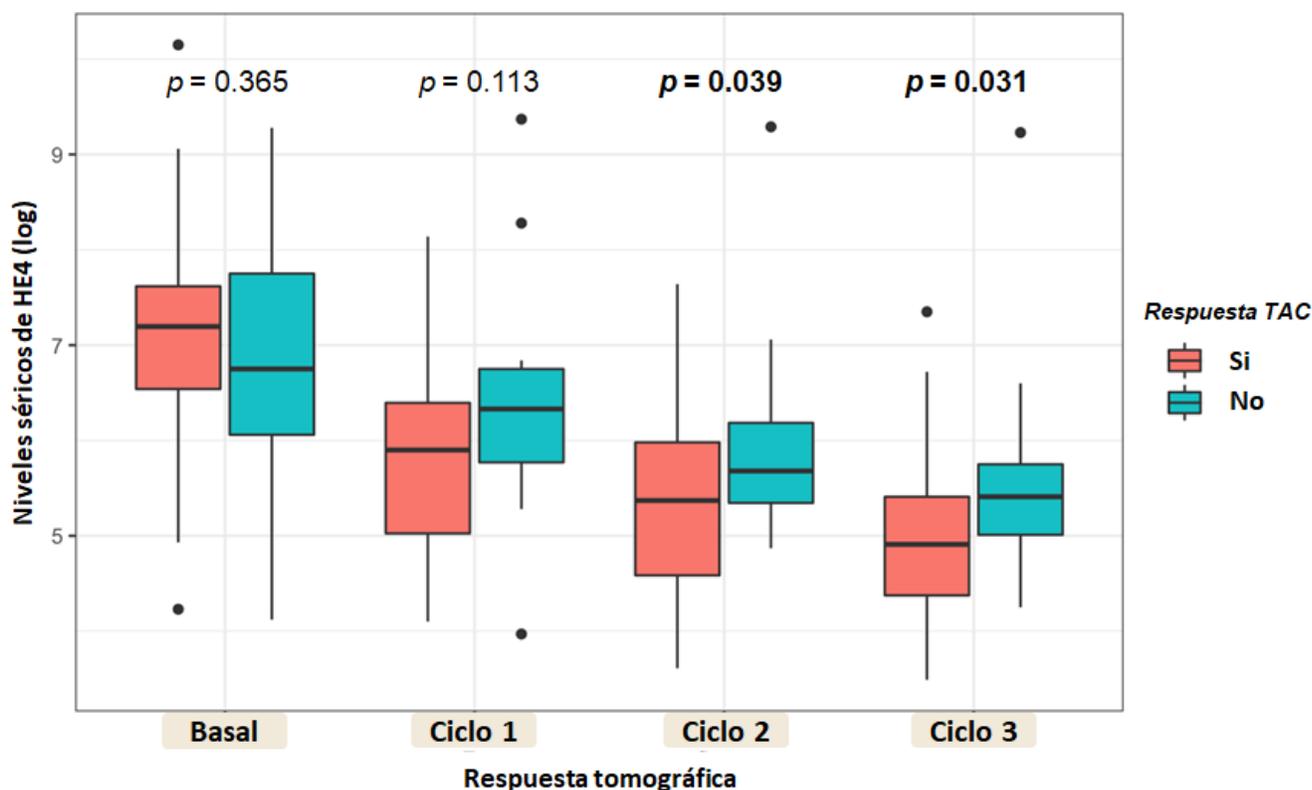


Figura 11. Niveles de HE4 de acuerdo a la respuesta tomográfica y al ciclo de tratamiento en pacientes con cáncer epitelial de ovario atendidas en el INCa y tratadas con quimioterapia basada en platino (n= 53). Se resaltan aquellas diferencias estadísticamente significativas.

9.7. Respuesta tomográfica y diferencia (Delta) entre los niveles de HE4.

Se analizó la asociación entre la respuesta tomográfica y la diferencia (delta) entre los niveles de HE4 en diferentes ciclos del tratamiento, observando una relación estadísticamente significativa entre la diferencia de los niveles séricos basales y los obtenidos tras el primer ciclo de quimioterapia, tanto en el análisis univariable como en el modelo multivariable ajustado por edad al diagnóstico, ECOG basal, tabaquismo y etapa FIGO (**Tabla 13**).

De esta manera, se demostró que una mayor reducción entre los niveles basales de HE4 y los del primer ciclo de quimioterapia, se asoció, de forma independiente, con la respuesta tomográfica. No se observó relación estadísticamente significativa con ninguna otra comparación temporal (Figura 11).

Tabla 13.

Asociación entre la respuesta tomográfica y la diferencia entre los niveles de HE4* en pacientes con cáncer epitelial de ovario atendidas en el INCan y tratadas con quimioterapia basada en platino (n= XX).
Se resaltan aquellas diferencias estadísticamente significativas.

	Univariable			Multivariable**		
	Media	IC 95%	valor de <i>p</i>	Media	IC 95%	valor de <i>p</i>
HE4						
Entre la basal y el primer ciclo	0.182	0.033–0.330	0.017	0.194	0.019–0.368	0.030
Entre la basal y el segundo ciclo	0.116	-0.013–0.245	0.080	0.128	-0.013–0.269	0.077
Entre la basal y el tercer ciclo	0.090	0.060–0.240	0.244	0.108	-0.058–0.274	0.203
Entre el primer y el segundo ciclo	0.069	-0.125–0.263	0.485	0.203	-0.092–0.498	0.179
IC, intervalo de confianza						
*Transformados mediante logaritmo decimal.						
**Ajustado por edad al diagnóstico, ECOG basal, tabaquismo y etapa FIGO.						
En negrita se marcan aquellos valores de <i>p</i> con significancia estadística (menor a 0.05).						

En la **Figura 12**, se muestran las diferencias entre los niveles de HE4 y CA-125 de acuerdo a la respuesta tomográfica y en diferentes momentos del tratamiento con quimioterapia, siendo estadísticamente significativo en dos momentos: entre la basal y el ciclo 1, y entre el ciclo 1 y el ciclo 2.

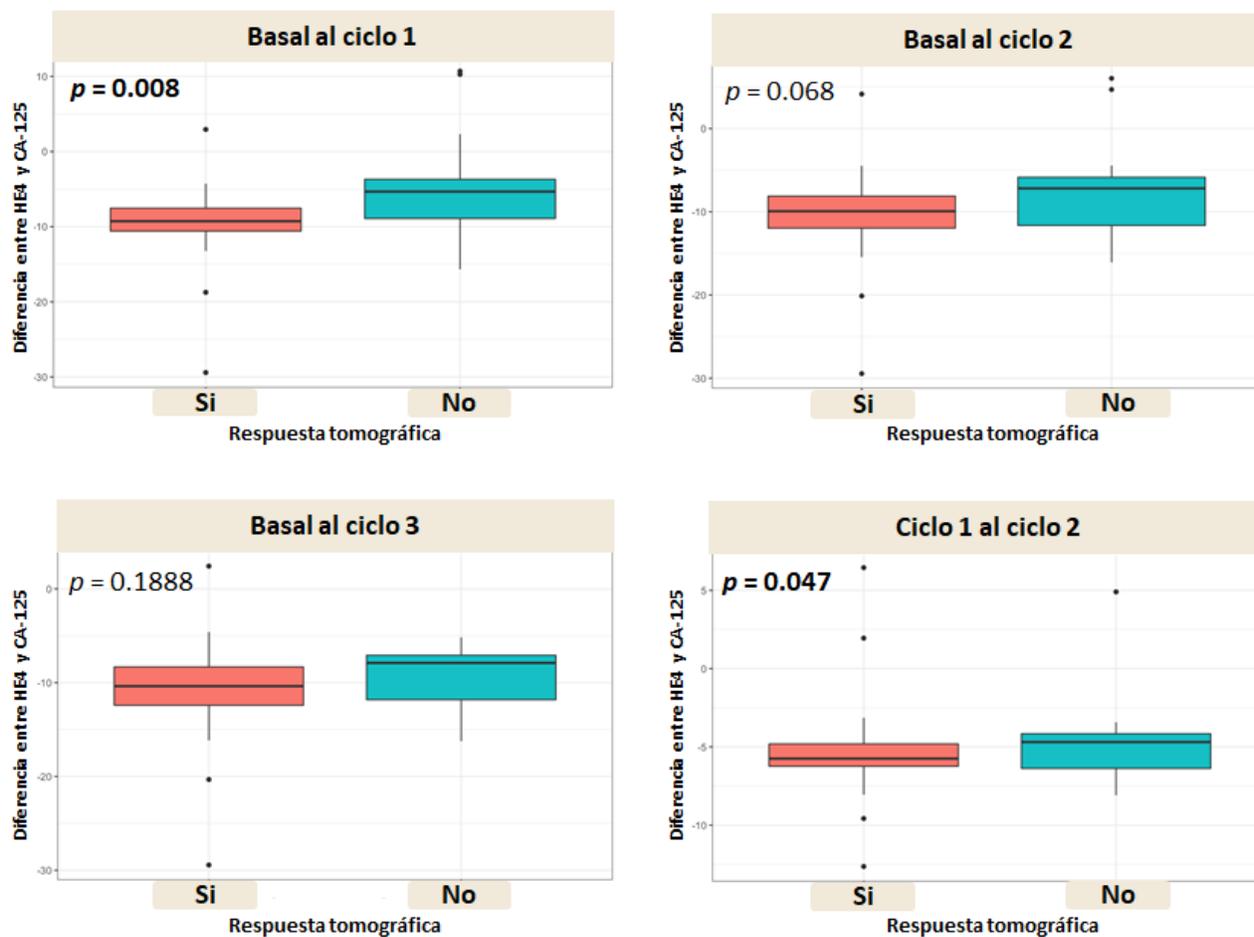


Figura 12. Diferencia entre los niveles de HE4 y CA-125 de acuerdo a la respuesta tomográfica y en diferentes momentos del tratamiento con quimioterapia en pacientes con cáncer epitelial de ovario atendidas en el INCan. Se resaltan aquellas diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 14.

Asociación entre la respuesta tomográfica y la diferencia en los niveles de HE4 y en CA-125 en pacientes con cáncer epitelial de ovario tratadas con quimioterapia basada en platino (n= 53).

	Multivariable			Multivariable, ajustado por el biomarcador complementario (HE4 o Ca125)		
	Media	IC 95%	valor de p	Media	IC 95%	valor de p
Diferencia en HE4 de basal al primer ciclo	0.194	0.019–0.368	0.030	0.182	-0.010–0.374	0.062

IC, intervalo de confianza. Se resaltan aquellas diferencias estadísticamente significativas.

Al realizar un análisis multivariable con un modelo ajustado por edad, ECOG basal, tabaquismo y etapa clínica de la clasificación FIGO, se observó una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de HE4 y la respuesta tomográfica, desde el segundo ciclo de tratamiento ($p=0.042$), manteniéndose hasta el tercer ciclo ($p=0.033$). Al analizar todos los valores (basal y con cada ciclo de quimioterapia), se observó significancia estadística tanto en el análisis univariable como en el multivariable. (**Tabla 15**)

Tabla 15.

Asociación entre los niveles de HE4* y la respuesta tomográfica en pacientes con cáncer epitelial de ovario atendidas en el INCan y tratadas con quimioterapia basada en platino (n= 53).

	Univariable			Multivariable**		
	Media	IC 95%	valor de p	Media	IC 95%	valor de p
HE4						
Basal	-0.244	-0.689 , 0.151	0.357	-0.262	-0.832 – 0.308	0.367
Al primer ciclo	0.444	-0.249 , 0.561	0.119	0.524	-0.077 – 1.125	0.088
Al segundo ciclo	0.676	0.061 , 1.081	0.054	0.752	0.028 – 1.475	0.042
Al tercer ciclo	0.766	0.175 – 1.181	0.042	0.843	0.068 – 1.617	0.033
Todos los valores**	0.241	0.012 – 0.352	0.038	0.268	0.030 – 0.505	0.027
IC, intervalo de confianza. *Transformados mediante logaritmo decimal. **Se incluyeron las mediciones de todos los ciclos y los valores basales. ***Ajustado por edad al diagnóstico, ECOG basal, tabaquismo y etapa FIGO. En negrita se marcan aquellos valores de p con significancia estadística (menor a 0.05).						

9.8. Correlación entre los niveles séricos de HE4 y CA-125.

Se exploró la presencia de correlación entre los niveles séricos de los biomarcadores HE4 y CA-125, HE4 para descartar colinearidad entre los biomarcadores. Encontramos que CA-125 y HE4 mostraron un comportamiento similar y estadísticamente significativo tanto para los niveles basales como para los Deltas entre ciclos (**Figura 13**).

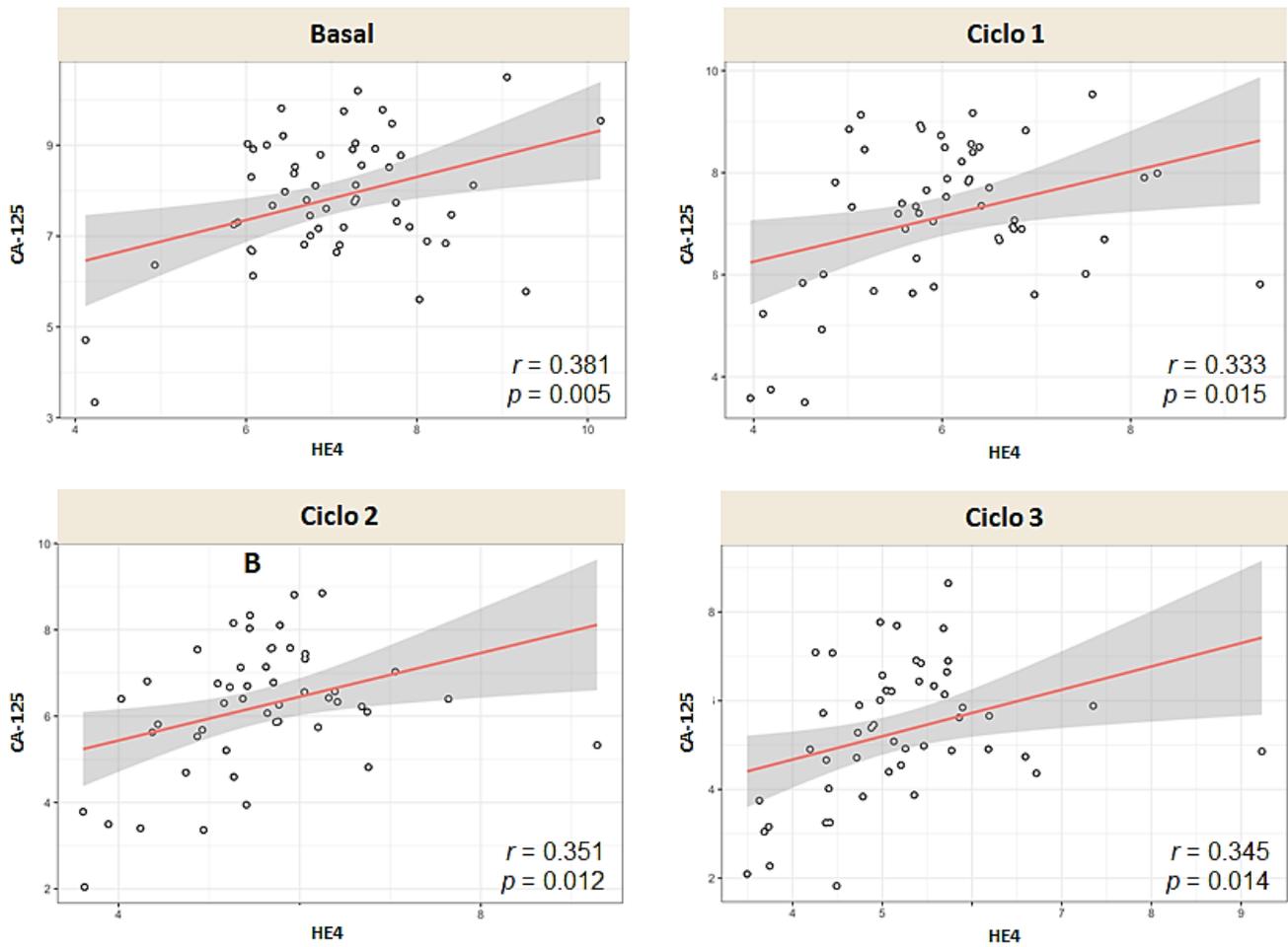


Figura 13. Correlación entre los niveles séricos de los biomarcadores HE4 y CA-125 durante los diferentes ciclos, en pacientes con cáncer epitelial de ovario atendidas en el INCan y tratadas con quimioterapia basada en platinos (n= 53).

X. DISCUSIÓN

El cáncer de ovario es la neoplasia ginecológica más letal en el mundo, debido a su diagnóstico tardío y sintomatología inespecífica. Dentro del estudio, se evaluaron a 198 pacientes con cáncer de ovario, de las cuales 153 (77.2%) presentaron enfermedad en etapa avanzada al momento del diagnóstico (incluyendo tumores epiteliales y no epiteliales), lo cual es acorde a lo reportado en la literatura internacional, donde se ha reportado que más del 65% de las pacientes se diagnostican en etapas avanzadas (1).

La edad de presentación de las 53 pacientes incluidas, tuvo una media de 57.8 años (D.E. \pm 10.3 años), siendo menor a lo reportado en otras latitudes, siendo la edad media de presentación global de 62 años (1, 120). Esta presentación temprana, se ha reportado en otras enfermedades neoplásicas dentro de la población mexicana, destacando el cáncer colorrectal y prostático.

Las principales comorbilidades documentadas fueron sobrepeso (45.2%) e hipertensión arterial sistémica (43.0%). Estas mismas comorbilidades han encabezado la lista dentro de las neoplasias en la mujer, tanto ginecológicas (endometrio y cervicouterino), como no ginecológicas (cáncer de mama) de acuerdo a diversos reportes publicados en la literatura global (121, 122). En este sentido, resulta relevante señalar la inconsistencia en los resultados de los estudios en torno a la asociación entre la obesidad y el riesgo de cáncer de ovario. Foong y cols. (123) publicaron una revisión sistemática que incluyó 43 estudios, con un total de 3,491,943 participantes, de los cuales 14 encontraron una asociación positiva estadísticamente significativa entre el riesgo de cáncer de ovario y un mayor índice de masa corporal, 26 estudios no encontraron asociación significativa y 3 estudios encontraron una asociación negativa.

Los síntomas principales fueron a nivel abdominal y de carácter inespecífico, concordante con la literatura (124), destacando el aumento en el perímetro abdominal en 40 pacientes (75.5%) y dolor abdominal difuso en 35 (66.6%).

La única variable que mostró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, fue el subtipo histológico, donde las pacientes con histologías endometriode y células claras, no tuvieron respuesta tomográfica favorable con el tratamiento neoadyuvante. Se han descrito, como un factor de mal pronóstico, las histologías mucinosa y células claras (125, 126), sin embargo, esta observación es limitada en nuestro estudio, debido a la muestra

reducida (un solo caso con histología de células claras) y a no incluir tumores mucinosos por su baja producción de biomarcador HE4.

Recientemente, Chang y cols (127) documentaron que, para el grupo de pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadio avanzado, la histología endometriode, la quimioterapia adyuvante basada en taxanos y la edad al momento del diagnóstico, tuvieron un impacto significativo en la supervivencia global ($p < 0,001$, $p = 0,020$ y $p < 0,001$, respectivamente).

Los eventos adversos por quimioterapia más frecuentes se presentaron a nivel hematológico y gastrointestinal, en concordancia con el perfil de toxicidad de la combinación de platinos y taxanos, reportado en la literatura. No se consignaron durante las visitas médicas algunas otras manifestaciones frecuentes como disgeusia y cefalea, reportadas hasta en el 11.8% y 7.1% de los casos, respectivamente.

El biomarcador HE4 es una proteína cuya no se ha establecido claramente. Se le ha demostrado actividad de proteasa y señalización de factores de crecimiento, pudiendo participar en los procesos de adhesión, migración y promoción del crecimiento tumoral (128). Además de su uso estándar aprobado para el diagnóstico diferencial de tumores anexiales malignos, se han reportado ensayos que exploran el valor de HE4, sugiriéndoles como marcador pronóstico (129), predictor de citorreducción óptima (130) y herramienta potencial para diagnóstico temprano de recurrencia neoplásica (131, 132). Recientemente se han publicado informes exploratorios en grupos pequeños de pacientes, que han sugerido el papel de HE4 como un factor pronóstico independiente en el cáncer ovárico (72).

La mayoría de los informes publicados hasta la fecha son de tipo retrospectivo. Los estudios que relacionan el papel de HE4 con la respuesta a quimioterapia, suelen atender el contexto adyuvante, tras la realización de una citorreducción primaria. Sumado a ello, los autores han utilizado diversos ensayos (ARCHITECT de Abbott®, ELECSYS de Roche®, o EIA de Fujirebio®) y diversos métodos estadísticos y enfoques para el análisis de los datos (disminución porcentual, Área Bajo a Curva, negativización), que aumentan la heterogeneidad y limitan la comparación de resultados.

El estudio pionero, que sirve para contrastar los resultados del trabajo realizado en esta investigación, fue publicado por Vallius y cols (74), donde se evaluaron a 25 pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado, tratadas con quimioterapia neoadyuvante, cuantificando los biomarcadores CA-125 y HE4 de manera basal y en una ocasión posterior,

tras completar la quimioterapia adyuvante, previo a la citorreducción de intervalo. Los cambios porcentuales de los biomarcadores fueron comparados de acuerdo a la respuesta tomográfica y al resultado quirúrgico, concluyendo que ni los cambios en CA-125 ni en HE4 se correlacionaron con la respuesta tomográfica, observando una clara reducción en los niveles séricos de ambos biomarcadores en todos los grupos, independientemente de la respuesta radiológica. De hecho, los pacientes con progresión de la enfermedad, tuvieron una media de disminución de los niveles de CA-125 en torno al 83%. Esto sorprendió al grupo de investigadores, debido a que, en el estudio piloto con 11 pacientes realizado previamente, se observó relación entre los cambios de concentración sérica de biomarcadores y la respuesta tomográfica.

A pesar de este hallazgo, el reporte de Vallius y cols., describieron una relación favorable entre el descenso de HE4 (>80%) y el pronóstico en términos de supervivencia global, con una mediana de 3.38 versus 1.60 años ($p = 0.01$). Esto puso a discusión la discordancia entre los resultados en supervivencia y la respuesta terapéutica radiológica. Los autores argumentaron que las pautas tomográficas pueden ser una limitación en la evaluación óptima de la respuesta a quimioterapia, sugiriendo estudiar la posibilidad de utilizar imagenología funcional como PET-CT para optimizar la evaluación.

Además del número reducido de pacientes, una limitación del estudio de Vallius y cols, fue el número reducido de pacientes y contar únicamente con dos mediciones para cada paciente.

Hace unos meses, Chudecka y cols (133), publicaron un estudio que incluyó a 90 pacientes con cáncer de ovario, 42 de ellas tratadas con quimioterapia neoadyuvante, realizando mediciones de HE4 y CA 125 en el momento del diagnóstico, después de la quimioterapia y antes de la cirugía citorreductora de intervalo, aunque en el análisis final, los autores únicamente consideraron el tercer ciclo de quimioterapia. Los niveles preoperatorios de HE4 fueron un factor predictivo de la sensibilidad del platino ($p=0.035$) y de la supervivencia libre de progresión ($p=0.0492$) al normalizar o reducir un 50%, pero, a diferencia de lo reportado por Vallius y cols., el valor predictivo del marcador HE4 no fue estadísticamente significativo, y el valor del ABC antes de la cirugía citorreductora ascendió.

En el análisis multivariado, los niveles de HE4 normalizados después de la quimioterapia (HR = 0.08, $p=0.0003$) o con 50% de reducción antes de la citorreducción de

intervalo (HR = 0.39, $p=0.0496$), se correlacionaron con mejoría en la supervivencia global a 2 años.

El presente estudio es único en su diseño, al incluir únicamente a pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado tratadas con quimioterapia neoadyuvante, excluyendo al grupo de pacientes tratadas con citorreducción primaria y a las que hayan sido intervenidas de forma incompleta (ooforectomía, tumorectomía) previo al inicio de tratamiento sistémico, por la alteración que dicho procedimiento condiciona en el nivel sérico de los biomarcadores. Además de ello, se han realizado cuantificaciones basales y en cada ciclo de tratamiento sistémico, incluyendo todas las mediciones dentro del análisis estadístico final.

A diferencia de lo reportado por Vallius, en este estudio se observó una asociación estadísticamente significativa entre los cambios de HE4 y la respuesta tomográfica en pacientes con cáncer epitelial de ovario tratadas con quimioterapia neoadyuvante, objetivo que el estudio mencionado de Chudecka y cols, no contempló. Estas observaciones plantean una racional sobre la trascendencia de incrementar el tamaño muestral (11 y 25 pacientes, respectivamente, en el piloto y el ensayo de Vallius y cols; 42 pacientes en el estudio de Chudecka y cols), determinar el número y momento de las cuantificaciones, así como los criterios de inclusión, homogeneizando el tipo de quimioterapia a estudiar (neoadyuvante versus adyuvante) y analizando ambos biomarcadores para conocer la colinearidad de los resultados.

La principal limitación de este estudio es el reducido número de pacientes, acotado por el tiempo del proyecto, y siendo, a pesar de ello, uno de los estudios con mayor número de pacientes para evaluar HE4/CA-125 en pacientes tratadas exclusivamente con quimioterapia neoadyuvante. Las principales fortalezas del estudio son la cuidadosa inclusión de las participantes y en análisis final que incluyó todas las cuantificaciones (basal y en cada ciclo), a diferencia de los estudios citados, que únicamente analizaron una disminución porcentual entre el valor basal y el valor al término de la quimioterapia (previo a la cirugía de intervalo).

Es necesario continuar el seguimiento del estudio para conocer el impacto de los biomarcadores en términos de citorreducción exitosa, sensibilidad a platinos, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

XI. CONCLUSIONES

Los niveles de HE4, especialmente durante el 2º y 3º ciclo, están asociados de forma independiente con la respuesta tomográfica en pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado tratadas con quimioterapia neoadyuvante.

Una mayor reducción entre los niveles basales de HE4 y los del primer ciclo de quimioterapia también se asoció, de forma independiente, con la respuesta tomográfica. HE4 presentó un comportamiento similar a lo reportado para CA-125 (colinearidad).

A nuestro conocimiento, este es el primer reporte a nivel mundial de HE4 como un predictor de respuesta tomográfica en pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado tratadas con quimioterapia neoadyuvante basada en platinos.

X. REFERENCIAS

1. Mano MS, Awada A, Minisini A, et al. Remaining controversies in upfront management of advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 14: 707-720, 2004.
2. Bristow R, Tomacruz, R, Armstrong D, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis *J. Clin. Oncol.*, 20 (2002), pp. 1248–1259
3. Eisenhauer E, Abu-Rustum N, Sonoda Y, et al. The effect of maximal surgical cytoreduction on sensitivity to platinum-taxane chemotherapy and subsequent survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 108:276-281.
4. Mueller J, Zhou Q, Iasonos A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery utilization for advanced-stage ovarian cancer at a comprehensive cancer center. *Gynecol Oncol* 2016; 140:436-442
5. Gill S, McGree M, Weaver A, et al. Optimizing the treatment of ovarian cancer: Neoadjuvant chemotherapy and interval debulking versus primary debulking surgery for epithelial ovarian cancers likely to have suboptimal resection. *Gynecol Oncol* 2016; In Press, Corrected Proof
6. Kyrgiou M, Salanti G, Pavlidis N, Paraskevidis E and Ioannidis JP: Survival benefits with diverse chemotherapy regimens for ovarian cancer: meta-analysis of multiple treatments. *J Natl Cancer Inst* 98: 1655-1663, 2006.
7. Mohammad E, Amer A, Ahmad S, et al. Recent Advancements in Prognostic Factors of Epithelial Ovarian Carcinoma. *International Scholarly Research Notices*, vol. 2014, Article ID 953509, 10 pages, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/953509>.
8. Piccart M, Bertelsen K, James K, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst.* (2000), 3;92(9):699-708.

9. William P. McGuire, M, William J, et al. Cyclophosphamide and Cisplatin Compared with Paclitaxel and Cisplatin in Patients with Stage III and Stage IV Ovarian Cancer. *N Eng J Med* 1996;334:1-6
10. Blackledge G, Lawton F, Redman C, Kelly K. Response of patients in phase II studies of chemotherapy in ovarian cancer: implications for patient treatment and the design of phase II trials. *Br J Cancer*. 1989;59(4):650-3. Epub 1989/04/01.
11. Gore ME, Fryatt I, Wiltshaw E, Dawson T. Treatment of relapsed carcinoma of the ovary with cisplatin or carboplatin following initial treatment with these compounds. *Gynecologic oncology*. 1990;36(2):207-11. Epub 1990/02/01.
12. Markman M, Rothman R, Hakes T, Reichman B, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol*. 1991;9(3):389-93. Epub 1991/03/11.
13. Bruchim I, Jarchowski-Dolberg O and Fishman A: Advanced line chemotherapy in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Eur J Gynecol Reprod Biol* 166(1): 94-98, 2013.
14. Horowitz NS, Hua J, Gibb RK, Mutch DG, et al. The role of topotecan for extending the platinum-free interval in recurrent ovarian cancer: an in vitro model. *Gynecologic oncology*. 2004;94(1):67-73. Epub 2004/07/21.
15. Monk BJ, Coleman RL. Changing the paradigm in the treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: from platinum doublets to nonplatinum doublets and adding antiangiogenesis compounds. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19 Suppl 2:S63-67.
16. Kavanagh J, Tresukosol D, Edwards C, et al. Carboplatin reinduction after taxane in patients with platinum-refractory epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 1995;13(7):1584-8. Epub 1995/07/01.

17. Pujade-Lauraine E, Pignata S, Kristensen G. Optimizing management of recurrent epithelial ovarian cancer with non-platinum-based chemotherapy. *Clin Ovarian Cancer* 2008;1:139–140.
18. Pignata S, Ferrandina G, Scarfone G, et al. Extending the platinum-free interval with a non-platinum therapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. Results from the SOCRATES Retrospective Study. *Oncology*. 2006;71(5-6):320-6. Epub 2007/09/20.
19. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3107-14. Epub 2010/06/03.
20. Bookman MA. Developmental chemotherapy in advanced ovarian cancer: incorporation of newer cytotoxic agents in a phase III randomized trial of the Gynecologic Oncology Group (GOG-0182). *Semin Oncol* 2002;29:20-31.
21. Kaye SB, Colombo N, Monk BJ, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer delays thirdline chemotherapy and prolongs the platinum-free interval. *Ann Oncol*. 2011;22(1):49-58. Epub 2010/07/21.
22. Sehouli J, Alfaro V, Gonzalez-Martin A. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of patients with partially platinum-sensitive ovarian cancer: current evidence and future perspectives. *Ann Oncol*. 2012 Mar;23(3):556-62.
23. Chan DW, Schwartz MK. Tumor markers: Introduction and general principles. In: *Tumor Markers: Physiology, Pathobiology, Technology, and Clinical Applications* edited by Diamandis EP, Fritsche HA, Lilja H, Chan DW, Schwartz MK. Washington, D. C.: AACCC Press, 2002, p. 9-17
24. Hayes DF, Bast RC, Desch CE, et al. Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1456-1466.
25. Morales FM, Santillán A. Antígeno sérico CA-125 en cáncer epitelial de Ovario. *Cancerología* 2007;1:s21-24.

26. Tate S, Hirai Y, Takeshima N and Hasumi K: CA125 regression during neoadjuvant chemotherapy as an independent prognostic factor for survival in patients with advanced ovarian serous adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 96: 143-149, 2005.
27. Van Altena AM, Kolwijck E, Spanjer MJ, Hendricks JC, Massuger LF and de Hullu JA: CA 125 nadir concentration is an independent predictor of tumor recurrence in patients with ovarian cancer: a population-based study. *Gynecol Oncol* 119: 265-269, 2010.
28. Riedinger JM, Wafflart J, Ricolleau G, Eche N, Larbre H, Basuyau JP, Dalifard I, Hacene K and Pichon MF: CA 125 half-life and CA 125 nadir during induction chemotherapy are independent predictors of epithelial ovarian cancer outcome: results of a French multicentric study. *Ann Oncol* 17: 1234-1238, 2006.
29. Bingle L, Singleton V, Bingle CD. The putative ovarian tumour marker gene HE4 (*wfdc2*), is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms. *Oncogene* 2002;21:2768-2773
30. Kirchhoff C, Habben I, Ivell R, et al. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular protease inhibitors. *Biol Reprod* 1991;45:350-357.
31. Kirchhoff C. Molecular characterization of epididymal proteins. *Rev Reprod* 1998;3:86-95.
32. Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol* 2006;19:847-853.
33. Hellstrom I, Raycraft J, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian cancer. *Cancer Res* 2003;63:3695-3700.
34. Ganz T. Antimicrobial proteins and peptides in host defense. *Semin Respir Infect* 2001; 16: 4–10.

35. Cabrera J, Calderaro D, Franco J, et al. Correlación de biomarcadores (HE4 y CA 125), clínica, Imagenología e histología en cáncer de ovario. *Rev Venez Oncol* 2015; 27(4):207-217.
36. Chien J, Fan J, Bell D, et al. Analysis of gene expression in stage I serous tumors identifies critical pathways altered in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* . 2009; 114(1):3-11.
37. Zou SL, Chang XH, Ye X et al. Effect of human epididymis protein 4 gene silencing on the malignant phenotype in ovarian cancer. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124: 3133–3140.
38. Zhu YF, Gao GL, Tang SB, Zhang ZD, Huang QS. Effect of WFDC 2 silencing on the proliferation, motility and invasion of human serous ovarian cancer cells in vitro. *Asian Pac J Trop Med* 2013; 6: 265–272.
39. Karlsen MA, Sandhu N, Høgdall C, Christensen IJ, Nedergaard L, Lundvall L, et al. Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecologic Oncology*. 2012;127(2):379-383.
40. Paek J, Lee S-H, Yim G-W, Lee M, Kim Y-J, Nam E-J, et al. Prognostic significance of human epididymis protein 4 in epithelial ovarian cancer. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2011;158(2):338-342.
41. Hellstrom I, Heagerty PJ, Swisher EM, Liu P, Jaffar J, Agnew K, et al. Detection of the HE4 protein in urine as a biomarker for ovarian neoplasms. *Cancer letters*. 2010;296(1):43-48.
42. Bingle L, Cross S, High AS, et al. WFDC2 (HE4): a potential role in the innate immunity of the oral cavity and respiratory tract and the development of adenocarcinomas of the lung. *Respir Res*. 2006 Apr 6;7:61.
43. Watt A, Sharp J, Lefevre C, et al. WFDC2 is differentially expressed in the mammary gland of the tammar wallaby and provides immune protection to the mammary gland and the developing pouch young, *Dev. Com. Immunol*. 36 (2012) 584–590.

44. Clauss A, Lilja H, Lundwall A. A locus on human chromosome 20 contains several genes expressing protease inhibitor domains with homology to whey acidic protein, *Biochem. J.* 368 (2002) 233–242.
45. Clauss A, Jia H, Lundwall A, The evolution of a genetic locus encoding small serine proteinase inhibitors, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 333 (2005) 383–389.
46. Tomee J, Koeter G, Hiemstra P. Secretory leukoprotease inhibitor: a native antimicrobial protein presenting a new therapeutic option?, *Thorax* 53 (1998) 114–116.
47. Hiemstra P, Maassen R, Stolk J, et al. Antibacterial activity of antileukoprotease, *Infect. Immun.* 64 (1996) 4520–4524.
48. Simpson A, Maxwell A, Govan J, et al. Elafin has anti-microbial activity against gram-positive and gram-negative respiratory pathogens, *FEBS Lett.* 452 (1999) 309–313.
49. Lu R, Sun X, Xiao R, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) plays a key role in ovarian cancer cell adhesion and motility. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012 Mar 9;419(2):274-80.
50. LeBleu V, Teng Y, O'Connell J, et al. Identification of human epididymis protein-4 as a fibroblast-derived mediator of fibrosis, *Nat. Med.* 19 (2013) 227–231.
51. Lou E, Johnson M, Sima C, et al. Serum biomarkers for assessing histology and outcomes in patients with metastatic lung cancer, *Cancer Biomarkers* 14 (2014) 207–214.
52. Zou SL, Chang XH, Ye X et al. Effect of human epididymis protein 4 gene silencing on the malignant phenotype in ovarian cancer. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124: 3133–3140.
53. Zhu YF, Gao GL, Tang SB, Zhang ZD, Huang QS. Effect of WFDC 2 silencing on the proliferation, motility and invasion of human serous ovarian cancer cells in vitro. *Asian Pac J Trop Med* 2013; 6: 265–272.

54. Moore R, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor markers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2008;108:402-408.
55. Kim YM, Whang DH, Park J, et al. Evaluation of the accuracy of serum human epididymis protein 4 in combination with CA125 for detecting ovarian cancer: a prospective case-control study in a Korean population. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49:527-534.
56. Lenhard M, Stieber P, Hertlein L, et al. The diagnostic accuracy of two human epididymis protein 4 (HE4) testing systems in combination with CA125 in the differential diagnosis of ovarian masses. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49:2081-2088.
57. Hellstrom I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res*. 2003;63:3695-3700.
58. Montagnana M, Lippi G, Ruzzenente O, et al. The utility of serum human epididymis protein 4 (HE4) in patients with a pelvic mass. *J Clin Lab Anal*. 2009;23:331-335.
59. Shah CA, Lowe KA, Paley P, et al. Influence of ovarian cancer risk status on the diagnostic performance of the serum biomarkers mesothelin, HE4, and CA125. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:1365-1372.
60. Abdel-Azeez HA, Labib HA, Sharaf SM, et al. HE4 and mesothelin: novel biomarkers of ovarian carcinoma in patients with pelvic masses. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11:111-116.
61. Bandiera E, Romani C, Specchia C, et al. Serum human epididymis protein 4 (HE4) and risk for ovarian malignancy algorithm (ROMA) as new diagnostic and prognostic tools for epithelial ovarian cancer management. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20:2496-2506.
62. van Gorp T, Cadron I, Despierre E, et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the risk of ovarian malignancy algorithm. *Br J Cancer*. 2011;104:863-870.

63. Tanner EJ, Long KC, Zhou Q, et al. Impact of operative start time on surgical outcomes in patients undergoing primary cytoreduction for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2012;126(1):58-63.
64. Pelissier A, et al. Dynamic Analysis of CA125 Decline During Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Epithelial Ovarian Cancer as a Predictor for Platinum Sensitivity. *ANTICANCER RESEARCH* 36: 1865-1872 (2016)
65. Horowitz NS: 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* 125(2): 362-366, 2012.
66. Kang S, Seo SS and Park SY: Nadir CA 125 level is an independent prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol* 100: 244-247, 2009.
67. Prat A, Parera M, Peralta S, Perz-Benavente MA, Garcia A, Gil- Moreno A, Martinez-Palones JM, Roxana I, Baselga J and Del Campo JM : Nadir CA 125 concentration in the normal range as an independent prognostic factor for optimally treated advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 19: 327-331, 2008.
68. Markman M, Frederico M, Liu PY, Hannigan E and Alberts D: Significance of early changes in the serum CA 125 antigen level on overall survival in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 103(1): 195-198, 2006.
69. Makar AP, Kristensen GB, Borner OP and Trope CG: Serum CA125 level allows early identification of non-responders during induction chemotherapy. *Gynecol Oncol* 49: 73-79, 1993.
70. Redman CWE, George RB, Krystyna K, Judith P, Edward JB and David ML: Early serum CA125 response and outcome in epithelial ovarian cancer. *Eur J Cancer* 26: 593-596, 1990.

71. Paek J, Lee SH, YimGW et al. Prognostic significance of human epididymis protein 4 in epithelial ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 158: 338–342.
72. Kong SY, HanMH, YooHJ et al. SerumHE4 level is an independent prognostic factor in epithelial ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1707–1712.
73. Trudel D, Tetu B, Gregoire J et al. Human epididymis protein 4 (HE4) and ovarian cancer prognosis. *Gynecol Oncol* 2012; 127: 511–515.
74. Vallius T, Hynninen J, Auranen A et al. Serum HE4 and CA125 as predictors of response and outcome during neoadjuvant chemotherapy of advanced high-grade serous ovarian cancer. *Tumour Biol* 2014; 35: 12389–12395.
75. Nassir M, Guan J, Luketina H, et al. The role of HE4 for prediction of recurrence in epithelial ovarian cancer patients—results from the OVCAD study. *Tumor Biol.* (2016) 37:3009–3016
76. SchummerM, Drescher C, Forrest R et al. Evaluation of ovarian cancer remissionmarkers HE4,MMP7 andMesothelin by comparison to the established marker CA125. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 65–69.
77. Braicu EI, Fotopoulou C, Van Gorp T et al. Preoperative HE4 expression in plasma predicts surgical outcome in primary ovarian cancer patients: Results from the OVCAD study. *Gynecol Oncol* 2013; 128: 245–251.
78. Lee S, Choi S, Lee Y, et al. Role of human epididymis protein 4 in chemoresistance and prognosis of epithelial ovarian cancer. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2016
79. Moore RG, Hill EK, Horan T et al. HE4 (WFDC2) gene overexpression promotes ovarian tumor growth. *Sci Rep* 2014; 4: 3574.
80. Memarzadeh S, Lee SB, Farias-Eisner R. CA-125 levels are a weak predictor of optimal cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003;1-16.

81. Chi D, Zivanovic O, Palayekar MJ, et al. A contemporary analysis of the ability of preoperative serum CA-125 to predict primary cytoreductive outcome in patients with advanced ovarian, tubal and peritoneal carcinoma. *Gynecology Oncology* 2009;112:6-10.
82. Martinez-Said H, Rincón DG, Montes de Oca MM, et al. Predictive factors for Irresectability in Advanced Ovarian Cancer. *Intl J of Gyn Cancer* 2004;14(3):423-30.
83. López-Graniel C, Aranda F, Gharzouzi B. Cáncer de ovario avanzado, manejo quirúrgico e índice de resecabilidad. *GAMO* 2006;5(3):s14-s16.
84. Sociedad Mexicana de Oncología. Consenso Mexicano de Cáncer Epitelial de Ovario. Reto diagnóstico y terapéutico. Departamento de Ginecooncología del Instituto Nacional de Cancerología. *GAMO* 2006;5(3):s6-s7.
85. Treviño C, Ayuzo C, Del Ángel J. CA-125 levels as a predictor for optimal cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer. *GAMO* 2014;13:203-6
86. Rodríguez N. 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(2):362-366.
87. Rustin G, 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 (GCIg). (*Int J Gynecol Cancer* 2011;21: 419Y423.
88. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, et al. National Academy of Clinical. Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem* 2008; 54: e11–e79.
89. Danila DC, Fleisher M, Scher HI. Circulating tumor cells as biomarkers in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 3903–3912.
90. Diehl F, Schmidt K, Choti MA, et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med* 2008; 14: 985–990.

91. Almufti R, et al. A critical review of the analytical approaches for circulating tumor biomarker kinetics during treatment. *Annals of Oncology* 25: 41–56, 2014
doi:10.1093/annonc/mdt382
92. Zorn KK, Tian C, McGuire WP, et al. The prognostic value of pretreatment CA 125 in patients with advanced ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2009; 115: 1028–1035.
93. Jeng KS, Sheen IS, Tsai YC. Does the presence of circulating hepatocellular carcinoma cells indicate a risk of recurrence after resection? *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1503–1509.
94. Wang WS, Lin JK, Chiou TJ, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen level as an independent prognostic factor in colorectal cancer: Taiwan experience 2. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30: 12–16.
95. Lilja H, Ulmert D, Vickers AJ. Prostate-specific antigen and prostate cancer: prediction, detection and monitoring. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 268–278.
96. Wallwiener M, Hartkopf AD, Baccelli I, et al. The prognostic impact of circulating tumor cells in subtypes of metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012.
97. Szpechcinski A, Chorostowska-Wynimko J, Kupis W, et al. Quantitative analysis of free-circulating DNA in plasma of patients with resectable NSCLC. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12(Suppl 1): S3–S9.
98. Ebert MA, Lamb DS, Joseph DJ, et al. A methodology for the analysis of PSA response signatures. *Radiother Oncol* 98: 198–202.
99. Vollmer RT, Humphrey PA. Tumor volume in prostate cancer and serum prostatespecific antigen. Analysis from a kinetic viewpoint. *Am J Clin Pathol* 2003; 119: 80–89.

100. Botteri E, Sandri MT, Bagnardi V, et al. Modeling the relationship between circulating tumour cells number and prognosis of metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122: 211–217.
101. Tanaka G, Hirata Y, Goldenberg SL et al. Mathematical modelling of prostate cancer growth and its application to hormone therapy. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci* 2010; 368: 5029–5044.
102. Maillet D, Ruffion A, Perrin P, et al. Independent confirmation of the strong early predictive value of modeled PSA kinetics in prostate cancer patients treated by radical prostatectomy: results of the prospective PSAMODEL study. In *Proceedings of 2012 European Society of Medical Oncology Congress*. Abs. 907. Volume 25 | No. 1 | January 2014 doi:10.1093/annonc/mdt382
103. You B, Fronton L, Boyle H et al. Predictive value of modeled AUC(AFP-hCG), a dynamic kinetic parameter characterizing serum tumor marker decline in patients with nonseminomatous germ cell tumor. *Urology* 2010; 76: 423–429 e422.
104. You B, Deng W, Oza A, et al. Validation of the predictive value of modeled hCG residual production “P” in low-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) patients treated in GOG-174 phase III trial. In *Proceedings of 2012 ASCO Annual Meeting*. Abs. 5110.
105. Wong C, Dai ZM, Lele SB, et al. Comparison of CA 125 after three courses of chemotherapy and results of second-look surgery. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21: 70–73.
106. Le T, Faught W, Hopkins L, et al. Importance of CA125 normalization during neoadjuvant chemotherapy followed by planned delayed surgical debulking in patients with epithelial ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30: 665–670.
107. Tate S, Hirai Y, Takeshima N, et al. CA125 regression during neoadjuvant chemotherapy as an independent prognostic factor for survival in patients with advanced ovarian serous adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 143–149.

108. Rocconi RP, Matthews KS, Kemper MK et al. The timing of normalization of CA-125 levels during primary chemotherapy is predictive of survival in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 242–245.
109. Tian C, Markman M, Zaino R et al. CA-125 change after chemotherapy in prediction of treatment outcome among advanced mucinous and clear cell epithelial ovarian cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2009; 115: 1395–1403.
110. Rustin GJ, Nelstrop AE, McClean P, et al. Defining response of ovarian carcinoma to initial chemotherapy according to serum CA 125. *J Clin Oncol* 1996; 14:1545–1551.
111. Riedinger JM, Bonnetain F, Basuyau JP, et al. Change in CA 125 levels after the first cycle of induction chemotherapy is an independent predictor of epithelial ovarian tumour outcome. *Ann Oncol* 2007; 18: 881–885.
112. Rustin GJ, Quinn M, Thigpen T, et al. Re: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (ovarian cancer). *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:487–488.
113. Lee CK, Friedlander M, Brown C, et al. Early Decline in Cancer Antigen 125 as a surrogate for progression-free survival in recurrent ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103: 1338–1342.
114. Buller RE, Vasilev S, DiSaia PJ. CA 125 kinetics: a cost-effective clinical tool to evaluate clinical trial outcomes in the 1990s. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1241–1253; discussion 1253–1244.
115. Buller RE, Berman ML, Bloss JD et al. Serum CA125 regression in epithelial ovarian cancer: correlation with reassessment findings and survival. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 87–92.
116. Riedinger JM, Eche N, Basuyau JP et al. Prognostic value of serum CA 125 biexponential decrease during first line paclitaxel/platinum chemotherapy: a French multicentric study. *Gynecol Oncol* 2008; 109: 194–198.

117. Rustin GJ, Quinn M, Thigpen T, et al. Re: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (ovarian cancer). *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:487–488.
118. Wilboux M, et al, Dynamic modeling in ovarian cancer: An original approach linking early changes in modeled longitudinal CA-125 kinetics and survival to help decisions. *Gynecol Oncol* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.04.003>.
119. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. Disponible en:
https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm
120. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med*. 2017;14(1):9-32.
121. Aguilar M. et al. Sobrepeso/obesidad en mujeres y su implicación en el cáncer de mama; edad de diagnóstico. *Nutr Hosp*. 2012;27(5):1643-1647.
122. Tworoger S, et al. Obesity and Ovarian Cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2016;208:155-176.
123. Foong K, et al. Obesity and ovarian cancer risk: A systematic review. *Post Reprod Health*. 2017 Dec;23(4):183-198. doi: 10.1177/2053369117709225
124. Muhabat, Q., Waheed, F., Waqarunissa and Jabeen, N. (2016) Clinical Presentation of Ovarian Tumors. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, 6, 205-209. <http://dx.doi.org/10.4236/ojog.2016.64026>.
125. Pimentel A, et al Quimioterapia en cáncer epitelial de ovario; revisión de la bibliografía. *GAMO Vol. 9 Núm. 4, julio – agosto 2010*.
126. Omura GA, Brody MF, Homesley HD et al. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinomas: the GOG experience. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1138-1150.

127. Chang L-C, Huang C-F, Lai M-S, Shen LJ, Wu F-LL, Cheng W-F (2018) Prognostic factors in epithelial ovarian cancer: A population-based study. *PLoS ONE* 13(3): e0194993. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194993>
128. Lu R, Sun X, Xiao R, Zhou L, Gao X, Guo L. Human epididymis protein 4 (HE4) plays a key role in ovarian cancer cell adhesions and motility. *Biochem Biophys Res Commun* 49: 274–80, 2012.
129. Chudecka-Głaz A. Rzepka-Górska I, Wojciechowska I. Human epididymal protein 4 (HE4) is a novel biomarker and promising prognostic factor in ovarian cancer patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 33: 382–390, 2012.
130. Chudecka-Głaz AM, Cymbaluk-Płoska AA, Menkiszak JI, Sompolska-Rzechuła AM, Tołoczko-Grabarek AI, Rzepka-Górska IA. Serum HE4, CA 125, YKL-10, bcl-2, cathepsin-L and prediction optimal debulking surgery, response to chemotherapy in ovarian cancer. *J Ovarian Res* 7: 62, 2014. doi: 10.1186/1757-2215-7-62 [PMC free article]
131. Anastasi E, Marchei GG, Viggiani V, Gennarini G, Frati L, Reale MG. HE4: a potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer. *Tumor Biol* 3: 113–9,2010.
132. Plotti F, Capriglione S, Terranova C, Montera R, Aloisi A, Damiani P, et al. Does HE4 have a role as biomarker in the recurrence of ovarian cancer. *Tumor Biol* 33: 2117–2123, 2012.
133. Chudecka-Głaz, A., Cymbaluk-Płoska, A., Wężowska, M., & Menkiszak, J. (2018). Could HE4 level measurements during first-line chemotherapy predict response to treatment among ovarian cancer patients?. *PloS one*, 13(3), e0194270. doi:10.1371/journal.pone.0194270

XI. ANEXOS.

ANEXO A. Cronograma de actividades

ACTIVIDAD	MAR 2017 – ABR 2017	ABR 2017 - MAY 2017	JUL 2017 - JUL 2018	JUL 2017 - NOV 2018	DICIEMBRE 2018
Aprobación por comités de Investigación-Bioética	XXX				
Financiamiento para obtención de reactivo		XXX			
Inclusión de pacientes			XXX		
Seguimiento y análisis de resultados				XXX	
Informe del proyecto					XXX

ANEXO B. Carta de Consentimiento Informado

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA DE MEXICO.

**BIOMARCADORES GENÉTICOS Y EPIGENÉTICOS PRONÓSTICOS DEL
CARCINOMA EPITELIAL DE OVARIO.
“EVALUACIÓN DE LA CINÉTICA DE CA-125 Y HE4 COMO PREDICTOR DE
RESPUESTA A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE BASADA EN PLATINOS,
EN PACIENTES CON CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO AVANZADO”**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

PACIENTES

Carta de Consentimiento Informado para pacientes.

Protocolo: Biomarcadores Genéticos y Epigenéticos Pronósticos del Carcinoma Epitelial de Ovario

Queremos invitarle a participar en este protocolo, le pedimos que lea la siguiente información, si tiene alguna duda siéntase con la confianza de preguntar cualquier detalle al personal que está a cargo. A continuación le explicaremos a fondo la información que necesita saber para que tome una decisión sobre si acepta participar en este protocolo. La decisión que usted tome no afectará el tratamiento que ha sido establecido para usted.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

El cáncer epitelial de ovario (CaO) es la quinta causa de muerte por tumores malignos en mujeres, a nivel mundial; con una supervivencia a cinco años entre 20-30%. En México en el 2008 se reportaron 3,270 casos nuevos y 2200 muertes asociadas por esta neoplasia (tipo de cáncer). Este hecho es importante, pues la mayoría de las pacientes con CaO son diagnosticadas en etapas avanzadas. A pesar de contar con esquemas terapéuticos (tratamientos) relativamente exitosos la supervivencia global a cinco años es del 30%. Lo que hace importante la búsqueda de factores que puedan ayudar a identificar qué pacientes tienen más riesgo de que el tumor aparezca nuevamente y en corto tiempo.

Para el buen desarrollo de este proyecto de investigación, se necesita contar con muestras de tumor, líquido que se encuentra en la cavidad abdominal y sangre de pacientes con CaO.

PROCEDIMIENTOS

Su participación, de aceptar participar con nosotros, solo consistiría en la donación de un fragmento de tumor, una muestra de entre 205 y 500 ml de líquido de la cavidad abdominal (ascitis) y una muestra de sangre de 15 ml (cantidad similar a tres cucharadas de sangre). La muestra se tomará por personal calificado y con equipo (jeringa, aguja) estéril y para usarse una sola vez.

La muestra sanguínea se obtendrá con cada ciclo de tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, señalando que la toma de dicha muestra forma parte del manejo habitual solicitado por el Oncólogo Médico, para valorar toxicidad, tolerancia y recuperación hematológica que permita continuar con el tratamiento.

RIESGOS POTENCIALES

Al donar muestras de diferentes sitios (sangre, tumor, ascitis), en algunos casos existe el riesgo de una infección, pero este es mínimo, ya que se utilizará equipo estéril desechable y el procedimiento será realizado por personal capacitado y con las precauciones apropiadas y en caso de las muestras de tumor y líquido de ascitis (líquido en la cavidad abdominal), se realizará bajo estrictas medidas de seguridad para Usted.

BENEFICIOS DERIVADOS DEL PROYECTO

Al donar sus muestras para esta investigación, no recibirá ningún beneficio específico, pero contribuirá al desarrollo de conocimientos que podrían ser útiles para la identificación de marcadores biológicos, que son sustancias en la sangre, tumor o ascitis que permiten identificar la presencia de cáncer o la predisposición a que aparezca, y que sean de utilidad para un mejor manejo y seguimiento de las pacientes con CaO. Además, no obtendrá ningún beneficio económico por contribuir con las muestras que se usarán para esta investigación, su participación será completamente voluntaria.

Este estudio no conlleva ningún cambio en el tratamiento indicado para su enfermedad. Usted tiene derecho a preguntar todo lo relacionado con el estudio y su participación, hasta que sus dudas sean resueltas a su satisfacción.

DERECHO DE NO PARTICIPAR Y DE ABANDONO

Usted no tiene la obligación de donar una muestra de sangre para este estudio y que puede, por lo tanto, negarse a participar desde el inicio del estudio o en cualquier momento que le convenga. Su tratamiento y atención médica que recibe en el INCAN no se verá afectada si decide no participar en el estudio.

CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

La información recolectada se mantendrá para uso exclusivo de esta investigación. Dicha información se recolectará y se guardará en archivos no accesibles a personas ajenas al estudio. Al publicarse los resultados del proyecto no se mencionará su nombre ni se revelará su identidad. Las muestras de sangre recolectadas para este estudio serán utilizadas en forma anónima y únicamente para cumplir con el propósito del presente protocolo.

DATOS DE CONTACTO

Este documento se extiende por duplicado, quedando una copia en poder del sujeto del paciente o de su representante legal y el otro en poder del investigador. Para preguntas o comentarios acerca del protocolo de investigación comunicarse con el Dr. David Cantú en el Instituto Nacional de Cancerología de México en el teléfono 56-28-04-00 ext. 34015.

Usted puede llamar al Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Cancerología para aclarar sus dudas sobre los derechos que tiene, como toda paciente que participa en una investigación clínica en este Instituto al teléfono 56280400, ext 37015 con la Dra. Myrna Gloria Candelaria Hernández y/o la Dra. Alejandra Monroy López, Presidente y Secretario, respectivamente.

Con fecha _____, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, acepto participar en el estudio titulado:

“BIOMARCADORES GENÉTICOS Y EPIGENÉTICOS PRONÓSTICOS DEL CARCINOMA EPITELIAL DE OVARIO.”

Nombre y firma del paciente o responsable legal

Dirección _____

Fecha _____

Nombre y firma del testigo 1

Dirección _____

Relación que guarda con el paciente _____

Fecha _____

Nombre y firma del testigo 2 _____

Dirección _____

Relación que guarda con el paciente _____

Fecha _____