



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TÍTULO:

Supervivencia global en cáncer epitelial de ovario etapa avanzada: Evaluación de una cohorte histórica en el hospital de oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TESIS QUE PRESENTA:

ERIKA SUMANO ZIGA

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

Investigador responsable:

Odilón Félix Quijano Castro, división de Educación Médica,
Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.



Ciudad de México septiembre 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Odilón Félix Quijano Castro

Asesor de tesis

Jefe de la División de Educación en Salud

Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS

Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores cp 06725.

México D.F. Tel. 56276900 ext. 22698 felix.quijano@imss.gob.mx

UMAE, Hospital de Oncología

Centro Médico Nacional Siglo XXI

Erika Sumano Ziga

Médico Adscrito Ginecología Oncológica

Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS

Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores cp 06725.

México D.F. Tel. 56276900 ext. 22692 erymed@gmail.com

UMAE, Hospital de Oncología

Centro Médico Nacional Siglo XXI

Número de registro: R-2022-3602-014

HOJA DE FIRMAS

**Supervivencia global en cáncer epitelial de ovario etapa avanzada:
Evaluación de una cohorte histórica en el hospital de oncología del Centro
Médico Nacional Siglo XXI**

Número de registro: R-2022-3602-014

ASESOR DE TESIS

Odilón Félix Quijano Castro

División de Educación Médica, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional
Siglo XXI.

DIRECTOR DE EDUCACIÓN MÉDICA EN SALUD

Odilón Félix Quijano Castro

División de Educación Médica, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional
Siglo XXI.

DICTÁMEN DE APROBACIÓN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3602**
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 057**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CET 022 2017082**

FECHA **Martes, 11 de octubre de 2022**

M.C. Odilon Felix Quijano Castro

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Supervivencia global en cáncer epitelial de ovario etapa avanzada: Evaluación de una cohorte histórica en el hospital de oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3602-014

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Mtro. Rafael Medrano Guzman
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3602

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE	Página
1. Título y resumen	6
2. Marco teórico	7
3. Justificación	31
4. Planteamiento del problema	33
5. Pregunta de investigación	33
6. Objetivos	34
7. Hipótesis	34
8. Material y métodos	34
9. Universo de estudio	34
10. Descripción de la cohorte y recolección de datos	35
11. Recursos	35
12. Criterios de inclusión	36
13. Criterios de no inclusión	36
14. Tamaño de la muestra	36
15. Operacionalización de variables	37
16. Plan de análisis estadístico	40
17. Aspectos éticos	42
18. Cronograma de actividades	44
19. Resultados	45
20. Discusión	67
21. Conclusiones	73
22. Bibliografía	76
23. Anexos	83

Resumen

Título: Supervivencia global en pacientes con cáncer epitelial de ovario etapa avanzada: Evaluación de una corte histórica en el hospital de oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Antecedentes y justificación: El Cáncer epitelial de ovario etapa avanzada es la enfermedad maligna ginecológica mas letal en Estados Unidos y en México, las medianas de supervivencia global (SG) se han reportado entre 29 meses a 30 meses, con mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 12 meses. En el hospital de oncología CMN SXXI éste diagnóstico ocupa el primer lugar como causa de consulta y se desconocen los factores asociados a la supervivencia global de las pacientes de población mexicana que son atendidas.

Objetivos: Determinar los factores asociados a la supervivencia global de las pacientes con cáncer de ovario etapa avanzada en la UMAE hospital de oncología CMN SXXI, IMSS.

Material y métodos: Se realizó un estudio, analítico de una cohorte retrospectiva, que recibieron tratamiento y seguimiento en el hospital de oncología CMN SXXI, durante el periodo de estudio del 01 de enero 2008, al 31 de mayo de 2022, La SG y SLP se analizaron con método de Kaplan – Meier, se contrastaron las variables con prueba de log rank y Breslow asumiendo diferencia estadísticamente significativa una $p < 0.05$, se realizaron análisis multivariados construyendo un modelo de riesgos proporcionales de Cox, con las variables que en el análisis bivariado resultaron significativas ($p < 0.1$ unilateral), se utilizó el programa SPSS. V.22.

Resultados: Se incluyeron 300 pacientes en el estudio, el evento (muerte) se presentó en 238 pacientes, la mediana de SG fue de 40.1 meses IC del 95% 33.6 a 46.6. La SLP fue de 8.5 meses con IC del 95% 6.9 a 10.0. La mediana de edad fue de 59 años, las pacientes se diagnosticaron en etapa IIIC 216(72%) y 84(28%) en etapa IV. Los factores que se identificaron con mayor probabilidad de riesgo de morir por cáncer epitelial de ovario seroso papilar de alto grado etapa avanzada fueron: sin citorreducción secundaria $P = .000$ HR 1.832 (IC95% 1.331-2.522), ECOG 2 y 3 $P = .035$ HR 1.368 (IC95% 1.022-1.830), platino refractarias $P = .000$ HR 8.053 (IC95% 5.010-8.251), platino resistentes $P = .000$ HR 2.954 (IC95% 1.961-4.451), citorreducción no óptima $P = .024$ HR 1.532 (IC95% 1.057-2.221).

Conclusiones: Los factores que disminuyen la supervivencia global de las pacientes con cáncer de ovario etapa avanzada son ECOG 2 y 3, citorreducción no optima, resistencia al platino, sin citorreducción secundaria. La SG de las pacientes no es inferior a la reportada en la literatura internacional.

Título:

Supervivencia global en cáncer epitelial de ovario etapa avanzada: Evaluación de una cohorte histórica en el hospital de oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Marco teórico

Epidemiología en cáncer de ovario

La incidencia de cáncer epitelial de ovario se ha mantenido estable en los últimos 20 años, con un riesgo actual de desarrollar el cáncer a lo largo de la vida de 1,38%, o de un caso por cada 72 mujeres, con un riesgo de muerte por la enfermedad de una de cada 100 mujeres. La American Cancer Society and National Cancer Institute estimaron, para EEUU y año 2014, unos 21.980 nuevos casos de cáncer y unas 14.270 mujeres fallecidas por esta enfermedad.⁽¹⁾

En Europa, la International Agency for Research on Cancer in Lyon estimó, para los 40 países que reportaron datos y para el año 2008, 66.734 nuevos casos de la enfermedad y 41.929 fallecimientos.⁽²⁾

Es la más letal de las neoplasias malignas de origen ginecológico. Después del cáncer de pulmón, mama, colon y endometrio, es el quinto tumor en frecuencia entre las mujeres en EEUU y supone la primera causa de muerte entre los tumores de origen ginecológico, falleciendo más mujeres por esta enfermedad que por el resto de neoplasias del tracto genital juntas.⁽³⁾

En México, en el año 1983 a 1984 se realizó un estudio nacional llamado registro nacional de neoplasias, en el cual se reportaron 20,089 casos de cáncer en la mujer, de los cuales 956 casos (4%) fueron de ovario, ocupando el quinto lugar de incidencia. ⁽⁴⁾ En 2002, la mortalidad por cáncer fue de 58,599 defunciones que corresponden a 12.7% del total de defunciones en el país.⁽⁵⁾ En 2012, el registro nacional de neoplasias reportó 767,464 casos de cáncer en general, de los cuales el cáncer de ovario ocupó el 2% con 18 384 casos. No existen reportes de

mortalidad en el país.⁽⁶⁾

Los carcinomas inherentes al género femenino se presentaron con mayor frecuencia entre la cuarta y sexta década de la vida. El cáncer cérvico uterino y de mama presentan un pico de frecuencia evidente entre la cuarta y quinta década de la vida; el cérvico uterino con 82,887 casos (49%) y glándula mamaria con 42,982 casos (51%). A diferencia de éstos, el cáncer de ovario (7,521 casos) y de cuerpo uterino (16,512 casos) presentan un pico de frecuencia más pronunciado hacia la sexta década. En el carcinoma de cuerpo uterino se observó una frecuencia creciente lineal (85%) a partir de los 40 años de edad. ⁽⁶⁾

El mal pronóstico del cáncer de ovario se ha relacionado siempre con la ausencia relativa de signos y síntomas específicos de la enfermedad en fases iniciales. Más de un 70% de los casos se diagnostican en estadios avanzados, es decir, estadios III (Metástasis peritoneal en abdomen superior de mas de 2 cm) y IV (Metástasis intraparenquimatosas a órganos sólidos intraabdominales o a distancia y/o derrame pleural positivo) de la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia), con tasas de supervivencia a 5 años que no superan el 20%. En contraposición, la supervivencia a 5 años en estadios iniciales (estadios FIGO I) es aproximadamente del 90 %.⁽⁷⁾

La literatura apoya que en el mundo la supervivencia en cáncer de ovario es más baja que otros cánceres que afectan a las mujeres, en general la tasa de supervivencia a 10 años es de 34% y a 5 años de 45%, las tasas varían de acuerdo a la etapa de diagnóstico, del 60 – 80% la enfermedad se detecta en etapa avanzada estadios III y IV por lo tanto menos del 30% de las pacientes están vivas a 5 años.⁽⁷⁾⁽⁸⁾.

Etiopatogenia y factores de riesgo

De entre los múltiples tumores susceptibles de desarrollarse en el ovario, aquellos de origen epitelial constituyen el 90% del total. Por este motivo es internacionalmente aceptada la equivalencia del término Cáncer de Ovario a Tumor Ovárico de Estirpe Epitelial. ⁽⁹⁾ La etiología del cáncer de ovario se desconoce,

aunque hay datos que sugieren fuertemente la actuación de agentes carcinógenos ambientales, como costumbres alimentarias, hábitos personales u otras influencias que han ido cambiando gradualmente con la evolución cultural. Sin embargo, no existe evidencia ni de cuáles son estos agentes ni de cuál es el mecanismo específico a través del cual actúan como carcinógenos para el ovario. (9)

La teoría patogénica hasta ahora más ampliamente aceptada ha sido la teoría de la “ovulación incesante” formulada por Fathalla en 1971⁽¹⁰⁾, según la cual los cambios inducidos por las sucesivas ovulaciones actuarían como promotores del proceso carcinogénico. Así, aquellas condiciones que supusieran un aumento del número de ciclos ovulatorios a lo largo de la vida (menarquia precoz, nuliparidad, menopausia tardía) serían factores de riesgo para desarrollar un cáncer de ovario. (10) Y, por el contrario, esta teoría justificaría también el efecto protector conocido de los anticonceptivos orales, de la paridad y de la lactancia, por el denominador común de estas condiciones de disminuir el número de ciclos ovulatorios. De esta forma, el uso de anticonceptivos orales durante al menos 5 años reduciría el riesgo de cáncer en, al menos, un 50%, (OR = 2.1; IC95% 1.2 – 3.7) y el nivel de protección se incrementaría con la duración del uso (11) Se podría considerar que la protección frente al cáncer de ovario es, posiblemente, un beneficio de los anticonceptivos orales. (11) Probablemente a través de mecanismos similares, la lactancia reduciría el riesgo de cáncer; las mujeres que han lactado por un período de tiempo superior a 18 meses tendrían una reducción del 22% de riesgo de cáncer de ovario, que se sumaría a la reducción de riesgo derivada de los embarazos. (12)

A través de diferentes mecanismos se produciría el efecto protector derivado de la salpingectomía, de la ligadura tubárica y de la histerectomía. Posibles explicaciones serían la interrupción parcial del flujo sanguíneo al ovario y a la porción distal de la trompa, hecho que justificaría que muchas de estas mujeres vieran adelantada su menopausia con el consiguiente descenso de ciclos ovulatorios, o el efecto mecánico de la oclusión tubárica, que actuaría impidiendo el ascenso de productos carcinógenos y agentes infecciosos. Un estudio retrospectivo evaluó el efecto de la ligadura tubárica en pacientes portadoras de mutaciones BRCA; en este grupo de

alto riesgo de cáncer de ovario las pacientes con ligadura de trompas vieron reducido el riesgo de forma significativa respecto. ⁽¹²⁾ al grupo sin ligadura OR 0.37 (IC95% 0.21- 0.63); $p= 0.0003$. y se redujo aún más en las pacientes que además de la ligadura, habían sido usuarias de anticonceptivos orales en el pasado OR 0.28 (0.15 – 0.52). Quizá relacionado y como posible justificación del efecto protector de la salpingectomía.⁽¹³⁾

Recientemente ha habido nuevos avances acerca del origen del tipo histológico más frecuente del cáncer de ovario, el carcinoma seroso, la identificación de una posible lesión precursora en el epitelio del pabellón tubárico, el Carcinoma Seroso Intraepitelial de Trompa (STIC), ha llevado a considerar que la mayoría de los tumores serosos tienen su origen en la trompa y se desarrollan sobre una lesión STIC. ⁽¹⁴⁾

La descamación y posterior inclusión de células atípicas en la superficie epitelial del ovario o en la superficie peritoneal, el mecanismo inicial de desarrollo del cáncer. Este mecanismo permitiría, también, dar explicación al hecho de que los carcinomas serosos se diagnostiquen en un 70% de los casos con diseminación peritoneal o que, hasta en un 10% de los casos de estadios avanzados, no llegue a identificarse enfermedad en el ovario.⁽¹⁴⁾

Tipos histológicos y grado tumoral

Clasificación histológica

Al contrario de lo que sucede con tumores de otro origen, el carcinoma de ovario se caracteriza por presentar diferentes formas fenotípicamente muy heterogéneas. La clasificación histológica vigente de la WHO ⁽¹⁵⁾, reconoce 5 tipos histológicos principales, responsables del 98% de todos los cánceres epiteliales de ovario: Carcinoma Seroso de Alto Grado (HGSC), Carcinoma de Células Claras (CCC), Carcinoma Endometriode (CEn), Carcinoma Mucinoso (CMu) y Carcinoma Seroso de Bajo Grado (LGSC). Formas mucho menos frecuentes, el Carcinoma transicional, Carcinoma indiferenciado y tumores mixtos, constituyen el 2-3% restante de casos. ⁽¹⁵⁾

Cada uno de estos tipos histológicos presenta unas características diferenciales que se traducen en un comportamiento clínico diferente. Así pues, el HGSC es el tipo más frecuente, siendo responsable del 70% - 90% de todos los casos de cáncer. En su historia natural se extiende rápidamente por la cavidad celómica, diagnosticándose, en un 80-90% de los casos en estadios avanzados. Es el tipo histológico con mayor sensibilidad a la QT y el de mayor tendencia a la diseminación linfática. Clásicamente se hablaba de tres formas diferentes del tumor en función de si se detectaba tumor en la superficie del ovario, en la trompa o únicamente en la cavidad peritoneal (carcinoma seroso de ovario, de trompa o peritoneal primario), las tres formas indistinguibles desde el punto de vista fenotípico y con las mismas implicaciones pronósticas y terapéuticas. Desde el descubrimiento de la lesión precursora o STIC en el pabellón tubárico y la posibilidad de descamación de las células a la cavidad peritoneal, la tendencia se dirige a considerarla una entidad única denominada Carcinoma Seroso de Alto Grado. ⁽¹⁴⁾

Por el contrario, las otras formas histológicas, los carcinomas de células claras, endometrioides, mucinoso y seroso de bajo grado, tienen tendencia al crecimiento local, se diagnostican habitualmente en estadios iniciales (excepto el LGSC) y raramente en estadios avanzados, tienen menos tendencia a la diseminación ganglionar y escasa o nula sensibilidad a la quimioterapia.

Por último, tipos histológicos poco frecuentes como el carcinoma indiferenciado y el transicional, por su comportamiento clínico y aspectos moleculares, se engloban en el grupo del HGSC.

A pesar del conocimiento de los tipos histológicos y las características de cada uno de ellos, clásicamente, y desde el punto de vista clínico, se ha considerado el cáncer de ovario como una entidad única, compartiendo todos ellos el mismo sistema de estadificación y los mismos esquemas terapéuticos. El principal factor pronóstico de la enfermedad es el estadio en el momento del diagnóstico según el sistema de estadificación FIGO 2009, lo que concede máxima importancia a la extensión de la enfermedad, sin considerar tipo histológico ni grado tumoral. Y, además, el esquema terapéutico es el mismo para todos, basado en la cirugía de citorreducción primaria

y la administración de quimioterapia adyuvante basada en Platino y Taxanos. (9) (16)
(17)

Grado tumoral

Actualmente la tendencia en grado tumoral se dirige a utilizar sistemas de gradación específicos de tipo histológico, como es el sistema binario reproducible para los tumores serosos, (17) o el sistema de gradación FIGO para los tumores endometrioides (de la misma forma que con los adenocarcinomas endometrioides de endometrio). (18)

El grado tumoral, en referencia al grado de diferenciación celular, correlaciona con la respuesta del tumor a la quimioterapia, de forma que ésta es mayor en aquellos tumores más indiferenciados (G3). (17) (18)

La gradación actualmente más utilizada queda de la siguiente forma:

• HGSC	Se consideran de Alto Grado
• LGSC	Siempre Grado 1
• CEn	(3 grados). Menos del 10% corresponden a G3.
• CCC	Grado 3 por definición
• CMu	(3 grados). Menos del 10% corresponden a G3

Clasificación molecular del cáncer de ovario

El cáncer de ovario es una enfermedad heterogénea no solo desde la perspectiva de extensión de la enfermedad, sino que comprende un grupo de enfermedades biológicamente distintas que justifican el comportamiento clínico diferente. Las características de cada tipo tumoral pueden apreciarse a lo largo de prácticamente todo el espectro de la enfermedad: en las lesiones precursoras, alteraciones

moleculares, características morfológicas y comportamiento clínico.⁽¹⁹⁾

Fue la identificación de mecanismos moleculares de predisposición al cáncer, como las mutaciones BRCA1/2, lo que permitió identificar la lesión precursora (STIC) del tipo más frecuente de cáncer de ovario, el carcinoma seroso de alto grado, derivada de la porción más distal (fimbrias) de las trompas de Fallopio, en vez de hacerlo en la superficie ovárica como era esperado.⁽⁹⁾⁽²⁰⁾⁽²¹⁾

Otros estudios demostraron que los tumores endometrioides y de células claras se desarrollaban sobre lesiones de endometriosis previa ⁽²²⁾ y que los tumores serosos de bajo grado y mucinosos probablemente no se originaban en la superficie del ovario. ⁽⁹⁾ Estudios moleculares revelaron diferentes mutaciones para cada tipo de tumor: mutaciones de TP53, presentes en todos los carcinomas serosos de alto grado, pero ausentes en los de bajo grado; mutaciones de ARID1A, características de los tumores endometrioides y células claras. ⁽²²⁾

Existe también evidencia de que la célula, en función de su origen, mostraba diferente susceptibilidad a mecanismos oncogénicos, pero que estos mecanismos no eran específicos de tipo tumoral. Así pues, una misma célula podía desarrollar tumores distintos a través de vías oncogénicas distintas, pero también que células de distinto origen, a través del mismo mecanismo oncogénico, podían desarrollar tumores diferentes. Todos estos estudios iban a favor de un modelo en el que la célula de origen determinaba una vía preferencial de carcinogénesis y, con ello, un tipo histológico determinado.

De esta forma se llegó a la conclusión de que, considerando todos los factores de la enfermedad, factores epidemiológicos, célula de origen, alteraciones moleculares, características morfológicas, expresión de marcadores y comportamiento clínico, los diferentes tipos histológicos de cáncer de ovario correspondían, realmente, a enfermedades distintas, correspondiéndose con los 5 principales tipos histológicos mayores: Carcinoma Seroso de Alto Grado, Carcinoma Seroso de Bajo Grado, Carcinoma Endometrioide, Carcinoma Mucinoso y Carcinoma de Células Claras.

Clasificación molecular

Recientemente, teniendo en consideración todas las cuestiones comentadas, tipo histológico, características patogénicas, moleculares y comportamiento clínico, se ha planteado la agrupación de estas 5 enfermedades en dos grandes grupos. (23)(24)

El tratamiento estándar se ha centrado en el órgano de origen (ovario) y en la extensión de la enfermedad (FIGO), independientemente del tipo histológico y del comportamiento biológico del tumor. Los recientes avances en la correlación entre datos morfológicos y moleculares han desembocado en la nueva propuesta de modelo de patogénesis del cáncer de ovario que permite, al menos, poner en duda los esquemas terapéuticos previos y aventurar que las futuras propuestas estarán más centradas en la biología del tumor. (24)

Factores asociados a la supervivencia

Etapa

El mal pronóstico del cáncer de ovario se ha relacionado siempre con la ausencia relativa de signos y síntomas específicos de la enfermedad en fases iniciales. Más de un 70% de los casos se diagnostican en estadios avanzados, es decir, estadios III y IV de la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) (*Figura 3*), con tasas de supervivencia a 5 años que no superan el 20%. En contraposición, la supervivencia a 5 años en estadios iniciales (estadios FIGO I) es aproximadamente del 90 %.(7)

Factores relacionados con el tratamiento

Cirugía de citorreducción primaria

El principal factor asociado de supervivencia es el tratamiento primario de forma histórica el tratamiento estándar del cáncer de ovario avanzado es la cirugía de citorreducción seguida de quimioterapia adyuvante basada en carboplatino (5 – 7 AUC)/paclitaxel (175mg/m²). Fue en 1934 cuando Meigs propuso la citorreducción como tratamiento del cáncer de ovario avanzado (25) Griffiths, en 1975, demostró una relación inversa entre el diámetro del tumor residual y la supervivencia de la

paciente, considerando el punto de corte de 1,5cm como tamaño máximo de los nódulos residuales para definir la cirugía como óptima ⁽²⁶⁾. Desde entonces la presencia de enfermedad residual es considerada, de forma universal, como el principal factor pronóstico en el cáncer de ovario avanzado, incluso ante la ausencia de estudios aleatorizados dirigidos a valorar el beneficio de la cirugía de citorreducción.

Pero aunque no existen estudios al respecto, la evidencia parte de múltiples estudios prospectivos y retrospectivos que han confirmado, repetidamente, la importancia de la enfermedad residual como factor pronóstico con impacto en la supervivencia. En 1983, un estudio de la Universidad de California Los Ángeles (UCLA) demostró que la enfermedad residual inferior o igual a 5mm se asociaba a mejor pronóstico; además, fue el primer estudio que empezó a valorar la posible influencia de la biología del tumor al demostrar que la presencia de ascitis y el tamaño de los nódulos de tumor previamente a la cirugía tenían implicaciones negativas sobre la supervivencia.⁽²⁷⁾ Otro estudio posterior, también de la UCLA, aportó más información sobre la implicación de la biología del tumor al comprobar que, en las pacientes con citorreducción óptima, los tumores G1 tenían mejor supervivencia de forma significativa ⁽²⁸⁾ Hoskins et al, en un análisis retrospectivo del protocolo GOG52 (Gynecologic Oncology Group), reportó dos conclusiones importantes: por una parte, que tanto la extensión del tumor previamente a la cirugía como el número y tamaño de los nódulos residuales tras la cirugía tenían implicaciones pronósticas; y, por otra, que el pronóstico de las pacientes con tumor residual inferior a 1cm tras la cirugía era significativamente peor que el de las que tenían nódulos inferiores a 1cm en el momento del diagnóstico, hecho probablemente también en relación con la biología del tumor ⁽²⁹⁾ Unido al valor pronóstico positivo de la enfermedad residual de pequeño tamaño ⁽²⁹⁾ , quedó también demostrado que esfuerzos quirúrgicos con enfermedad residual superior a 2cm no tenían ningún impacto en la supervivencia ⁽³⁰⁾.

Se definieron los conceptos de cirugía óptima y completa tal y como son definidos actualmente por la GOG: “cirugía completa” (R0), aquella con ausencia de tumor

macroscópico residual al final del procedimiento quirúrgico, y “cirugía óptima” (R1), aquella con nódulos residuales al final del procedimiento de diámetro inferior a 1cm, considerándose ambas posibilidades como resultados finales correctos en la cirugía del cáncer de ovario avanzado. Por el contrario, se consideró como “cirugía subóptima”, aquella con nódulos residuales superiores a 1cm, ya, sin ningún impacto en la supervivencia, a partir de los 2cm.

La primera persona que sugirió que el objetivo de la cirugía debía ser siempre conseguir cirugía completa, fue Eisenkop en 1998. Posteriormente, en su estudio prospectivo, comprobó que las pacientes con cáncer de ovario en estadio IIIc y IV en las que consiguió cirugía completa tuvieron una SG de 62 meses, frente a 20 meses de SG en las que quedó cualquier residuo de enfermedad ($p= 0.001$). En el estudio multivariable, la edad, la enfermedad residual y el tipo histológico demostraron ser factores con valor pronóstico independiente ⁽³⁾ En 2002 Bristow publicó un metanálisis para evaluar el impacto de la cirugía de máximo esfuerzo en términos de supervivencia. Incluía 81 estudios con 6885 pacientes con cáncer de ovario en estadios FIGO III y IV, tratadas todas con quimioterapia basada en platino. Los resultados reportados fueron que las cohortes con >75% de cirugías óptimas tenían una supervivencia media de 33,9 meses frente a los 22,7 meses de las series con tasa de citorreducción óptima <25%. Demostró que cada incremento del 10% en la cirugía óptima se asociaba a un 5,5% de incremento en la supervivencia media.⁽³²⁾ En una revisión retrospectiva de tres estudios aleatorizados diseñados para evaluar resultados de quimioterapia (AGO-OVAR 3, 5 y 7), la citorreducción óptima fue factor pronóstico independiente en el análisis multivariable, además de la edad, grado tumoral, estadio FIGO y tipo histológico, con peor pronóstico para el tipo mucinoso ⁽³³⁾. Finalmente, las series del grupo de la Clínica Mayo y del Memorial-Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) apoyaron estos resultados, añadiendo, además, que la preparación quirúrgica del cirujano y la radicalidad de la cirugía con extensión a abdomen superior incrementaban significativamente la supervivencia de las pacientes. ^(34 -37)

A pesar de que no ha sido demostrada en estudios prospectivos, la evidencia de la

citorreducción como factor con valor pronóstico en supervivencia es tan fuerte que, a pesar de la definición de cirugía óptima de la GOG, actualmente el consenso general es que el objetivo del tratamiento quirúrgico debe ser siempre tumor residual cero, cirugía completa o R0. (34-37)

Morbilidad y mortalidad de la cirugía primaria

Sin embargo, a pesar de que la citorreducción primaria completa es considerada el principal factor pronóstico con impacto en la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario avanzado, globalmente y a pesar de los avances en las técnicas quirúrgicas, se consigue, de forma general, en menos del 50% de los casos. Entre las variables que influyen en la posibilidad de citorreducción están aquellas dependientes de la paciente (edad, patología asociada, etc.), las intrínsecas a la biología del tumor (carga tumoral en abdomen superior, presencia de ascitis, diseminación ganglionar, DNA-ploidías, etc.) y la experiencia del equipo quirúrgico, consiguiéndose, en equipos multidisciplinares y manos “expertas”, tasas de citorreducción óptima que llegan al 75%, pero con tasas de cirugía completa que no superan el 25%(38) Y todo ello a expensas de la aplicación de técnicas quirúrgicas agresivas que incluyen desperitonización diafragmática, pancreatometomía parcial, resección hepática, esplenectomía, colecistectomía, etc., con el consiguiente aumento de la morbi-mortalidad derivada de estos procedimientos. (50)

Evaluar la morbilidad y mortalidad quirúrgica derivadas de los tratamientos quirúrgicos primarios en caso de cáncer de ovario avanzado es complicado, principalmente porque no todos los estudios publican este dato. (50) (55)

Wright et al identificaron 28651 mujeres intervenidas por cáncer de ovario, a partir de la Nationwide Inpatient Sample, entre los años 1998-2007, con la finalidad de analizar las complicaciones quirúrgicas. La tasa de complicaciones incrementó con la edad de forma significativa ($p < 0.05$), desde un 17.1% en pacientes de menos de 50 años, a 31.5% en las de 80 años o más. Los procedimientos quirúrgicos añadidos, considerando como tales las resecciones intestinales de intestino delgado y colon, esplenectomía, resección hepática, resección de vejiga y diafragmática,

fueron predictores de morbilidad, que incrementó de un 20.4% en pacientes sin procedimientos añadidos, a 34% ante un solo procedimiento y a un 44% cuando se practicaban dos o más. La edad, comorbilidad y número de procedimientos añadidos fueron los predictores más potentes de morbilidad⁽³⁹⁾. Los mismos autores a partir de otra base, la SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) database, sobre 3991 mujeres de más de 65 años sometidas a cirugía radical, analizaron las consecuencias de la morbilidad en el retraso del inicio de la quimioterapia adyuvante, considerando que la recomendación es el inicio a las 4 semanas. Un 12% de las pacientes no llegó a recibir quimioterapia; de las que sí iniciaron el tratamiento con quimioterapia, un 72% lo hizo a las 6 semanas de la cirugía, un 24% entre la semana 6 y 12, y un 4% más allá de las 12 semanas después de la cirugía. La presencia de procedimientos quirúrgicos añadidos no se asoció a no recibir quimioterapia, pero sí al retraso en el inicio. Y la suma de morbilidad y retraso en el inicio de la quimioterapia se asoció a una disminución de la supervivencia. ⁽⁴⁰⁾

Otro análisis de la SEER data base evaluó la mortalidad perioperatoria (hasta 30 días post-cirugía) relacionada con la cirugía de estadios avanzados FIGO III y IV, con un resultado de una mortalidad global del 8.2%, significativamente superior para las cirugías urgentes (20.1%) que para las cirugías programadas (5.6%) ($p < 0.001$)⁽⁴¹⁾ Y, después del análisis de 564 pacientes consecutivas de la Mayo Clinic, de la Johns Hopkins University y del MSKCC, Aletti et al confirmaron, entre otros, la complejidad de la cirugía y la edad como factores pronóstico independientes de morbilidad y mortalidad.⁽⁴²⁾

Quimioterapia neoadyuvante

El término de quimioterapia neoadyuvante es la administración del tratamiento con quimioterapia previamente al acto quirúrgico definitivo o terapéutico. En este caso, la cirugía con finalidad de citorreducción se intercala haciendo un intervalo entre los ciclos de quimioterapia (habitualmente tras el tercer o cuarto ciclo) y recibe el nombre de cirugía de intervalo. Los objetivos o ventajas que ofrece este esquema terapéutico son incrementar la tasa de cirugías completas conseguidas, disminuir la

morbilidad de la cirugía de citorreducción, mejorar el estado general de la paciente previamente a la intervención, disminuir la pérdida hemática intraoperatoria, disminuir la morbilidad quirúrgica y la estancia hospitalaria y, como ventaja adicional, podría tener valor como sistema de selección de los tumores platino resistentes (respuesta in vivo).

A pesar de estas potenciales ventajas, de momento no existe evidencia científica definitiva ni consenso unánime sobre el beneficio de esta técnica frente al tratamiento estándar.⁽⁵⁰⁻⁵⁴⁾

Los primeros y principales estudios prospectivos respecto a la utilización de QT neoadyuvante en cáncer de ovario fueron realizados por la European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) ⁽⁴³⁾ y el (GOG) ⁽⁴⁴⁾. Ambos tenían como objetivo principal valorar el beneficio (en supervivencia global e intervalo libre de enfermedad) de una segunda cirugía de citorreducción tras la quimioterapia adyuvante, en el grupo de pacientes con carcinoma de ovario avanzado (FIGO III-IV) y con resultado de cirugía primaria subóptima. Las pacientes se aleatorizaron en dos grupos: quimioterapia como tratamiento adyuvante único y quimioterapia seguida de una nueva cirugía de citorreducción. La EORTC concluyó una tasa de supervivencia a dos años e intervalo libre de enfermedad significativamente más altos para el grupo con quimioterapia seguida de cirugía frente al grupo que recibió quimioterapia como tratamiento adyuvante único. Por el contrario, la GOG no observó ningún tipo de diferencia (ni en supervivencia ni en intervalo libre) entre ambos grupos. Las discrepancias en los resultados podían deberse a varios factores: el grupo de la EORTC incluía mayor número de pacientes en estadio IV, peor estado general y mayor carga de tumor residual después de la cirugía primaria; y el grupo de la GOG incluía pacientes en las que el esfuerzo quirúrgico inicial era máximo y, en consecuencia, la carga de tumor residual después de la cirugía primaria era menor. Aunque la GOG concluyó que la cirugía postquimioterapia no ofrecía beneficio si el esfuerzo quirúrgico inicial era máximo, en ningún caso se observó peor resultado en supervivencia en el grupo de pacientes sometidas a cirugía después de la inducción con quimioterapia. Así pues, estas

conclusiones fueron al menos alentadoras respecto al papel que la quimioterapia neoadyuvante podía tener en el tratamiento del cáncer de ovario avanzado.⁽⁴³⁾

Posteriormente se publicaron los resultados de otros estudios sobre quimioterapia neoadyuvante como tratamiento primario de los estadios avanzados de cáncer de ovario, en su mayoría series cortas y retrospectivas. La mayoría observaban beneficio del tratamiento neoadyuvante en términos de aumento de las tasas de citorreducción óptima, disminución de la morbilidad quirúrgica asociada, mejoría en la calidad de vida y estado general etc., sin detrimento en la supervivencia global ^(45 – 47). Pero, además de que el propio diseño de los estudios no permitía extraer conclusiones, en ocasiones éstas fueron discordantes entre unos y otros. En 2006, Bristow publicó un metanálisis incluyendo 22 de estas cohortes publicadas, con un total de 835 pacientes, correspondientes a los años 1989- 2005. Las principales conclusiones del estudio fueron que la quimioterapia neoadyuvante se asociaba a menor supervivencia global que la cirugía de citorreducción primaria, que por cada 10% de incremento conseguido en la tasa de citorreducción óptima primaria se conseguía un incremento de 1,9 meses en la supervivencia media y que, por cada ciclo de quimioterapia neoadyuvante adicional, la supervivencia media se decrementaba en 4,1 meses. Además encontró asociación positiva (también en término de supervivencia) con el uso de la asociación carboplatino-paclitaxel y negativa con el número de pacientes en estadio IV de la enfermedad.⁽⁴⁸⁾ Ante estas conclusiones desfavorables para la quimioterapia neoadyuvante, Kang cuestionó el método estadístico de Bristow y publicó, en 2009, los resultados de otro metanálisis de 21 series correspondientes a los años 1989-2008, prácticamente el mismo período de tiempo que Bristow y utilizando criterios de búsqueda equivalentes. Los resultados que reportó fueron un incremento significativo en supervivencia para la consecución de cirugía óptima pero de forma global, tanto para la cirugía primaria como la de intervalo, y, también, con el uso de carboplatino-paclitaxel. Sin embargo, no encontró ninguna relación con el número de ciclos de quimioterapia administrados. La conclusión de su metanálisis fue que la quimioterapia neoadyuvante disminuía el riesgo de cirugías subóptimas frente a la cirugía primaria en condiciones óptimas. Y que, una muy probable explicación a los resultados del

metanálisis previo, era que las pacientes con enfermedad más avanzada y peor estado general tendían a ser dirigidas a neoadyuvancia, por lo que los resultados estaban sesgados previamente. (49)

En 2010 la EORTC-NCIC dió a conocer los esperados resultados del primer estudio aleatorizado diseñado con el objetivo de evaluar la quimioterapia neoadyuvante vs. cirugía primaria en el tratamiento de pacientes afectas de carcinoma de ovario en estadios FIGO IIIC/IV (50), 670 mujeres fueron aleatorizadas en dos grupos: Cirugía primaria seguida de quimioterapia adyuvante vs. Quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía de intervalo y quimioterapia adyuvante posterior. Las conclusiones reportadas, por intención de tratar, fueron:

No hubo diferencias significativas en supervivencia global ni periodo libre de enfermedad entre ambos grupos, (29 meses Vs 30 meses), y la mediana de supervivencia libre de progresión en ambos grupos fue reportada en 12 meses.(50)

Mayor tasa de citorreducción óptima en el grupo de neoadyuvancia vs. el grupo de cirugía primaria (80,6% vs. 41,6%).(50)

Menor tasa de complicaciones quirúrgicas en el grupo de neoadyuvancia (incluyendo fiebre, infecciones, sangrados y trombosis).(50)

La resección completa del tumor, tras la cirugía primaria o tras la cirugía de intervalo, fue la variable independiente más potente como predictor de supervivencia. Los mismos autores advirtieron sobre los posibles riesgos que entrañaba un protocolo de neoadyuvancia, como era la progresión de la enfermedad (10% de las pacientes del grupo progresaron y no llegaron a la cirugía) y la falta de precisión en el diagnóstico en caso de ausencia de biopsia y/o diagnóstico basado en el estudio citológico del líquido ascítico o pleural (3% de diagnósticos erróneos). Críticas que rápidamente se hicieron al estudio fueron, por una parte, la baja tasa de citorreducción conseguida en el grupo de cirugía primaria (42 %) y muy diferente en función de cada país, lo que permitía entrever un esfuerzo quirúrgico escaso y no

uniforme (las pacientes con enfermedad residual >1cm constituían el grupo mayoritario) ⁽⁵¹⁾ ⁽⁵²⁾. Y, por otra parte, la falta de uniformidad en los esquemas de quimioterapia utilizados, cuando el uso de carboplatino-paclitaxel ya había demostrado una clara asociación con la supervivencia en otros estudios. ⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾⁽⁵⁰⁾

Se realizaron análisis multivariados de regresión de Cox no ajustados y ajustados post hoc, con la supervivencia general como punto final, e incluyeron las siguientes variables: tumor residual más grande después de la cirugía de reducción de masa primaria o de intervalo, tamaño del tumor más grande antes de la aleatorización, estado funcional de la OMS, edad, estadio FIGO, tipo histológico, método de biopsia, grado histológico, grupo de tratamiento y país (reducido a ocho categorías al agrupar los resultados de los siete países más pequeños). Los predictores independientes más fuertes de supervivencia prolongada, en orden descendente, fueron la ausencia de tumor residual después de la cirugía ($P < 0,001$); enfermedad en estadio IIIC ($P = 0,001$); tamaño tumoral pequeño antes de la aleatorización ($P = 0,001$); tipo histológico endometriode, seguido en orden descendente por los tipos seroso, mixto, indiferenciado, mucinoso y de células claras ($P = 0,005$); y menor edad ($P = 0,005$). Las otras variables no influyeron significativamente en la supervivencia global.⁽⁵⁰⁾

También en respuesta al estudio de EORTC-NCIC, Chi et al revisaron y publicaron los resultados de su serie de pacientes con carcinoma de ovario avanzado correspondientes al mismo intervalo de tiempo. Con un total de 316 casos y un 90% de cirugías primarias, reportaron una tasa de citorreducción óptima superior al 75% y supervivencia a 5 años claramente superior a la reportada por la EORTC-NCIC ⁽⁵³⁾ Pero, sin duda, los estudios no eran comparables: el estudio de Chi, retrospectivo y sobre una serie de pacientes tratadas en un centro terciario de referencia, frente a un internacional, multicéntrico, prospectivo y aleatorizado de la EORTC-NCIC. Probablemente la serie de Chi, evidentemente seleccionada, reflejaba la situación ideal en que debían ser tratadas las pacientes afectas de carcinoma de ovario avanzado, mientras que el de EORTC-NCIC, correctamente aleatorizado, reflejaba la situación real en que eran tratadas estas pacientes. Y, aún a pesar de todo ello, la tasa de citorreducción completa conseguida por el equipo de Chi fue del 25%, no

muy superior al 19% reportado por Vergote en la rama de pacientes de cirugía primaria. (53)

Posteriormente un estudio multicéntrico francés evaluó los resultados de 527 cirugías de citorreducción (incluyendo cirugías primarias y de intervalo) realizadas entre los años 2003 y 2007. La mediana de PLE fue de 17.9 meses, pero la mediana de SG no se alcanzó en el momento del análisis, el 23% de los pacientes necesitaron una "cirugía ultra radical" para lograr este objetivo. En manos de equipos expertos la tasa de cirugías completas alcanzó un 65% en el grupo de cirugía primaria y un 74% en el grupo de neoadyuvancia. La citorreducción completa se asoció con mejor supervivencia e intervalo libre de enfermedad al compararla con las pacientes en que quedó cualquier residuo de enfermedad. Entre las pacientes en que se consiguió cirugía completa, se observó beneficio en intervalo libre de enfermedad para el grupo de cirugía primaria respecto al de neoadyuvancia, pero ninguna diferencia en supervivencia global. El intervalo libre también fue significativamente mejor en aquellas pacientes que sólo requirieron del procedimiento quirúrgico estándar (sin cirugía intestinal ni de abdomen superior), lo que probablemente reforzaba la importancia de la magnitud de la respuesta a la quimioterapia y de los factores pronóstico intrínsecos al tumor. (54)

Los resultados de otros dos estudios aleatorizados entre cirugía primaria y neoadyuvancia se publicaron posteriormente a los de la EORTC-NCIC, ambos con resultados muy similares y apoyando las conclusiones del primero.

El estudio prospectivo, aleatorizado, multicéntrico de 552 mujeres con cáncer de ovario avanzado, asignó 276 a cirugía primaria y 274 a quimioterapia primaria reportó una mediana de supervivencia global de 22,6 meses en el grupo de cirugía primaria versus 24,1 meses en el de quimioterapia primaria.

En otro estudio prospectivo que comparó dos brazos de estudio (n = 65) cirugía de citorreducción seguida de 6 ciclos de paclitaxel y carboplatino otro (n = 63): con 3 ciclos de carboplatino con paclitaxel seguidos de cirugía de citorreducción y 3 ciclos más, se reportó una mediana de supervivencia global de 42 frente a 29 meses, p =

0.07) y la supervivencia libre de enfermedad (20 vs 25 meses, $p = 0.11$) éstos datos no fueron diferentes estadísticamente en una mediana de seguimiento de 41 meses.

(55)(56)

Los dos estudios concluyeron que la neoadyuvancia demostró incremento en la tasa de cirugía óptima con menor tasa de complicaciones quirúrgicas y menor estancia hospitalaria, sin variaciones significativas en la supervivencia global ni período libre de enfermedad respecto a la cirugía primaria. (55)(56)

Sin embargo, con toda la evidencia se puede concluir que los tratamientos estándar no han logrado incrementar la supervivencia global en cáncer de ovario en etapa avanzada, en éste momento de la revisión pretendemos hacer un resumen de la evidencia en la literatura en donde podemos esquematizar qué resultados podemos esperar en términos de supervivencia SG y SLP.

En una revisión de la base de datos de PubMed durante los últimos 7 años (2008-2014) en busca de estudios que muestren específicamente datos sobre la mediana de supervivencia o supervivencia libre de enfermedad después de la citorreducción completa en cáncer de ovario avanzado se encontraron 24 publicaciones que incluyeron 14,182 pacientes con cáncer de ovario en estadios III a IV. Un total de 11871 pacientes (83,7%) se sometieron a cirugía primaria y 2311 (16,3%) se sometieron a citorreducción de intervalo después de la quimioterapia neoadyuvante. Un total de 4684 pacientes (33%) se consideraron completamente resecaos con enfermedad microscópica residual. Después de la cirugía primaria, el promedio de la mediana de SLP fue de 43 y 17 meses, respectivamente, para todo el grupo. Después de citorreducción de intervalo, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 33 y 14 meses. La tasa de citorreducción completa después de cirugía primaria fue inferior a la obtenida en pacientes con cirugía de intervalo (27% Vs 59%). Sin embargo, la supervivencia en pacientes con citorreducción completa con citorreducción primaria fue 23 meses más larga que en el grupo con citorreducción de intervalo (69 Vs 45 meses). (57)

En el caso de la linfadenectomía, el estudio prospectivo aleatorizado LION, evaluó la SG en pacientes con linfadenectomía, reportando una mediana de SG de 69,2 meses frente a 65,5 meses (HR: 1,06; P = 0,65) y la mediana de la SLP fue: 25,5 meses en ambos grupos (HR: 1,11; P = 0,29). Concluyeron que la linfadenectomía aumentó las complicaciones posquirúrgicas sin beneficio en SG.⁽⁶⁴⁾

Es factible evaluar la supervivencia global en pacientes con cáncer epitelial de ovario etapa avanzada en el hospital de oncología CMNSXXI, ya que el tratamiento y el seguimiento se realiza de acuerdo a los dos tratamientos de primera línea estándar, reportados en la literatura mundial de 2017, sugeridos en las guías de práctica clínica nacionales e internacionales, y no se ha modificado en la actualidad.

(58, 59,60)

Las investigaciones llevadas a cabo en los últimos años han establecido una asociación entre la sobreexpresión del factor de crecimiento del endotelio vascular, (VEGF), el aumento de la angiogénesis y el desarrollo y progresión del cáncer de ovario,⁽⁶¹⁾ el tratamiento antiangiogénico es el aprobado como manejo de primera línea el estudio ICON 7, se utilizó el anticuerpo monoclonal recombinante, que se une a todas las isoformas del VEGF, en combinación con carboplatino/paclitaxel, y en combinación con carboplatino/ gemcitabina para el tratamiento de la primera recidiva de los cánceres de ovario sensibles al platino. ⁽⁶¹⁾

En 2010, Burguer ,et al presentaron los resultados del ensayo clínico fase III, en 1873 pacientes, (GOG – 0218), el cual demostró incremento en la supervivencia libre de progresión (SLP), en el brazo de pacientes a los que se les administró bevacizumab durante todo el tratamiento y de mantenimiento hasta la progresión, (14.1 meses). Sin diferencias en la SG (39.3 meses). ⁽⁶²⁾

El estudio, fase III, aleatorizado, ICON 7 reportó supervivencia libre de progresión de 19 meses al adicionar bevazucimab a la quimioterapia con carboplatino/ paclitaxel. Sin embargo no incrementó la supervivencia global en todos los grupos.⁽⁶³⁾ En el centro oncológico CMNSXXI, no se utiliza terapia blanco para el tratamiento de las pacientes con cáncer de ovario.

Cáncer de ovario recurrente

Clasificación del cáncer de ovario recurrente

A finales de 1980, diversos autores reportaron el impacto de la recurrencia en la supervivencia global y lo importante de su clasificación debido a un incremento en las tasas de respuesta en las mujeres con cáncer epitelial de ovario recurrente, de acuerdo a la duración del intervalo libre de platino (ILP), encontrando tasas de respuesta del 60%, cuando este intervalo se acercaba a los dos años. Estas observaciones fueron la base para el tratamiento y pronóstico actual.^(66 - 69)

La elección de quimioterapia al momento de la recaída, dependerá de la sensibilidad de la enfermedad al platino. Aunque la definición aceptada de sensibilidad al platino en CEO es aquella en que la enfermedad recurre después de seis meses al último tratamiento basado en platino, se definen cuatro grandes grupos:

1. Sensible al platino: Enfermedad que responde a la primera línea de tratamiento basada en platino pero que recae 12 meses o más tras haber completado el tratamiento inicial.
2. parcialmente sensible al platino: Enfermedad que responde a la primera línea de tratamiento basada en platino pero que recae entre seis a 12 meses después de haber completado el tratamiento inicial basado en platino.
3. Resistente al platino: Enfermedad que recae dentro de los primeros seis meses de haber completado la terapia inicial basada en platino.
4. Refractario al platino: Enfermedad que no responde a la terapia inicial basada en platino. La enfermedad puede incluso progresar durante la terapia inicial.^(66 - 69)

Las pacientes refractarias y resistentes al platino tienen un pronóstico pobre, ya que no es posible la reintroducción a tratamiento con carboplatino, esto disminuye las tasas de respuesta descritas hasta un 15% y en su mayoría no son susceptibles a cirugía por lo que se ha dejado como un subgrupo de tratamiento diferente y con múltiples líneas de investigación principalmente encaminadas a terapias blanco.⁽⁶⁹⁾

Tratamiento del cáncer de ovario recurrente y su impacto sobre la supervivencia

Diversos agentes quimioterapéuticos se utilizan en el CEO recurrente platino sensible, incluyendo una combinación de carboplatino y paclitaxel, otros fármacos quimioterapéuticos con actividad en el cáncer de ovario recurrente incluyen topotecán, gemcitabina, doxorubicina liposomal, doxorubicina liposomal pegilada, Etopósido, Docetaxel, y Bevacizumab éstos han reportado diferentes respuestas, sin embargo tienen en común que la supervivencia libre de progresión suele ser de corta duración y tienen un perfil de toxicidad significativa. (66)

La quimioterapia de combinación con carboplatino y paclitaxel ha demostrado mejorar la supervivencia libre de progresión que se ha reportado en 8.6 a 12 meses, esto la ha hecho meritoria de ser mencionada en las guías clínicas de manejo como un tratamiento de primera línea.(66)

Existen diversas series retrospectivas que han demostrado la actividad del platino como terapia de reinducción en pacientes ya previamente manejadas con esquemas basados en platino siendo una de ellas la publicada por Markman y colaboradores. Esta serie incluyó a 82 pacientes con CEO y recurrencia, el objetivo era definir la incidencia y características clínicas de respuestas secundarias a la terapia basada en platino en pacientes con cáncer de ovario previamente tratados con un esquema de quimioterapia basado en platino. Todos los pacientes deberían de tener un intervalo libre de platino (ILP) ≥ 4 meses. Del total de pacientes, más de 90% recibieron una segunda línea de tratamiento basada en cisplatino y sólo 10% recibió quimioterapia basada en carboplatino. Las tasas de respuesta objetivas fueron de alrededor de 44% y aunque estas se observaron en los tres subgrupos de pacientes con intervalo libre de progresión (5 a 12 meses, 13 a 24 meses y > 24 meses) hubo una asociación directa entre el intervalo libre de progresión y las tasas de respuesta: 27%, 33% y 59% respectivamente.(68)

Actualmente la terapia estándar en pacientes con CEO recurrente sensible platino es la quimioterapia basada en carboplatino. (70)

Dos grandes ensayos prospectivos dieron lugar al conocimiento de una supervivencia global media de 18 y 29 meses, utilizando como base de tratamiento carboplatino, el primero de ellos es el estudio ICON 4/AGO-OVAR 2.2, internacional, multicéntrico, aleatorizado, que incluyó a 802 pacientes con CEO con recurrencia y un ILP \geq a seis meses. Se aleatorizaron a recibir quimioterapia convencional basada en platino ($n = 410$) vs. quimioterapia basada en paclitaxel más platino ($n = 392$). La quimioterapia se administro cada tres semanas en cada brazo de tratamiento y el 72% en ambos brazos recibieron los seis ciclos planeados. Más de 95% de estas pacientes habían sido previamente tratadas con esquemas basados en platino y > de 90% habían recibido solo una línea de quimioterapia previa. Las tasas de respuesta se vieron favorecidas para el brazo de platino-paclitaxel aunque esta diferencia no alcanzó significancia estadística (54% vs. 66%, $p = 0.06$). Sin embargo hubo mayor SLP (13 meses vs.10 meses) y SG (24 meses vs.29 meses) a favor del brazo de paclitaxel. En relación con la toxicidad fue muy similar para ambos brazos de tratamiento aunque mayor neurotoxicidad G3-4 (1% vs.20%) y alopecia G3-4 (25% vs. 86%) en el brazo de paclitaxel.⁽⁷¹⁾

El segundo estudio (AGO-OVAR, NCIC CTG, EORTC GCG) evaluó a 356 pacientes con cáncer de ovario recurrente y con un intervalo libre de platino (ILP) \geq a 6 meses. Las pacientes fueron aleatorizadas para recibir carboplatino monodroga a un AUC de 5 cada tres semanas por seis ciclos ($n = 178$) vs. carboplatino AUC 5, más gemcitabina 1000 mg los días uno y ocho cada tres semanas por seis ciclos ($n = 178$). Tras una mediana de seguimiento de 17 meses se observó una mejoría en cuanto a tasas de respuestas completas (47.2% vs. 30.9%, $p = 0.0016$) a favor de la combinación. Igualmente hubo mejoría en SLP (8.6 meses vs. 5.8 meses, $p = 0.0031$) en el brazo combinado aunque sin diferencias en la SG (18 meses vs. 17.3 meses). Hubo mayor toxicidad hematológica grado 3 - 4 en el brazo combinado principalmente anemia, neutropenia y trombocitopenia ($p \leq 0.001$).⁽⁷²⁾

El estudio CALYPSO, prospectivo, fase III de no inferioridad, se diseñó para probar la eficacia y seguridad de la combinación carboplatino AUC 5 más paclitaxel 175 mg/m² cada tres semanas por seis ciclos ($n = 509$) vs. carboplatino AUC de 5 más

doxorubicina liposomal pegilada, a dosis de 30 mg/m² cada 28 días por seis ciclos, con una mediana de seguimiento de 21 meses demostrando superioridad en la SLP en las pacientes tratadas con doxorubicina liposomal pegilada con una mediana de 11.3 vs 9.4 meses (HR 0.831; IC 95% 0.72-0.94; $p=0.005$), al igual que en el análisis de la subpoblación parcialmente sensibles (35% de los pacientes) con una SLP de 9.4 para doxorubicina liposomal pegilada y carboplatino y 8.8, para el estándar de tratamiento ($p\leq 0.001$). No se encontró diferencia en la SG (HR 0,99; IC del 95%, 0,85 a 1.16; log-rank $p = 0,94$). La cirugía no fue un requisito para la inclusión al estudio, y tampoco se recabó información sobre la fecha de la cirugía, tamaño del tumor, o el número de sitios de metástasis.(73)(74)

Actualmente, en el tratamiento del CEO recurrente además de nuevos agentes de quimioterapia existe evidencia sobre el beneficio de integrar inhibidores de la angiogénesis de manera estándar, en el tratamiento de pacientes tanto de reciente diagnóstico como en enfermedad recurrente, ya que se ha comprobado que el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es fundamental para la progresión de la enfermedad.(75)

El estudio OCEANS alcanzó su objetivo primario, SLP en el año 2011, Bevacizumab más carboplatino/gemcitabina seguido de Bevacizumab hasta la progresión, incrementó de manera significativa la SLP comparada con el brazo control de quimioterapia sola (HR 0.484; $p<0.0001$), con una mediana en la SLP de 8.4 y 12.4 meses, respectivamente y supervivencia global de 33.3 vs 35.2 respectivamente.

La aleatorización fue estratificada por tiempo de recurrencia y por cirugía citorreductora (si vs no), la cual se realizó en 24 pacientes (9.9%) en el grupo de placebo y en 30 pacientes del grupo de bevacizumab (12.4%), total de 54 pacientes (0.50; IC 95% 0.24 a 1.01), no se reportaron datos relacionados con la cirugía.

Se reportó que la toxicidad relacionada con la quimioterapia fue superior en el grupo de bevacizumab 89.5% vs 82.4%, en general se reportaron efectos graves grado 3 a 5.(76)

Desde la inclusión de otros ensayos clínicos, (ICON4, AGO – OVAR – NCIC CTG _ EORT y CALYPSO, los dobletes basados en platino han tenido mucha aceptación como el mejor tratamiento para cáncer epitelial de ovario recurrente sensible a platino. A pesar de que en los estudios OCEANS, ICON 7 y GOG 218 prospectivos, fase III, se ha adicionado el tratamiento con bevacizumab, demostrando una mejoría en la supervivencia libre de progresión, éstos se han considerado un tratamiento de alto costo con un beneficio controversial desde la perspectiva de otros autores, por lo que es un tratamiento recomendado, pero no se ha generalizado su uso en la práctica, ya que no se ha logrado reproducir en otras poblaciones, por lo que el tratamiento estándar de primera línea continua siendo los dobletes con quimioterapia sin terapia blanco.⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾

El cáncer de ovario en etapa avanzada se caracteriza por múltiples recurrencias posterior al tratamiento primario, para lo cual se han propuesto tratamientos entre los que se incluyen quimioterapia sola, versus cirugía (citorreducción secundaria) recientemente un ensayo clínico aleatorizado concluyó que no existe beneficio en la supervivencia global reportando 50.6 meses en el grupo de cirugía y 64.7 meses para el grupo de quimioterapia sola.⁽⁶⁵⁾

Los principales factores que impactan sobre la supervivencia global del cáncer epitelial de ovario etapa avanzada descritos en la literatura son el tratamiento primario con quimioterapia y cirugía, la citorreducción óptima y el intervalo libre de platinos, de forma secundaria el tratamiento para la enfermedad recurrente.

Un estudio retrospectivo Westin et al. 2019, se reportó que las pacientes con quimioterapia neoadyuvante tuvieron una SG (HR = 1,64; $P = 0,0002$) más breve que los pacientes que se sometieron a cirugía primaria después de ajustar otras covariables. Las pacientes en estadio IV tuvieron una SG más corta (HR = 1,24; $P = 0,09$) que las pacientes del estadio III. La SG también fue peor en los pacientes con enfermedad residual que sin enfermedad residual o cirugía óptima, (HR = 1,27; $P = 0,04$) y peor en los pacientes con *BRCA* wt que en los pacientes con *BRCA* mut (HR = 1,37; $P = 0,10$).⁽⁷⁹⁾

Justificación del estudio

El Cáncer epitelial de ovario es la enfermedad maligna ginecológica mas letal, en Estados Unidos y en México, es causante de aproximadamente 14 500 muertes anuales, con incidencia de 26 600 casos, el riesgo de que una persona presente cáncer de ovario es de 1 en 70, y el riesgo de que muera por la enfermedad es de 1 en 100.

La última evaluación en México fue realizada en 2003, en el registro nacional de neoplasias, sin contar con datos epidemiológicos ni evaluación de resultados de tratamiento en el población mexicana actuales.

La mortalidad se correlaciona directamente con la etapa al momento del diagnóstico, ya que, 70 - 80% de las pacientes se diagnostican en etapa avanzada (III y IV).

La citorreducción primaria óptima seguida de quimioterapia a base de carboplatino, es la piedra angular del tratamiento logrando una mediana en la supervivencia global (SG) de 30 meses , sin embargo ésta sólo es posible en casos seleccionados, ya que en la mayor parte de los casos existen condiciones que no permiten llevar a cabo una citorreducción óptima con alto riesgo de morbilidad quirúrgica, en ese subgrupo de pacientes la quimioterapia neoadyuvante con citorreducción de intervalo han ofrecido resultados en mediana de supervivencia global equiparables (29 meses Vs 30 meses), y la mediana de supervivencia libre de progresión en ambos grupos fue reportada en 12 meses.⁽⁵⁰⁾ A pesar del tratamiento el 80% de las pacientes presentará recaída en los dos primeros años, condicionando la muerte a las pacientes, por lo que la finalidad del tratamiento es prolongar el periodo libre de enfermedad, logrando establecer una enfermedad crónica e identificar subgrupos de pacientes con diferentes factores pronósticos, que sean susceptibles a terapias personalizadas y de esa forma impactar en la supervivencia global de éstos el principal factor pronóstico reportado en la literatura es la sensibilidad al platino, que actualmente se divide en cuatro grupos principales dependiendo del tiempo en que se presenta la primera recurrencia. No existen estudios de investigación actuales en el hospital de oncología que establezcan los factores asociados que impactan en la supervivencia global de pacientes con cáncer epitelial de ovario en etapa

avanzada y se desconoce si son equiparables a los reportados en la literatura en estudios prospectivos con los tratamientos estándar ya mencionados sin terapias blanco, por lo que consideramos que es un tema de investigación que tendrá un beneficio científico sentando bases en el conocimiento y abriendo líneas de investigación para estudios prospectivos, contribuirá también para llevar a cabo una autoevaluación de los procedimientos internos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento que otorguen beneficio a las pacientes.

El servicio de ginecología del hospital de oncología CMNSXXI, es centro de referencia del país, ocupando el cáncer epitelial de ovario etapa avanzada, el primer lugar como causa de consulta de primera vez, consideramos factible realizar un estudio retrospectivo, sin riesgo desde la perspectiva ética, ya que se cuenta con expedientes con registro de seguimiento completo desde el diagnóstico, tratamiento y evolución de las pacientes.

Planteamiento del problema

El cáncer epitelial de ovario en etapa avanzada, es la neoplasia ginecológica mas letal, la citorreducción primaria con quimioterapia adyuvante, y la neoadyuvancia con citorreducción de intervalo han reportando medianas de supervivencia global equiparables (29 meses Vs 30 meses).⁽⁵⁰⁾ Ambos tratamientos tienen la finalidad de prolongar el periodo libre de enfermedad equivalente al intervalo libre de platinos que es el factor pronóstico que impacta directamente en la supervivencia global de acuerdo a la literatura. En el servicio de ginecología del hospital de oncología de CMNS XXI, recibe pacientes con cáncer en etapa avanzada incluso con el diagnóstico de primario no conocido por enfermedad metastásica y ascitis en estudio, el tratamiento se lleva a cabo siguiendo las directrices de manejo de NCCN para cáncer epitelial de ovario que incluyen referencias de estudios prospectivos aleatorizados en población no mexicana que justifican ambos tratamientos, no se cuenta en la institución con otros tratamientos que se utilizan en otras instituciones, específicamente terapia blanco, sin embargo se ha inferido de forma observacional que la supervivencia global y los factores que la impactan en la misma son similares a los reportados en la literatura, pero, no se ha llevado a cabo un estudio que de forma objetiva lo demuestre. Se propone un estudio que evalúe la supervivencia global y los factores asociados que la impactan, en una cohorte histórica con cáncer epitelial de ovario en etapa avanzada (III Y IV), con la finalidad de comparar con los datos reportados en la literatura, que contribuirá al conocimiento científico, que servirá como referencia, para llevar a cabo estudios clínicos prospectivos, con un beneficio indirecto para las pacientes ya que se pueden mejorar los protocolos de manejo del hospital.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores asociados a la supervivencia global de pacientes con cáncer epitelial de ovario etapa avanzada en la UMAE, hospital de oncología CMN SXXI, IMSS?

Objetivos

Objetivo primario

Determinar los factores asociados a la supervivencia global de las pacientes con cáncer de ovario etapa avanzada en la UMAE hospital de oncología CMN SXXI, IMSS.

Objetivos secundarios

- 1) Determinar la supervivencia global general de las pacientes con cáncer epitelial de ovario etapa avanzada (III Y IV), en la UMAE, hospital de oncología CMN SXXI, IMSS.
- 2) Describir las características clínicas y demográficas de las pacientes con cáncer epitelial de ovario etapa avanzada, en la UMAE, hospital de oncología CMN SXXI, IMSS.

Hipótesis

Se trata de un estudio descriptivo y analítico utilizando datos de una cohorte retrospectiva de pacientes con cáncer epitelial de ovario en etapa avanzada, que recibieron tratamiento en el hospital de oncología CMN siglo XXI, en el que se pretende determinar los factores asociados que impactan la supervivencia global por lo que no proponemos hipótesis.

Material y métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal, analítico, tipo cohorte histórica.

Universo de estudio

Pacientes con diagnóstico histológico de cáncer epitelial de ovario seroso de alto grado etapas III y IV, que recibieron tratamiento en el servicio de ginecología de la UMAE hospital de oncología CMN SXXI, IMSS, en el periodo comprendido de 01 de enero 2008 a 31 de mayo de 2022.

Descripción de la cohorte y recolección de datos

Se revisaron los expedientes clínicos en el archivo de la UMAE, hospital de oncología CMN siglo XXI de una cohorte retrospectiva de pacientes con cáncer epitelial de ovario seroso papilar de alto grado, etapa avanzada (III y IV). Se consideró el tiempo cero al momento del diagnóstico confirmatorio de cáncer con biopsia. Se registraron todas las visitas a la consulta, al servicio de admisión continua y/o la fecha de defunción de las mujeres que recibieron tratamiento y seguimiento en el servicio de ginecología del hospital de oncología CMN SXXI, IMSS, en el periodo comprendido del 01 de enero 2008 a 31 mayo de 2022 y que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Se consideró como censurado a la ultima visita de consulta o de admisión continua. La variable dependiente es muerte.

Se registraron en una hoja de captura (instrumento de recolección de datos) utilizando folios consecutivos de identificación, los datos de las variables demográficas para describir la población y variables que de acuerdo a la literatura y a la clínica se consideran que impactan sobre la supervivencia global, se construyó una base de datos en el programa SPSS V.22, y se realizó su análisis estadístico de acuerdo al plan de análisis.

Recursos

Se realizó en la UMAE Oncología Siglo XXI del CMN IMSS, en el servicio de Ginecología Oncológica, se utilizó, un escritorio con silla, 1 computadora, hojas de papel bond blancas, pluma, lápiz, dicho material fue proporcionado por el investigador principal.

De recursos humanos se requiere de un investigador principal y un asesor de tesis, ya que al ser una Cohorte retrospectiva la información se obtendrá del expediente clínico de la UMAE donde están registrados los datos necesarios para cumplir los objetivos de la investigación.

No se utilizó apoyo financiero ya que es un estudio observacional sin intervenciones, apegado a la guías de practica clínica vigentes en el territorio nacional.

Criterios de inclusión

- Diagnóstico histológico de cáncer epitelial seroso de alto grado de ovario.
- Etapas clínicas FIGO 2009 III o IV
- Que hayan recibido cualquier tratamiento primario oncológico.
- Pacientes que tengan nota con fecha de última visita a consulta externa, admisión continua o fecha de defunción en el expediente (físico y/o electrónico).

Criterios de no inclusión

- Pacientes con cáncer epitelial de ovario limítrofe o border line
- Pacientes con cáncer epitelial de ovario de bajo grado
- Pacientes con cáncer epitelial de ovario de subtipos histológicos diferentes a seroso papilar de alto grado.

Tamaño de la muestra

Con la finalidad de determinar el número de eventos (muerte) de pacientes con cáncer de ovario etapa avanzada, se utilizó el método de Lakatos, con lo que se pretende observar una diferencia entre un grupo determinado y la de la población de la que procede, la fórmula se muestra a continuación:

Fórmula:

$$E = \frac{2K}{(\ln TR)^2}$$

Donde E es el número de sucesos que necesitamos observar.

K es el valor determinado por el nivel de confianza y la potencia del estudio.

El valor de K se calcula como $(Z\alpha + Z\beta)^2$, siendo el valor estandarizado para el nivel de confianza y de potencia elegido en éste caso se realizó un contraste bilateral (2 colas) con un nivel de confianza de 0.05 y una potencia de 80%:

$$Z\alpha = 1.96$$

$$Z\beta = 0.84$$

$K = 7.9$ $\ln TR$ se calcula como el cociente de los logaritmos de supervivencia del grupo de riesgo y el riesgo en la población conocida $Sm1/Sm2$.

Por lo que requerimos 300 pacientes

Con este tamaño de muestra se consideró un estudio factible por ser un centro de referencia oncológico de tercer nivel.

Operacionalización de variables

Operacionalización de variables

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Medida
Supervivencia global (SG)	Periodo de tiempo transcurrido desde la fecha en que inició el tratamiento para la enfermedad primaria, hasta la fecha anotada de defunción, en caso de continuar viva se consignará la ultima consulta o ultimo contacto consignado en el expediente	Periodo de tiempo transcurrido desde la fecha en que inició el tratamiento para la enfermedad primaria, hasta la fecha anotada de defunción, en caso de continuar viva se consignará la ultima consulta o ultimo contacto consignado en el expediente	cuantitativa	Número en meses
Grupo de edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo agrupado en menores de 6 ^a años o mayores de 60 años	cualitativa	1) < 60 años 2) > 60 años
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del sujeto de estudio al momento del diagnóstico	cuantitativa	Años
Antecedentes heredo - familiares de cáncer	Antecedentes de cáncer diagnosticados en familiares de primer grado	Antecedentes de cáncer diagnosticados en familiares de primer grado, consignados en el expediente	cualitativa	1) Si 2) No 3) Desconocido
Segundo primario	Cáncer sincrónico o metacrónico Diagnosticado como primario de otro órgano	Cáncer sincrónico o metacrónico Diagnosticado como primario de otro órgano consignado en el expediente	Cualitativa dicotómica	0) No 1) Si
ECOG	Escala del 0 al 5 de medición de calidad de vida de pacientes oncológicos de acuerdo a el Eastern Cooperative oncology Group, 1982.	Escala del 0 al 5 de medición de calidad de vida de pacientes oncológicos de acuerdo a el Eastern Cooperative oncology Group, 1982.	Cualitativa	1) ECOG 0 y 1 2) ECOG 2 y 3

Prueba genética de BRCA	Prueba genética BRCA	Prueba genética BRCA	Cualitativa	0) No 1) Si
Mutación BRCA	Mutación BRCA por resultado positivo	Mutación BRCA diagnosticada por resultado positivo	Cualitativa	0) No 1) Si 2) Desconocido
Comorbilidad	Presencia de una o mas enfermedades además de la enfermedad primaria	Presencia de una o mas enfermedades además del cáncer epitelial de ovario	Cualitativa dicotómica	0) No 1) Si
Etapas	Extensión del cáncer de ovario, que define su pronóstico y tratamiento de acuerdo a la estadificación propuesta por FIGO 2009	Extensión del cáncer epitelial de ovario en cuatro etapas de acuerdo a la estadificación propuesta por FIGO 2009, se consideran etapas avanzadas, la IIC y IV	Cualitativa	1) III 2) IV
Modalidad diagnóstica inicial	Modalidad diagnóstica inicial para diagnóstico patológico de cáncer de ovario	Modalidad diagnóstica inicial para diagnóstico patológico de cáncer de ovario	Cualitativa	1) Citológico de ascitis ó BAAF 2) Biopsia directa
Tratamiento de la enfermedad primaria	Tratamiento para cáncer epitelial de ovario en etapa avanzada, que incluye cirugía y quimioterapia en modalidad neoadyuvante o adyuvante. Se considera a las pacientes que no completaron los tratamientos por toxicidad a fármacos, comorbilidad, inoperabilidad o ECOG	Tratamiento para cáncer epitelial de ovario en etapa avanzada, que incluye cirugía y quimioterapia en modalidad neoadyuvante o adyuvante. Se considerará a las pacientes que no completaron los tratamientos por toxicidad a fármacos, comorbilidad, inoperabilidad o ECOG, así como fallecimiento relacionado a cirugía o a quimioterapia.	Cualitativa	1) Citorreducción primaria con quimioterapia adyuvante. 2) quimioterapia neoadyuvante con citorreducción de intervalo
Citorreducción óptima	Tipo de citorreducción de acuerdo al residual tumoral macroscópico visible, se considera óptima si el residual tumoral , es cero.	Tipo de citorreducción de acuerdo al residual tumoral macroscópico visible, se considera óptima si el residual tumoral , es cero.	Cualitativa dicotómica	0) No 1) Si
Linfadenectomía en cirugía primaria	Resección de ganglios linfáticos pélvicos y/o para aórticos con el objetivo de lograr una citorreducción óptima en la cirugía de cáncer epitelial etapa avanzada	Resección de ganglios linfáticos pélvicos y/o para aórticos con el objetivo de lograr una citorreducción óptima en la cirugía de cáncer epitelial etapa avanzada	Cualitativa dicotómica	0) No 1) Si
Ciclos totales de quimioterapia en enfermedad primaria	Ciclos de quimioterapia otorgados para el tratamiento de cáncer epitelial de ovario etapa avanzada dividida en subgrupos de acuerdo a los ciclos recomendados en la literatura en enfermedad primaria que son 6 ciclos a base de carboplatino.	Ciclos de quimioterapia otorgados para el tratamiento de cáncer epitelial de ovario etapa avanzada dividida en subgrupos de acuerdo a los ciclos recomendados en la literatura en enfermedad primaria que son 6 ciclos a base de carboplatino.	cualitativa	1) > 6 2) 6 3) <6
Número de ciclos de quimioterapia	Número de ciclos de quimioterapia en el tratamiento primario	Número de ciclos de quimioterapia en el tratamiento primario	cuantitativa	Número
Fármacos de quimioterapia	Combinación de fármacos utilizados para el tratamiento de cáncer epitelial de ovario etapa avanzada en su modalidad de neoadyuvancia o adyuvancia.	Combinación de fármacos utilizados para el tratamiento de cáncer epitelial de ovario etapa avanzada en su modalidad de neoadyuvancia o adyuvancia.	cualitativa	1) carboplatino con paclitaxel 2) carboplatino con otro
Respuesta a la primera línea de quimioterapia	Es la regresión del volumen tumoral identificado posterior a la administración del primer tratamiento que se administra para el cáncer que incluye un conjunto estándar de manejos.	Es la regresión del volumen tumoral identificado posterior a la administración del primer tratamiento que se administra para el cáncer que incluye un conjunto estándar	cualitativa	1) respuesta completa 2) respuesta parcial 3) sin respuesta

		de manejos. Para ésta investigación se evaluará la respuesta clínica en la exploración quirúrgica.		
Tratamiento primario completo	Tratamiento primario con cirugía y quimioterapia completo	Tratamiento primario con cirugía y quimioterapia completo	Cualitativa	0) No 1) Si
Supervivencia libre de progresión (SLP)	Periodo de tiempo transcurrido desde la fecha en que se finalizó el tratamiento para la enfermedad primaria, hasta la fecha en que se diagnosticó recurrencia bioquímica, clínica o radiológica, es equivalente al intervalo libre de platinos, con lo cual se puede clasificar a la enfermedad en grupos de respuesta.	Periodo de tiempo transcurrido desde la fecha en que se finalizó el tratamiento para la enfermedad primaria, hasta la fecha en que se diagnosticó recurrencia bioquímica, clínica o radiológica.	cuantitativa	Número de meses
Intervalo libre de platino (ILP)	Clasificación de la enfermedad recurrente de acuerdo a la sensibilidad a la quimioterapia basada en carboplatino, midiendo el tiempo transcurrido desde la fecha en que se finalizó el tratamiento para la enfermedad primaria, hasta la fecha en que se diagnosticó recurrencia bioquímica, clínica o radiológica.	Clasificación de la enfermedad recurrente de acuerdo a la sensibilidad a la quimioterapia basada en carboplatino, midiendo el tiempo transcurrido desde la fecha en que se finalizó el tratamiento para la enfermedad primaria, hasta la fecha en que se diagnosticó recurrencia bioquímica, clínica o radiológica.	cualitativa	1) platino refractaria 2) platino resistente 3) Parcialmente sensible 4) sensible al platino
Enfermedad recurrente ó progresión	Recurrencia bioquímica, clínica, o radiológica, especificada en el expediente en un periodo de 24 meses.	Recurrencia bioquímica, clínica, o radiológica, especificada en el expediente en un periodo de 24 meses.	Cualitativa Dicotómica	0) No 1) Si
Citorreducción secundaria	Cirugía realizada en enfermedad recurrente con la finalidad de extirpar actividad tumoral macroscópica en su totalidad	Cirugía realizada en enfermedad recurrente con la finalidad de extirpar actividad tumoral macroscópica en su totalidad	Cualitativa Dicotómica	0) No 1) Si
Número de recurrencias ó progresión	Número total de recurrencias bioquímicas, clínicas, o radiológicas anotadas en el expediente clínico en un periodo de 24 meses	Número total de recurrencias bioquímicas, clínicas, o radiológicas anotadas en el expediente clínico en un periodo de 24 meses	Cuantitativa	Número de recurrencias
Recurrencia a sistema nervioso central	Recurrencia a sistema nervioso central	Recurrencia a sistema nervioso central diagnosticada por tomografía o resonancia magnética	Cualitativa	0) No 1) Si
Número de líneas de quimioterapia	Número de líneas de quimioterapia posterior a completar el tratamiento primario, secundario a recurrencias o progresiones de la enfermedad	Número de líneas de quimioterapia posterior a completar el tratamiento primario, secundario a recurrencias o progresiones de la enfermedad	Cuantitativa	Número
Ciclos totales de quimioterapia en enfermedad primaria y recurrente	Número de ciclos totales de quimioterapia en enfermedad primaria y recurrente	Número de ciclos totales de quimioterapia en enfermedad primaria y recurrente	Cuantitativa	Número
Muerte	Pacientes que presentan el desenlace (muerte) durante el periodo establecido de estudio	Pacientes que presentan el desenlace (muerte) durante el periodo establecido de estudio	Cualitativa Dicotómica	0) No 1) Si
CA 125 inicial	El CA-125 es un determinante antigénico en una mucina glucosilada de alto peso molecular reconocida por el anticuerpo	El CA-125 es un determinante antigénico en una mucina glucosilada de alto peso molecular	Cuantitativa	U/mL

	monoclonal murino OC125. Es expresado principalmente por tumores ováricos de origen epitelial no mucinoso. Para ésta investigación es el Valor de marcador tumoral Ca 125 sérico medido previo al inicio del tratamiento primario para cáncer de ovario (cirugía o quimioterapia)	reconocida por el anticuerpo monoclonal murino OC125. Es expresado principalmente por tumores ováricos de origen epitelial no mucinoso. Para ésta investigación es el valor de marcador tumoral Ca 125 sérico medido previo al inicio del tratamiento primario para cáncer de ovario (cirugía o quimioterapia)		
Ca 125 nadir de seguimiento	Valor de marcador tumoral Ca 125 sérico mas bajo medido durante el seguimiento posterior a que se completó el tratamiento primario para cáncer de ovario.	Valor de marcador tumoral Ca 125 sérico mas bajo medido durante el seguimiento posterior a que se completó el tratamiento primario para cáncer de ovario.	Cuantitativa	U/mL
Tiempo de diagnóstico a inicio de primer tratamiento	Tiempo transcurrido de diagnóstico al inicio de primer tratamiento oncológico	Tiempo transcurrido de diagnóstico al inicio de primer tratamiento oncológico	Cuantitativa	Semanas

Plan de análisis estadístico

Se analizaron las variables definidas previamente en el cuadro de Operacionalización de variables.

Plan de análisis por variable

El análisis de datos se realizó utilizando el programa estadístico SPSS V.22.

Se analizaron las variables demográficas de las pacientes y de la enfermedad, las cuales se representan en la tabla 1, las variables cualitativas: Grupos de edad, antecedentes heredofamiliares de cáncer, ECOG, comorbilidad, etapa, segundo primario, ascitis inicial, tratamiento primario, citorreducción óptima, linfadenectomía, recurrencia a sistema nervioso central, combinación de quimioterapia, intervalo libre de platino, respuesta a quimioterapia de primera línea, enfermedad recurrente y citorreducción secundaria se presentan en frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas: Edad, número de recurrencias y progresiones, número de ciclos de quimioterapia, número de líneas de quimioterapia, Ca 125 inicial, Ca 125 nadir, tiempo de diagnóstico a inicio de primer tratamiento, se analizarán de acuerdo a la distribución de la población para lo cual se utilizará la prueba de hipótesis de Kolmogórov – Smirnov, dado que el tamaño de la muestra es mayor de 30 pacientes, asumiendo distribución normal si el valor de p es > 0.05 , por lo tanto las

variables de distribución normal, se representarán con media /desviación estándar, y las de libre distribución con mediana /mínimos y máximos.

Para mostrar diferencia en el caso de las variables cualitativas se calculó el valor de P con X^2 , y de las variables cuantitativas calculando el valor de p, de acuerdo a la distribución de la población con t de Student o U de Mann – Whitney. En ambos casos un valor de $P < 0.05$ se considerará significativa para mostrar diferencia y un intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

Las variables que de forma inicial se analizaron como variables numéricas para su inclusión en los análisis bivariados y multivariados de acuerdo a su resultado se transformaron en variables cualitativas.

Con la finalidad de complementar el conocimiento de la población estudiada se representan las características específicas observadas: Comorbilidad, antecedentes heredofamiliares, cáncer segundo primario, se representarán en figuras con frecuencias y porcentajes.

Para dar cumplimiento a los objetivos se estimarán las tasas de la variable supervivencia global general (SG) mediante el método de Kaplan – Meier, la variable supervivencia libre de progresión se analizará con el método de Kaplan – Meier, se consideró como evento la fecha de recurrencia.

La supervivencia global (SG) se definió como el tiempo transcurrido entre la fecha de diagnóstico hasta la muerte (variable dependiente) y se consideraron como censuradas a la fecha del último contacto en las visitas de consulta externa o de admisión continua de acuerdo a la fecha establecida de cierre de seguimiento.

se contrastaron las variables con prueba de log rank asumiendo diferencia estadísticamente significativa una $p < 0.05$. Se realizará un análisis multivariado del tiempo hasta el evento, utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se realizará el modelo a partir de las variables que resulten significativas ($p < 0.1$ unilateral) en los análisis bivariados.

También se ajustarán con los principales factores asociados que impactan en la supervivencia conocidos en la clínica (Etapa, tratamiento oncológico primario, citorreducción óptima, intervalo libre de platino). se utilizará el programa SPSS. V.22.

Aspectos éticos

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional, recabando datos del expediente clínico, de acuerdo a lo establecido, en el artículo 13 de la ley general de salud, en ésta investigación prevaleció el criterio de respeto a la dignidad, protección de los derechos y el bienestar de las participantes, así como los principios de beneficencia, respeto y justicia, tomando en cuenta las pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos (CIOMS). El protocolo de investigación contó con el dictamen favorable de las comisiones científicas de seguridad y ética del hospital asignado por la plataforma SIRELCIS - IMSS, con la aprobación de la dirección médica del hospital de oncología del Centro Médico Nacional SXXI, IMSS, y se llevó a cabo con la autorización de acuerdo a lo establecido en la ley general de salud, artículo 14, fracción VII y VIII, pauta 2 de CIOMS, y a la declaración de Helsinki, párrafo II.

Se protegieron los datos recabados, garantizando la privacidad de las participantes, identificando a las pacientes con un número de folio en la base de datos la cual se protegió con candados de seguridad y con códigos que solo serán resguardados por el investigador principal en computadora personal con contraseña.

La presente investigación se consideró sin riesgo ya que de acuerdo a lo establecido en la ley general de salud, artículo 17, fracción I, únicamente se emplearon datos de tipo documental retrospectiva, en la que no se realizaron intervenciones de variables, fisiológicas, psicológicas y sociales en los individuos que participaron en el estudio. El artículo 20 y 21 de la ley general de salud, establece la solicitud de un consentimiento informado de los participantes, sin embargo, en la pauta 4 de CIOMS, refiere que existen casos seleccionados en donde se puede omitir el consentimiento informado, por lo que se solicitó al comité de ética asignado directamente por la plataforma SIRELCIS – IMSS, autorización para no incluir consentimiento informado firmado por pacientes o familiares, para el uso de sus datos con fines de investigación, ya que lo consideramos impracticable, por el carácter retrospectivo y sin intervenciones de la investigación, no se requiere de la presencia física de los sujetos de investigación, aunado a que son pacientes

adultas, oncológicas, en etapa avanzada, se infiere que podrían tener imposibilidad para desplazarse al área hospitalaria, incluso algunas ya pudieron haber fallecido, y el localizarlas de forma telefónica podría causar alarma e incomodidad en los familiares.

La justificación e importancia de llevar a cabo ésta investigación radica en que se pretende obtener un beneficio indirecto, por que contribuirá al conocimiento, pronóstico y abrirá líneas de investigación que beneficiará a otras personas que presenten cáncer epitelial de ovario avanzado.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Elaboración de protocolo	30 de Septiembre 2020
Registro de protocolo	Febrero de 2021
Recolección de la información	01 de abril de 2022 /posterior a aprobación
Captura de datos	30 de mayo de 2022/ Posterior a la aprobación
Análisis de datos	30 de junio de 2022
Interpretación de resultados	15 de julio de 2022
Formulación de reporte	30 de julio de 2022

RESULTADOS

Se analizaron los datos de 300 pacientes con cáncer de ovario seroso papilar de alto grado etapa avanzada, que recibieron atención médica en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, las características clínicas se presentan en la tabla 1. La mediana de edad fue de 59 años, de las cuales 78 (26%) fueron menores de 40, 81(27%) entre 40.1 a 60 años y 141(47%) mayores de 60 años. De forma global 175(58.3%) refirieron antecedentes heredofamiliares de primer grado de cáncer, el sitio más frecuente reportado fue cáncer de mama 60(31%), seguido de cáncer de ovario 22(11%) y cáncer gástrico 22(11%), las frecuencias y porcentajes de éstos y el resto de los antecedentes se esquematizan en la figura 1 A. El ECOG inicial (Grupo Oncológico Cooperativo del Este) fue de 0 y 1 148(49.3%) , 2 y 3 152(50.7%); 125 pacientes (41.7%) reportaron comorbilidad asociada predominando el diagnóstico de hipertensión arterial sistémica 72(38%) seguida de diabetes mellitus tipo 2 45 (24%) e hipotiroidismo 22(11%), éstos y el resto de diagnósticos de comorbilidad se esquematizan con frecuencias y porcentajes en la figura 1 B. En cuanto a la etapa FIGO, 216 pacientes se diagnosticaron en etapa IIIC (72%) y 84(28%) en etapa IV, los sitios más frecuentes de metástasis reportados fueron pleura 31(37%) y pulmón 17(20%), en la figura 1 C se esquematizan los sitios reportados de metástasis con frecuencias y porcentajes.

El diagnóstico de segundo primario se obtuvo en 30 pacientes (10%), el más frecuente fue cáncer de mama 15(50%), seguido de cáncer de endometrio 5(17%), los cuales se representan en la figura 1 D.

A 27 pacientes (9%) se les realizó prueba genética BRCA, de las cuales el 17(5.7%) tuvieron mutación, la más frecuente fue la mutación de BRCA 1.

En Cuanto a la presentación clínica inicial 295(98.3%) se diagnosticaron con ascitis por clínica o por estudio radiológico, el diagnóstico se realizó en pacientes con alta sospecha de cáncer epitelial de ovario, con Citológico de ascitis o BAAF (biopsia por aspiración con aguja fina) en 109(36.3%)de las pacientes y 191 (63.7%) se diagnosticaron con biopsia directa en quirófano, la mediana de tiempo que transcurrió desde el diagnóstico hasta el inicio de primer tratamiento fue de 22 días

(0,195). En cuanto al tratamiento 252(84%) fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante con citorreducción de intervalo y 48(16%) con citorreducción primaria y adyuvancia con quimioterapia. En ambas modalidades de tratamiento se logró la citorreducción óptima (residual tumoral 0 macroscópico) en 222(74%) y se realizó linfadenectomía en 198(66%).

En cuanto al tratamiento con quimioterapia el 100% de las pacientes recibieron Carboplatino con paclitaxel que es el esquema descrito de primera línea, La mediana de ciclos de quimioterapia fue de 7(0,16) y 147 (49%) pacientes recibieron mas de 6 ciclos, obteniéndose respuesta patológica completa 77(25.7%), parcial 156(52%), y no se obtuvo respuesta en 67(22.3%).

Al evaluar la enfermedad recurrente se encontró que 255(85%) tuvieron recurrencia/progresión con mediana de 2.5(0,7) de las cuales 82(27.3%) se llevaron a citorreducción secundaria. Con respecto al intervalo libre de platino (ILP) 58(19.3%) fueron refractarias, 73 (24.3%) resistentes, 61(20.3%) y 108(36%) sensibles al platino.

La mediana de líneas de quimioterapia fue de 2(0,6), y el número de ciclos de quimioterapia global en enfermedad primaria y recurrente fue de 14 ciclos (0,38).

La recurrencia a sistema nervioso central se diagnosticó en 20 pacientes (6.7%) la cuales fueron tratadas con radioterapia.

Los valores de marcador tumoral Ca 125 se evaluaron de forma inicial encontrando una mediana de 1342(40,31000) y el valor nadir de seguimiento posterior al primer tratamiento fue de 12 (1,5320), llegando a menos de 35U/mL en 58(19.3%) de las pacientes.

Tabla 1. Características clínicas de las pacientes con cáncer de ovario seroso epitelial de alto grado etapa avanzada.

Características	N = 300 (%)
Edad al inicio mediana, (min-max)	59 (23,86)
Grupo de edad (%)	
<40 años	78 (26)
40.1 a 60 años	81 (27)
>60 años	141 (47)
AHF de cáncer (%)	175 (58.3)
ECOG (%)*	
0 y 1	148 (49.3)
2 y 3	152 (50.7)
Comorbilidad (%)	125 (41.7)
Etapa FIGO(%)+	
IIIC	216 (72)
IV	84 (28)
Segundo primario (%)	30 (10)
Prueba genética BRCA (%)	27 (9)
Mutación BRCA (%)	17 (5.7)
Ascitis inicial (%)	295 (98.3)
Modalidad diagnóstica inicial (%)	
Citológico de ascitis o BAAF	109 (36.3)
Biopsia directa	191 (63.7)
Tratamiento completo (%)	268 (89.3)
Tratamiento primario (%)	
Quimioterapia neoadyuvante/citorreducción de Intervalo	252(84)
Citorreducción primaria/Adyuvancia	48 (16)
Citorreducción óptima (%)	222 (74)
Linfadenectomía (%)	198 (66)
Fármacos de quimioterapia (%)	
Carboplatino/Paclitaxel	300 (100)
Número global de ciclos de quimioterapia primaria Mediana, (min-max)	7 (0,16)
Ciclos de quimioterapia (%)	
< 6 ciclos	31 (10.3)
6 ciclos	122 (40.7)
> 6 ciclos	147 (49)
Respuesta a quimioterapia de primera línea (%)	
Completa	77 (25.7)
Parcial	156 (52)
Sin respuesta	67 (22.3)
Enfermedad recurrente o progresión (%)	255 (85)
Número de recurrencias ó progresiones mediana, (min-max)	2.5 (0,7)
Citorreducción secundaria (%) mediana, (min-max)	82 (27.3)
Número de líneas de quimioterapia mediana, (min-max)	2(0,6)

Número de ciclos de quimioterapia global enfermedad primaria y recurrente	14(0,38)
Recurrencia a sistema nervioso central (%)	20 (6.7)
Ca 125 inicial (U/mL) mediana, (min-max)	1342 (40,31000)
Ca 125 inicial previo a inicio de tratamiento (U/mL) (%)	
<1000	128 (42.7)
>1000	172 (57.3)
Ca 125 nadir (U/mL)	12 (1,5320)
Ca125 nadir posterior a tratamiento primario (%)	
<35 (U/mL)	242(80.7)
>35 (U/mL)	58(19.3)
Tiempo de diagnóstico a inicio de primer tratamiento (días) Mediana, (min-max)	22(0,195)
Tiempo de Diagnóstico a inicio de primer tratamiento (%)	
<30 días	189(63)
>30 días	111(37)
Intervalo libre de platino (ILP) (%)	
Platino refractario	58 (19.3)
Platino resistente	73 (24.3)
Parcialmente sensible	61 (20.3)
Sensible al platino	108 (36)
Grupo supervivencia libre de progresión (%)	
<6 meses	131 (43.7)
>6 meses	169 (53.3)

*ECOG denota al Grupo Oncológico Cooperativo del Este.

+FIGO es la federación internacional de ginecología y obstetricia

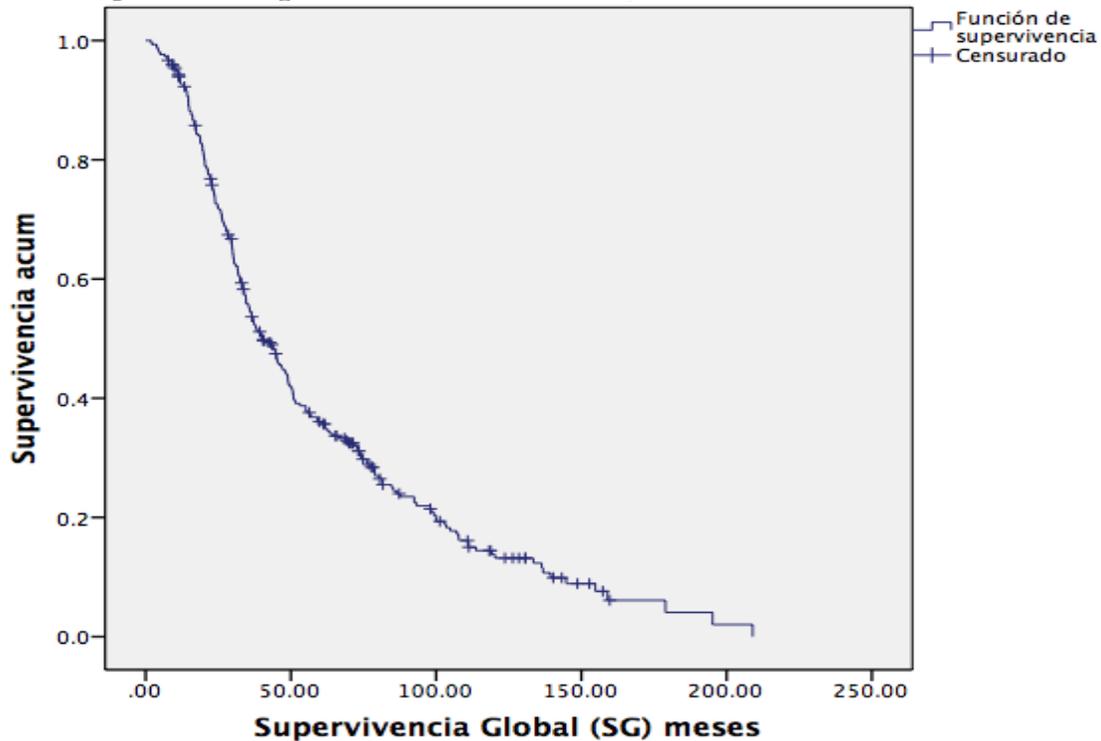
Supervivencia global (SG) en cáncer epitelial de ovario

Se evaluó la supervivencia global de 300 pacientes, el evento (muerte) se presentó en 238 pacientes, la mediana de SG utilizando el método de Kaplan-Meier fue de 40.1 meses IC del 95% 33.6 a 46.6. La supervivencia global (SG) se representa en la tabla 2 A.

Se calculó la supervivencia libre de progresión (SLP) la cual fue de 8.5 meses con IC del 95% 6.9 a 10.0. La supervivencia libre de progresión (SLP) se representa en la tabla 2 B.

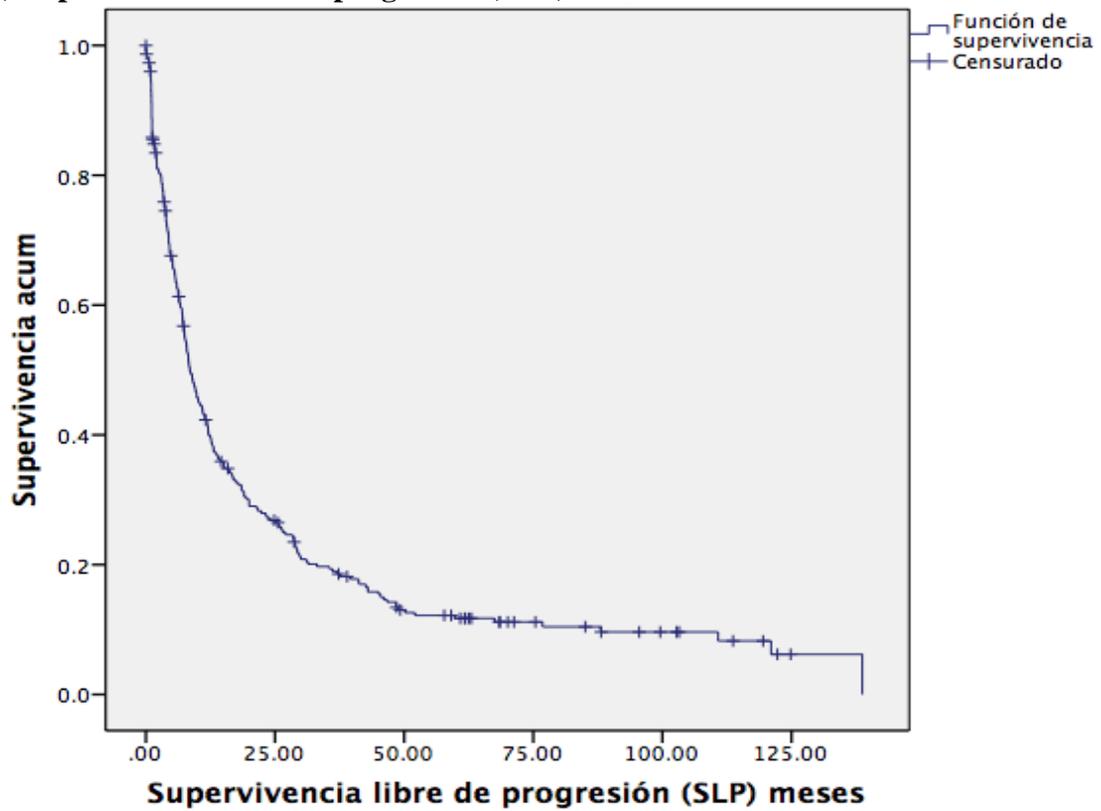
Tabla 2. Descripción de tiempo de supervivencia de pacientes con cáncer epitelial de ovario seroso papilar de alto grado, etapa avanzada en CMNSXXI hospital de oncología

A) Supervivencia global (SG)



Mediana SG			
Total: 300		No. De eventos: 238	
Mediana	EE	IC95% de la mediana	
		Inferior	Superior
40.1	3.3	33.6	46.6

B) Supervivencia libre de progresión (SLP)



Mediana SLP			
Total: 300		No. De eventos: 255	
Mediana	EE	IC95%	
		Inferior	Superior
8.5	.78	6.9	10.0

Comparación de curvas de supervivencia por factor

Se compararon las curvas de supervivencia de las variables analizadas previamente, encontrando en el análisis bivariado que los factores que modifican la supervivencia son: ECOG 0 y 1 vs 2 y 3 $P = .000$ (50.6 vs 34.4 meses), Modalidad diagnóstica inicial con biopsia directa vs citológico de ascitis o BAAF $P = .028$ (44.7 vs 34.6 meses), Etapa III vs IV $P = .011$ (47 vs 31.9 meses), Tratamiento primario completo $P = .000$ (45.2 vs 18.8 meses), Tratamiento primario con Citorreducción primaria y adyuvancia vs quimioterapia neoadyuvante y citorreducción de Intervalo $P = .000$ (79 vs 36.4 meses), Citorreducción óptima $P = .000$ (50.4 vs 23.8 meses), linfadenectomía $P = .003$ (48.2 vs 30.1 meses), ciclos de quimioterapia < 6 ciclos vs 6 ciclos, > 6 ciclos $P = .011$ (23.8 vs 49.9 vs 38.4 meses), respuesta a quimioterapia de primera línea Completa vs parcial vs sin respuesta $P = .000$ (68.8 vs 45.3 vs 22.7 meses), enfermedad recurrente o progresión $P = .000$ (36.4 vs 113.7), más de 3 recurrencias $P = .000$ (79 vs 35.4 meses), citorreducción secundaria $P = .000$ (68.8 vs 32.5), sensibilidad al platino > 6 meses $P = .000$ (73.9 vs 22.7 meses), Intervalo libre de platino platino refractario vs platino resistente vs parcialmente sensible vs sensible al platino $p = .000$ (17.4 vs 23.9 vs 40.1 vs 99.1 meses) marcador tumoral Ca 125 nadir posterior a tratamiento primario <35 (U/mL) $P = .000$ (50.4 vs 20.2 meses).

Las variables que no influyeron en la supervivencia son la edad $P = .139$, AHF de cáncer $P = .435$, comorbilidad $P = .687$, segundo primario $P = .137$, tiempo de diagnóstico a inicio de primer tratamiento $P = .694$, recurrencia a sistema nerviosos central $P = .756$, marcador tumoral > 1000 U/mL $P = .783$. En la tabla 3 se representa el análisis comparativo por factor y en la figura 2. Se representan las curvas de supervivencia comparando factores (análisis bivariado) de las variables estadísticamente significativas.

Tabla 3. Comparación de curvas de supervivencia por factor

Características N = 300 (100)	Mediana de supervivencia meses (IC95%)	Prueba de rango logarítmico P
Supervivencia Global	40.1 (33.6 - 46.6)	
SLP (meses)	8.5 (6.9 - 10)	
Subgrupo de edad		.139**
<40 años	36.4 (25.2-47.7)	
40.1 a 60	51.2 (37.5-64.9)	
>60	34.4 (28.4-40.4)	
AHF de cáncer		.435**
Si	38.1 (30.2-46.0)	
No	37.0(29.2-44.8)	
desconocido	45.3 (34.4-56.3)	
ECOG		.000*
0 y 1	50.6(38.9-62.4)	
2 y 3	34.4 (27.8-41.0)	
Comorbilidad		.687**
Si	42.9 (33.6-52.2)	
No	40.0 (30.4- 49.5)	
Segundo primario		.137**
Si	29.6 (25.7-33.6)	
No	43.9 (36.9-51.0)	
Modalidad diagnóstica inicial		.028*
Citológico de ascitis o BAAF	34.6 (27.4-41.8)	
Biopsia directa	44.7 (35.9-53.4)	
Tiempo de Diagnóstico a inicio de primer tratamiento		.694**
<30 días	39.6(32.2-47.0)	
>30 días	40.1(28.3-51.8)	
Etapas		.011*
III	47.0 (39.9-54.2)	
IV	31.9 (28.4-35.4)	
Tratamiento primario completo		.000*
Si	45.2 (38.4-51.9)	
No	18.8 (15.8-21.7)	
Tratamiento primario		.000*
Quimioterapia	36.4 (32.2-40.6)	
Neoadyuvante/citorreducción de Intervalo	79.0 (45.6-112.4)	
Citorreducción primaria/Adyuvancia		
Citorreducción óptima		.000**
Si	50.4 (42.7- 58.0)	
No	23.8 (17.9 - 29.7)	

Linfadenectomía		
Si	48.2 (43.8-52.5)	.003*
No	30.1 (24.8-35.4)	
Ciclos de quimioterapia		
< 6 ciclos	23.8(5.4-42.1)	.011**
6 ciclos	49.9(40.1-59.7)	
> 6 ciclos	38.4 (31.6-45.1)	
Respuesta a quimioterapia de primera línea		
Completa	68.8 (53.1-84.4)	.000*
Parcial	45.3 (37.2-53.5)	
Sin respuesta	22.7 (18.5-27.0)	
Enfermedad recurrente o progresión		
Si	36.4 (31.2-41.7)	.000*
No	113.7 (83.1-144.2)	
Número de recurrencias subgrupo		
<3	35.4 (31.6-39.2)	.000**
>3	79.0(68.3-89.7)	
Citorreducción secundaria		
Si	68.8 (47.3-90.2)	.000*
No	32.5 (28.6-36.4)	
Recurrencia a sistema nervioso central		
Si	44.3 (33.2-55.5)	.756**
No	40.0 (32.0-48.0)	
Intervalo libre de platino (ILP)		
Platino refractario	17.4(13.9-20.8)	.000*
Platino resistente	23.9(17.3-30.5)	
Parcialmente sensible	40.1 (31.8-48.3)	
Sensible al platino	99.1 (83.4-114.8)	
Sensibilidad a platino		
<6 meses	22.7 (20.3-25.2)	.000*
>6 meses	73.9 (61.1-86.6)	
Ca 125 inicial previo a inicio de tratamiento		
<1000 (U/mL)	42.9 (28.7-57.0)	.783**
>1000 (U/mL)	39.6 (32.5-46.6)	
Ca 125 nadir posterior a tratamiento primario		
<35 (U/mL)	50.4(43.8-56.9)	.000*
>35 (U/mL)	20.2(18.0-22.5)	

*Log Rank test, ** Breslow

Figura 2. Curvas de supervivencia comparando factores (análisis bivariado) de las variables estadísticamente significativas.

A. Antecedentes heredofamiliares AHF, B. Subgrupo de edad, C. Comorbilidad, D. Segundo primario, E. Tratamiento primario, F. Ciclos de quimioterapia primaria, G. Modalidad diagnóstica, H. ECOG inicial, I. Estadio inicial, J. Número de recurrencias agrupado, K. Tratamiento completo, L. Linfadenectomía, M. Respuesta a la primera Línea de quimioterapia, N. Enfermedad Recurrente, O. Citorreducción secundaria, P. Ca 125 nadir posterior a tratamiento primario, Q. Sensibilidad al platino, R. Grupo de intervalo libre de platino (ILP), S. Metástasis cerebrales, T. Marcador Ca 125 previo a tratamiento primario.

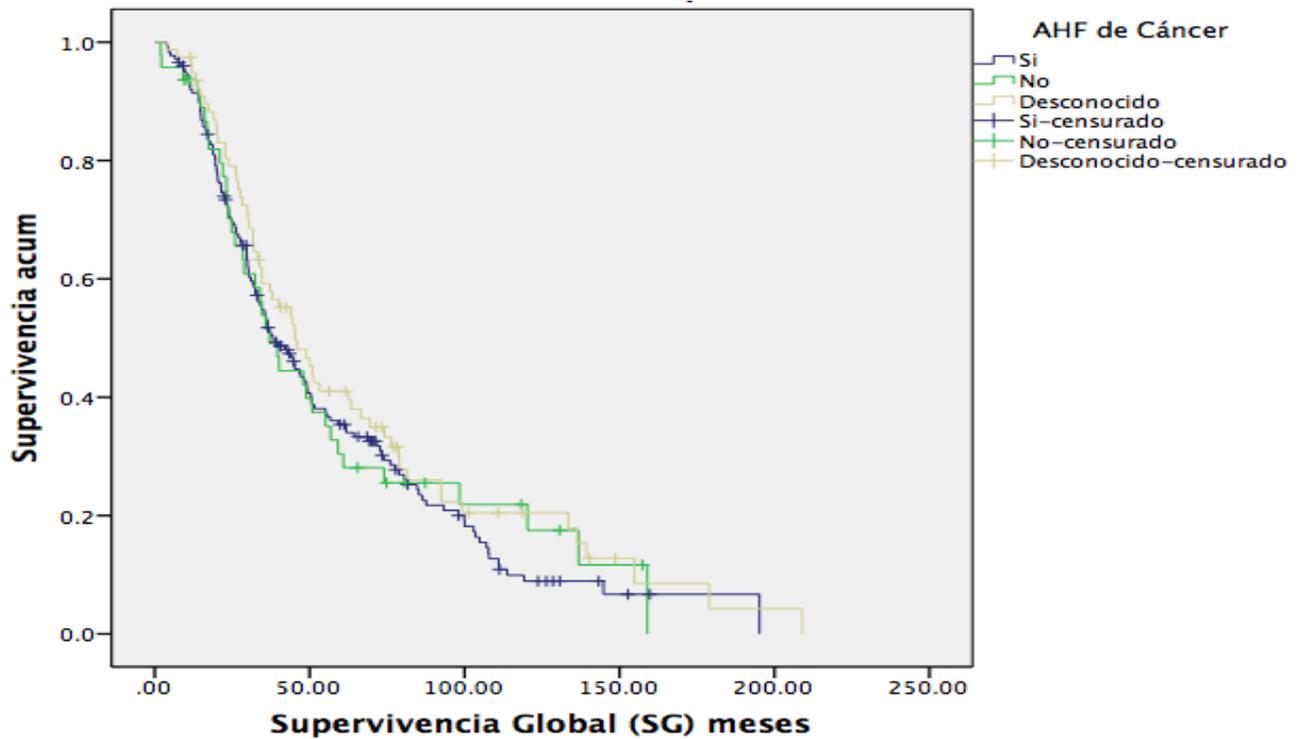


Figura 2 A. antecedentes heredofamiliares de cáncer

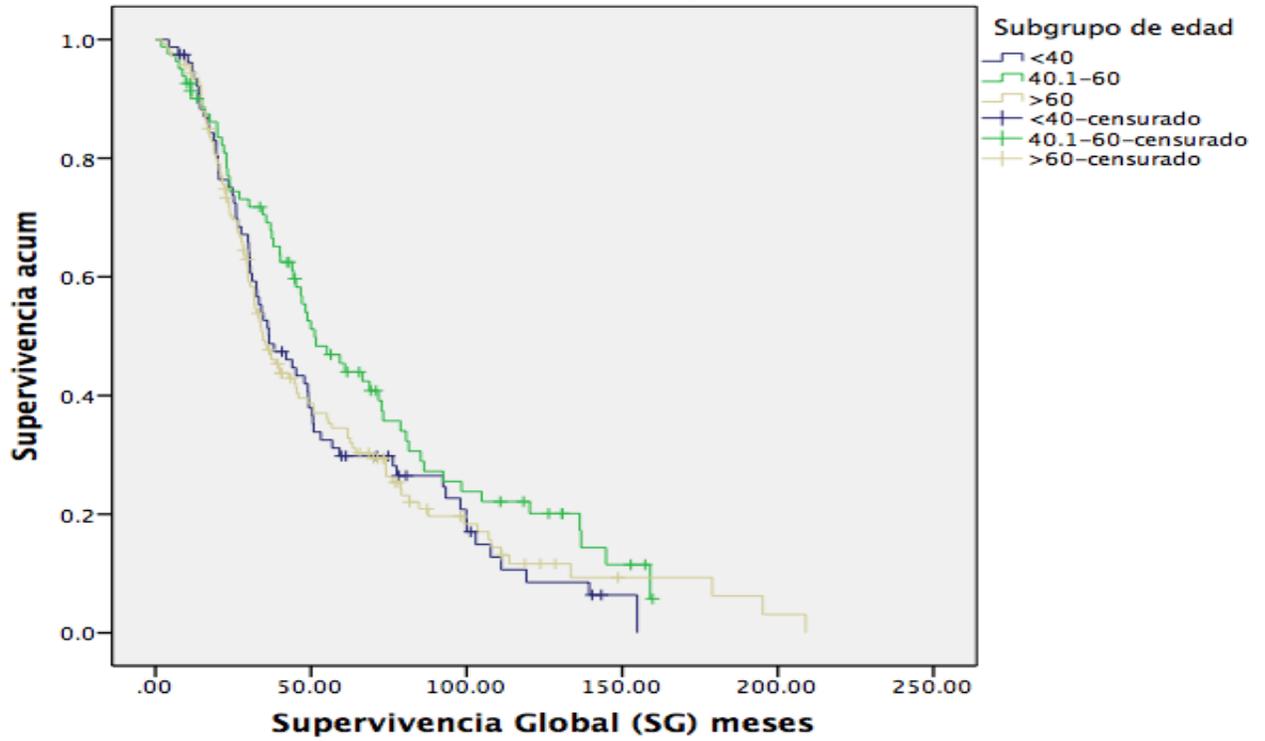


Figura 1 B. Subgrupo de edad

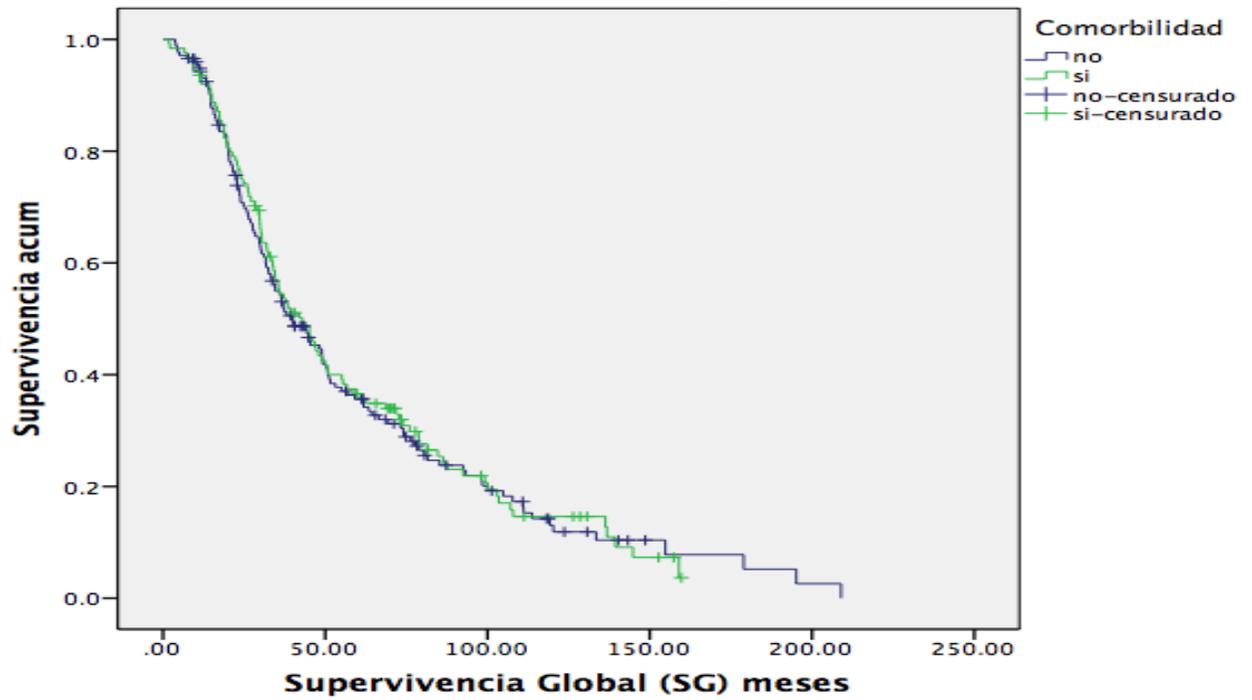


Figura 2 C. comorbilidad

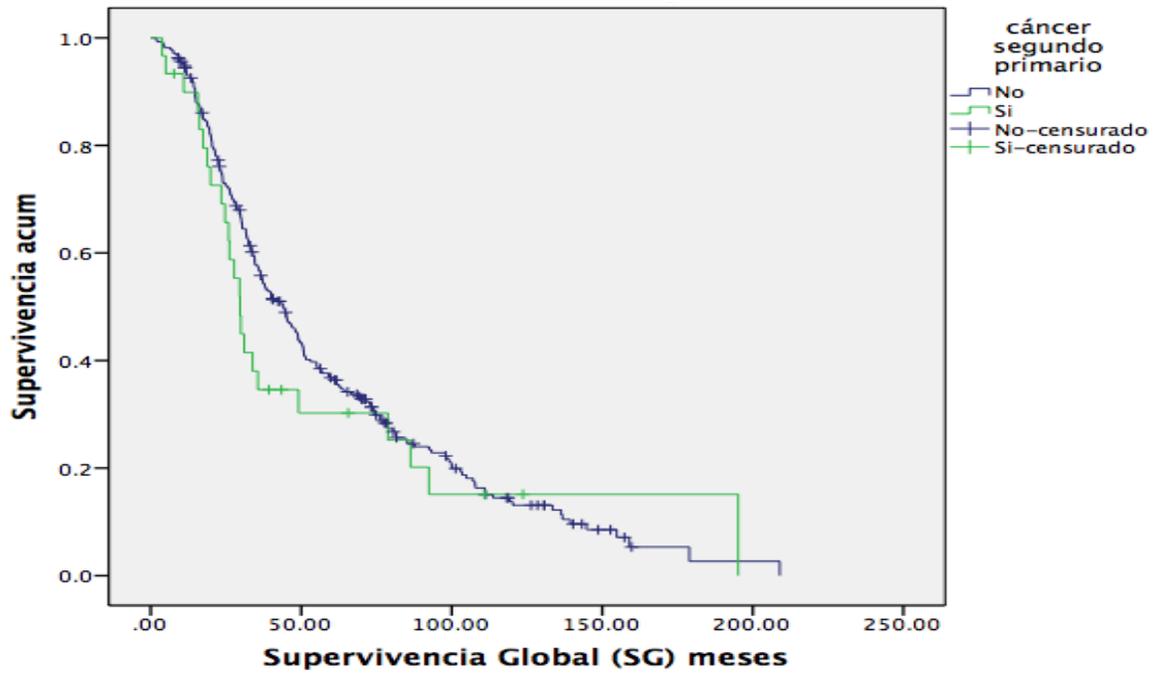


Figura 2 D. Cáncer segundo primario

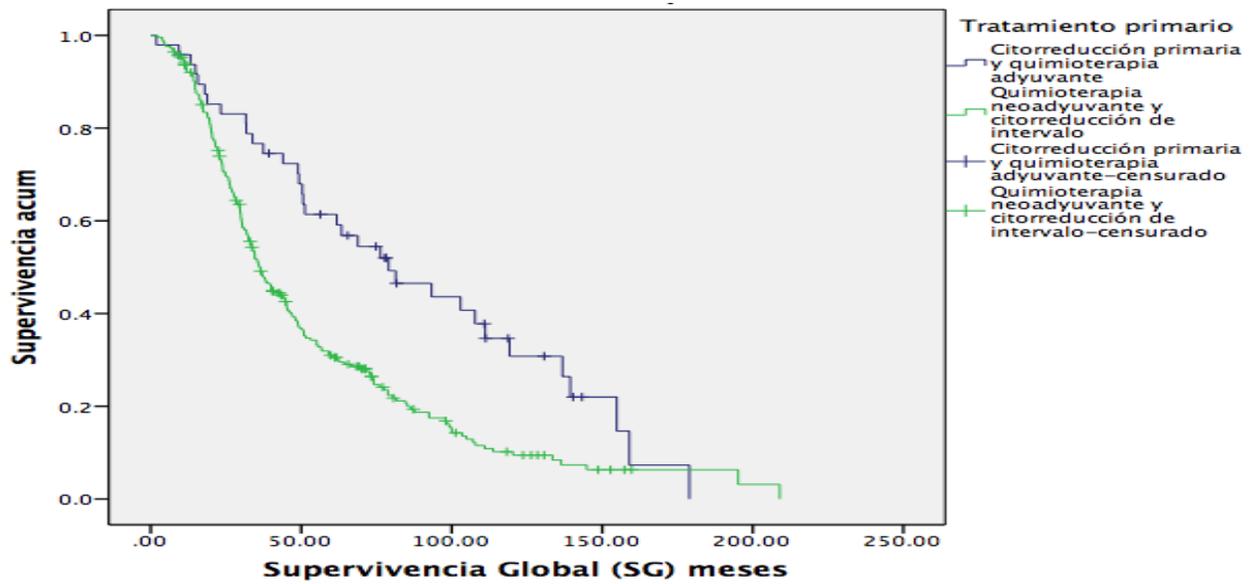


Figura 2 E. Tratamiento primario

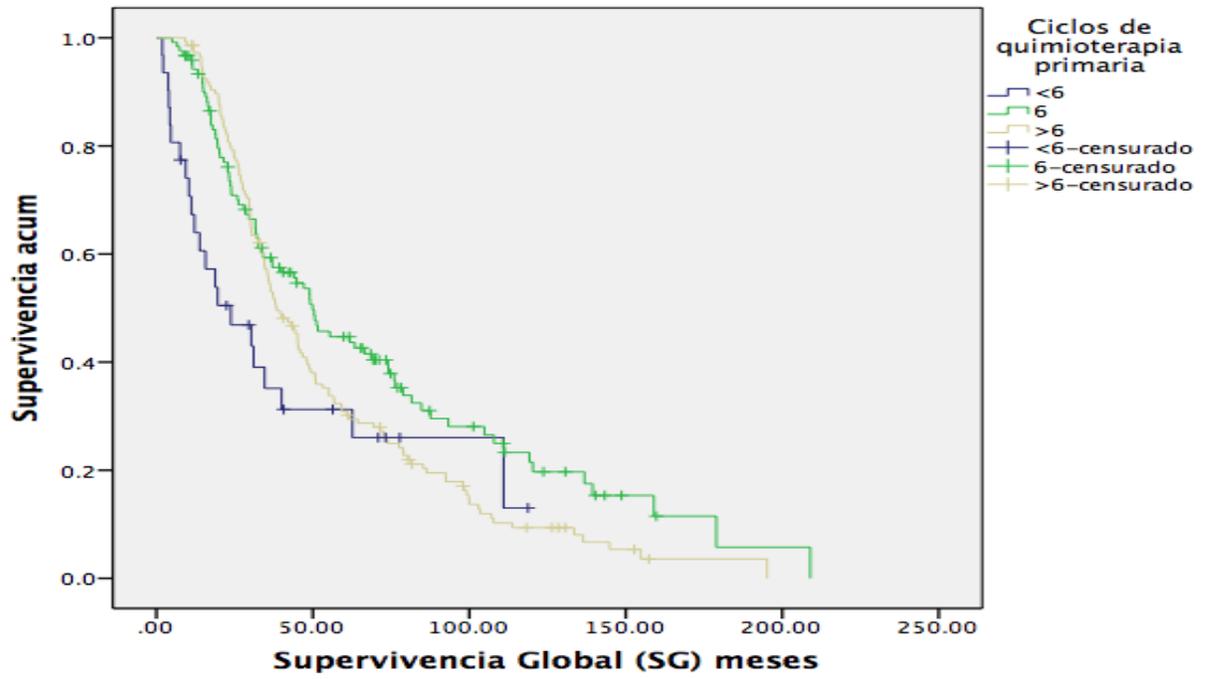


Figura 2 F. Ciclos de quimioterapia primaria

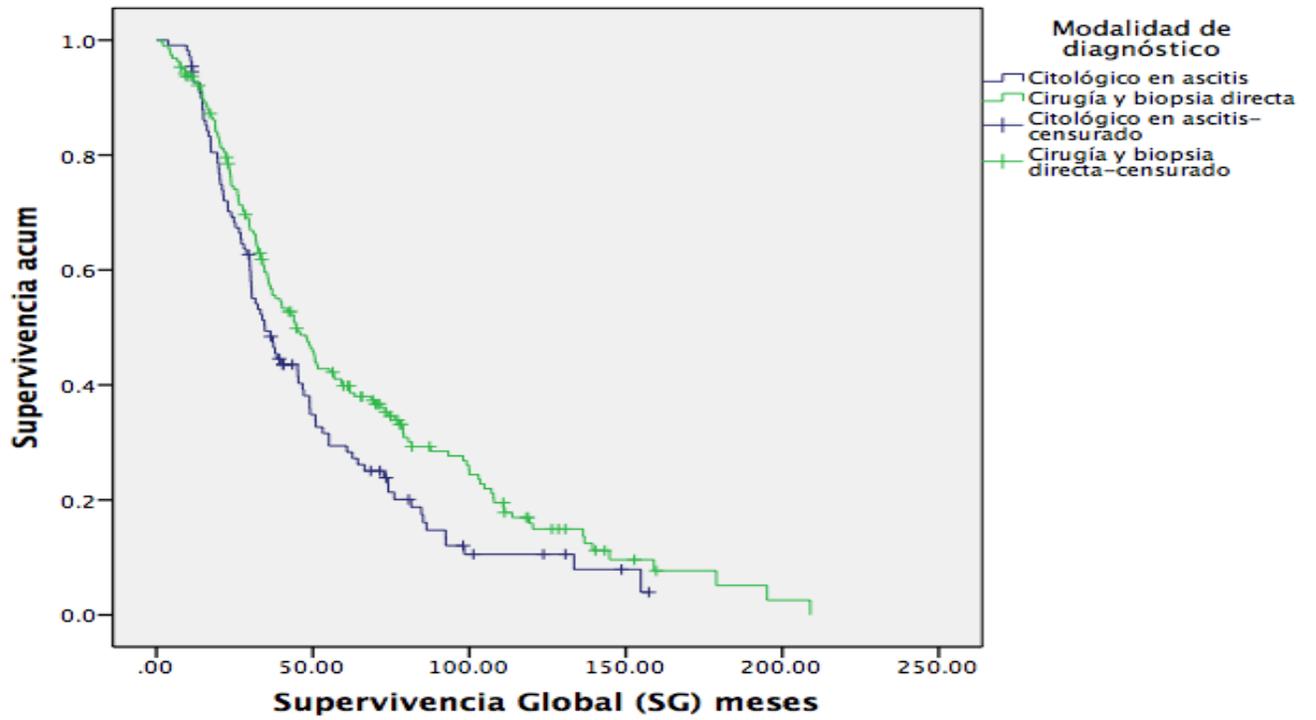


Figura 2 G. Modalidad de diagnóstico

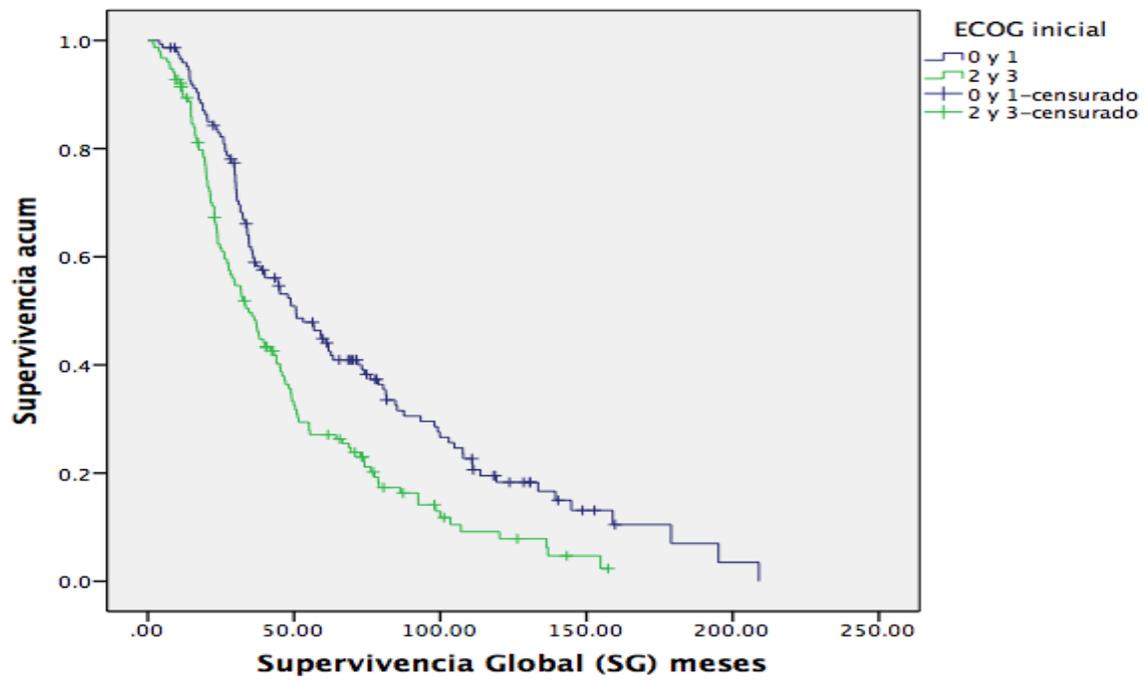


Figura 2 H. ECOG inicial

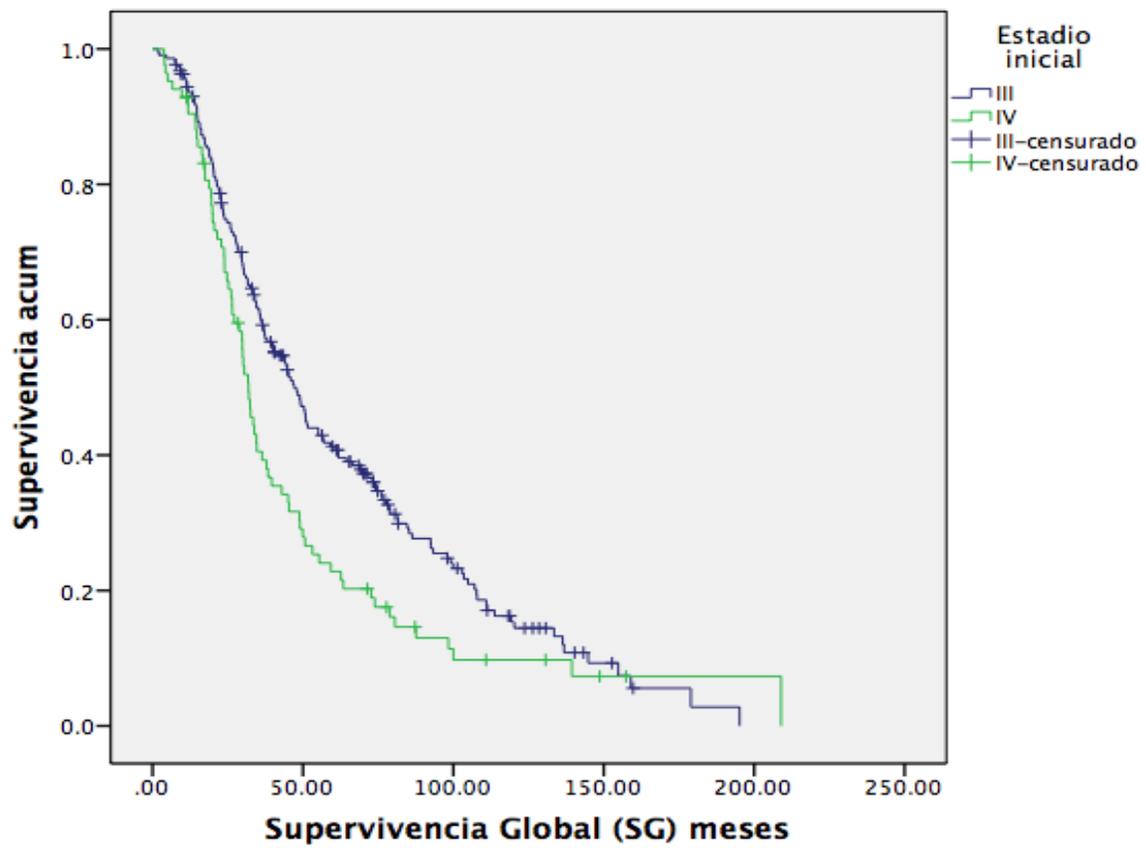


Figura 2 I. Estadio inicial

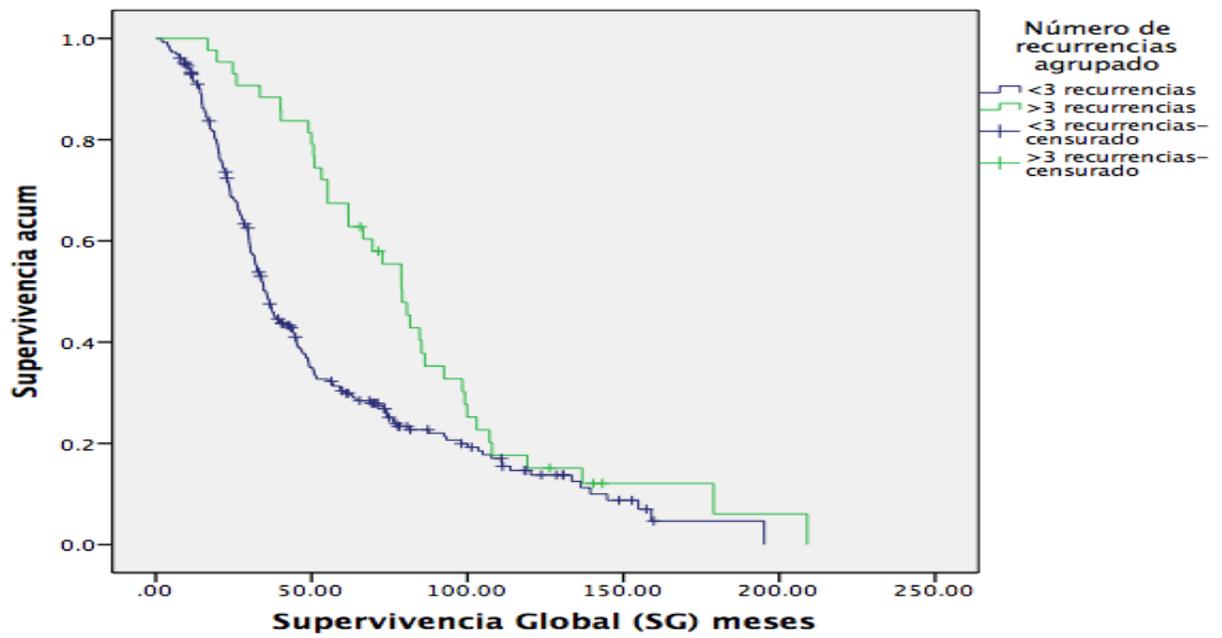


Figura 2 J. Número de recurrencias agrupado

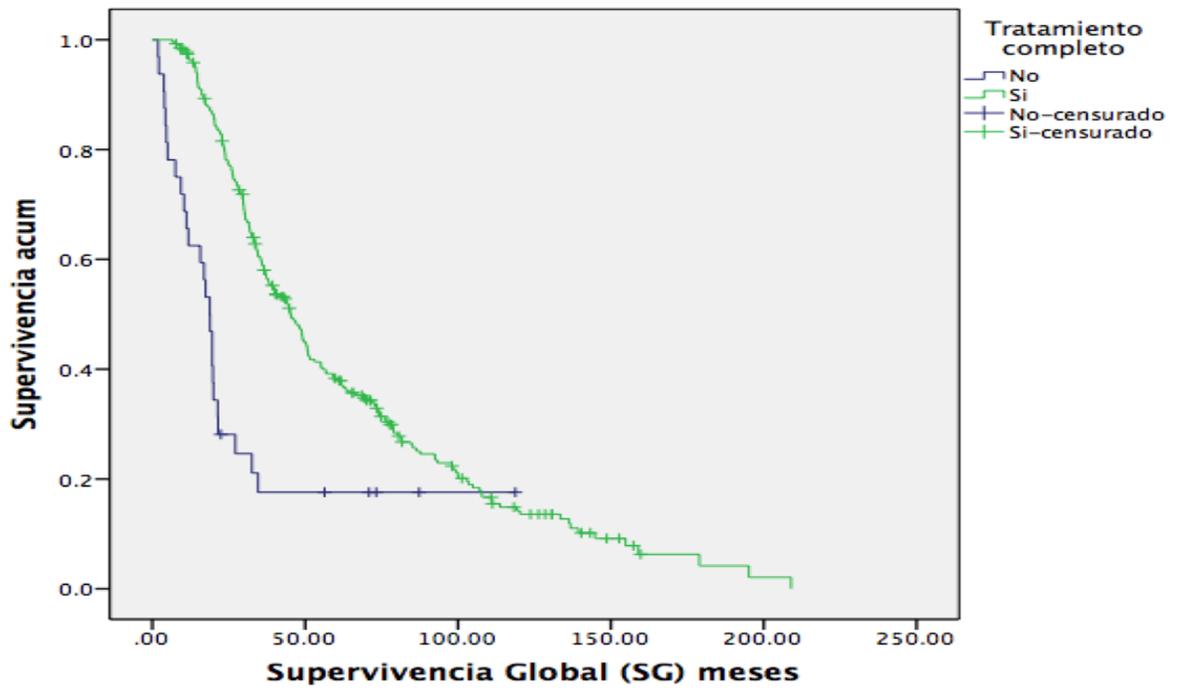


Figura 2 K. Tratamiento completo

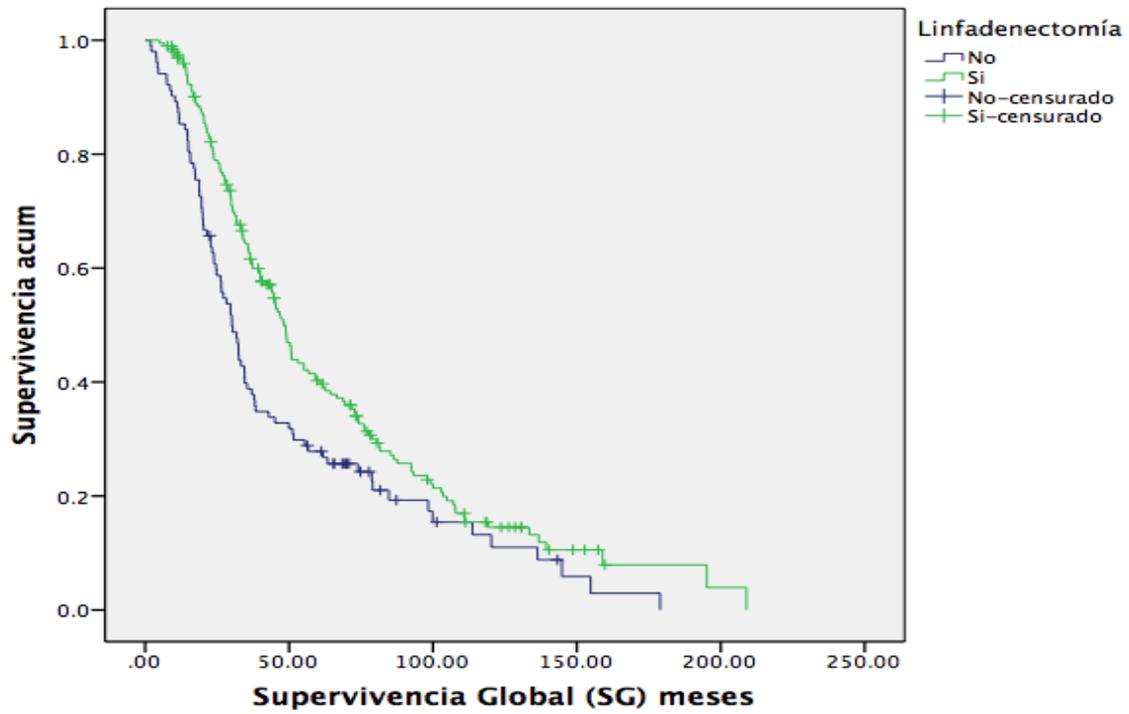


Figura 2 L. Linfadenectomía

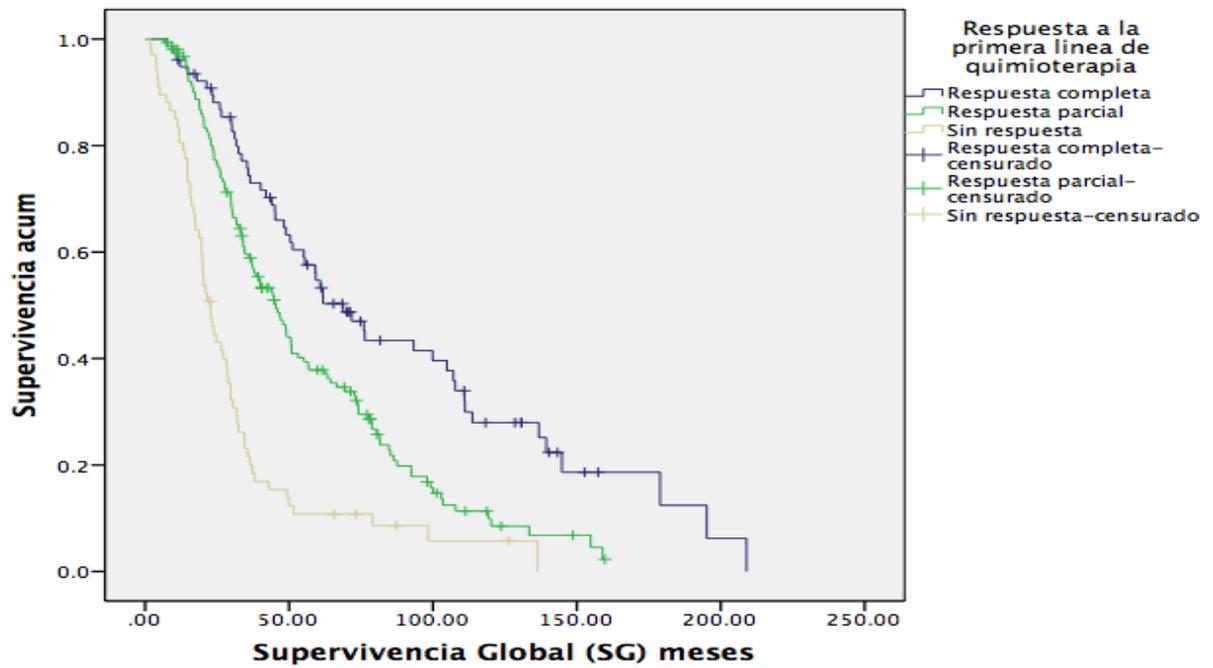


Figura 2 M. Respuesta a la orimera línea de quimioterapia

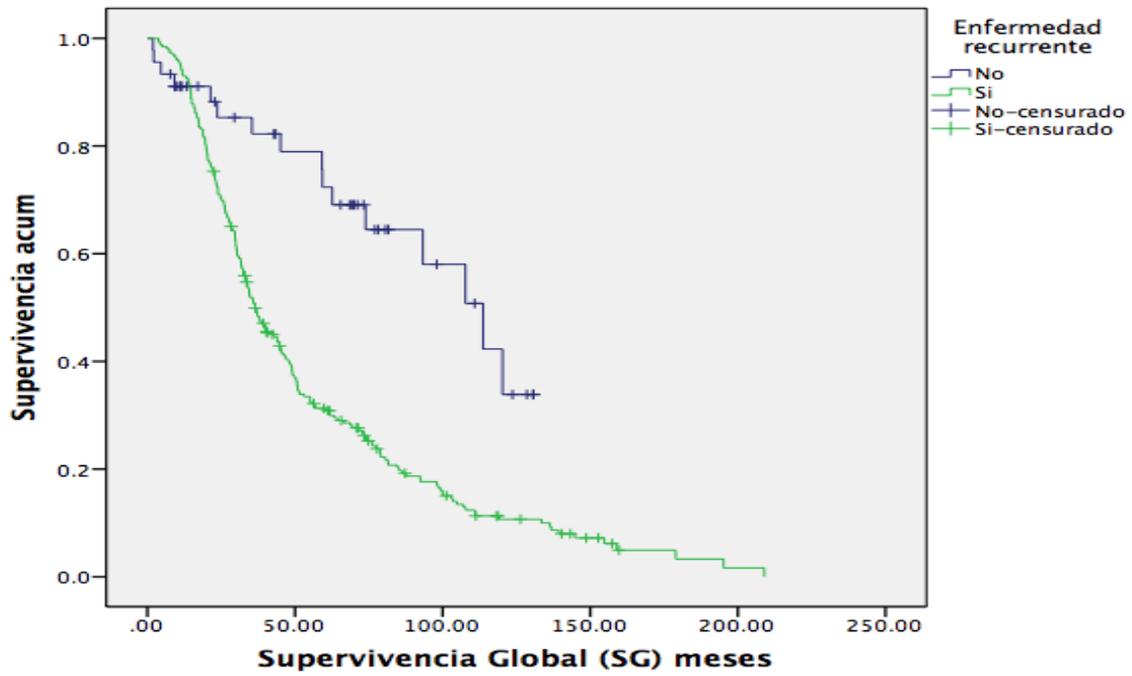


Figura 2 N. Enfermedad recurrente

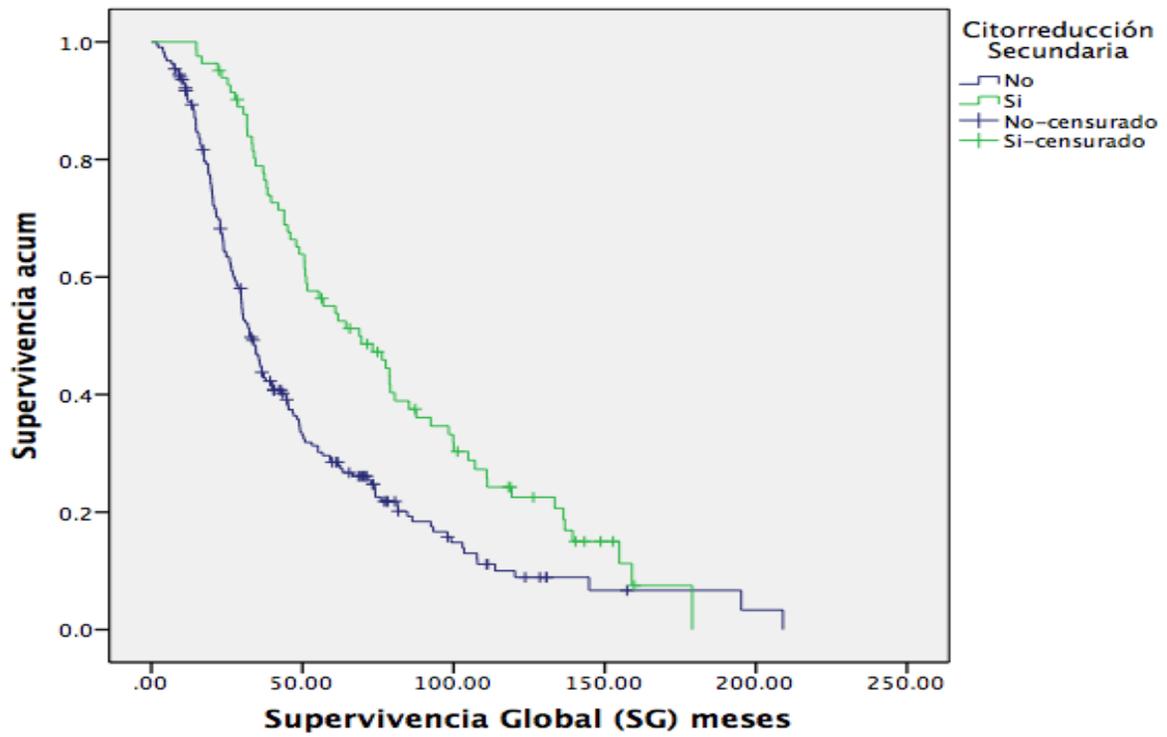


Figura 2 O. Citorreducción secundaria

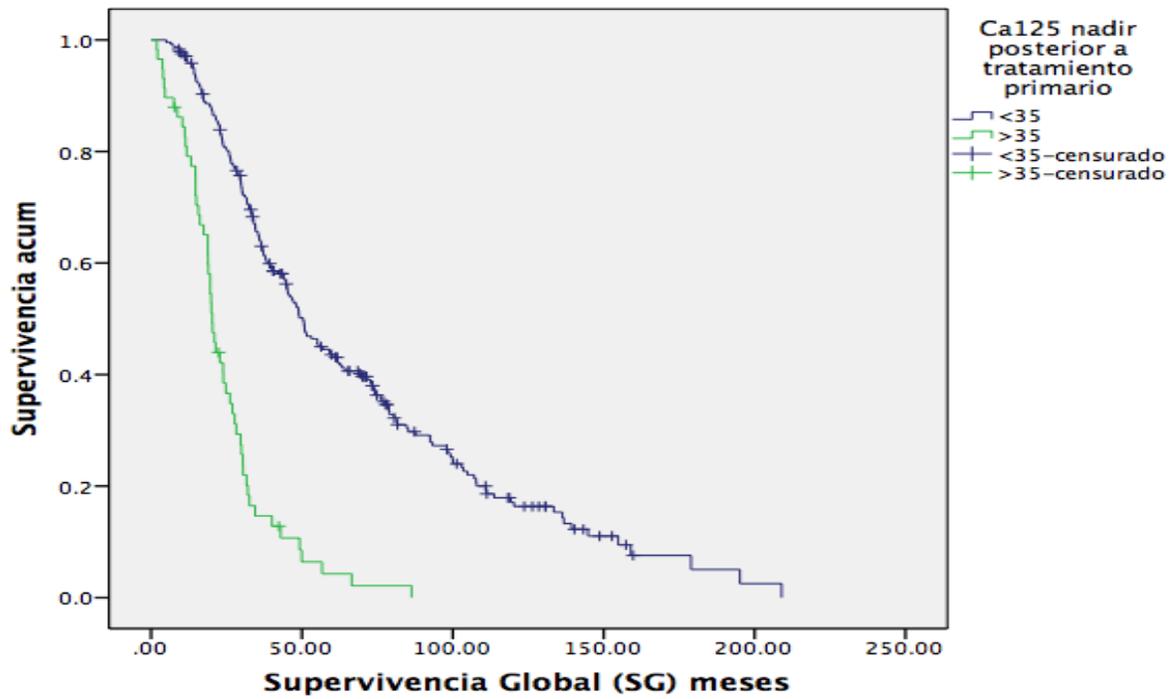


Figura 2 P. Marcador tumoral Ca 125 nadir de seguimiento

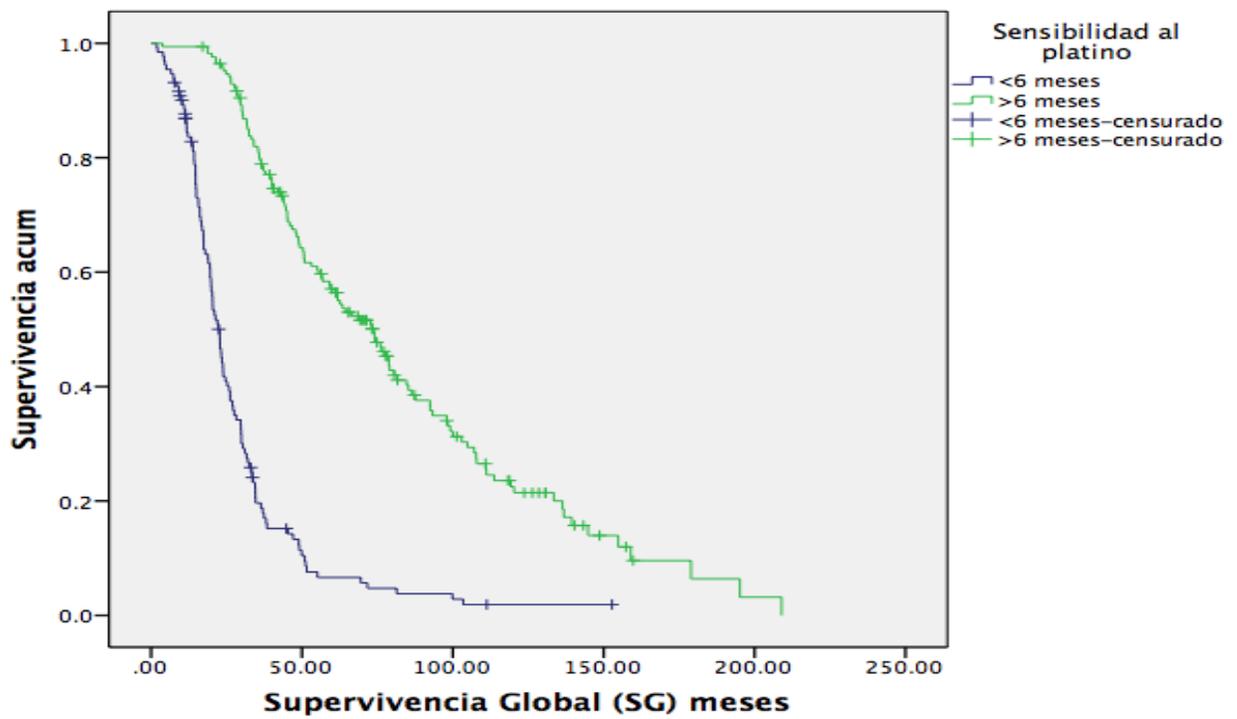


Figura 2 Q. Sensibilidad al platino

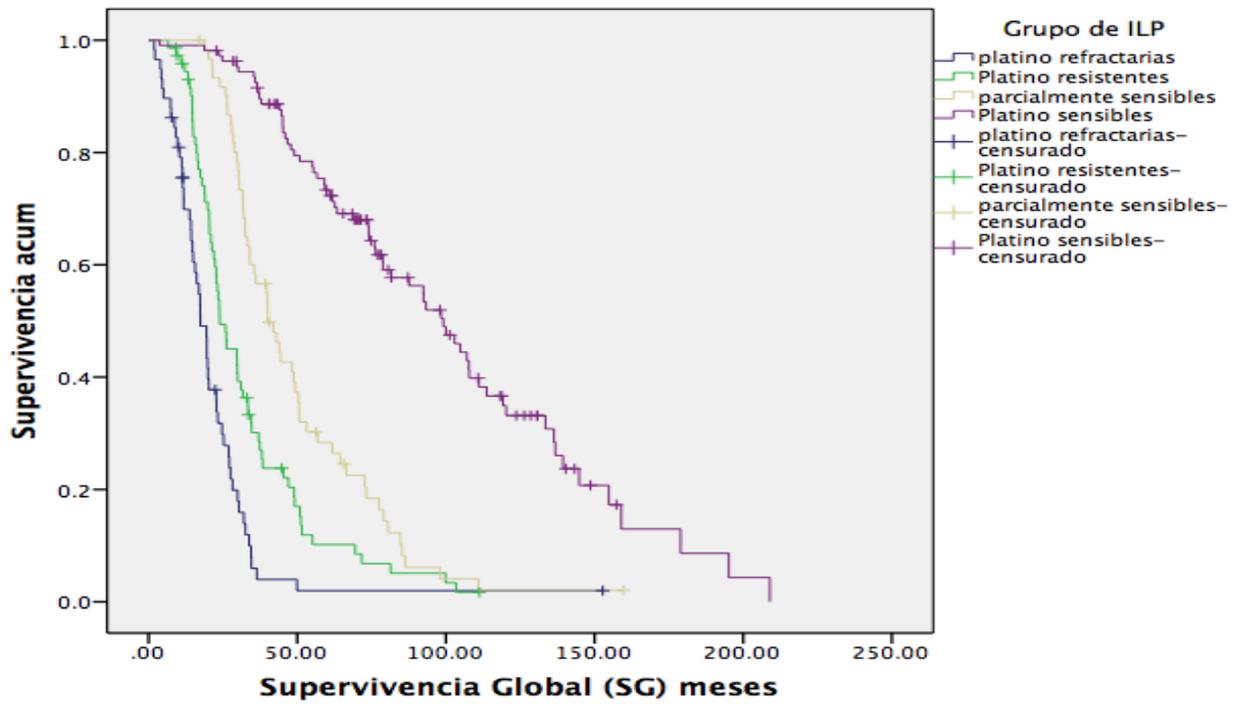


Figura 2 R. Grupo de intervalo libre de platino

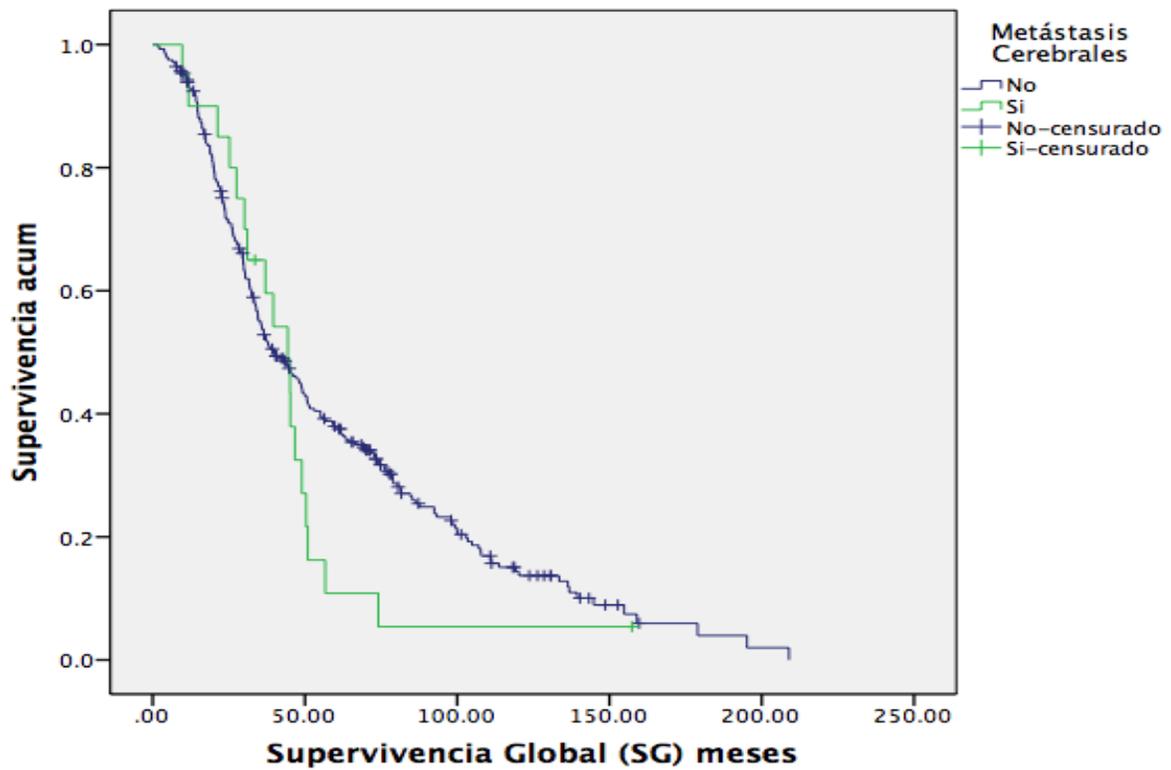


Figura 2 S. Metástasis cerebrales

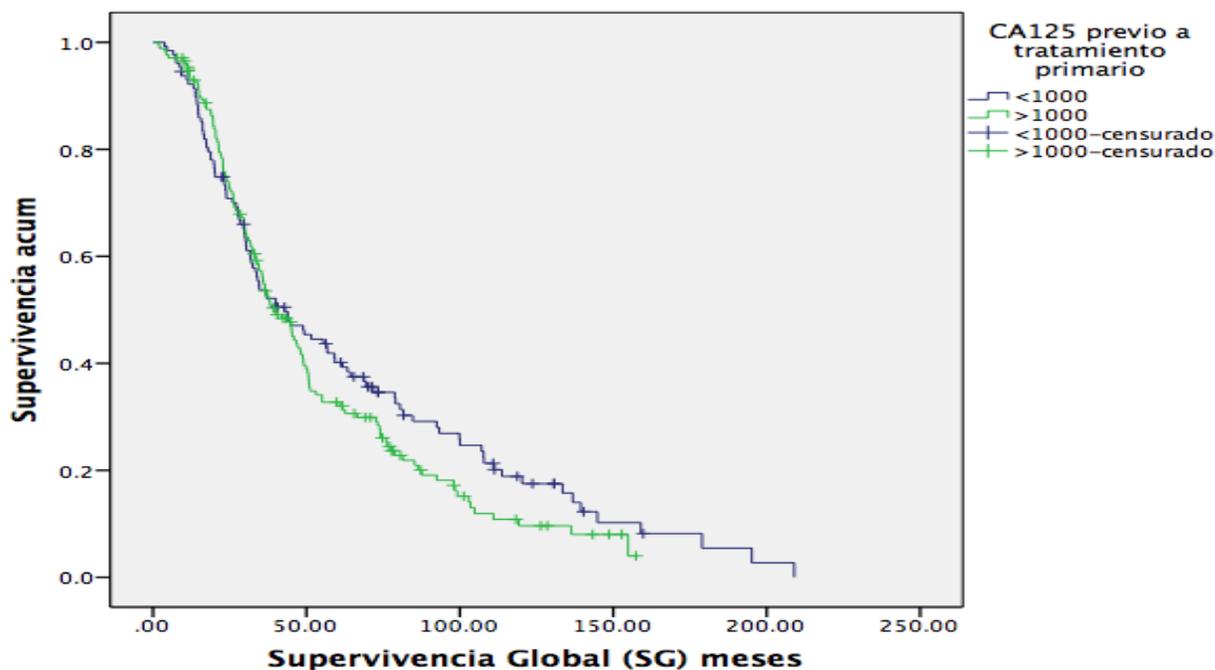


Figura 2 T. Ca 125 previo a tratamiento primario

4) Análisis multivariado riesgos proporcionales de Cox

Con las variables que mostraron significancia estadística en el análisis bivariado se construyó un modelo multivariado calculando riesgos proporcionales de Cox, los factores que se identificaron con mayor probabilidad de riesgo de morir por cáncer epitelial de ovario seroso papilar de alto grado etapa avanzada fueron sin citorreducción secundaria $P = .000$ HR 1.832 (IC95% 1.331-2.522), ECOG 2 y 3 $P = .035$ HR 1.368 (IC95% 1.022-1.830), platino refractarias $P = .000$ HR 8.053 (IC95% 5.010-8.251), platino resistentes $P = .000$ HR 2.954 (IC95% 1.961-4.451), citorreducción no óptima $P = .024$ HR 1.532 (IC95% 1.057-2.221). Los factores no mostraron significancia fueron edad <60 años $P = .857$; HR .976, etapa IV FIGO $P = .128$; HR 1.258, diagnóstico por citológico de ascitis $P = .269$ HR; 1.179, sin respuesta a la quimioterapia de primera línea $P = .172$; HR 1.427, >6 ciclos de quimioterapia primaria $P = .593$; HR .925, enfermedad recurrente o progresión .287; HR 1.374. En la tabla 4 se representan las razones de riesgo proporcional (HR) de morir por cáncer epitelial de ovario seroso de alto grado etapa avanzada

Tabla 4. Razones de riesgo proporcional (HR) de morir por cáncer epitelial de ovario seroso de alto grado etapa avanzada

(N 300) Características	Bivariado				Ajustado modelo de Cox			
	P	Hazard Ratio (HR)	Intervalo de confianza IC 95%		P	Hazard Ratio (HR)	Intervalo de confianza IC 95%	
			Inferior	Superior			Inferior	Superior
Citorreducción secundaria (No)	.000	1.846	1.382	2.465	.000	1.832	1.331	2.522
ECOG 2 y 3	.000	.613	.473	.794	.035	1.368	1.022	1.830
Edad <60 años	.252	1.162	.899	1.503	.857	.976	.749	1.272
Etapa FIGO IV	.012	.699	.529	.923	.128	1.258	.936	1.691
Diagnóstico por citológico de ascitis	.029	.744	.571	.970	.269	1.179	.881	1.578
Sin respuesta a quimioterapia de primera línea	.000	2.756	2.047	3.710	.172	1.427	.856	2.377
Platino refractarias	.000	11.435	7.710	16.960	.000	8.053	5.010	8.251
Platino resistentes	.000	5.709	3.969	8.211	.000	2.954	1.961	4.451
Citorreducción no óptima	.000	2.183	1.637	2.910	.024	1.532	1.057	2.221
>6 Ciclos de quimioterapia primaria	.034	.743	.564	.979	.593	.925	.694	1.232
Enfermedad recurrente o progresión	.000	2.787	1.675	4.638	.287	1.374	.766	2.466

HR: Hazard ratio (por sus siglas en inglés)

13. Discusión

Es relevante conocer la supervivencia global en cáncer epitelial de ovario seroso de alto grado, debido a que es la neoplasia maligna ginecológica mas letal, y tiene la particularidad de que no existen estudios de tamizaje efectivos para detección en etapa temprana por lo cual el diagnóstico se realiza en etapa avanzada, en nuestro estudio encontramos que la mediana de supervivencia global en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional siglo XXI es de 40.1 meses, lo cual contrasta con lo reportado en el estudio multicentrico aleatorizado en donde se reportaron 30 meses en el grupo de neoadyuvancia, y 29 meses en el grupo de citorreducción primaria,(50) ésta diferencia podría deberse a que en esos estudios se evaluaron todas las histologías de cáncer de ovario epitelial, ahora se sabe que tienen diferente respuesta a los tratamientos sistémicos.

La evaluación de las características de la población que acude al hospital es primordial, debido a que es un centro de referencia de tercer nivel, y no cuenta con un servicio de ginecología no oncológica en donde hay mayor probabilidad de operar etapas tempranas. Lo anterior se revela de forma objetiva en nuestro estudio. La edad de presentación fue de 59 años, lo cual es diferente a la de la población extranjera reportada en 62 años (50), incluso el 26% de nuestras pacientes tuvo menos de 40 años, contrario a lo que históricamente se mencionaba que era una enfermedad de mujeres en edad avanzada(6). En cuanto a la etapa encontramos un 72% en etapa IIIC y 28% en etapa IV, los sitios más frecuentes de metástasis reportados fueron pleura 31(37%) y pulmón 17(20%)(7), el cáncer segundo primario más frecuente fue el cáncer de mama en 50% de las pacientes, sin embargo a pesar de que las guías NCCN sugieren la realización de pruebas genéticas (9)(20(21) no es una práctica común en el centro oncológico, principalmente se busca detectar mutaciones de BRCA 1/2 que actualmente es un biomarcador importante que impacta en cuestiones de reducción de riesgo, y en decisiones terapéuticas y pronósticas, éstas fueron solicitadas solo en el 9% de la población estudiada de las cuales 5.7% tuvieron la mutación, en México se ha reportado de 20 a 30% de la población.

El 41.7% de las pacientes tuvieron comorbilidad destacando la hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2, éste resultado es esperado ya que son las enfermedades crónicas que se consideran de alta incidencia y prevalencia en población mexicana. En cuanto a la forma de presentación el 98% de las pacientes presentan ascitis evidentemente esta es la principal causa de mal estado general lo cual puede explicar el mal ECOG de las pacientes.

Observamos también que el 36.3% de las paciente fueron diagnosticadas a través de estudio citológico de ascitis, lo cual no es una práctica habitual en otros centros oncológicos, e incluso no es una práctica aceptada por algunos oncólogos, sin embargo dadas las características de las pacientes con criterios de inoperabilidad que ingresan a éste centro oncológico es meritorio de una revisión científica con un diseño de prueba diagnóstica.

El marcador tumoral Ca 125 continua siendo una herramienta diagnóstica, pero principalmente predictora de respuesta al tratamiento en nuestra revisión todas las pacientes tuvieron elevación de marcador mayor a 35U/mL.

La identificación de factores asociados a supervivencia global en cáncer de ovario es importante porque ayuda a conocer la historia natural de la enfermedad y proporciona a los investigadores y al personal operativo, datos para crear guías para la toma de decisiones y diferentes estrategias de tratamiento.

Un factor estadísticamente significativo que se asoció a menor tiempo de supervivencia en el análisis univariante y multivariante fue el ECOG 2 y3 en cambio el diagnóstico inicial por ascitis, solo fue significativo en el análisis univariante, esto puede tener una explicación lógica, ya que las pacientes elegibles para ese método diagnóstico, son las que inicialmente tienen mal ECOG, criterios de irresecabilidad por imagen y clínica, inoperabilidad, con riesgo anestésico y quirúrgico alto o no permisible y que se infiere que su estado funcional se verá deteriorado si el tratamiento se posterga. Las pacientes que ingresan a cirugía tienen mejor ECOG y probabilidad incluso de realizar citorreducción óptima el cual es en la literatura uno de los principales factores que se influyen en la supervivencia en nuestro estudio se observó un porcentaje de citorreducción óptima de forma global en 74% de las

pacientes, en la literatura de referencia con quimioterapia neoadyuvante fue del 80.6%, encontramos una diferencia franca en la supervivencia ya que las pacientes en las que no se logró la citorreducción óptima sobrevivieron solo 23.8 meses vs 50.4 meses cuando tuvieron cero residual tumoral, ya en el análisis multivariado se hace objetivo que las pacientes con citorreducción no óptima mayor riesgo de mortalidad HR 1.5, lo cual es concordante con lo publicado en la literatura.⁽³⁴⁻³⁷⁾

La etapa FIGO IV como era esperado por lo descrito en la literatura mundial contribuye a la mortalidad a pesar del tratamiento neoadyuvante y con posibilidad de lograr citorreducciones óptimas.⁽⁷⁾

En cuanto al tratamiento primario predominó la aplicación de quimioterapia neoadyuvante con la posterior cirugía de intervalo, la mediana de ciclos de quimioterapia fueron 7, en el análisis univariado las pacientes que se llevaron a citorreducción primaria se beneficiaron con supervivencia de 79 meses, lo cual difiere con lo reportado en los estudios de referencia en los cuales mencionan resultados equiparables, éste resultado debe tomarse con reserva por las características de éste estudio ya que es retrospectivo y no son grupos similares en número, tampoco está diseñado para evaluar específicamente esa variable.⁽⁴⁹⁻⁵⁴⁾ Caso similar ocurre con la linfadenectomía con una diferencia francamente significativa sin embargo en la literatura ha sido otro tema de controversia los estudios prospectivos aleatorizados sugieron solo realizarla en casos de enfermedad clínicamente evidente ya que se asocia con mayor morbilidad sin impactar en la supervivencia. ⁽⁶⁴⁾

La principal controversia en el tratamiento del cáncer de ovario avanzado es realizar citorreducción primaria o iniciar con quimioterapia neoadyuvante y posteriormente realizar citorreducción de intervalo, con la finalidad de ofrecer mayor supervivencia a las pacientes, en nuestro estudio el 84% de las pacientes fue tratado con quimioterapia neoadyuvante, dos ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados justifican el tratamiento, ya que en ambos no se encontraron diferencias significativas en SG ni en SLP. En el 2010 Vergote reportó SG de 29 meses con

citorreducción primaria y 30 meses con quimioterapia neoadyuvante en 670 pacientes con cáncer de ovario avanzado. En respuesta a esa publicación el autor Chi, en 2012, realiza un estudio en un solo centro, de 316 pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado, utilizando los mismos criterios de inclusión que el estudio de Vergote, reportando 316 pacientes (90%) tratadas con citorreducción primaria, logrando 71% de citorreducción óptima con mediana de supervivencia libre de progresión de 17 y 50 meses respectivamente, y en sus conclusiones recomienda la cirugía de citorreducción primaria como el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad voluminosa, las limitaciones del estudio es que se trata de un estudio retrospectivo, en un solo centro.

Tras continuar la controversia el estudio EORT fue reproducido en 2015, por el estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado de no inferioridad CHORUS, en 552 pacientes con cáncer de ovario avanzado, en sus resultados los autores no encontraron diferencia significativa en SG ni en SLP, la mediana de SG en el grupo de citorreducción primaria fue de 22.6 meses vs 24.1 meses en el de quimioterapia neoadyuvante, llama la atención que la supervivencia global reportada es inferior en ambos grupos a la reportada por otros autores, incluso es inferior a los resultados de nuestro estudio, el estudio CHORUS, atribuyó la baja supervivencia reportada a factores de mal pronóstico como la mediana de edad de las pacientes (65 años), que el 77% de los tumores eran poco diferenciados, y el ECOG de 2 y 3.

La quimioterapia de primera línea a base de Carboplatino/paclitaxel se otorgó a todas las pacientes, se obtuvo mayor supervivencia cuando se dieron 6 ciclos, las pacientes que recibieron menos de 6 ciclos tuvieron menor supervivencia, la respuesta completa a primera línea también incrementó la supervivencia, lo cual es concordante con la literatura.

La enfermedad recurrente ha sido evaluada en diversos artículos prospectivos de diferentes formas, ya que, se sabe que es per se el principal factor pronóstico para mortalidad, en nuestro estudio 85% de las pacientes presentaron recurrencia en el análisis univariado se observó una diferencia significativa drástica 113.7 vs 36.4

meses, sin embargo se observa algo contrastante cuando se evalúa el número de recurrencias se observa que las pacientes que tuvieron más de 3 recurrencias se asocia con mayor supervivencia 79 meses, éste fenómeno en la práctica clínica puede deberse a que actualmente el hospital cuenta con todos los fármacos de quimioterapia para otorgar líneas de tratamiento sistémico para recurrencia, también a diferencia de otros centros en México, las oportunidades quirúrgica y los cuidados para pacientes en estado crítico es accesible, debido a que se encuentra en un complejo hospitalario en donde se cuenta con todas las especialidades para tratamiento multidisciplinario, lo cual ha permitido que cada recurrencia sea una oportunidad de periodos libres de progresión y de contribuir a la supervivencia global.

La citorreducción secundaria en nuestro estudio incrementó la supervivencia, y en el análisis multivariado el no realizarla fue un factor de riesgo para mortalidad (HR 1.8), sin embargo en la literatura continúa siendo un tema de debate, actualmente indicada en pacientes bien seleccionados, que en general son un grupo de buen pronóstico como es el grupo de pacientes sensibles al platino que son de forma obvia el grupo de mayor supervivencia. (65) lo anterior se expone de forma objetiva en nuestro estudio ya que en el modelo multivariado las pacientes que se asociaron a mayor riesgo de morir fueron las del subgrupo de platino refractarias y platinoresistentes.(65)

Se conoce en la literatura mundial que el marcador Ca 125 es un factor importante, en la enfermedad primaria es incluso un criterio de irsecabilidad y se asocia con menor posibilidad de citorreducción óptima, en éste estudio se evaluó como una variable asociada a supervivencia, sin encontrar diferencia significativa, sin embargo al evaluar el valor mínimo que presentó durante el seguimiento (nadir de Ca 125) se encontró que las pacientes que tuvieron valores menores de 35U/mL tuvieron mayor supervivencia, lo cual representa un factor a evaluar de forma independiente.

Dado que en la historia natural de la enfermedad intervienen diversos factores destacamos en esta parte de la discusión que en nuestro estudio los factores que se comportaron como pronóstico para mortalidad en el modelo multivariado fueron: Sin citorreducción secundaria, ECOG 2 y 3, grupo de platinorefractarias, grupo de platinoresistentes, citorreducción no óptima. Lo anterior resulta similar a lo reportado en la literatura internacional en donde se ha descrito que los principales factores que impactan sobre la supervivencia global del cáncer epitelial de ovario etapa avanzada son el tratamiento primario con quimioterapia y cirugía, la citorreducción óptima y el intervalo libre de platinos, de forma secundaria el tratamiento para la enfermedad recurrente. Un estudio retrospectivo de Westin et al. 2019, reportó que las pacientes con quimioterapia neoadyuvante tuvieron una SG (HR = 1,64; $P = 0,0002$) más breve que los pacientes que se sometieron a cirugía primaria después de ajustar otras covariables. Las pacientes en estadio IV tuvieron una SG más corta (HR = 1,24; $P = 0,09$) que las pacientes del estadio III. La supervivencia también fue peor en los pacientes con enfermedad residual que sin enfermedad residual o cirugía óptima, (HR = 1,27; $P = 0,04$) y peor en los pacientes con *BRCA* wt que en los pacientes con *BRCA* mut (HR = 1,37; $P = 0,10$). (79)

Conclusiones

Los factores asociados que disminuyen la supervivencia global de las pacientes con cáncer de ovario etapa avanzada en la UMAE hospital de oncología CMN SXXI, IMSS son: ECOG 2 y 3, citorreducción no óptima, pacientes resistentes al platino, sin citorreducción secundaria.

La supervivencia global de las pacientes no es inferior a la reportada en la literatura internacional.

Es conveniente que se evalúe en otros estudios de investigación la enfermedad recurrente, específicamente el papel de la citorreducción secundaria, ya que aún es un tema controversial.

Consideramos importante continuar con la búsqueda de biomarcadores clínicos, de laboratorio y genéticos, así como estudios de imagen y estrategias de tamizaje para diagnóstico temprano, ya que como se evidencía en este estudio no se ha logrado abatir la mortalidad en etapa avanzada.

Bibliografía

- 1) Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2012. *Cancer J Clin* 2012; 62: 10 -19.
- 2) Ferlay J, Parquin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010; 46: 765-781.
- 3) Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *Cancer J Clin* 2010; 60:277 - 300
- 4) Barroso E, Rendón J, medina R, Mora T, De la Mora S. Registro Nacional de Cáncer 1986, revista del INC. Vol. 32, No. 3 y 4. Sep-Dic. 1986.
- 5) Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI). Bases de datos sobre mortalidad. México, 2009.
- 6) Meneses García. Neoplasias malignas en México. *Rev. de Inv. Clin.* Vol 64. Núm. 4. Jul - Ago. 2012/pp 322- 324.
- 7) Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA, SEER Cancer Statistics Review, 1975- 2011, National Cancer Institute. Bethesda, MD http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/, based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2014.
- 8) U.S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999–2011 Incidence and Mortality Web-based Report. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute; 2014. Available at: www.cdc.gov/uscs.
- 9) Kurman RJ, Shih IM. Molecular pathogenesis and extra ovarian origin of epithelial ovarian cancer-shifting the paradigm. *Hum Pathol.* 2011; 42(7):918–31.
- 10) Fhatalla MF. Incessant ovulation: a factor in ovarian neoplasia. *The Lancet* 1971; 298: 163.
- 11) Schildkraut JM, Calingaert B, Marchbanks PA, Moorman P, Rodríguez G. Impact of progestin and estrogen potency in oral contraceptives on ovarian cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94: 32–38.

- 12) Jordan SJ , Siskind V, Green AC, Whiteman DC, Webb PM Breastfeeding and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Causes Control*. 2010; 21:109–116.
- 13) Narod SA Sun P, Ghadirian P, Lynch H, Isaacs C, Garber J. et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *The Lancet*. 2001; 357: 1467–1470.
- 14) Medeiros, F. Muto, M.G. Lee, Y. Elvin, J.A. Callahan, M.J. Feltmate, et. al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30: 230–236.
- 15) Tavassoli FA, Deville P. World health organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the breast and female genital tract. Lyon: IARC Press; 2003.
- 16) Luyckx M, Leblanc E, Filleron T, Morice P, Darai E, Classe JM, et al. Maximal cytoreduction in patients with FIGO stage IIIc to IV ovarian, fallopian and peritoneal cancer in day- to day practice. A retrospective French multicentric study. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 1337-1343.
- 17) Malpica A, Deavers MT, Tornos C, Kurman RJ, Soslow R, Seidman JD, et al. Interobserver and intraobserver variability of a two-tier system for grading ovarian serous carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2007; 31(8): 1168– 74.
- 18) Malpica A. Grading of ovarian cancer: a histotype-specific approach. *Int J Gynecol Pathol*. 2008; 27(2): 175–81.
- 19) Köbel M, Kalloger SE, Boyd N, McKinney S, Mehl E, Palmer C, et al. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies. *PLoS Med*. 2008; 5(12): e232.
- 20) Colgan TJ, Murphy J, Cole DE, Narod S, Rosen B. Occult carcinoma in prophylactic oophorectomy specimens: prevalence and association with BRCA germ line mutation status. *Am J Surg Pathol*. 2001; 25(10): 1283– 9.
- 21) Crum CP, McKeon FD, Xian W. BRCA, the oviduct, and the space and time continuum of pelvic serous carcinogenesis. *Int J Gynecol Cancer*. 2012; 22 Suppl 1:S29–34.

- 22) Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao Y, Tse K, Zeng T, et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med*. 2010; 363(16):1532–43.
- 23) Kumar L, Hariprasad R, Kumar S. Upfront surgery vs. neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian carcinoma (EOC): a randomized study. IGCS 13. Prague; 2010 (A824).
- 24) Shih IM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol*. 2004; 164(5): 1511–8.
- 25) Meigs JV. *Tumors of the Female Pelvic Organs*. New York: MacMillan; 1934.
- 26) Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975; 42: 101-4.
- 27) Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 413-420.
- 28) Farias-Eisner R(1), Teng F, Oliveira M, Leuchter R, Karlan B, Lagasse LD, et al. The influence of tumor grade, distribution, and extent of carcinomatosis in minimal residual stage III epithelial ovarian cancer after optimal primary cytoreductive.
- 29) Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 159-66.
- 30) Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:974-979.
- 31) Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 1998; 69: 103-108.

- 32) Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: A metanalysis. *J Clin Oncol* 2002; 20(5): 1248-59.
- 33) Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studien gruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d' Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovarie (GINECO). *Cancer* 2009; 115:1234-44.
- 34) Chi DS, Liao JB, Leon LF, Venkatraman ES, Hensley ML, Bhaskaran D, et al. Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 532-7.
- 35) Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Levine DA, Hensley M, Barakat RR. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol*. 2006; 103: 559-564.
- 36) Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Levine DA, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol*. 2009; 114: 26-31.
- 37) Aletti GD, Dowdi SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope CR, Wilson TO, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 77-85.
- 38) Heintz AP, Hacker NF, Berek JS, Rose TP, Munoz AK, Lagasse LD, et al. Cytoreductive surgery in Ovarian- Carcinoma-Feasibility and Morbidity. *Obstet Gynecol* 1986; 67(6): 783-8.

- 39) Wright JD, Lewin SN, Deutsch I, Burke WM, Sun X, Neugut AI, et al. Defining the limits of radical cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 123: 467- 473.
- 40) Wright JD, Herzog TJ, Neugut AI, Burke WM, Lu YS, Lewin SN, et al. Effect of radical cytoreductive surgery on omission and delay of chemotherapy for advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 871-881.
- 41) Thrall MM, Goff BA, Symons RG, Flum DR, Gray HJ. Thirty-day mortality after primary cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer in the elderly. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 537-547.
- 42) Aletti GD, Santillan A, Eisenhauer EL, Hu J, Aletti G, Podratz KC, et al. A new frontier for quality of care in gynecologic oncology surgery: multi-institutional assessment of short-term outcomes for ovarian cancer using a risk-adjusted model. *Gynecol Oncol* 2007; 107: 99-106.
- 43) van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. N Engl J Med* 1995; 332(10): 629-34.
- 44) Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, Clarke-Pearson D, Olt G, Rubin SC, et al. A phase III randomized study of interval secondary cytoreduction in patients with advanced stage ovarian carcinoma with suboptimal residual disease: a Gynecologic Oncology Group study. *Proceedings of ASCO* 2002; 21(Abtract 802): 201a.
- 45) Ansquer Y, Lebalnc E, Clough K, Morice P, Dauplat J, Mathevet P, et al. Neoadjuvant chemotherapy for unresectable ovarian carcinoma. *Cancer* 2001; 91:2329–34.
- 46) Kuhn W, Rutke S, Späthe K, Schmalfeldt B, Florack G, von Hundelshausen B, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by tumor debulking prolongs survival for patients with poor prognosis in International Federation of Gynecology and Obstetrics stage IIIC ovarian carcinoma. *Cancer* 2001; 92:2585–91.

- 47) Chan YM, Ng TY, Ngan HYS, Wong LC. Quality of life in women treated with neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: a prospective longitudinal study. *Gynecol Oncol* 2002; 88:9–16.
- 48) Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: A meta- analysis. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 1070-76.
- 49) Kang S, Nam B. Does Neoadjuvant Chemotherapy Increase Optimal Cytoreduction Rate in Advanced Ovarian Cancer? Meta-Analysis of 21 Studies. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2315-2320.
- 50) Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363: 943-953.
- 51) Chi DS, Bristow RE, Arsmstrong DK, Karlan BY. Is the easier way ever the better way? *J Clin Oncol* 2011; 29:4073.
- 52) Du Bois A, Marth C, Pfisterer J, Harter P, Hilpert F, Zeimet AG, et al. Neoadjuvant chemotherapy cannot be regarded as adequate routine therapy strategy of advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 182-185.
- 53) Chi DS, Musa F, Dao F, Zivanovic O, Sonoda Y, Leitao MM. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of primary debulking surgery vs. neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol* 2012; 124:10-4.
- 54) Luyckx M, Leblanc E, Filleron T, Morice P, Darai E, Classe JM, et al. Maximal cytoreduction in patients with FIGO stage IIIC to IV ovarian, fallopian and peritoneal cancer in day- to day practice. A retrospective French multicentric study. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 1337-1343.
- 55) Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Chemotherapy or upfront for newly diagnosed advanced ovarian cancer: Results from the MRC CHORUS trial. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 5500).

- 56) Kumar L, Hariprasad R, Kumar S, Thulkar S. Upfront surgery vs. neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian carcinoma (EOC): a randomized study. IGCS 13. Prague; 2010 (A824).
- 57) Chiva L, La puente F, Castellanos T, Alonso S, González-Martin A. What Should We Expect After a Complete Cytoreduction at the Time of Interval or Primary Debulking Surgery in Advanced Ovarian Cancer?. *Ann Surg Oncol* (2016) 23: 1666.
- 58) Tratamiento quirúrgico – médico del cancer epithelial de ovario. México: Secretaría de salud; 25 de septiembre 2014.
- 59) National comprehensive cancer network (NCCN clinical practice guidelines in oncology. Ovarian cancer). NCCN 2017.
- 60) National comprehensive cancer network (NCCN clinical practice guidelines in oncology. Ovarian cancer). NCCN 2019.
- 61) Aravantinos G, Pectasides D. Bevacizumab in combination with chemotherapy for the treatment of advanced ovarian cancer: a systematic review. *J Ovarian Res.* 2014 May 19;7:57.
- 62) Burguer RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H. et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl med.* 2011 Dec 29;365 (26):2473-83.
- 63) Perren TJ1, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011 Dec 29;365(26):2484-96.
- 64) Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C. LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms-A prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial, with advanced ovarian neoplasms. *N Engl J Med* 2019; 380: 822-32.
- 65) Bickell NA, Egorova N, Prasad-Hayes M, Franco R, Howell EA, Wisnivesky J. Secondary Surgery Versus Chemotherapy for Recurrent Ovarian Cancer. *Am J Clin Oncol.* 2018 May;41(5):458-464.

- 66) 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.
- 67) 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.
- 68) 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.
- 69) Monk BJ, Coleman RL. Changing the paradigm in the treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: from platinum doublets to non platinum doublets and adding antiangiogenesis compounds. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19 Suppl 2:S6.
- 70) Ledermann JA, Raja FA: Clinical trials and decision making strategies for optimal treatment of relapsed ovarian cancer. *Eur J Cancer*. 2011, 47: S104-S115.
- 71) Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003;361:2099–106.
- 72) Pfisterer J, Vergote I, Du Bois A, Eisenhauer E. Combination therapy with gemcitabine and carboplatin in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(Suppl. 1):36–41.
- 73) Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3323-9.
- 74) Vasey P, Largillier R, Gropp M et al. 18LBA. A GCIG randomized phase III study of carboplatin (C) & pegylated liposomal doxorubicin (PLD) (C-D) vs carboplatin (C) & paclitaxel (P) (C-P): CALYPSO results in partially platinum sensitive ovarian cancer (OC) patients. *Eur J Cancer*. Supp 2009;7(11).

- 75) Perren TJ. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2484-2496.
- 76) Pujade-Lauraine E, Alexandre J. Update of randomized trials in recurrent disease. *Ann Oncol* 2011;22:viii61-viii64.
- 77) Aghajanian C. Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2011;29(16):2259-2265.
- 78) Sekeres MA. The avastin story. *N Engl J Med* 2011;365(15):1454-1455.
- 79) Westin, S. N., Louie-Gao, M., Badamgarav, E., Bala, M. V., & Thaker, P. H. (2019). Risk factors for progression or death in ovarian cancer patients who completed first-line platinum treatment. *Journal of Clinical Oncology*, 37(15_suppl), 5548. https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.5548

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN
CARTA CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES/AS, y/o CO-
INVESTIGADORES/AS**

Ciudad de México , a 19 de enero de 2022

Yo Odilón Félix Quijano Castro y Erika Sumano Ziga investigadores del HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, hacemos constar, en relación al protocolo No. En trámite, titulado: **Supervivencia global en cáncer epitelial de ovario etapa avanzada: Evaluación de una cohorte histórica en el hospital de oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI**, que me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, contratos, convenios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, o en el cual participo como co-investigador/a, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo. Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Distrito Federal, y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

A t e n t a m e n t e

Odilón Félix Quijano Castro

(firma y nombre del Investigador/a)

A t e n t a m e n t e

Erika Sumano Ziga

(firma y nombre del Investigador/a)

Firma y nombre de los co-investigadores _____
CARTA COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD DESEMPEÑANDO
FUNCIONES COMO: Revisor(a) De Expedientes Clínicos/Otros)

Yo, Odilón Félix Quijano Castro y Erika Sumano Ziga , en nuestro carácter de REVISORES DE EXPEDIENTES CLÍNICOS, entendemos y asumimos que, de acuerdo al Art.16, del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, es mi obligación respetar la privacidad del individuo y mantener la confidencialidad de la información que se derive de mi participación en el estudio: **Supervivencia global en cáncer epitelial de ovario etapa avanzada: Evaluación de una cohorte histórica en el hospital de oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI** y cuyo investigador responsable es **Odilón Félix Quijano Castro**.

Asimismo, entiendo que este documento se deriva del cumplimiento del Art. 14 1 de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares a la que está obligado todo(a) investigador(a).

Por lo anterior, **me comprometo a no comentar ni compartir información obtenida a través del estudio mencionado, con personas ajenas a la investigación**, ya sea dentro o fuera del sitio de trabajo, con pleno conocimiento de que la violación a los artículos antes mencionados es una causal de despido de mis funciones.

Atentamente

Odilón Félix Quijano Castro

19/01/2022

(firma y nombre del Investigador/a)

Atentamente

Erika Sumano Ziga

19/01/2022

(firma y nombre del Investigador/a)

Firma y nombre de los co-investigadores _____

1 "El responsable velará por el cumplimiento de los principios de protección de datos personales establecidos por esta Ley, debiendo adoptar las medidas necesarias para su aplicación. Lo anterior aplicará aún y cuando estos datos fueren tratados por un tercero a solicitud del responsable. El responsable deberá tomar las medidas necesarias y suficientes para garantizar que el aviso de privacidad dado a conocer al titular, sea respetado en todo momento por él o por terceros con los que guarde alguna relación jurídica"

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN
AVISO DE PRIVACIDAD**

Aviso de Privacidad: Documento físico, electrónico o en cualquier otro formato generado por el responsable que es puesto a disposición del titular, previo al tratamiento de sus datos personales, de conformidad con el artículo 15 de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares. “El responsable en este caso es el investigador (a) responsable y el Titular el (la) participante”.

Título del Proyecto: Supervivencia global en cáncer epitelial de ovario etapa avanzada: Evaluación de una cohorte histórica en el hospital de oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Registro: En trámite

Investigador(a) Responsable de recabar sus datos personales, del uso que se le dé a los mismos y de su protección:

Nombre: Odilón Félix Quijano Castro

Domicilio: Avenida Cuahutémoc 330, colonia doctores, delegación cuahutémoc, CP. 06720, CDMX

Teléfono: 35381536// 55 11969400 sin fax

Correo electrónico: felix.quijano5@gmail.com

Tipo de información que se solicitará:

Su información personal será utilizada con la finalidad de obtener conocimientos sobre la enfermedad, para lo cual requerimos obtener los siguientes datos personales: edad, así como otros datos considerado como sensibles de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, tales como: ninguno.

Es importante que usted sepa que todo el equipo de investigación que colabora en este estudio se compromete a que todos los datos proporcionados por usted sean tratados bajo medidas de seguridad y garantizando siempre su confidencialidad. En el caso de este proyecto las medidas que se tomarán para ello serán: encriptación de datos con uso de contraseñas.

Usted tiene derecho de acceder, rectificar y cancelar sus datos personales, así como de oponerse al manejo de los mismos o anular el consentimiento que nos haya otorgado para tal fin, presentando una carta escrita dirigida a el Investigador responsable **Odilón Félix Quijano Castro**

Domicilio: Avenida Cuahutémoc 330, colonia doctores, delegación cuahutémoc, CP. 06720, CDMX, Teléfono: 35381536// 55 11969400 sin fax, Correo electrónico:

felix.quijano5@gmail.com o a la oficina del Presidente del Comité de Ética en

Investigación del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI, Dra.

María Teresa de Jesús Cervantes Díaz, ubicado en Avenida Cuahutémoc Núm. 330, Col. Doctores, CP 06720, Correo electrónico: comité.eticaonco@gmail.com.

Asimismo, le aclaramos que la información de sus datos personales puede ser compartida y manejada por personas distintas a esta institución. En este caso no se compartirá. Versión 2 aprobada CEI Fecha de aprobación: 7/octubre/2013 1/2 de estas transferencias y señalar si se

usarán para publicaciones, ponencias, etc.], con la finalidad de compartir conocimiento médico y científico, y se transmitirá mediante publicación o ponencias.

Declaración de conformidad

Si usted no manifiesta oposición para que sus datos personales se compartan con las instancias mencionadas, se entenderá que ha otorgado su consentimiento para ello.

En caso de no estar de acuerdo favor de marcar el siguiente cuadro.

No consiento que mis datos personales sean transferidos en los términos que señala el presente aviso de privacidad.

Nombre y firma autógrafa del (la) titular _____

FECHA: [día/mes/año]

Sí aplica firma del sujeto de estudio en el aviso de privacidad ya que es un estudio prospectivo.

No aplica firma del sujeto del estudio en el aviso de privacidad ya que es un estudio retrospectivo y no se tendrá contacto con él.

A t e n t a m e n t e
Odilón Félix Quijano Castro

(firma y nombre del Investigador/a)

A t e n t a m e n t e
Erika Sumano Ziga

(firma y nombre del Investigador/a)

Firma y nombre de los co-investigadores _____

Instrumento de Recolección de datos: Retrospectivo, longitudinal, comparativo, Analítico.

Tipo de investigación: sin riesgo

Nombre del protocolo: Supervivencia global en cáncer epitelial de ovario etapa avanzada: Evaluación de una cohorte histórica en el hospital de oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Formato de recolección de datos. Seleccione o anote según sea el caso, el dato que se solicita.

		Folio	
Edad _____ Años AHF: SEGUNDO PRIMARIO:	ECOG 1) ECOG >2 2) ECOG <2	Comorbilidad 0) No 1) Si	Etapa 1) III 2) IV
Fecha de inicio de síntomas: Fecha de diagnóstico por biopsia: Fecha de inicio de primer tratamiento: CITORREDUCCIÓN SECUNDARIA 0) No 1) Si	NÚMERO DE LINEAS DE QUIMIOTERAPIA	Tratamiento de la enfermedad primaria: 1) Citorreducción primaria con quimioterapia adyuvante. 2) quimioterapia neoadyuvante con citorreducción de intervalo 3) tratamiento primario incompleto	Citorreducción Óptima: 0) No 1) Si
Linfadenectomía en cirugía primaria: 0) No 1) Si	Número de ciclos totales de quimioterapia: Número: 1) > 6 2) < 6	Fármacos de quimioterapia: 1) carboplatino con paclitaxel 2) carboplatino con otro	Respuesta a la primera línea de quimioterapia: 1) respuesta completa 2) respuesta parcial 3) sin respuesta
Tiempo de inicio de tratamiento: _____ semanas	Supervivencia libre de progresión (SLP) _____ meses	Intervalo libre de platino (ILP): 1) platino refractaria 2) platino resistente 3) Parcialmente sensible 4) sensible al platino	Número de recurrencias: Número _____
Supervivencia global (SG): Fecha de diagnóstico: Fecha de defunción: Fecha de última consulta: Meses: _____	CA 125 inicial: _____ U/mL	Ca 125 nadir de seguimiento: _____ U/mL	Fecha de defunción: _____

Fecha:

Nombre y firma de quien recolectó los datos

Alumno: Erika Sumano Erika

Médico especialista en ginecología y obstetricia/ Residencia de especialidad en ginecología oncológica unidad médica de alta especialidad, hospital de oncología, centro médico nacional siglo XXI. Médico adscrito en hospital general de zona 26 comisionada como médico Adscrito en el servicio de ginecología oncológica, en la unidad/ médica de alta especialidad, hospital de oncología, centro médico nacional siglo XXI. Teléfono: 35381536 // 55 11969400 sin fax. Correo electrónico: erymed@gmail.com

Asesor: Odilón Félix Quijano Castro

Médico especialista en cirugía oncológica/ Jefe de la división de educación en salud, en la unidad médica de alta especialidad, hospital de oncología, centro médico nacional siglo XXI. Teléfono: 35381536// 55 11969400 sin fax, Correo electrónico: felix.quijano5@gmail.com