



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA No. 3
“DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”

“NIVELES DE DESHIDROGENASA LÁCTICA EN MUJERES CON O SIN
RECURRENCIA DE CANCER OVÁRICO EPITELIAL”

Número de registro: R-2018-3504-050

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

ELIO ALEJANDRO GONZÁLEZ BERMÚDEZ

INVESTIGADOR RESPONSABLE.

DRA. NADIA PAOLA NAVIDAD VÁZQUEZ.

INVESTIGADOR ASOCIADO:

DR. JOSÉ LUIS LÓPEZ LÓPEZ.



CIUDAD DE MÉXICO, ENERO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INVESTIGADOR RESPONSABLE.

Nombre: Nadia Paola Navidad Vázquez.

Área de adscripción: Unidad Médica de Alta Especialidad HGO No. 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez.

Domicilio: Calzada Vallejo y Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza, Azcapotzalco.

Teléfono: 57245900 Extensión 23669

Correo electrónico: Nadia_nv_4@hotmail.com

Área de Especialidad: Ginecología oncológica.

INVESTIGADOR ASOCIADO.

Nombre: José Luis López López.

Área de adscripción: Unidad Médica de Alta Especialidad HGO No. 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez.

Domicilio: Calzada Vallejo y Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza, Azcapotzalco.

Teléfono: 57245900 Extensión 23669

Correo electrónico: lopex_@hotmail.com

Área de Especialidad: Ginecología oncológica.

INVESTIGADOR ASOCIADO.

Nombre: Elio Alejandro Gonzalez Bermudez

Área de adscripción: Unidad Médica de Alta Especialidad HGO No. 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez".

Domicilio: Calzada Vallejo y Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza, Azcapotzalco.

Teléfono: 8712319403

Correo electrónico: elio_alejandro@outlook.com

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN.

Unidad: Unidad Médica de Alta Especialidad HGO No. 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez". Centro Médico Nacional La Raza.

Delegación:

2 Noreste

Dirección:

Calzada Vallejo y Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza, Azcapotzalco

Ciudad:

Ciudad de México

Teléfono:

5724 5800, extensión 23707 y 23708



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **3504** con número de registro **17 CI 09 002 136** ante COFEPRIS y número de registro ante **CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 20180723**.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

FECHA **Martes, 30 de octubre de 2018.**

DRA. NADIA PAOLA NAVIDAD VAZQUEZ
P R E S E N T E

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

NIVELES DE DESHIDROGENASA LACTICA EN MUJERES CON RECURRENCIA DE CANCER OVÁRICO EPITELIAL

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de 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:

No. de Registro
R-2018-3504-050

ATENTAMENTE

ROSA MARÍA ARCE HERRERA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

DR. JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ

Director de Educación e Investigación en Salud

DRA. VERÓNICA QUINTANA ROMERO

Jefe de División de Educación en Salud

DR. JUAN ANTONIO GARCÍA BELLO

Jefe de la División de Investigación en Salud

DRA. NADIA PAOLA NAVIDAD VAZQUEZ

Tutor de tesis

AGRADECIMIENTOS:

Ha sido largo el camino recorrido, mucho el esfuerzo e incontables los sacrificios hechos para llegar hasta este punto, solo las personas que me conocen saben cuántos obstáculos hemos superado para poder tener la satisfacción de llegar a la meta deseada, y Dios sabe que sin ellos nada de esto hubiera sido posible.

Le agradezco a Dios por darme sabiduría y fuerza en todo momento, y por nunca haberme abandonado.

A mi madre, por ser esa persona incansable, buena, cariñosa, por su apoyo incondicional, y por enseñarme a nunca darme por vencido.

A mi padre, por darme la fuerza para siempre levantarme, por heredarme ese carácter fuerte para superar los momentos difíciles, y siempre seguir adelante.

A mis hermanos, Cesar, Cristhian y Laura, por haberme enseñado tantos valores, ser mi ejemplo de esfuerzo y sacrificio, y por siempre haberme cuidado.

A mis amigos, Mottu, Jessica, Liz, Ale, Romi y Jesús, porque siempre me apoyaron en los momentos, difíciles, porque sin ellos, este camino no hubiera sido el mismo, ellos saben lo difícil que ha sido, porque ellos lo han vivido.

A mis asesores Dra. Nadia Navidad y Dr. José Luis López, gracias por brindarme la oportunidad y la confianza de haber trabajado con ustedes, por todo su apoyo y paciencia.

Para ellos infinitas gracias y que Dios los bendiga siempre.

ABREVIATURAS

COE	Cáncer de ovario epitelial
DHL	Deshidrogenasa láctica
INCAN	Instituto Nacional de Cancerología de México
FIGO	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
PLE	Periodo libre de enfermedad

ÍNDICE

Resumen.....	1
Marco teórico.....	3
Justificación.....	8
Planteamiento del problema.....	9
Objetivos.....	10
Hipótesis.....	11
Material y métodos.....	12
Aspectos éticos.....	20
Resultados.....	22
Discusión.....	28
Conclusión.....	30
Referenciar.....	31
Anexos.....	34

NIVELES DE DESHIDROGENASA LÁCTICA EN MUJERES CON O SIN RECURRENCIA DE CANCER OVÁRICO EPITELIAL.

RESUMEN

Antecedentes. El cáncer de ovario representa la segunda neoplasia maligna ginecológica más frecuente. En nuestro país, el cáncer ovárico constituye el 4.5% de todas las neoplasias. El cáncer de ovario epitelial (COE) es la estirpe más frecuente (90% de los casos). Se ha observado que elevados niveles de deshidrogenasa láctica (DHL) se asocian inversamente con la supervivencia en diversas neoplasias malignas, lo que muestra su potencial uso como marcador con valor pronóstico sobre la recurrencia del cáncer.

Objetivo. Determinar si existe diferencia en los niveles de DHL entre mujeres con o sin recurrencia de cáncer ovárico epitelial en el momento del diagnóstico y al término del tratamiento con quimioterapia en el Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez” Centro Médico Nacional La Raza.

Material y métodos: Estudio longitudinal, retrospectivo, observacional y analítico realizado con 177 pacientes con diagnóstico de COE atendidas en el servicio de Oncología Quirúrgica de la Unidad Médica de la Unidad de Alta Especialidad Hospital de Gineco-Obstetricia Número 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional La Raza, en el periodo del 1 de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2016. La muestra de estudio se clasificó como pacientes con progresión de la enfermedad (sin recurrencia), pacientes con un periodo libre de la enfermedad (PLE) ≤ 6 meses, y pacientes con un PLE > 6 meses, pero, que volvieron a presentar la enfermedad, como pacientes con recurrencia.

Resultados: El tamaño del tumor fue significativamente mayor en el grupo sin recurrencia (sin recurrencia, 17.7 ± 5.0 cm; con recurrencia, 15.0 ± 4.8 cm, $p=0.001$). La frecuencia de tumores endometrioides, la proporción de citorreducción óptima y la proporción de pacientes sin enfermedad

residuales fueron mayores en el grupo con recurrencia (14.8% vs 32.6%, $p=0.024$; 14.8% vs 87.6%, $p=0.011$; 6.8% vs 40.4%, $p=0.021$, respectivamente). Los niveles de DHL al final de la quimioterapia neoadyuvante fueron mayores en los pacientes sin recurrencia (sin recurrencia, 413.5 ± 141.9 UI/L; con recurrencia, 361.1 ± 127.1 UI/L, $p=0.011$) y, en el análisis estratificado en función al PLE, se observó que pacientes con un PLE mayor a 12 meses presentan menores concentraciones de DHL postquimioterapia neoadyuvante que aquellos con progresión de la enfermedad (12<PLE≤24 vs sin recurrencia, 340.1 ± 79.4 UI/L vs 413.5 ± 141.9 UI/L, $p=0.0011$; PLE>24 vs sin recurrencia, 342.8 UI/L vs 413.5 ± 141.9 UI/L, $p=0.014$).

Conclusión: Las concentraciones de DHL después de la quimioterapia neoadyuvante fueron significativamente mayores en mujeres con progresión de COE que en aquellas que presentaron recurrencia. Las concentraciones de mujeres con un PLE mayor a 12 meses son estadísticamente menores que las de mujeres con progresión de la enfermedad.

Palabras clave: cáncer ovárico epitelial, deshidrogenasa láctica, recurrencia.

MARCO TEÓRICO

A nivel mundial, se diagnostican cerca de 204,000 nuevos casos de cáncer de ovario, de los cuales mueren 125,000 mujeres anualmente. Los países con mayor frecuencia son los europeos, EUA y Canadá; seguidos por México, Colombia, Uruguay y Australia; en tercer lugar de frecuencia se encuentra Brasil y Argentina; es menos común en países de África y del sur de Asia (1). El cáncer de ovario representa la segunda maligna ginecológica más frecuente, precedida únicamente por el cáncer de mama. Se estima que del 1-2% de las mujeres desarrollarán cáncer de ovario a lo largo de su vida. En nuestro país, el cáncer ovárico constituye el 4.5% de todas las neoplasias, lo que representa el tercer lugar en frecuencia en la mujer, después del cáncer de cérvix y de mama, siendo la segunda causa de mortalidad, con una tasa del 3.4 x 100 mil de las neoplasias malignas ginecológicas (2). Este padecimiento se presenta principalmente en mujeres peri menopáusicas entre los 45 y 69 años de edad. En el Instituto Nacional de Cancerología de México (INCAN), durante el periodo de 2000 al 2004, el cáncer ovárico representó el 3.9% de las neoplasias malignas en mujeres, solo precedida por el cáncer de mama (17.5%) y el del cuello uterino (14.7%) (3).

El cáncer de ovario se etapifica según el sistema de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) (4) de la siguiente manera:

- Estadio I: El cáncer se encuentra solo en los ovarios o las trompas de Falopio.
 - Estadio IA: El cáncer se encuentra solo dentro de un ovario o trompa de Falopio. No hay cáncer sobre la superficie de los ovarios ni las trompas de Falopio, ni tampoco en el abdomen.
 - Estadio IB: El cáncer está en ambos ovarios o trompas de Falopio. No se detecta cáncer sobre la superficie del ovario ni la trompa de Falopio ni en los lavados ni el fluido peritoneal.

- Estadio IC: El cáncer está en uno de los ovarios o trompas de Falopio, o en ambos, con cualquiera de los siguientes:
 - Estadio IC1: El tumor se rompe mientras se está extirpando quirúrgicamente, lo cual se denomina derrame quirúrgico intraoperatorio.
 - Estadio IC2: Antes de la cirugía se rompe la pared tumoral o hay cáncer en la superficie del ovario o la trompa de Falopio.
 - Estadio IC3: Se encuentran células cancerosas en la acumulación de fluido en la cavidad abdominal, llamada ascitis, o en las muestras de fluido de la cavidad peritoneal obtenidas durante la cirugía.
- Estadio II: El cáncer compromete uno de los ovarios o trompas de Falopio, o ambos, y se ha diseminado debajo de la pelvis o es un cáncer peritoneal.
 - Estadio IIA: El cáncer se ha diseminado hasta el útero y/o las trompas de Falopio y/o los ovarios.
 - Estadio IIB: El cáncer se ha diseminado a otros tejidos dentro de la pelvis.
- Estadio III: El cáncer compromete uno de los ovarios o trompas de Falopio, o ambos, o es un cáncer peritoneal. Se ha diseminado al peritoneo fuera de la pelvis y/o a los ganglios linfáticos retroperitoneales (ganglios linfáticos que recorren los vasos sanguíneos más importantes, como la aorta) detrás del abdomen.
 - Estadio IIIA1: El cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos retroperitoneales que se encuentran en la parte posterior del abdomen, pero no a las superficies peritoneales.
 - Estadio IIIA1 (i): Las metástasis miden 10 milímetros (mm) o menos.
 - Estadio IIIA1 (ii): Las metástasis miden más de 10 mm.

- Estadio IIIA2: El cáncer se ha diseminado microscópicamente de la pelvis hasta el abdomen. El cáncer puede o no haberse diseminado a los ganglios linfáticos que se encuentran en la parte posterior del abdomen.
 - Estadio IIIB: El cáncer se ha diseminado visiblemente más allá de la pelvis hasta el abdomen y mide 2 centímetros (cm) o menos, con o sin diseminación a los ganglios linfáticos retroperitoneales.
 - Estadio IIIC: El cáncer se ha diseminado visiblemente más allá de la pelvis hasta el abdomen y mide más de 2 cm, con o sin diseminación a los ganglios linfáticos retroperitoneales.
- Estadio IV: El cáncer se ha diseminado a los órganos que se encuentran fuera del área abdominal.
 - Estadio IVA: El cáncer se ha diseminado hacia el líquido que rodea los pulmones.
 - Estadio IVB: El cáncer se ha diseminado al hígado o al bazo o a órganos que se encuentran más allá del abdomen, incluidos los ganglios linfáticos de la ingle y fuera de la cavidad abdominal.
- Recurrente: Un cáncer recurrente es un cáncer que ha reaparecido después del tratamiento. Si el cáncer regresa, se realizará otra serie de pruebas para obtener información sobre el alcance de la recurrencia. Esas pruebas y exploraciones a menudo son similares a aquellas que se realizan al momento del diagnóstico original.

Por otro lado, el cáncer de ovario se divide en epitelial y no epitelial, siendo el primero el más frecuente (90% de los casos) y preocupante pues suele presentarse en etapas avanzadas (75% de los casos) debido a lo inespecífico de sus escasas manifestaciones clínicas. Dentro de los factores de riesgo asociados al cáncer ovárico epitelial (COE) se ubican antecedentes familiares de cáncer

ovárico (1, 5), nuliparidad, infecundidad, uso de inductores de ovulación, raza blanca, dieta rica en grasas, antecedentes personales de cáncer de mama, colon o endometrio, exposición a radiación, talco o asbesto. Cabe mencionar que el COE es más frecuente en países industrializados, lo que apunta a una relación con factores físicos y químicos; no obstante, no se ha identificado un carcinógeno específico. La etiología del COE permanece desconocida, situación agravante dada su elevada mortalidad (6).

Los tumores epiteliales se denominan así porque derivan del epitelio superficial ovárico; sin embargo, se clasifican en cinco tipos celulares diferentes: serosos, mucinosos, endometrioides, de células claras y células transicionales. Los tres grados de atipia citológica incluyen: lesiones benignas, lesiones limítrofes o de bajo potencial maligno y lesiones malignas. La forma de crecimiento alude a la configuración arquitectónica del tumor e indica si la neoplasia crece con un patrón exofítico papilar desde la superficie del ovario o en un estilo endofítico, o sea dentro de un quiste (5).

Los signos y síntomas del COE son inespecíficos y no diferenciales de etapas tempranas o tardías. Los signos y síntomas más frecuentes se relacionan con la extensión de la enfermedad fuera de la pelvis. El dolor abdominal (53%) y la inflamación (46%) son los más frecuentes. Otros son edema (22%), compresión pélvica (18%), constipación intestinal (17%) y sangrado transvaginal (13%). En etapas avanzadas de la enfermedad, la presencia de ascitis y derrame pleural son comunes (3).

Toda mujer con sospecha de COE debe someterse a estudios de laboratorio básicos, nivel en circulación del marcados tumoral CA-125 (cabe señalar que es un marcador inespecífico ya que otras patologías tanto benignas como malignas lo pueden elevar y que el 83% de mujeres con COE avanzado exceden la cifra de 35 U/mL de este marcador, por lo que no tiene utilidad en el diagnóstico temprano), radiografía torácica, ultrasonido pélvico y tomografía axial computada en función a lo avanzado de la enfermedad. El tratamiento para etapas tempranas de la enfermedad

consiste en cirugía seguida de quimioterapia. La supervivencia global depende del estadio inicial de la enfermedad. En general, la supervivencia a cinco años para el estadio I de la enfermedad es del 85%, y para el estadio IV del 10% (6-7).

Por otro lado, el cáncer se caracteriza por alteraciones metabólicas, siendo una de ellas la preferencia de las células cancerígenas de metabolizar el piruvato vía anaerobia, lo que resulta en la conversión del piruvato en lactato por la acción de la enzima deshidrogenasa láctica (DHL) (8-9). Esta enzima se conforma de dos subunidades (A y B) que se combinan para generar cinco isoenzimas (DHL1 a DHL5) con una distribución selectiva entre los tejidos y el suero. La DHL se ha constituido como un marcador de diversas condiciones tales como de daño tisular, inflamación, hemólisis, infarto de miocardio y cáncer (10-13). En este último, se ha observado que elevados niveles de DHL se asocian con el valor pronóstico en diversas neoplasias malignas como tumores de células germinales, linfoma, melanoma y carcinoma renal (14-17). Actualmente no se sabe cómo los niveles séricos de DHL contribuyen negativamente a la supervivencia relacionada al cáncer (18).

Para los pacientes con enfermedad residual baja (lesiones <1 cm de tamaño después de la reducción quirúrgica), el riesgo de recurrencia después de la finalización de la terapia primaria es del 60%-70%; sin embargo, para las mujeres con enfermedad residual de gran volumen, el riesgo es del 80%-85% (19). La recurrencia de COE se confirma por la aparición de nuevos síntomas, evidencia radiológica de enfermedad recurrente o un aumento del nivel de CA-125 en un paciente asintomático. La elevación de CA-125 puede preceder a la detección radiológica o al inicio de los síntomas por varios meses (20-21). Aunque existen definiciones formales de recurrencia y progresión del COE en función a criterios clínicos y de CA-125, muchos pacientes presentan recurrencia sin cumplir todos éstos, incluidos los niveles de CA-125 (22). Por esto, la necesidad de identificar posibles marcadores de recurrencia es de suma importancia no solo para el mejoramiento

del manejo de la enfermedad, sino también para identificar diferencias entre el COE recurrente y el no recurrente.

JUSTIFICACIÓN

Se realizó este estudio debido al desconocimiento de si existe una relación entre los niveles de DHL y la recurrencia de COE. Además, el protocolo fue factible en todas sus dimensiones ya que no se requirió financiamiento y la información de las pacientes estaba disponible. Además, no existió riesgo alguno para las participantes y los hallazgos tienen una potencial utilidad en el mejoramiento del manejo y de la dilucidación del COE. Todo esto estuvo dirigido por el deseo de poder aportar conocimiento con utilidad potencial en la calidad de vida y sobrevida de las pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de ovario es la segunda neoplasia ginecológica maligna más frecuente. El 90% de los casos se trata de COE, siendo la estirpe histológica más frecuente. Uno de los aspectos más apremiantes de esta neoplasia es la recurrencia. En general, el COE recurrente es incurable, de manera que los objetivos de la terapia se centran en la paliación de los síntomas y la extensión del tiempo de vida con calidad. Por otro lado, se ha demostrado el valor pronóstico de los niveles séricos de DHL; no obstante, para nuestro conocimiento, no se ha estudiado si los niveles de esta enzima tienen alguna relación con la recurrencia del COE y una manera de abordar este asunto es realizar un estudio comparativo de los niveles de DHL entre mujeres con o sin recurrencia de COE en el momento del diagnóstico, al final de la quimioterapia y al momento de la recurrencia.

Con base en esto:

¿Existe diferencia en los niveles de deshidrogenasa láctica en mujeres con recurrencia de COE en comparación con aquellas que no presentaron recurrencia en el momento del diagnóstico y al final de la quimioterapia neoadyuvante?

OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar si existe diferencia en los niveles de deshidrogenasa láctica en el momento del diagnóstico y al final de la quimioterapia neoadyuvante en mujeres con recurrencia de COE en comparación con aquellas que no presentaron recurrencia.

Objetivos específicos:

1. Elaborar una base de datos de la población de estudio
2. Realizar un análisis estadístico para comparar los niveles de deshidrogenasa láctica entre los grupos de estudio al momento del diagnóstico y al final del tratamiento con quimioterapia.
3. Realizar un análisis multivariante para evaluar si los niveles de DHL son influidos por factores como la edad, tamaño, estirpe histológica del tumor, quimioterapia adyuvante y citorreducción óptima.

HIPÓTESIS

Los niveles de deshidrogenasa láctica en el momento del diagnóstico y al término del tratamiento con quimioterapia son mayores en mujeres con recurrencia de COE que en aquellas que no presentaron recurrencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio longitudinal, retrospectivo, observacional, analítico.

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con diagnóstico de cáncer ovárico epitelial atendidas en el servicio de Oncología Quirúrgica de la Unidad Médica de la Unidad de Alta Especialidad Hospital de Gineco-Obstetricia Número 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional La Raza, en el periodo comprendido del 1 de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2016.

LUGAR DEL ESTUDIO

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco-Obstetricia No 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de México.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes de cualquier edad que tengan diagnóstico confirmado de COE por resultado histopatológico.

Pacientes con tratamiento de quimioterapia neoadyuvante previo a cirugía oncológica.

Pacientes con y sin recurrencia de COE, considerando dentro de las pacientes que no tuvieron recurrencia a pacientes con progresión de la enfermedad.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con expedientes sin la información completa del momento del diagnóstico y requerida para el llenado de la hoja de recolección de datos (anexo 1)

Pacientes sin resultado histopatológico definitivo.

Pacientes que no fueron sometidas a cirugía oncológica.

TAMAÑO DE MUESTRA

En el protocolo de investigación, no se calculó el tamaño de muestra debido a que, para nuestro conocimiento, no existían publicaciones con los valores de desviación estándar y la magnitud de la diferencia por demostrar en relación al objetivo de nuestro estudio, ya que generalmente los estudios revisados compararon los niveles de DHL en pacientes con COE versus pacientes con tumores ováricos benignos; no obstante, se calculó el poder estadístico de la diferencia observada en las concentraciones de DHL al final de la quimioterapia neoadyuvante utilizando la siguiente fórmula de cálculo de poder estadístico para la diferencia entre dos medias:

$$Z_{1-\beta} = \sqrt{\frac{n}{2}} \frac{d}{S} - Z_{1-\alpha}$$

Donde:

n: Tamaño de la muestra grupal

$Z_{1-\alpha}$: Valor de prueba para una seguridad de 95%

S: Desviación estándar

d: Magnitud de la diferencia por demostrar

Sustituyendo:

$$Z_{1-\beta} = \sqrt{\frac{88}{2}} \frac{52.4 \text{ UI/L}}{134.5 \text{ UI/L}} - 1.645$$

Lo que resulta en un valor de $Z_{1-\beta}=0.94$, que corresponde a un poder estadístico de 82%, por lo que el tamaño de muestra es apropiado.

FORMA DE SELECCIÓN DE LOS PARTICIPANTES

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

VARIABLES

Variables independientes:

-Pacientes con recurrencia de COE

-Pacientes sin recurrencia de COE

Variables dependientes:

- Niveles de DHL al momento del diagnóstico

- Niveles de DHL después de la quimioterapia

Variables potencialmente confusoras:

-Tamaño del tumor

-Estirpe histológica del tumor

-Quimioterapia adyuvante

-Citorreducción

Variables descriptivas:

-Edad

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Pacientes con recurrencia de COE	Pacientes en los que el COE ha reaparecido por lo menos seis meses	Recurrencia determinada por imagen, elevación de CA-125 o confirmación con resultado	Cualitativa Dicotómica	Si No

	después del tratamiento.	histopatológico		
Pacientes sin recurrencia de COE	Pacientes en los que se observó progresión de la enfermedad, es decir, se identificó dentro de los primeros seis meses después de la quimioterapia.	Progresión de la enfermedad determinada por imagen y elevación de CA-125 o confirmación con resultado histopatológico	Cualitativa Dicotómica	Si No
Niveles de DHL al momento del diagnóstico	Concentración en suero de sangre periférica de la enzima DHL al momento del diagnóstico	Resultado registrado en el expediente	Cuantitativa Continua	UI/L
Niveles de DHL después de la quimioterapia	Concentración en suero de sangre periférica de la enzima DHL al	Resultado registrado en el expediente	Cuantitativa Continua	UI/L

	término del tratamiento con quimioterapia			
Tamaño del tumor	Tamaño del tumor inicial.	Resultado registrado en el expediente	Cuantitativa Discreta	Centímetros
Estirpe histológica del tumor	Tipo celular a partir del cual se originó el tumor.	Resultado registrado en el expediente	Cualitativa Nominal	-Seroso -Mucinoso - Endometroide - De células claras - De células transicionales
Edad	Término que se utiliza para señalar el tiempo que ha vivido una persona.	Es la edad de la paciente al momento del estudio	Cuantitativa Discreta	Años
Quimioterapia adyuvante	Es el uso de fármacos antineoplásicos, la cual se administra después del tratamiento oncológico principal que generalmente es	Resultado registrado de las notas de oncología médica.	Cualitativa Nominal	Si No

	la cirugía.			
Citorreducción óptima	Se define como la presencia de un grupo pequeño de células cancerosas remanentes después de la cirugía (nódulos tumorales residuales), donde cada uno mide 1 cm o menos de diámetro máximo.	Resultado registrado en la nota postquirúrgica.	Cualitativa Nominal	Si No

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

El protocolo fue sometido a evaluación a los Comités de Ética en investigación y de investigación para su aprobación. Una vez autorizado, se consultó el registro del servicio de oncología quirúrgica de la UMAE HGO No. 3 del CMN "La Raza" y se recabó la información de la hoja de recolección de datos (anexo 1) de las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del protocolo. Se eligieron los casos (30) que fueron las pacientes que tuvieron recurrencia y por cada caso un control (60 en total) de pacientes que no tuvieron recurrencia con seguimiento al menos 3 años. Se elaboró una base de datos en el programa SPSS versión 22 y se realizó el análisis pertinente para cumplir con los objetivos específicos del protocolo. Todos los datos personales que revelen la identidad de la paciente, serán operados solo por el investigador principal en un registro aparte bajo llave, garantizando así la confidencialidad de la información. Cabe aclarar que solo se consideraron los valores de DHL al momento del diagnóstico y al final del tratamiento con quimioterapia. No se consideraron los niveles de DHL en el diagnóstico de recurrencia.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas presentaron una distribución normal, por lo que éstas se expresaron como media \pm desviación estándar y su análisis se realizó con estadística paramétrica. Para la comparación de medias de dos grupos no relacionados, se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes. La comparación de medias de más de dos grupos se realizó con la prueba ANOVA y el análisis post hoc Tukey. Los análisis de correlación se realizaron con la prueba de r de Pearson. Las variables cualitativas se expresaron como número y porcentaje y se analizaron mediante la prueba Chi cuadrada. El efecto de variables confusoras continuas y nominales se evaluó con la prueba ANCOVA y análisis estratificado, respectivamente. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se apegó a la legislación y reglamentación de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio. De acuerdo al de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación este protocolo de investigación está considerado como una investigación sin riesgo ya que es un estudio que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participarán en el estudio.

Este trabajo se llevó a cabo en plena conformidad con los principios de la “Declaración de Helsinki” y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica donde los investigadores garantizan que:

- a.- Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema.
- b.- El protocolo se sometió a evaluación por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- c.- Este protocolo se realizó por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
- d.- Este protocolo guarda la confidencialidad de las personas. Todos los autores firmaron una carta de confidencialidad sobre el protocolo y sus resultados. En todo momento se preservará la confidencialidad de la información de las participantes. Ni las bases de datos, ni las hojas de recolección contienen información que pudiera ayudar a identificarlas, dicha información se conserva en registro aparte por el investigador principal bajo llave. De igual forma, la difusión de los resultados de ninguna manera expondrá información que pudiera ayudar a identificar a las pacientes.
- e.- En la publicación de los resultados de esta investigación se preservó la exactitud de los resultados obtenidos. Al difundir los resultados de ninguna manera se expondrá información que pudiera ayudar a identificar a las pacientes.

Además, se respetan cabalmente los principios contenidos en el código de Nuremberg, y el informe Belmont.

Cabe mencionar que el presente estudio no proporcionó beneficio alguno a los participantes, pero, si al conocimiento médico, de manera que el balance riesgo beneficio fue favorable.

RESULTADOS

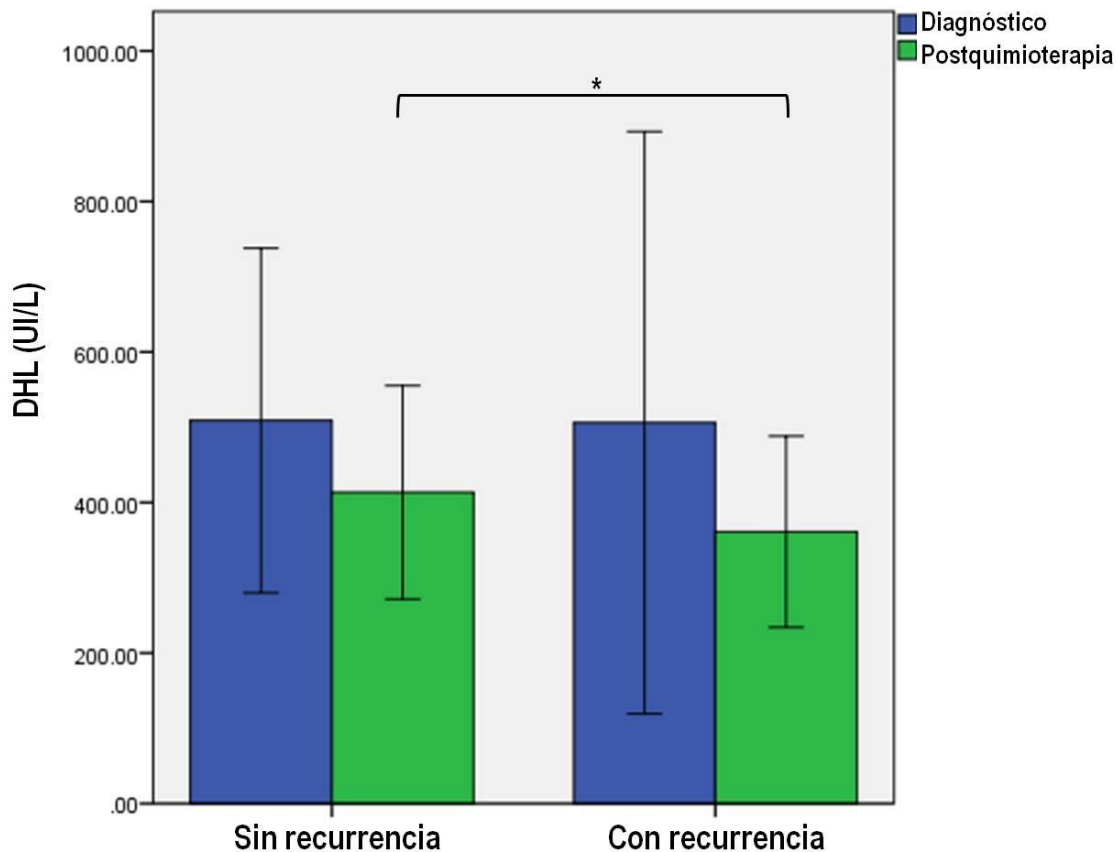
Durante el periodo de estudio se obtuvo la información de 177 pacientes con COE atendidas en el lugar de estudio. Se clasificaron como pacientes sin recurrencia a aquellas con progresión de la enfermedad, es decir, aquellas con un periodo libre de la enfermedad (PLE) ≤ 6 meses, mientras que aquellas que sobrepasaron de los seis meses de PLE, pero, volvieron a presentar la enfermedad, se clasificaron como pacientes con recurrencia. En la tabla 1 se muestran las características de las pacientes en función a esta clasificación.

Tabla 1. Características clínicas de las pacientes en función al periodo libre de enfermedad.

Característica	Sin recurrencia (n=88)	Con recurrencia (n=89)	p
Edad-años	56.2±11.4	55.8±11.1	0.80
Tamaño del tumor-cm	17.7±5.0*	15.0±4.8	0.001
Histología del tumor -número (%)			
Endometrioides	13 (14.8)	29 (32.6)*	0.024
Mucinoso	1 (1.1)	1 (1.1)	
Seroso	69 (78.4)	53 (59.6)	
Otro	5 (5.7)	6 (6.7)	
Citorreducción óptima -número (%)			
Si	13 (14.8)	78 (87.6)*	0.011
No	75 (85.2)	11 (12.4)	
Enfermedad residual -número (%)			
Si y no recibió QTA	13 (14.8)	7 (7.9)	0.021
Si y recibió QTA	69 (78.4)	46 (51.7)	
No	6 (6.8)	36 (40.4)*	

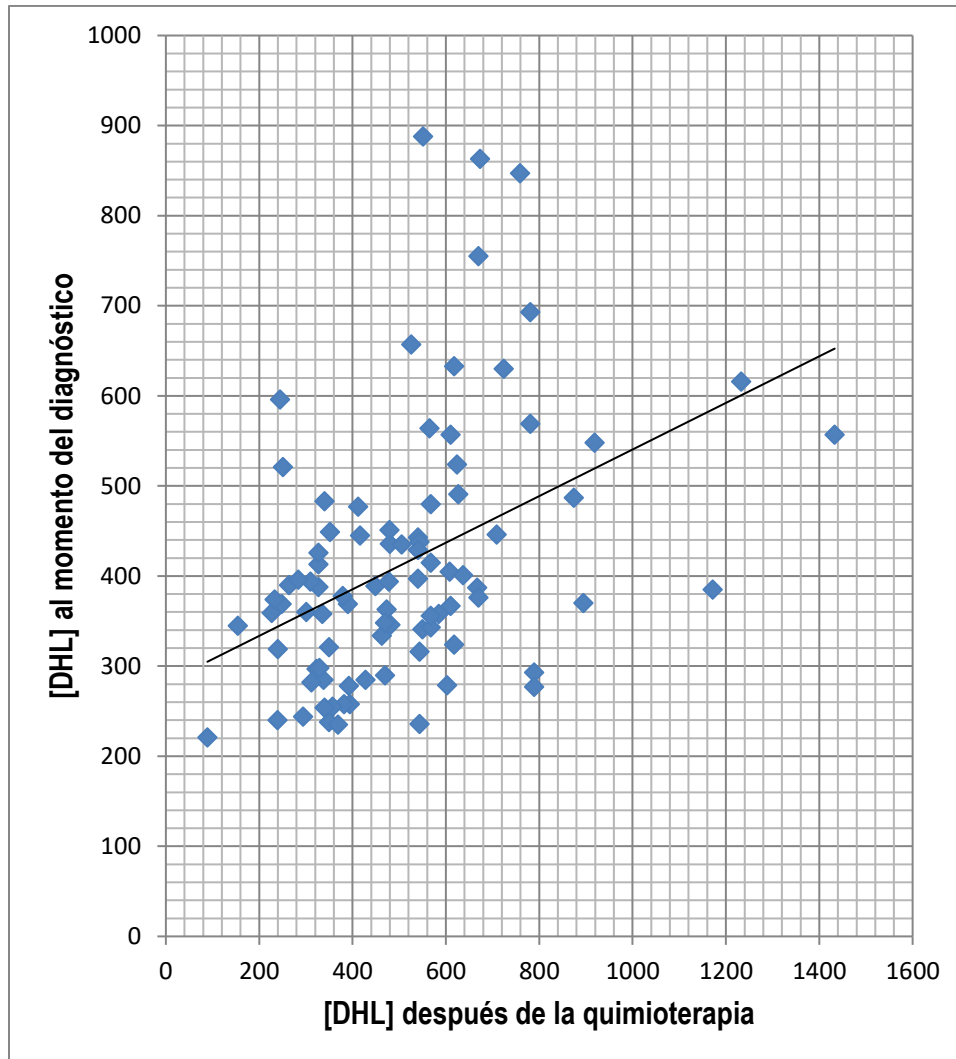
Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar. QTA: quimioterapia adyuvante. * $p < 0.05$

No se observó diferencia estadística en la edad. El tamaño del tumor fue significativamente mayor en el grupo sin recurrencia. La frecuencia de tumores endometrioides, la proporción de citorreducción óptima y la proporción de pacientes sin enfermedad residuales fueron mayores en el grupo con recurrencia. La gráfica 1 muestra los niveles de DHL en el momento del diagnóstico y al final de la quimioterapia neoadyuvante. Los niveles de DHL en el diagnóstico no fueron distintos entre los grupos (sin recurrencia, 509.0 ± 229.0 UI/L; con recurrencia, 506.1 ± 386.8 UI/L, $p=0.95$). Los niveles de DHL al final de la quimioterapia fueron mayores en los pacientes sin recurrencia (sin recurrencia, 413.5 ± 141.9 UI/L; con recurrencia, 361.1 ± 127.1 UI/L, $p=0.011$).



Gráfica 1. Concentraciones de DHL al momento del diagnóstico y después de la quimioterapia neoadyuvante en función al grupo de estudio. Las concentraciones de DHL después de la quimioterapia fueron mayores en pacientes sin recurrencia. Las barras representan las medias y las líneas las desviaciones estándar. * $p < 0.05$

Una observación importante es que en el grupo sin recurrencia se observa una correlación significativa entre las concentraciones al momento del diagnóstico y después de la quimioterapia (gráfica 2). Esta correlación no se observa en el grupo con recurrencia.



Gráfica 2. Dispersión de las concentraciones de DHL al momento del diagnóstico y después de la quimioterapia neoadyuvante en el grupo sin recurrencia. Solo en este grupo, las concentraciones de DHL en el diagnóstico correlacionan significativamente con las concentraciones pos quimioterapia. $R=0.42$, $p<0.001$.

No se observó correlación entre las concentraciones de DHL en el diagnóstico y postquimioterapia con la edad de la paciente, el tamaño del tumor ni con el PLE. El análisis estratificado no reveló

asociación entre las concentraciones de DHL en el diagnóstico y postquimioterapia con la estirpe histológica del tumor, si la citorreducción fue óptima o no y si hubo o no enfermedad residual (tratada o no con terapia adyuvante).

Debido a la variabilidad en el PLE en la población de estudio, se realizó un análisis estratificado clasificando a las pacientes en cinco grupos: pacientes sin PLE (es decir, pacientes que no alcanzaron un mes sin enfermedad), pacientes con $1 \text{ mes} \leq \text{PLE} \leq 6 \text{ meses}$, pacientes con $6 \text{ meses} < \text{PLE} \leq 12 \text{ meses}$, pacientes con $12 \text{ meses} < \text{PLE} \leq 24 \text{ meses}$, pacientes con $\text{PLE} > 24 \text{ meses}$. En la tabla 2 se muestran las características de cada uno de estos grupos. No se observó diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en torno a la edad. El tamaño del tumor fue significativamente mayor en el grupo sin PLE que en el grupo $12 \text{ meses} < \text{PLE} \leq 24 \text{ meses}$, pero no fue distinto en comparación al resto de los grupos. Se observó diferencia estadística respecto a la proporción de tumores endometrioides, la cual fue significativamente mayor en los dos grupos con mayor tiempo de PLE. Por otro lado, la citorreducción no óptima fue significativamente más frecuente en el grupo sin PLE y en el grupo con $\text{PLE} \leq 6 \text{ meses}$. Además, la proporción de pacientes sin enfermedad residual fue estadísticamente mayor en los dos grupos con mayor tiempo de PLE en comparación al resto.

En las gráficas 3 y 4 se muestran las concentraciones de DHL al momento del diagnóstico y después de la quimioterapia neoadyuvante, respectivamente. Al momento del diagnóstico, las concentraciones fueron mayores en el grupo $12 < \text{PLE} \leq 24$ en comparación al grupo $\text{PLE} > 24$ (611.0 UI/L vs 404.9 UI/L, $p=0.001$). No se observó diferencia entre el resto de los grupos. Las concentraciones de DHL después de la quimioterapia neoadyuvante fueron significativamente mayores en el grupo sin PLE en comparación con los grupos $12 < \text{PLE} \leq 24$ y $\text{PLE} > 24$ ($12 < \text{PLE} \leq 24$ vs

sin recurrencia, 340.1 ± 79.4 UI/L vs 413.5 ± 141.9 UI/L, $p=0.0011$; PLE>24 vs sin recurrencia, 342.8 UI/L vs 413.5 ± 141.9 UI/L, $p=0.014$).

Tabla 2. Características clínicas de las pacientes en función al periodo libre de enfermedad.

Característica	Sin PLE (n=74)	PLE≤6 (n=14)	6<PLE≤12 (n=17)	12<PLE≤24 (n=32)	PLE>24 (n=40)
Edad-años	56.9±11.4	52.6±10.8	52.3±8.4	56.6±11.1	56.7±11.5
Tamaño del tumor-cm	17.8±5.2 ^a	16.5±3.9	14.8±4.8	14.6±4.7	15.7±4.9
Histología del tumor -número (%)					
Endometrioides	12 (16.2)	1 (7.1)	3 (17.6)	9 (28.1) ^c	17 (42.5) ^b
Mucinoso	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.5)
Seroso	58 (78.4)	11 (78.6)	11 (64.7)	21 (65.6)	21 (52.5)
Otro	3 (4.0)	2 (14.3)	3 (17.6)	2 (6.3)	1 (2.5)
Citorreducción óptima -número (%)					
Si	4 (5.4)	9 (64.3)	13 (76.5)	28 (87.5)	37 (92.5)
No	70 (94.6) ^d	5 (35.7) ^e	4 (23.5)	4 (12.5)	3 (7.5)
Enfermedad residual -número (%)					
Si y no recibió QTA	12 (16.2)	1 (7.1)	2 (11.8)	5 (15.6)	0 (0)
Si y recibió QTA	59 (79.7)	10 (71.4)	14 (82.4)	9 (28.1)	23 (57.5)
No	3 (4.1)	3 (21.4)	1 (5.9)	18 (56.3) ^f	17 (42.5) ^f

Las variables cuantitativas se expresan como media ± desviación estándar. PLE: periodo libre de enfermedad en meses; QTA: quimioterapia adyuvante.

^a $p < 0.05$ vs 12<PLE≤24

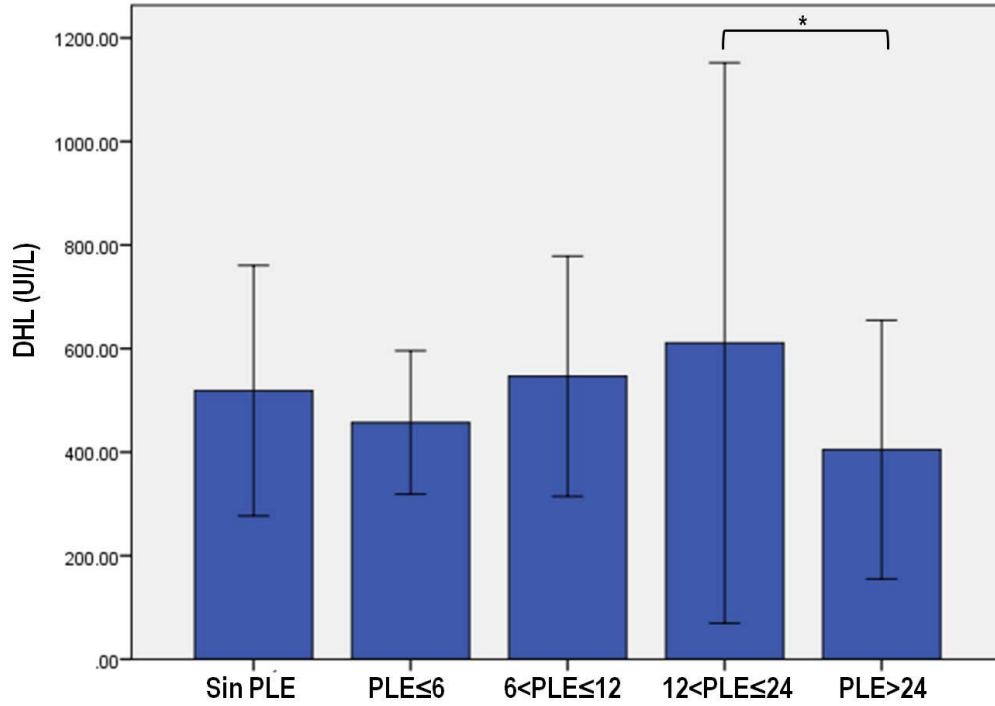
^b $p < 0.05$ vs todos los demás grupos

^c $p < 0.05$ vs todos los demás grupos

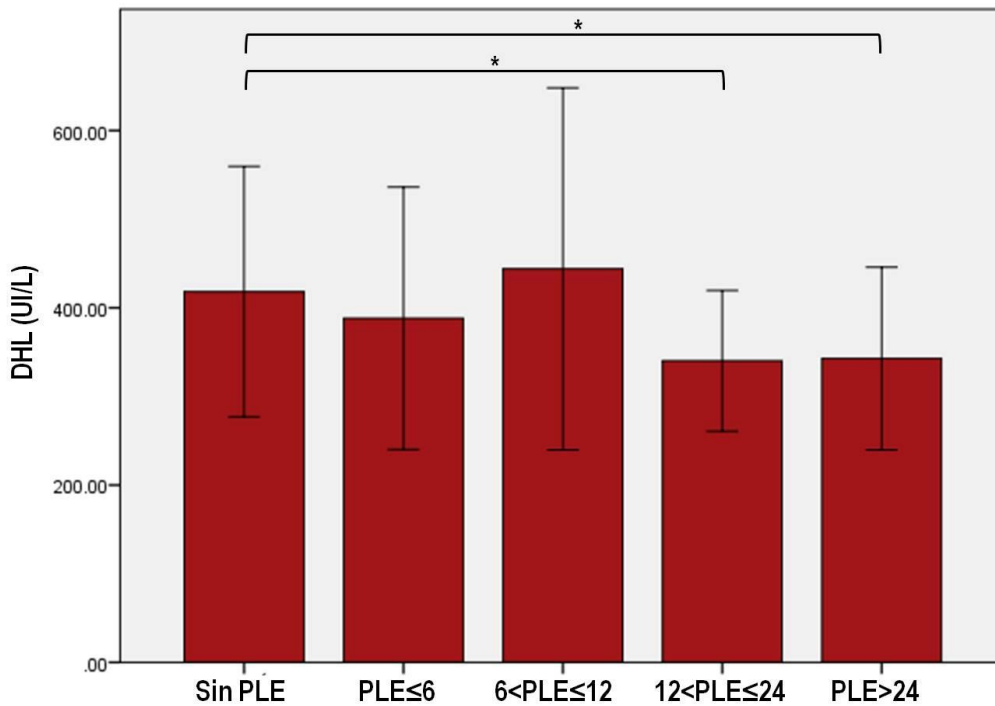
^d $p < 0.05$ vs todos los demás grupos

^e $p < 0.05$ vs 12<PLE≤24 y PLE<24

^f $p < 0.05$ vs sin PLE, 12<PLE≤24 y PLE>24



Gráfica 3. Concentraciones de DHL al momento del diagnóstico en función al PLE. Solo se observó diferencia significativa entre los grupos 12<PLE≤24 y PLE>24, siendo mayores las concentraciones en el primero de éstos grupos. * $p < 0.05$



Gráfica 4. Concentraciones de DHL después de la quimioterapia neoadyuvante en función al PLE. Las concentraciones de DHL fueron estadísticamente mayores en el grupo sin PLE en comparación con los grupos 12<PLE≤24 y PLE>24. * $p < 0.05$

DISCUSIÓN

La enzima DHL ha sido descrita como un marcador en distintas condiciones tales como daño tisular, inflamación, hemolisis, infarto del miocardio y cáncer. Respecto a este último, elevadas concentraciones de DHL se han asociado con el valor pronóstico en neoplasias malignas como tumores de células germinales, linfoma, melanoma y carcinoma renal (14-17); no obstante, se desconoce cómo los niveles séricos de esta enzima contribuyen negativamente a la supervivencia relacionada al cáncer (18). Recientemente, Wulaningsih et al. (13), observaron una asociación entre elevadas concentraciones prediagnóstico de DHL con un mayor riesgo de muerte en cáncer ginecológico (principalmente cervicouterino y de ovario). Con base en ese trabajo, el presente estudio analizó la posible asociación entre concentraciones de DHL en el momento del diagnóstico y al final de la quimioterapia neoadyuvante con la progresión o recurrencia del COE. Además, se realizó un análisis de estas concentraciones en relación al PLE. Para nuestro conocimiento, no existen trabajos con el enfoque de éste.

Dentro de las observaciones resaltan que: 1) la progresión de la enfermedad se asocia con un mayor tamaño del tumor; 2) existe una relación entre la estirpe histológica y la progresión, a decir, el tumor endometrioide se asocia con la recurrencia; 3) el no presentar una citorreducción óptima y tener enfermedad residual (sin recibir quimioterapia adyuvante) se asocia con la progresión del COE. Respecto a las concentraciones de DHL, éstas fueron mayores al final de la quimioterapia neoadyuvante en los pacientes con progresión en comparación a aquellos con recurrencia, lo que hace pensar en un uso potencial de las concentraciones postquimioterapia de esta enzima como marcador de progresión. Esto, junto con el hallazgo de que solo en el grupo con progresión se observó una correlación significativa entre las concentraciones al momento del diagnóstico y

después de la quimioterapia, se explica quizá por el tamaño del tumor, que fue significativamente mayor en este grupo.

El análisis haciendo una clasificación en función al PLE mostró que: 1) existe una tendencia de que a menor tamaño del tumor mayor PLE; 2) que en los grupos con más PLE es más frecuente el tumor endometrioide; 3) existe una relación mayor PLE con citorreducción óptima y con la ausencia de enfermedad residual.

En torno a las concentraciones de DHL al momento del diagnóstico, fueron mayores en el grupo $12 < PLE \leq 24$ en comparación al grupo $PLE > 24$. Esto no hace mucho sentido, y podría ser resultado de la variabilidad muestra a muestra o de la presencia de comorbilidades en este grupo, variable que no se consideró en este trabajo. Por otro lado, las concentraciones de DHL después de la quimioterapia neoadyuvante fueron significativamente mayores en el grupo sin PLE en comparación con los grupos $12 < PLE \leq 24$ y $PLE > 24$, lo que refuerza el potencial uso de este marcador para pronóstico de progresión y de PLE.

Las limitaciones de este trabajo son: el tamaño de muestra (pequeño para estudios clínicos); que no se consideraron otras variables potencialmente confusoras como comorbilidades, tratamiento distinto a la quimioterapia, etc.; sin embargo, el estudio representa una interesante primera aproximación al problema en cuestión, es decir, del uso de DHL como marcador pronóstico.

CONCLUSION

Las concentraciones de DHL después de la quimioterapia neoadyuvante son mayores en mujeres con progresión de COE que en aquellas que presentaron recurrencia. Las concentraciones de mujeres con un PLE mayor a 12 meses son estadísticamente menores que las de mujeres con progresión de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. - Sankaranarayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. *Best Prac Res Clin Obstret Gynaecol* 2005; 20:207-225.
- 2.- Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2003. Compendio de cáncer. México, D.F.
- 3.- Arteaga AC, Muñoz D. Cáncer de ovario diagnóstico y tratamiento. *COMEGO* 2011; 395-414.
4. - Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet* 2014;124:1-5.
- 5.- Bhoola S, Hoskins WJ. Diagnosis and management of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2006;107:1399-1410.
- 6.- BM Reid, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med* 2017;14:9-32.
- 7.- Kumpulainen S, Kuoppala T, Leminen A, et al. Surgical staging, treatment, and follow-up of borderline tumors in different hospital categories: a prospective nationwide in Finland. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:610-614.
- 8.- Thorne JL, Campbell MJ. Nuclear receptors and the Warburg effect in cancer. *Int J Cancer* 2014;00:1-9.
- 9.- Hirshhaeuser F, Sattler UG, Mueller W. Lactate: a metabolic key player in cancer. *Cancer Res* 2011;71:6921-6925.
- 10.- Drent M, Cobben NA, Henderson R, et al. Usefulness of lactate dehydrogenase and its isoenzymes as indicators of lung damage or inflammation. *Eur Respir J* 1996;9:1736-1742.
- 11.- Kato GJ, McGowan V, Machado RF, et al. Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension, and death in patients with sickle cell disease. *Blood* 2006;107:2279-2285.

- 12.- Kemp M, Donovan J, Higham H, et al. Biochemical markers of myocardial injury. *Br J Anaesth* 2004;93:63-73.
- 13.- Wulaningsih W, Holmberg L, Garmo H, et al. Serum lactate dehydrogenase and survival following cancer diagnosis. *Br J Cancer* 2015;113:1389-1396.
- 14.- Balch CM, Soong S, Atkins MB, et al. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin* 2004;54:131-149.
- 15.- Barlow LJ, Badalato GM, McKiernan JM. Serum tumor markers in the evaluation of male germ cell tumors. *Nat Rev Urol* 2010;7:610-617.
- 16.- Armstrong AJ, George DJ, Halabi S. Serum lactate dehydrogenase predicts for overall survival benefit in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with inhibition of mammalian target of rapamycin. *J Clin Oncol* 2012;30:3402-3407.
- 17.- Nagle SJ, Woo K, Schuster SJ, et al. Outcomes of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with progression of lymphoma after autologous stem cell transplantation in the rituximab era. *Am J Hematol* 2013;88:890-894.
- 18.- Petrelli F, Cabiddu M, Coinu A, et al. Prognostic role of lactate dehydrogenase in solid tumors: a systematic review and meta-analysis of 76 studies. *Acta Oncol* 2015;54:961-970.
- 19.- Siegel R, Naishadham MA, Jemal A. Cancer statistics 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:10-29.
- 20.- Santillan A, Garg R, Zahurak ML, et al. Risk of epithelial ovarian cancer recurrence in patients with rising serum CA-125 levels within the normal range. *J Clin Oncol* 2005;23:9338-9343.
- 21.- Liu PY, Alberts DS, Monk BJ, et al. An early signal of CA-125 progression for ovarian cancer patients receiving maintenance treatment after complete clinical response to primary therapy. *J Clin Oncol.* 2007;25:3615-3620.

22.- Vergote I, Rustin GJ, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [ovarian cancer]. Gynecologic Cancer Intergroup. J Natl Cancer Inst. 2000;92:1534-1535

ANEXOS

Hoja de recolección de datos

Folio: _____

Recurrencia: a) Si b) No (progresión)

Edad: _____

DHL al momento del diagnóstico: _____

DHL después de quimioterapia: _____

Tamaño del tumor inicial: _____

Histología:

- 1) Seroso
- 2) Mucinoso
- 3) Endometroide
- 4) De células claras
- 5) De células transicionales

Quimioterapia adyuvante: Si___ No___

Citorreducción óptima: Si___ No___