



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA**

**“RESPUESTA CLÍNICA CON QUIMIOTERAPIA
NEOADYUVANTE CON PACLITAXEL Y
CARBOPLATINO EN PACIENTES CON CÁNCER DE
OVARIO EPITELIAL ESTADIO CLINICO IIIC
TRATADAS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA
MEDICA DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DE CMN
SIGLO XXI IMSS”**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA

DRA. MARÍA EUGENIA AYALA ANZURES

ASESORES DE TESIS:
DR. MARIO A. PÉREZ MARTÍNEZ
DR. JUAN ALEJANDRO SILVA

FOLIO: R-2015-3602-25



MÉXICO, D. F.

ABRIL DE 2016



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.

Dra. María Eugenia Ayala Anzures
Sustentante de Tesis

Dr. Mario A. Pérez Martínez
Asesor de Tesis

Dr. Juan Alejandro Silva
Profesor Titular del Curso de Oncología Médica
UMAE Hospital de Oncología CMN SXXI

Dr. Gabriel González Ávila
Director de Educación e Investigación en Salud
UMAE Hospital de Oncología CMN SXXI



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3602
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **05/10/2015**

DR. MARIO AQUILINO PÉREZ MARTÍNEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

RESPUESTA CLÍNICA CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE CON PACLITAXEL Y CARBOPLATINO EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL ESTADIO CLINICO IIC TRATADAS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA MEDICA DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DE CMN SIGLO XXI IMSS

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3602-25

ATENTAMENTE


DR. (A). PEDRO ESCÚDERO DE LOS RÍOS

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

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Agradecimientos:

A Dios por la aventura de la vida.

A mis amados papás Lucy y Marco por ser excelentes padres, darme todo lo mejor de ustedes, por las dificultades que atravesaron para que yo lograra mis sueños, por motivarme y forjar en mí el deseo de triunfo, por el apoyo para que me encuentre aquí y ahora, porque lo que soy es gracias a ustedes. Sin duda alguna tengo la certeza de tener a los mejores padres.

Gracias a Adolfo mi esposo y el amor de mi vida, por haber coincidido contigo en el momento y lugar precisos para tomar mi mano y no soltarme más, gracias por estar conmigo en todo momento, porque cuando llegaba la desesperación me diste con amor y dulzura la tranquilidad que tanto necesitaba, gracias por tu ilimitada paciencia y tu inteligencia. Porque éste trabajo lleva gran parte de ti. Te amo.

A Rodrigo, mi hermano, por todo el apoyo que me has dado desde siempre para lograr llegar aquí, porque siendo mi hermano menor eres un ejemplo para mí.

Al Dr. Silva por todo su apoyo y enseñanza.

Al Dr. Mario Pérez por su apoyo, por todo su tiempo, sus enseñanzas, es usted ejemplo de gran persona y maestro.

Al Dr. Gabriel González por todos sus consejos, por su tiempo, su comprensión y sus atenciones.

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	1
2. MARCO TEÓRICO.....	5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	34
4. JUSTIFICACIÓN.....	35
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	36
6. OBJETIVO DEL ESTUDIO	36
7. DISEÑO METODOLÓGICO.....	37
7.1. TIPO DE ESTUDIO.....	37
7.2. PERIODO DE EJECUCIÓN.....	37
7.3. UNIVERSO.....	37
7.4. TIPO DE MUESTREO	37
7.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	38
7.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	38
7.7. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.....	39
7.8. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	42
7.9. TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	42
7.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	42
7.11. FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS	43
7.12. RECURSOS	44
8. RESULTADOS.....	45
9. DISCUSIÓN	60
10. CONCLUSIÓN	63
11. ANEXOS.....	64
12. BIBLIOGRAFÍA	78

1. RESUMEN

ANTECEDENTES

El cáncer de ovario es la segunda causa más común de neoplasias malignas ginecológicas. El carcinoma epitelial es el tipo histológico más común representando aproximadamente 95% y el subtipo más frecuente es el seroso que representa alrededor de 75% de los carcinomas epiteliales.

Aproximadamente 25% de las pacientes se encuentran en etapa I con sobrevida a 5 años del 85 a 90%; en estadio II un 15% con sobrevida global a 5 años de 80%; en etapa III 42% de las pacientes con sobrevida a 5 años de 20-30% y finalmente en etapa IV 17% de las pacientes con sobrevida a 5 años de 5-10%.

El estándar de tratamiento en pacientes con etapa III es la combinación de citorreducción óptima y el empleo de quimioterapia combinada basada en platinos y taxanos, con lo que se obtiene mejoría de la sobrevida, siempre que este abordaje sea factible.

Hay 3 excepciones del manejo quirúrgico inicial: 1) En pacientes en las cuales con sospecha clínica de cáncer de ovario sin identificar que éste sea el sitio del tumor primario (primario desconocido con presentación clínica de carcinomatosis peritoneal), 2) Pacientes con sospecha de cáncer de ovario que presentan comorbilidades en las cuales una intervención quirúrgica representa un alto riesgo de morbilidad, 3) Pacientes en las cuales la citorreducción inicial no es factible por alta carga tumoral.

En las pacientes con alta carga tumoral o mal estado funcional, una alternativa es establecer el diagnóstico de cáncer de ovario con una biopsia que lo confirme o muestra citológica (citología de líquido de ascitis o implante peritoneal), en el caso que sea posible se puede realizar una laparotomía etapificadora, con toma de biopsias; seguido de la administración de quimioterapia neoadyuvante. Una potencial ventaja de éste abordaje es evitar la cirugía agresiva en mujeres con enfermedad quimiorresistente que tienen una mala evolución a pesar del tratamiento. En este grupo de pacientes el tratamiento que se emplea es la quimioterapia cuyo esquema de elección según las recomendaciones de las guías de práctica como NCCN y ESMO es con paclitaxel y agentes platinados seguido de cirugía

Si la paciente tiene respuesta a tratamiento sistémico, y se convierte en una candidata a cirugía el objetivo es llevarla a una citorreducción óptima.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

OBJETIVO PRIMARIO

Evaluar la respuesta clínica en las pacientes con cáncer de ovario epitelial en etapa IIIC de acuerdo a criterios de respuesta de GCIG de enfermedad medible o no medible (anexo 6), que recibieron quimioterapia neoadyuvante con esquema de carboplatino y paclitaxel tratadas en el Servicio de Oncología Médica en la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

OBJETIVO SECUNDARIO

Determinar la toxicidad y la relación de la respuesta clínica con la citorreducción en las pacientes con cáncer de ovario epitelial en etapa IIIC que recibieron quimioterapia neoadyuvante con esquema de carboplatino y paclitaxel tratadas en el Servicio de Oncología Médica en la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional y transversal en una cohorte de pacientes obtenida por casos consecutivos atendidas en nuestro servicio de enero-2009 a diciembre-2012. Se realizó una búsqueda en el archivo de las pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial etapa clínica IIIC tratados con quimioterapia neoadyuvante con carboplatino/paclitaxel en el servicio de Oncología Médica del CMN Siglo XXI.

Se capturaron datos relacionados con las características basales, durante y previo al tratamiento de quimioterapia neoadyuvante de las pacientes, se analizaron el número de ciclos de tratamiento aplicados, así como la respuesta clínica que comprende: mejoría del estado funcional, la tasa de respuesta objetiva mediante la determinación del CA 125 inicial y final; en aquellas pacientes que cuenten con estudios de imagenología previo y al final de la quimioterapia se valoró por el método de RECIST 1.1, o bien la combinación de éstos mediante los criterios de respuesta de GCIG al final de la quimioterapia y el tipo de citorreducción realizada (óptima, subóptima o irreseccable). Asimismo, se documentó la

toxicidad con el esquema de quimioterapia y si requirió algún ajuste de dosis por tal motivo. Se registró la respuesta clínica y su relación con la citorreducción. Los criterios de progresión además de RECIST, incluyen aumento del valor del CA 125 de acuerdo con Criterios del Gynaecologic Cancer Intergroup [Anexo 6].

La toxicidad se evaluó utilizando los criterios de NCI CTCAE v4.0 del National Cancer Institute que los divide en grados del 0 al 5 dependiendo de la severidad [ver anexo 5] [68].

RESULTADOS

La tasa de respuesta objetiva por CA-125 fue del 84.5%, por RECIST 43.7% y de forma conjunta CA-125 más RECIST del 39.79%. La respuesta clínica en base al estado funcional ECOG se observó mejoría estadísticamente significativa ($p=0.0001$) a favor de la QT neoadyuvante. Se logró citorreducción óptima en el 51.4% de las pacientes. Las toxicidades de nuestro estudio fueron manejables y menores a lo reportado en otros estudios. Asimismo, se observó que hay relación estadísticamente significativa entre la respuesta por CA 125, RECIST y la mejor respuesta global (por CA 125 más RECIST) con el resultado de la citorreducción.

CONCLUSIÓN

Nuestro estudio muestra la experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario epitelial etapa IIIC tras el empleo de quimioterapia neoadyuvante, además de confirmar que esta terapéutica permite llevar cirugía de intervalo a las pacientes que de primera instancia no pueden someterse a un procedimiento quirúrgico.

DATOS:

1. DATOS DEL ALUMNO (AUTOR):

Apellido Paterno:	Ayala
Apellido Materno:	Anzures
Nombre:	María Eugenia
Teléfono:	5521072025
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o Escuela:	Posgrado Facultad de Medicina
Carrera:	Oncología Médica
Número de Cuenta:	509222642

2. DATOS DEL ASESOR:

Apellido Paterno:	Pérez
Apellido Materno:	Martínez
Nombre:	Mario Aquilino

3. DATOS DE LA TESIS:

Título:	“Respuesta Clínica con Quimioterapia con Paclitaxel y Carboplatino en pacientes con Cáncer de Ovario Epitelial Estadio Clínico IIIC Tratadas en el Servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI IMSS”
Número de Páginas:	83
Año:	2016

2. MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

EPIDEMIOLOGIA

El cáncer de ovario es la segunda causa más común de neoplasias malignas ginecológicas. El carcinoma epitelial es el tipo histológico más común representando aproximadamente 95% y el subtipo más frecuente es el seroso que representa alrededor de 75% de los carcinomas epiteliales [1,2].

En 2012 según GLOBOCAN, aproximadamente 238719 mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de ovario y 151 905 fallecieron por ésta causa [3]. El cáncer de ovario en países desarrollados tiene una incidencia de 9.1 por 100,000 mujeres y una tasa de mortalidad de 5 por 100,000, mientras que en los países subdesarrollados tiene incidencia de 5.0 por 100 000 mujeres y una tasa de mortalidad de 3.1 por 100 000 mujeres [3].

En Estados Unidos el cáncer de ovario es la principal causa de muerte por cáncer ginecológico y es la 5ª causa de mortalidad por cáncer en mujeres. Se estima que en E.U.A. en 2014 se diagnosticaron 21 980 nuevos casos y ocurrieron 14270 muertes por éste tipo de cáncer, menos del 40% fueron curadas [4].

En México, las últimas estadísticas disponibles de acuerdo al Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, reportan que en el año 2008 se diagnosticaron 2, 273 casos de cáncer de ovario, y se estima que fallecieron en ese año 1691 mujeres a consecuencia de ésta neoplasia, que representa una tasa 1.6/100000, aunque es bien sabido que en México hay subregistros estadísticos, por lo cual las cifras podrían ser mayores. [5].

En un estudio epidemiológico del Hospital de Oncología de CMN Siglo XXI del IMSS publicado en 2013, cuyo período de estudio abarcó de 2005 a 2012, refirió que el grupo con mayor frecuencia de cáncer de todos los tipos fue el de mujeres hasta en un 59.9%, con el grupo etario más afectado de 50 a 60 años. La frecuencia del cáncer ovario representó el 1.6% en éste hospital cuya edad de presentación es de 44 a 64 años de edad (mediana de 53 años) y representó 1193 casos del período de entre 2005 a 2012, ocasionando un 4.9% del total de defunciones de ésta unidad [52].

La edad promedio al diagnóstico de cáncer de ovario a nivel mundial es 63 años [3].

El cáncer de ovario es diagnosticado frecuentemente en estadios avanzados: confinado a sitio primario 15%, extensión a ganglios linfáticos regionales 17%, enfermedad metastásica 61% y no etapificable 7% [4].

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA DE CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL

De acuerdo a la OMS (Organización Mundial de la Salud) en 2014 la clasificación y la morfología de los tumores malignos primarios de ovario se subdividen en 3 categorías: epitelial, de células germinales y tumores de cordones sexuales. Los tumores germinales de ovario y cordones sexuales representan aproximadamente 10% de los tumores malignos, mientras que los tumores de origen epitelial o carcinomas son aproximadamente 90%. Los tumores de ovario epitelial son neoplasias heterogéneas las cuales son clasificadas de forma primaria de acuerdo al tipo celular en serosos, mucinosos, endometrioides, células claras, transicionales y tumores de células escamosas. Paradójicamente ninguna de esas células se encuentra en el ovario normal y su desarrollo ha sido atribuido a “neometaplasias” müllerianas de la superficie ovárica o epitelio. De forma más importante esos tumores son además subdivididos en benignos, borderline (intermedios) y malignos (carcinomas) dependiente del grado de proliferación celular y atipia nuclear, así como la presencia o ausencia de invasión estromal [6].

Los tumores epiteliales malignos o carcinomas de ovario son los más comunes y también los tumores ginecológicos más letales. Los tumores epiteliales de ovario son subclasificados actualmente basados en la histopatología, inmunohistoquímica y análisis genético molecular. Los carcinomas se caracterizan por células proliferativas, atipia nuclear e invasión estromal. Basado en las alteraciones histopatológicas y alteraciones genéticas, los carcinomas de ovario que representan el 90-95 % de los casos se dividen en 5 tipos principales: los carcinomas serosos de alto grado (70%), endometrioides (10%), de células claras (10%), mucinosos (3%) y los carcinomas serosos de bajo grado (menos 5%).

Estas son entidades distintas, por sus diferencias epidemiológicas, factores de riesgo genéticos, lesiones precursoras, patrones de diseminación y eventos moleculares durante la oncogénesis, la respuesta a quimioterapia y el pronóstico [7].

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MOLECULARES DE LOS 5 TIPOS MÁS COMUNES DE CARCINOMA DE OVARIO								
Clasificación	Incidencia	Edad de presentación	Factores de riesgo	Lesiones precursoras	Anomalías moleculares	Patrón de diseminación	Sensibilidad a quimioterapia	Pronóstico
Serosos de alto grado	70%	64	BRCA 1 y 2	Carcinoma intraepitelial tubario	P53 BRCA	Transcelómica de forma muy temprana	Alta	Pobre
Serosos de bajo grado	<5%	43	No evaluable	Borderline	BRAF KRAS	Transcelómica	Intermedia	Intermedio
Mucinosos	3%	45-50	No evaluable	Cistadenoma / Borderline?	KRAS HER2	Casi siempre confinado a ovario	Baja	Favorable
Endometrioide	10%	40-50	Síndrome de Lynch	Endometriosis atípica	PTEN ARID1A	Casi siempre confinado a pelvis	Alta	Favorable
Células claras	5-10%	55	Puede o no estar en relación a Síndrome de Lynch	Endometriosis atípica	HNF1b ARID1a	Casi siempre confinado a pelvis	Baja	Intermedia

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Puede tener una presentación aguda o subaguda [8, 9]

Aguda: generalmente es la modalidad en la que se diagnostica la enfermedad avanzada y requiere atención inmediata. Sus manifestaciones generalmente son:

- Ascitis.
- Abdomen agudo.

Subaguda: generalmente se presenta tanto en enfermedad temprana como en enfermedad avanzada, y en la mayoría de los casos los síntomas son inespecíficos de cáncer de ovario. Sus manifestaciones son:

- Masa pélvica: acompañada de dolor o presión pélvica, o bien puede ser encontrada a la exploración física o en un estudio de imagen.
- Síntomas pélvicos y abdominales, en relación a la ascitis o metástasis peritoneales, tales como: urgencia urinaria, plenitud postprandial, distensión abdominal, dolor pélvico

FACTORES PRONÓSTICO:

Aproximadamente 25% de las pacientes se encuentran en etapa I con sobrevida a 5 años del 85 a 90%; en estadio II un 15% con sobrevida global a 5 años de 80%; en etapa III 42% de las pacientes con sobrevida a 5 años de 20-30% y finalmente en etapa IV 17% de las pacientes con sobrevida a 5 años de 5-10% [10].

La International Federation of Gynecology and Obstetrics entre 1990 y 1992 identificó en estudios clínicos los factores pronósticos de los cuales algunos siguen vigentes hasta la actualidad siendo éstos: **estadio clínico y el volumen residual posterior a la citorreducción**. El Gynecologic Oncology Group (GOG) inicialmente analizó los factores pronósticos en 726 pacientes con cáncer de ovario epitelial en

estadio III y IV en 2 ensayos aleatorizados, en los cuales reportaron que la edad, el estado funcional y la histología del tumor fueron predictores independientes de sobrevida global. [11, 12].

Para el año 2007 Winter y colaboradores realizaron un estudio que incluyó 1895 pacientes con cáncer de ovario epitelial estadio clínico III en quienes se había realizado citorreducción primaria seguida de quimioterapia con esquema de carboplatino y paclitaxel. Encontrando como factores pronósticos predictores independientes:

- Aumento de riesgo para la progresión tumoral por cada 10 años de incremento en la **edad** (HR=1.06; 95% CI, 1.02 a 1.11)
- La **histología** de células claras y tumores mucinosos asociadas a una peor sobrevida libre de progresión y sobrevida global comparado con los carcinomas serosos.
- El **estado funcional** 1 y 2 con incremento para riesgo de recurrencia comparado con pacientes cuyo estado funcional era de 0 (HR=1.12; 95% CI 1.01 a 1.24).
- **La enfermedad residual posterior a la citorreducción**; ya que se compararon pacientes con enfermedad residual microscópica de 0.1 a 1 cm y enfermedad mayor de 1cm, en éste último grupo de pacientes se obtuvo un mayor incremento en la recurrencia (HR 1.96; IC 95% 1.70 a 2.26 y HR=2.36; IC 95% 2.04 a 2.73 respectivamente). [13].

Asimismo, algunos estudios más recientes han demostrado que el cáncer de ovario es más favorable en las pacientes con **mutaciones BRCA-1**. Al mismo tiempo se están evaluando aspectos a nivel molecular que podrían ser determinantes para el manejo futuro de las pacientes con cáncer de ovario [14].

DIAGNÓSTICO:

El diagnóstico del cáncer de ovario requiere de exploración quirúrgica para una etapificación adecuada. La razón principal es que las mujeres con enfermedad en etapa temprana se benefician de la resección de la masa anexial intacta, ya que la incisión o ruptura de la masa tumoral resulta en un estadio más avanzado de la enfermedad, con un peor pronóstico.

Hay algunas excepciones en las cuales el diagnóstico no es mediante cirugía, estas incluyen a mujeres que no son candidatas a citorreducción quirúrgica inicial debido a la extensión de la enfermedad (metástasis hepáticas o pulmonares o ascitis masiva) o con mal estado funcional, a las cuales es mejor tratar con quimioterapia neoadyuvante. En éstas pacientes habitualmente se les realiza de manera inicial estudios de imagen que ayudan a evaluar la extensión de la enfermedad. La tomografía o la resonancia magnética son los estudios más frecuentemente utilizados. La radiografía de tórax permite descartar derrame pleural, metástasis pulmonares y linfadenopatía mediastinal. También puede ser necesario realizar paracentesis, toracocentesis o biopsia guiada por imagen con finalidad diagnóstica. [15, 16, 17, 18].

MANEJO QUIRÚRGICO INICIAL Y ETAPIFICACIÓN

A diferencia de otros tipos de cáncer, la cirugía es casi siempre realizada en mujeres con sospecha de cáncer de ovario incluso en etapas avanzadas, el procedimiento quirúrgico es necesario para:

- Determinar el estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico, basado en la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)/ sistema de estadiaje TNM [anexo 1].
- Obtener tejido para confirmar el diagnóstico.
- Intentar citorreducción, que es crucial para un tratamiento óptimo.

Aproximadamente 25% de las pacientes tienen enfermedad confinada a un ovario (estadio I) o extensión tumoral más allá de un ovario limitado a la pelvis (estadio II). Esas pacientes son manejadas inicialmente con citorreducción óptima [19, 20]. El otro 75% de las mujeres con cáncer de ovario tienen enfermedad tumoral con extensión a toda la cavidad peritoneal o afecta ganglios paraórticos o inguinales (estadio III) o tumor con metástasis a distancia (estadio IV).

El estándar de tratamiento en pacientes con etapa III es la combinación de citorreducción óptima y el empleo de quimioterapia combinada basada en platinos y taxanos, con lo que se obtiene mejoría de la supervivencia, siempre que este abordaje sea factible [19,21].

Hay 3 excepciones del manejo quirúrgico inicial: 1) Pacientes en las cuales hay sospecha clínica de cáncer de ovario sin lograr identificar que éste sea el sitio primario del tumor (primario desconocido con presentación clínica de carcinomatosis peritoneal), 2) Pacientes con sospecha de cáncer de ovario que presentan comorbilidades en las cuales una intervención quirúrgica representa un alto riesgo de morbimortalidad, 3) Pacientes en las cuales la citorreducción inicial no es factible por alta carga tumoral [16].

En las pacientes con alta carga tumoral o mal estado funcional, una alternativa es establecer el diagnóstico de cáncer de ovario con una biopsia que lo confirme o muestra citológica (citología de líquido de ascitis o implante peritoneal), seguido de la administración de quimioterapia neoadyuvante. Una potencial ventaja de éste abordaje es evitar la cirugía agresiva en mujeres con enfermedad quimiorresistente que tienen una mala evolución a pesar del tratamiento [22].

Si la paciente tiene respuesta a tratamiento sistémico, y se convierte en una candidata a cirugía, la citorreducción debe efectuarse después de la quimioterapia y se deberá realizar lo antes posible [18].

ANTECEDENTES DE QUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE OVARIO

La evolución del tratamiento con quimioterapia para cáncer de ovario ha presentado grandes cambios hasta llegar al estándar de tratamiento actual. Pues a lo largo de más de 60 años se han realizado múltiples estudios clínicos que ha ofrecido diferentes terapias; desde la síntesis de los agentes alquilantes como clorambucilo y melfalán en las décadas de 1950 a 1960; el desarrollo de cisplatino y carboplatino en la década de 1970 y 1980 respectivamente y posteriormente en la década de 1990 la introducción de los taxanos en combinación con platino. Para que actualmente se considere que los agentes platinados (cisplatino y carboplatino) son los quimioterápicos más importantes que deben ser incluidos en los regímenes de tratamiento de primera línea junto con los taxanos, lo cual ha convertido a ésta combinación de fármacos en el estándar de tratamiento [23].

A principios de la década de los ochentas, el tratamiento de primera línea para cáncer de ovario era el esquema compuesto por ciclofosfamida y doxorrubicina, cuya eficacia fue estudiada por el Grupo Ginecológico Oncológico (GOG) [24]. Posteriormente se utilizó el cisplatino en 1985 demostrando en varios estudios aleatorizados que ofrecía mejores tasas de respuesta y sobrevida libre de enfermedad [25]. En los resultados de un metaanálisis de 1998 se mostró beneficio significativo a favor del grupo tratado con platino con una reducción de riesgo de muerte de 12% que se tradujo en una mejoría absoluta de 5% en sobrevida a los 2 años (45% vs. 50%) y 5 años (25% vs 30%) $p=0.02$. [26]

En 1996 el GOG realizó un estudio que aleatorizó pacientes con cáncer de ovario estadio clínico III o IV sometidas a citorreducción subóptima en 2 grupos: uno que recibió cisplatino más paclitaxel y otro con cisplatino más ciclofosfamida. La tasa de respuesta fue mayor para el brazo experimental de 73% y 60% respectivamente ($p=0.01$); la mediana de sobrevida libre de progresión fue 18 vs 13 meses ($p<0.001$), mediana de sobrevida global 38 vs 24 meses ($p<0.001$) [27]. Lo anterior, estableció dicho esquema como el nuevo estándar de tratamiento con la inclusión

de los taxanos en el tratamiento de primera línea en cáncer epitelial de ovario. Tres estudios aleatorizados posteriores compararon cisplatino más paclitaxel contra carboplatino más paclitaxel, en los cuales los dos regímenes fueron equivalentes en eficacia, siendo la combinación con carboplatino mejor tolerada; secundario a lo anterior, carboplatino más paclitaxel se convirtió en el estándar de tratamiento de primera línea para cáncer de ovario, con dosis de paclitaxel de 175 mg/m² seguida por carboplatino con dosis de acuerdo a la fórmula de Calvert AUC 5-7 [28, 29,30].

Durante los últimos años han surgido nuevos fármacos con actividad antitumoral en cáncer de ovario, algunos han mostrado no tener resistencia cruzada con agentes platinados y taxanos, tales agentes son: topotecan, gemcitabine, doxorubicina liposomal, epirubicina, vinorelbine, etopósido oral, ifosfamida, bevacizumab, pemetrexed y tamoxifeno, sin embargo, hasta el momento ninguno de ellos ha logrado un impacto en sobrevida o mejoría en las tasas de respuesta que supere el estándar de tratamiento de primera línea con carboplatino y paclitaxel, reservando su uso en la progresión o en la recurrencia de la enfermedad [31].

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Se refiere al empleo del tratamiento sistémico antes de la cirugía definitiva. El objetivo es reducir la carga tumoral y permitir una resección completa del tumor (cirugía citorreductora ó de intervalo), lográndose además reducir la morbi-mortalidad perioperatoria [33].

La quimioterapia neoadyuvante proporciona información pronóstica y permite valorar la quimiosensibilidad del tumor primario.

Las pacientes que responden de forma satisfactoria a la quimioterapia son candidatas ideales a cirugía citorreductora (cirugía de intervalo), mientras que las que no responden o presentan progresión debido a que son quimiorresistentes no se benefician del tratamiento quirúrgico y tienen un alto riesgo de recurrencia aun cuando se intente realizar la citorreducción [36].

La cirugía de intervalo no se ha observado hasta la actualidad que ofrezca un beneficio cuando la enfermedad residual excede 1cm de diámetro después del máximo esfuerzo quirúrgico. Como una alternativa a la cirugía primaria, cuando ésta no puede ser óptima, se ha utilizado la quimioterapia neoadyuvante, existiendo controversia acerca de su beneficio [33].

El estudio del Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG) publicado en 2009 comparó el régimen convencional de paclitaxel con carboplatino contra un régimen de dosis-densidad en mujeres con cáncer de ovario, trompas de Falopio y peritoneal estadio clínico II a IV. Fue un estudio fase III, abierto, aleatorizado. En el cual se reclutaron 631 pacientes elegibles en una población de intención a tratar, asignadas a recibir un régimen de 6 ciclos de quimioterapia convencional con paclitaxel ($180\text{mg}/\text{m}^2$) con carboplatino calculado a AUC 6, administrado cada 21 días, o paclitaxel a dosis-densidad ($80\text{mg}/\text{m}^2$) en días 1,8 y 15 más carboplatino en día 1 administrado cada 21 días).

- El punto primario del estudio fue la sobrevida libre de progresión. Los puntos secundarios fueron la sobrevida global, la tasa de respuesta y eventos adversos.
- La mediana de sobrevida libre de progresión en el grupo de dosis-densidad 28 meses (95%, IC 22.3-35.4) versus el régimen convencional 17.2 meses (95%, IC 15.7-21.1). Con una disminución de riesgo de progresión en 29% (HR 0.71; 95% IC 0.58-0.88; $p=0.0015$).
- La sobrevida global a 2 años fue más alta en el grupo de dosis-densidad versus el grupo de quimioterapia convencional 83.6% vs. 77.7% ($p=0.049$). La sobrevida global a 3 años de igual forma fue más alta en el grupo de dosis-densidad 72.1% vs. 65.1%; con una disminución del riesgo de muerte de 25% (HR0.75, IC 0.57-0.98; $P=.03$).
- La respuesta clínica fue evaluada en 282 pacientes que tenían enfermedad medible. La respuesta global fue similar en ambos grupos de estudio, del régimen convencional 53% vs. 56% del grupo de dosis-densidad $p=0.72$. En

los pacientes en quienes se realizó citorreducción subóptima se permitió que se llevara a cabo la cirugía de intervalo, las respuestas por lo cual en algunos casos no fue posible confirmarlas con estudios de imagen. Si esas respuestas no confirmadas fueran tomadas en cuenta las tasas de respuesta global serían 70% en régimen convencional vs. 71% en el grupo dosis-densidad ($p=0.90$).

- Los eventos adversos se analizaron en pacientes que recibieron al menos un ciclo de tratamiento, sin embargo, aproximadamente 60% de los pacientes del esquema dosis-densidad recibió 6 ciclos de tratamiento. La toxicidad grado 3 o 4 más importante fue la anemia y fue más alto en el grupo de dosis-densidad en 69% vs 44% en el régimen convencional $p=0.0001$.
- Se concluyó que el régimen de dosis-densidad mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión disminuyendo su riesgo en un 29% y mejora la supervivencia global disminuyendo el riesgo de muerte a 3 años en un 25%; en términos de tasa de respuesta no hubo diferencia entre ambos. Aunque el riesgo de toxicidad hematológica es mayor en el régimen de dosis-densidad [32].

En el año 2010, Vergote y colaboradores publican el estudio EORTC 55971 que incluyó 672 pacientes con cáncer de ovario estadio III o IV. Se aleatorizó a las pacientes en un grupo al cual se realizó citorreducción primaria óptima seguida por 6 ciclos de quimioterapia versus quimioterapia neoadyuvante con esquema de carboplatino y paclitaxel por 3 ciclos seguidos de cirugía citorréductora de intervalo y quimioterapia adyuvante con el mismo esquema por 3 ciclos más, con los siguientes hallazgos:

- Menor cantidad de complicaciones quirúrgicas en el grupo de la quimioterapia neoadyuvante cuando se comparó con la citorreducción primaria, incluyendo menor muerte postoperatoria (0.7 vs 2.5%), infecciones (2 vs 8%), hemorragia grado III y IV (4.15 vs 7.4%), eventos tromboticos (0% vs 2.6%).

- El mayor número de citorreducción óptima (definida como menos de 10 mm de enfermedad residual) a favor del grupo de quimioterapia neoadyuvante 80.6% versus 41.6% en el grupo de citorreducción primaria.
- En el análisis de intención a tratar no hubo diferencia de la mediana de sobrevida libre de progresión (12 meses en ambos brazos), tampoco hubo diferencia de sobrevida global (29 vs. 30 meses, HR 0.98 [95% CI 0.82-1.18]). [33].

El estudio CHemotherapy OR Upfront Surgery (CHORUS) publicado en julio 2015, es un estudio fase III, de no inferioridad, aleatorizado. El punto primario fue la sobrevida global. Recluto 552 pacientes con cáncer de ovario etapa III o IV; asignadas 1:1 a cualquiera de los brazos de tratamiento: 1) cirugía primaria seguida por 6 ciclos de quimioterapia; 2) 3 ciclos de quimioterapia seguidos de cirugía de intervalo y posteriormente recibían 3 ciclos de quimioterapia adyuvante. El régimen de quimioterapia fue cada 3 semanas con carboplatino a AUC 5 o 6 más paclitaxel 175 mg/m² o un régimen alternativo de carboplatino combinado o carboplatino monodroga. Con los siguientes resultados:

- La sobrevida global a 3 años fue similar en el grupo de cirugía primaria versus quimioterapia neoadyuvante y la mediana de sobrevida global (22.6 meses vs. 24.1 respectivamente). El HR para muerte fue de 0.87 a favor del grupo de quimioterapia neoadyuvante (95% IC 0.72-1.05 valor de p no dado por ser estudio de no inferioridad).
- El límite superior del intervalo de confianza fue predefinido de no inferioridad en 1.18, lo que demuestra que la quimioterapia neoadyuvante se consideró no inferior a la cirugía primaria.
- La sobrevida libre de progresión fue similar en ambos grupos a favor de la cirugía primaria 12 meses vs. 10.7 meses en el grupo de quimioterapia neoadyuvante (HR 0.91 95% IC 0.76-1.09 p= 0.2923).
- Los eventos adversos postoperatorios grado 3 o 4 dentro de los 28 días posteriores a la cirugía fueron más comunes en el grupo de citorreducción

primaria que en el grupo de quimioterapia neoadyuvante (24% vs. 14% $p=0.0007$) y para muerte dentro de los 28 días posteriores (6% vs. <1% $p=0.001$).

- El evento adverso más común grado 3 o 4 en el postoperatorio fue la hemorragia en ambos grupos 3% en cirugía primaria vs 6% en el grupo de quimioterapia neoadyuvante.
- La citorreducción con enfermedad residual menor 1cm fue lograda en 41% de las pacientes con cirugía primaria vs. 73% en el grupo de quimioterapia neoadyuvante ($p=0.0001$) y las pacientes sin enfermedad residual fue de 17% vs 39% $p=0.0001$, respectivamente.
- Concluyendo que en el grupo de pacientes con cáncer de ovario etapa III o IV, la sobrevida con quimioterapia neoadyuvante no es inferior a la citorreducción primaria. En la población de éste estudio se consideró que la quimioterapia neoadyuvante antes de la cirugía es un estándar de tratamiento para mujeres con cáncer de ovario avanzado [34].

Actualmente se encuentra en curso el estudio JCOG 0602 fase III del Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG) en cáncer de ovario estadio III y IV el cual compara citorreducción primaria seguida por 8 ciclos de quimioterapia (brazo estándar) con paclitaxel 175mg/m² día 1 y carboplatino a AUC 6 día 1 versus 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante (mismo esquema) seguida de cirugía de intervalo más 4 ciclos de quimioterapia. Con la publicación de sus primeros resultados en ASCO 2014 a favor de la quimioterapia neoadyuvante con la cual se logró mayor número de linfadenectomías pélvicas y paraórticas vs. el brazo de citorreducción primaria $p=0.01$, y menores eventos adversos grado 3 o 4. Concluyendo hasta ese momento que la quimioterapia neoadyuvante es menos invasiva, por lo que respecta a la sobrevida aún no se cuenta con resultados, pero se tiene contemplado sean publicados en 2016 [35].

SELECCIÓN DEL PACIENTE PARA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Existe controversia respecto a que pacientes son candidatas a quimioterapia neoadyuvante y esto se ha reflejado en el Cuarto Consenso del Gynecologic Cancer InterGroup (GCIIG) ya que mientras la mayoría de los expertos consideró que la neoadyuvancia era una opción estándar para las pacientes con cáncer de ovario avanzado, otros consideraron que debe ofrecerse a un subgrupo definido en quienes la cirugía está contraindicada, tales como pacientes que presentan comorbilidades, pobre estado funcional o características radiológicas que sugieran que la citorreducción óptima no puede ser realizada [37].

Los intentos de identificar un subgrupo de pacientes con más probabilidades de beneficiarse de quimioterapia neoadyuvante están bajo investigación.

Las Guías de Práctica Clínica ESMO y NCCN, han emitido recomendaciones respecto a la selección de pacientes candidatas a quimioterapia neoadyuvante considerándose las siguientes: pacientes con mal estado funcional, quienes presentan alta carga tumoral o bien, comorbilidades que impidan la realización de una citorreducción óptima, estableciendo además que en las pacientes seleccionadas a quimioterapia neoadyuvante, la primera línea de tratamiento estándar es vía intravenosa y comprende la combinación de agentes platinados y taxanos, (carboplatino y paclitaxel). Se prefiere tratar con 3 y hasta 6 ciclos de quimioterapia neoadyuvante ya que no se ha demostrado mejoría de resultados con más ciclos de tratamiento, además del incremento de riesgo de toxicidad [38,39].

EVALUACION DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Aunque no hay una guía que establezca la estrategia para evaluar la respuesta a quimioterapia neoadyuvante, en la práctica se realizan una serie de evaluaciones, las cuales consisten en: 3 parámetros: a.- cuadro clínico, b.- bioquímico (medición

seriada del CA 125) y c.- radiológico (siendo la Tomografía axial computada el método estándar de evaluación radiológica), realizándose mediciones al iniciar y completar el tratamiento de quimioterapia neoadyuvante, lo cual está también consensado en guías práctica clínica y en cuarto consenso del Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) [37, 38, 39].

El PET/TC con contraste mejora la precisión de la estadificación y se recomienda cada vez más para el diagnóstico. En un meta-análisis publicado en el *Eur J Radiol* de 2009 comparando las diferentes técnicas, se demuestran los siguientes resultados:

- PET/TC sensibilidad 91% y especificidad 88%
- TC sensibilidad del 79% y especificidad 84%
- RM sensibilidad del 75% y especificidad 78%

Y en AJR 2010 concluyen que la PET/CT es la mejor técnica para detectar lesiones en el seguimiento y sospecha de recaída en mujeres con carcinoma de ovario. Sin embargo, en un estudio preliminar de *Radiology* en octubre de 2010 sus datos sugieren precisión similar entre la TC con contraste y la PET/TC en el diagnóstico de recurrencias. Además, preconizan que el tamaño, número y SUV (del inglés *standard uptake value*-valor estandarizado de captación) máximo de la recurrencia tienen potencial como biomarcadores pronósticos [54].

Al final del tratamiento, todas las pacientes deben ser evaluados por un oncólogo quirúrgico o ginecooncólogo experimentado para determinar si es factible completar el tratamiento quirúrgico [40,41].

Se procede a la citorreducción en pacientes que no tuvieron progresión tumoral durante la quimioterapia neoadyuvante y en las que hay posibilidad de resección con la finalidad de lograr citorreducción óptima [33].

La respuesta del tumor por estudios de imagen se suele evaluar con criterios de respuesta en tumores sólidos RECIST [42 y anexo 3] y la medición del CA-125 [43].

CA-125

A partir de que el Dr. Bast identificara la molécula mucinosa CA125/MUC16 utilizando anticuerpos monoclonales murinos (OC125) en pacientes con cistadenocarcinoma seroso del ovario, el antígeno CA 125 se ha convertido en el principal marcador tumoral del cáncer epitelial de ovario.

La molécula CA 125 es una glicoproteína de alto peso molecular que estructuralmente se compone de un dominio pequeño transmembranal y un dominio mayor glicosilado, de localización extracelular, en donde se unen los anticuerpos OC125 y M11, que son los anticuerpos utilizados para detección del CA 125. Actualmente existen varias pruebas de inmunoensayo que lo determinan con intervalos de referencia muy similares entre los fabricantes, por lo cual se recomienda que el monitoreo del marcador tumoral sea con la misma prueba de inmunoensayo [44].

El límite normal de CA 125 se designó en 35 U/ml, esto basado en varios estudios de Bast y colaboradores que observaron que en un grupo de 888 pacientes sólo 1% de las pacientes tenía valores mayores de 35U/ml, además un 5% de las enfermedades benignas, en el 28% de cánceres no ginecológicos y en el 82% de las pacientes con cáncer de ovario.

Posteriormente Jacobs y Bast reportaron de manera conjunta información de 15 estudios diferentes, mostrando que el CA 125 se encontraba elevado con más de 35 u/ml en las pacientes con cáncer de ovario epitelial en 50% en estadio I, 90% en estadio II, 92% en estadio III y 94% en estadio IV. Además, la elevación mayor a 35 U/ml fue encontrada en un 80% de las pacientes con histología serosa, 69% de tipo mucinoso, 75% de tipo endometroide, 78% en tipo de células claras y 88% en pacientes con histología indiferenciada [45, 46, 47].

El monitoreo de la respuesta durante el tratamiento del cáncer de ovario mediante la determinación del CA 125 es una forma rutinaria en la práctica clínica, pues la mayoría de los organismos internacionales utilizan éstos criterios para la evaluación de la respuesta a los tratamientos. Todo esto basado en varios estudios realizados por Rustin y colaboradores, en los cuales se lograron definir los siguientes criterios de respuesta [48, 49]:

- **Respuesta de 50%:** Si existe una disminución del 50% de los niveles séricos de Ca 125 de 2 muestras inicialmente elevadas, entonces habrá una respuesta del 50%. El descenso del 50% debe ser confirmado por una cuarta muestra.
- **Respuesta de 75%:** Si existe una disminución seriada de los niveles de Ca 125 de más del 75% en 3 muestras, entonces habrá una respuesta del 75% (se requieren 3 muestras).

En ambas definiciones de respuesta 50% y 75%, la muestra final debe ser analizada por lo menos 28 días antes de la muestra previa.

Asimismo, se estableció el criterio de progresión basado en la elevación del CA 125:

- **Progresión:** primera elevación del CA 125 igual o mayor a dos veces el nivel de nadir sérico, confirmado con una segunda muestra que también presenta elevación igual o mayor a dos veces el nadir sérico.

Durante el monitoreo de las pacientes una vez que se encuentran en vigilancia, también se ha estudiado la **recurrencia** de la enfermedad basada en la determinación del CA 125, definiendo los criterios por duplicación del CA 125:

- Elevación de más de 70 u/ml, si el CA 125 después del tratamiento es menor 35U/ml
- Elevación al doble del valor más bajo obtenido con tratamiento, sí el CA 125 no se normalizó después del tratamiento.

- Elevación al doble del valor más bajo, si el CA 125 después del tratamiento fue menos de 35U/ml

De tal manera que las guías de práctica clínica y los expertos hacen uso rutinario de estos criterios como parte del seguimiento durante y después del tratamiento en las pacientes con cáncer de ovario epitelial [49].

EVALUANDO LA RESPUESTA CLÍNICA POR RECIST

La evaluación objetiva de la respuesta a la terapia oncológica es de extrema importancia para la toma de decisiones terapéuticas. La estandarización y la utilización de un lenguaje común es fundamental para poder comparar las terapias actuales en los diferentes escenarios. En 1979, la OMS propuso criterios universales estandarizados para el seguimiento de tumores sólidos, con la finalidad de univesalizar los reportes radiológicos, se basaban en los diámetros bidimensionales de las masas tumorales, partiendo de la idea que los tumores eran esféricos, lo cual no necesariamente reflejaba la presentación tumoral. A la vez se reconocieron grandes problemas pues no se mencionaba el mínimo tamaño que debía presentar las lesiones, no era claro que hacer cuando el paciente presentaba múltiples lesiones, no se consideraba el tipo de imagen y seguimiento que se debía dar, la progresión de la enfermedad no estaba bien definida, existían errores de medición, era frecuente la sobreestimación del tamaño tumoral [50].

Con las limitaciones ya comentadas, la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer, el Instituto Nacional de Cáncer y otros como el de Canadá, para el año 2000 resolvieron crear nuevos criterios de evaluación de la respuesta, llamados RECIST, cuyos objetivos eran los siguientes:

- Unificar las múltiples versiones acerca de los criterios de la OMS, de manera que se pudieran comparar los estudios clínicos.

- Categorizar a las pacientes, en cuanto a respuesta de manera que se tomaran decisiones terapéuticas en favor de ellos: respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable y progresión de la enfermedad.
- Ser más agresivos en cuanto al concepto de progresión de la enfermedad, para permitir la toma de decisiones tempranamente.

Las diferencias más importantes entre los criterios de la OMS y RECIST fueron

- Se adoptó la medición unidimensional, es decir el diámetro mayor de la lesión, permitiendo la medición de más lesiones;
- Se estipula que las imágenes diagnósticas se pueden utilizar para el seguimiento, siendo aceptada la tomografía axial computarizada, resonancia magnética y radiografía de tórax;
- Se debe evaluar un número específico de tumores y no la totalidad de ellos;
- Se redefine el punto de corte para progresión de la enfermedad. Uno de los cambios que introdujo RECIST fue el concepto de progresión de la enfermedad que alude a un incremento del 20% de la suma de los diámetros mayores de las lesiones índice. Adicionalmente en vez de considerar una lesión, en el RECIST se considera la suma de los diámetros mayores de varias lesiones, lo que permite una verdadera evaluación de la masa tumoral [50].

Sin embargo una de las mayores críticas al RECIST es que se ha demostrado que se requiere más tiempo para determinar progresión y se necesita de mayor incremento de las lesiones para detectar la progresión, asimismo surgieron varios cuestionamientos entre ellos: si se requería confirmación histológica de las lesiones para catalogarlas como tumorales; cómo establecer progresión en enfermedad tumoral no medible como enfermedad ósea o derrame pleural; el abordaje de los ganglios linfáticos pues podían tener o no patrón de malignidad; qué hacer con las nuevas técnicas de imágenes moleculares y funcionales. Muchas de éstas preguntas continúan en controversia hasta la actualidad, sin embargo un nuevo

consenso en el año 2009 buscó solucionar estos inconvenientes redefiniendo conceptos y es así como nació, lo que hoy conocemos como RECIST 1.1 y cuyos criterios son utilizados hasta el día de hoy. Los criterios actuales del RECIST 1.1 para la categorización de la respuesta tumoral se pueden ver en el ANEXO 3 [42].

DEFINICIONES PRÁCTICAS EN RECIST 1.1

Los tumores y ganglios linfáticos se deben categorizar como enfermedad medible o no medible de acuerdo con lo siguiente:

- **Medible:** una lesión que pueda ser objetivamente medible en su diámetro mayor, con un tamaño mínimo de 10 mm, si el tamaño del corte en escanografía no es mayor a 5 mm; 10 mm en el examen clínico y 20 mm en la radiografía de tórax. Los ganglios linfáticos 15 mm en su diámetro menor por TAC, si el corte de la escanografía no es mayor a 5 mm
- **No medible:** todas las lesiones cuyo diámetro Mayor sea menor a 10 mm o ganglios linfáticos con diámetro menor a 15 mm. Signos de enfermedad difusa como diseminación leptomeníngea, ascitis, derrame pleural o pericárdico, enfermedad inflamatoria de la mama, diseminación linfagítica de la piel o pulmón, masas abdominales, hepatoesplenomegalia no reproducible mediante seguimiento con técnicas de imagen. Enfermedad ósea, lesiones quísticas metastásicas, lesiones que recibieron tratamiento local como radioterapia.

La razón de utilizar los criterios de respuesta de RECIST, es porque permiten evaluar el resultado de un tratamiento de forma objetiva y estandarizada, por lo que a partir de su surgimiento en el año 2000, los estudios clínicos lo establecieron como parte de su metodología estándar.

DEFINICIONES DE RESPUESTA Y PROGRESION EN ESTUDIOS DE Cáncer DE OVARIO INCORPORANDO RECIST 1.1 Y CA 125 DE ACUERDO A GCIG

El GCIG (Gynecological Cancer Intergroup) ha realizado previamente un consenso para definir: 1) criterios de progresión después de la primera línea de tratamiento y 2) criterios para definir la respuesta a tratamiento para estudios de recaída; utilizando el CA 125 y teniendo situaciones específicas donde esos criterios pueden ser utilizados

EVALUACIÓN DE RESPUESTA DE ACUERDO A CA 125:

- La respuesta por CA 125 es definida por disminución de al menos 50% de sus niveles comparado con el marcador tumoral previo al inicio del tratamiento.
- La respuesta debe ser confirmada y mantenida por al menos 28 días.
- Las pacientes pueden evaluarse de acuerdo al CA 125 únicamente si tienen una medición previa al tratamiento los niveles eran dos veces el límite superior de rango de referencia del CA 125 y dentro de las dos semanas previas al inicio de tratamiento.
- Para calcular con precisión la respuesta por CA 125, las reglas son las siguientes:
 - En la muestra confirmatoria el día 28 el valor debe ser menor o igual (variación del 10%) al de la muestra anterior.
 - Las variaciones dentro del rango de referencia no interfieren con la definición de la respuesta.
 - Para la misma paciente se ha de usar el mismo método.
 - Las pacientes no son evaluables con CA 125 si reciben anticuerpos murinos o si ha habido alguna intervención médica o quirúrgica en peritoneo o pleural durante los 28 días previos. Si la terapia que se está evaluando incluye 2 modalidades de tratamiento para recaída (ejemplo cirugía y quimioterapia) cualquier respuesta del CA 125 es resultado de ambas modalidades de tratamiento, el marcador tumoral no distingue los efectos de ambos tratamientos.

- Cuando el CA 125 disminuye por primera vez el 50% es la fecha de la respuesta. Para calcular la respuesta en un análisis de intención a tratar deben ser incluidos pacientes con nivel inicial de CA 125 de al menos dos veces el límite superior de referencia para ser elegible y evaluable.

PACIENTES QUE RECIBEN PRIMERA LINEA DE TRATAMIENTO

- La definición de respuesta por CA 125 fue desarrollada para evaluar la respuesta a quimioterapia en pacientes con cáncer de ovario recurrente.
- Si la paciente ha tenido tratamiento combinado cirugía y quimioterapia, la respuesta del CA 125 es consecuencia de uno o ambos tratamientos, no pudiendo distinguir el efecto de cada uno de los tratamientos.
- Generalmente las pacientes que presentan respuesta completa por RECIST muestran niveles de CA 125 dentro de la normalidad

PACIENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO O CONSOLIDACION

- Las pacientes en quienes el CA 125 es mayor de dos veces el límite superior del valor de referencia pueden ser evaluadas utilizando los criterios de respuesta del CA 125 de GCIG.
- Sin embargo no hay datos que validen la respuesta por CA 125 con respecto a la sobrevida libre de progresión y sobrevida global.
- Se recomienda que para que el resultado no sea afectado por el tratamiento previo a la terapia de mantenimiento se deben tomar dos muestras para determinación del CA 125 de no más de 8 semanas de diferencia.

- Para que la muestra de tratamiento sea evaluable de acuerdo al CA 125, no debe de disminuir más de 10% entre las dos muestras tomadas, la muestra más cercana al tratamiento deberá ser considerada como la basal.

Recomendaciones del CCIG de uso del CA 125 como criterio de respuesta /progresión en varias situaciones clínicas			
	Recomendaciones del GCIG	No estándar necesita valoraciones adicionales	No recomendado por GCIG
Ensayos de primera línea	Progresión del CA 125		Respuesta de CA125
Ensayos de mantenimiento o consolidación		Respuesta y progresión del CA 125	
Ensayos de recaída	Respuesta y progresión del CA 125		

EVALUACION DE LA RESPUESTA GLOBAL EN PACIENTES SIN ENFERMEDAD MEDIBLE INICIAL Y EVALUABLE POR CA 125

El CA 125 puede ser usado para evaluar la respuesta en pacientes sin enfermedad medible, cuando por estudios radiológicos no es posible demostrarla de forma adecuada

VALORACION DE LA RESPUESTA GLOBAL EN PACIENTES SIN ENFERMEDAD MEDIBLE INICIAL Y EVALUABLE POR CA 125				
CA 125	Lesiones no medibles (ascitis, carcinomatosis o cualquiera no medible por RECIST)	Nuevas lesiones	Respuesta serológica global	La mejor respuesta para esta categoría requiere
Respuesta y normalizada	Respuesta completa	No	Respuesta completa	Confirmada y mantenida por al menos 28 días
Respuesta	Sin progresión de la enfermedad	No	Respuesta parcial	
Normalizada, pero sin respuesta	No respuesta completa / No progresión de la enfermedad No	No	Enfermedad estable	
No respuesta parcial / no enfermedad estable	Sin progresión de la enfermedad	No	Enfermedad estable	
Progresión de la enfermedad	Cualquiera	Si o no	Progresión	
Cualquiera	Progresión de la enfermedad	Si o no	Progresión	
Cualquiera	Cualquiera	Si	Progresión	

EVALUACION DE LA MEJOR RESPUESTA GLOBAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD MEDIBLE Y QUE TAMBIEN SON EVALUABLES POR CA 125

Se combinan los criterios de respuesta por RECIST 1.1 y CA 125 donde pueden ser incluidos pacientes con enfermedad medible por uno o ambos criterios y con eventos en diferentes momentos, lo cual se define de acuerdo a la siguiente tabla:

EVALUACION DE LA MEJOR RESPUESTA GLOBAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD MEDIBLE Y QUE TAMBIEN SON EVALUABLES POR CA 125					
LESION DIANA*	LESION NO DIANA**	NUEVA LESIÓN	CA 125	MEJOR RESPUESTA GLOBAL	
RC	RC	No	Normal	RC	La mejor respuesta por RECIST 1.1 para RC o RP requiere ser confirmada y mantenida por al menos 28 días si la respuesta es el punto primario del estudio.
RC	No-RC No-PE	No	No PE	RP	
RC	RC	No	RP pero no normal	RP	
RC	NE***	No	RP	RP	
RP	No-PE o No totalmente evaluable	No	No PE	RP	
No totalmente evaluable	No PE	No	RP	RP	
Si hay PE de acuerdo a RECIST 1.1 es mayor a 28 días antes o después de la respuesta por CA 125 se consideran RP			RP	RP	
EE	No PE	No	RP	RP	
EE	No PE o NE	No	No RP y no PE	EE	
Si hay PE de acuerdo a RECIS 1.1 dentro de los 28 días a la respuesta por CA 125			RP	PE	
PE	Cualquiera	Si o no	Cualquiera	PE	
Cualquiera	PE	Si o no	Cualquiera	PE	
Cualquiera	Cualquiera	Si	Cualquiera	PE	
Cualquiera	Cualquiera	Si o no	PE	PE	
RC= respuesta completa; PE= progresión de la enfermedad; RP= respuesta parcial; EE=enfermedad estable. *Lesiones diana: incluyen por encima de 5 lesiones medibles (2 por órgano) definida por RECIST 1.1. **Lesiones no diana: incluye ascitis y afección peritoneal no medible de acuerdo a criterios de RECIST 1.1 ***NE= no evaluable					

DEFINICIÓN DE LA PROGRESIÓN DURANTE EL TRATAMIENTO Y RECAÍDA DESPUÉS DEL TRATAMIENTO DE ACUERDO A CA 125

- La progresión de la enfermedad puede ser definida de acuerdo a los criterios de RECIST 1.1, pero también en base a los niveles serológicos de CA 125.
- Sin embargo, al momento de asignar la fecha de la progresión, deberá tomarse como objetivo el tamaño tumoral siempre sobre el nivel del CA 125 o lo que ocurra primero.
- Si la enfermedad medible ha reducido en tamaño durante el tratamiento, pero el CA 125 sugiere progresión, el paciente debe continuar recibiendo el tratamiento con el cual se encuentra en ese momento.
- Si la enfermedad medible es estable pero el CA 125 indica progresión confirmada por al menos 4 semanas algunos protocolos sugieren cambiar el tratamiento.
- Si los pacientes son evaluados de forma rutinaria con CA 125 como parte de su seguimiento, la fecha de progresión es probable que fuera meses previos a la presentación de signos o síntomas del desarrollo de la progresión.
- Sin embargo, cuando se quiere categorizar a los pacientes de acuerdo al tiempo de progresión, es necesario especificar como la fecha de progresión como esta haya sido definida (CA 125 solamente, CA 125 y síntomas y/o RECIST) por lo cual los protocolos deberán especificar esos datos.

EVALUACIÓN DE PROGRESIÓN DE ACUERDO A CA 125

La progresión o recaída basada en valores séricos de CA 125 deberá definirse sobre las bases de elevación progresiva seriada del CA 125 de acuerdo a los siguientes criterios:

- A. Pacientes con elevación del CA 125 previo al tratamiento y normalización del CA 125 deberán mostrar evidencia de CA 125 elevación de éste o lo equivalente a 2 veces el límite superior del rango de referencia en 2 ocasiones al menos con 1 semana de diferencia, o
- B. Pacientes con elevación del CA 125 antes del tratamiento, el cual nunca logra normalizarse. Debe mostrar evidencia de elevación del CA 125 o equivalencia a 2 veces el valor del nadir en 2 ocasiones con al menos 1 semana de diferencia, o
- C. Pacientes con CA 125 en el rango de referencia antes del tratamiento deben mostrar evidencia de elevación del CA 125 o lo equivalente a 2 veces el límite superior del rango de referencia en 2 ocasiones al menos 1 semana de diferencia.

D.

DEFINICIÓN DE PROGRESION DESPUÉS DE LA 1ª LINEA DE TRATAMIENTO PROPUESTA POR GCIG			
Categoría de GCIG	RECIST Medible o no medible		CA 125
A	Comparado con el basal (o cuando en el estudio es menos que la basal), un 20% de incremento en la suma de los diámetros (RECIST 1.1) O Cualquiera de las nuevas lesiones (medibles o no medibles) O Incremento inequívoco en enfermedad no diana Fecha de progresión de la enfermedad: la fecha en que se documente el incremento o nuevas lesiones	Y / O	CA 125 > 2 veces el límite superior del rango de respuesta con al menos una semana de diferencia entre la toma de las muestras.
B	Como para categoría A		CA 125 > 2 el valor de nadir en 2 ocasiones* Fecha de progresión: primer día de elevación del CA 125 a > 2 el valor del nadir
C	Como para categoría A		Como para categoría A
<p>*Repetir CA 125 en cualquier momento, pero normalmente no menos de 1 semana después de la primera elevación del nivel de CA 125.</p> <p>Los niveles de CA 125 después de haber recibido anticuerpos murinos (a menos que la evaluación usada haya mostrado que no interfiere para los anticuerpos humanos antimurino) o si ha habido algún procedimiento quirúrgico o médico en el peritoneo o pleural durante los 28 días previos, en tal caso no se deberán tomar en cuenta esos niveles de CA 125.</p> <p>Un paciente puede determinarse con progresión de la enfermedad sobre las bases de cualquiera de los objetivos ya sea los criterios de RECIST 1.1 o los criterios de CA 125. La fecha de la progresión deberá ser la fecha del más temprano de cualquiera de los 2 eventos documentados.</p>			

Los pacientes que no son evaluables por CA 125 si han recibido anticuerpos antimurino (a menos que la evaluación utilizada haya mostrado que no ha influido en los anticuerpos humanos antimurino o si ha habido algún procedimiento médico o quirúrgico a nivel peritoneal o pleural durante los 28 días previos.

Un paciente puede determinarse con progresión de la enfermedad sobre las bases de cualquiera de los objetivos ya sea los criterios de RECIST 1.1 o los criterios de CA 125. La fecha de la progresión deberá ser la fecha del más temprano de cualquiera de los 2 eventos documentados [51].

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de ovario en México representa la 4ª causa de muerte por cáncer en mujeres. Es una neoplasia en la que cerca de 80% de los casos responde al tratamiento primario, sin embargo, a pesar de su alta tasa de respuesta, existe también una elevada frecuencia de recaída, observándose hasta en 60 a 70 % de las pacientes.

De acuerdo a la literatura mundial, el pronóstico de las pacientes con una etapa clínica III y que no reciben tratamiento, tienen una sobrevivida a 5 años de 20 a 30%. Si bien la cirugía es la piedra angular del tratamiento en cáncer de ovario en muchas circunstancias no es posible llevarlas a citorreducción primaria óptima que es el objetivo, por factores tales como alta carga tumoral, mal estado funcional, extensión de la enfermedad o mayor riesgo de morbimortalidad. En este grupo de pacientes el tratamiento que se emplea es la quimioterapia cuyo esquema de elección según las recomendaciones de las guías de práctica como NCCN y ESMO es con paclitaxel y agentes platinados seguido de cirugía, por lo que éste estudio nos permitirá en nuestra población conocer, evaluar y analizar la respuesta clínica del tratamiento de quimioterapia neoadyuvante con esquema de carboplatino y paclitaxel así como la toxicidad y la relación de la respuesta clínica con el resultado de la citorreducción en las pacientes en etapa IIIC que son atendidas en el Servicio de Oncología Médica de la UMAE Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

4. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de ovario representa en nuestro país la 4ª causa de muerte por cáncer en mujeres. Debido a que la sintomatología inicial en muchas ocasiones es inespecífica, aproximadamente 75% de las pacientes diagnosticadas con ésta neoplasia se encuentran en etapa avanzada III o IV, y en gran parte de ellas no es posible realizar de primera instancia una citorreducción óptima, dado que presentan algunas de las condiciones clínicas que lo impiden como son gran extensión tumoral, mal estado funcional, edad avanzada y comorbilidades. En estas pacientes el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante permite disminuir la carga tumoral, mejorar el estado clínico y funcional de las pacientes, con la finalidad de ofrecer un tratamiento quirúrgico y realizar la citorreducción óptima, permitiendo la posibilidad de curación con dicho abordaje.

En el servicio de Oncología Médica de CMN Siglo XXI, se atienden anualmente 150 casos de esta patología, observándose un incremento del 15% aproximadamente de acuerdo con registros propios del servicio, afectando a pacientes cuya edad promedio es 53 años [52]. Hasta el momento, desconocemos los resultados del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante en pacientes atendidas en nuestro servicio con el esquema de carboplatino y paclitaxel en etapa clínica IIIC.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué respuesta clínica tienen las pacientes con cáncer de ovario epitelial estadio IIIC que son tratadas con quimioterapia neoadyuvante bajo el régimen de carboplatino y paclitaxel en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI?

6. OBJETIVO DEL ESTUDIO

OBJETIVO PRIMARIO

Evaluar la respuesta clínica en las pacientes con cáncer de ovario epitelial en etapa IIIC de acuerdo a criterios de respuesta de GCIG de enfermedad medible o no medible (anexo 6), que recibieron quimioterapia neoadyuvante con esquema de carboplatino y paclitaxel tratadas en el Servicio de Oncología Médica en la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

OBJETIVO SECUNDARIO

Determinar la toxicidad y la relación de la respuesta clínica con la citorreducción en las pacientes con cáncer de ovario epitelial en etapa IIIC que recibieron quimioterapia neoadyuvante con esquema de carboplatino y paclitaxel tratadas en el Servicio de Oncología Médica en la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

7. DISEÑO METODOLÓGICO

7.1. TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional y transversal en una cohorte de pacientes obtenida por casos consecutivos atendidas en nuestro servicio de enero-2009 a diciembre-2012.

7.2. PERIODO DE EJECUCIÓN

01-enero-2009 a 31-diciembre-2012

7.3. UNIVERSO

Pacientes con cáncer de ovario etapa IIIC que recibieron quimioterapia neoadyuvante en el servicio de Oncología Médica del CMN Siglo XXI en el periodo 2009 al 2012.

7.4. TIPO DE MUESTREO

Casos consecutivos

7.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con biopsia confirmatoria de estadio IIIC tomada por laparotomía etapificadora.
- Si la biopsia no era evaluable, podría considerarse aquellas pacientes en las cuales se tomó BAAF o citología de líquido de ascitis que confirme histología de cáncer de ovario de origen epitelial, bajo las siguientes condiciones: la presencia de una masa pélvica a nivel ovárico; la presencia de metástasis peritoneales fuera de la pelvis de más de 2 cm de diámetro (documentada por laparotomía etapificadora o tomografía axial computarizada), y/o ganglios linfáticos regionales. Con lo cual se confirma que son pacientes en etapa IIIC.
- Estado funcional 0-2
- Edad mayor a 18 años
- Pacientes sometidas a Quimioterapia Neoadyuvante con esquema de Carboplatino (calculado a AUC 5-6) y paclitaxel (calculado a 175 mg/m²).
- En seguimiento por el Hospital de Oncología de CMN Siglo XXI.
- Pacientes sin antecedentes de insuficiencia hepática o depuración de creatinina menos a 30 ml/min.

7.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes sin expediente o expediente incompleto.
- Pacientes que se encuentren en tratamiento o en estudio por otro tipo de neoplasia.
- Contraindicación a recibir quimioterapia.
- Pacientes que hayan recibido líneas de quimioterapia previas.
- ECOG 3 o mayor.

7.7. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

<i>Nombre de la variable</i>	<i>Tipo de Variable</i>	<i>Definición conceptual</i>	<i>Definición operacional</i>	<i>Categorías</i>	<i>Escala de medición</i>
Edad	Independiente	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la actualidad	Se medirá la edad al diagnóstico de la enfermedad	1. Años	Cuantitativa Continua
Estado Funcional	Independiente	Hace referencia al estado de salud general y las actividades diarias que un paciente puede llevar a cabo.	Se tomará el que se registró en las notas del expediente clínico, de acuerdo a la escala del estado funcional de ECOG	1. ECOG 1 2. ECOG 2 3. ECOG 3 4. ECOG 5 5. ECOG 0	Cualitativa Ordinal
Tipo Histológico	Independiente	Característica de correlación clínico-patológica que corresponde con el comportamiento biológico de la enfermedad	Se tomará el reportado en la biopsia de patología, como se menciona en el expediente	1. Serosos de alto grado. 2. Serosos de bajo grado. 3. Mucinosos. 4. Endometrioides. 5. Células claras.	Cualitativa Nominal
Extensión de la Citorreducción	Dependiente	Resección quirúrgica de la mayor cantidad posible de tumor Citorreducción óptima: enfermedad residual ≤ 1 cm Citorreducción subóptima: enfermedad residual > 1 cm	Se tomará lo registrado en el reporte de patología del expediente clínico	1. Óptima 2. Subóptima 3. Irresecable. 4. No se realizó.	Cualitativa Ordinal
Número de ciclos de quimioterapia	Dependiente	Número de aplicaciones de un tratamiento oncológico con sustancias citotóxicas para control antineoplásico	Número de aplicaciones de quimioterapia con un régimen de que incluye paclitaxel $175\text{mg}/\text{m}^2$ y carboplatino AUC 5-6	1. 1 2. 2 3. 3 4. 4 5. 5 6. 6 7. ≥ 7	Cuantitativa Ordinal
Ajuste de dosis	Dependiente	Disminución de la dosis inicial de un régimen de quimioterapia.	Se tomará el porcentaje de disminución del esquema de quimioterapia por toxicidad ocasionada.	1. 10% 2. 20% 3. 30% 4. $\geq 40\%$ 5. Suspensión de quimioterapia por toxicidad inaceptable 6. 0%.	Cuantitativa Ordinal

Respuesta clínica de acuerdo a criterios de RECIST 1.1 en enfermedad medible en cáncer de ovario de acuerdo a GCIG	Dependiente	Método de evaluación de la respuesta de los tumores sólidos a un tratamiento instalado mediante tomografía	Criterios para determinar la respuesta tumoral definiéndose en términos de respuesta, enfermedad estable y progresión. En enfermedad medible de lesiones diana que incluyen por arriba de 5 lesiones medibles (2 por órgano).	<ol style="list-style-type: none"> 1. Respuesta completa 2. Respuesta parcial 3. Enfermedad estable 4. Progresión de la enfermedad 5. No disponible 	<p>Cualitativa</p> <p>Nominal</p>
Evaluación de respuesta por CA 125 en enfermedad no medible de acuerdo a criterios GCIG	Dependiente	Método de evaluación de la respuesta de tumores a un tratamiento instalado.	Criterios para determinar la respuesta definiéndose en términos de respuesta y progresión, en pacientes sin enfermedad medible por estudios radiológicos como la ascitis o afección peritoneal, pero evaluables por determinación del CA 125	<ol style="list-style-type: none"> 1. Respuesta completa 2. Respuesta parcial 3. Enfermedad estable 4. Progresión de la enfermedad. 5. No evaluable 	<p>Cualitativa</p> <p>Nominal</p>
Sobrevida libre de progresión	Dependiente	Tiempo de transcurrir desde que termina el tratamiento radical del tumor hasta su reaparición.	Se medirá el tiempo entre la erradicación del tumor hasta su reaparición.	Meses	<p>Cuantitativa</p> <p>Continua</p>
Neutropenia	Dependiente	Efectos adversos causados por el tratamiento de quimioterapia en la cuenta de neutrófilos	Morbilidad descrita en grados de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events del National Cancer Institute.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Grado 1 2. Grado 2 3. Grado 3 4. Grado 4 5. Grado 5 6. Sin toxicidad 	<p>Cualitativa</p> <p>Ordinal</p>
Trombopenia	Dependiente	Efectos adversos causados por el tratamiento de quimioterapia en la cuenta de plaquetas	Morbilidad descrita en grados de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events del National Cancer Institute.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Grado 1 2. Grado 2 3. Grado 3 4. Grado 4 5. Grado 5 6. Sin toxicidad 	<p>Cualitativa</p> <p>Ordinal</p>

Anemia	Dependiente	Efectos adversos causados por el tratamiento de quimioterapia en la cuenta de hemoglobina	Morbilidad descrita en grados de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events del National Cancer Institute.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Grado 1 2. Grado 2 3. Grado 3 4. Grado 4 5. Grado 5 6. Sin Toxicidad 	<p>Cualitativa</p> <p>Ordinal</p>
Toxicidad gastrointestinal	Dependiente	Efectos adversos causados por el tratamiento de quimioterapia a nivel gastrointestinal	Morbilidad descrita en grados de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events del National Cancer Institute.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Grado 1 2. Grado 2 3. Grado 3 4. Grado 4 5. Grado 5 6. Sin toxicidad 	<p>Cualitativa</p> <p>Ordinal</p>
Toxicidad Renal	Dependiente	Efectos adversos causados por el tratamiento de quimioterapia a nivel renal	Morbilidad descrita en grados de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events del National Cancer Institute.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Grado 1 2. Grado 2 3. Grado 3 4. Grado 4 5. Grado 5 6. Sin toxicidad 	<p>Cualitativa</p> <p>Ordinal</p>
Toxicidad Neurológica	Dependiente	Efectos adversos causados por el tratamiento de quimioterapia a nivel de sistema nervioso	Morbilidad descrita en grados de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events del National Cancer Institute.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Grado 1 2. Grado 2 3. Grado 3 4. Grado 4 5. Grado 5 6. Sin toxicidad 	<p>Cualitativa</p> <p>Ordinal</p>
Astenia	Dependiente	Efectos adversos causados por el tratamiento de quimioterapia en términos de fatiga o debilidad para realizar sus actividades cotidianas	Morbilidad descrita en grados de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events del National Cancer Institute.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Grado 1 2. Grado 2 3. Grado 3 4. Grado 4 5. Grado 5 6. Sin toxicidad 	<p>Cualitativa</p> <p>Ordinal</p>

7.8. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se realizó una búsqueda en el archivo de las pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial etapa clínica IIIC tratados con quimioterapia neoadyuvante con carboplatino/paclitaxel en el servicio de Oncología Médica del CMN Siglo XXI.

Se capturaron datos relacionados con las características basales, durante y previo al tratamiento de quimioterapia neoadyuvante de las pacientes, se analizará el número de ciclos de tratamiento aplicados, así como la respuesta clínica que comprende: mejoría del estado funcional, la tasa de respuesta objetiva mediante la determinación del CA 125 inicial y final; en aquellas pacientes que cuenten con estudios de imagenología previo y al final de la quimioterapia se valorará por el método de RECIST 1.1, o bien la combinación de éstos mediante los criterios de respuesta de GCIG al final de la quimioterapia y el tipo de citorreducción realizada (sin residual tumoral, óptima o subóptima). Asimismo, se documentará la toxicidad con el esquema de quimioterapia y si requirió algún ajuste de dosis por tal motivo. Se registrará la relación que hay entre la respuesta clínica y la citorreducción.

La toxicidad se evaluó utilizando los criterios de NCI CTCAE v4.0 del National Cancer Institute que los divide en grados del 0 al 5 dependiendo de la severidad [ver anexo 5] [68].

7.9. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se estudió la totalidad de los casos consecutivos de cáncer de ovario en etapa IIIC que abarca del período de enero 2009 a diciembre del 2012.

7.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva, con un análisis uni y multivariado considerando el tipo de las variables. El análisis de los datos se realizó para las variables cuantitativas con medianas, media, promedio y normalidad utilizando el test de Chi cuadrada. Uso de curvas de Kaplan-Meier. Para llevar a cabo tal análisis se utilizó el sistema SPSS versión 21.0.

7.11. FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio tiene como objetivo conocer la respuesta clínica mediante un análisis retrospectivo en las pacientes con cáncer de ovario epitelial estadio IIIC que son sometidas a quimioterapia neoadyuvante con el esquema de elección según las guías de práctica clínica a base de carboplatino y paclitaxel.

Por lo cual el investigador no intervino en alguna maniobra clínica que pudiera modificar el efecto del esquema de quimioterapia que se evaluó, sólo se describieron los resultados obtenidos del manejo clínico ya realizado por su médico tratante, de acuerdo al tratamiento recomendado según las guías de práctica clínica y normas del hospital. Dada la característica de ser un estudio retrospectivo, no se requirió contacto con el paciente ni con su familia por lo cual no ameritó llenado de consentimiento informado. Asimismo, se guardó absoluta confidencialidad de la información personal de las pacientes candidatas para el estudio, se hizo uso de los expedientes, sin mencionarse los nombres ni la afiliación de las pacientes con lo que se conservó su carácter de confidencial.

El estudio se apega a la norma correspondiente, a la ley general de salud, documento de Helsinki y fue evaluado y aprobado por el comité local de investigación.

No se atentó en ningún momento con las garantías de cada una de las pacientes. La obtención de la información se realizó haciendo una revisión del expediente clínico de cada paciente.

Tanto el investigador principal, así como los colaboradores declaramos no tener conflicto de interés, ni aceptamos ningún tipo de ayuda de parte de la industria farmacéutica.

7.12. RECURSOS

Recursos humanos:

Asesor clínico: Dr. Mario Aquilino Pérez Martínez y Dr. Juan Alejandro Silva

Investigador: Dra. María Eugenia Ayala Anzures

Personal de archivo clínico.

Recursos financieros

Los medicamentos que son utilizados forman parte del cuadro básico de la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, los estudios de imagenología y laboratorio forman parte de la evaluación regular de las pacientes que son sometidas a quimioterapia, por lo cual no se requiere de estudios ni apoyo financiero adicional.

Recursos materiales:

Se utilizaron tanto expediente electrónico y físico, computadoras, hojas de registro de datos.

8. RESULTADOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional y transversal en una cohorte de pacientes obtenida por casos consecutivos atendidas en el servicio de Oncología Médica del CMN Siglo XXI en el periodo 2009 al 2012.

Se revisaron 413 expedientes, de los cuales 103 cumplieron con los criterios de inclusión, esto es mujeres con cáncer de ovario epitelial estadio clínico IIIC que fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante bajo el régimen de carboplatino y paclitaxel.

La edad de estas pacientes osciló entre 32 y 79 años, con promedio de 55.9 ± 10.7 años.

En las pacientes estudiadas se destaca como el tipo histológico más frecuente el carcinoma seroso de alto grado con frecuencia de 81 (78.6%), seguido del carcinoma seroso de bajo grado en 9 pacientes (8.7%), mucinoso 9 pacientes (8.7%), endometroide 4 pacientes (3.9%), cabe mencionar que en nuestro estudio no se documentaron pacientes con histología de carcinoma de células claras.

La media del marcador tumoral CA 125 prequimioterapia fue de 2456, oscilando en un rango de 28 hasta 14,023.

En relación al estado funcional previo al inicio de la quimioterapia las pacientes se distribuyeron en tal orden: 2 pacientes con ECOG 0 (1.94%), 80 pacientes con ECOG 1 (77.6%) y 21 con ECOG 2 (20.3%).

Los síntomas presentados por las pacientes previo al inicio de quimioterapia en orden de frecuencia fueron: ascitis 73(70.87%), dolor 69 (66.99%), pérdida de peso 23 (22.33%), estreñimiento 11 (10.68%), oclusión intestinal 13(12.62%), intolerancia a la vía oral 6 (5.83%), sangrado transvaginal 3(2.91%)

CARACTERÍSTICAS BASALES DE LAS PACIENTES

Característica:	(N=103)
Edad	
Media	55
Rango	32-79
Estado Funcional (ECOG)	
0	2
1	80
2	21
Tipo Histológico	
Seroso de alto grado	81 (78.6%)
Seroso de bajo grado	9 (8.7%)
Mucinoso	9 (8.7%)
Endometroide	4 (3.9%)
CA-125 PreQT	
Media	2456
Rango	28-14,023
Sintomas Pre Quimio	
Ascitis	73 (70.87%)
Dolor	69 (66.99%)
Pérdida de peso	23 (22.33%)
Estreñimiento	11 (10.68%)
Oclusión intestinal	13 (12.62%)
Intolerancia a la vía oral	6 (5.83%)
Sangrado transvaginal	3 (2.91%)

CICLOS DE QUIMIOTERAPIA

La media de ciclos de quimioterapia recibidos por las pacientes fue de 5.27 en un rango de 2 a 7 ciclos, las 3 pacientes que recibieron solo 2 ciclos presentaron progresión por lo cual se otorgó una segunda línea de quimioterapia. Ninguna paciente recibió 3 ciclos de quimioterapia.

Ciclos de QT Neoadyuvante	Pacientes	Porcentaje
2	3	2.29
4	25	24.27
5	18	17.47
6	52	50.48
7	5	4.8

TOXICIDAD

La principal toxicidad no hematológica observada fue la astenia en 64.1% de las pacientes, siendo grado 1 en 36 (35%), grado 2 en 24(23.3%), grado 3 en 6 (5.8%); las toxicidades grado 3 no hematológicas que se presentaron en orden de frecuencia fueron: vomito en 9 pacientes (8.7%), diarrea en 3 (2.9%), toxicidad renal en 2 (1.9%) y nauseas en 2 (1.9%).

La toxicidad hematológica más importante fue la neutropenia en 17 pacientes (16.5%), siendo grado 1 en 2 (1.9%), grado 2 en 5 (4.9%) y grado 3 en 10 (9.7%); seguida de la anemia grado 2 que se presentó solo en 7 (6.8%), no hubo casos de trombopenia. Cabe mencionar que en 12 pacientes se requirió de disminución del 10% de la dosis y 2 pacientes 20% debido a las toxicidades mencionadas. Lo anterior se resume en la siguiente tabla.

TOXICIDADES PRESENTADAS:

TOXICIDAD	SIN TOXICIDAD	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
TOXICIDADES HEMATOLOGICAS					
Neutropenia	86(83.5%)	2 (1.9%)	5 (4.9%)	10 (9.7%)	0
Trombopenia	103 (100%)	0	0	0	0
Anemia	96 (93.2%)	0	7 (6.8%)	0	0
TOXICIDADES NO HEMATOLOGICAS					
Mucositis	99 (96.1%)	0	4 (3.9%)	0	0
Náuseas	59 (57.3%)	20 (19.4%)	22 (21.4%)	2 (1.9%)	0
Vómito	88 (85.4%)	2 (1.9%)	4 (3.9%)	9 (8.7 %)	0
Diarrea	93 (90.3%)	2 (1.9%)	5 (4.9%)	3 (2.9%)	0
Toxicidad renal	97 (94.2%)	0	4 (3.9%)	2 (1.9%)	0
Toxicidad neurológica	75 (72.8%)	18 (17.5%)	10 (9.7%)	0	0
Astenia	37 (35.9%)	36 (35%)	24 (23.3%)	6 (5.8%)	0

RESPUESTA CLINICA

1) RESPUESTA POR CA 125

La media de CA-125 pre-quimioterapia fue de 2456.4 (en un rango de 28 a 14023) y post-quimioterapia de 337.8 (rango de 7.9 a 4628) mostrando una disminución estadísticamente significativa ($p < 0.0001$).

De las 103 pacientes, 101 pacientes fueron evaluables con CA 125, 29(28.2%) tuvieron respuesta completa; 57 (55.3%) respuesta parcial; 1 (1%) enfermedad estable; 14 (13.6%) progresión de la enfermedad y 2 (1.9%) no evaluables ya que nunca elevaron marcador tumoral. Tasa de respuesta clínica objetiva (respuesta completa + respuesta parcial + enfermedad estable) 84.5%.

RESPUESTA POR CA 125		
	Número de pacientes	Porcentaje
Respuesta completa	29	28.2%
Respuesta parcial	57	55.3%
Enfermedad estable	1	1%
Progresión de la enfermedad	14	13.6%
No evaluables	2	1.9%

2) RESPUESTA POR RECIST.

De las 103 pacientes del estudio 40 no fueron evaluables por RECIST por falta de tomografía previa y/o al final de la quimioterapia. Solo se pudo valorar éste tipo de respuesta en 63 pacientes, las cuales mostraron 24 (23.3%) respuesta completa; 14 (13.6%) respuesta parcial; 7 (6.8%) enfermedad estable y 18 (17.5%) progresión de la enfermedad, estadísticamente significativo $p = 0.005$. Respuesta objetiva 43.7%

RESPUESTA POR RECIST		
Respuesta completa	24	23.3%
Respuesta parcial	14	13.6%
Enfermedad estable	7	6.8%
Progresión de la enfermedad	18	17.5%
No evaluables	40	38.8%

3) EVALUACIÓN DE LA MEJOR RESPUESTA GLOBAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD MEDIBLE POR RECIST Y POR CA 125

De las 103 pacientes estudiadas, solamente 61(59.2%) fueron evaluables por RECIST y CA 125, con los siguientes resultados: 11 (10.67%) respuesta completa; 30 (29.12%) respuesta parcial; 20 (19.41%) enfermedad estable; 42 (40.77%) no evaluables. Estadísticamente significativo $p=0.001$. Tasa de respuesta objetiva 39.79%

EVALUACION DE LA MEJOR RESPUESTA GLOBAL POR RECIST Y CA 125		
Respuesta completa	11	10.67%
Respuesta parcial	30	29.12%
Enfermedad estable	0	0%
Progresión de la enfermedad	20	19.41%
No evaluables	42	40.77%

4) RESPUESTA POR ECOG Y MEJORÍA DE SINTOMAS

Al comparar el ECOG previo y posterior a la quimioterapia se obtuvieron los siguientes resultados: de las pacientes con ECOG 0 previo a quimioterapia eran 2 (1.94%), posterior a quimioterapia fueron 7 (6.79%); con ECOG 1 previo a quimioterapia fueron 80 (77.6%) y posterior fueron 78 (75.72%); ECOG 2 previo a quimioterapia 21 (20.38%) y posterior 15 (14.56%); ECOG 3 previo a quimioterapia no hubo y posterior fueron 3 (2.91%). Se obtuvo que el 90.2% (93) de los pacientes mantuvieron o mejoraron el ECOG, lo cual fue estadísticamente significativo a favor de la quimioterapia neoadyuvante ($p=0.0001$).

PREQUIMIOTERAPIA	POSTQUIMIOTERAPIA				TOTAL
	ECOG 0	ECOG 1	ECOG 2	ECOG 3	
ECOG 0	2	0	0	0	2
ECOG 1	5	68	7	0	80
ECOG 2	0	10	8	3	21
TOTAL	7	78	15	3	103

En cuanto a la mejoría de los síntomas lo reportado por las pacientes fue lo siguiente: mejoría en 83 (80.6%), sin mejoría 6 (5.8%) y 3 (13.6%) pacientes reportaron aumento en la sintomatología (lo cual se correlaciona con las pacientes que presentaron deterioro del ECOG).

	PACIENTES	
Mejoría	83	80.6%
Sin mejoría	6	5.8%
Aumento de síntomas	14	13.6%

CIRUGIA DE INTERVALO

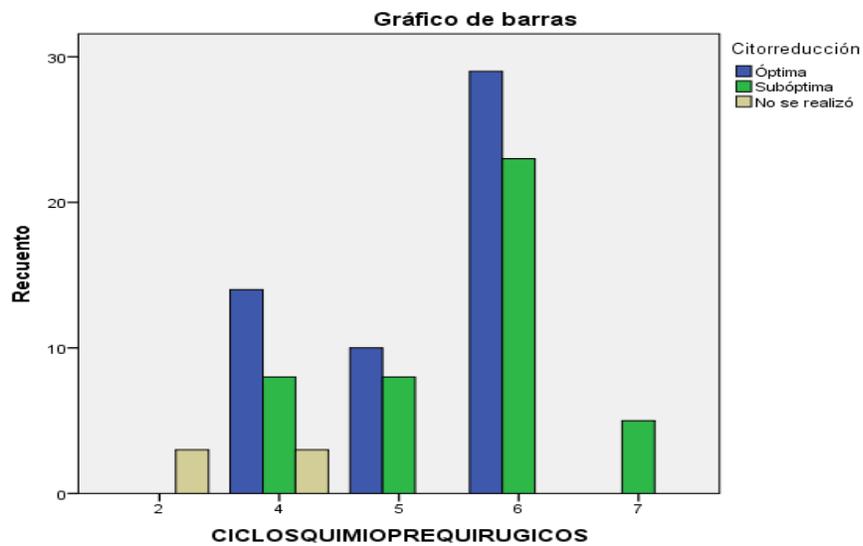
De las 103 pacientes sometidas a quimioterapia neoadyuvante 97(94.1%) fueron sometidas a cirugía de intervalo, en las cuales 53 (51.4%) se realizó citorreducción óptima; en 23 (22.3%) citorreducción subóptima; en 21 (20.3%) fueron irresecables y en 6 (5.8%) no se pudo realizar la cirugía ya que 3 tuvieron progresión durante el tratamiento y se les otorgó segunda línea de quimioterapia y las otras 3 pacientes con deterioro del estado funcional ECOG 3 que contraindicó la cirugía siendo candidatas a mejores cuidados de soporte. .

CITORREDUCCIÓN	PACIENTES	
Óptima	53	51.4%
Subóptima	23	22.3%
Irresecables	21	20.3%
No se realizó cirugía	6	5.8%
TOTAL	103	100%

NÚMERO DE CICLOS Y CITORREDUCCIÓN

Al correlacionar el número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante y las pacientes en quienes se logró realizar citorreducción óptima (agrupando las pacientes que no tuvieron enfermedad residual con las de citorreducción óptima) y las de citorreducción subóptima (considerando las pacientes irresecables y en quienes se realizó citorreducción subóptima), se observó que las pacientes que recibieron entre 4 y seis ciclos de quimioterapia presentaron una citorreducción óptima (p.0001). Cabe mencionar que ninguna de las pacientes recibió 3 ciclos.

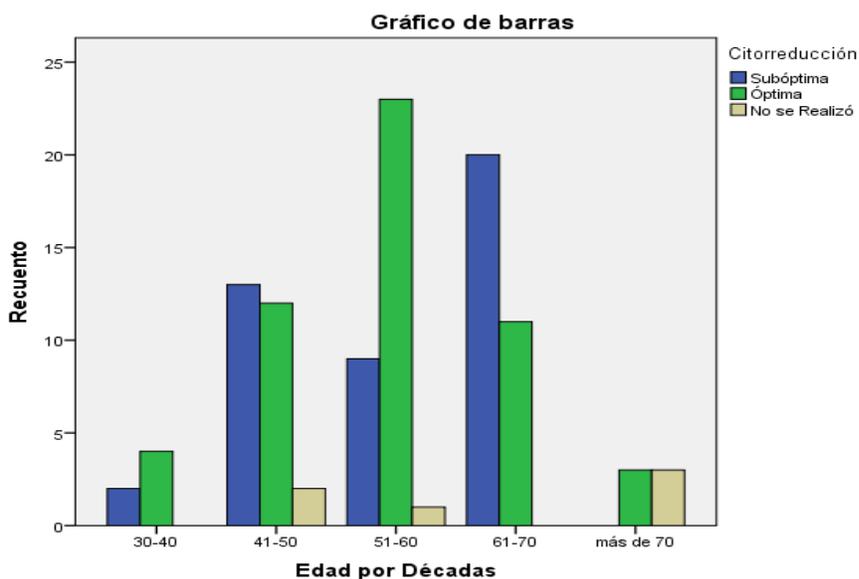
No. Ciclos	CITORREDUCCIÓN			TOTAL
	Óptima	Subóptima	No se realizó	
2	0% (0)	0% (0)	100% (3)	100% (3)
4	56% (14)	32% (8)	12% (3)	100% (25)
5	55.6% (10)	44.4% (8)	0% (0)	100% (18)
6	55.8% (29)	44.2% (23)	0% (0)	100% (52)
7	0% (0)	100% (5)	0% (0)	100% (0)
TOTAL	51.5% (53)	42.7% (44)	5.8% (6)	100% (103)



EDAD Y CITORREDUCCIÓN

Se comparó el tipo de citorreducción de pacientes con cáncer de ovario y la edad, agrupando a las pacientes en décadas de edad, obteniendo que no hubo diferencia estadísticamente significativa $p=0.07$

EDAD (AÑOS)	CITORREDUCCIÓN			TOTAL
	Subóptima	Óptima	No se realizó	
30-40	33.3% (2)	66.7% (4)	0.0% (0)	100% (6)
41-50	48.1% (13)	44.4% (12)	7.4% (2)	100% (27)
51-60	27.3% (9)	69.7% (23)	3.0% (1)	100% (33)
61-70	64.5% (20)	35.5% (11)	0.0% (0)	100% (31)
MÁS DE 70	0.0% (0)	50% (3)	50% (3)	100% (6)
TOTAL	42.7% (44)	51.5% (53)	5.8% (6)	100% (103)

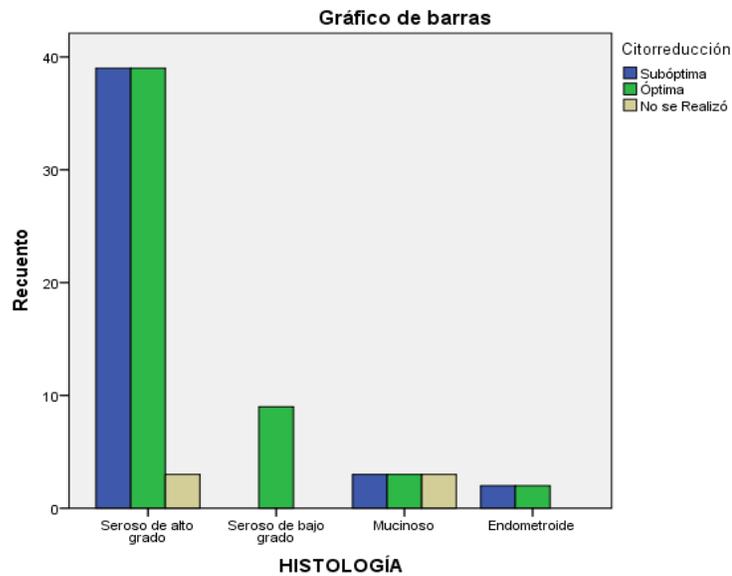


HISTOLOGIA Y CITORREDUCCIÓN

Se observó que el tipo histológico guarda relación con el tipo de citorreducción obtenida ($p=0.018$)

Siendo el seroso de bajo grado el tipo histológico con mejor citorreducción óptima

HISTOLOGIA	CITORREDUCCIÓN			TOTAL
	Subóptima	óptima	No se Realizó	
Seroso de alto grado	48.1% (39)	48.1% (39)	3.7% (3)	100% (81)
Seroso de bajo grado	0.0% (0)	100% (9)	0.0% (0)	100% (9)
Mucinoso	33.3% (3)	33.3% (3)	33.3% (3)	100% (9)
Endometroide	50% (2)	50% (2)	0.0% (0)	100% (4)
TOTAL	42.7% (44)	51.5% (53)	5.8% (6)	100% (103)

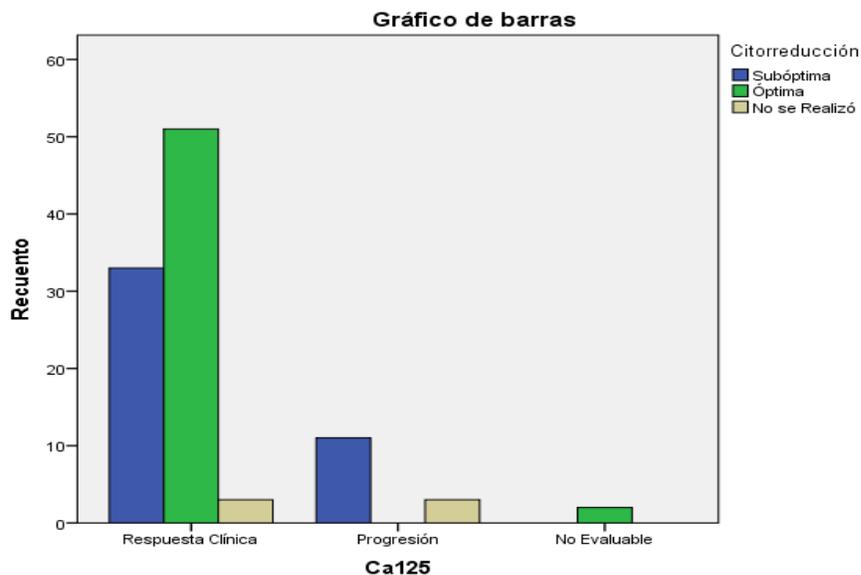


RESPUESTA POR CA 125 Y CITORREDUCCIÓN

Se comparó la respuesta clínica por CA 125 tiene relación con el tipo de citorreducción obtenida ($p=0.0001$)

De las pacientes que tuvieron respuesta clínica 58.6% (51) se logró citorreducción óptima y las pacientes con progresión el 100% (14) tuvieron citorreducción subóptima

Ca 125	CITORREDUCCIÓN			TOTAL
	Subóptima	óptima	No se realizó	
Respuesta clínica	37.9% (33)	58.6% (51)	3.4% (3)	100% (87)
Progresión	78.6% (11)	0.0% (0)	21.4% (3)	100% (14)
No evaluable	0.0% (0)	100% (2)	0.0% (0)	100% (2)
TOTAL	42.7% (44)	51.5% (53)	5.8% (6)	100% (103)

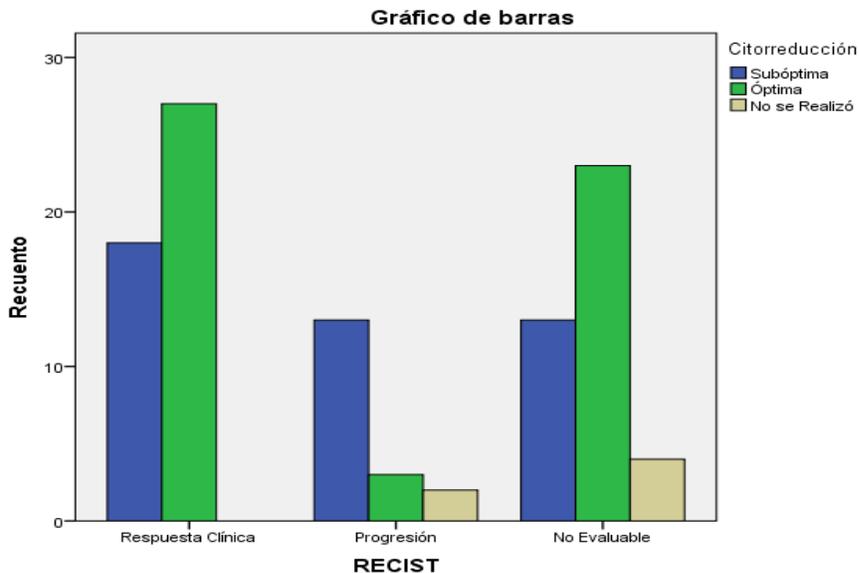


RESPUESTA POR RECIST Y CITORREDUCCIÓN

Se comparó la respuesta clínica por RECIST encontrando que tiene relación con el tipo de citorreducción obtenida ($p=0.005$)

De las pacientes que tuvieron respuesta clínica 60% (27) se logró citorreducción óptima y las pacientes con progresión el 83.3% (15) tuvieron citorreducción subóptima

RECIST	CITORREDUCCIÓN			TOTAL
	Citorreducción Subóptima	Citorreducción óptima	No se realizó	
Respuesta clínica	40% (18)	60% (27)	0.0% (0)	100% (45)
Progresión	72.2% (13)	16.7% (3)	11.1% (2)	100% (18)
No evaluable	32.5% (13)	57.5% (23)	10% (4)	100% (40)
TOTAL	42.7% (44)	51.5% (53)	5.8% (6)	100% (103)

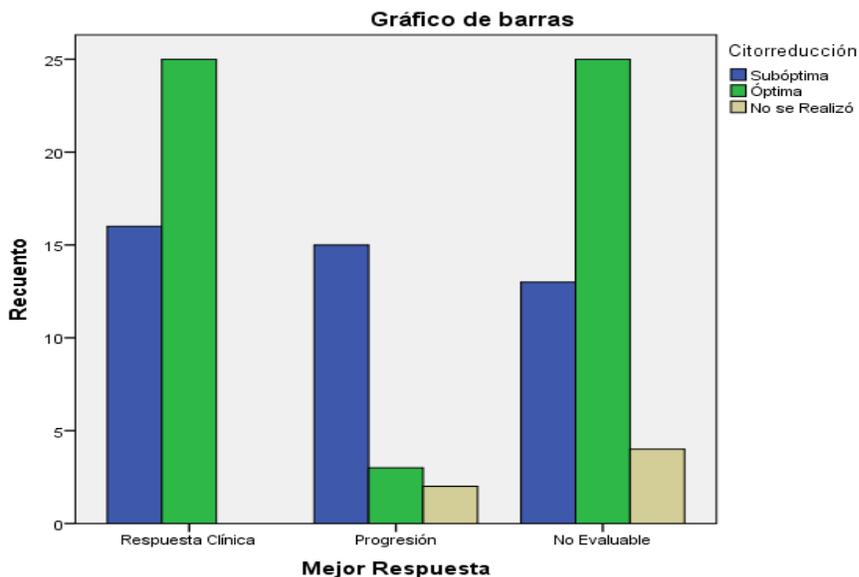


MEJOR RESPUESTA GLOBAL Y CITORREDUCCION

Se comparó la respuesta clínica por mejor respuesta (CA 125 y RECIST) encontrando que tiene relación con el tipo de citorreducción obtenida ($p=0.001$)

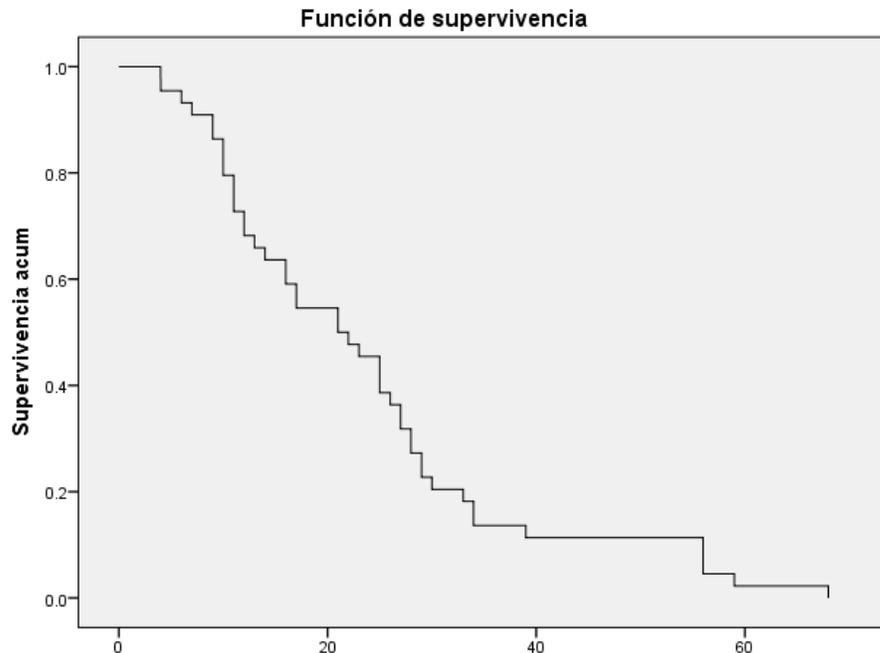
De las pacientes que tuvieron respuesta clínica 61% (25) se logró citorreducción óptima y las pacientes con progresión el 85% (17) tuvieron citorreducción subóptima

Mejor Respuesta	CITORREDUCCIÓN			TOTAL
	Citorreducción Subóptima	Citorreducción óptima	No se realizó	
Respuesta clínica	39% (16)	61% (25)	0.0% (0)	100% (41)
Progresión	75% (15)	15% (3)	10% (2)	100% (20)
No evaluable	31% (13)	59.5% (25)	9.5% (4)	100% (42)
TOTAL	42.7% (44)	51.5% (53)	5.8% (6)	100% (103)



SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESION

De las 97 pacientes sometidas a cirugía de intervalo se documentó progresión en 44 pacientes, con una media de SLP de 23.63 meses (IC 95% de 18.99 a 28.27 meses).



PROGRESION

De las 44 pacientes que tuvieron progresión el 100% de ellas elevaron el CA 125. Respecto a la localización de la progresión fueron los siguientes: pacientes que progresaron a hígado 20(45.5%), carcinomatosis 19 (43.1%), retroperitoneo 17 (38.63%), pulmonar 10 (22.72%), pélvica 5 (11.36%), ganglionar 4 (9.09%), sistema nervioso central 1 (2.2%)

Respecto al número de sitios de progresión en 6(13.63%) pacientes presentaron solo elevación del CA125 sin documentarse la localización de la actividad tumoral; un sitio de progresión 7 (15.9%) pacientes, dos sitios de progresión 23 (52.27%) pacientes y 3 sitios de progresión 8 (18.18%) pacientes.

LOCALIZACION DE PROGRESIÓN	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Hígado	20	45.45%
Carcinomatosis	19	43.1%
Retroperitoneo	17	38.63%
Pulmonar	10	22.72%
Pélvica	5	11.36%
Ganglionar	4	9.09%
Sistema nervioso central	1	2.2%

No. Sitios de progresión	Frecuencia de pacientes	
Solo elevación de CA 125	6	13.63%
1	7	15.9%
2	23	52.27%
3	8	18.18%

9. DISCUSIÓN

El cáncer de ovario epitelial permanece como la principal causa de muerte entre las mujeres que desarrollan cánceres ginecológicos. En el 75% de las pacientes se encuentran en una etapa avanzada debido a la sintomatología inespecífica que inicialmente presentan. A la fecha en este grupo de pacientes existe controversia al momento de decidir el abordaje inicial, pues si bien la cirugía primaria es la piedra angular del tratamiento, en algunos casos no es posible ofrecer tal manejo, por lo cual las pacientes son tratadas con quimioterapia neoadyuvante, que se ha propuesto como un modelo terapéutico en las pacientes con pocas probabilidades de lograr una citorreducción óptima en una cirugía primaria.

El objetivo primario de nuestro estudio fue la respuesta clínica que fue valorada por marcador tumoral CA 125, RECIST, mejoría del estado funcional y la sintomatología. Por CA 125 se alcanzó una tasa de respuesta objetiva 84.5% (respuesta completa más respuesta parcial más enfermedad estable). Con respecto a la respuesta por RECIST hubo limitaciones pues el 38.8% de las pacientes no pudieron ser evaluadas ya que no se realizó tomografía previa y/o al final de la quimioterapia; sin embargo, de las pacientes evaluables, la respuesta objetiva que tuvieron fue de 43.7%. Asimismo, se evaluó de forma conjunta CA 125 y por RECIST, logrando tasa de respuesta objetiva 39.79%. Por otra parte, y no menos importante se encuentra la valoración de la respuesta clínica con base en el estado funcional ECOG en el cual se observó mejoría con el empleo de la quimioterapia neoadyuvante, siendo estadísticamente significativa ($p=0.0001$); con respecto a la mejoría de los síntomas el 80.6% de las pacientes obtuvieron éste beneficio. Es importante mencionar que en los estudios principales que valoran el uso de la quimioterapia neoadyuvante no se evalúa la mejoría del estado funcional y de la sintomatología, solamente en el estudio CHORUS se comenta en la metodología que se aplicó un cuestionario de calidad de vida, sin embargo, no mencionan los resultados.

El 94.1% de las pacientes se sometieron al procedimiento quirúrgico, logrando citorreducción óptima en 51.4%, contrastando con el estudio de Vergote [33] y CHORUS [34] que fue del 80.6% y 73% respectivamente. En ambos estudios las pacientes iniciaron quimioterapia en cuanto se obtuvo el diagnóstico, recibiendo 3 ciclos seguidos de cirugía de intervalo, además, en la metodología se menciona que todas las pacientes se evaluaron con CA 125 y estudios de imagenología que de alguna forma pueden dar la pauta para una mejor decisión terapéutica y recordando que en nuestro estudio que de las 103 pacientes estudiadas, sólo el 59.2% pudieron ser valoradas con CA 125 y RECIST. Asimismo, otros factores que podrían influir y que pudieran ser motivo de estudios posteriores son las comorbilidades que presentan nuestras pacientes, estado nutricional, el retraso en el diagnóstico y por ende el tratamiento.

Dentro de las toxicidades hematológicas severas solo reportamos grado 3, (no hubo casos grado 4) la única que se presentó fue la neutropenia grado 3 en 9.7% de las pacientes, que comparado con el estudio de Du Bois [55] en el cual reportó toxicidad hematológica grado 3 en 6.4% y grado 4 en 2.3% de sus pacientes, además de trombocitopenia grado 3 en 0.2% y anemia grado 3 en 0.8%, concluyendo que nuestras pacientes tuvieron menos toxicidad hematológica comparada con la reportada en la literatura. Con respecto a la toxicidad no hematológica severa grado 3 que se presentó en nuestras pacientes fueron vómito en 8.7%, astenia en 5.8%, diarrea en 2.9%, náuseas 1.9% y toxicidad renal 1.9%, no hubo casos de toxicidad grado 4; comparando con el estudio de Du Bois [55] hubo incluso menos toxicidad en nuestro grupo de pacientes, pues en éste estudio se reportaron toxicidades diarrea grado 3 y 4 en 3.3%%, náuseas grado 3 y 4 en 14.3%%, vomito grado 3 y 4 en 10.4%. por lo cual podemos decir que las toxicidades presentadas en nuestro grupo de estudio fueron manejables y menores respecto a lo reportado en otros estudios.

Por otra parte, en nuestro estudio se observó significancia estadística en las pacientes que se realizó citorreducción óptima y que recibieron entre 4 y 6 ciclos ($p=0.0001$), la histología de tipo seroso de bajo grado ($p=0.018$), las que tuvieron respuesta por CA 125 ($p=0.0001$), que tuvieron respuesta por RECIST ($p=0.005$), la mejor respuesta global en quienes se pudo conjuntar respuesta por CA 125 y RECIST ($p=0.001$).

En el análisis de la sobrevida libre de progresión reportamos una media de 23.63 meses que al compararse con los resultados de la literatura mundial hay diferencia, (Mediana de sobrevida libre de progresión para los estudios Japonés, Vergote, CHORUS de 17.2, 12, y 10.7 meses respectivamente) [32, 33, 34], sin embargo, cabe mencionar que nosotros incluimos solo a las pacientes en etapa IIIC que son potencialmente curables y los estudios referidos evaluaron etapas III y IV que incluye a pacientes con peor pronóstico, lo que pudiera explicar la diferencia en los resultados,

Considero que estas observaciones y resultados de éste trabajo de investigación son un área de oportunidad para analizar y profundizar con nuevos estudios en un futuro.

10. CONCLUSIÓN

Este estudio muestra un panorama general de la experiencia del empleo de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de ovario etapa IIIc tratadas en nuestro hospital.

Los resultados confirman que esta terapéutica permite llevar a cirugía de intervalo a las pacientes que de primera instancia no pueden someterse a un procedimiento quirúrgico

La valoración de la respuesta debe ser de manera integral considerando la respuesta clínica, el impacto en la calidad de vida, el uso de biomarcador tumoral CA 125 y estudios de imagenología que den la pauta para seleccionar a la población que se puede beneficiar de un tratamiento quirúrgico óptimo.

Se deberán realizar estudios aleatorizados y prospectivos que confirmen y/o aporten más resultados para el manejo de nuestra población.

11. ANEXOS

ANEXO 1

ETAFIFICACIÓN DEL CÁNCER DE OVARIO FIGO 2014		
(J Gynaecol Obstet 2014; 124(1): 1-5)		
FIGO	TNM	Definición
I	T1	Tumor confinado a ovarios o trompa de falopio
IA	T1a	Tumor limitado a 1 ovario (cápsula intacta) o tuba de Falopio; no hay tumor en la superficie del ovario o la trompa de Falopio: no hay células malignas en la ascitis o lavado peritoneal.
IB	T1b	Tumor limitado a ambos ovarios (cápsulas intactas) o tubas de Falopio; no hay tumor en la superficie del ovario o la trompa de Falopio: no hay células malignas en la ascitis o lavado peritoneal.
IC		Tumor limitado a 1 o ambos ovarios o tubas de falopio con cualquiera de las siguientes situaciones:
IC1	T1c1	Ruptura capsular durante la cirugía.
IC2	T1c2	Ruptura capsular antes de la cirugía o tumor en la superficie ovárica o de la trompa de Falopio.
Ic3	T1c3	Células malignas en la ascitis o lavado peritoneal.
II	T2	Tumor que involucra 1 o ambos ovarios o tubas de Falopio con extensión pélvica (limitado a la pelvis) o cáncer peritoneal primario
IIA	T2a	Extensión y/o implantes en el útero y/o tubas de Falopio y/u ovarios.
IIB	T2b	Extensión a otros tejidos pélvicos intraperitoneales
III	T1/T2-N1	Tumor que involucra 1 o ambos ovarios o tubas de Falopio, o cáncer peritoneal primario, con diseminación peritoneal confirmada por citología o histología fuera de la pelvis y/o metástasis a los ganglios retroperitoneales.
III A1		Únicamente ganglios retroperitoneales positivos (comprobados por citología o histología).
III A1(i)		Metástasis de hasta 10 mm en su diámetro mayor.
III A1(ii)		Metástasis de mas de 10 mm en su diámetro mayor
III A2	T3a2-N0/N1	Invasión peritoneal microscópica extrapélvica (por arriba del borde pélvico) con o sin ganglios retroperitoneales positivos.
III B	T3b-N0/N1	Metástasis peritoneales macroscópicas mas allá de la pelvis de hasta 2 cm de diámetro mayor, con o sin metástasis a ganglios retroperitoneales.

IIC	T3c-N0/n1	Metástasis peritoneales mas allá de la pelvis de más de 2cm en su diámetro mayor, con o sin metástasis a ganglios retroperitoneales (incluye extensión del tumor a la cápsula hepática y bazo sin invadir el parénquima de los órganos)
IV	Cualquier T, cualquier N, M1	Metástasis a distancia excluyendo metástasis peritoneales
IVA		Derrame pleural con citología positiva.
IVB		Metástasis a parénquima y metástasis a órganos extraabdominales (incluyendo ganglios inguinales y ganglios fuera de la cavidad abdominal)

ETAPIFICACIÓN DEL CÁNCER DE OVARIO (TNM, FIGO2010)

TUMOR PRIMARIO (T)		
TNM	FIGO	Definición
TX		Tumor que no puede ser evaluado
T0		Sin evidencia de tumor primario
T1	I	Tumor limitado a uno o ambos ovarios
T1a	IA	Tumor limitado a un ovario; cápsula intacta, no hay tumor sobre la superficie del ovario. No hay células malignas en el líquido de ascitis o lavado peritoneal.
T1b	IB	Tumor limitado a ambos ovarios; cápsula intacta, no hay tumor sobre la superficie de los ovarios. No hay células malignas en el líquido de ascitis o lavado peritoneal.
T1c	IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios con cualquiera de las siguientes: ruptura capsular, tumor en la superficie ovárica, células malignas en la ascitis o lavado peritoneal.
T2	II	El tumor afecta uno o dos ovarios, con extensión pélvica
T2a	IIA	Extensión y/o implantes al útero y/o trompas. Sin células malignas en el líquido de ascitis o en el lavado peritoneal.
T2b	IIB	Extensión y/o implantes en otros tejidos pélvicos. Sin células malignas en el líquido de ascitis o en el lavado peritoneal.
T2c	IIC	Extensión pélvica y/o implantes (T2a o T2b), con células malignas en el líquido de ascitis o en el lavado peritoneal.
T3	III	El tumor afecta uno o dos ovarios con metástasis peritoneales microscópicas confirmadas fuera de la pelvis.
T3a	IIIA	Metástasis peritoneales microscópicas más allá de la pelvis (sin tumor macroscópico)

T3b	IIIB	Metástasis peritoneales macroscópicas más allá de la pelvis, de 2 cm o menores en su diámetro mayor.
T3c	IIIC	Metástasis peritoneales más allá de las pelvis, mayores de 2 cm de diámetro mayor y/o metástasis a ganglios linfáticos regionales.
GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)		
TNM	FIGO	Definición
NX		No se puede determinar la presencia de ganglios linfáticos regionales afectados.
N0		Sin ganglios linfáticos regionales afectados.
N1	IIIC	Con ganglios linfáticos regionales afectados.
METÁSTASIS A DISTANCIA (M)		
TNM	FIGO	Definición
M0		Sin mets a distancia.
M1	IV	Presencia de mets a distancia (se excluyen las mets peritoneales).
Clasificación Patológica pTNM. pT, pN, pM corresponden a T, N, M.		

ETAPAS ANATÓMICAS / GRUPOS PRONÓSTICO			
Etapa I	T1	N0	M0
Etapa IA	T1a	N0	M0
Etapa IB	T1b	N0	M0
Etapa IC	T1c	N0	M0
Etapa II	T2	N0	M0
Etapa IIA	T2a	N0	M0
Etapa IIB	T2b	N0	M0
Etapa IIC	T2c	N0	M0
Etapa III	T3	N0	M0
Etapa IIIA	T3a	N0	M0
Etapa IIIB	T3b	N0	M0
Etapa IIIC	T3c	N0	M0
	Cualquier T	N1	M0
Etapa IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

ANEXO 2

IMPACTO DEL TUMOR RESIDUAL EN LA SOBREVIDA EN EL CÁNCER DE OVARIO AVANZADO

Estudio	Año	Supervivencia (meses)	
		Reducción óptima (definición)	Reducción subóptima
Hacker NF	1983	18 (0.5-1.5cm)	6 (>1.5cm)
		40 (<0.5cm)	
Vogl SE	1983	40+ (≤2cm)	16 (>2cm)
Delgado G	1984	45 (<2cm)	16 (>2cm)
Pohl R	1984	45 (<2cm)	16 (>2cm)
Conte P	1985	25+ (<2cm)	14 (>2cm)
Posada JG	1985	30+ (<2cm)	18 (>2cm)
Louie KG	1986	24 (<2cm)	15 (≥2cm)
Hainsworth J	1988	72 (≤3cm)	21 (>3cm)
Piver MS	1988	48 (≤1cm)	21 (>1cm)
Sutton GP	1989	45 (<3cm)	23 (≥3cm)
Munkarah AR	1997	25 (≤2cm)	15 (>2cm)
Bristow RE	1999	38 (≤1cm)	10 (>1cm)
Zang RY	2000	19 (≤1cm)	8 (>1cm)

1. Hacker NF, et al. Obstet Gynecol 1983; 61:413.
2. Vogl SE, et al. Cancer 1983; 51:2024.
3. Delgado et al. Gynecol Oncol 1984; 18:293.
4. Pohl R, et al. Eur J Gynaecol Oncol 1984; 5:160.
5. Conte PF, et al. Gynecol Oncol 1985; 20:290.
6. Posada JG Jr, et al. Gynecol Oncol 1985; 20:23.
7. Louie KG, et al. J Clin Oncol 1986; 4:1579.
8. Hainsworth JD, et al. Ann Intern Med 1988;108:165.
9. Piver MS, et al. J Clin Oncol 1988; 6:1679.
10. Sutton GP, et al. J Clin Oncol 1989; 7:223.
11. Munkarah AR, et al. Gynecol Oncol 1997; 64:13.
12. Bristow RE, et al. Gynecol Oncol 1999; 72:278.
13. Zang RY, et al. J Surg Oncol 2000; 75:24.

ANEXO 3

RESPONSE EVALUATION CRITERIA IN SOLID TUMORS (RECIST)

Evaluación de la respuesta	Criterios RECIST, Versión 1.0 [1]	Criterios RECIST, Versión 1.1 [2]
Lesiones Objetivo		
Respuesta Completa (CR)	Desaparición de todas las lesiones objetivo	Desaparición de todas las lesiones objetivo y la reducción en la medida de eje mayor de todos los ganglios linfáticos patológicos a $\leq 10\text{mm}$
Respuesta Parcial (PR)	Disminución de $\geq 30\%$ en la suma de los diámetros mayores de las lesiones objetivo comparado con el tamaño basal	Disminución de $\geq 30\%$ en la suma de los diámetros mayores de las lesiones objetivo comparado con el tamaño basal
Enfermedad Progresiva (PD)	Aumento de $\geq 20\%$ en la suma de los diámetros mayores de las lesiones objetivo comparado con la suma menor de los diámetros mayores registrados desde que inició el tratamiento. O La aparición de una o más lesiones nuevas	Aumento de $\geq 20\%$ de al menos 5mm en la suma de los diámetros mayores de las lesiones objetivo comparado con la suma menor de los diámetros mayores registrados O La aparición de nuevas lesiones, incluidas las detectadas por PET-FDG
Enfermedad Estable (SD)	No Respuesta parcial o Enfermedad progresiva.	No respuesta parcial o Enfermedad progresiva

Lesiones No Objetivo		
Respuesta Completa (CR)	Desaparición de todas las lesiones no objetivo y a normalización de los marcadores tumorales	Desaparición de todas las lesiones no objetivo y la normalización de los marcadores tumorales
Respuesta Incompleta, Enfermedad Estable (IR, SD)	Persistencia de una o más lesiones no objetivo y/o el mantenimiento de los marcadores tumorales por arriba de los límites normales	Persistencia de una o más lesiones no objetivo y/o el mantenimiento de los marcadores tumorales por arriba de los límites normales
Enfermedad Progresiva (PD)	Aparición de una o más lesiones nuevas y/o la progresión inequívoca de lesiones no objetivo existentes	<p>La aparición de una o más lesiones nuevas o la progresión inequívoca.</p> <p>Si el paciente tiene enfermedad medible, un incremento de los niveles globales, o el empeoramiento substancial de las lesiones no objetivo, como el incremento en la carga tumoral, incluso si hay SD o PR en las lesiones objetivo.</p> <p>Si la enfermedad no es medible, un incremento en la carga tumoral global comparable en magnitud al incremento que se necesitaría para declarar enfermedad progresiva en la enfermedad medible (ej, incremento en el derrame pleural, o incremento en la enfermedad linfática de localizada a diseminada)</p>

Referencias:

1. Therasse P, et al. J Natl Cancer Inst 2000; 92:205
2. Eisenhauer E, et al. Eur J Cancer 2009; 45:228

ANEXO 4

ESCALA DE EVALUACIÓN DEL ESTADO FUNCIONAL DE ECOG (EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP)

Estado Funcional	Definición
0	El paciente se encuentra asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria
1	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente solo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
2	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que lo obligan a permanecer en cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
3	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para a mayoría de sus actividades de la vida diaria.
4	El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria
5	Paciente Fallecido

ANEXO 5

CRITERIOS DE TOXICIDAD NCI v4.0

(COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS)

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Neutrófilos	< del límite normal a 1500/microL	1000 a 1500/microL	500 a 1000/microL	<500/microL
Plaquetas	< del límite normal a 75,000/microL	50,000 a 75,000/microL	25,000 a 50,000/microL	<25,000/microL
Hemoglobina	< del límite normal a 10g/dL	8.0 a 10.0g/dL	<8.0g/dL	Consecuencias que pongan en peligro la vida y requieran intervención médica urgente.
Mucositis	Asintomático o síntomas leves; sin indicación de intervención.	Dolor moderado, no interfiere con la ingesta oral; indicadas modificaciones de la dieta	Dolor severo, interfiere con la ingesta oral	Consecuencias que ponen en riesgo la vida, requiere intervención médica urgente.
Nausea	Pérdida del apetito sin alteración en los hábitos de alimentación.	Disminución de la ingesta oral, sin pérdida significativa de peso, deshidratación o desnutrición	Ingesta inadecuada de sólidos o líquidos, está indicada alimentación por sonda, NPT u hospitalización	
Vómito	Uno o dos episodios (separados por 5 minutos) en 24 hrs.	Tres a cinco episodios (separados por 5 minutos) en 24 hrs	Mayor o igual a 6 episodios (separados por 5 minutos) en 24 hrs; está indicada alimentación por sonda, NPT u hospitalización.	Consecuencias que pongan en riesgo la vida y requieran intervención médica urgente.

Diarrea	Incremento de menos de 4 evacuaciones por día sobre la basal; leve incremento en el gasto del estoma, comparado con la basal	Incremento de 4 a 6 evacuaciones por día sobre la basal; moderado incremento en el gasto del estoma, comparado con la basal.	Incremento de 7 o más evacuaciones por día sobre la basal; incontinencia; con indicación de hospitalización; incremento severo en los gastos por el estoma, comparado con la basal, limitando las actividades de autocuidado de la vida diaria.	Consecuencias que pongan en riesgo la vida y requieran intervención médica urgente.
Daño renal agudo	Incremento en el nivel de creatinina de >0.3mg/dL; creatinina de 1.5 a 2 veces por arriba de la basal.	Creatinina 2 a 3 veces por arriba de la basal	Creatinina > 3 veces sobre la basal o >4.0mg/dL; con indicación de hospitalización	Consecuencias que pongan en riesgo la vida; con indicación de diálisis.
Neuropatía motora periférica	Asintomático, solo detectable durante la exploración diagnóstica, no está indicada intervención	Síntomas moderados; limitación en las actividades instrumentales de la vida diaria*	Síntomas severos; limitación del autocuidado de la vida diaria*, está indicada la utilización de un dispositivo de asistencia.	Consecuencias que pongan en riesgo la vida; con indicación de intervención médica urgente.
Neuropatía sensorial periférica	Asintomático, pérdida de reflejo tendinoso profundo o parestesias.	Síntomas moderados; limitación en las actividades instrumentales de la vida diaria*	Síntomas severos; limitación del autocuidado de la vida diaria*	Consecuencias que pongan en riesgo la vida; con indicación de intervención médica urgente.
Parestesias	Síntomas leves	Síntomas moderados; limitación en las actividades instrumentales de la vida diaria*	Síntomas severos; limitación del autocuidado de la vida diaria*	

*Las actividades instrumentales de la vida diaria incluyen: preparación de alimentos, realizar compras, usar el teléfono, manejo del dinero. El autocuidado de la vida diaria incluye el bañarse, vestirse, usar el inodoro, tomar medicamentos.

ANEXO 6

CRITERIOS DE RESPUESTA BIOQUIMICA POR MARCADOR TUMORAL CA 125 de Gynaecologic Cancer Intergroup	
Respuesta de 50%	Si existe una disminución del 50% de los niveles séricos de Ca 125 de 2 muestras inicialmente elevadas, entonces habrá una respuesta del 50%. El descenso del 50% debe ser confirmado por una 4ta muestra.
Respuesta de 75%	Si existe una disminución seriada de los niveles de Ca 125 de más del 75% en 3 muestras, entonces habrá una respuesta del 75% (se requieren 3 muestras).
En ambos casos de respuesta de 50% y 75% la muestra final requiere de ser analizada al menos 28 días después de la muestra previa.	
Progresión	Primer elevación del CA 125 igual o mayor a dos veces el nivel de nadir sérico, confirmado con una segunda muestra que también presenta elevación igual o mayor a dos veces el nadir sérico

Referencias:

Gordon J.S. Rustin. Use of CA 125 to assess response to new agents in ovarian cancer trials. J Clin Oncol 2003; 21:187s-193 s

Gordon J.S. Rustin, Maria Marples, Anne E. Nelstrop et al. Use of CA 125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. J Clin Oncol 2001;19:4054-4057

VALORACION DE LA RESPUESTA GLOBAL EN PACIENTES SIN ENFERMEDAD MEDIBLE INICIAL Y EVALUABLE POR CA 125				
CA 125	Lesiones no medibles (ascitis, carcinomatosis o cualquiera no medible por RECIST)	Nuevas lesiones	Respuesta serológica global	La mejor respuesta para esta categoría requiere
Respuesta y normalizada	Respuesta completa	No	Respuesta completa	Confirmada y mantenida por al menos 28 días
Respuesta	Sin progresión de la enfermedad	No	Respuesta parcial	
Normalizada pero sin respuesta	No respuesta completa / No progresión de la enfermedad No	No	Enfermedad estable	
No respuesta parcial / no enfermedad estable	Sin progresión de la enfermedad	No	Enfermedad estable	
Progresión de la enfermedad	Cualquiera	Si o no	Progresión	
Cualquiera	Progresión de la enfermedad	Si o no	Progresión	
Cualquiera	Cualquiera	Si	Progresión	

EVALUACION DE LA MEJOR RESPUESTA GLOBAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD MEDIBLE Y QUE TAMBIEN SON EVALUABLES POR CA 125					
LESION DIANA*	LESION NO DIANA**	NUEVA LESIÓN	CA 125	MEJOR RESPUESTA GLOBAL	
RC	RC	No	Normal	RC	La mejor respuesta por RECIST 1.1 para RC o RP requiere ser confirmada y mantenida por al menos 28 días si la respuesta es el punto primario del estudio.
RC	No-RC No-PE	No	No PE	RP	
RC	RC	No	RP pero no normal	RP	
RC	NE***	No	RP	RP	
RP	No-PE o No totalmente evaluable	No	No PE	RP	
No totalmente evaluable	No PE	No	RP	RP	
Si hay PE de acuerdo a RECIST 1.1 es mayor a 28 días antes o después de la respuesta por CA 125 se consideran RP			RP	RP	
EE	No PE	No	RP	RP	
EE	No PE o NE	No	No RP y no PE	EE	
Si hay PE de acuerdo a RECIS 1.1 dentro de los 28 días a la respuesta por CA 125			RP	PE	
PE	Cualquiera	Si o no	Cualquiera	PE	
Cualquiera	PE	Si o no	Cualquiera	PE	
Cualquiera	Cualquiera	Si	Cualquiera	PE	
Cualquiera	Cualquiera	Si o no	PE	PE	
RC= respuesta completa; PE= progresión de la enfermedad; RP= respuesta parcial; EE=enfermedad estable. *Lesiones diana: incluyen por encima de 5 lesiones medibles (2 por órgano) definida por RECIST 1.1. **Lesiones no diana: incluye ascitis y afección peritoneal no medible de acuerdo a criterios de RECIST 1.1 ***NE= no evaluable					

ANEXO 7

Tabla 1. Características basales de las pacientes

Característica	(N=103)
Edad	
Media	55
Rango	32-79
Estado Funcional (ECOG)	
0	2
1	80
2	21
Tipo Histológico	
Seroso de alto grado	81 (78.6%)
Seroso de bajo grado	9 (8.7%)
Mucinoso	9 (8.7%)
Endometroide	4 (3.9%)
CA-125 PreQt	
Media	2456
Rango	28-14,023

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, Naishadam D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63:11.
2. Lacey J.V., Sherman ME. Ovarian neoplasia. In: Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract, 2nd ed., Robboy S.L., Mutter G.L., Prat J, et al (Eds), Churchill Livingstone Elsevier, Oxford 2009. P601.
3. GLOBOCAN 2012 <http://globocan.iarc.fr/>
4. <http://ser.cancer.gov/statfacts/html> (Accesado en Febrero 15, 2015).
5. Reporte Histopatológico de Neoplasias Malignas 2003.
6. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. *Annals of Oncology* 2012; 23 (supplement 10): 111-117.
7. Prat Jaime. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch.* 2012 Mar;460(3):237-49.
8. Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, Muntz HG. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care. *JAMA* 2004; 291:2705. Level II-2.
9. Olson SH, Mignone L, Nakaraseive C, et al. Symptoms of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2001; 98:212. Level II-2.
10. American Joint Committee on Cancer. The AJCC Cancer Staging Handbook. Seventh Edition, 2010; 493-500.
11. Akahira JI, Yoshikawa H, Shimizu Y et al. Prognostic factors of stage IV epithelial ovarian cancer: A multicenter retrospective study. *Gynecol oncol* 2001; 81:398-403

12. Chi DS, Liao JB, Leon LF, et al: Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001; 82:532-537.
13. Winter WE, Maxwell L, Tian C et al. Prognostic Factors for Stage III Epithelial Ovarian Cancer: A Gynecologic Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25:3621-3627
14. Cass I, Baldwin RL, Varkey T, et al. Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma. *Cancer* 2003; 97:2187.
15. Shanbhogue AK, Shanbhogue DK, Prasad SR, et al. Clinical syndromes associated with ovarian neoplasms: a comprehensive review. *Radiographics* 2010; 30:903.
16. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 2004; 351:2519.
17. Münstedt K, von Georgi R, Misselwitz B, et al. Centralizing surgery for gynecologic oncology--a strategy assuring better quality treatment? *Gynecol Oncol* 2003; 89:4.
18. Engelen MJ, Kos HE, Willemse PH, et al. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 2006; 106:589.
19. Young RC, Decker DG, Wharton JT, et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA* 1983; 250:3072.
20. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990; 322:1021.
21. Boente MP, Chi DS, Hoskins WJ. The role of surgery in the management of ovarian cancer: primary and interval cytoreductive surgery. *Semin Oncol* 1998;25:326.

22. Van Meurs HS, Tajik P, Hof MH, et al. Which patients benefit most from primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC or IV ovarian cancer? An exploratory analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 55971 randomised trial. *Eur J Cancer* 2013; 49:3191.
23. Harries Mark, Gore Martin. Part I: Chemotherapy for epithelial ovarian cancer—treatment at first diagnosis. *Lancet Oncol* 2002; 3: 529-36.
24. Omura, GA, Morrow, CP, Blessing, JA, et al. A randomized comparison of melphalan versus melphalan plus hexamethylmelamine versus adriamycin plus cyclophosphamide in ovarian carcinoma. *Cancer* 1983; 51:783.
25. Williams CJ, Mead GM, Macbeth FR, et al. Cisplatin combination chemotherapy versus chlorambucil in advanced ovarian carcinoma: mature results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 1985; 3:1455-62.
26. Aabo K, Adams M, Adnitt P, et al. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. *Br J Cancer* 1998; 78: 1479-87.
27. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1-6.
28. Ozols RF, Bundy BN, Fowler J, et al. Randomized phase III study of cisplatin (cis)/paclitaxel (PAC) versus carboplatin (CARBO)/PAC in optimal stage III epithelial ovarian cancer (OC): a Gynecologic Oncology Group Trial (GOG 158). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18: (abstr 1373).
29. Du Bois A, Neijt JP, Thigpen JT. First line chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel in advanced ovarian cancer—a new standard of care? *Ann Oncol* 1999; 10: 35–41.

30. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3084–92.
31. Harries Mark, Gore Martin. Part I: Chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment at first diagnosis. *Lancet Oncol* 2002; 3: 529-36.
32. Katsumata N., Yasuda M., Takahashi F. et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1331-38
33. Vergote I, TropéCG, Amant F, Kristensen GB et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *Engl J Med*. 2010;363(10):943.
34. Kehoe S, Hook J., Nankivell M. et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): a open-label, randomized, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 386: 249-257
35. Onda T., Matsumoto K., Shibata T., et al. Phase III trial of upfront debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 5508).
36. Nickles Fader A., G. RosePeter. Role of surgery in ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25:2873-2883
37. Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21:750.
38. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Disponible en: www.nccn.org (Accessed on March 11, 2015).

39. Leddermann, F.A. Raja et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 24(Supplement 6): vi24-vi32, 2013
40. Schwartz PE. What is the role of neoadjuvant chemotherapy in the management of ovarian cancer? *Oncology (Williston Park)* 2008; 22:1118.
41. Vergote I, Du Bois A, Amant F et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer. On what do we agree and disagree? *Gynecol Oncol* 2013; 128:6.
42. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline versión 1.1. *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
43. Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E, et al. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIg). *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21:419.
44. Flavia Morales Vasquez, Antonio Santillán Gómez. Antígeno sérico CA 125 en cáncer epitelial de ovario. *Cancerología* 2; suplemento 1 (2007): s21-s24.
45. Jacobs I, Bast RC. The CA125 tumour associated antigen: a review of the literatura. *Human Reprod.* 1989; 4:1-12
46. Bast RC Jr. Status of tumour markers in ovarian cancer screening. *J Clin Oncol* 2003, 15;21:200-205.
47. Jacob IJ, Skates S, Davis AP, et al. Risk of diagnosis of ovarian cáncer after raised serum CA 125 concentration: a prospective cohort study. *BMJ* 1996;313:1355-1358.
48. Gordon J.S.Rustin. Use of CA 125 to asses response to new agents in ovarian cáncer trials. *J Clin Oncol* 2003; 21:187s-193 s

49. Gordon J.S. Rustin, Maria Marples, Anne E. Nelstrop et al. Use of CA 125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. *J Clin Oncol* 2001;19:4054-4057.
50. Camacho Vásquez JC, Romero Enciso J. Estrategias diagnósticas dirigidas al seguimiento de los pacientes con cáncer tratados con nuevas terapias moleculares. *Rev Colomb Radiol* 2012;23(2): 3471-81.
51. Gordon J., Rustin S., Vergote I. et al. Definitions for response and progression in ovarian cancer trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIG). *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 419-423.
52. Martínez-Sánchez Y.L., Escudero-de los Ríos P.M., y cols. Epidemiología del cáncer en pacientes adultos del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. *Cir Cir* 2013;81:508-516.
53. NCI CTCAE v4.0: [https://evs.nci.nih.gov/ftp1\(CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf](https://evs.nci.nih.gov/ftp1(CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf).
54. Sánchez M.C., Sáenz J., Ostiz S. Multidisciplinary management of ovarian epithelial cancer. Radiological diagnosis. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2011; 34 (2): 275-288
55. Du Bois A., Lück H.J et al. A Randomized Clinical Trial of Cisplatin/Paclitaxel Versus Carboplatin/Paclitaxel as First-Line Treatment of Ovarian Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 95, No. 17: 1320-1330.