



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

FACULTAD DE MEDICINA

**CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**HOSPITAL DE ONCOLOGÍA**



**Coordinación Clínica de Educación e Investigación en Salud**

Título: Nivel de CA125 como predictor de supervivencia global en pacientes tratados por  
cáncer epitelial de ovario etapas III y IV con quimioterapia neo-adyuvante.

**TESIS**

PARA OBTENER EL GRADO DE:

**ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

PRESENTA:

Dr. David Misael López Rubio

**Director(es) de Tesis:**

Dr. Odilón Félix Quijano Castro.

Dra. Gloria Martínez Martínez.

Dr. Rodolfo Rivas-Ruiz

CIUDAD DE MÉXICO, 2021



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.

Este trabajo fue realizado en la Unidad Médica de Alta Especialidad “Hospital De Oncología” Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano Del Seguro Social bajo la dirección del Dr. Odilón Félix Quijano Castro, la Dra. Gloria Martínez Martínez y el Dr. Rodolfo Rivas-Ruiz.

Cuando el médico comprende que su labor es tratar a una persona que presenta una enfermedad, es cuando realmente entiende el arte de la medicina.

Agradecimientos:

#### DECALOGO DAVID

- A “Mi esposa e hijo” quienes sufrieron mi ausencia durante la formación y comprendieron la necesidad de esta.
- A “Mis padres” que siempre confiaron en mí y me apoyo en todo momento.
- A “Nuestras pacientes” motivo de ser de este trabajo.
- A mis “Asesores” porque sin su ayuda no lo hubiera logrado.
- Al “Dr. Félix Quijano” quien me brindó su apoyo y amistad desde el primer momento.
- Al “Dr. Samuel Rivera” que se desempeñó como un gran líder del grupo de oncología médica, gran amigo y consejero de vida.
- A mis “Maestros” que me transmitieron sus conocimientos para aplicarlo en los pacientes.
- A mis “Compañeros de generación” que se convirtieron en mi segunda familia en este tiempo.
- Al “IMSS” por darme todo lo necesario para realizar este proyecto.
- A la “Universidad Nacional Autónoma de México” por ser una institución encaminada a la excelencia de nosotros sus alumnos.

Índice de figuras y tablas I .....	6
Glosario II.....	7
Abreviaturas III.....	8
Resumen IV .....	10
1. INTRODUCCION.....	11
2. ANTECEDENTES.....	14
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
4. JUSTIFICACION.....	21
5. HIPOTESIS.....	23
6. OBJETIVOS.....	23
6.1. Objetivos particulares.....	23
6.2. Objetivos secundarios.....	23
7 MATERIAL Y METODOS.....	24
7.1. Tipo de Estudio.....	24
7.2. Ubicación temporal y espacial.....	24
7.3. Análisis estadístico.....	24
7.4. Criterios de Selección de la Muestra.....	25
Criterios de Inclusión.....	25
Criterios de Exclusión.....	25
Criterios de Eliminación.....	26
Criterios de Eliminación.....	26
7.5 Cálculo del tamaño de la muestra y análisis estadístico.....	26
El cálculo del tamaño de muestra.....	26
Plan de análisis estadístico.....	26
Análisis descriptivo.....	27
Análisis bivariado.....	27
Análisis con modelos multivariados.....	27
7.6. Definición de variables.....	29
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	30
8.1. Balance ético.....	31
9. DIAGRAMA DE FLUJO DE LAS ETAPAS DE LA INVESTIGACIÓN.....	35
10. DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO.....	36
11. RESULTADOS.....	37
12. DISCUSION.....	44
13. CONCLUSIONES.....	47
14. BIBLIOGRAFIA.....	48
15. ANEXOS.....	51
ANEXO 15.1 Hoja de recolección de datos.....	51
ANEXO 15.2 Carta de confidencialidad.....	52
ANEXO 15.3 Clasificación FIGO 2014.....	53

## Índice de tablas, figuras y gráficas.

Figura 1. Abordaje habitual de las pacientes con CEO etapas III y IV.....	20
Figura 2. Justificación para análisis de SG.....	22
Tabla 1. Pruebas estadísticas.....	28
Tabla 2. Definición operativa y unidad de medida de varibales.....	29
Tabla 3. Balance ético.....	31
Tabla 4. Flujograma de actividades.....	35
Tabla 5. Datos demográficos y clínicos del estudio.....	38
Tabla 6. Recurrencia relacionada a Ca 125 $\geq$ 58U/mL.....	39
Tabla 7. Supervivencia global relacionada a Ca 125 $\geq$ 58U/mL .....	39
Tabla 8. Supervivencia global en todas las pacientes.....	39
Gráfica 1. Función de supervivencia en todas las pacientes.....	40
Tabla 9. Supervivencia global de acuerdo a Ca 125.....	40
Gráfica 2. Función de supervivencia de acuerdo a Ca 125.....	41
Tabla 10. Supervivencia ajustada por ECOG, Tipo de Citorreducción y Tipo histológico.....	41
Gráfica 3. Función de supervivencia ajustada por ECOG, Tipo de Citorreducción y Tipo histológico.....	42
Gráfica 4. Función de ILE de acuerdo con nivel de Ca 125.....	42
Tabla 11. Análisis multivariado para ILE ajustado.....	43
Gráfica 5. Función de ILE de acuerdo con análisis multivariado.....	46

## GLOSARIO

- CEO: Cáncer epitelial de ovario. Neoplasia maligna derivada del epitelio cúbico considerado clínicamente primario del ovario peritoneo o tuba por ser indistinguibles en las etapas avanzadas.
- CI: Citorreducción de intervalo. Procedimiento quirúrgico de detumorización a nivel pélvico abdominal (Puede ser óptima o no óptima) el cuál se realiza posterior al manejo con quimioterapia neoadyuvante.
- CIO: Citorreducción de intervalo óptima. Procedimiento quirúrgico de detumorización pélvico abdominal en donde se logra dejar residual macroscópico cero, la cuál se realiza posterior al manejo con quimioterapia neoadyuvante.
- CINO: Citorreducción de intervalo no óptima. Procedimiento quirúrgico de detumorización en donde se deja residual de cualquier tamaño, visible macroscópicamente, el cuál se realiza posterior al manejo con quimioterapia neoadyuvante
- CP: Citorreducción primaria: Procedimiento quirúrgico de detumorización que se realiza como manejo inicial en pacientes con cáncer de ovario epitelial.
- CPO: Citorreducción primaria óptima: Procedimiento quirúrgico de detumorización que se realiza como manejo inicial en pacientes con cáncer epitelial de ovario que logra dejar residual tumoral cero.
- ECOG: (Eastern Clinical Oncology Group): Escala funcional que describe el estado funcional del paciente oncológico.
- QA: Quimioterapia adyuvante: Esquema de quimioterapia que se administra posterior a un procedimiento de citorreducción primaria óptima.
- QTNA: Quimioterapia neoadyuvante: Esquema de quimioterapia que se administra previa al procedimiento de citorreducción de intervalo..

## Definición de abreviaturas por orden alfabético.

ACP: American College of Physicians.

BRCA1: BRCA1 (breast cancer 1, «cáncer de mama 1»).

CA 125: Antígeno Cáncer 125.

CI: Citorreducción de intervalo.

CIO: Citorreducción de intervalo óptima.

CIOMS: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas.

CINO: Citorreducción de intervalo No óptima.

CEO: Cáncer de ovario epitelial.

CLIES: Comité Local de Investigación y Ética en Salud.

CMN: Centro Médico Nacional.

COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

CPO: Citorreducción primaria óptima.

CP: Citorreducción primaria.

DOF: Diario Oficial De La Federación.

ECOG: Eastern Clinical Oncology Group.

EOC: Epitelial Ovarian Cáncer.

ESMO: European Society for Medical Oncology.

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.

IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

IDS: Interval Debulking Surgery.

ILE: Intervalo libre de enfermedad.

IMSS: Instituto Mexicano Del Seguro Social.

IQR: Interquartilar Range.

NAC: Neoadyuvant Chemoterapy.

NACB: National Academy of Clinical Bio- chemistry.

NCNN: National Comprehensive Cancer Network.

NIH: National Institutes of Health.

OR: Odds Ratio.

QA: Quimioterapia Adyuvante.

QTNA: Quimioterapia neoadyuvante.

RIQ: Rangos intercuartilares.

ROC: Receiver operating characteristics.

RR: Riesgo Relativo.

SG: Supervivencia global.

SIRELCIS: Sistema de Registro Electrónico de la Coordinación de Investigación en Salud.

SLP: Supervivencia Libre de Progresión.

UMAE: Unidad Médica de Alta Especialidad.

U/mL: Unidades por microlitro.

VPP: Valor predictivo positivo.

VPN: Valor predictivo negativo.

## RESUMEN

**Objetivo:** Identificar un nivel de CA125 posterior al tratamiento neo-adyuvante que se relacione con un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia global, en los pacientes atendidos en el Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**Métodos:** Estudio transversal, observacional y descriptivo, que incluye el seguimiento de todos los pacientes analizados en trabajo previo para valorar el corte del nivel de CA125 para predicción de citorreducción óptima. Se incluyeron a mujeres con CEO etapas III y IV (FIGO) Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia quienes recibieron manejo primario con QTNA a base de taxanos-platino. Los datos demográficos, niveles de Ca 125 basal y pretratamiento, ciclos de quimioterapia, información clínica y quirúrgico-patológica fueron obtenidos. Se realizó análisis univariado, se calculó: Riesgo relativo (RR) con Intervalos de confianza del 95% (IC95%) de las principales variables clínicas y se realizó análisis con modelos multivariados (Análisis de regresión logística múltiple) para evaluar al Ca 125. En todos los casos la variable dependiente fue CIO.

**Resultados:** De los 121 pacientes la reducción en los valores de Ca 125 posterior a Quimioterapia Neoayuvante fue < 58U/mL en 77 pacientes (63.63%) y > 58 U/mL en 44 (36.36%). La recurrencia fue presente en 69 de 121 pacientes (57%) vs no recurrencia en 52 (43%). Lo pacientes en quienes el Ca125 disminuyo a niveles < 58U/mL se encontró una recurrencia de 42.8% vs 81.8% y libre de enfermedad de 57.2% vs 18.2%. En el grupo de Ca 125 < 58U/mL la supervivencia fue de 85.7% vs 63.6% en el grupo > 58U/mL (n=94) y la mortalidad de 14.3% Vs 36.4% a favor del grupo de Ca 125 menor a 58U/mL (n= 27).

**Conclusiones:** El antígeno Ca125 se confirma y consolida como un marcador predictivo de citorreducción óptima, intervalo libre de enfermedad y supervivencia global cuando se dicotomiza con un punto de corte de 58 U/mL, El resultado predictivo se mantiene al evaluarse de manera individual como en conjunto mediante análisis multivariado en conjunto con ECOG, tipo de citorreducción y tipo histológico.

## 1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el cáncer epitelial de ovario (CEO) representa la 6ta causa de cáncer en la mujer en México de acuerdo con los datos reportados por GLOBOCAN 2021, se presenta una incidencia de 4963 casos estimados al año con una tasa cruda de 7.5% y una tasa estandarizada por edad de 6.8. En nuestra unidad el cáncer de ovario representa la primera causa de atención por neoplasias ginecológicas en los últimos 10 años, con un número total de casos de 1355 lo que representa el 29% de las neoplasias atendidas en el servicio de cáncer ginecológico. En un estudio epidemiológico se encontró la presencia de mutaciones de los genes BRCA1 y/o BRCA2 en el 28% de las pacientes con cáncer de ovario, mientras que en pacientes con cáncer de mama se encontró una incidencia del 15% <sup>(1)</sup>, dicha presencia de mutaciones abre un abanico de opciones terapéuticas en cuanto a la utilidad de las sales platinadas y agentes de nueva generación de terapia blanco del grupo de inhibidores PARP <sup>(2)</sup>. El cáncer de ovario se asocia con la mayor tasa de incidencia-mortalidad de todos los cánceres ginecológicos. La cirugía de citorreducción primaria seguida de quimioterapia adyuvante que consiste en la administración de carboplatino y paclitaxel es el esquema de tratamiento tradicional para mujeres con cáncer de ovario epitelial <sup>(3)</sup>. La quimioterapia neoadyuvante con cirugía de intervalo y quimioterapia post operatoria es una opción alterna <sup>(4) (5)</sup>, la cual es usada frecuentemente en pacientes con alta carga tumoral, comorbilidades o etapa clínica IV <sup>(6; 7)</sup>. El objetivo principal cuando se trata a pacientes con cáncer de ovario es la eliminación completa de la enfermedad macroscópica la cual se refiere en la literatura como Citorreducción primaria óptima (CPO) <sup>(8; 9; 10; 11)</sup>. En nuestra población, el 90% de los casos de CEO se presentan en etapas III y IV, además, en nuestra unidad, en solo el 10% de las pacientes se logra una CPO debido a la alta carga tumoral y con índices de carcinomatosis por arriba de 26 en la escala de Sugarbaker <sup>(12; 13)</sup>, por lo cual las pacientes son llevadas a quimioterapia neoadyuvante en busca de reducir el volumen tumoral con 3 a 4 ciclos de quimioterapia estándar y posteriormente realizar una intervención quirúrgica denominada citorreducción de intervalo (CI) <sup>(8; 9; 14)</sup>, la cual se realiza con parámetros clínicos y radiológicos que tienen el inconveniente de poseer una baja sensibilidad y especificidad, pobre valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) además con sesgos por la variabilidad inter-observador, lo cual vuelve estos parámetros poco fiables para una adecuada evaluación de las pacientes. El estudio de gabinete más utilizado en la evaluación es la tomografía axial computarizada (TAC) la cual tiene una sensibilidad reportada de 52 a 100%, especificidad

de 75 a 100%, VPP de 49 a 100% y VPN de 50 a 100% <sup>(15)</sup>. El principal estudio de laboratorio utilizado en la evaluación de la respuesta a quimioterapia es el Ca 125, la cual es una glucoproteína identificada en las pacientes con cáncer de ovario epitelial a través de inmuno-ensayo y que se encuentra en niveles de hasta 35U/mL en el 99% de las pacientes sanas; en niveles promedio de 450U/mL en el 82% de las pacientes con cáncer de ovario epitelial siendo esta elevación hasta en el 92 y 94% para estadios III y IV respectivamente <sup>(16; 17)</sup>. El Ca 125 se ha utilizado como factor pronóstico de CP considerando que valores de menos de 500U/mL predicen hasta un 73-83% del logro de CPO con una probabilidad de falso positivo que va del 13-72%. Para la condición clínica donde las pacientes no son citorreducibles y en consecuencia son tratadas con QTNA se han reportado diferentes valores de Ca 125 como predictores de CI con puntos de corte que van de las 20 U/mL hasta 100 U/mL. Noah Rodríguez y cols reportan el logro de citorreducción cero en el 47.5% (n=47) en donde el 80%(n=38) tuvieron Ca 125 menor a 100U/mL P=0.004 <sup>(17)</sup>. Furokawa y cols (42) reportan el logro de citorreducción en el 61.3 % (n= 46) en donde el 74% (n=34) tiene niveles de Ca 125 menores a 20U/mL P < 0.001 <sup>(18)</sup> y Pellisier et al, encuentran el logro de citorreducción óptima hasta en un 62.8% (n=93) a un punto de corte de 75U/mL con un OR para el grupo de pacientes por abajo del punto de corte de 3.29 IC 95%(1.56-7.10) <sup>(16)</sup>. Todos estos estudios carecen de análisis y diseño que permitan establecer el poder de este marcador como variable clínica y su relevancia y utilidad en la práctica clínica como factor pronóstico cuando se analiza con otras variables predictoras de CIO, careciendo tanto de análisis univariado como multivariado. En un reporte previo de pacientes tratadas en el Centro Médico Nacional Siglo XXI se concluyó que la reducción del Ca 125 (<50U/mL) durante la QTNA es un factor de buen pronóstico para lograr el éxito en el manejo del cáncer de ovario (CIO) y que éste es un factor pronóstico independiente a los principales factores clínicos reportados previamente. Con base en lo anterior, el presente estudio pretende evaluar el seguimiento a largo plazo para reportar la supervivencia global de las pacientes en las cuales se logró una disminución del Ca 125 a niveles menores de 50 UI/mL durante o después de la QTNA y que fueron sometidas a cirugía de intervalo con citorreducción óptima en pacientes con cáncer epitelial de ovario con etapas III y IV. Para nuestra población en estudio; la relevancia clínica del antígeno Ca 125 radica en identificar su poder como variable clínica predictiva de citorreducción óptima, así como, la fuerza de asociación y el peso pronóstico sobre otras variables igualmente predictivas de citorreducción óptima; esto se pretende demostrar a través de un diseño de cohorte y mediante análisis estadístico univariado y ajustado mediante modelos

multivariados. El estudio actual supone que en mujeres con CEO tratadas con QTNA y que lograron una disminución del nivel de Ca 125 a menos de 50 UI/mL, la supervivencia global es superior a aquellas pacientes en las cuales no se logró dicha disminución. Así como demostrar que este poder predictivo es consistente cuando la variable Ca 125 sea ajustada mediante análisis multivariado por otras potencialmente confusoras. De resultar cierto este supuesto, se podría identificar a pacientes de buen pronóstico de supervivencia a largo plazo que fueron tratadas con QTNA. El beneficio para el grupo que no logró una disminución del Ca 125 y que no es citorreducible, radica en la posibilidad de evitar por un lado procedimientos quirúrgicos innecesarios y su consecuente morbimortalidad, evitar el incremento de los costos de atención quirúrgica al identificar a las pacientes que no se benefician del manejo quirúrgico y evitar al mismo tiempo en este grupo el retraso para el inicio de segundas líneas de manejo sistémico e incluso de potenciales protocolos para probar nuevos esquemas de tratamiento.

## 2. ANTECEDENTES

El Cáncer de ovario es la segunda neoplasia ginecológica más común y es la principal causa de mortalidad por cáncer ginecológico en mujeres en los Estados Unidos de América de acuerdo con datos del SEER 2018 <sup>(19)</sup>. La mayoría de las neoplasias malignas de ovario (95%) son derivadas de células epiteliales y el subtipo más común es el Seroso, el resto se originan de otros tipos celulares como las germinales y del cordón estromal <sup>(20)</sup>.

Alrededor del mundo en 2008, aproximadamente 225,000 mujeres fueron diagnosticadas con Cáncer de Ovario y 140,000 murieron por esta enfermedad, se estima una incidencia de 9.4 por cada 100,000 mujeres y la tasa de mortalidad es de 5.1 por cada 100,000 casos <sup>(21)</sup>.

Desde los años 70s se ha estudiado una variedad de marcadores tumorales en el Cáncer Epitelial de Ovario, pero el CA125 (gen MUC16 – por la naturaleza parecida a Mucina-) es el más ampliamente utilizado y se considera el estándar de oro en la práctica clínica <sup>(22; 23; 24; 25; 26)</sup>. CA125 es el determinante antigénico o epítipo identificado por un anticuerpo monoclonal murino que fue hecho específicamente contra el cáncer de ovario epitelial no mucinoso. Bast et al., reportaron el anti-CA125 es del tipo IgG1 que logró identificar la expresión del marcador tumoral en el epitelio de las trompas de Falopio, endometrio, cérvix y células mesoteliales como la pleura, pericardio, peritoneo, el epitelio Mülleriano y serosa fetal en el líquido amniótico <sup>(22; 23; 27; 28)</sup>. El CA125 se encuentra elevado en más del 80% de los casos y se usa predominantemente para monitorear la respuesta a la quimioterapia y para detectar recurrencia de la enfermedad <sup>(22; 26; 29; 30; 31)</sup>. Sin embargo, la elevación de este marcador también puede asociarse con otras entidades malignas (Cáncer de Mama, mesotelioma, Linfoma no Hodgkin, Gástrico y Leiomiomas de origen gastrointestinal) y benignas, así como estados fisiológicos, incluyendo el embarazo, endometriosis y menstruación, a pesar de sus limitaciones en sensibilidad y especificidad, la medición de este, tiene valor clínico en el diagnóstico preoperatorio

y monitoreo de las neoplasias ováricas malignas y puede ser un factor pronóstico para la enfermedad <sup>(24; 28)</sup>.

El papel de CA125 en la salud y la enfermedad permanece poco comprendido, hay evidencia de que atenúa la lisis de células sensibilizadas por anticuerpos, puede inhibir las respuestas citotóxicas mediante gránulos citotóxicos (granzimas y perforinas) de las células Natural Killer, lo que se relaciona con una reducción severa de la expresión de CD16, lo que sugiere que CA125 actúa como un supresor de la respuesta inmunológica contra el tumor <sup>(24)</sup>.

Uno de los temas más controversiales en la Oncología Ginecológica, es el inicio de la quimioterapia en pacientes asintomáticas con elevación de CA125. Hay un tiempo de 3 a 9 meses entre la elevación del marcador hasta el desarrollo de signos y síntomas <sup>(22)</sup>.

Se han realizado intentos numerosos para mejorar la utilidad de CA125 como un examen de tamizaje y estos incluyen la combinación con ultrasonido, así como el uso de un algoritmo basado en la edad del paciente, tasa de cambio de CA125 en el tiempo y el nivel absoluto de CA125, sin embargo, todos han sido decepcionantes <sup>(22)</sup>.

En uno de los estudios iniciales de los años 80, se analizó de manera longitudinal a 113 pacientes con medición de CA125 antes de la primera laparotomía y 84.6% de ellos tuvieron un nivel mayor de 35 U/ml, en 87 pacientes se observó una buena correlación entre los niveles del marcador y el seguimiento clínico: 95.7% de los pacientes en remisión tenían niveles < 35 U/ml, mientras que todos los pacientes sin cambio o con enfermedad progresiva, los niveles de CA125 también se incrementaron, además en 92.3% de los pacientes con recurrencia se observó un aumento del marcador <sup>(23)</sup>.

Significado pronóstico del CA125.

Un estudio colaborativo del *Gynaecological tumour marker group* (GTMG) en 4 centros brindó información sobre este punto, en 202 pacientes seguidos por 2 a 145 meses con una media de 73 meses, la supervivencia fue significativamente mayor para aquellas con un CA125 preoperatorio < 65 U/ml comparado con aquellas con un nivel mayor, no se observó una diferencia significativa para pacientes con niveles de 65 a 500 U/ml comparado con pacientes > 500 U/ml <sup>(28)</sup>.

En los pacientes con enfermedad en etapas tempranas es menos probable que tengan elevación de CA125 en la fase preoperatoria y se sabe que tienen un mejor pronóstico, sin embargo, la mayoría de las neoplasias epiteliales de ovario están diseminadas a la presentación clínica, lo que se asocia con un CA125 elevado y peor pronóstico <sup>(28)</sup>.

El GTMG también evaluó el significado pronóstico del nivel sérico post quirúrgico en 165 pacientes, cuando se encontró un nivel superior a 65 U/mL se asoció con una supervivencia a 5 años de 5% comparado con el 42% en pacientes con un nivel < 65 U/mL, los pacientes con un CA125 < 65 U/mL pre y post quirúrgico tienen mejor pronóstico que los pacientes con un nivel prequirúrgico > 65U/mL que baja a < 65 U/mL después de la cirugía <sup>(28)</sup>.

Pradjatmo, reportó un estudio de 90 pacientes que fueron llevadas a cirugía encontrando que el nivel de CA125 pre quirúrgico, con un corte de 70 U/ml, era un factor pronóstico para la supervivencia global en pacientes con Cáncer Epitelial de Ovario con un HR ajustado de 4.1 ( $p = 0.01$ ), la quimioterapia adyuvante fue otro factor pronóstico, 1 a 2 ciclos tuvieron un HR ajustado de 0.17 ( $p = 0.04$ ) y 3 a 8 ciclos con HR 0.39, por lo que se concluyó que el nivel de CA125 es un factor pronóstico para supervivencia global <sup>(32)</sup>.

La tasa de caída del CA125 en el post quirúrgico también puede tener significado pronóstico. Canney et al., midieron el nivel de CA125 en pacientes con tumor

residual en el post quirúrgico que recibieron quimioterapia, encontrando que el nivel del marcador tumoral presentó una vida media de  $22.6 \pm 2.2$  días en 3 pacientes con aparente enfermedad estable comparado con  $9.2 \pm 4.9$  en 12 pacientes con buena respuesta a la quimioterapia <sup>(30)</sup>. Van der Burg et al., encontraron que la vida media de CA125 es un factor pronóstico para la tasa de <sup>progresión</sup> y el intervalo de tiempo a la progresión en 37 pacientes con un nivel previo al tratamiento  $> 60\text{U/ml}$  que recibieron quimioterapia a base de Cisplatino. El tiempo medio para la progresión de 16 pacientes con una vida media de CA125  $> 20$  días fue de 11 meses comparado con 43 meses para 21 pacientes con vida media del marcador  $< 20$  días <sup>(33)</sup>. Lavin et al., monitorizaron el nivel de CA125 durante la quimioterapia después de la cirugía de citorreducción en 31 pacientes y encontraron que la tasa de caída del marcador durante los primeros 3 meses del tratamiento es un predictor de respuesta al tratamiento <sup>(34)</sup>.

En un estudio de Austria, Sevela et al., encontraron que los niveles 3 meses después de la cirugía pueden identificar a pacientes de alto riesgo con cáncer epitelial de ovario para quienes se puede ser que se requiera un tratamiento más agresivo y más intenso <sup>(35)</sup>.

En un ensayo retrospectivo para analizar el efecto de CA125 en la supervivencia de los pacientes con enfermedad avanzada, se agruparon las variables del marcador tumoral por normalización, nadir, vida media y porcentaje de disminución, se incluyó a 101 pacientes, de los cuales 81 (80.2%) progresaron y 51 (50.5%) murieron por la enfermedad, se encontró en un análisis univariado que el nadir del marcador, reducción después del primero, segundo y tercer ciclo, así como el tiempo a la normalización estuvieron asociados de manera significativa a la supervivencia libre de progresión (SLP) ( $p < 0.05$ ), mientras que en el análisis multivariado se encontró que el factor más importante es el nadir de CA125 para la SLP <sup>(36)</sup>.

En el seguimiento de las pacientes con Cáncer de Ovario, a pesar de la utilidad general de CA125, es incapaz de detectar implantes tumorales < 2 cm de diámetro, pero es sensible como un indicador temprano de recurrencia y progresión <sup>(37)</sup>.

En un estudio se evalúa la relación del nivel de CA125 entre la supervivencia y los cambios tempranos en los niveles séricos, mientras que los niveles previos al tratamiento no se correlacionaron con la supervivencia a largo plazo, la concentración del marcador a las 8 semanas del inicio del tratamiento fue un factor pronóstico independiente con poder estadístico significativo, la supervivencia de los pacientes con un nivel < 35 UI/ml fue de 256 meses comparado con 15 meses de los pacientes con niveles > 35 UI/ml. Además se evaluó el porcentaje de disminución del marcador, encontrando que cuando este baja a < 50% del basal pretratamiento, la supervivencia fue de 21 meses mientras que con niveles > 50% la supervivencia fue de sólo de 10 meses <sup>(38)</sup>.

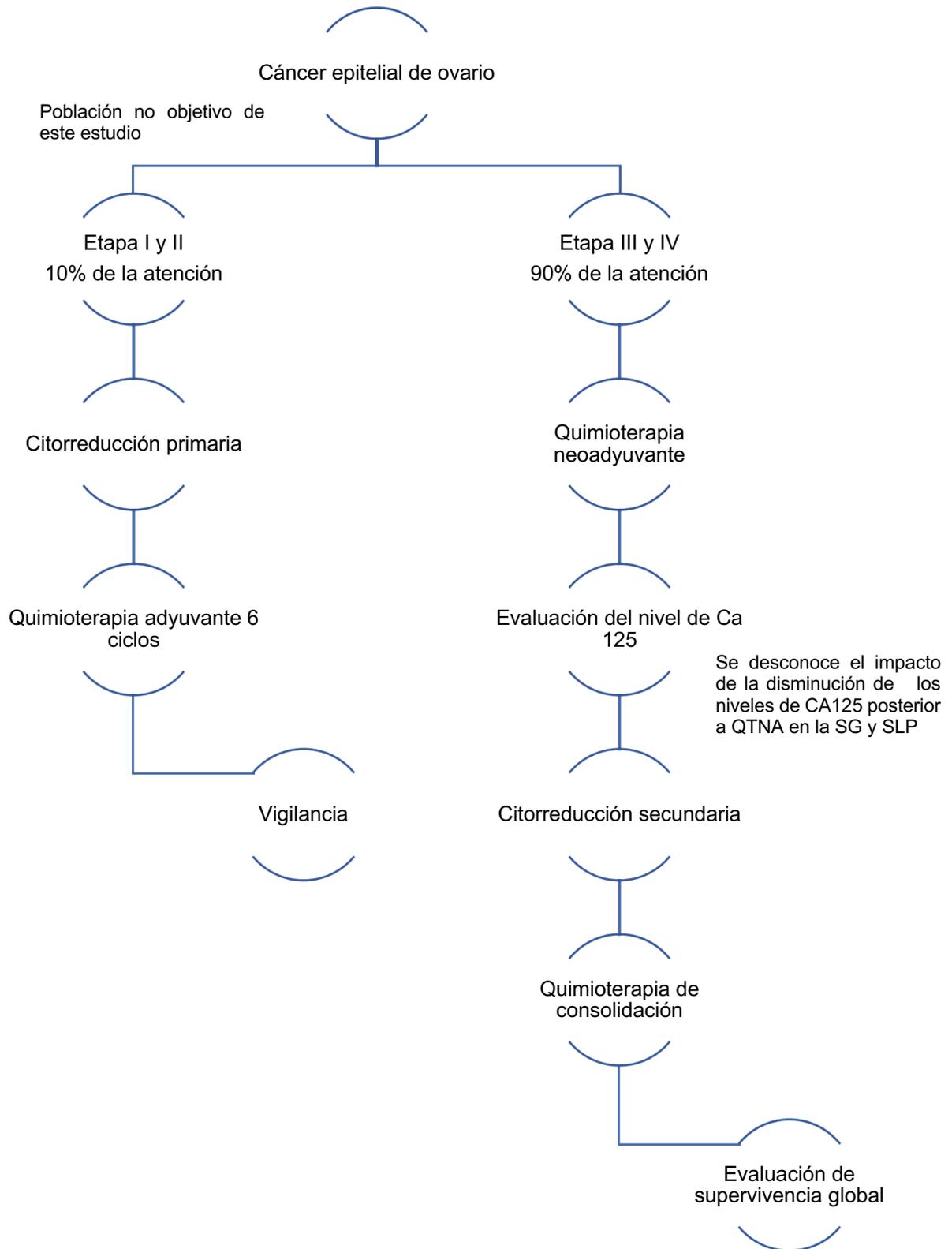
Al analizar de manera retrospectiva el significado pronóstico del nivel de CA125 después de 6 ciclos de quimioterapia adyuvante, la supervivencia libre de progresión fue de 26, 14 y 10 meses respectivamente y la supervivencia global de 105, 42 y 37 meses en los grupos I (< 10UI/ml), grupo II (10 a 21 UI/ml) y grupo III (> 21 UI/ml) respectivamente <sup>(39)</sup>.

De acuerdo con el estudio previo realizado en nuestra unidad, las pacientes cuyo nivel de CA125 se logró llevar por debajo de 50 UI/ml posterior al tratamiento neoadyuvante presentaron un beneficio estadísticamente significativo para lograr una citorreducción óptima, siendo en números absolutos del 30% (70% vs 40%).

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El cáncer epitelial de ovario en nuestra unidad hospitalaria se presenta en estadios III y IV al momento del diagnóstico. El manejo inicial del cáncer epitelial del ovario en nuestra unidad considera dos opciones de tratamiento que son la citorreducción primaria (CP) o el uso de quimioterapia neoadyuvante (QTNA), en ambas circunstancias el papel predictor del antígeno Ca 125 es determinante en la toma de decisiones en relación con quién es y quién no, susceptible de ser citorreducido en forma óptima. Ello implica que se presente un alto porcentaje de citorreducciones no óptimas y como consecuencia hasta el 90% de estas pacientes son tratadas de manera inicial con quimioterapia neoadyuvante (QTNA). En la práctica diaria y como se ha mencionado previamente; los parámetros: clínico y radiológico tienen el inconveniente de la variabilidad interobservador por su carácter cualitativo e interpretativo a diferencia del antígeno Ca 125 que, por ser una variable cuantitativa muestra ser de mayor poder predictivo sin el sesgo de la interpretación. Esta problemática genera que un porcentaje elevado; aproximadamente el 30% de pacientes que de inicio y de forma habitual no pueden ser citorreducidos, sean sometidos a intentos de citorreducción sin lograrlo. Estudios previos en esta unidad, han establecido el papel del Ca 125 como una variable predictora de respuesta tumoral al tratamiento sistémico QTNA y ello probablemente también se asocia a una mayor supervivencia lo que no ha sido evaluado, por lo que el presente estudio es una enmienda que busca conocer si el CA 125 es una variable predictora de supervivencia ello sería de utilidad para conocer desde el inicio la población con alto riesgo de persistencia, recaída o progresión. Así como, establecer estrategias de manejo sistémico de segunda línea.

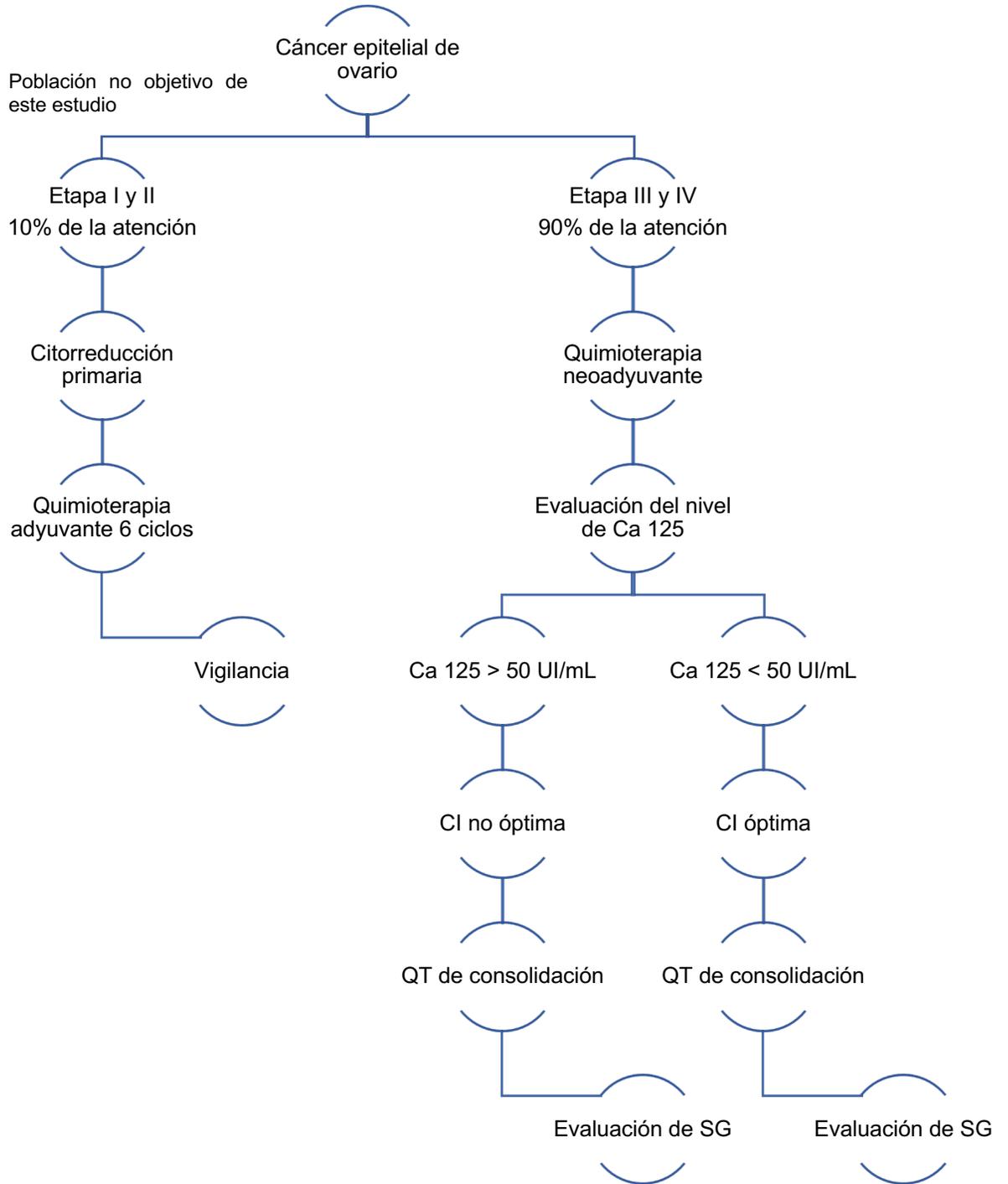
**Figura 1.** Abordaje habitual de las pacientes con cáncer epitelial de ovario.



#### **4. JUSTIFICACIÓN**

En nuestro hospital, el cáncer de ovario representa la primera causa de atención quirúrgica de acuerdo a los registros, en el 90% de los casos se encuentra en etapas localmente avanzada, por lo que sólo el 10% de las pacientes son llevadas a citorreducción primaria (CP) y el resto se somete a tratamiento con quimioterapia neoadyuvante (QTNA) para posteriormente llevarse a citorreducción de intervalo (CI). El estudio previo en relación con el papel del Ca 125 como predictor de citorreducción demostró que la disminución de los niveles séricos de este marcador se relaciona con un mayor potencial del logro de citorreducción de intervalo. Sin embargo, no conocemos cuál es el impacto de este marcador como variable clínica en la supervivencia global. Conocerla permitirá primero saber cuál es el papel del marcador como predictor desde el inicio de la enfermedad hasta el desenlace, Y segundo poder identificar población de riesgo de recaída o pobre respuesta para diseñar estudios prospectivos con estrategias como lo son la citorreducción secundaria y/o segundas líneas de manejo sistémico.

**Figura 2.** Se muestra la manera esquemática que justifica el analizar la SG de los pacientes de acuerdo al descenso del nivel de Ca125 y que nos permitirá en el futuro utilizarlo como factor pronóstico.



## **5. HIPÓTESIS**

No se requiere al ser un estudio transversal

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1. Objetivo primario:**

- Conocer el papel del CA125 post-quimioterapia como factor pronóstico de supervivencia global

### **6.2. Objetivo secundario:**

- Periodo libre de enfermedad de las pacientes con enfermedad localmente avanzada de acuerdo con nivel de CA125

## **7. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **7.1. Tipo de Estudio:**

#### **Diseño:**

- Tipo de diseño: Cohorte.
- Tipo de estudio: Observacional.
- Tipo de seguimiento: Longitudinal.
- Direccionalidad: Retrolectivo.
- Tipo de análisis: Comparativo.

### **7.2. Ubicación Temporal y Espacial:**

#### **Ubicación témporo-espacial del estudio:**

Se evaluaron pacientes con determinación sérica de Ca 125 mayor o menor de 50 UI/mL posterior a Quimioterapia Neoadyuvante (QTNA) por diagnóstico de Cáncer de ovario epitelial (COE) estadios III - IV que quienes fueron tratadas con intento de Citorreducción de Intervalo (CI); todas fueron intervenidas quirúrgicamente en el servicio de Cáncer Ginecológico de la UMAE oncología CMN Nacional Siglo XXI. IMSS en el periodo comprendido de 01 enero 2000 al 30 noviembre de 2015.

Se revisarán los expedientes clínicos de una Cohorte previamente analizada de pacientes con cáncer de ovario epitelial etapas III y IV quienes fueron estudiados por haber recibido QTNA. Los resultados de las variables estudiadas serán considerados para el análisis actual y se agregarán las variables: Supervivencia global, periodo libre de enfermedad y tiempo de seguimiento.

### **7.3. Análisis estadístico:**

Estudio longitudinal, observacional, retrospectivo, comparativo que incluye el seguimiento de todos los pacientes analizados en trabajo previo que busca evaluar el impacto pronóstico del Ca 125 en la supervivencia global, periodo libre de enfermedad. Es necesario recalcar que la variable Ca 125 ya fue evaluada en un

estudio previo en donde fue definido el Punto de Corte como 50U/mL para diferenciar quien es susceptible de citorreducción y quién no lo es: Asimismo, a partir de este punto de corte se construyó una variable cualitativa dicotómica que se utilizará como predictora de supervivencia y PLE junto con las demás variables.

Se registrarán las variables dependientes e independiente mediante estadística descriptiva utilizando para variables cuantitativas medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con el tipo de distribución y frecuencia y porcentajes para las variables cualitativas. Para determinar la supervivencia global y el periodo libre de enfermedad se utilizaran los modelos de Kaplan Meier y se realizará análisis multivariado con el modelo de Cox para obtener los hazard ratio con sus IC del 95%.

#### **7.4. Criterios de Selección de la Muestra:**

##### *Criterios de inclusión*

- Pacientes de cualquier edad con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario etapa III y IV que dé inicio no fueron candidatas a citorreducción primaria.
- Cualquier ECOG.
- A quienes se les haya determinado Ca 125 basal y previo al intento de citorreducción de intervalo.
- Que hayan recibido y concluido esquema de QTNA (quimioterapia neoadyuvante) con el esquema vigente.
- Que hayan sido sometidas a CI (Citorreducción de intervalo)

##### *Criterios de exclusión*

- Pacientes que se sometieron a citorreducción primaria.
- Pacientes que no cuenten con diagnóstico patológico de enfermedad.
- Pacientes que no cuenten con determinación de CA125 basal o previo a la citorreducción de intervalo.

#### *Criterios de eliminación*

- Pacientes que no se sometieron a intentos de citorreducción de intervalo o no hayan completado el esquema el tratamiento neoadyuvante.
- Pacientes que no cuenten con determinación sérica de Ca 125 previa al evento de citorreducción.
- Pacientes que hayan cambiado de esquema estándar (Taxanos platino) a segunda línea antes del procedimiento de citorreducción de intervalo.

#### *Criterios de no inclusión*

- Pacientes que no cuenten con determinación basal (Previo a iniciar quimioterapia) de Ca 125 aunque hayan recibido manejo neoadyuvante completo.
- Pacientes sin diagnóstico patológico.
- Pacientes con enfermedades de la colágena o autoinmunes.

#### **7.5. Cálculo del tamaño de la muestra y análisis estadístico:**

No se requiere tamaño de muestra toda vez que se analizaran todos los pacientes incluidos en el estudio previo (Tesis no publicada).

#### *Plan de análisis estadístico:*

Se obtuvo un tamaño de muestra de 120 pacientes. Se consideró necesario determinar el cálculo del tamaño de muestra lo que dio fortaleza al estudio evitando de esta manera los errores tipo I y II. Y, la diferencia de proporciones del 40% fue considerada con base en lo reportado en la literatura. Esta diferencia se consideró clínicamente significativa.

Con este tamaño de muestra, se pudo realizar análisis mediante modelos multivariados usando 6 variables posiblemente confusoras por evento.

#### *Análisis descriptivo:*

Se realizó estadística descriptiva de acuerdo al tipo variable a estudiar. Para las variables cuantitativas con distribución normal se utilizaron medidas de tendencia central media y desviación estandar y para las de libre distribución medianas y rangos intercuartiles. Para variables cualitativas medidas de frecuencia y porcentajes.

#### *Análisis bivariado:*

Se evaluó la significancia estadística de las variables a estudiar de acuerdo a los niveles de  $\alpha$  125 en el estado basal. Se utilizaron medidas de impacto de acuerdo al tipo de distribución; para variables cuantitativas T de Student o U de Mann y Withney y para variables cualitativas  $\chi^2$  y riesgo relativos (RR) con sus intervalos de confianza del 95%.

#### *Análisis con modelos multivariados:*

Las variables clínicas fueron sometidas a un modelo de regresión logística múltiple donde la variable Y o de desenlace fue: citorreducción de intervalo CI (Óptima-No óptima) y las dependientes X o predictoras o potencialmente confusoras: aquellas que alcanzaron significancia estadística en el modelos bivariado. El peso de cada variable predictiva se reportó mediante el coeficiente de regresión o beta y los resultados de significancia se reportaron mediante los exponentes de beta, así como, con sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

#### *Instrumento o cédula de recolección de datos*

Se desarrolló una hoja electrónica de recolección de datos de Excel en donde se incluirán la respuesta a las variables que se pretenden utilizar en este estudio de investigación, en la cual se obtendrá información por revisión de expedientes clínicos del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, en la cual se integran las variables a analizar.

Ver anexo No. 1

**TABLA 1.** Pruebas estadísticas: tipo de prueba y objetivo de la prueba

<b>ANALISIS ESTADISTICO</b>	<b>OBJETIVO.</b>
<b>Pruebas de normalidad.</b>	Establecer el tipo de estadístico a utilizar de acuerdo con los parámetros de distribución (Normal contra Libre distribución).
<b>Prueba T de Student o U de Mann y Whitney y <math>X^2</math> según sea el caso</b>	Para mostrar diferencias entre los grupos por las diferentes variables en el estado basal
<b>Modelos de regresión logística</b>	Para análisis multivariado ajustado a otras variables independientes como edad, etapa clínica, tipo histológico, cirujano intervencionista. Lo que permitirá establecer la fuerza predictiva por variable. Con el fin de determinar la independencia entre las variables de confusión y el Ca 125.
<b>Riesgo relativo. (RR)</b>	Establecer el comportamiento de la variable como factor protector (Logro de la citorreducción) contra riesgo (No citorreducción). Para evaluar la significancia clínica se calcularán IC 95%
<b><math>X^2</math></b>	Asociación entre variables cualitativas y estimación del RR al dicotomizar la variable cuantitativa con base en el punto de corte del Ca 125 (Ca 125 contra citorreducción).

## 7.6. Definición de variables

**Tabla 2.** Definición operativa y unidad de medida de variables

Variable	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION	UNIDAD DE MEDIDA
Ag Ca 125	Independiente Predictiva Cuantitativa continua.	El CA-125 es un determinante antigénico en una mucina glucosilada de alto peso molecular reconocida por el anticuerpo monoclonal murino OC125. Es expresado principalmente por tumores ováricos de origen epitelial no mucinoso. Es el antígeno más utilizado y aceptado durante el seguimiento de pacientes ya tratadas de CEO. Determinado posterior a la administración del esquema estándar de QTNA y previo al intento de CI	50U/mL (Punto de corte promedio definido del promedio de lo reportado en la literatura) considerado así posterior a una búsqueda bibliográfica sistemática toda vez que el presente estudio y diseño no busca establecer un punto de corte propio ya que no se busca evaluar una prueba diagnóstica.
	independiente Predictiva Dicotómica al asumir un punto de corte		U/mL (Variable predictiva) (Por arriba/por abajo)
Citorreducción de intervalo óptima.	Dependiente (desenlace) Cualitativa dicotómica.	Es la resección quirúrgica completa de la enfermedad sin tumor residual macroscópico, posterior a quimioterapia neoadyuvante.	Si/NO
Etapa Clínica	Independiente Cualitativa dicotomica	Se define de acuerdo a FIGO 1999.	III IV
ECOG	Independiente Cualitativa Ordinal.	Escala que mide el grado de funcionalidad e independencia del paciente oncológico.	0 1 2 3 4
Tratamiento neoadyuvante	Cualitativa Categórica nominal	Manejo con quimioterapia previo a la cirugía consistente en Carboplatino AUC de 5- 6 y Taxanos 175ng/m <sup>2</sup> SC	AUC 5 AUC 6
Tipo histológico	Independiente Cualitativa Ordinal	Asociación de los tipos histológicos de acuerdo a sus características clínicas, de supervivencia y respuesta a quimioterapia	SEROSO PAPILAR CELULAS CLARAS ENDOMETROIDE MUCINOSO
Edad	Independiente Cuantitativa Continua.	Edad de la paciente	Continua (años)
Cirujano intervencionista	Cualitativa independiente Ordinal	Cirujano oncólogo que realiza la citorreducción de intervalo.	I II III IV V

## **8. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Al tratarse de un estudio descriptivo observacional y transversal, se considera que no es necesaria la realización de un consentimiento informado, ya que no se utilizarán datos personales que comprometan la privacidad del paciente y no se realizarán intervenciones que puedan dañar el estado de salud del paciente.

Las consideraciones éticas que a continuación se enuncian se derivan del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación en seres humanos (SSA 1987), en el cual el presente estudio se apegó a estas consideraciones.

Según el Artículo 17, fracción 1, la investigación que se realizará será sin riesgo debido a que se tratará de un estudio de correlación, en el cual no se efectuará ninguna investigación o modificación que afecte las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio.

Ver anexo no. 2

## 8.1. Balance ético

<b>Tabla 3 Requerimientos que determinan que el proyecto de tesis es ético.</b>			
<b>Requerimiento</b>	<b>Explicación</b>	<b>Justificante de los valores éticos</b>	<b>Experiencia para la evaluación.</b>
<b>Trascendencia</b>	El presente estudio mejora el conocimiento clínico al tiempo que hay poca información sobre si la disminución del antígeno Ca 125 es un predictor de citorreducción. De resultar que si es predictor se puede determinar que pacientes deben ir a cirugía y quienes a quimioterapia de 2da línea	El logro en la obtención de la información sobre como se comporta el Ca 125 en pacientes con COE cuando son tratados con QT no afecta a la población porque además de que el estudio es retrospectivo; este no modifica el esquema o tratamientos que recibe el paciente.	No hay al momento estudios que hayan aportado datos estadísticos específicos al rubro de QTNA y CA 125 como predictor de respuesta y menos como predictor de CRI. El aporte de esta información es de utilidad para el establecimiento de protocolos de manejo en donde la toma de decisiones siempre estará a favor de la población con COE.
<b>Justicia en la selección de sujetos</b>	El análisis de la determinación de Ca 125 en pacientes con COE se realiza cuando los pacientes ya han sido tratados por lo que la selección no afecta a ningún sujeto de estudio porque dicho análisis no modifica los tratamientos estándar que están aceptados en la actualidad.	JUSTICIA. Existe justicia porque el estudio no discrimina a los sujetos de estudio, no afecta o modifica su tratamiento porque la característica del estudio es retrospectiva sobre expediente clínico	En lo referente al conocimiento científico y legal no atenta contra los sujetos en estudio porque el presente protocolo será evaluado por el comité de ética y técnico-médico.
<b>Estimación del Riesgo/beneficio</b>	La hipótesis del estudio busca establecer criterios de selección que permitan saber que grupo de pacientes con COE deben ser sometidos a Cirugía y quienes a QT de 2da línea posterior a QTNA, ello es de beneficio porque permite diferenciar grupos de pacientes con base a la respuesta de un manejo estándar de tratamiento. La diferenciación en grupos les beneficia para la toma de decisiones con base en la respuesta a QT. El riesgo para pacientes es nulo porque son pacientes ya tratados en donde no se modificó su tratamiento el cuál es estándar.	El estudio no genera daño porque no modifica el manejo estándar actual, beneficia porque con base a los resultados a futuro pueden permitir mejores decisiones para elegir la forma de tratamiento después de QTNA con base a la disminución de los niveles séricos de Ca 125 en pacientes con COE. No hay explotación de los sujetos de estudio porque el proyecto no tiene conflicto de intereses.	El proyecto busca mejorar el bienestar de la población al tiempo que la pregunta que lo sustenta plantea una mejor conducta de manejo en pacientes tratados con QTNA para COE. El resultado de las investigaciones tiene beneficio a la comunidad científica y a los pacientes al aportar información que optimiza los caminos para la mejora de las estrategias de manejo en pacientes con COE. No existe riesgo porque sólo se determina una prueba como valor pronóstico en un diseño retrospectivo (Pacientes ya tratados con manejos estándar)

<b>Revisión independiente</b>	La revisión actual no esta relacionada a intereses políticos, la industria farmacéutica o de beneficios económicos por lo que no existe conflicto de intereses.	La responsabilidad del proyecto es del grupo de investigadores inscritos en el protocolo, todos con interés científico que busca el beneficio potencial de pacientes con COE	El proyecto es financiado por recursos propios del investigador(es); puesto que es revisión de expedientes clínicos no implica patrocinio de indole privada o pública.
<b>Consentimiento informado.</b>	Se plantea realizar un formato de información a los pacientes incluidos en el protocolo de estudio que determina que el objetivo no atenta o modifica su tratamiento sino la búsqueda de información que permita en el futuro tomar mejores beneficios para la toma de decisiones en pacientes con CEO. Habrá pacientes que han muerto por lo que de ellos no se podrá obtener el consentimiento informado.	Se respeta la autonomía de los pacientes pues se le solicita su permiso para utilizar la información de su expediente clínico para fines no lucrativos de beneficio para pacientes con CEO.	La implementación de consentimiento informado obtenida de pacientes localizables permite hacer uso adecuado de información para beneficio futuro de pacientes con COE.
<b>Respeto para pacientes potenciales sujetos de estudio</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) El proyecto acepta el rechazo en el uso de la información del expediente clínico.</li> <li>2) Los resultados finales no evidencian los nombres de las pacientes y la codificación utiliza NSS.</li> <li>3) Al no modificar el tratamiento estándar por el carácter retrospectivo del proyecto no genera daño y al darse información sobre el beneficio para pacientes en el futuro: no se afecta a las pacientes.</li> <li>4) Para pacientes vivos y de haber interés se les garantiza el notificar en términos sencillos los resultados de la investigación.</li> <li>5) Como no es un estudio experimental el cuidado y el tratamiento de los pacientes no se ve afectado, el bienestar de los sujetos de estudio es independiente del proyecto de investigación</li> </ol>	En todo momento se mantiene el respeto al paciente mediante la autorización y explicación sobre el uso de la información y el beneficio potencial a futuro de pacientes que como el cursen con COE. Nunca afecta el bienestar de los sujetos de estudio porque el protocolo y/o proyecto es independiente de las acciones terapéuticas que el paciente esta recibiendo.	La evaluación del comité, la implementación de una carta de consentimiento informado y la evaluación del comité ético ofrecen seguridad a los pacientes para el buen uso de la información con miras a mejorar las condiciones de pacientes con COE.

***Registro y aprobación ante el comité de investigación:***

El protocolo fue sometido a comité local de investigación y se autorizó por el comité local de investigación en salud CLIES No. (UMAE No. 14 VERACRUZ VER.) con número de registro 3001 ante COFEPRIS. El número de registro y aceptación de protocolo es R-2020-3001-004



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 3001.  
UMAE HOS ESPECIALIDA No 14 VERACRUZ VER

Registro COFEPRIS 17 CI 30 193 067

Registro CONBIOÉTICA COMBIOETICA 30 CEI 003 2018041

FECHA Martes, 28 de enero de 2020

M.C. Odilon Felix Quijano Castro

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarte, que el protocolo de investigación con título **Nivel de CA125 como predictor de supervivencia global en pacientes tratados por cáncer epitelial de ovario etapas III y IV con quimioterapia neo-adyuvante**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Número de Registro Institucional

R-2020-3001-004

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

ATENTAMENTE

Dr. Victor Bernál Dolores  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3001

[Imprimir](#)

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

## 9. Diagrama de flujo de las etapas de la investigación

**Tabla 4.** Flujograma de actividades

Actividad	2018		2019	2020	2021
	ENE-NOV	DIC	ENE-DIC	ENE-DIC	ENE-ABR
Elaboración del protocolo	X				
Registro del protocolo ante el Comité de investigación local		X			
Recolección de la información			X		
Captura de los datos			X		
Análisis de datos				X	
Interpretación de resultados				X	
Formulación de reporte					X
Redacción de artículo científico					X

### Personal participante en la investigación

Para la realización de este proyecto de investigación se necesitará la participación de los investigadores y personal de archivo clínico para la revisión de estos.

### Recursos materiales

- Se realizará en la UMAE Oncología Siglo XXI del CMN IMSS, en el servicio de Ginecología Oncológica y Oncología Médica
- Al ser una Cohorte retrospectiva la información se obtendrá de la revisión expediente clínico de la UMAE donde están registrados los estudios de laboratorio (CA125); resultados histopatológicos, citológicos, variables predictivas consideradas para el análisis y la nota operatoria.
- Equipo de cómputo papelería y software será aportado por el investigador.
- No se requiere apoyo financiero ya que es un estudio observacional y apegado a las guías de práctica clínica **vigentes en el territorio nacional.**

## 10. Descripción Operativa del Estudio:

- Se revisaron los expedientes de pacientes con cáncer de ovario epitelial etapas III y IV y que fueron sometidas a QTNA y que fueron tratadas en la UMAE oncología del 01 de enero de 2000 al 30 agosto de 2015 (Se estableció que el periodo de estudio no representaba un sesgo ya que los abordajes de citorreducción, etapificación no han cambiado en ese periodo de tiempo, a partir del año 2000 tampoco se han modificado los esquemas de quimioterapia). La definición conceptual de citorreducción se tomo del registro de los hallazgos quirúrgicos que tampoco se modifica con la definición de citorreducción en el periodo que comprende el estudio. Así mismo, el protocolo estableció como criterio de exclusión las pacientes que no recibieron el esquema estándar vigente basado en taxanos platino y se consideró que las técnicas quirúrgicas tampoco han cambiando en relación a la citorreducción en ese periodo de tiempo y, finalmente se definió que no es un estudio de seguimiento sino de predicción por lo que las pérdidas tampoco constituyó un problema de factibilidad.
  - Se incluyeron pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante y posteriormente a laparotomía de intervalo con intento de citorreducción independientemente del logro de la misma, es decir, óptima contra no óptima.
  - Se registraron los niveles séricos de Ca 125: basal (al momento del diagnóstico) y Preintervalo (previo inmediato a la cirugía de intervalo).
  - Los datos fueron tomados del expediente clínico: edad de las pacientes, el cirujano intervencionista, tipo histológico, grado histológico, número de ciclos administrados, etapa inicial.
  - Se consideró el tipo de citorreducción con base a los hallazgos quirúrgicos registrados en la nota operatoria y la definición conceptual establecida en el presente protocolo la cuál es vigente para el periodo considerado en el estudio.
- Se realizó el plan de análisis según lo planeado.

## 1. RESULTADOS

El estudio contempla mujeres con cáncer epitelial de ovario avanzado quienes recibieron quimioterapia neoadyuvante (QTNA) con esquema basado en taxanos-platino seguido de citorreducción de intervalo (CI), todas fueron diagnosticadas y tratadas en el servicio de cáncer ginecológico de la UMAE Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano Del Seguro Social en el periodo comprendido de enero de 2000 al 28 de marzo de 2016.

Se consideraron pacientes con cáncer de ovario epitelial (Ovario, Tuba y primario peritoneal), la cohorte estuvo integrada por 121 pacientes siendo las características sociodemográficas las que se presentan en la (tabla 1). Se realizó un seguimiento de 13 a 48 meses con una mediana de 25.6 meses.

De los 121 pacientes la reducción en los valores de Ca 125 posterior a Quimioterapia Neoayuvante fue: menor a 58U/mL en 77 pacientes (63.63%) y mayor a 58 U/mL en 44 (36.36%).

La recurrencia fue presente en 69 de 121 pacientes (57%) vs no recurrencia en 52 (43%). Lo pacientes en quienes el Ca 125 disminuyo a niveles menores a 58U/mL se encontró una recurrencia de 42.8% vs 81.8% y un intervalo libre de enfermedad de 52.7% Vs 18.2%

**Tabla 5. Datos demográficos y clínicos de las pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario etapa avanzada sometidas a quimioterapia Neoadyuvante y citorreducción de intervalo**

	MEDIANA	RIQ
EDAD Años	56	48 - 65
Ca 125 basal U/mL	1336	694 – 3026.5
Ca 125 Pre citorreducción de intervalo U/mL	34	12.5– 87.5
ECOG	n=121	%
0	40	33.1
1	65	53.7
2	16	13.2
Grado histológico	n=121	%
Alto grado	105	86.8
Bajo grado	16	13.2
Histología	n=121	%
Seroso papilar	101	83.5
Células claras	9	7.4
Endometroide	6	5-0
Mucinoso	5	4.1
Etapas	n=121	%
III	87	71.9
IV	34	28.1
Tipo de diagnóstico	n=121	%
Citología	34	28
Laparotomía	86	71
Laparoscopia	1	1
Comorbilidades	n=121	%
Ninguna	61	68
Diabetes	9	10
Hipertensión	17	19
Otros	3	3
Numero de ciclos de QT	n=121	%
3	13	10.7
4	30	24.8
5	25	20.7
6	46	38
7	4	3.3
8	3	2.5
Citorreducción	N	%
Óptima	87	71.9
No óptima	34	28.1

Tabla 6. Recurrencia relacionada a Ca 125 > o = a 58U/mL.

	Ca 125 mayor 58U/mL	Ca 125 menor 58U/mL	Total
Recurrencia n(%)	36 (29.7)	33 (27.2)	69 (57)
No recurrencia.	8 (6.6)	44 (36.3)	52 (43)
Total	44 (36.3)	77 (63.5)	121 (100)

En relación a supervivencia gobal se encontro una supervivencia global de 94 pacientes (77.6%) y una mortalidad de 27 pacientes (22.3%). En el grupo de Ca 125 menor a 58U/mL la supervivencia fue de 85.7% vs 63.6% en el grupo de más de 58U/mL (n=94) y la mortalidad de 14.3% vs 36.4% a favor del grupo de Ca 125 menor a 58U/mL (n= 27).

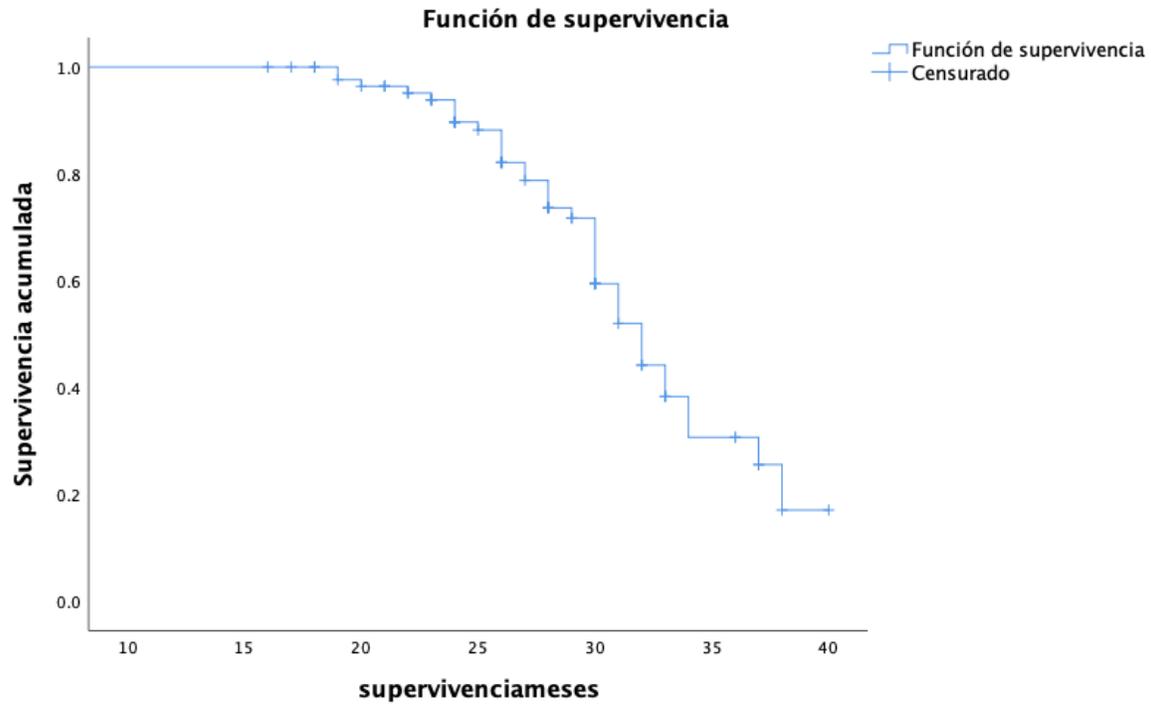
Tabla 7. Supervivencia global relacionada a Ca 125 > o = a 58U/mL.

	Ca 125 mayor 58U/mL	Ca 125 menor 58U/mL	Total
Supervivencia n(%)	28 (23.2)	66 (54.5)	94 (77.7)
Mortalidad n(%)	16 (13.2)	11 (9.1)	27 (22.3)
Total n(%)	44 (36.4)	77 (63.6)	121 (100)

Mediante el modelo de Kaplan Meier se demostro una supervivencia global de 32 meses IC95%(30-33)

<b>Tabla 8. Supervivencia global en todas las pacientes</b>							
Media <sup>a</sup>				Mediana			
Estimació n	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
32.089	.770	30.580	33.598	32.000	.951	30.136	33.864

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.



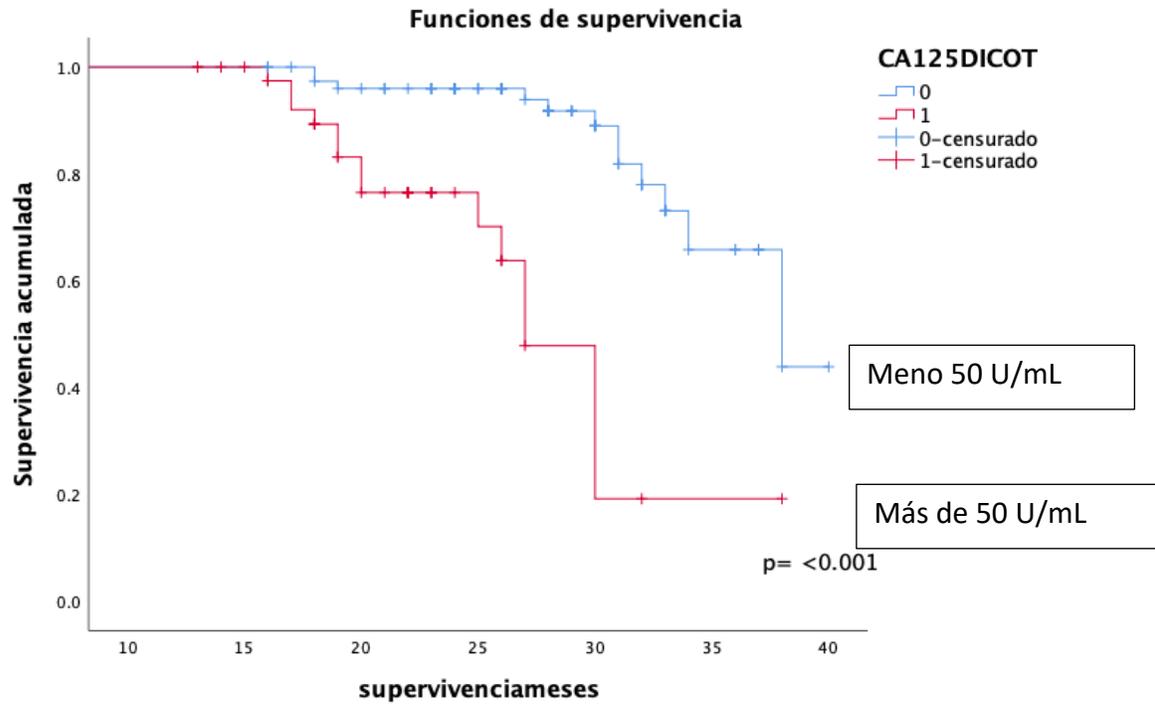
El modelo de Log Rank muestra en la variable supervivencia una diferencia significativa a favor de Ca 125 menor de 58U/mL con una mediana de 38 meses IC95% (31-44.8) P menor de 0.001

**Tabla 9. Supervivencia global de acuerdo a Ca125**

CA125DICO T	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación n	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación n	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
0	36.153	.906	34.377	37.930	38.000	3.490	31.159	44.841
1	27.748	1.460	24.887	30.609	27.000	1.114	24.817	29.183
Global	34.161	.886	32.424	35.898	38.000	3.507	31.125	44.875

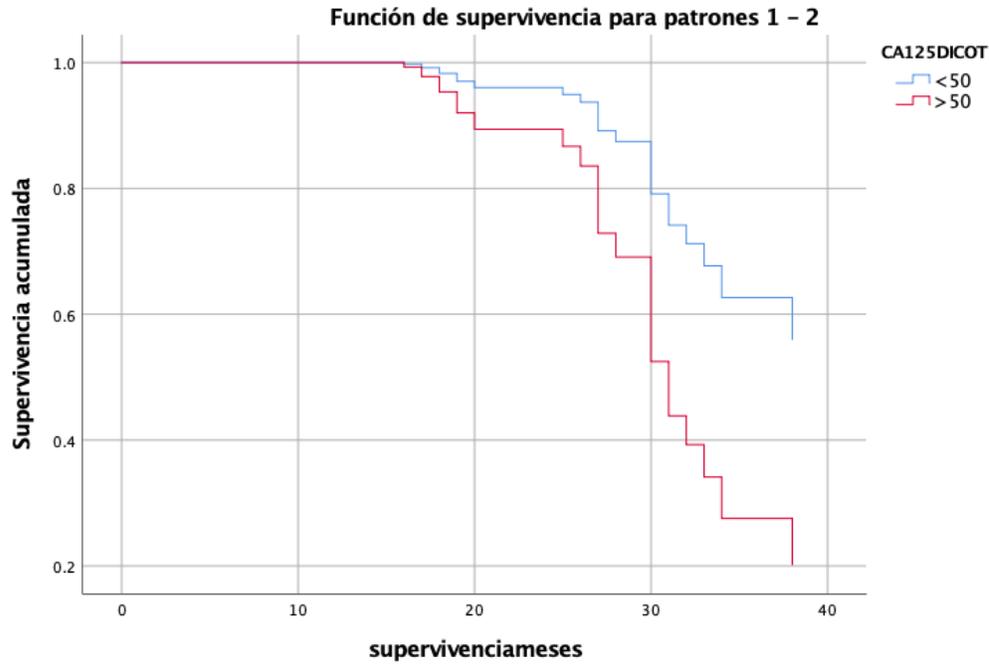
a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

P de log rank test  $p < 0.001$

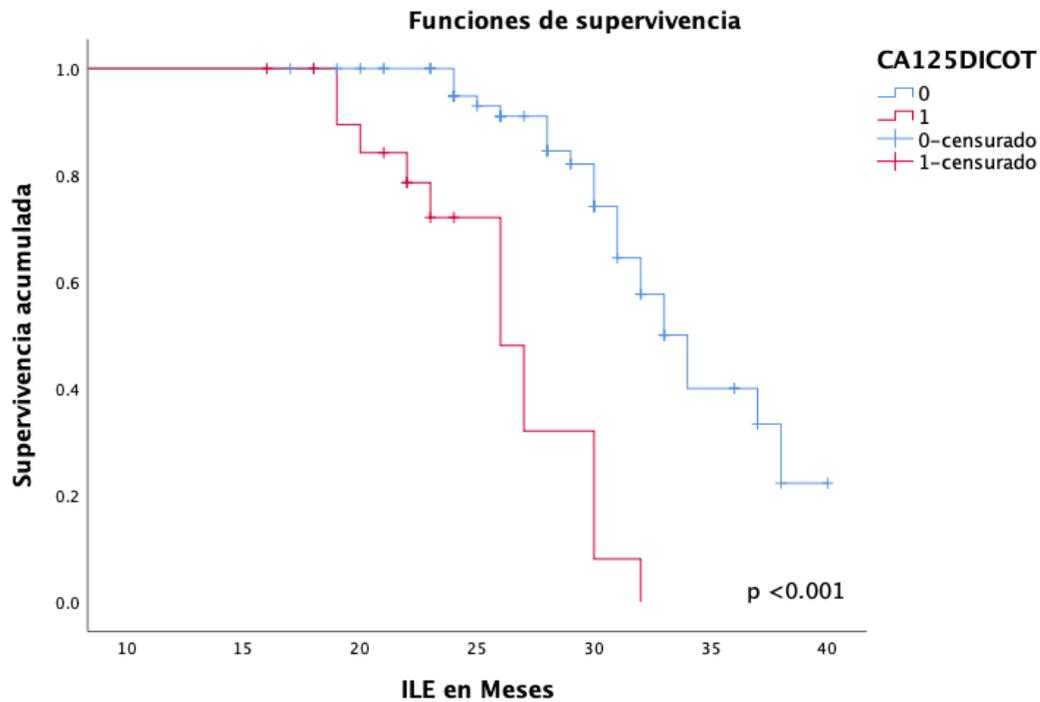


Al aplicar modelos multivariados para supervivencia se encuentra que la variable Ca 125 ajustada por ECOG, Tipo Histológico y Citorreducción muestra ser de riesgo para niveles mayores de 58 U/mL HR 2.7 IC95%(1.1-6.9) P menor de 0.03

<b>Tabla 10. Supervivencia ajustada por ECOG, Tipo de Citorreducción y Tipo histológico</b>								
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
CA125DICOT	1.014	.468	4.686	1	.030	2.757	1.101	6.904
ECOGdico	1.225	.478	6.572	1	.010	3.405	1.334	8.688
CitInterv	1.613	.454	12.637	1	.000	5.017	2.062	12.208
T.Histdico	.311	.563	.304	1	.581	1.364	.452	4.117



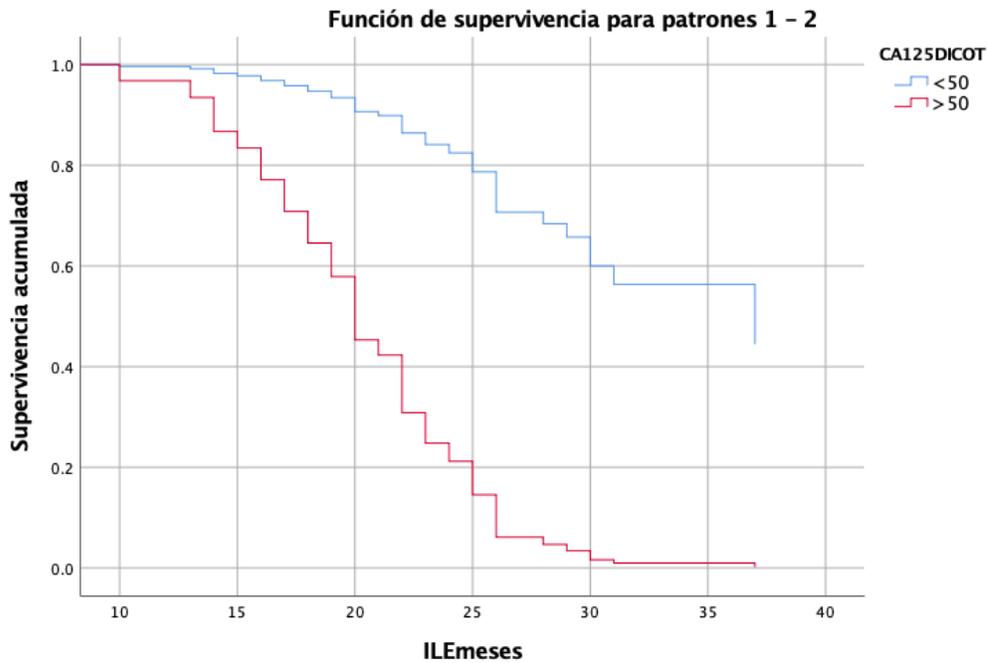
Quando se realizo el análisis bivariado para Intervalo libre de enfermedad (ILE) considerando el nivel de Ca 125  $\geq$  o  $\leq$  a 58 U/mL (n=51). Se observo un ILE con mediana de 32 meses IC95% (30.1 Vs 33.8) y con P menor de 0.001 a favor de Ca 125 menor de 58U/mL.



Al aplicar análisis multivariado para ILE ajustado por ECOG, Tipo de Citorreducción y Tipo Histológico. La variable Ca 125 muestra ser de riesgo para Intervalo libre de enfermedad con un HR para Ca 125 menor 50 U de 8.05 IC 95% (3.50-18.5) P menor de 0.001 .

**Tabla 11. Análisis multivariado para ILE ajustado por ECOG, Tipo de Citorreducción y Tipo Histológico.**

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
CA125DI COT	2.086	.425	24.142	1	.000	8.052	3.504	18.505
ECOGdic o	1.033	.466	4.904	1	.027	2.808	1.126	7.005
CitInterv	1.246	1.038	1.442	1	.230	3.478	.455	26.586
T.Histdico	.209	.462	.205	1	.651	1.233	.498	3.052



## 2. DISCUSIÓN:

En estudios previamente publicados con respecto a la utilidad de la determinación y seguimiento del nivel del marcador tumoral Ca125, se ha reportado su utilidad como predictor de citorreducción óptima cuando el antígeno disminuye por debajo de 50 U/mL y también es ampliamente conocido que la citorreducción óptima ofrece un beneficio en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. En nuestro hospital el retraso de la atención médica por diversas causas y en consecuencia la falta de diagnóstico oportuno disminuyen aún más las posibilidades de citorreducción primaria óptima; llegando a ser en el servicio de solo en el 10% de las pacientes, por lo que la quimioterapia neoadyuvante seguida de citorreducción de intervalo es la estrategia de manejo mas frecuentemente utilizada.

En el presente estudio, se brinda un seguimiento a largo plazo para determinar el impacto de la disminución del Ca125 con un corte de 58 U/mL. Un estudio colaborativo del *Gynaecological tumour marker group* (GTMG) en 4 centros brindó información sobre este punto, en 202 pacientes seguidos por 2 a 145 meses con una media de 73 meses, la supervivencia fue significativamente mayor para aquellas con un CA125 preoperatorio < 65 U/ml comparado con aquellas con un nivel mayor, no se observó una diferencia significativa para pacientes con niveles de 65 a 500 U/ml comparado con pacientes > 500 U/ml <sup>(28)</sup>.

Pradhatmo, reportó un estudio de 90 pacientes que fueron llevadas a cirugía encontrando que el nivel de CA125 prequirúrgico, con un corte de 70 U/ml, era un factor pronóstico para la supervivencia global en pacientes con Cáncer Epitelial de Ovario con un HR ajustado de 4.1 ( $p = 0.01$ ) <sup>(32)</sup>.

En nuestro estudio se encontró que el 63% de los pacientes logró una disminución de los valores de Ca125 por debajo del corte establecido de 58 U/mL. De las pacientes con un antígeno menor al corte, el 57% se mantiene sin recurrencia de la enfermedad mientras que solo el 18% de las pacientes con un antígeno elevado

lograron el objetivo. El beneficio de la disminución de Ca125 también tiene impacto en la supervivencia global, ya que se mantienen vivas el 85% de las pacientes con un Ca125 menor a 58 U/mL mientras que la cifra disminuye a 63% en las pacientes con antígeno mayor al corte. La supervivencia global media es de 38 meses vs 27 meses a favor del grupo con disminución del antígeno, mostrando una diferencia significativa a favor del grupo que logró una disminución del Ca125 a menos de 58 U/mL ( $p < 0.001$ , HR 2.7). En modelos multivariados se encontró que la variable Ca 125 ajustada por ECOG, Tipo Histológico y Citorreducción muestra ser de riesgo para niveles mayores de 58 U/mL (HR 2.7 IC95% 1.1-6.9,  $P < 0.03$ ). Cuando se realizó el análisis bivariado para Intervalo libre de enfermedad (ILE) considerando el nivel de Ca 125  $\geq$  a 58 U/mL ( $n=51$ ), se observó un ILE con mediana de 32 meses IC95% (30.1-33.8) y con  $P$  menor de 0.001 a favor de Ca 125 menor de 58U/mL.

El Ca 125 ha sido utilizado como factor pronóstico este se ha enfocado a predecir supervivencia y periodo libre de enfermedad, con estos resultados y aunados a los resultados del estudio inicial se confirma, con resultados locales de nuestro centro, que mediante análisis univariados y multivariados (ajustada por otras variables también predictoras y potencialmente confusoras es capaz de predecir), existe un evidente impacto de la disminución del nivel del antígeno Ca125 para la predecir la factibilidad de citorreducción óptima y el pronóstico favorable en cuanto a supervivencia y periodo libre de enfermedad. Estos resultados son fundamentales en nuestra población por las características epidemiológicas particulares sobretodo relacionadas a una alta incidencia de enfermedad avanzada de gran volumen y probablemente relacionadas a clonas tumorales fundadoras relacionadas a poblaciones altamente respondedoras. Los datos obtenidos tendrán que ser evaluados para la evaluación de puntos de corte propios ajustados por la incidencia y prevalencia de la enfermedad, la creación de escalas predictivas que consideren los parámetros clínicos, radiológicos y bioquímicos, así como, análisis de supervivencia, mediante análisis multicéntricos prospectivos que permitan establecer guías terapéuticas para centros oncológicos de alta demanda y recursos

limitados. Los avances de las opciones terapéuticas vendrán a jugar un papel importante en los resultados de los presentes estudios ya que al realizar análisis moleculares se pueden identificar diferentes poblaciones como, por ejemplo, la determinación del estado mutacional de BRCA, su sensibilidad a platino o presencia de inestabilidad microsatelital lo que brinda una posibilidad de utilizar fármacos inhibidores PARP o inmunoterapia, además de la gran investigación en busca de nuevos mecanismos de acción.

### **3. CONCLUSIONES:**

El antígeno Ca125 se confirma y consolida como un marcador predictivo de citorreducción óptima, intervalo libre de enfermedad y supervivencia global cuando se dicotomiza con un punto de corte de 58 U/mL, al demostrar que el 85% de las pacientes que cuentan con valor por debajo del nivel establecido, se mantienen vivas. Puede predecir en forma porcentual hasta un 80% de las pacientes que son susceptibles de citorreducción de intervalo óptima cuando el Ca 125 alcanza niveles < 50U/mL y hasta un 52 % de no citorreducción cuando el marcador Ca 125 muestra niveles > de 50U/mL. El resultado predictivo se mantiene al evaluarse de manera individual como en conjunto mediante análisis multivariado en conjunto con ECOG, tipo de citorreducción y tipo histológico [Exp(B) 8.052 IC95% 3.504 – 18.505]. Este marcador es de fácil acceso e implementación al obtenerse de una muestra de sangre periférica al tiempo de realizar los exámenes de laboratorio habituales de seguimiento por toxicidad de quimioterapia.

## Bibliografía

1. *Significant clinical impact of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Mexico.* **Cynthia Villarreal-Garza, Rosa María Alvarez-Gómez, Carlos Pérez-Plasencia, Luis A Herrera, Josef Herzog, Danielle Castillo, Alejandro Mohar, Clementina Castro, Lenny N Gallardo, Dolores Gallardo, Miguel Santibáñez, Kathleen R Blazer, Jeffrey N Weitze. 3, 1 de Feb de 2015, *Cancer*, Vol. 121, pág. 372-378.**
2. *Role of Olaparib as Maintenance Treatment for Ovarian Cancer: The Evidence to Date.* **Lauren Montemorano, Michelle DS Lightfoot, and Kristin Bixel.** s.l. : Onco Targets Ther, 2019, Vol. 12. 11497-11506.
3. *Cancer of the ovary.* **SA, Cannistra.** s.l. : N Engl J Med, 2004, Vol. 351. 2519-2529.
4. *Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer.* **Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al.** 10, s.l. : N Engl J Med, 2010, Vol. 363. 943-953.
5. *Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomized, controlled, non-inferiority trial.* **Kehoe S, Hook J, Nankivell, et al.** s.l. : Lancet, 2015, Vol. 386. 249-257.
6. *Ovarian cancer. Clinical practice guidelines in oncology.* **Morgan RJ Jr, Alvarez RD, Armstrong DK, et al.** 9, s.l. : J Natl Compr Canc Netw, 2006, Vol. 4. 912-939.
7. *What is the optimal treatment for obese patients with advanced ovarian carcinoma?* **Worley MJ Jr, Guseh SH, Rauh-Hain JA, et al.** 3, s.l. : Am J Obstet Gynecol, 2014, Vol. 211. 231, e1-9.
8. *Is the easier way ever the better way?* **Chi DS, Bristow RE, Armstrong DK, et al.** s.l. : J Clin Oncol, 2011, Vol. 29. 4073-4075.
9. *Neoadjuvant Chemotherapy is the better treatment option in some patients with stage IIIC to IV Ovarian Cancer.* **Vergote I, Trope CG, Amant F, et al.** 31, s.l. : J Clin Oncol, 2011, Vol. 29. 4076-4078.
10. *Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma.* **Rose PG, Nerenstone C, Brady MF, et al.** s.l. : N Engl J Med, 2004, Vol. 351. 2489-2497.
11. *Secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. A prospective study.* **Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ.** 9, s.l. : Cancer, 1995, Vol. 76. 1606-1614.
12. **PH, Sugarbaker.** *Peritoneal carcinomatosis: principles of management.* Boston, MA : Kluwer Academic Publishers, 1996.
13. *The American Society of Peritoneal Surface Malignancies (ASPSM) Multiinstitution Evaluation of the Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS) in 1,013 Patients with Colorectal Cancer with Peritoneal Carcinomatosis.* **Jesus Esquivel, Andrew M Lowy, Maurie Markman et al.** 13, s.l. : Ann Surg Oncol, 2014, Vol. 21. 4195-4201.
14. *Randomized phase II trial of carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian carcinoma: a GEICO (Grupo Español de Investigación*

- en Cáncer de Ovario) study. A.J.González-Martín, E.Calvo, I.Bover, M.J.Rubio et al. 5, s.l. : Annals of Oncology, 2005, Vol. 16. 749-755.*
15. *A predictive score for optimal cytoreduction at interval debulking surgery in epithelial ovarian cancer: a two-centers experience. Eleonora Ghisoni, et al. 42, s.l. : Journal of Ovarian Research, 2018, Vol. 11.*
16. *CA125 kinetic parameters predict optimal cytoreduction in patients with advanced epithelial ovarian cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. Pelissier, Aurélie. 3, s.l. : Gynecol Oncol, 2014, Vol. 135, págs. 542-546.*
17. *Changes in serum CA-125 can predict optimal cytoreduction to no gross residual disease in patients with advanced stage ovarian cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. al, Noah Rodríguez et. 2, s.l. : Gynecologic Oncology, 2012, Vol. 125, págs. 362-366.*
18. *CA-125 cut-off value as a predictor for complete interval debulking surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer. al, Naoto Furukawa et. 2, s.l. : J Gynecol Oncol, 2013, Vol. 24, págs. 141-145.*
19. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, . Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA. Bethesda : National Cancer Institute, 2013.*
20. *al, Stanley J. Robboy et. Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract. 2nd ed. s.l. : Churchill Livingstone, 2008.*
21. *Global cancer statistics. DVM, Ahmedin Jemal. 2, s.l. : CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2011, Vol. 61, págs. 69-90.*
22. *A review of the clinical utility of CA125 and other tumour markers in ovarian cancer. M, Friedlander. 1, s.l. : Pathol - J RCPA, 2009, Vol. 41. 15.*
23. *Serum CA 125 in epithelial ovarian cancer. A longitudinal study. P A Brioschi, O Irion, P Bischof, M Bader, M Forni, F Krauer. 3, s.l. : Br J Obstet Gynaecol, 1987, Vol. 94, págs. 196-201.*
24. *CA 125 in epithelial ovarian cancer. Scoller N, Urban N. 4, s.l. : Biomark Med, 2007, Vol. 1, págs. 513-523.*
25. *The role of CA125 in clinical practice. Moss EL, Hollingworth J, Reynolds TM. 3, s.l. : J Clin Pathol, 2005, Vol. 58, págs. 308-312.*
26. *Role of CA125 in predicting ovarian cancer survival - A review of the epidemiological literature. Gupta D, Lis CG. 1, s.l. : J Ovarian Res, 2009, Vol. 2, págs. 1-20.*
27. *Monitoring human ovarian carcinoma with a combination of CA 125, CA 19-9, and carcinoembryonic antigen. RC, Bast Jr. 5, s.l. : Am J Obstet Gynecol, 1984, Vol. 149, págs. 553-559.*

28. *The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature.* **I, Jacobs.** 4, s.l. : Hum Reprod, 1989, Vol. 4, págs. 1-12.
29. *CA 125 as Tumour Marker in Epithelial Ovarian Cancer.* **JD, Sheehan.** 1, s.l. : Ir J Med Sci, 1989, Vol. 158, págs. 10-13.
30. *Ovarian cancer antigen CA125: a prospective clinical assessment of its role as a tumour marker.* **PA, Canney.** 6, s.l. : Br J Cancer, 1984, Vol. 50, págs. 765-769.
31. *Evaluation of the Significance of CA-125 Levels in Patients With Epithelial Ovarian Cancer in Bihar, India.* **R, Kumar.** 2, s.l. : Clin Ovarian Cancer, 2009, Vol. 2, págs. 118-120.
32. *Impact of preoperative serum levels of CA 125 on epithelial ovarian cancer survival.* **H, Pradjatmo.** 4, s.l. : Asian Pacific J Cancer Prev, 2016, Vol. 17, págs. 1881-1886.
33. *Ovarian cancer: the prognostic value of the serum half-life of CA125 during induction chemotherapy.* **ME, van der Burg.** 3, s.l. : Gynecol Oncol, 1988, Vol. 30, págs. 307-312.
34. *CA 125 for the Monitoring of Ovarian Carcinoma During Primary Therapy.* **PT, Lawn.** 2, s.l. : Obstet Gynecol, 1987, Vol. 69.
35. *CA 125 as an independent prognostic factor for survival in patients with epithelial ovarian cancer.* **P, Sevelida.** 5, s.l. : Am J Obstet Gynecol, 1989, Vol. 161, págs. 1213-1216.
36. *The effect of CA125 nadir level on survival of advanced-stage epithelial ovarian carcinoma after interval debulking surgery.* **J, Zeng.** 17, s.l. : J Cancer, 2017, Vol. 8, págs. 3410-3415.
37. *Serum Ca-125 Levels in Epithelial Ovarian-Cancer - Relation With Findings At 2nd-look Operations and their role in the detection of tumour recurrence.* **MS, Schilthuis.** 3, s.l. : Br J Obstet Gynaecol, 1987, Vol. 94, págs. 202-207.
38. *Significance of early changes in the serum CA-125 antigen level on overall survival in advanced ovarian cancer.* **M, Markman.** 1, s.l. : Gynecol Oncol, 2006, Vol. 103, págs. 195-198.
39. *Serum CA-125 level after 6 cycles of primary adjuvant chemotherapy is a useful prognostic factor for complete responders survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer.* **HS, Kim.** 6, s.l. : Onkologie, 2008, Vol. 31, págs. 315-320.

## Anexo 1: Hoja de recolección de datos

**“Nivel de CA125 como marcador predictor de supervivencia global en pacientes sometidos a quimioterapia neo-adyuvante.”**

Número progresivo (ID)	NSS:
------------------------	------

### Cronología

Cronología	Fechas (dd/mm/aaaa)
Fecha 1ª consulta	
Fecha de inicio de inicio de QTNA	
Fecha de conclusión de QTNA	
Fecha de CI	
Fecha de recaída	
Fecha de Defunción	

### CA 125 (MEDICIONES)

Variable Ca 125	U/ml
Basal	
1er ciclo	
2do ciclo	
3er ciclo	
4to ciclo	
5to ciclo	
6to ciclo	
1er control	
2do control	
3er control	
4to control	
5to control	
6to control	
7mo control	

Variables predictivas	X1.....X9
Edad (años)	
Número de ciclos antes de la QT (1,2,3,4,5,6)	
Cirujano (1,2,3,4,5,6)	
Grupo histológico (1= bajo grado,2= alto grado)	
Etapas (1=III 2=IV)	
ECOG: (1,2,3,4)	
Dosis (1=AUC 5; 2=AUC6)	
Tipo histológico: (1=seroso-papilar 2=Células Claras 3= Endometroide 4=Mucinoso 5= mixtos)	
Ca 125 dicotómico Precitorreducción (0=menos de 50u/mL, 1=mas de 50U/ml)	

Variable de desenlace	Y
Citorreducción (0=No óptima 1= óptima)	

### OTROS:

Reporte de patología	Fecha	No registro
Histología		

## Anexo 2: Carta de confidencialidad



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI HOSPITAL DE ONCOLOGÍA  
COMITÉ LOCAL DE ETICA EN INVESTIGACIÓN No. 36028

### **CARTA CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES/AS, y/o CO- INVESTIGADORES/AS**

Ciudad de México, a \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_  
Yo \_\_\_\_\_ investigador/a del HOSPITAL DE  
ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, INSTITUTO  
MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, hago constar, en relación al protocolo No.  
\_\_\_\_\_ titulado: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ que me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, contratos, convenios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, o en el cual participo como co-investigador/a, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Distrito Federal, y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

**A t e n t a m e n t e**

\_\_\_\_\_  
(Firma y nombre del Investigador/a)

### Anexo 3: Clasificación FIGO 2014

#### ESTADIO I: Tumor limitado a los ovarios.

- IA** Tumor limitado a un ovario; no hay tumor en las superficies externas del ovario y su cápsula permanece intacta, lavados negativos.
- IB** Tumor limitado a un ovario; no hay ascitis que contenga células malignas; no hay tumor en las superficies externas del ovario y su cápsula permanece intacta.
- IC** Tumor limitado a uno a ambos ovarios.
- IC1** Derrame quirúrgico intraoperatorio.
- IC2** Ruptura de la cápsula antes de la cirugía o tumor en la superficie externa del ovario.
- IC3** Presencia de células malignas en la ascitis o los lavados peritoneales.

#### ESTADIO II: El tumor puede afectar a uno o a los dos ovarios y se ha extendido a la pelvis.

- IIA** El tumor se ha extendido invadiendo el útero y/o las trompas de Falopio.
- IIB** El tumor se ha extendido a otros tejidos pélvicos.

#### ESTADIO III : El tumor puede afectar a uno o a los dos ovarios, presenta implantes peritoneales fuera de la pelvis y/o ganglios linfáticos positivos, es decir que hay presencia de células tumorales en los ganglios.

- IIIA** Metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales, y/o metástasis microscópicas más allá de la pelvis.
  - Solo ganglios linfáticos retroperitoneales positivos.
- IIIA1** **IIIA1** (i) Metástasis  $\leq 10$  mm.  
**IIIA2** (ii) Metástasis  $>10$  mm.
- IIIA2** Compromiso peritoneal extrapelviano microscópico (encima del borde de la pelvis), con metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales positivos o sin estas.
- IIIB** Metástasis peritoneales macroscópicas más allá del borde de la pelvis  $\leq 2$  cm en su mayor dimensión, con metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales o sin estas. (Incluye diseminación del tumor a la cápsula del hígado y el bazo).
- IIIC** Metástasis peritoneales macroscópicas más allá del borde de la pelvis  $>2$  cm en su mayor dimensión, con metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales o sin estas (Incluye diseminación del tumor a la cápsula del hígado y el bazo).

#### ESTADIO IV: Metástasis en órganos distantes, con exclusión de metástasis peritoneales.

- IVA** Derrame pleural con características histológicas positivas.
- IVB** Metástasis en los órganos extra abdominales (incluso en los ganglios linfáticos inguinales y los ganglios linfáticos fuera de la cavidad abdominal).