

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

**“COMPORTAMIENTO DEL CA 125 EN
RELACIÓN A LA EDAD Y ETAPA DE LAS
PACIENTES CON CÁNCER EPITELIAL DE
OVARIO”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN GINECOLOGIA ONCOLÓGICA

PRESENTA:

DR. GEORGINA CRUZ MORALES

DR. SALIM ABRAHAM BARQUET MUÑOZ

DIRECTOR DE TESIS

MÉXICO, D.F.

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.

Autorización de tesis

**“COMPORTAMIENTO DEL CA 125 EN RELACIÓN A LA EDAD Y ETAPA
DE LAS PACIENTES CON CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO”**

Dr. Salim Abraham Barquet Muñoz

Asesor de Tesis

Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Sylvia Verónica Villavicencio Valencia

Subdirectora de Enseñanza

Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Georgina Cruz Morales

Médico Residente de Tercer Grado Ginecología Oncológica

Autor

Instituto Nacional de Cancerología

Dedicatoria

A mi mamá, papá, Sarita, Liza y SJT por siempre estar a mi lado a pesar de todo y por hacer esto posible.

A la Dra. Irina Elizabeth Juárez y Dr. Moisés Zeferino Toquero por su amistad.

Al Dr. Reynaldo Loaeza Belmont

Agradecimiento

Al Dr. Salim Abraham Barquet Muñoz, por todo, gracias.

Y por supuesto, al INCan.

Índice

Resumen	6
Introducción	7
Marco Teórico	8
Planteamiento del problema	14
Justificación	15
Hipótesis del escrito	16
Objetivos.....	17
Material y Métodos	18
Resultados	23
Discusión	27
Conclusiones.....	29
Referencias	30

Resumen

Introducción: El cáncer epitelial de ovario (CEO) es la principal causa de muerte por neoplasia ginecológica a nivel mundial debido a su presentación tardía. Su diagnóstico en etapas tempranas es limitado, a pesar de contar con herramientas como es el CA 125, cuyo comportamiento pre tratamiento, no ha sido estudiado en nuestra población.

Objetivo: Estimar si los niveles pre tratamiento de CA 125 se relacionan con la edad y la etapa clínica de las pacientes con diagnóstico de CEO tratadas en el Servicio de Ginecología Oncológica del Instituto Nacional de Cancerología del 01 de enero del 2010 al 31 diciembre 2015.

Material y métodos: A partir de la base de datos del servicio de Ginecología Oncológica del Instituto Nacional de Cancerología, se seleccionaron a todas las pacientes que fueron atendidas en dicho servicio del 01 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2015 con diagnóstico de CEO. Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central como media y desviación estándar o mediana e intervalo intercuartil, dependiendo de la distribución de los mismos. Se realizó un análisis de regresión logística univariado, tomando la etapa clínica como variable dependiente. Se calculó del coeficiente de correlación de Pearson (r) entre el CA 125 con respecto a la edad y a la etapa respectivamente. Así mismo se realizó un análisis regresión lineal univariable, tomando como variable dependiente dicho marcador tumoral; posteriormente se tomaron las variables estadísticamente significativas para realizar un análisis multivariado y así establecer aquellas que influyen en los niveles del CA 125. Se tomó como valor de P estadísticamente significativa 0.05. El análisis estadístico fue realizado en el programa Stata versión 11.0 para MAC.

Resultados: Fueron 343 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales el 42.56% fueron tratados en un inicio fuera del instituto. La edad promedio fue de 54 ± 10.9 años; 87 pacientes (25.36%) correspondieron a la etapa I, 4 (1.16%) a la etapa II, 172 (50.14%) a la etapa III, y 80 (23.32%) a la etapa IV. El tipo histológico más frecuente fue el seroso papilar (n= 184, 53.64%), predominando los G3. El 25.94% eran bilaterales, y en cuanto al tamaño tumoral en promedio fue de 12.62cm (± 6.25 cm). Por etapa clínica, la etapa III y IV se asociaron a una mediana mayor en cuanto a los niveles de CA 125. Se encontró asociación positiva estadísticamente significativa en el análisis de regresión logística entre la etapa y la edad, niveles de CA 125, tumores de alto grado e índice de carcinomatosis. Al realizar la correlación de Pearson, se encontró que para la edad como para la etapa clínica, una asociación estadísticamente significativa en relación al CA 125, sin embargo en el análisis lineal multivariado, se encontró únicamente a la etapa con $p < 0.05$.

Conclusiones: En esta población, el nivel de CA 125 únicamente se relaciona con la etapa clínica, no así con la edad y demás variables del estudio.

Introducción

El cáncer de ovario es una de las neoplasias ginecológicas más letales que existen en la mujer. ¹ El cáncer epitelial de ovario (CEO) representa cerca del 80% al 90% de todos los tumores malignos del ovario. Estos surgen de la superficie epitelial del ovario o de la fimbria. ² En general pueden ser benignos, limítrofes o malignos, esto últimos, a su vez, pueden ser de bajo, intermedio o alto grado, de acuerdo al porcentaje de componente sólido. ³ El tipo histológico más frecuente es el seroso papilar en un 80 a 85%, seguidos de otras menos comunes como el tipo endometroide en un 10%, células claras en un 5%, mucinoso en un 3%, células transicionales y escamosos. Actualmente, se ha estudiado el comportamiento del CEO, encontrando básicamente 2 subtipos clínico-moleculares, los cuales tienen características particulares que les confiere un origen y pronóstico diferentes, siendo el de peor pronóstico los tipo 2. ⁴

En el 2012, se diagnosticaron 319,605 casos, con una mortalidad anual registrada de 151,917 ocupando el séptimo lugar a nivel mundial. En México, se diagnostican anualmente 3,277 casos, con una mortalidad de 2,105 casos, ocupando el 6to lugar para ambas cifras en cuanto a neoplasias en general. ⁵ La edad promedio de diagnóstico es entre los 50 y 60 años y cerca de un tercio de las pacientes diagnosticadas con CEO se encontrarán en etapas tempranas, la cuales tendrán un 83% de sobrevida global a 5 años, y de las cuales, el 31% presentarán una recurrencia alguna vez en su vida. El resto de las pacientes con CEO se presentarán en etapas avanzadas, confiriendo esto una alta mortalidad y una alta tasa de recurrencia, con una sobrevida a 5 años del 35%. ⁶

La histología es el estándar del diagnóstico, salvo en casos especiales, no se acepta el estudio citológico del líquido de ascitis como evidencia suficiente para iniciar tratamiento. A parte de los estudios de imagen, existen marcadores tumorales como herramientas diagnósticas, entre ellos, el más útil en cáncer epitelial de ovario, la mucina CA 125. A pesar de encontrarlo elevado en el 80% de las personas con cáncer epitelial de ovario, niveles altos se reconocen en sólo 50% de los individuos en etapa I. Esta pérdida de la sensibilidad para la enfermedad temprana y el hecho de que el CA 125 pueda subir en procesos benignos limitan su uso. Tampoco se recomienda su empleo como prueba de tamizaje. Su aplicación clínica más importante es el seguimiento, siendo uno de los indicadores más sólidos para el pronóstico de la enfermedad. ⁷

Marco teórico

Epidemiología

El cáncer epitelial de ovario es la neoplasia ginecológica con mayor mortalidad en el mundo y, en números absolutos, en la civilización occidental. México está ubicado en la segunda región de mayor frecuencia a nivel mundial después de Estados Unidos, Canadá y la Unión Europea, junto con países de la antigua Unión Soviética, Australia, Uruguay y Bolivia. En Estados Unidos, se estiman para el 2016, 22,280 casos nuevos, con un número de 14,240 muertes. En México acerca de 4000 nuevos casos se reportan cada año, siendo esta neoplasia subestimada en comparación de otras con mayor prevalencia, como lo son mama y cérvix.^{8, 9} Sin embargo, representa un problema de salud pública, debido a que afecta a un 63% de las mujeres entre 40 y 59 años, lo cual puede significar entre 20 y 30 años de vida perdidos para aquellas que padecen esta enfermedad.¹⁰

El riesgo general por vida de desarrollar cáncer epitelial de ovario para las mujeres en los EE.UU. es de 1,4% a 1,8%. Este riesgo varía de 0,6% (para las mujeres sin antecedentes familiares, con al menos tres embarazos a término y con cuatro o más años de uso de hormonales) hasta el 3,4% (para las mujeres nulíparas sin el uso de anticonceptivos orales). Para las mujeres con antecedentes familiares, el riesgo se estima en 9,4%.¹¹

En toda la orbe, así como en nuestro país, se reconoce que su diagnóstico se realiza en etapa avanzada (III y IV) al menos en el 75% de casos, cifra que puede ser superior en países subdesarrollados; lo anterior no puede ser reversible debido a que no es considerado dentro de los tipos de cáncer que puedan ser detectados de manera precoz.¹²

Factores de riesgo

En la actualidad se considera que el 90% de los CEO son esporádicos y que el 10% son por causas genéticas hereditarias y/o familiares.¹³ Entre las causas esporádicas, la edad es el factor de riesgo más importante. La incidencia del CEO se incrementa con la edad. Se sabe que la tasa de CEO aumenta el doble en pacientes que tienen entre 50 y 70 años en comparación con las más jóvenes.⁸ Además, se han estudiado otros factores de riesgo relacionados como es la presencia de síndrome de ovario poliquístico, endometriosis, mayor cantidad de ciclos ovulatorios, nuliparidad e infertilidad (RR 2.73), o terapia hormonal de reemplazo con estrógeno por más de 5 años (RR 1.5 a 2).^{14, 15} Así mismo se ha relacionado también el uso de talco genital (RR 1.3), tabaquismo (RR 1.79 para

mucinosos), obesidad (IMC > 30 con RR 1.26) y enfermedad pélvica inflamatoria (RR de 1.92).¹⁴⁻¹⁷ En cuanto a las causas no esporádicas, los antecedentes heredofamiliares de cáncer de ovario confieren un alto riesgo de desarrollar esta neoplasia; el riesgo es tres veces mayor cuando hay un familiar de primer o segundo grado con antecedente de CEO.¹⁸ Se estima que una historia familiar de CEO en una mujer de 35 años, la probabilidad de desarrollarlo aumenta de 1.6 a 5%; y si se tiene un síndrome hereditario relacionado con CEO esta probabilidad aumenta hasta 50%.¹⁹

Diagnóstico

En el 95% de las pacientes que presentan CEO, los síntomas son inespecíficos, entre estos están aumento del volumen abdominal (61%), flatulencia (57%), fatiga (47%), dolor abdominal (36%), indigestión (31%), frecuencia urinaria (27%), dolor pélvico (26%), constipación (25%), dolor lumbar (23%), dispareunia (17%), anorexia (16%), masa pélvica (14%), sangrado transvaginal (13%), pérdida de peso (11%). Los signos más característicos son la presencia de ascitis, tumor pélvico-abdominal, adenopatías inguinales, abdomen agudo quirúrgico por obstrucción o irritación.²⁰ En etapas metastásicas es frecuente encontrar derrame pleural así como adenopatías axilares, inguinales o supraclaviculares. Entre los marcadores tumorales utilizados, el más conocido es el CA-125. Los estudios de imagen como la tomografía computarizada, tomografía por emisión de positrones o la resonancia magnética sirven para establecer y sospechar afección a parénquima de órganos, afección ganglionar o establecer la posibilidad de citorreducción óptima en estas pacientes.

Estadificación

Para la estadificación del CEO se utiliza el sistema propuesto por la FIGO, que cuya modificación más reciente fue en el 2014.²¹ La estadificación debe ser quirúrgica y patológica. Los hallazgos quirúrgicos antes de la citorreducción determinan la etapa clínica, pero esta puede modificarse basándose en los hallazgos patológicos, así como clínicos o en estudios de imagen.²² En general, se considera etapas tempranas a la I y II y etapas avanzadas a la III y IV, sin embargo, en alguna literatura se considera a la etapa temprana sólo a la I.^{22, 23}

Estadificación del cáncer de ovario según la FIGO 2014

FIGO	AJCC	Característica
---	TX	Tumor primario no evaluable
---	T0	Sin evidencia de tumor primario
IA	T1a	Tumor limitado a un ovario o trompa con la cápsula íntegra y sin tumor en la superficie
IB	T1b	Tumor en ambos ovarios o trompas, con la cápsula íntegra y sin tumor en la superficie
IC	T1c	Tumor limitado a uno o ambos ovarios con cualquiera de las siguientes características:
IC1	T1c1	Rotura quirúrgica de la cápsula
IC2	T1c2	Rotura capsular previa a la cirugía o tumor en la superficie del ovario o trompa
IC3	T1c3	Células malignas en el lavado peritoneal o ascitis
IIA	T2a	Extensión y/o implantes en útero ó trompas
IIB	T2b	Extensión y/o implantes en otros sitios pélvicos
IIIA1	T3a1	Ganglios retroperitoneales positivos
IIIA1(i)		≤10 mm en su mayor extensión
IIIA1(ii)		>10 mm en su mayor extensión
IIIA2	T3a2	Implantes peritoneales microscópicos extrapélvicos con o sin ganglios retroperitoneales
IIIB	T3b	Implantes peritoneales extrapélvicos macroscópicos pero ≤ 2cm
IIIC	T3c	Implantes peritoneales extrapélvicos > 2cm / incluye extensión a cápsula hepática o esplénica sin involucro parenquimatoso
	N1	Afección de ganglios regionales
IVA	M1	Derrame pleural con citología positiva
IVB	M2	Metástasis parenquimatosas a órganos extra abdominales/involucro de ganglios extra abdominales
---	Nx	GL no evaluables
---	N0	Sin evidencia de metástasis a GL regionales
---	M0	Sin evidencia de metástasis a distancia

CA 125

El marcador tumoral más ampliamente utilizado en el cáncer de ovario es CA125. Fue identificado por primera vez por Bast, Knapp, y sus colegas en 1981.²⁴

CA125 (MUC16) es una glicoproteína de alto peso molecular que se eleva en aproximadamente el 90% de los pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado. CA125 se expresa en el líquido amniótico fetal, epitelio celómico y sus derivados en el adulto, así como en derivados del epitelio Mülleriano. Contiene 2 principales dominios antigénicos, uno transmembranal y otro glicosilado mayor, de localización extracelular, en donde se unen los anticuerpos monoclonales OC125 y M11, anticuerpos utilizados para la su detección.²⁵

Desde su desarrollo, la medición de la concentración sérica del antígeno CA125 se ha convertido en un componente estándar en el manejo de las mujeres con cáncer de ovario. El valor de referencia más frecuentemente utilizado fue el establecido por Bast de 35 U/ml, el cual se calculó utilizando el p99, a partir de 888 determinaciones realizadas a 537 varones y 351 mujeres aparentemente sanos con una media de edad de 34 años, reportando que solo el 1% de la población sana tenía valores mayores al referido. Además de que en un 6% de las enfermedades benignas, en el 28% de cánceres no ginecológicos y en el 82% de las pacientes con cáncer de ovario también puede elevarse.²⁶

Posteriormente, Bast reportó información de 15 estudios, en los cuales el CA125 se encontraba elevado en más de 35 U/mL, en 50% de los pacientes con estadio I, 90% en estadio II, 92% en estadio III y 94% en estadio IV. Además, la elevación fue encontrada en un 80% de los pacientes con histología de tipo serosa, 69% de tipo mucinoso, 75% de tipo endometriode, 78% en tipo de células claras y 88% en pacientes con histología de tipo indiferenciado.²⁷

Numerosos estudios han confirmado la utilidad de los niveles de CA125 en el seguimiento de las pacientes con cáncer de ovario epitelial.²⁸ Por otro lado existen informes indican que un aumento en los niveles de CA125 precede a la detección clínica por cerca de 3 meses²⁹ y otros que indican la sensibilidad inadecuada de este marcador en el contexto de detección del cáncer de ovario en poblaciones asintomáticas.³⁰ A pesar esta y otras las limitaciones bien identificadas en la interpretación de su valor, este biomarcador es ampliamente utilizado para evaluar prospectivamente la eficacia terapéutica y supervisar el estado de esta enfermedad, recomendándose su uso como un factor pronóstico potencial, tanto en el tiempo preoperatorio como postoperatorio.

En un estudio retrospectivo de 75 pacientes con carcinoma epitelial de ovario se encontró que los niveles de CA125 preoperatorios no se correlacionaron significativamente con el estadio, el grado del tumor o la supervivencia global. La reducción de la supervivencia se observó con el aumento de la edad en el momento de la cirugía y en aquellos con la mayor cantidad de enfermedad residual.³¹

Otro estudio que evalúa CA125 preoperatorio como factor pronóstico en la etapa I del cáncer epitelial de ovario encontró que los pacientes con niveles de CA125 en suero preoperatorio < 65 U / ml habían tenido una supervivencia significativamente mayor en comparación con las pacientes en estadio I con niveles preoperatorios CA125 ≥ 65 U / ml.³²

Cooper y cols, encontraron que después de ajustar las variables poblacionales, hubo una asociación significativa entre los niveles de CA125 y la supervivencia libre de enfermedad; a medida que los niveles de CA125 preoperatorios aumentaron, el riesgo de muerte aumentó excepto en los valores muy elevados de CA125.³³

Por otro lado varios estudios también se han enfocado en el uso del CA125 como un factor pronóstico de resultados quirúrgicos, con una probabilidad de lograr una cirugía óptima desde el 73% al 82% de los pacientes con niveles de CA125 preoperatorios menores a 500. Desafortunadamente, la probabilidad de un falso positivo va desde un 14% hasta un 52%.³⁴

Osman y cols, encontraron que el CA125 postoperatorio se relaciona con el estadio de la FIGO, el grado del tumor y la supervivencia global.³¹ Sin embargo, un análisis retrospectivo de 85 pacientes con CA125 sérico elevado después de la cirugía para el cáncer de ovario mostró que los niveles en suero de CA125 absolutos fueron una mala guía para estimar el pronóstico.³⁵

En pacientes sin enfermedad residual después de la cirugía primaria el nivel de CA125 postoperatorio con 35 U / ml como el valor de corte y el grado del tumor son factores pronósticos independientes para la supervivencia. Para aquellos con tumor residual después de la cirugía primaria, el tipo histológico, el tratamiento postoperatorio, el tamaño de la enfermedad residual y el nivel de suero CA125 postoperatoria con 65 U / ml como punto de corte también son factores pronósticos independientes.³⁶

Tratamiento

El tratamiento depende de la extensión de la enfermedad y del estado general de la paciente. Las modalidades más importantes son la cirugía y la quimioterapia. En

ocasiones no es posible saber si el origen del tumor es realmente el ovario, la superficie peritoneal y las fimbrias, de cualquier forma el tratamiento es el mismo. El objetivo de la cirugía es confirmar el diagnóstico (habitualmente con salpingooforectomía y estudio transoperatorio), estadificar y citorreducir sin que haya tumor macroscópico visible.³⁷ Es importante apoyarse en un estudio transoperatorio para determinar la malignidad; este estudio tiene una sensibilidad de 71% y especificidad de 100%.³⁸ En el caso de pacientes operadas con estadificación o información incompleta se recomienda llevarlas a reexploración y completar la cirugía estadificadora de ovario, pues hasta el 31% están infra estadificadas, a menos que tengan enfermedad irreseccable en cuyo caso deberán recibir quimioterapia inicial.³⁸ El fundamento de la citorreducción es que entre menor cantidad de tejido maligno, hay más probabilidad de que haya respuesta al tratamiento adyuvante. Por cada 10% más de citorreducción confiere beneficio en supervivencia media de 5.5%.³⁹ La quimioterapia está indicada en todas las pacientes, excepto etapa clínica Ia y Ib Grado I y después de una cirugía estadificadora completa.⁴⁰ En tumores irreseccables, inoperables ó muy voluminosos, generalmente etapa clínica IIIC y IV, la quimioterapia neoadyuvante está indicada. En el estudio de Vergote et al. en pacientes con EC IIIC y IV la supervivencia después de la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía intervalo es similar a la supervivencia después de la cirugía citorreductora primaria seguida de quimioterapia. El estándar de tratamiento para las mujeres con estadio IIIB o en sus estadios iniciales del cáncer epitelial de ovario - un grupo con un mejor pronóstico - se mantiene la cirugía citorreductora primaria. Sólo aquellos pacientes con estadio IIIC probada o IV deben ser considerados para quimioterapia neoadyuvante.^{41,42}

Factores pronóstico

Entre los factores de mal pronóstico tenemos a la histología, la etapa clínica y los niveles de CA-125 posterior a tratamiento con quimioterapia.¹⁵ El tumor residual posterior a una cirugía citorreductora es el factor pronóstico más importante en enfermedad avanzada. Las recurrencias se presentan en un 15% en etapas tempranas y un 60% en las avanzadas, siendo las más comunes el peritoneo abdominal, el peritoneo pélvico, la cúpula vaginal, el retroperitoneo, bazo, hígado, vejiga, pulmón.¹⁵

Planteamiento del problema

El cáncer epitelial de ovario es la principal causa de muerte por neoplasia ginecológica a nivel mundial debido a su presentación tardía, ya que la mayoría de las pacientes se presentan en estadio III o IV con mal pronóstico y con supervivencia a 5 años de alrededor de 25 – 30%.

En México aproximadamente el 75% de las mujeres con CEO tienen un estado avanzado de la enfermedad al momento del diagnóstico por lo que a pesar de la cirugía y la quimioterapia, el pronóstico de estas mujeres es pobre. Este resultado se debe en gran parte a la falta de una prevención eficaz y estrategias de detección; cuando se diagnostica en una etapa temprana la tasa de supervivencia es de aproximadamente 95%. Por lo tanto la detección precoz de esta enfermedad se reflejaría en un claro beneficio clínico.

Durante la última década, se ha utilizado al CA 125 como prueba principal para la detección de cáncer de ovario en la población general junto con el ultrasonido transvaginal. Dicho marcador es empleado como factor pronóstico de supervivencia, recurrencia e indicador de respuesta al tratamiento, sin embargo es de considerar que los tumores mucinosos y de bajo potencial maligno frecuentemente tienen concentraciones bajas de CA 125, lo cual nos indica que existen ciertas características propias del tumor que pueden resultar en una franca elevación o no de este marcador, lo cual también pudiera estar influenciado por características clínicas de la paciente.

Justificación

El cáncer epitelial de ovario epidemiológicamente, es un problema de salud pública, por su edad de presentación, etapa al momento del diagnóstico, y por los años de vida perdidos en este grupo de pacientes.

Una variedad de marcadores biológicos se han desarrollado para monitorizar esta enfermedad, y para poder detectarla en un intervalo temprano, entre ellos CA125, el cual ha sido el marcador tumoral más ampliamente estudiado, utilizado clínicamente y aceptado como un factor predictivo y pronóstico cuando muestra elevación.

Sin embargo existen escasas investigaciones reportadas en la literatura mundial que han mostrado la relación del CA 125 y características clínicas e histológicas del cáncer epitelial de ovario, por lo que el presente estudio analiza el comportamiento del CA 125 en relación con dos de las principales variables que se relacionan con el pronóstico de la enfermedad, la edad y la etapa clínica al momento del diagnóstico.

Hipótesis del escrito

Hipótesis nula

Los niveles de CA 125 no guardan relación con la edad de la paciente y ni con la etapa clínica al momento del diagnóstico.

Hipótesis alterna

Los niveles de CA 125 si guardan relación con la edad de la paciente y con la etapa clínica al momento del diagnóstico.

Objetivos

Objetivo Principal

Estimar si los niveles pre tratamiento de CA 125 se relacionan con la edad y la etapa clínica de las pacientes con diagnóstico de Cáncer Epitelial de Ovario tratadas en el Servicio de Ginecología Oncológica del Instituto Nacional de Cancerología del 01 de enero del 2010 al 31 diciembre 2015

Objetivos Secundarios

- a) Determinar el número de casos de cáncer epitelial de ovario en la población atendida en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan)
- b) Describir las características clínico-patológicas de las pacientes con cáncer epitelial de ovario atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan)
- c) Determinar si existe correlación entre los niveles pre operatorios del CA 125 y la edad de las pacientes atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan)
- d) Determinar si existe correlación entre los niveles pre operatorios del CA 125 y la etapa clínica de las pacientes atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan)

Material y Métodos

Tipo de estudio

Observacional, retrospectivo, descriptivo, analítico.

Población del estudio

Pacientes

Pacientes con diagnóstico de Cáncer Epitelial de Ovario tratadas en el Servicio de Ginecología Oncológica del Instituto Nacional de Cancerología del 01 de enero del 2010 al 31 diciembre 2015.

Criterios de inclusión

1. Pacientes con diagnóstico de Cáncer Epitelial de Ovario tratadas en el Servicio de Ginecología Oncológica del Instituto Nacional de Cancerología del 01 de enero del 2010 al 31 diciembre 2015.
2. Pacientes con diagnóstico de Cáncer Epitelial de Ovario operadas en otra Institución de salud del medio público o privado, quienes concluyeron su tratamiento dentro del Instituto Nacional de Cancerología, dentro del intervalo de tiempo mencionado.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con diagnóstico de Cáncer de Ovario no epitelial
2. Pacientes con diagnóstico de dobles primarios
3. Pacientes con pérdida de seguimiento

Criterios de eliminación

1. Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo.

Diseño estadístico del estudio

Variables

Edad: variable continua

Tratamiento quirúrgico fuera del instituto (OP FINC): variable nominal (si/ no)

Etapas clínicas: variable nominal (I, II, III, IV)

Histología: variable nominal (seroso papilar, células claras, endometroide, mixtos y otros)

Grado histológico: variable nominal (G1, G2, G3, NA)

Bilateralidad: variable nominal (si / no)

Ascitis: variable nominal (si / no)

Citología líquido de ascitis: variable nominal (positivo / negativo)

Tamaño del tumor: variable continua

Índice de carcinomatosis: variable discreta

Derrame Pleural: variable nominal (si / no)

Afección Ganglionar: variable nominal (si / no)

Afección Visceral: variable nominal (si / no)

Citorreducción óptima: variable nominal (si / no)

Procedimiento para obtener la muestra y tamaño de la muestra

A partir de la base de datos del servicio de Ginecología Oncológica del Instituto Nacional de Cancerología, se seleccionaron a todas las pacientes que fueron atendidas en dicho servicio del 01 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2015 con diagnóstico de Cáncer Epitelial de Ovario. Se buscaron los expedientes electrónicos, llenando la hoja de recolección de datos previamente diseñada y los datos obtenidos se vaciaron en una base de datos electrónica para su procesamiento estadístico.

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado en el programa Stata versión 11.0 para MAC. Para la exploración de la base de datos, se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central como media y desviación estándar o mediana e intervalo intercuartil, dependiendo de la distribución de los mismos. Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central como media y desviación estándar o mediana e intervalo intercuartil, dependiendo de la distribución de los mismos. Se realizó un análisis de regresión logística univariado, tomando la etapa clínica como variable dependiente. Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson (r) entre el CA 125 con respecto a la edad y a la etapa respectivamente. Así mismo se realizó un análisis de regresión lineal univariado, tomando como variable dependiente dicho marcador tumoral; posteriormente se tomaron las variables estadísticamente significativas para realizar un análisis multivariado y así establecer aquellas que influyen en los niveles del CA 125. Se tomó como valor de P estadísticamente significativa 0.05. El análisis estadístico fue realizado en el programa Stata versión 11.0 para MAC.

Cronograma

Semana	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Captación de pacientes	X	X	X	X	X	X							
Análisis de resultados							X	X	X	X			
Estructura de informe											X	X	X

Aspectos éticos

El estudio no dañó directamente a las pacientes de acuerdo a la justicia, equidad, beneficencia y no mal eficiencia. El presente estudio cumple con los lineamientos establecidos en la declaración de Helsinki y los lineamientos de la OMS así como con las recomendaciones de las Guías de la Buena Práctica Clínica.

De acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud, en materia de investigación para la salud, título segundo “De los Aspectos éticos de la investigación en seres humanos”, capítulo I “Disposiciones Comunes”, artículo 17 sección I de dicha ley, la investigación actual se considera como “investigación sin riesgo” para las pacientes, puesto que los datos se obtuvieron de expedientes clínicos.

Resultados

Se analizaron los expedientes electrónicos de las pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología del 01 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2015; 343 cumplieron los criterios de inclusión, de las cuales el 146 fueron operadas o tratadas en un inicio fuera del instituto (42.5%).

La tabla 1 se muestran las características clínico patológicas generales de todas las pacientes con CEO. La edad promedio fue de 54 ± 10.9 años. La distribución por etapa clínica fue la siguiente: 87 pacientes (25.36%) correspondieron a la etapa I, 4 (1.16%) a la etapa II, 172 (50.14%) a la etapa III, y 80 (23.32%) a la etapa IV. El tipo histológico más frecuente del células claras y endometriode; predominando por ende los de alto grado con un 67.93%. El 25.94% eran bilaterales, y en cuanto al tamaño tumoral en promedio fue de 12.62cm (± 6.25 cm).

VARIABLE	N= 343
EDAD	54 \pm 10.9
ETAPA CLINICA	
1	87 (25.36%)
2	4 (1.16%)
3	172 (50.14%)
4	80(23.32%)
HISTOLOGIA	
SEROSO PAPILAR	184 (53.64%)
CELULAS CLARAS	61(17.78%)
ENDOMETRIOIDE	37(10.78%)
MIXTOS Y OTROS	61(17.78%)
GRADO	
1	39 (11.37%)
2	34 (9.91%)
3	233 (67.93%)
NA	37 (10.78%)
BILATERALIDAD	89 (25.94%)
ASCITIS	124 (36.15%)
CITOLOGÍA LÍQUIDO ASCITIS (+)	61 (17.78%)
TAMAÑO TUMOR	12.62 \pm 6.25
IC	6.99 \pm 8.14
DERRAME PLEURAL	52 (15.16%)
AFECCIÓN GANGLIONAR	54 (15.74%)
AFECCIÓN VISCERAL	53 (15.45%)

HIGADO	20 (37.73%)
PULMON	10 (18.86%)
BAZO	1 (1.88%)
2 O MAS - OTRO	22 (41.50%)
CARCINOMATOSIS	
R0	192 (55.97%)
MICROSCOPICO	4 (1.16%)
< O = 2CM	23 (6.70%)
>2CM	17 (4.95%)
NA	107 (31.19%)
CITORREDUCCION OPTMA	192 (55.97%)

*NA: no aplica

En la tabla 2 se muestra la distribución de las variables con respecto a la etapa clínica, en general la edad de distribución del CEO fue de 44 – 60 años.

En cuanto a la etapa I, la mediana de CA 125 fue de 19.7u/ml, (intervalo intercuartil 9.9 – 119). La histología más frecuente células claras en un 43.67% de los casos. La mediana del tamaño tumoral fue de 14cm (intervalo intercuartil 9.8 – 21). La citorreducción fue optima en 77 casos (88.50%).

La etapa II tuvo una mediana de CA 125 de 48.95u/ml (intervalo intercuartil 13.8 - 374.65). Debido a que solo se registraron 4 casos de dicha etapa, no predomino ninguna de las histologías. La citoreducción optima se logro en el 75% de los casos.

En la etapa III, el CA 125 tuvo una mediana de 478u/ml (intervalo intercuartil 100.325 – 1929.75). El tipo histológico que predominó fue el seroso papilar (n=104, 60.46%). La mediana del tamaño tumoral fue de 12cm (intervalo intercuartil 8 – 16.25). El índice de carcinomatosis tuvo una mediana de 6 (intervalo intercuartil 3-15), logrando en un 48.25% citorreducción optima después del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante.

Respecto a la etapa IV, el CA 125 tuvo una mediana de 1340.5 (intervalo intercuartil 385.5-3271.25). En los casos en los que se reporto tamaño de tumor, éste tuvo una media de 8 (intervalo intercuartil 6-13). Del total de pacientes, solo 43 fueron llevadas a citorreducción posterior a quimioterapia, en las cuales la mediana de IC fue de 8.5 (intervalo intercuarticular 3-15), logrando R0 en el 36.25%.

En relación con la etapa, se realizó un análisis de regresión logística univariado, (tabla 2) donde se observó que las variables predictoras fueron la edad (OR 1.05, IC 1.02-1.08; p<0.001), CA 125 (OR 1.01, IC 1.011-1.02, p=0.002), los tumores de alto grado (OR 5.13,

IC 2.52-10.44, $p < 0.001$) y el índice de carcinomatosis (OR 1.28, IC 1.17 – 1.40, $p = < 0.001$).

Tabla 2. CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES POR ETAPA CLÍNICA Y ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA UNIVARIADO.							
ETAPA	I	II	III	IV	OR	IC 95%	P
N	87/343	4/343	172/343	80/343			
%	25.36%	1.16%	50.14%	23.32%			
EDAD*	51(44-56)	58.5 (52.75-64.25)	55.5 (47-62.75)	56 (50.25 - 60.75)	1.05	1.02-1.08	<0.001
OP FINC	59 (67.81%)	3 (75%)	68 (39.53%)	16 (20%)	0.24	0.15-0.41	<0.001
CA 125 (u/ml)*	19.7 (9.9-119)	48.95 (13.8-374.65)	478 (100.325-1929.75)	1340.5 (385.5-3271.25)	1.01	1.011-1.02	0.002
HISTOLOGIA							
SEROSO PAPILAR	17 (19.54%)	1 (25%)	104 (60.46%)	62 (77.5%)	1	NA	NA
CELULAS CLARAS	38 (43.67%)	1 (25%)	21 (12.20%)	1 (1.25%)	0.06	0.03-0.13	<0.001
ENDOMETROIDE	15 (17.24%)	1 (25%)	16 (9.30%)	5 (6.25%)	0.15	0.07-0.34	<0.001
MIXTOS Y OTROS	17 (19.54%)	1 (25%)	31 (18.02%)	12 (15%)	0.26	0.12-0.56	<0.001
GRADO							
1	19 (21.83%)	1 (25%)	15 (8.72%)	4 (5%)	1	NA	NA
2	20 (22.98%)	1 (25%)	13 (7.55%)	0	0.7	0.28-1.76	0.45
3	38 (43.67%)	2 (50%)	125 (72.67%)	68 (85%)	5.13	2.52-10.44	<0.001
NA	10 (11.49%)	0	19 (11.04%)	8 (10%)	3	1.13-7.96	0.03
TAMAÑO TUMOR (CM)*	14 (9.8 - 21)	20	12 (8 - 16.25)	8 (6-13)	0.92	0.86-0.98	0.009
IC	0 (0-3)	1.5 (0-3)	6 (3-15)	8.5 (3-15)	1.28	1.17-1.40	<0.001
CITORREDUCCION ÓPTMA	77 (88.50%)	3 (75%)	83 (48.25%)	29 (36.25%)	0.08	0.02-0.33	<0.001

*Mediana (Intervalo intercuartil)

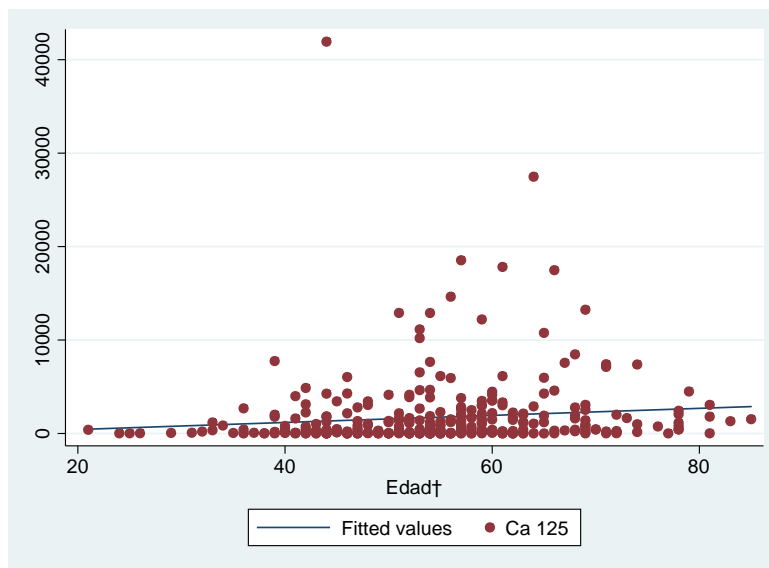
En la tabla 3 se muestra el coeficiente de correlación de Pearson entre la edad y la etapa, ambas estadísticamente significativas.

Tabla 3. CORRELACIÓN DE PEARSON		
	r	P
CA 125 - ETAPA CLÍNICA	0.1987	<0.0002
CA 125 - EDAD	0.1078	<0.046

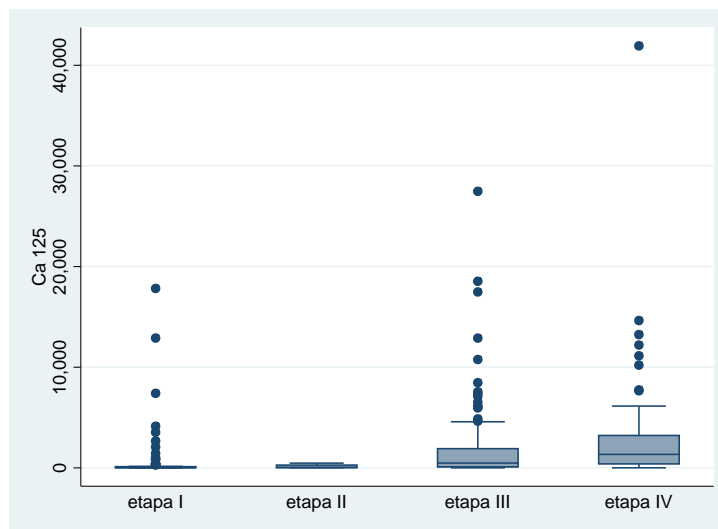
En la tabla 4, se presenta el análisis de regresión lineal univariado y multivariado de las variables con respecto al CA 125, en donde se observa que solo la etapa fue la única estadísticamente significativa.

Tabla 4. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LINEAL UNIVARIADO – MULTIVARIADO EN RELACIÓN CON EL CA 125						
	B1	IC	P	B1 ajustado	IC	P
EDAD	37.79	0.68 - 74.91	0.04	14.92	-17.31 - 46.29	0.37
ETAPA	698.7	331.57 - 1065.84	<0.001	369.45	9.95 - 728.97	0.04
RPH	-484.94	-830.96 - -138.92	<0.006	-229.42	-571.31 - 112.47	0.19
ASCITIS	1632.65	828.31 - 2436.99	<0.001	248.88	-536.76 - 1034.53	0.53
IC	44.05	4.18 - 83.91	0.19	0.67	-62.07 - 63.41	0.48
DERRAME PLEURAL	2151.4	1022.42 - 3280.56	<0.001	565.46	-575.75 - 1706.66	0.33
CARCINOMATOSIS	317.74	-2.01 - 637.5	0.05	81.26	-398.45 - 560.980.74	0.74

Gráfica 1. REGRESIÓN LINEAL ENTRE CA 125 Y EDAD



Gráfica 2. REGRESIÓN LINEAL ENTRE CA 125 Y ETAPA CLÍNICA



Discusión

El cáncer de ovario representa el carcinoma ginecológico más letal a nivel mundial. Actualmente, para realizar el diagnóstico de cáncer epitelial de ovario en estadios tempranos son necesarios la medición del CA125 y la utilización de un método de imagen, como es el caso del ultrasonido, de esta forma se mejora la sensibilidad y la especificidad de la prueba.

Se ha establecido en la literatura médica internacional, la correlación de los niveles del CA125 con la supervivencia y las características clínicas e histológicas del cáncer epitelial de ovario; sin embargo analizaremos aquellos por su semejanza con nuestro estudio, y los cuales muestran resultados contradictorios.

Cooper y cols,³³ estudiaron la asociación entre los niveles pre operatorios del CA125 y los resultados en pacientes con CEO; se encontró que los niveles pre operatorios de CA125 no se correlacionaron con la edad ($p = 0,40$), tampoco se encontró una relación significativa con la histología serosa en comparación con otros histología (mediana CA125 de 870 frente a 334 U / ml, $p = .02$), tampoco entre etapas avanzadas, grado tumoral, y la presencia de ascitis; en cuanto a citorreducción, niveles mayores de 1000 U/mL, se asociaron significativamente con citorreducción subóptima.

Cramper y cols,⁴³ correlacionó los niveles pre tratamiento del CA 125 en 805 pacientes con cáncer de ovario con las características clínicas e histológicas del tumor, confirmando altos niveles del CA 125 en mujeres con tumores serosos invasivos, niveles intermedios en mujeres con tumores de células claras y endometrioides, niveles mas bajos en mujeres con tumores mucinosos y borderline, y una correlación positiva con el estadio y grado histológico.

Dolores et al,⁴⁴ un estudio realizado en el Estado de México, su objetivo fue analizar la relación entre el CA 125 y las características de las pacientes con CEO, encontrando que la influyen en una elevación de CA125 la presencia de ascitis, la cual es consecuencia de la enfermedad y del estado avanzado de la misma; afección bilateral, estadio tumoral (III y IV), el grado pobremente diferenciado y la histología serosa.

En nuestro estudio solo se busco la correlación entre los niveles de CA125 con la edad y la etapa clínica, se observó que si existe relación estadísticamente significativa entre dichas asociaciones por medio de la prueba de Pearson ($r > 1$, $p < 0.05$), resultados que

concuerdan con el estudio de Cramper et al y Dolores et al. En el análisis de regresión logística para la etapa clínica, se encontró relación con la edad, CA125, grado tumoral e índice de carcinomatosis, lo cual también se asemeja a lo publicado en la literatura hasta el momento.

Cabe destacar que nuestro estudio tiene limitantes, entre las principales, ser un estudio retrospectivo e incluir en la población de estudio pacientes que fueron tratadas en un inicio fuera del instituto (146 pacientes que corresponden a un 42.56%), puesto que los niveles séricos de CA125 con los que fueron atendidas de inicio en el servicio no corresponden al que tenían las pacientes al inicio de su enfermedad.

Finalmente, es necesaria una mejor comprensión de la influencia de las características tanto clínicas como histopatológicas que elevan el CA-125, para un uso óptimo de dicho marcador como una herramienta de pronóstico y aplicación en el cribado de la población en general.

Conclusiones

Con los resultados obtenidos en este estudio concluimos que en nuestra población:

1. La edad de presentación del CEO es en promedio la misma que la observada a nivel mundial
2. Las etapas avanzadas son las de mayor frecuencia al momento del diagnóstico.
3. La histología más frecuente es la seroso papilar.
4. Los niveles de CA125 pre tratamiento se asocian a la etapa clínica y edad de las pacientes al momento del diagnóstico, de manera independiente.
5. Ajustando las variables estudiadas, la etapa es la única que se asocia de manera positiva con los niveles de dicho marcador.

Consideramos que por las características de nuestro estudio, a pesar de sus limitantes, podría ser una base para estudiar el comportamiento de este marcador en nuestro medio.

Bibliografía

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures. Cancer Facts Fig 2014.
2. Erickson BK, Conner MG, Landen CN. The role of the fallopian tube in the origin of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(5):409–414.
3. Kaku T, Ogawa S, Kawano Y, et al. Histological classification of ovarian cancer. *Med Electron Microsc.* 2003;36(1):9–17.
4. Kurman RJ, Shih I-M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. *Hum Pathol* 2011;42(7):918–931.
5. IARC / WHO. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012.
6. UK CR. Ovarian cancer survival statistics. *Cancer Res UK* 2013.
7. Granados O, Arrieta O, Hinojosa J. Tratamiento del Cáncer: Oncología médica, Quirúrgica y Radioterapia. 1ª edición. Manual Moderno; 2016.
8. Siegel R, et al. Cancer statistics 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7-30.
9. Gallardo D, Clínicas Oncológicas de Iberoamérica: Cáncer de ovario epitelial. PyDESA S.A. de C.V.; 2016.
10. Hartge P, et al. Rates and risks of ovarian cancer in subgroups of white women in the United States. The Collaborative Ovarian Cancer Group. *Obstet Gynecol* 1994, 84: 760–76
11. Gupta D, Lis CG. Role of Ca 125 in predicting ovarian cancer survival - a review of the epidemiological literature. *J Ovarian Res* 2009; 2: 13.
12. Rapkiewicz AV, et al. Biomarkers of ovarian tumours. *Eur J Cancer* 2004, 40: 2604–2612.
13. Braem MGM, Schouten LJ, Peeters PHM, Van den Brandt P A, Onland-Moret NC. Genetic susceptibility to sporadic ovarian cancer: a systematic review. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1816(2):132–46.
14. Salehi F, Dunfield L, Phillips KP, Krewski D, Vanderhyden BC. Risk factors for ovarian cancer: an overview with emphasis on hormonal factors. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2008;11(3-4):301–321.
15. Hennessey BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. *Lancet.* 2009;374(9698):1371–1382.
16. Sueblinvong T, Carney ME. Current understanding of risk factors for ovarian cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2009;10(1-2):67–81.

17. Hunn J, Rodriguez GC. Ovarian cancer: etiology, risk factors, and epidemiology. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55(1):3–23.
18. Pennington KP, Swisher EM. Hereditary ovarian cancer: Beyond the usual suspects. *Gynecol Oncol.* 2012;124(2):347–353.
19. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003;72(5):1117–1130.
20. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: Possibilities for earlier detection. *Cancer.* 2007;109(2):221–227.
21. Prat J. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO Guidelines. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014; 124(1): 1-5.
22. Seidman JD, Yemelyanova A V, Khedmati F, et al. Prognostic factors for stage I ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2010;29(1):1–7.
23. Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. Ovarian cancer. *The Lancet.* 2014.
24. Nosov V, Su F, Amneus M, et al. Validation of serum biomarker for detection of early ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 639.e1-639.e5.
25. Bast RC Jr, Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC: Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981; 68: 1331–1337.
26. Yin BW, Lloyd KO. Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: identification as a new mucin, MUC16. *J Biol Chem.* 2001, 276: 27371-27375
27. Bast RC Jr, Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1983;309: 883-7.
28. Jacobs IJ, Skates S, Davies AP, et al Risk of diagnosis of ovarian cancer after raised serum CA 125 concentration: a prospective cohort study. *BMJ.* 1996; 313:1355-1358
29. Meyer T, Rustin GJ: Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2000, 82: 1535–1538.

30. Skates SJ, Menon U, MacDonald N, Rosenthal AN, Oram DH, Knapp RC, Jacobs IJ: Calculation of the risk of ovarian cancer from serial CA-125 values for preclinical detection in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2003, 21: 206s-210s
31. Osman N, O'Leary N, Mulcahy E, Barrett N, Wallis F, Hickey K, Gupta R: Correlation of serum CA125 with stage, grade and survival of patients with epithelial ovarian cancer at a single centre. *Ir Med J* 2008, 101: 245–247.
32. Petri AL, Hogdall E, Christensen IJ, Kjaer SK, Blaakaer J, Hogdall CK: Preoperative CA125 as a prognostic factor in stage I epithelial ovarian cancer. *APMIS* 2006, 114: 359–363.
33. Cooper BC, Sood AK, Davis CS, Ritchie JM, Sorosky JI, Anderson B, Buller RE: Preoperative CA 125 levels: an independent prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002, 100: 59–64.
34. Morales F, Santillan A. Antígeno Sérico Ca 125 en el cancer epitelio de ovario. *Canceróloga* 2007, Suplemento 1: s2-s24
35. Munstedt K, Krisch M, Sachsse S, Vahrson H: Serum CA 125 levels and survival in advanced ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet* 1997, 259: 117–123.
36. Moebus V: Evaluation of CA125 as a prognostic and predictive factor in ovarian cancer. *J Tumor Marker Oncol* 1988, 3: 251–258.
37. coleman RL, Monk BJ, Sood AK, Herzog TJ. Latest research and treatment of advanced-stage epithelial ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10(4):211–24.
38. Chen VW, Ruiz B, Killeen JL, Coté TR, Wu XC, Correa CN. Pathology and classification of ovarian tumors. *Cancer*. 2003;97(10 Suppl):2631–2642.
39. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: A meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1248–1259.
40. Morgan RJ, Alvarez RD, Armstrong DK, et al. Ovarian cancer, version 2.2013: Featured updates to the NCCN guidelines. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2013;11(10):1199–1209.
41. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(10):943–953.
42. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al: Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015; 386:249-257.
43. Cramer D, Vitonis A, Welch W, et al. Correlates of the preoperative level of

CA125 at presentation of ovarian cancer. *gyne- col oncol* 2010;119:462–468.

44. Dolores-Velázquez et al. Relación entre niveles de CA-125 y características clínicas e histopatológicas en el cáncer epitelial de ovario. *GAMO*. 2014;13(4):207-214.