

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**ANÁLISIS DEL PERIODO LIBRE DE RECURRENCIA Y
PROGRESIÓN, EN PACIENTES CON CANCER EPITELIAL
DE OVARIO, ESTADIOS CLÍNICOS FIGO I A IV, EN EL
HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS, DURANTE EL PERIODO
2009 AL 2013**

**Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de
Estudios de Posgrado de la Especialidad de Oncología Médica, para
optar por el grado de Especialista en Oncología Médica**

HELLEN HERNÁNDEZ STELLER

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2016

Dedicatoria

A mi familia por estar siempre a mi lado.

Agradecimientos

Al Dr. Allan Ramos Esquivel, por su apoyo y ayuda incondicional en todo el proceso de realización de este estudio.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en la Especialidad de Oncología Médica de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar por al grado y título de Especialista en Oncología Médica”

Dr. Álvaro Morales Ramírez
Decano
Sistema de Estudios de Posgrado



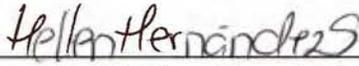
Dr. Luis Alberto Corrales Rodríguez
Director de Tesis



Dra. Rita Flores Ríos
Lectora



Dr. Geiner Jiménez Jiménez
Director
Programa de Posgrado en Oncología Médica



Hellen Hernández Steller
Candidata

Tabla de Contenido

| | |
|--|-----------|
| Dedicatoria | II |
| Agradecimientos | III |
| Tabla de Contenido | V |
| Resumen | VI |
| Abstract..... | VII |
| Indice de tablas | VIII |
| Tabla de figuras..... | IX |
| Lista de abreviaturas..... | X |
| 1. INTRODUCCIÓN: | 1 |
| 1.1. Epidemiología y generalidades del cáncer de ovario..... | 1 |
| 1.2. Generalidades sobre el tratamiento del Cáncer de Ovario | 8 |
| 1.3. Justificación del estudio | 11 |
| 2. OBJETIVOS | 12 |
| Objetivo general..... | 12 |
| Objetivos específicos | 12 |
| 3. MATERIALES Y MÉTODOS | 13 |
| 3.2. Criterios de exclusión: | 13 |
| 4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 15 |
| 5. RESULTADOS | 16 |
| 6. DISCUSIÓN | 32 |
| 7. CONCLUSIONES | 38 |
| 8. LIMITACIONES | 39 |
| 9. RECOMENDACIONES | 40 |
| 10. BIBLIOGRAFÍA | 41 |
| 11. ANEXOS | 45 |

Resumen

Antecedentes: El cáncer de ovario es la segunda malignidad ginecológica en incidencia y la primera causa de muerte por cáncer ginecológico en países desarrollados. El 95% de estos tumores son derivados de las células epiteliales del ovario. En Costa Rica el cáncer de ovario ocupaba el octavo lugar en incidencia, y el décimo en mortalidad.

Objetivo: Determinar el periodo libre de recurrencia/progresión en las pacientes con cáncer epitelial de ovario estadios clínicos FIGO I a IV que fueron tratadas con quimioterapia en el Hospital San Juan de Dios durante el periodo 2009 al 2013.

Materiales y métodos: De acuerdo al registro de pacientes otorgado por el Comité Local de Farmacoterapia, 63 mujeres recibieron tratamiento con quimioterapia a base de platino durante los 5 años contemplados en el estudio, de las cuales se seleccionaron 45 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y se excluyeron a 18 pacientes ya que no se logró obtener el expediente anterior, o no tenían el diagnóstico de cáncer de ovario.

Resultados: La mayoría de las mujeres presentaron un histología de alto grado, siendo el seroso el subtipo más frecuente (59%). Así mismo, el 53,3% de las pacientes tuvo un estadiaje FIGO IIIC. El 62,2% de las mujeres se les logró realiza una cirugía de citorreducción optima. Un 53,3% de las pacientes recurrió, siendo aquellas pacientes con estadios FIGO III y IV las que mayormente representaron a este grupo. La mediana de SLP para estadios FIGO III y IV fue de 32 meses, además no hubo diferencias en cuanto a SLP según el esquema de quimioterapia utilizado. En cuanto a los estadios FIGO I y II, no se alcanzó la mediana de SLR a la hora de la recolección de los datos. Se analizó la sensibilidad a platinos en 24 pacientes, obteniéndose que el 58,3% fueron sensibles totales. En cuanto a la sobrevida global, no hubo diferencias significativas para los estadio FIGO III y IV, siendo para el estadio IIIC de 67,5 meses y para el IV de 47,6meses.

Conclusiones: A pesar de que la sobrevida libre de progresión/recurrencia en nuestro estudio fue muy superior a la documentada a nivel internacional, no podemos concluir que ese es el comportamiento de nuestra población, ya que la muestra analizada fue muy pequeña y se obtuvo intervalos de confianza muy amplios.

Abstract

Background: In industrialized countries, ovarian cancer is the second most frequent gynecological malignancy, among which, it has the worst survival rate. 95% of these tumors are epithelial ovarian cell-derived. In Costa Rica, ovarian neoplasms ranked 8th in incidence and 10th in mortality rates.

Objectives: To determine the recurrence-free survival and progression of ovarian epithelial cancer patients FIGO clinical stages I – IV, that were treated with chemotherapy in the Hospital San Juan de Dios, from 2009 to 2013.

Materials and methods: The Hospital San Juan de Dios' Pharmacotherapy Department's database, listed a total of 63 patients who received platinum chemotherapy during the period selected. Of these, 45 patients met all the inclusion criteria and 18 patients were excluded, since either no clinical data were able to be obtained or did not have the diagnosis of ovarian cancer.

Results: The majority of women had a high-grade histology, the serous subtype being the most frequent (57,8%). Additionally, 59% were a FIGO IIIC stage. Optimal cytoreductive surgery was performed in 62,2% of patients. A recurrence rate of 53,3% was documented, being more common in those with FIGO stages III and IV. The median progression-free survival (PFS) for FIGO stages III and IV was 32 months. Regarding the PFS, no differences were encountered as to the chemotherapy regimen chosen. As for FIGO stages I – II, the median recurrence-free survival was not obtained given the limited study duration. Platinum chemotherapy sensitivity was analysed in 24 patients, obtaining a total sensitivity profile in 58,3% of patients. Concerning global survival rates, no statistical difference was observed between FIGO stages III and IV (67,5 vs 47,6 months for stages IIIC and IV respectively).

Conclusions: Even though the recurrence/progression free interval in our study was far superior to the data published worldwide, we cannot assume that this behavior will apply to our general population, since the analysed sample was small and the confidence intervals wide.

Indice de tablas

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Subtipos de histológicos del Cáncer epitelial de Ovario (DeVita, 2014)..... | 4 |
| Tabla 2. Estadaje Clínico según FIGO. (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, 2014)..... | 6 |
| Tabla 3. Variables estudiadas. | 14 |
| Tabla 4. Características generales de la población estudiada | 19 |
| Tabla 5. Perfil y frecuencia de toxicidad registrada. | 20 |
| Tabla 6. Determinación de la platino sensibilidad..... | 22 |
| Tabla 7. Probabilidad de recurrencia según el CA 125, análisis de regresión de Cox. P=0,49 (IC 95% 338 - 1278) | 23 |
| Tabla 8. Análisis univariado para predecir la probabilidad de sobrevida libre de progresión/ recurrencia. (NLR= relación neutrófilos/linfocitos, PLR= relación plaquetas/linfocitos, HR= harzard ratio, IC= intervalo de confianza, se tomó un valor de p significativo <0,05) | 24 |
| Tabla 9. Análisis multivariado para determinar la probabilidad de sobrevida Libre de progresión/ recurrencia. (PLR= relación plaquetas/linfocitos, NLR= relación neutrófilos/linfocitos HR= harzard ratio, IC= intervalo de confianza, se tomó un valor de p significativo <0,05) | 26 |
| Tabla 10. Asociación Univariado de posibles variables predictivas de mortalidad por cáncer de ovario. (HR= harzard ratio, IC= intervalo de confianza, se tomó un valor de p significativo <0,05)..... | 29 |
| Tabla 11. Asociación multivariado de potenciales variables predictivas de mortalidad por cáncer de ovario. (HR= harzard ratio, IC= intervalo de confianza, se tomó un valor de p significativo <0,05) | 31 |

Tabla de figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1. Flujograma de distribución de expedientes | 16 |
| Figura. 2 Sobrevida libre de progresión según estadio clínico; IIIC mediana de PFS de 32 meses (IC 95%: 15.9 – 48.03); vs IV 15m (IC 95%: 2.99 - 27); p=0.039, HR: 0.96 (IC 95%. 0.93 – 0.99)..... | 21 |
| Figura 3. Sobrevida libre de progresión según esquema de quimioterapia; Platino cada 3 semanas más paclitaxel semanal la mediana fue de 21 meses (IC 95% 8,7 – 33,3) y para esquema platino más Paclitaxel trisemanal 24 meses (IC 95% 14,1 – 33,9); p=0,67, HR:1,38 (IC 95% 0,42 – 4,52)..... | 21 |
| Figura 4. Sobrevida libre de recurrencia para los estadios FIGO I y II. No se ha alcanzado la mediana de progresión. No hay diferencias (p=0,94) | 22 |
| Figura 5. Relación Linfocitos/neutrófilos como variable predictora de peor SLP. HR: 2,82 (IC 95% 1,07 – 7,41) p=0.035 (HR= harzard ratio, IC= intervalo de confianza, se tomó un valor de p significativo <0,05)..... | 24 |
| Figura 6. Relación plaquetas/linfocitos como variable predictora de peor SLP. HR: 4,21 (IC 95% 1,48 – 11,95) p= 0,007 (HR= harzard ratio, IC= intervalo de confianza, se tomó un valor de p significativo <0,05)..... | 25 |
| Figura 7. Probabilidad de sobrevida libre de progresión, según tipo de cirugía. HR: 0,31 (IC 95% 0,13 – 0,70). p= 0, 005 (HR= harzard ratio, IC= intervalo de confianza, se tomó un valor de p significativo <0,05) | 25 |
| Figura 8. Probabilidad de sobrevida global de acuerdo al estadio FIGO IIIC y IV. (IC 95% 49,5 – 85,6) p=0,586. (HR= harzard ratio, IC= intervalo de confianza, se tomó un valor de p significativo <0,05) | 27 |
| Figura 9. Probabilidad de sobrevida global para estadios FIGO I y II. No se ha alcanzado la mediana de supervivencia. No hubo diferencias; p=0,733. (HR= harzard ratio, IC= intervalo de confianza, se tomó un valor de p significativo <0,05)..... | 27 |
| Figura 10. Probabilidad de sobrevida global de acuerdo al esquema de quimioterapia. (IC 95% 49,5 – 85,6) p=0,89. (HR= harzard ratio, IC= intervalo de confianza, se tomó un valor de p significativo <0,05)..... | 28 |
| Figura 11. Análisis multivariado para predecir la probabilidad de sobrevida global según el tipo de cirugía de citorreducción realizada. HR: 0,30 (IC 95% 0,11- 0,81) p= 0,02. (HR= harzard ratio, IC= intervalo de confianza, se tomó un valor de p significativo <0,05)..... | 29 |
| Figura 12. Análisis univariado para determinar la sobrevida global de acuerdo la relación plaquetas/linfocitos. HR :3,56 (IC 95% 1,22- 10,37) p=0,02. (HR= harzard ratio, IC= intervalo de confianza, se tomó un valor de p significativo <0,05)..... | 30 |
| Figura 13. Análisis univariado para determinar la probabilidad de sobrevida global de acuerdo la relación neutrófilos/linfocitos. HR: 2,6 (IC 95% 0,91 – 7,44) p=0,07. (HR= harzard ratio, IC= intervalo de confianza, se tomó un valor de p significativo <0,05) | 30 |

Lista de abreviaturas

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia

QT: quimioterapia

RNL: relación neutrófilos-linfocitos

RPL: relación plaquetas-linfocitos

SLP: sobrevida libre de progresión

SLR: sobrevida libre de recurrencia

IC: Intervalo de confianza

HR: hazard ratio

1. INTRODUCCIÓN:

1.1. Epidemiología y generalidades del cáncer de ovario

El cáncer de ovario es la segunda malignidad ginecológica en incidencia y la primera causa de muerte por cáncer ginecológico en países desarrollados. (Siegel R, 2012) La mayoría de estos tumores son derivados de las células epiteliales del ovario (95%).

El riesgo en la vida de presentar cáncer de ovario esporádico es de aproximadamente 1,7%, aunque este riesgo en pacientes con predisposición familiar puede aumentar a un rango de 10 - 40%. La edad promedio de diagnóstico son los 60 años; pero en pacientes con predisposición genética, la presentación puede ser a edades menores. (DeVita, 2014)

De acuerdo al GLOBOCAN en el 2012, se diagnosticaron 239 mil casos nuevos de cáncer de ovario a nivel mundial correspondiendo a un 3,6% de los tipos de cáncer diagnosticados, llegando a ser la séptima causa de cáncer a nivel mundial. La mortalidad reportada fue de 152 mil mujeres, para un 4,3%, obteniendo el octavo lugar en mortalidad a nivel mundial.

Así mismo, se demostró que la incidencia es más alta en regiones desarrolladas, con tasas que exceden 7,5 por 100 000 habitantes, y más bajas en África Sub-Sahara con tasas de 5 por 100 000 habitantes. Para Centro América, se reportó una incidencia de 3900 casos nuevos y 2600 muertes por este tumor. (Ferlay Jacques, 2015)

Según el Registro Nacional de Tumores, para el año 2012 en Costa Rica el cáncer de ovario ocupaba el octavo lugar en incidencia, y el décimo en mortalidad. En lo referente a población femenina con una tasa de mortalidad de 2,85 por 100000. (Ministerio de Salud, 2012)

Conforme evolucionan las opciones terapéuticas y se perfeccionan las técnicas quirúrgicas, se ha evidenciado un aumento en la sobrevida general; sin embargo, dicha expectativa de vida sigue estando en relación directa con el estadio clínico al momento del diagnóstico; siendo a 5 años, de un 90% para estadios I y 25% para estadios IV; con una sobrevida global a 5 años de aproximadamente 45%. (Barnholtz-Sloan JS, 2003)

El cáncer de ovario es una entidad heterogénea, que puede presentar diferentes histologías de acuerdo a las células ováricas de donde se originan. Los tumores derivados de la células del estroma de los cordones sexuales se clasifican en: tecomas, fibromas, tumores de células de la granulosa, células de Sertoli, células de Sertoli-Leydig y esteroideas. Los derivados de células germinales son los disgerminomas, los del saco Vitelino, carcinoma embrionario, coriocarcinoma, teratoma. Y por último los que se originan de la superficie epitelial son los serosos, mucinosos, endometrioides, células claras y células transicionales. Para fines de este estudio, nos enfocaremos en los tumores epiteliales, en especial los serosos de alto grado, por ser los más frecuentes.

Los carcinomas epiteliales, generalmente se presentan en mujeres post-menopáusicas, en su mayoría son de origen esporádico, aunque podrían estar asociados a factores genéticos, en cuyo caso se presentarían a edades menores. La nuliparidad se considera uno de los principales factores de riesgo.

Se han postulado varias teorías para explicar el origen de las neoplasias epiteliales del ovario, entre las que se encuentran: (Silva, 2016)

- Se originan a partir del epitelio superficial del ovario, el cual sufre una transformación maligna durante la ovulación, formando quistes de inclusión.
- Pueden originarse de las fimbrias de las trompas de Falopio y de ahí migrar a la cavidad peritoneal.
- Como efecto secundario al estímulo de diferentes hormonas y sus metabolitos que afectan los genes y favorecen la proliferación celular.
- Asociado a mutaciones en p53 (50% de los casos).

La habilidad de las células tumorales de exfoliar la superficie del ovario y diseminarse de forma asintomática, ha impedido el desarrollo de adecuadas técnicas de tamizaje para el diagnóstico temprano.

Típicamente se presenta con diseminación a peritoneo y omento, así como a la serosa intestinal, ganglios para-aórticos, pélvicos, obturadores, cadenas iliacas externas, hipogastrios y en algunos casos hasta ganglios inguinales. Aproximadamente de 10 a 15% de las pacientes con cáncer de

ovario localizado tienen metástasis a ganglios para-aórticos, y el compromiso retroperitoneal puede llegar a ser mayor de un 50% en enfermedad avanzada. (Silva, 2016)

Aunque las histologías epiteliales generalmente presentan diseminación locoregional, también se puede encontrar metástasis en el espacio pleural a través de la diseminación por los vasos linfáticos trans-diafragmáticos. Además como parte de la diseminación hematológica que presentan estos tumores, se puede encontrar enfermedad metastásica a nivel de hígado, bazo, pulmones, pero esta diseminación es relativamente infrecuente. Las metástasis a sistema nervioso central y hueso son muy raras. (DeVita, 2014)

El carcinoma epitelial de ovario presenta diferentes histologías, las cuales tienen un valor pronóstico limitado independientemente del estadio clínico.(De Vita, 2014) Los cuatro subtipos histológicos más frecuentes y algunas de sus características se presentan en la tabla 1.

| TIPO | CARACTERÍSTICAS |
|--------------|--|
| Seroso | <p>El más frecuente</p> <p>Puede presentar cuerpos de Psammoma, pero no son patognomónicos.</p> <p>Frecuentemente elevan Ca-125</p> <p>Presentan la misma histología que el carcinoma seroso de primario en peritoneo.</p> |
| Endometriode | <p>Asociado en 20 - 30% a endometriosis</p> <p>15% pueden tener un carcinoma en útero con una histología similar simultánea</p> <p>Es más frecuente en mujeres jóvenes con estadios clínicos tempranos</p> |
| Mucinoso | <p>Se puede asociar a pseudomixoma peritoneal</p> <p>Puede no elevar Ca 125</p> <p>Presenta relativa quimioresistencia</p> <p>Se debe hacer diagnóstico diferencial con carcinoma metastásico de primario en apéndice.</p> |

| | |
|----------------|---|
| Células claras | Es el más quimioresistente Se puede asociar a endometriosis Puede presentar hipercalcemia humoral |
|----------------|---|

Tabla 1. Subtipos de histológicos del Cáncer epitelial de Ovario (DeVita, 2014)

Además, se pueden dividir de acuerdo a características clínico-patológicas en 2 categorías: Tipo I o de bajo grado y tipo II o de alto grado. Los detalles de cada una de estas categorías se detallan a continuación:

- Los tumores tipo I son considerados de bajo grado, con un curso relativamente indolente, surgen de lesiones precursoras bien diferenciadas y generalmente se presentan en estadios tempranos. Este grupo incluye carcinomas serosos micropapilares invasivos, los carcinomas endometrioides y los mucinosos.
- Los tumores tipo II, en su gran mayoría son carcinomas serosos de alto grado, con un curso agresivo desde el inicio. Se cree que surgen de carcinomas intraepiteliales y más de un 75% presentan la mutación en TP53. Son responsables de la gran mayoría de muertes por cáncer de ovario y generalmente al diagnóstico ya presentan enfermedad diseminada a peritoneo. (Kurman, 2001)

El 70% de los cánceres de ovario epiteliales se diagnostican en estadios clínicos avanzados (III o IV). Aquí es cuando la sintomatología clínica es mas evidente, y las pacientes suelen presentarse con malestar abdominal, aumento del perímetro abdominal, saciedad temprana, entre otros.(De Vita, 2014)

Dentro de los estudios de estadiaje se ha visto que el ultrasonido transvaginal presenta una sensibilidad de 100% y especificidad del 98%, con un valor predictivo positivo de <10% para detectar tumores de ovario y características de malignidad, dentro de las que destacan quistes con componente mixto (sólido y quístico), con septos y neovascularidad anormal a la exploración con doppler. (De Vita, 2014)

Más del 80% de los carcinomas serosos papilares de ovario van a presentar aumento en los niveles plasmáticos del Ca 125. El Ca 125 no debe ser considerado un examen diagnóstico porque puede estar elevado en otras situaciones como los son endometriosis, enfermedad pélvica inflamatoria, embarazo, cáncer de mama, pulmón, y tumores o procesos inflamatorios gastrointestinales. La principal utilidad de este marcador tumoral es para el seguimiento y valoración de respuesta al tratamiento. (DeVita, 2014)

La laparotomía exploratoria es una herramienta útil en el estadiaje que nos permite obtener confirmación histológica del tumor y establecer la extensión de la enfermedad. Así mismo la laparotomía exploratoria es necesaria para la resección de la masa tumoral y posteriormente valorar la necesidad de tratamiento adyuvante. (De Vita, 2014)

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), en la convención de Río de Janeiro en 1998, desarrolló un sistema de estadiaje clínico para el cáncer epitelial de ovario, basado principalmente en los hallazgos trans-operatorios y patológicos. En enero del 2014, en Italia, se realizó una actualización de la misma, la cual se muestra en la tabla 2.

| ESTADIO | CARACTERÍSTICAS |
|----------------|--|
| I | Confinado a los ovarios |
| Ia | Limitado a un ovario o trompa de falopio, no ascitis, no sobrepasa la superficie externa, cápsula esta intacta |
| Ib | Ambos ovarios, o trompas de Falopio, no ascitis, el tumor no sobrepasa la superficie externa, capsula esta intacta |
| Ic | Tumor en la superficie de uno o ambos ovarios, |
| Ic1 | ruptura de la capsula intraoperatoriamente |
| Ic2 | ruptura de la capsula antes de la cirugía, o tumor sobre la superficie del ovario. |
| Ic3 | ascitis presente, con citología peritoneal positiva por malignidad |
| II | Compromiso de uno o ambos ovarios con extensión pélvica (debajo del borde pélvico) ó cáncer primario de peritoneo |
| Ila | Extensión y/o metástasis a útero y/o trampas de Falopio |

| | |
|------------|---|
| IIb | Extensión a otros tejidos pélvicos |
| III | Tumor compromete uno o ambos ovarios con citología o confirmación histológica de implantes peritoneales fuera de la pelvis y/o ganglios retroperitoneales positivos. |
| IIIa | Tumor localizado en la pelvis pero con implantes microscópicos fuera de la pelvis (en cavidad abdominal), no afección ganglionar |
| IIIa1 | Sólo ganglios retroperitoneales positivos. |
| IIIa1i | Metástasis ≤ 10 mm en su diámetro mayor |
| IIIa1ii | Metástasis > 10 mm en su diámetro mayor |
| IIIa2 | Compromiso peritoneal microscópico extrapélvico, con/sin ganglios retroperitoneales positivos |
| IIIb | Tumor localizado en la pelvis, pero con implantes macroscópicos, fuera de ella ≤ 2 cm, con/sin afección ganglios retroperitoneales, incluye extensión a la cápsula del hígado/bazo. |
| IIIc | Tumor localizado en la pelvis con implantes macroscópicos, fuera de ella mayores de 2cm, con/sin afección a ganglios retroperitoneales, incluye extensión a la cápsula del hígado y/o bazo. |
| IV | Metástasis a distancia, se excluye peritoneo y se incluye parénquima hepático. |
| IVa | derrame pleural, con citología positiva |
| IVb | metástasis a órganos extra-abdominales (ganglios inguinales o fuera de la cavidad abdominal) al parénquima hepático |

Tabla 2. Estadaje Clínico según FIGO. (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, 2014)

El abordaje quirúrgico inicial, con fines diagnósticos y terapéuticos comprende la realización de histerectomía total extrafacial con salpingooforectomía bilateral, disección ganglionar pélvica y para-aórtica, toma de citología peritoneal con lavado posterior a la incisión, omentectomía, citología de diafragmas, biopsia y citoreducción de sitios sospechosos ó toma de múltiples biopsias en caso de

enfermedad no visible. Esta cirugía se puede realizar vía laparoscópica o abierta, dependiendo de las preferencias y experiencia de los cirujanos. (De Vita, 2014)

La cirugía de citoreducción puede clasificarse en: *citoreducción completa* cuando no hay enfermedad visible, *citoreducción optima* cuando queda ≤ 1 cm de enfermedad tumoral residual y *citoreducción subóptima* cuando la enfermedad residual es > 1 cm. (DeVita, 2014)

Dentro de los beneficios de la cirugía de citoreducción se encuentra: mayor intervalo libre de recaída y mejor sobrevida a menor tamaño de enfermedad residual, mejoría sintomática y en la calidad de vida, y disminución en la liberación de citoquinas inmunosupresoras como la interleuquina 10 y receptor del factor de crecimiento vascular. (DeVita, 2014)

Así mismo, la enfermedad residual post-cirugía es el principal factor pronóstico que determina la sobrevida, incluso sobre el estadiaje FIGO. Otros factores pronósticos independientes son: la edad, el estadio FIGO, el estado funcional, grado histológico y la histología. (Du Bois A, 2009)

Sólo un estudio aleatorizado y controlado ha evaluado el rol de la linfadenectomía en la enfermedad avanzada. Se incluyeron pacientes con nódulos peritoneales residuales ≤ 1 cm y se distribuyeron en dos grupos; uno se sometió de forma sistemática a linfadenectomía pélvica y para-aórtica y el otro grupo sólo se le realizó resección de los ganglios voluminosos; Este estudio demostró una sobrevida libre de progresión 6 meses mayor en el grupo que fue sometido a linfadenectomía, pero no hubo impacto en la sobrevida global. (Benedetti-Panici PB, 2005)

Dado que el cáncer es un estado inflamatorio per se, se ha demostrado en algunos estudios pequeños de pacientes con cáncer avanzado presentan una relación neutrófilos-linfocitos (RNL) y plaquetas-linfocitos (RPL) alta, y esto se ha atribuido a un mal pronóstico. (Guthrie G, 2013). Estos hallazgos se han reproducido en dos estudios de pacientes con cáncer de ovario en donde se evidencia que a mayor RNL y RPL hay peor sobrevida y mayor recurrencia de la enfermedad; pero los cortes de dichos valores son diferentes en los estudios, por lo que aun no contamos con un valor estandar. (HanByoul Cho, 2009) (Williams K, 2014) . Dado lo anterior se determinará el corte para nuestra población como parte del análisis estadístico

1.2. Generalidades sobre el tratamiento del Cáncer de Ovario

En cuanto al tratamiento sistémico del cáncer de ovario, éste se puede proporcionar en 3 modalidades: adyuvancia de la enfermedad temprana y localmente avanzada, neoadyuvancia en algunos estadios clínicos IIIC y IV en los cuales la cirugía de citorreducción no puede realizarse inicialmente (I Vergote, 2010) o como parte de un tratamiento paliativo para las pacientes en estadios clínicos IV. (De Vita, 2014)

Aproximadamente el 25% de las pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario van a debutar con estadios clínicos I y II. De estos, el beneficio de la terapia adyuvante con quimioterapia se ha demostrado a partir del estadio IC. Aquellas pacientes con tumor de alto grado y/o histología de células claras independientemente del estadio clínico también se beneficiarán de la adyuvancia. (Leadermann J.A, 2013)

Una revisión sistemática del año 2004, incluyó 13 estudios de pacientes con cáncer de ovario estadios clínico I que recibieron tratamiento con quimioterapia adyuvante con diferentes esquemas de tratamiento. Sólo 5 estudios mostraron mejoría en la sobrevida global, pero de éstos dos terceras partes estaban mal estadiados. El estudio ACTION fue el único que incluyó pacientes con cirugía óptima pero no mostró beneficio en la sobrevida global. Dos estudios evidenciaron mejoría en la sobrevida libre de enfermedad, con la quimioterapia adyuvante (HR 0,70 IC 95% 0,58 – 0,86, p 0,0004). El estudio ICON 1 y el estudio ACTION mostraron un disminución en la tasa de recurrencia local de un 65%, independientemente del estadio clínico. (Laurie Elit, 2004) (Trimbos J, 2003)

El esquema óptimo para el tratamiento con quimioterapia adyuvante en enfermedad temprana aún es controversial, y éste se ha extrapolado del utilizado en enfermedad avanzada. Lo frecuente es utilizar esquemas a base de platino, en especial el carboplatino, ya sea en monoterapia o en combinación con paclitaxel. (Adams G, 2010)

El estudio GOG 157 mostró que en pacientes con histología serosa papilar, la aplicación de 6 ciclos de quimioterapia a base de carboplatino más paclitaxel, mejora la sobrevida libre de enfermedad a 5 años en un 83% versus los pacientes que recibieron sólo 3 ciclos que presentaron una sobrevida libre

de enfermedad a 5 años de un 60% (HR 0,33, IC 95% 0,14-0,77), pero sin mostrar diferencias en la sobrevida global. (Bell J, 2006)

Aproximadamente el 70 - 80% de las pacientes diagnosticadas con cáncer de ovario, se encuentran en estadios FIGO IIIC y IV (Leadermann J.A, 2013). Esta enfermedad se caracteriza por altas tasas de recurrencia, independientemente del resultado de la cirugía citoreductiva, por lo que el objetivo del tratamiento en la mayoría de los casos es con fines paliativos. La enfermedad avanzada, puede ser tratada con cirugía primaria seguida de quimioterapia adyuvante, o con quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía de intervalo. Estas dos modalidades no han mostrado diferencias en cuanto a la sobrevida. Además, se ha demostrado que en aproximadamente el 80% de esta pacientes se logra obtener una citoreducción óptima. (Leadermann J.A, 2013)

La quimioterapia neoadyuvante, además de un claro beneficio en términos de morbilidad postoperatoria, también permite conocer la biología de la enfermedad y la quimiosensibilidad del tumor en pacientes con enfermedad avanzada (estadios FIGO IIIC y IV) que, por el volumen de su enfermedad no pueden ser sometidos de forma primaria a una cirugía de citoreducción. (Leadermann J.A, 2013) Pero de acuerdo a los resultados del estudio aleatorizado del grupo EORTC-NCIC la neoadyuvancia no impacta la sobrevida global, sólo mejora la tasa de resección tumoral. (Vergote I, 2010)

En el noveno Simposium Internacional de Cáncer de Ovario Avanzado realizado en marzo 2013 en Valencia, España, se concluye que la terapia neoadyuvante debe ser reservada para pacientes con comorbilidades significativas, principalmente pacientes añosas con grandes volúmenes de ascitis o derrame pleural moderado, ya que estas pacientes presentan mayor morbilidad con la cirugía primaria debido a su alto volumen de enfermedad y comorbilidades asociadas. (Hacker, 2013)

Cuando se logra realizar una citoreducción óptima se puede ofrecer 2 opciones de tratamiento adyuvante: quimioterapia intravenosa convencional o quimioterapia intravenosa más quimioterapia intraperitoneal, pero esta última combinación fue analizada en los estudios GOG 104/SWOG 8501, GOG 114, GOG 172, donde se demostró en todos ellos una alta tasa de toxicidad. (Singhal P, 2006) (Armstrong D, 2006)

Para aquellos pacientes con una cirugía de citoreducción subóptima la opción de tratamiento es quimioterapia intravenosa, en estos pacientes no se utiliza la quimioterapia intraperitoneal ya que no se ha visto beneficio con el uso de la misma. (Singhal P, 2006) (Armstrong D, 2006)

En lo referente a la quimioterapia adyuvante a base de platinos se recomienda en aquellas pacientes jóvenes, con enfermedad limitada, con bajo volumen de ascitis, y ausencia de comorbilidades. El estándar es carboplatino más paclitaxel cada 3 semanas por 6 ciclos. Este esquema de tratamiento fue utilizado en los estudios ICON-3, GOG 132 (este último estudio utilizó cisplatino) mostrando sobrevida libre de progresión de aproximadamente 17 meses. (Neijt JP, 2000) (Ozols RF, 2003) (Pignata S. Scambia G, 2014)

A pesar de una cirugía adecuada y de la aplicación de quimioterapia el 70% de los pacientes recaerán en los primeros 3 años, por lo que hay que definir la sensibilidad a platinos.

- Platino refractario: son aquellas pacientes que progresan durante el tratamiento.
- Platino resistentes: son aquellos que progresan en los primeros 6 meses post-tratamiento
- Sensibles parciales al Platino: son los que progresan dentro de los 6 a 12 meses post-tratamiento
- Platino sensibles totales: son los que progresan después de los 12 meses post-tratamiento. (Leadermann J.A, 2013)

Aquellos pacientes con enfermedad recurrente y sensibilidad al platino se pueden tratar con cirugía citoreductiva si es posible y quimioterapia a base de platino. (Leadermann J.A, 2013)

Para la enfermedad recurrente platino resistente no hay un tratamiento secuencial establecido, tampoco un medicamento ideal para tratamiento de primera línea. Se ha estudiado el uso de paclitaxel semanal, la doxorubicina liposomal, la gemcitabina, con tasas de respuesta bajas que oscilan el 20%. (Markman M, 2006) (Gordon A, 2001)

1.3. Justificación del estudio

Como se mencionó anteriormente, la mayoría de mujeres son diagnosticadas en etapas más avanzadas de la enfermedad donde el pronóstico es más sombrío y con altas tasas de recurrencia. El advenimiento de nuevas opciones de tratamiento ha establecido que las pacientes con cáncer de ovario epitelial, y a partir del estadio clínico I con características de alto riesgo se beneficien de la administración de quimioterapia adyuvante a base de platinos.

Dado que en Costa Rica el cáncer de ovario representa una de las 10 primeras causas de muerte por cáncer femenino y el hecho de no contar con información propia de la sobrevida libre de recurrencia/progresión de las pacientes con cáncer epitelial de ovario tratadas con quimioterapia en base de Platinos, fue que surgió la iniciativa de estudiar la Sobrevida libre de recurrencia y progresión en mujeres con cáncer epitelial de ovario a partir del estadio clínico FIGO I al IV, en el Hospital San Juan de Dios durante el periodo 2009 al 2013.

Por lo expuesto en el párrafo anterior fue que se postuló como hipótesis nula que la población en estudio presenta tasas de sobrevida libre de progresión igual a la reportada a nivel internacional.

Lo anterior nos permitirá contar con información valiosa sobre las tasas de respuesta a los tratamientos estándar y estimar la frecuencia de enfermedad platino resistente en el Hospital San Juan de Dios entre el 2009 y el 2013.

2. OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar el periodo libre de recurrencia/progresión en las pacientes con cáncer epitelial de ovario estadios clínicos FIGO I a IV que fueron tratadas con quimioterapia en el Hospital San Juan de Dios durante el periodo 2009 al 2013

Objetivos específicos

- a. Describir las características generales de la población estudiada.
- b. Determinar la sobrevida global a 5 años en la población analizada.
- c. Describir la sensibilidad al tratamiento con platinos, los esquemas de quimioterapia, y el tipo de cirugía de citoreducción que se le realizó.
- d. Establecer cuántas pacientes completaron satisfactoriamente su tratamiento con quimioterapia y cuántas sufrieron un retraso en el mismo por complicaciones asociadas.
- e. Determinar la sensibilidad del Ca-125 y su correlación con el estadiaje FIGO, así como la relación Linfocitos-neutrófilos y relación plaquetas-linfocitos al diagnóstico para la sobrevida libre de progresión y supervivencia global

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Se incluyeron todas las pacientes con el diagnóstico de cáncer epitelial de ovario con base en el registro de biopsias del Servicio de Patología del Hospital San Juan de Dios, entre el año 2009 al 2013. Posteriormente se corroboró que las pacientes identificadas hubieran recibido tratamiento con cisplatino o carboplatino en el mismo hospital, una vez identificadas las pacientes, se procedió a revisar el expediente clínico. Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión:

3.1. Criterios de inclusión:

- a) Mujeres mayores de 18 años
- b) Diagnóstico de un cáncer epitelial de ovario.
- c) Estadios clínicos, FIGO I a IV
- d) Haber recibido tratamiento con quimioterapia a base de platinos entre los años 2009 al 2013.

3.2. Criterios de exclusión:

- a) Patología benigna de ovario
- b) No contar con la suficiente información clínica.

Después del control cruzado de la base de datos del Servicio de Patología y el Servicio de Farmacia quedaron 63 pacientes, de los cuales sólo 45 cumplieron con los criterios de inclusión.

Las variables recolectadas para el estudio fueron las siguientes:

| Variable | Tipo de variable |
|---|---|
| 1. Edad al diagnóstico | Continua (años) |
| 2. Antecedente personal de cáncer | Categórica (si/no) |
| 3. Histología | Cualitativa (seroso de alto grado, seroso de bajo grado, otro) |
| 4. Estadio Clínico FIGO | Cualitativa (I, II, III, IV) |
| 5. Fecha de diagnóstico | Continua |
| 6. Fecha de inicio de la quimioterapia postoperatoria | Continua |
| 7. Quimioterapia perioperatoria | Categórica (si/no) |
| 8. Tratamiento neoadyuvante | Categórica (si/no) |
| 9. Tipo de cirugía | Cualitativa (óptima / subóptima) |
| 10. Fecha de la cirugía | Continua |
| 11. Esquema de Quimioterapia | Cualitativa (Platino cada 3semanas + Paclitaxel semanal, Platino + Paclitaxel cada 3 semanas, otro) |
| 12. Tipo de quimioterapia | Cualitativa (cisplatino, carboplatino,) |
| 13. Toxicidad | Cualitativa (neuropatía, mielotoxicidad, otro) |
| 14. Sensibilidad a platino | Cualitativa (sensible total, sensible parcial, resistente y refractario) |
| 15. Recurrencia o progresión tumoral | Categórica (si/no) |
| 16. Fecha de la recurrencia/ progresión | Continua |
| 17. Intervalo libre de platino | Continua |
| 18. Estado final | Categórica (vivo/muerto) |
| 19. Fecha de muerte | Continua |
| 20. Tiempo de supervivencia | Continua (meses) |

Tabla 3. Variables estudiadas.

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas se expresan como porcentajes y las variables continuas se expresan como medias y desviación estándar. Se determinó el período libre de recurrencia a partir de la fecha de inicio de tratamiento citotóxico y el momento de recurrencia de la enfermedad neoplásica, definida por la confirmación histológica de nuevos hallazgos congruentes con enfermedad a criterio del médico tratante. La mortalidad fue calculada a partir de la fecha de inicio de tratamiento citotóxico hasta la fecha de defunción reportada por el Registro Civil de Costa Rica. Los datos fueron censurados hasta la fecha de progresión o muerte o hasta el 1 de mayo de 2016. Se calculó la probabilidad de recurrencia o progresión y la supervivencia global mediante el método de Kaplan-Meier. La prueba de Log-rank fue empleada para comparar las supervivencias de los grupos estudiados. Se determinó el hazard ratio de progresión, recurrencia o supervivencia global mediante el método de regresión de Cox mediante un análisis univariado. Las características clínicas que se asociaron a las variables dependientes en el análisis univariado con un valor de $p < 0.10$ fueron incluidas en un análisis de regresión de Cox múltiple, mediante un método "step-wise". Se corroboró la bondad de ajuste de los modelos de regresión mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow. Se consideró una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa. El punto de corte para la relación neutrófilos-linfocitos y relación plaquetas-linfocitos se estableció mediante el método de maximización de valor Log-likelihood. (Contal C, 1999)

Se empleó el programa estadístico SPSS para Mac 20.0 (Chicago, EEUU).

5. RESULTADOS

De acuerdo al registro de pacientes otorgado por el Comité Local de Farmacoterapia, 63 mujeres recibieron tratamiento con quimioterapia a base de platino durante los 5 años contemplados en el estudio. De este número se logró revisar sólo 45 expedientes por razones mencionadas en la figura 1.

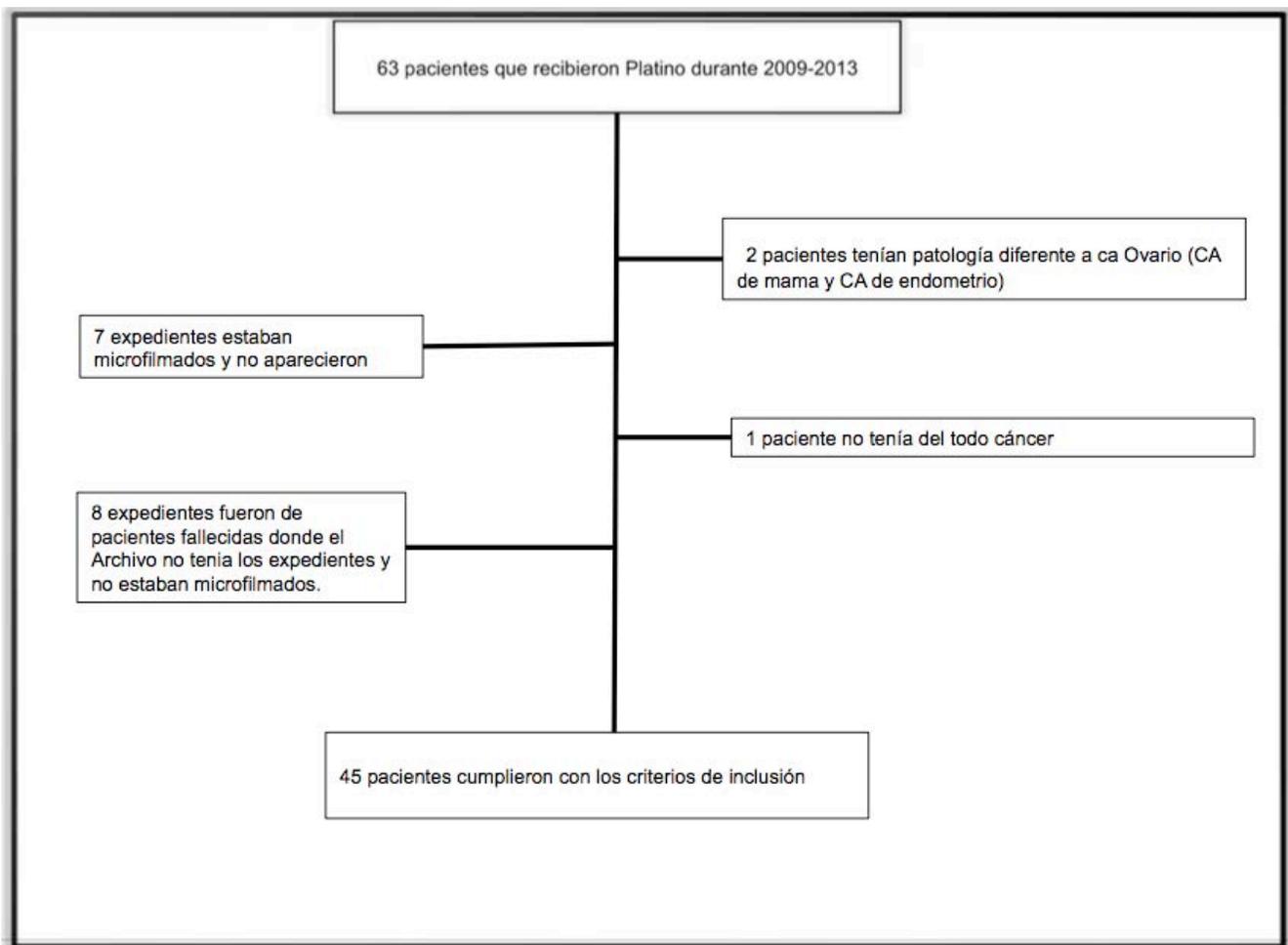


Figura 1. Flujograma de distribución de expedientes

La media de edad de las pacientes incluidas en el estudio fue de 56 años, la mayoría de mujeres presentaron una histología de alto grado, siendo el tipo seroso el más frecuente con

un 59%. Así mismo, el grueso de la población tuvo un estadiaje FIGO IIIC (53,3%) seguido por los estadios IC y IV, ambos con una representación del 13,3%. Las características generales de la población se especifican en la Tabla 3.

En relación al tipo de tratamiento quirúrgico ofrecido, se pudo observar que el 62,2% de la pacientes se les logró realizar una cirugía óptima, el 28,9% se sometieron a una cirugía de citorreducción subóptima y sólo un 8,9% de las pacientes no fueron operadas.

Al contemplarse en este estudio tanto estadios FIGO tempranos como avanzados el tipo de tratamiento sistémico ofrecido tuvo dos intenciones. El 84,5% de las pacientes recibieron adyuvancia mientras que el 13,3% recibió quimioterapia paliativa. Solamente una paciente recibió quimioterapia perioperatoria (2,2%).

Dentro de los esquemas de tratamiento citotóxico empleados se pudo observar que el esquema de aplicación platino más paclitaxel cada 3 semanas fue el más empleado representando un 62,2%, seguido de la combinación de platino cada 3 semanas más paclitaxel semanal (33,3%). Únicamente un paciente recibió el esquema platino más paclitaxel cada semana. El promedio de ciclos de quimioterapia aplicados fue de $5,48 \pm 1,7$.

La gran mayoría de la población recibió carboplatino como parte de su tratamiento, sólo 11 pacientes (24,4%) recibió cisplatino. El anticuerpo monoclonal bevacizumab se aplicó 3 pacientes.

| Características generales de la población | |
|--|---------------|
| Edad (años) | 56 ± 14,85 |
| Histología; n(%) | |
| • Seroso de alto grado | 26 (57,8) |
| • Seroso de bajo grado | 4 (8,9) |
| • Endometrioide | 7 (15,6) |
| • Células claras | 3 (6,7) |
| • Mixto de alto grado | 1 (2,2) |
| • Células transicionales | 2 (4,4) |
| • Poco diferenciado | 1 (2,2) |
| • Datos perdidos | 1 (2,2) |
| Estadio FIGO: n(%) | |
| • I-A | 3 (6,7) |
| • I-C | 6 (13,3) |
| • II-B | 2 (4,4) |
| • II-C | 2 (4,4) |
| • III-A | 1 (2,2) |
| • III-B | 1 (2,2) |
| • III-C | 24 (53,3) |
| • IV | 6 (13,3) |
| Ca-125 (UI/ml) | |
| • FIGO I | 84,6 ±95,2 |
| • FIGO II | 810 ±1145,5 |
| • FIGO III | 973,2 ±1780,4 |
| • FIGO IV | 1112,5±1469 |
| Cirugía citorreducción ;n(%) | |
| • Óptima (enfermedad residual ≤1cm) | 28 (62,2) |
| • Sub-óptima (enfermedad residual >1cm) | 13 (28,9) |
| • No operados | 4 (8,9) |

| | |
|--|------------|
| Número de ciclos de QT recibidos; n (%) | |
| • 8 ciclos | 2 (4,4) |
| • 6 ciclos | 36 (80) |
| • Menos de 6 ciclos | 7 (15,5) |
| Tipo de platino empleado; n (%) | |
| • Carboplatino | 34 (75,6) |
| • Cisplatino | 11 (24,4) |
| Número promedio de ciclos de QT | 5,48 ± 1,7 |
| Esquemas QT utilizados en tratamiento postoperatorio | |
| • Platino cada 3 sem + Paclitaxel semanal | 15 (33,3) |
| • Platino + Paclitaxel cada 3 sem | 28(62,2) |
| • Platino + Paclitaxel semanal | 1 (2,2) |
| • Datos perdidos | 1 (2,2) |
| Simbología n= número, QT= quimioterapia. | |

Tabla 4. Características generales de la población estudiada

En el 55,6% de las pacientes no se reportaron toxicidades en el expediente clínico. Dentro de las toxicidades registradas la neuropatía fue la más frecuente (28,9%) seguida por la mielotoxicidad (8,9%). No hubo diferencia en la toxicidad presentada según el esquema recibido. Además no se puede especificar el grado de toxicidad presentado, ya que este dato no se constante en el expediente clínico. (Tabla 5)

| Tipo de toxicidad | Frecuencia (%) |
|---|----------------|
| Neurotoxicidad | 13 (29,5) |
| Mielotoxicidad | 4 (9) |
| Hipertensión arterial asociada al Bevacizumab | 1 (2,3) |
| Mielotoxicidad + neurotoxicidad | 1 (2,3) |
| Ninguna | 25 (57) |

Tabla 5. Perfil y frecuencia de toxicidad registrada.

Del total de 45 pacientes estudiadas 21 de ellas no habían presentado recurrencia/progresión de la enfermedad a la fecha de finalizada la recolección de datos, correspondiendo a un 46,7% de la población. El 53,3% correspondiente a la población sí recurrió/ progresó. Se observó que para los estadios clínicos FIGO III-C la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 32 meses siendo significativamente mejor que para las pacientes con estadio FIGO IV (HR: 0,96, IC 95% 2,99-27, p=0,039). (Figura 2)

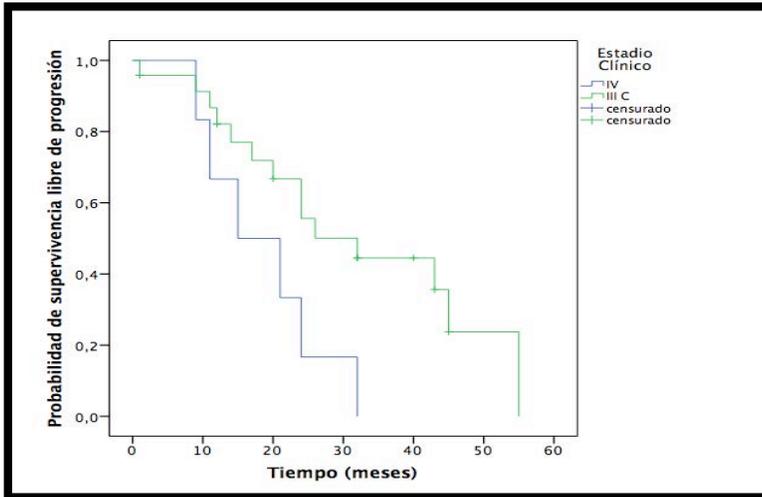


Figura. 2 Sobrevida libre de progresión según estadio clínico; IIIC mediana de PFS de 32 meses (IC 95%: 15.9 – 48.03); vs IV 15m (IC 95%: 2.99 - 27); $p=0.039$, HR: 0.96 (IC 95%. 0.93 – 0.99)

Al estimar la sobrevida libre de progresión en estadio IIIC y IV según el esquema de quimioterapia utilizado, se observó que no hubo diferencias significativas entre el esquema de paclitaxel semanal más platino trisemanal versus paclitaxel más platino trisemanal. (HR:1,38, IC 95% 0,42 – 4,52, $p=0,67$). (Figura 3)

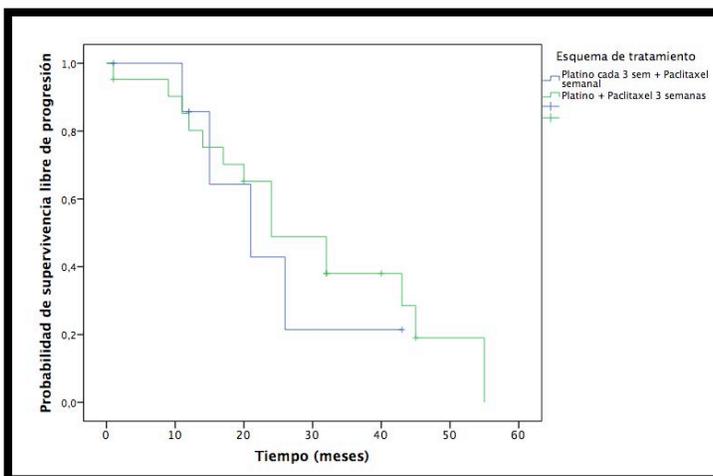


Figura 3. Sobrevida libre de progresión según esquema de quimioterapia; Platino cada 3 semanas más paclitaxel semanal la mediana fue de 21 meses (IC 95% 8,7 – 33,3) y para esquema platino más Paclitaxel trisemanal 24 meses (IC 95% 14,1 – 33,9); $p=0,67$, HR:1,38 (IC 95% 0,42 – 4,52)

La sobrevida libre de recurrencia para los estadios I y II no alcanzó la mediana de progresión al tiempo de recolección de los datos. No hubo diferencias significativas, con un valor de p de 0.94. (Figura 4)

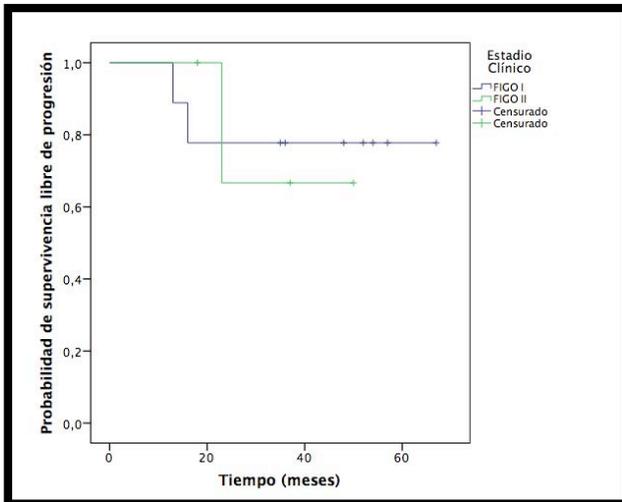


Figura 4. Sobrevida libre de recurrencia para los estadios FIGO I y II. No se ha alcanzado la mediana de progresión. No hay diferencias ($p=0,94$)

Además se logró estudiar la sensibilidad a platinos en 24 pacientes de la población y el 58,3% (14 pacientes) fueron sensibles totales, 16,7% sensibles parciales, 12,5% resistente y 12,5% refractarias al uso del agente platino. Este dato se obtuvo de la información recopilada en el expediente clínico de acuerdo a la fecha de reporte del estudio de imagen que mostró la progresión. (Tabla 6).

| Platino sensibilidad | Frecuencia | Porcentaje |
|----------------------|------------|------------|
| Refractario | 3 | 12,5 |
| Resistente | 3 | 12,5 |
| Sensible parcial | 4 | 16,7 |
| Sensible total | 14 | 58,3 |
| Total | 24 | 100,0 |

Tabla 6. Determinación de la platino sensibilidad.

La tabla 7 muestra las medias de CA 125 según estadio clínico y no hubo diferencias significativas entre ellos pese a que se observó una tendencia de mayor concentración de este marcador en estadios avanzados. ($p=0,49$, IC 95% 338 - 1278).

Tabla 7.

| | Media de CA 125 | Desviación típica | Intervalo de confianza para la media al 95% | |
|--------|-----------------|-------------------|---|-----------------|
| | | | Límite inferior | Límite superior |
| EC I | 84,56 | 95,23 | 4,97 | 164,20 |
| EC II | 810,00 | 1145,51 | -9482,02 | 11102,02 |
| EC III | 973,25 | 1780,37 | 221,46 | 1725,03 |
| EC IV | 1112,53 | 953,25 | 112,15 | 2112,91 |
| Total | 808,24 | 1469,53 | 338,27 | 1278,22 |

Tabla 7. Probabilidad de recurrencia según el CA 125, análisis de regresión de Cox. $P=0,49$ (IC 95% 338 - 1278)

Con el fin de establecer variables predictoras de sobrevida libre de progresión/recurrencia se realizó un análisis univariado, que evidenció una RLN mayor de 4 (Figura 5.), RPL mayor de 350 (figura 6), el estadio FIGO y la histología de alto grado, fueron variables predictoras de peor sobrevida libre de progresión/recurrencia. Sólo la cirugía óptima fue una variable positiva para una mayor SLP/SLR. Figuras. 7. (Tabla 8)

| Variable | HR | IC 95% | Valor de p |
|----------------|------|--------------|------------|
| Ca 125 | 1.00 | 0.99 – 1.01 | 0.76 |
| NLR > 4 | 2.82 | 1.07 – 7.41 | 0.035 |
| PLR > 350 | 4.21 | 1.48 – 11.95 | 0.007 |
| Estadio FIGO | 2.46 | 1.43 – 4.29 | <0.001 |
| Edad | 1.01 | 0.98 – 1.05 | 0.32 |
| Alto grado | 2.88 | 1.07 – 7.75 | 0.038 |
| Cirugía optima | 0.31 | 0.13 – 0.70 | 0.005 |

Tabla 8. Análisis univariado para predecir la probabilidad de sobrevida libre de progresión/recurrencia. (NLR= relación neutrófilos/linfocitos, PLR= relación plaquetas/linfocitos, HR= hazard ratio, IC= intervalo de confianza, se tomó un valor de p significativo <0,05)

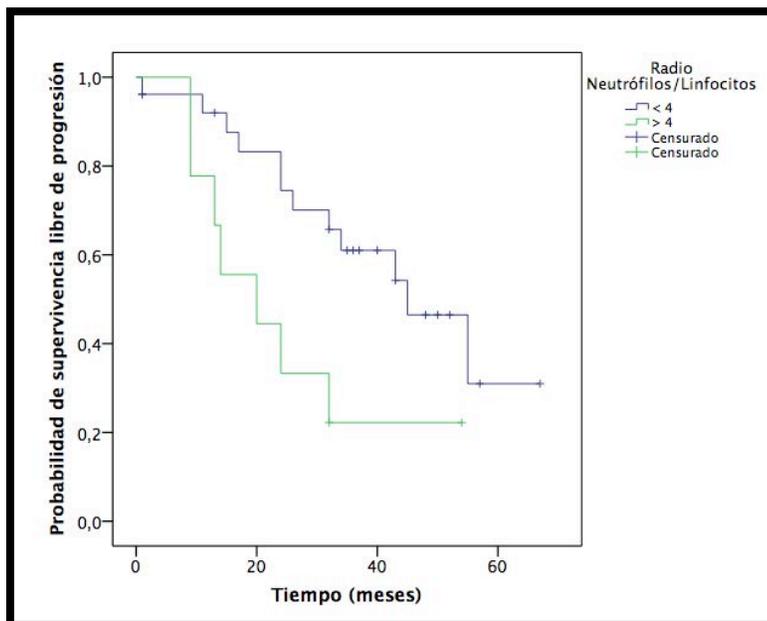


Figura 5. Relación Linfocitos/neutrófilos como variable predictora de peor SLP. HR: 2,82 (IC 95% 1,07 – 7,41) $p=0.035$ (HR= hazard ratio, IC= intervalo de confianza, se tomó un valor de p significativo <0,05)

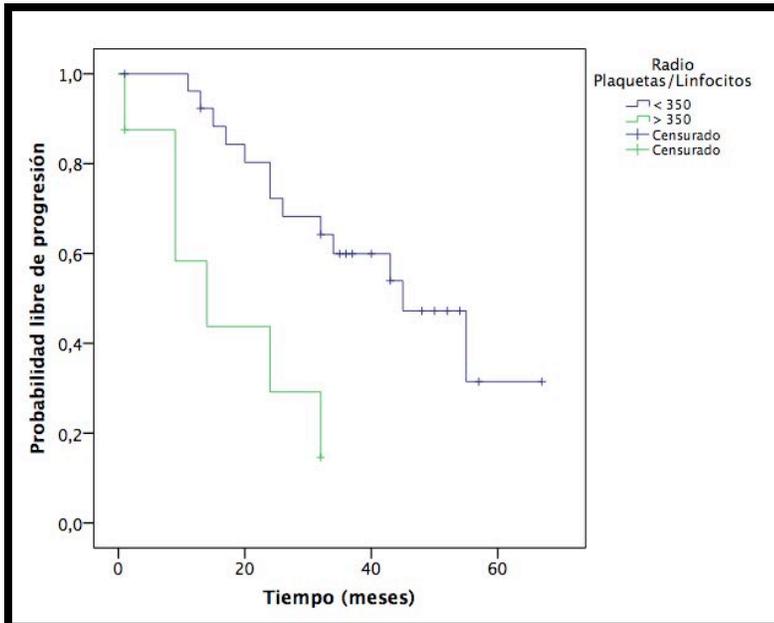


Figura 6. Relación plaquetas/linfocitos como variable predictora de peor SLP. HR: 4,21 (IC 95% 1,48 – 11,95) $p=0,007$ (HR= hazard ratio, IC= intervalo de confianza, se tomó un valor de p significativo $<0,05$)

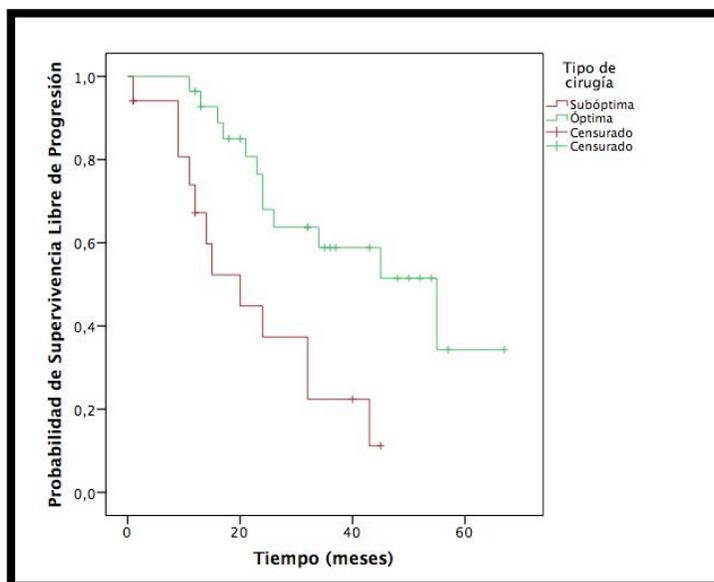


Figura 7. Probabilidad de supervivencia libre de progresión, según tipo de cirugía. HR: 0,31 (IC 95% 0,13 – 0,70). $p=0,005$ (HR= hazard ratio, IC= intervalo de confianza, se tomó un valor de p significativo $<0,05$)

Al realizar el análisis multivariado se pudo evidenciar que la única variable que de forma independiente se asoció a peor SLP/SLR fue el estadio FIGO. (HR: 3,66, IC 95% 1,49 – 8,99, $p=0,005$). Tabla 9

| Variable | Valor de p | HR | 95,0% IC para Exp(B) | |
|----------------|------------|------|----------------------|----------|
| | | | Inferior | Superior |
| PLR>350 | 0,858 | 1,21 | 0,14 | 10,17 |
| NLR >4 | 0,335 | 2,87 | 0,34 | 24,38 |
| FIGO_T | 0,005 | 3,66 | 1,49 | 8,99 |
| Alto grado | 0,234 | 2,36 | 0,57 | 9,74 |
| Cirugía óptima | 0,406 | 0,60 | 0,18 | 1,99 |

Tabla 9. Análisis multivariado para determinar la probabilidad de sobrevida Libre de progresión/recurrencia. (PLR= relación plaquetas/linfocitos, NLR= relación neutrófilos/linfocitos HR= harzard ratio, IC= intervalo de confianza, se tomó un valor de p significativo <0,05)

En cuanto a la sobrevida global para los estadios FIGO IIIC y IV no se observó diferencia significativa. Para el estadio FIGO IIIC la mediana de SG fue de 67,5 meses (IC 95% 43,5 – 91,5) $p=0,586$. En tanto que para estadio FIGO IV fue de 47,6 meses (IC 95% 41 - 54). Figura 8. No se ha alcanzado la mediana de supervivencia para los estadios FIGO I y II, el análisis no mostró diferencias. ($p= 0,733$). Figura 9

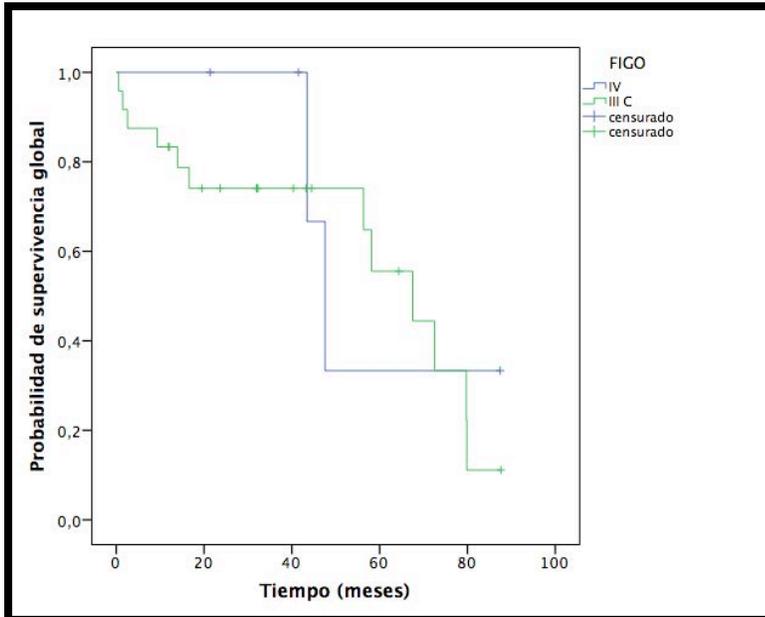


Figura 8. Probabilidad de supervivencia global de acuerdo al estadio FIGO III C y IV. (IC 95% 49,5 – 85,6) $p=0,586$. (HR= hazard ratio, IC= intervalo de confianza, se tomó un valor de p significativo $<0,05$)

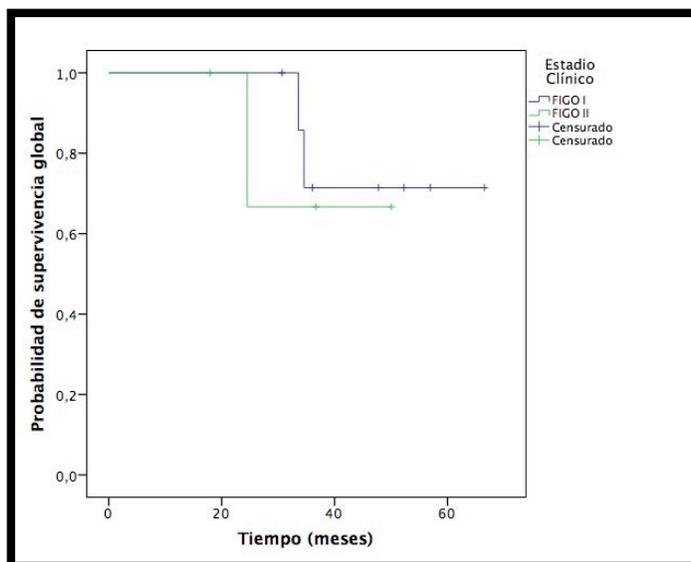


Figura 9. Probabilidad de supervivencia global para estadios FIGO I y II. No se ha alcanzado la mediana de supervivencia. No hubo diferencias; $p=0,733$. (HR= hazard ratio, IC= intervalo de confianza, se tomó un valor de p significativo $<0,05$)

Al valorar la probabilidad de sobrevida global según el esquema de quimioterapia administrado para estadios clínicos III y IV no se evidenció una diferencia estadística si el tratamiento brindado fue con dosis de Paclitaxel cada 3 semanas o dosis semanales de paclitaxel. La mediana de sobrevida global para el esquema de Paclitaxel cada 3 semanas se situó en 67,5 meses con un IC 95% 49,5 – 85,6, para un valor p de 0,89. (Figura 10.)

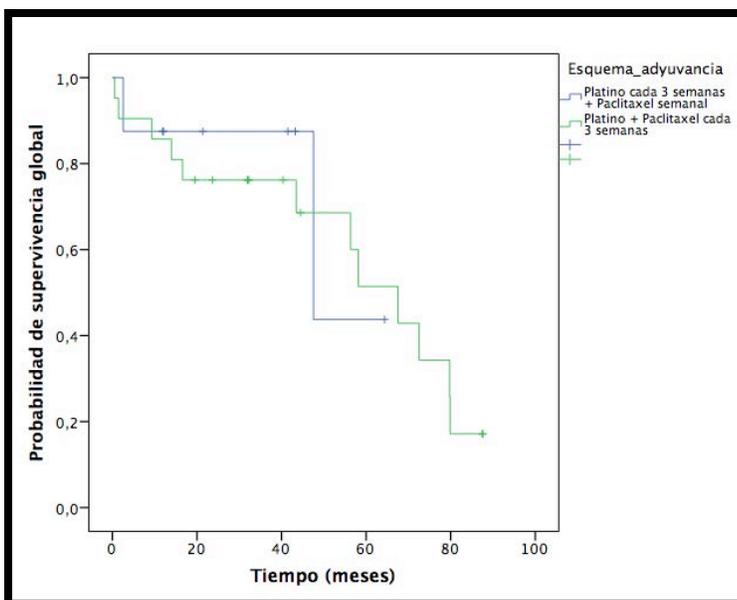


Figura 10. Probabilidad de sobrevida global de acuerdo al esquema de quimioterapia. (IC 95% 49,5 – 85,6) $p=0,89$. (HR= hazard ratio, IC= intervalo de confianza, se tomó un valor de p significativo $<0,05$)

Se realizó un análisis univariado con el fin de predecir la probabilidad de sobrevida global, documentándose que la relación plaquetas/linfocitos y la realización de una cirugía óptima mostraron significancia estadística (figura 11) dentro de las cuales la cirugía óptima es una variable predictora de mejor sobrevida global y la relación plaquetas/linfocitos mayor a 350 (figura. 12) predijo peor probabilidad de sobrevida global. Tabla 10.

| Variable | HR | IC 95% | Valor de p |
|----------------|------|--------------|------------|
| Ca 125 | 1.00 | 0.99 – 1.01 | 0.16 |
| NLR > 4 | 2.60 | 0.91 – 7.44 | 0.07 |
| PLR > 350 | 3.56 | 1.22 – 10.37 | 0.02 |
| Estadio FIGO | 1.18 | 0.67 – 2.07 | 0.55 |
| Edad | 1.03 | 0.99 – 1.07 | 0.12 |
| Alto grado | 2.83 | 0.89 – 8.98 | 0.07 |
| Cirugía optima | 0.30 | 0.11 – 0.81 | 0.02 |

Tabla 10. Asociación Univariado de posibles variables predictivas de mortalidad por cáncer de ovario. (HR= hazard ratio, IC= intervalo de confianza, se tomó un valor de p significativo <0,05)

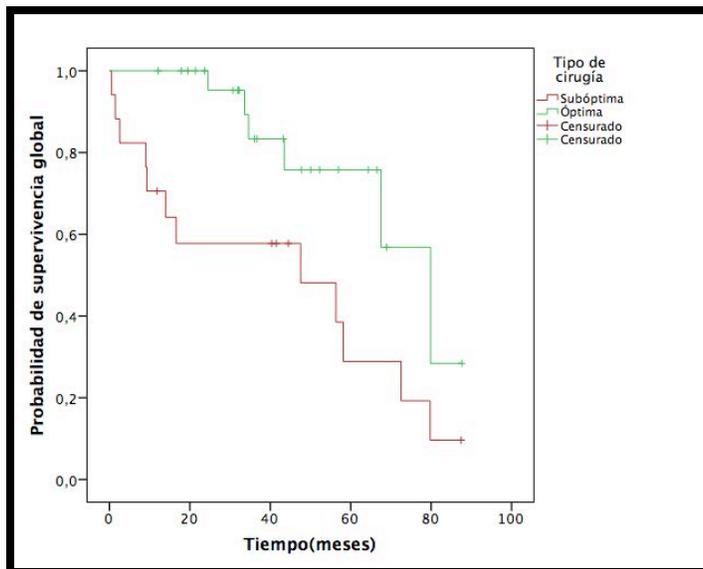


Figura 11. Análisis multivariado para predecir la probabilidad de sobrevida global según el tipo de cirugía de citorreducción realizada. HR: 0,30 (IC 95% 0,11- 0,81) p= 0,02. (HR= hazard ratio, IC= intervalo de confianza, se tomó un valor de p significativo <0,05)

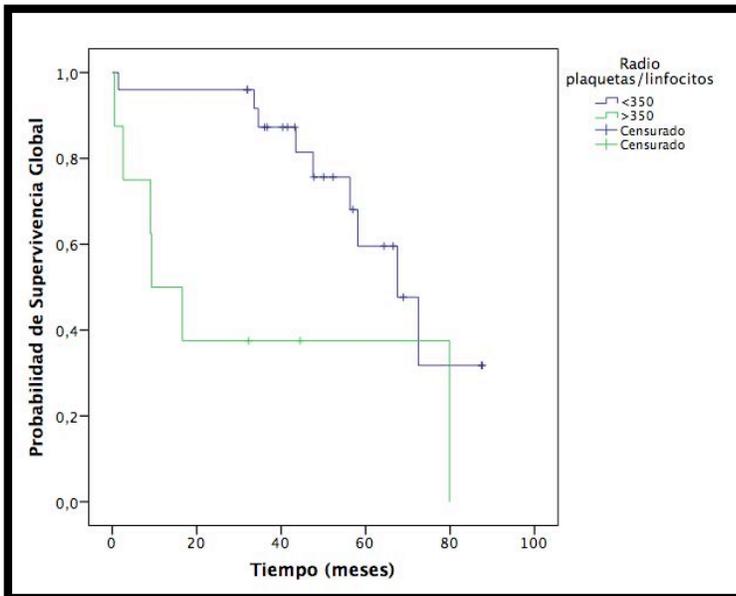


Figura 12. Análisis univariado para determinar la sobrevida global de acuerdo la relación plaquetas/linfocitos. HR :3,56 (IC 95% 1,22- 10,37) p=0,02. (HR= hazard ratio, IC= intervalo de confianza, se tomó un valor de p significativo <0,05)

Además, no se evidenció asociación estadísticamente significativa entre mortalidad y la relación neutrófilos/linfocitos mayor a 4, obteniéndose un HR de 2,6 (IC 95% 0,91 – 7,44) $p=0,07$. Figura 13

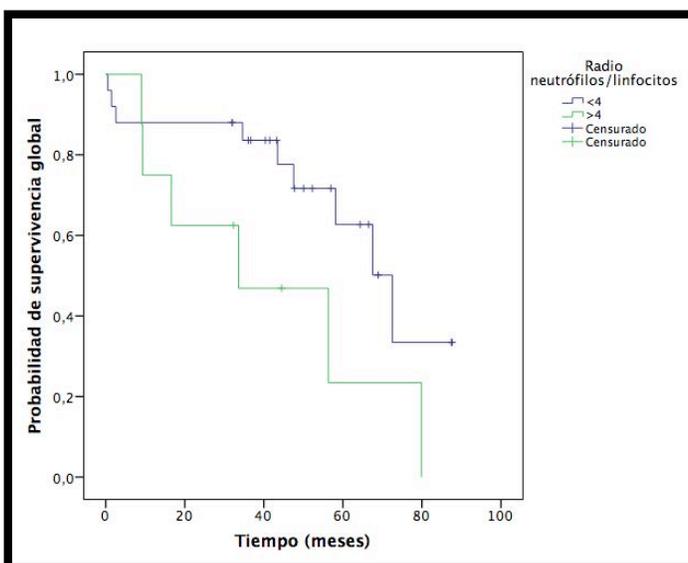


Figura 13. Análisis univariado para determinar la probabilidad de sobrevida global de acuerdo la relación neutrófilos/linfocitos. HR: 2,6 (IC 95% 0,91 – 7,44) p=0,07. (HR= hazard ratio, IC= intervalo de confianza, se tomó un valor de p significativo <0,05)

El análisis multivariado de Cox evidenció que ni la cirugía óptima, ni la relación neutrófilos/linfocitos, ni la histología de alto grado, ni la relación plaquetas/linfocitos impactan de forma significativa la probabilidad de mejor o peor sobrevida global. (Tabla 11).

| Variable | Valor de p | Hazard Ratio | 95,0% IC para Exp(B) | |
|----------------|------------|--------------|----------------------|----------|
| | | | Inferior | Superior |
| Cirugía óptima | 0,193 | 0,38 | 0,09 | 1,62 |
| NLR > 4 | 0,750 | 0,72 | 0,09 | 5,28 |
| PLR > 350 | 0,110 | 5,49 | 0,68 | 44,35 |
| Alto grado | 0,490 | 1,87 | 0,31 | 11,04 |

Tabla 11. Asociación multivariado de potenciales variables predictivas de mortalidad por cáncer de ovario. (HR= hazard ratio, IC= intervalo de confianza, se tomó un valor de p significativo <0,05)

6. DISCUSIÓN

El presente trabajo demuestra por primera vez los resultados a largo plazo de las pacientes con cáncer epitelial de ovario, estadio FIGO I al IV, que recibieron tratamiento con Platino más Paclitaxel en el Hospital San Juan de Dios, durante los años 2009 al 2013.

La media de edad de la población en estudio fue muy semejante a la reportada en la literatura internacional. Lo mismo pasó con la histología predominante, ya que tanto en nuestro caso, como a nivel internacional el tipo seroso de alto grado representa la mayoría de neoplasias, siendo 57,6% en el estudio actual y 66% el reportado a nivel internacional. (Seidman J, 2015)

Similarmente, la mayoría de pacientes presentaron un estadio FIGO III-C, lo cual concuerda con lo reportado a nivel internacional, en donde se reporta que este estadio corresponde al más frecuentemente diagnosticado. (Kehoe S, 2015)

Como es bien conocido, el valor del CA 125 preoperatorio no fue una variable pronóstica significativa para predecir el riesgo de mortalidad o progresión, presentando intervalos de confianza 95% muy amplios, pero sí con una tendencia a ser más elevado en estadios avanzados, en donde la ascitis y la patología peritoneal están presentes. (Cramer D, 2010)

Desde la década de los 90's, se ha identificado como factores pronósticos de sobrevida la edad al diagnóstico, el estado funcional, la enfermedad residual, y el tratamiento a base de platinos. (WJ, 1989) (Hoskins WJ, 1994) (Omura GA, 1991) (Thigpen T, 1993). En nuestro análisis univariado, la cirugía óptima, la histología de alto grado, el estadio FIGO, la relación neutrófilos-linfocitos mayor a 4 y la relación plaquetas-linfocitos mayor a 350 impactaron de forma significativa la SLP/SLR. La edad no tuvo valor pronóstico, esto se puede explicar al hecho de que la mayoría de casos correspondieron a mujeres menores de 60 años, a la vez que se trató de una población pequeña. Sin embargo al realizar el análisis multivariado, sólo

el estadio FIGO mostró un impacto significativo en la SLP/SLR con un valor de $p= 0,005$, pero un IC 95% muy amplio (IC 95% 1,43 – 4,29).

Al estudiar los factores pronósticos asociados a supervivencia global, el presente estudio demuestra que una relación neutrófilos-linfocitos mayor a 4, relación plaquetas-linfocitos mayor a 350 e histología de alto grado son variables asociadas a peor supervivencia. Similarmente al realizar el análisis multivariado ninguna de las variables anteriores presentó significancia estadística ya que los intervalos de confianza en todas las variables sobrepasaron el 1.

En lo referente a la relación neutrófilos-linfocitos y relación plaquetas-linfocitos pre-tratamiento, éste ha demostrado en varios estudios tener capacidad pronóstica al identificar pacientes con peores resultados a largo plazo cuanto mayor valor numérico presentado. Lo anterior debido a la hipótesis de que el cáncer es un estado de mayor inflamación y la respuesta inmune generada por el huésped contra el tumor se ha asociado como un factor predictor de resultados.

Como es bien sabido, durante la respuesta inflamatoria sistémica hay alteraciones en los leucocitos, siendo la neutrofilia con linfopenia relativa parte de esta. Dado lo anterior, se ha buscado relacionar el relación neutrófilos-linfocitos con la supervivencia y tasas de recurrencia en diferentes tipos de cáncer. Pero esta información aún debe de ser validada, ya que son pocos los estudios específicos en cáncer de ovario, estos son muy heterogéneos y con número pequeño de pacientes. (HanByoul Cho, 2009) (Williams K, 2014)

Cuál es el mejor esquema de tratamiento para las pacientes con cáncer de ovario ha sido tema de debate en varios estudios. En el año 2009 un estudio Japonés fase 3, mostró que la aplicación de paclitaxel semanal más carboplatino prolonga la SLP y la SG comparado a la administración de paclitaxel y carboplatino cada 3 semanas (Katsumata N, 2009) (Katsumata N Y. M., 2013). No obstante, en el año 2014 un estudio Italiano multicéntrico comparó el uso de

paclitaxel en dosis semanales junto con carboplatino trisemanal vs el tratamiento estándar (cada 3 semanas), no logrando encontrar ningún beneficio con el esquema semanal, pero en este estudio, el paclitaxel no fue administrado con esquema de dosis densas estándar (80mg/m² cada semana) sino con dosis inferiores (60mg/m² cada semana) (Pignara S, 2014)

En esta investigación, todas las pacientes fueron expuestas a un agente platino más paclitaxel como parte de su tratamiento inicial. Se administraron ambos esquemas; dosis estándar (platino más paclitaxel cada 3 semanas) y a dosis densas de paclitaxel (semanal) más carboplatino trisemanal. En el grupo de pacientes con estadios FIGO IIIC y IV se evaluó el impacto de cada uno de estos esquemas en términos de sobrevida libre de progresión y sobrevida global no lográndose documentar diferencias estadísticamente significativas entre ambos esquemas de tratamiento. Estos hallazgos están en concordancia con los resultados del reciente estudio del grupo Gynecologic Oncology, en el cual al comparar ambos esquemas no se logró demostrar que el uso de paclitaxel a dosis densas prolongue la SLP o la SG versus el esquema usual (Chan JK, 2016). Sin embargo, no se podría concluir que los resultados del actual estudio apoyen los resultados obtenidos en es estudio GOG 218, ya que la población analizada fue muy pequeña y no permite sacar conclusiones sobre el comportamiento de la misma; además en el estudio GOG 218, el 84% de las pacientes de ambos grupos estudiados recibieron bevacizumab en concomitancia con la quimioterapia, no siendo así en el presente estudio.

Un 62,2% de la población estudiada tuvo un cirugía de citorreducción óptima, al realizar el análisis univariado, se mostró una reducción del riesgo de progresión/recurrencia de un 69% (HR:0,31, IC 95% 0,13-0,70, p=0,005), así como mayor probabilidad de sobrevida global (HR:0,3, IC 95% 0,11-0,81, p=0,02). Dichos hallazgos se correlacionan con los resultados obtenidos en el meta-análisis de Cochrane, 2011, donde se valoró el impacto en la sobrevida libre de progresión en pacientes con cirugía óptima (HR :1,96, IC 95% 1,72-2.23) versus aquellas que no se logró la cirugía de citorreducción adecuada (HR:2,36, IC 95% 2,06-2,71). En cuanto a términos de supervivencia global, este meta-análisis mostró que

aquellas pacientes con una adecuada cirugía de citorreducción el riesgo de muerte se reduce en más de dos veces (HR:2,20, IC 95% 1,90-2,54). (Elattar a, 2011).

El presente estudio demostró que la mediana de sobrevida libre de recurrencia para los estadios clínicos FIGO I y II no se logró alcanzar al tiempo de la recolección de la información, dato que supera la SLR reportada en el en Estudio ICON-7, donde la mediana se situó en 17,5 meses para aquellas pacientes con estadios tempranos y alto riesgo de recurrencia que recibieron tratamiento con quimioterapia sola. Sin embargo, vale la pena resaltar que en dicho estudio sólo el 9% de la población presentaba estadios tempranos y el reporte de SLR fue dado para la población general sin características de alto riesgo. (Oza Amit, 2015)

Al analizar los reportes de estudios diseñados para pacientes con cáncer de ovario en estadios tempranos, el estudio ICON 1, mostró que aquellas pacientes con estadios FIGO tempranos que recibían tratamiento con quimioterapia adyuvante la SLR era mejor que aquellas pacientes en las cuáles solo se les realizó un estadiaje óptimo (HR:0.67, IC 95% 0,50 – 0,90, p=0,008), lo mismo sucedió al estimar la supervivencia, mostrando un beneficio en la misma al brindar a estas pacientes el tratamiento adyuvante con quimioterapia (HR:0,64, IC 95% 0,50- 0,82, p=0,001) (Neoplasm, 2003). Así mismo, el estudio ACTION mostró mejoría en la SLR para aquella pacientes que se recibieron tratamiento con quimioterapia adyuvante (HR0,63, IC 95% 0,43- 0,92, P=0,02); no impactando la supervivencia global con esta terapia (HR: 0,69, IC 95% 0,44-1,08, p=0,10). (Trimbos J, 2003)

Para el estadio FIGO IIIC, la sobrevida libre de progresión obtenida fue de 32 meses (IC 95% 15,9 – 48,03), la cual es muy superior a la reportada en los estudios ICON7 (17,5 meses), MITO-7 (18,3 meses) y GOG 218 (10,2 meses). (Pignara S, 2014). En cuanto que para el estadio FIGO IV, fue de 15 meses la cual también es superior a la reportada en el GOG 218, donde fue de 10,5 meses, pero inferior a la reportada en los estudio anteriores. (Burger R, 2011)

Las diferencias en sobrevida libre de recurrencia/progresión reportadas en este estudio y las reportadas en la literatura internacional se podrían explicar ya que los intervalos de confianza en nuestro análisis son muy amplios, como consecuencia del reducido número de pacientes incluidos. Así mismo al año 2012, la tasa de incidencia de cáncer de ovario en Costa Rica, se estimó en 3,88 por 100 000 habitantes y la mortalidad registrada fue de 2,85 por 100 000 habitantes, lo que indica que el 73% de las mujeres diagnosticadas con cáncer de ovario van a fallecer. (Ministerio de salud, 2012)

Así mismo, el estudio CALYPSO reportó que aproximadamente dos tercios de las pacientes con cáncer ovario estadio FIGO III/IV tenían un intervalo libre de tratamiento mayor a 12 meses. Todos los datos anteriores nos indican que la población estudiada presenta mejores tasas de SLP/SLR, pero este dato se debe de tomar con cautela, ya que la población es muy pequeña. (Wagner U, 2012)

Al analizar la sobrevida global nuevamente la mediana para los estadios clínicos FIGO I y II, no fue alcanzada al momento de la recolección de los datos y el análisis no mostró diferencias significativas, pero esta muestra fue sólo un 28,8% (13 pacientes), lo que podría justificar nuevamente los resultados obtenidos tan discrepantes de los reportados por la literatura.

En cuando a la enfermedad avanzada, propiamente estadios IIIC y IV, no observamos diferencias significativas en SG. En este grupo de pacientes la mediana de sobrevida global se situó en 67,5 meses para el EC IIIC vs 47,6 meses para el EC IV, siendo 20 meses mejor que la mediana de SG para el estadio IV, pero al realizar el análisis comparativo, la diferencia no fue significativa, ya que en el EC IIIC el IC 95% fue muy amplio y la población con EC IV sólo representó el 13% de la población, lo cual no permite una comparación adecuada.

Al analizar la supervivencia global para los estadio clínicos IIIC se documentó una mediana de sobrevida global muy superior a las reportadas en la literatura internacional, donde se

reporta entre 24 y 34,5 meses de supervivencia global, esta última reportada en el estudio ICON7 y la primera en estudio CHORUS. (Oza Amit, 2015) (Kehoe S, 2015). Sin embargo, estos estudios no reportan la SG por estadios clínico, sino para el grupo general tratado con quimioterapia estándar, donde el número de pacientes estudiados con estadios III C y IV fue muy superior al nuestro.

7. CONCLUSIONES

- a) A pesar de que la sobrevida libre de progresión/recurrencia en nuestro estudio fue muy superior a la documentada a nivel internacional no podemos concluir que ese es el comportamiento de nuestra población, ya que la muestra analizada fue muy pequeña y se obtuvo intervalos de confianza muy amplios.
- b) Nuestra población cumple con las características generales reportadas en series anteriores, lo que nos indica que el comportamiento es similar.
- c) Al igual que el análisis de SLP/SLR, la sobrevida global en nuestro estudio es mayor que la encontrada en otros estudios internacionales pero dicho dato no se puede tomar como un comportamiento propio de nuestra población, debido a la pequeña representación por estadio clínico.
- d) La adherencia al tratamiento con quimioterapia es buena, ya que 7 pacientes (15,5%) no lograron completar el tratamiento (6 ciclos), y en dos de estos casos se debió al fallecimiento de la paciente, sin lograr documentar en el expediente la causa de su muerte.
- e) La gran mayoría de pacientes (55,6%) presentó una buena tolerancia a la quimioterapia, y las principales toxicidades registradas en el expediente clínico fueron neurotoxicidad (28,9%) y mielotoxicidad (8,9%).
- f) Al igual que lo demostrado en la literatura, el valor del CA 125 pre-operatorio no tiene valor pronóstico ni predictivo de sobrevida.

8. LIMITACIONES

- a)** A pesar de que el estudio incluyo la población y no una muestra de ella la cantidad de pacientes incluidos fue muy pequeña.

- b)** Existe un sub-registro importante de pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario, ya que al cotejar el registro de pacientes dado en patología con el de pacientes que recibieron carboplatino, otorgado por el Comité Local de Farmacoterapia, muchas de las pacientes se habían realizado la cirugía de forma particular. Obteniendo un sub-registro en el Servicio de Patología.

- c)** En el caso de muchos de los pacientes fallecidos no se logró localizar el expediente clínico, ya que este no se encontraba ni en el Servicio de Archivo Clínico, ni en la morgue de Patología. Dichos expedientes aparecen como "sin guía"

- d)** A la hora de la revisión de expedientes, en algunos casos no se reportaba si la paciente presentó toxicidad, ni el grado de la misma en caso de ser reportada.

9. RECOMENDACIONES

- a) Trabajar en la implementación de un expediente electrónico.
- b) Estandarizar el reporte de complicaciones/toxicidades en la nota médica de la consulta clínica.
- c) Realizar una actualización de los datos encontrados donde se pueda incluir más años con el fin de aumentar el número poblacional y así lograr obtener resultados más fidedignos sobre el comportamiento de nuestros pacientes.
- d) Establecer un registro automatizado del ingreso-salida y destino de los expedientes en el Servicio de Archivo Clínico del Hospital San Juan de Dios.

10. BIBLIOGRAFÍA

- Adams G, Z. J. (2010). Platinum-based adjuvant chemotherapy for early-stage epithelial ovarian cancer: single or combination chemotherapy? *BJOG* , 117 (12), 1459.
- Armstrong D, B. B. (2006). Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* , 354 (1), 34-43.
- Barnholtz-Sloan JS, e. a. (2003). Ovarian Cancer; changes in patterns at diagnosis and relative survival over the last three decades. *Am J Obstet Gynecol* , 189 (4), 1120.
- Bell J, B. M. (2006). Randomized phase III trial of three versus six cycles of carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian cancer; a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology* , 102, 432-39.
- Benedetti-Panici PB, M. A. (2005). Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimal debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* , 97, 560-66.
- Burger R, B. M. (2011). Incorporation of Bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *The New England Journal of Medicine* , 365, 2473-83.
- Chan JK, B. R. (2016). Weekly vs every 3 week Paclitaxel and carboplatin for Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine* , 374, 738-48.
- Contal C, O'Quigley J (1999). An application of change point methods in studying the effect of age on survival in Breast cancer. *Comput Stat Data An*, 30:253-70
- Cramer D, V. A. (2010). Correlates of the preoperative level of CA 125 at presentation of ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* , 119, 462-68.
- DeVita, V. (2014). *Cancer principle and practice of oncology*. Philadelphia, USA: Lippincott.
- Du Bois A, R. A.-L. (2009). Role of surgical outcomes as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. *Cancer* , 115, 1234-44.
- E, S. (2016). The origin of epithelial Neoplasms of the ovary: An alternative View. *Adv Anat Pathol* , 23, 50-57.
- E, S. (2016). The origin of epithelial Neoplasms of the ovary: An alternative View. *Adv Anat Pathol* , 23, 50-57.
- Elattar a, B. A.-R. (2011). Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial. *The Cochrane collaboration* , 1-66.

Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, F. (2012). Final Versión: FIGO Staging Cancer of Ovary, Fallopian Tube and Peritoneum. Cancer of Ovary, Fallopian tube and Peritoneum, Deliberations on October 7th, 2012 in Rome al Fiera Di Roma (pp. 1-25). Roma: FIGO.

Ferlay Jacques, e. a. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* , E359-389.

Gordon A, F. J. (2001). Recurrent epithelial ovarian carcinoma: A randomized phase III study of Pegylated liposomal Doxorubicin versus topotecan. *19*, 3312-22.

Guthrie G, C. K. (2013). The systemic inflammation based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* , 88218-30.

Guthrie G, C. K. (2013). The systemic inflammation based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* , 88218-30.

Hacker, N. (2013). State of the art of surgery in advanced ovarian cancer. 9th International Symposium Advanced Ovarian Cancer: Optimal Therapy. Update (pp. 20-22). Valencia: ESMO.

HanByoul Cho, H. W. (2009). Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunology Immunotherapy* , 58, 15-23.

HanByoul Cho, H. W. (2009). Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunology Immunotherapy* , 58, 15-23.

Hoskins WJ, M. W. (1994). The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *American Journal of Obstetrics and Gynecologic* , 170, 974- 980.

Katsumata N, Y. M. (2009). Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer; a phase 3, open label, randomised controlled trial. *Lancet* , 374, 1331-8.

Katsumata N, Y. M. (2013). Long term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016); a randomised, controlled, open label trial. *Lancet Oncology* , 14, 1020-6.

- Kehoe S, N. M. (2015). Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS); open label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* , 386, 249-57.
- Kurman, R. (2001). Blaustein's Pathology of the female genital tract (sixth edition ed.). New York, USA: Springer.
- Laurie Elit, A. C. (2004). Systematic review of adjuvant care for women with stage I ovarian cancer. *Cancer* , 101 (9), 1926-35.
- Leadermann J.A, R. F. (2013). Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 24 (supl 6), vi24-32.
- Markman M, B. J. (2006). Phase II trial of weekly paclitaxel (80mg/m²) in platinum and paclitaxel resistant ovarian cancer and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology* , 101 (3), 436-440.
- Ministerio de Salud. (2012). Epidemiología del Cáncer. San José, San José, Costa Rica.
- Neijt JP, E. S. (2000). Exploratory phase III study of paclitaxel and Cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* , 18 (17), 3084-92.
- Neoplasm, I. C. (2003). International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* , 95, 125-32.
- Omura GA, B. M. (1991). Long-term follow up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma; The Gynecologic Oncology Group experience. *Journal of Clinical Oncology* , 9, 1138-50.
- Oza Amit, C. A. (2015). Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON 7): overall survival results of phase 3 randomised trial. *Lancet Oncology* , 16, 928-36.
- Oza Amit, C. A. (2015). Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON 7): overall survival results of phase 3 randomised trial. *Lancet Oncology* , 16, 928-36.
- Ozols RF, B. B. (2003). Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* , 21 (17), 3194-200.

- Pignara S, S. G. (2014). Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7); a randomized, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncology* , 15, 396-405.
- Pignara S, S. G. (2014). Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7); a randomized, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncology* , 15, 396-405.
- Pignata S, Scambia G, et al. (2014). Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* , 15 (4), 396.
- Seidman J, V. R. (2015). Distribution and case-fatality ratios by cell-type for ovarian carcinomas; a 22 year series of 562 patients with uniform current histological classification. *Gynecologic Oncology* , 136, 336-40.
- Siegel R, N. D. (2012). Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* , 62, 10.
- Singhal P, L. S. (2006). Intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer; where are we now? *J Natl Canc Netw* , 9, 941-6.
- Thigpen T, B. M. (1993). Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. *Cancer* , 71, 606-14.
- Trimbos J, V. I. (2003). Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early stage ovarian carcinoma; European Organization for Research and Treatment of cancer- Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm Trial. *Journal of the National Cancer Institute* , 95 (2), 113-24.
- Vergote I, T. C. (2010). Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* , 363, 943-53.
- Wagner U, M. c. (2012). Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylate liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum sensitive ovarian cancer patients. *British Journal of Cancer* , 107, 588-91.
- Williams K, L.-G. S. (2014). Prognostic significance and predictors of the neutrophil to lymphocyte ratio in ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* , 132 (3), 542-550.
- Williams K, L.-G. S. (2014). Prognostic significance and predictors of the neutrophil to lymphocyte ratio in ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* , 132 (3), 542-550.
- WJ, H. (1989). The influence of cytoreductive surgery on progression-free survival in epithelial ovarian cancer. *Baillieres Clinical Obstetric Gynecology* , 3, 59-71.

11. ANEXOS

| Codigo pac | edad | histologia | Figo | CA-125 | Fecha Dx | perioperatoria | tratamiento neoady | ciclos |
|------------|------|------------|------|--------|----------|----------------|-----------------------|--------|
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |

| Cirugia (optima menos a 1; suboptima mayor a 1 cm) | Fecha Cx | Qt adyuvante | Esquema (1=pt + taxol semanal) 2 (Pt + taxol cada 3 sem) 3 (platino semanal y taxol semanal) | carbo | cisplatino | beva | ciclo |
|---|----------|--------------|---|-------|------------|------|-------|
| | | | | 1 | 0 | 1 | |
| | | | | | | | |

| toxicidad (1=neuropatia; 2=mielotoxicidad 3=otro) | Recurrencia | Fecha | Intervalo libre de pt |
|---|-------------|-------|-----------------------|
| 1 | 1 | | |
| | | | |

| tratamiento (platino, taxol, bevacizumab, gemcitabina, doxorubicina) | respuesta al final (completa parcial estable progresion) | muerte | fecha muerte |
|---|--|--------|--------------|
| platino taxol beva= 1 Paclitaxel =3 Doxo liposomal=5 | | | |
| platino taxol= 2 Gemcitabina =4 Ifosfamida= 6 | | | |