



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

ESTUDIO DE MUTACIONES BRCA 1 O 2 EN PACIENTES CON CANCER DE  
OVARIO AVANZADO EN UN HOSPITAL PUBLICO DE LIMA, PERU  
DURANTE 2018 - 2022

BRCA 1 OR 2 MUTATIONS IN PATIENTS WITH ADVANCED OVARIAN  
CANCER IN A GENERAL HOSPITAL IN LIMA, PERU DURING 2018 - 2022

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE  
SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN MEDICINA ONCOLÓGICA

AUTOR

SHEILA MARIA HUERTAS TIRADO

ASESOR

OLIVER RAZIEL RUA FERNANDEZ

LIMA – PERÚ

2023

# ESTUDIO DE MUTACIONES BRCA 1 O 2 EN PACIENTES CON CANCER DE OVARIO AVANZADO EN UN HOSPITAL PUBLICO DE LIMA, PERU DURANTE 2018 - 2022

## INFORME DE ORIGINALIDAD

23%

INDICE DE SIMILITUD

18%

FUENTES DE INTERNET

12%

PUBLICACIONES

4%

TRABAJOS DEL  
ESTUDIANTE

## FUENTES PRIMARIAS

1

[duict.upch.edu.pe](http://duict.upch.edu.pe)

Fuente de Internet

2%

2

[hdl.handle.net](http://hdl.handle.net)

Fuente de Internet

2%

3

A. Redondo Sánchez, B. Castelo Fernández, C. Gómez Raposo, P. Cruz Castellanos. "Cáncer de ovario", Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 2017

Publicación

2%

4

Edmundo Mora Padilla, Everardo Gutiérrez Rodríguez. "Características de las pacientes con cáncer de ovario en el Hospital de San José, Bogotá D.C., 2009-2013", Repertorio de Medicina y Cirugía, 2016

Publicación

1%

5

Submitted to Universidad de San Martín de Porres

Trabajo del estudiante

1%

6	<a href="https://repository.unimilitar.edu.co">repository.unimilitar.edu.co</a> Fuente de Internet	1%
7	<a href="https://www.slideshare.net">www.slideshare.net</a> Fuente de Internet	1%
8	C. Cornou, A. Bertrand, M.-A. Mouret, G. Le Bouedec, M. Béguinot, C. Pomel. "Tratamiento quirúrgico de las recidivas de los tumores epiteliales del ovario", EMC - Ginecología-Obstetricia, 2020 Publicación	1%
9	<a href="https://repositorio.upch.edu.pe">repositorio.upch.edu.pe</a> Fuente de Internet	1%
10	<a href="https://aaginonc.org.ar">aaginonc.org.ar</a> Fuente de Internet	1%
11	<a href="https://www.revangiol.com">www.revangiol.com</a> Fuente de Internet	1%
12	Ana Oaknin, Rosa Guarch, Pilar Barretina, David Hardisson et al. "Recomendaciones para la determinación de biomarcadores en cáncer de ovario epitelial. Consenso nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica", Revista Española de Patología, 2018 Publicación	1%
13	<a href="https://zagan.unizar.es">zagan.unizar.es</a>	

	Fuente de Internet	1 %
14	Submitted to Universidad Peruana Cayetano Heredia Trabajo del estudiante	1 %
15	dev.gacetasanitaria.elsevier.es Fuente de Internet	1 %
16	Submitted to Universidad Miguel Hernandez Servicios Informaticos Trabajo del estudiante	1 %
17	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	1 %
18	Nur Dokuzeylül Güngör, Murat Önal, Asena Ayar Madenli, Mehmet Ağar. "Surgical removal of FIGO type 0 and 1 fibroids ameliorates the expression of endometrial proinflammatory transcription factors and receptivity modulators", Fertility and Sterility, 2023 Publicación	1 %
19	www.coursehero.com Fuente de Internet	1 %
20	www.jove.com Fuente de Internet	1 %
21	docplayer.es Fuente de Internet	<1 %

22	<a href="https://patents.google.com">patents.google.com</a> Fuente de Internet	<1 %
23	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov">pubmed.ncbi.nlm.nih.gov</a> Fuente de Internet	<1 %
24	<a href="https://www.researchgate.net">www.researchgate.net</a> Fuente de Internet	<1 %
25	<a href="https://www.vademecum.es">www.vademecum.es</a> Fuente de Internet	<1 %
26	<a href="https://www.scielo.isciii.es">www.scielo.isciii.es</a> Fuente de Internet	<1 %
27	Marta Allué Cabañuz, Maria Dolores Arribas del Amo, Ismael Gil Romea, María Pilar Val-Carreres Rivera et al. "Direct-to-implant breast reconstruction after neoadjuvant chemotherapy: a safe option?", Cirugía Española (English Edition), 2019 Publicación	<1 %
28	<a href="https://www.schering.es">www.schering.es</a> Fuente de Internet	<1 %
29	Jesús Cárdenas-Sánchez, Juan Enrique Bargalló-Rocha, Verónica Bautista Piña, Guadalupe Cervantes-Sánchez et al. "Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario", Gaceta Mexicana de Oncología, 2018 Publicación	<1 %

## RESUMEN

**Introducción:** En el 2020 se registraron 12275 nuevos casos de cáncer de ovario en el Perú . Se ha identificado que las mutaciones germinales de los genes BRCA 1 o 2 aumenta el desarrollo de cáncer de ovario en un 20.0 y 48.3% respectivamente y un 6-7% en caso de mutaciones somáticas. Los pacientes con mutaciones BRCA 1 o 2 tienen la oportunidad de recibir tratamiento dirigido con medicamentos orales como los inhibidores de la poliadenosinaribosa polimerasa (iPARP), que han demostrado prolongar la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global en diversos escenarios.

**Objetivos:** El objetivo principal del estudio es determinar la frecuencia de mutaciones BRCA 1 o 2 en pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario con estadio clínico III y IV en un hospital de Lima, Perú durante los años 2018 hasta el 2022.

Diseño del estudio: Se diseñó un estudio observacional analítico cohorte retrospectivo.

**Metodología:** Serán incluidas pacientes con cáncer de ovario en estadios clínicos IIIA, IIIB, IIIC y IV. Se recolectará la información de las historias clínicas de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión del Hospital Cayetano Heredia, tratados en servicio de Medicina Oncológica durante los años 2018 hasta el 2022. Se realizará un secuenciamiento genético en tejido tumoral y muestra sanguínea para valorar presencia de mutaciones somáticas y germinales BRCA 1 o 2. Para el análisis estadístico bivariado y el análisis descriptivo se usará el Test Log-rank, Breslow o Tarone-ware según las variables de impacto en sobrevida.

**Palabras Clave:**Cáncer de Ovario, Mutaciones BRCA, Frecuencia

## INTRODUCCION

El cáncer de ovario es la segunda neoplasia ginecológica con mayor mortalidad a nivel mundial, estimándose un promedio de 313,959 nuevos casos y 207,252 muertes al año.

(1) Según la estadística de Globocan del año 2020, en Perú se registraron 1275 nuevos casos de cáncer de ovario, con una tasa a los 5 años de 20.48 casos por cada 100,000 personas. (2) Según la Sociedad Americana del Cáncer, la supervivencia global a los 5 años del cáncer de ovario en estadios avanzados varía entre 41 – 31%. (3) Esto se puede deber a su presentación con síntomas inespecíficos y falta de algún método de prevención estandarizado.

Se ha identificado que las mutaciones germinales de los genes BRCA 1 o 2 aumenta el desarrollo de cáncer de ovario en un 20.0 y 48.3% respectivamente. (4) Los genes BRCA 1 y 2, así como los genes PALB2, CHEK1/2, ATM y RAD51C/D participan en una de las vías principales de reparación de ADN, llamada la vía de recombinación homóloga. (5) Mutaciones en este proceso de reparación causan un déficit de la regulación sobre la estabilidad genómica y pérdida del control en el crecimiento y división celular (6) Se ha observado que un 50% de los pacientes con diagnóstico de carcinoma epitelial de ovario presentan un déficit de la vía de recombinación homóloga, presentando mutaciones germinales de BRCA 1 o 2 en un 14 – 15% y en los carcinomas epiteliales de alto grado llegando a un 22-43%. (7 -8) Las mutaciones

somáticas de los genes BRCA 1 o 2 se limitan solo a un 6 a 7% de los casos. (7) Además de un incremento significativo en el riesgo de cáncer de ovario, las mutaciones BRCA 1 y 2 se han asociado a un mayor riesgo de ser diagnosticado de otras neoplasias como cáncer de mama, próstata o páncreas. (9)

Estas alteraciones genéticas cambian el pronóstico del paciente, ya que brinda nuevas opciones terapéuticas en pacientes con cáncer de ovario en estadios avanzados. Las mutaciones BRCA 1 y 2 están asociadas a una mayor sensibilidad ante algunos agentes antineoplásicos, como las sales de platino, logrando obtener mejores tasas de respuesta posterior al tratamiento (5). Además, los pacientes con mutaciones germinales o somáticas de BRCA 1 o 2 tienen la oportunidad de recibir tratamiento dirigido, con medicamentos orales, como los inhibidores de la poliadenosinaribosa polimerasa (iPARP) ya que han demostrado prolongar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en diversos escenarios. (10-11) En los pacientes con cáncer de ovario avanzado o recurrentes sensibles a las sales de platino que presenten mutaciones BRCA 1 o 2 los iPARP están aprobados como terapia de mantenimiento tras presentar una respuesta completa o parcial posterior a quimioterapia (12-15), presentando tasas de supervivencia libre de progresión a los 3 años de hasta 60% (12). Esta opción terapéutica, aparte de prolongar resultados en supervivencia, presenta perfiles de toxicidad más favorables, con menor porcentaje de neuropatía y emesis que la quimioterapia. (11)

Por lo tanto, el estudio de mutaciones BRCA 1 o 2 en los pacientes con cáncer de ovario con estadios clínicos avanzados permitirá conocer y perfilar a una población con un

pronóstico de supervivencia diferente y que amerita ser considerada para novedosas estrategias terapéuticas disponibles en el Perú. Esta descripción podrá apoyar a la implementación de unidades de genética en el sistema público e impulsar la compra de mayores pruebas diagnósticas y medicamentos biológicos. El objetivo de este estudio es determinar la frecuencia de mutaciones BRCA 1 o 2 en pacientes con cáncer de ovario avanzado en un hospital público de Lima, Perú, así mismo, diferenciar su frecuencia según estadio clínico y pronóstico.

#### OBJETIVO PRINCIPAL

1. Determinar la frecuencia de mutaciones BRCA 1 o 2 en pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario con estadio clínico III y IV en un hospital de Lima, Perú durante los años 2018 hasta el 2022.

#### OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Describir las características de la población de pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario que presentan mutaciones germinales BRCA 1 o 2
2. Determinar y comparar la frecuencia de mutaciones BRCA 1 o 2 según los diferentes estadios clínicos según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) en pacientes con cáncer de ovario
3. Comparar la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años en pacientes con cáncer de ovario con estadio clínico III y IV con y sin mutaciones BRCA 1 o 2

4. Comparar la supervivencia global a los 5 años en pacientes con cáncer de ovario EC III y IV con y sin mutaciones BRCA 1 o 2

## MATERIAL Y METODO

a) Diseño del estudio:

Estudio observacional analítico cohorte retrospectivo.

b) Población:

Serán invitados a participar al estudio las pacientes diagnosticadas con cáncer de ovario en estadios avanzados (EC IIIA, IIIB, IIIC y IV según la FIGO) registrados en el servicio de Oncología Medica del Hospital Cayetano Heredia durante los años 2018 al 2022.

b.1 Definiciones:

b.1.1 Cáncer de ovario: histología o citología positiva para carcinoma de ovario epitelial seroso de alto grado (grado 3 o pobremente diferenciado) o endometrioides, carcinoma primario peritoneal o de trompas de Falopio, en caso de carcinomas indiferenciados, deben contar con inmunohistoquímica positiva para los siguientes marcadores: CK7+, CK20- y/o receptores hormonales + o WT1+ y/o p53+.

b.1.2 Mutación germinal de BRCA 1 o 2: evidencia de mutación germinal de genes BRCA 1 o 2 mediante técnica de secuenciamiento genético en muestra de sangre

b.1.3 Mutación somática de BRCA 1 o 2: evidencia de mutación germinal de genes BRCA 1 o 2 mediante técnica de secuenciamiento genético en tejido tumoral

c) Criterios de inclusión:

- Pacientes mujeres mayores de 18 años de edad
- Diagnostico histológico o citológico de carcinoma seroso de alto grado, carcinoma endometriode, carcinoma de células claras, carcinoma mucinoso o indiferenciado primario de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio
- Pacientes con estadios clínicos IIIA, IIIB, IIIC o IV según clasificación de estadiaje de la FIGO
- Pacientes con o sin tratamiento quirúrgico previo (citorreducción óptima o suboptima)
- Pacientes con o sin tratamiento sistémico previo de quimioterapia

d) Criterios de exclusión:

- Pacientes sin muestra tumoral disponible para realización de examen de mutación BRCA 1 o 2

e) Definición operacional de las variables:

<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Forma de registro</b>
Edad	Independiente	Cuantitativa razón	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la evaluación del paciente. Medido en años	Base de datos: Valor numérico en años
Histología	Independiente	Cualitativa nominal politómica	Tipo de cáncer de ovario según características anatomopatológicas y/o IHQ: adenocarcinoma seroso de alto grado, carcinoma endometriode, carcinoma de células claras, adenocarcinoma mucinoso y carcinoma indiferenciado	Base de datos: 0=adenocarcinoma seroso 1=carcinoma endometriode 2=carcinoma de células claras 3=carcinoma mucinoso 4= carcinoma indiferenciado
Estadio Clínico	Independiente	Cualitativa ordinal	Estadio clínico IIIA, IIIB, IIIC o IV según clasificación de la FIGO	Base de datos: 0=EC IIIA 1= EC IIIB 2= EC IIIC 3=EC IV

Ca-125	Independiente	Cuantitativa continua	Marcador tumoral solicitado de muestra de sangre al diagnostico	Base de datos: Valor numérico
Mutación BRCA 1 o 2	Dependiente	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia o ausencia de mutación BRCA 1 o 2, según secuenciamiento genético, de muestra de tejido tumoral y sanguínea	Base de datos: 0 = BRCA 1 y 2 no mutado 1 =BRCA 1 mutado 2 = BRCA 2 mutado
Tipo de mutación	Dependiente	Cualitativa nominal dicotómica	Mutación somática medida por secuenciamiento genético en tejido tumoral y/o mutación germinal medida por secuenciamiento genético en muestra sanguínea	Base de datos: 0 = somática 1 = germinal 2 = ninguna
Tratamiento Inicial	Independiente	Cualitativa nominal dicotómica	Paciente sometida a citorreducción como primera intervención terapéutica o cirugía de intervalo, que consiste en inicialmente administrar 03	Base de datos: 0= Citorreducción 1 = Cirugía de intervalo

			ciclos de quimioterapia previos a la cirugía con posibilidad de luego realizar una citorreducción optima, completando posterior al tratamiento quirúrgico con 03 ciclos más de quimioterapia.	
Resultado de cirugía	Independiente	Cualitativa ordinal dicotómica	Según patología de pieza operatoria, se cataloga como citorreducción optima (no enfermedad residual microscópica o menor a 1cm) o suboptima (enfermedad residual mayor o igual a 1cm)	Base de datos: 0 = citorreducción optima 1 = citorreducción suboptima
Esquema de quimioterapia utilizado	Independiente	Cualitativa nominal politémica	Combinación de quimioterapia a base de platinos (Carboplatino/Cisplatino))	Base de datos: 0= Carboplatino/Paclitaxel 1=Cisplatino/Paclitaxel

				<p>2=Carboplatino/Docetaxel</p> <p>3=Cisplatino/Docetaxel</p> <p>4=Carboplatino/Gemcitabina</p> <p>5=Cisplatino/Gemcitabina</p> <p>6=Carboplatino/DoxorrubicinaLiposomal</p>
Supervivencia libre de progresión	Independiente	Cuantitativa razón	Determinación logarítmica que evalúa el tiempo transcurrido desde que paciente operada completa tratamiento adyuvante libre de enfermedad hasta progresión de enfermedad documentada por imágenes	<p>Base de datos:</p> <p>Valor numérico medido en meses</p>

Supervivencia global	Independiente	Cuantitativa razón	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico oncológico hasta fallecimiento	Base de datos: Valor numérico medido en meses
Tratamiento posterior a progresión de enfermedad	Independiente	Cualitativa nominal politómica	Tipo de tratamiento brindado posterior a primera recurrencia: quirúrgico (citorreducción secundaria) o quimioterapia	Base de datos: 0 = citorreducción secundaria 1 = quimioterapia

f) Procedimientos

Se identificará a pacientes con cáncer de ovario EC IIIA, IIIB, IIIC o IV en la base de datos del servicio de Medicina Oncológica del Hospital Cayetano Heredia que cumplan con los criterios de inclusión. Se recolectará información de las variables descritas, en nuestra ficha de datos previamente establecida, desde las historias clínicas. La información obtenida se ordenará posteriormente en una base de datos nueva del protocolo. A las pacientes que participen en el estudio, se les solicitará, previa firma de consentimiento informado, realizar una prueba de secuenciación genética mediante bloques de parafina en su muestra de tejido tumoral almacenadas en el servicio de Anatomía Patológica del hospital. A las pacientes que presenten en estas muestras positividad para mutaciones BRCA 1 o 2 se les realizará toma de muestra sanguínea

para evaluar la presencia de mutación BRCA 1 o 2 germinal. A las pacientes incluidas en el estudio se realizará seguimiento por 05 años para luego poder obtener datos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión.

g) Aspectos éticos del estudio

El protocolo será presentado a la Universidad Peruana Cayetano Heredia para su aprobación y evaluación por el comité de ética.

La metodología del estudio se basa en completar una base de datos recolectando información de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión en el servicio de Medicina Oncológica del Hospital Cayetano Heredia durante los años 2018 al 2022. Se solicitará firma de consentimiento informado para realizar los exámenes necesarios para verificar presencia de mutaciones BRCA 1 o 2 en la muestra de tejido tumoral de la paciente y en sangre. No se realizarán cambios terapéuticos al participar en el estudio y se mantendrá la privacidad de los pacientes incluidos al usar iniciales y codificaciones en la base de datos para registro de datos.

h) Plan de análisis

Análisis Estadístico:

Se utilizará la media y la mediana como medidas de tendencia central, como medida de dispersión se utilizará la desviación estándar, un

coeficiente de variación con un intervalo de confianza al 95%, además de rangos y cuartiles. Las variables de sobrevida global y supervivencia libre de progresión serán analizadas y descritas mediante curvas de Kaplan-Meier.

Se utilizará un Test de Log-Rank, Breslow o Tarone-ware para realizar el análisis bivariado, según las características de las variables, utilizando un nivel de confianza de 95%, tomando como una asociación estadísticamente significativa si el valor de  $p < 0.05$ . Para estudiar las variables que puedan tener impacto en la sobrevida global o supervivencia libre de progresión se realizara un modelo de riesgos proporcionales de COX.

i) Referencias

1. Sambasivan S. Epithelial Ovarian Cancer: Review Article, Cancer Treatment and Research Communications [Internet]. 2022; 33. Disponibleen: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36127285/>
2. World Health Organization. The Global Cancer Observatory: Globocan.[Internet].2020. Disponibleen: [604-peru-fact-sheets.pdf \(iarc.fr\)](https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/factsheet_604_peru.pdf)
3. SEER\*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Surveillance Research Program, National Cancer Institute. [Citado 2021 September 27]. Disponibleen: <https://seer.cancer.gov/explorer/>
4. Chen J; et al. Penetrance of Breast and Ovarian Cancer in Women Who Carry a BRCA1/2 Mutation and Do not Use Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy: An

Updated Met-Analysis. JNCI CancerSpectrum[Internet].2020;4(4). Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7353955/>

5. Sánchez-Lorenzo L; et al. The BRCA Gene in Epithelial Ovarian Cancer. Cancers [Internet]; 2022; 14 (1235). Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8909050/#:~:text=Many%20studies%20demonstrated%20that%20germline,in%20ovarian%20and%20breast%20cancers.>

6. Stoppa-Lyonnet D. The biological effects and clinical implications of BRCA mutations : where do we go from here ?. European Journal Of Human Genetics [Internet]. 2016 ; 14. Disponible en : <https://www.nature.com/articles/ejhg201693>

7. Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, D'Andrea AD. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. Cancer Discov [Internet]. 2015; 5(11). Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26463832/>

8. da Cunha Colombo Bonadio RR, Fogace RN, Miranda VC, Diz MDPE. Homologous recombination deficiency in ovarian cancer: a review of its epidemiology and management. Clinics [Internet]. 2018 ;73. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30133561/>

9. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA-1 and BRCA-2 Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer.GeneReviews. 1998 [Actualizado en Mayo 2022][Internet]. Disponible en :  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/pdf/Bookshelf\\_NBK1247.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/pdf/Bookshelf_NBK1247.pdf)

10. Konstantinopoulos PA; et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. J ClinOncol [Internet]. 2020 ;38(11). Disponiblen: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986064/>
11. Penson R; et al. Olaparib versus Nonplatinum Chemotherapy in Patients with Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation (SOLO3): A Randomized Phase III Trial. Journal Of Clinical Oncology [Internet]. 2020; 38. Disponible en: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.02745?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.02745?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
12. Moore K, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. New England Journal Of Medicine. 2018. Vol 379 (26) Pag:2495 – 2505.
13. Ray-Coquard I, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. New England Journal Of Medicine. 2019. Vol 381 (25). Pag: 2416-28.
14. Martín-Gonzalez A, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. 2019. Vol 381 (25). Pag:2391-2402.
15. Coleman R.L, et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. New England Journal Of Medicine. 2019. Vol 381 (25). Pag:2403-15.
16. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual 8 ed; 2017; Disponiblen: <https://www.msmanuals.com/es->

<pe/professional/multimedia/table/estadificaci%C3%B3n-quir%C3%BArgica-figo-de-c%C3%A1ncer-de-ovario-trompa-uterina-y-peritoneo#>

j) Anexos

Anexo I. Clasificación de estadiaje del cáncer de ovario según la FIGO (16)

### **Estadificación quirúrgica FIGO de cáncer de ovario, trompa uterina y peritoneo**

I	Tumor limitado a los ovarios o las trompas uterinas
• IA	Tumor limitado a uno o ambos ovarios (cápsula intacta) o una trompa uterina; no hay tumor en la superficie externa del ovario o la trompa; y ninguna célula maligna en líquido ascítico o en lavados peritoneales
• IB	Tumor limitado a ambos ovarios (cápsula intacta) o las trompas uterinas; no hay tumor en la superficie externa del ovario o la trompa y ninguna célula maligna en líquido ascítico o en lavados peritoneales
• IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios o trompas uterinas, más cualquiera de los siguientes:
• IC1	• Derrame quirúrgico
• IC2	• La cápsula se rompió antes de la cirugía o hay tumor en la superficie del ovario o la trompa uterina
• IC3	• Células malignas en líquido ascítico o en los lavados peritoneales
II	Tumor que compromete uno o ambos ovarios o trompas uterinas con extensión pelviana (por debajo del estrecho superior de la pelvis) o cáncer peritoneal primario
• IIA	Extensión y/o implantes en el útero, las trompas uterinas y/o los ovarios
• IIB	Extensión y/o implantes en otros tejidos pelvianos intraperitoneales

III	Tumor que afecta uno o ambos ovarios o trompas uterinas o cáncer peritoneal primario con metástasis peritoneales confirmadas en la microscopia fuera de la pelvis y/o metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales
• IIIA	Ganglios linfáticos retroperitoneales positivos, con o sin metástasis peritoneales microscópicas que se extienden más allá de la pelvis
• IIIA1	Solo ganglios linfáticos retroperitoneales positivos (confirmados mediante histología)
• IIIA1 (I)	Metástasis ≤ 10 mm de diámetro máximo
• IIIA1 (II)	Metástasis > 10 mm de diámetro máximo
• IIIA2	Compromiso peritoneal microscópico extrapélvico (más allá del borde pélvico), con o sin ganglios linfáticos retroperitoneales positivos
• IIIB	Metástasis peritoneales macroscópicas que se extienden más allá de la pelvis y que tienen ≤ 2 cm de dimensión mayor y ganglios linfáticos retroperitoneales positivos o negativos
• IIIC	Metástasis peritoneales macroscópicas que se extienden más allá de la pelvis y son > 2 cm en la dimensión más grande, con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales (incluye la extensión del tumor a la cápsula del hígado y el bazo sin compromiso parenquimatoso de ninguno de los órganos)
IV	Metástasis a distancia
• IVA	Derrame pleural con citología positiva
• IVB	Metástasis al parénquima hepático o esplénico y/o metástasis a órganos extra-abdominales (incluidos los ganglios linfáticos inguinales y los que están fuera de la cavidad abdominal) y/o compromiso transmural del intestino

Adaptado de la estadificación establecida por la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC), AJCC Cancer Staging Manual, ed. 8. New York, Springer, 2017.

## Anexo II. Ficha de recolección de datos

Iniciales del paciente							
Historia Clínica							
Histología	Carcinoma seroso	Carcinoma Endometrioi de	Carcinoma de Células Claras	Carcinoma mucinoso	Carcinoma Indiferenciado		
Estadio Clínico	IIIA	IIIB	IIIC	IV			
Ca-125							
Mutación BRCA 1 o 2	BRCA 1	BRCA 2	Ninguna				
Tipo de Mutación	Somatica	Germinal	Ninguna				
Tratamiento Inicial	Citorreduccion	Cirugia de Intervalo					
Resultado de Cirugía	Citorreduccion Optima	Citorreduccion Suboptima					
Esquema de quimioterapia utilizado	Carboplatino/ Paclitaxel	Cisplatino/ Paclitaxel	Carboplatino / Docetaxel	Cisplatino/ Docetaxel	Carboplatino / Gemcitabina	Cisplatino/ Gemcitabina	Carboplatino / Doxorubicina Liposomal
Supervivencia Libre de progresión							
Supervivencia Global							
Tratamiento posterior a progresión de enfermedad	Citorreduccion secundaria		Quimioterapia				

Anexo II. Cronograma

	Diseño del proyecto	Aprobación del proyecto	Recolección de datos	Análisis de datos	Elaboración del Informe final
Marzo 2023	X				
Abril 2023		X			
Mayo 2023			X		
Junio 2023			X		
Julio 2023			X		
Agosto 2023			X		
Septiembre 2023			X		
Octubre 2023			X		
Noviembre 2023			X		
Diciembre 2023			X		
2024			X		
2025			X		
2026			X		
2027			X		
2028			X		
Enero 2029				X	
Febrero 2029				X	X
Marzo 2029					X

### Anexo III. Consentimiento Informado

#### **Consentimiento Informado**

Yo \_\_\_\_\_ con DNI \_\_\_\_\_ declaro que he sido informado e invitado a participar en una investigación denominada “ESTUDIO DE MUTACIONES BRCA 1 O 2 EN PACIENTES CON CANCER DE OVARIO AVANZADO EN UN HOSPITAL PUBLICO DE LIMA, PERU DURANTE 2018 - 2022”, éste es un proyecto de investigación científica que cuenta con el respaldo y financiamiento del Hospital Cayetano Heredia. Entiendo que este estudio busca conocer como objetivo principal: determinar la frecuencia de mutaciones BRCA 1 o 2 en pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario con estadio clínico III y IV en un hospital de Lima, Perú durante los años 2018 hasta el 2022. Es de mi conocimiento que mi participación se llevará a cabo con un seguimiento de 05 años y consistirá en permitir la realización de muestras de secuenciamiento genético en mi muestra de tejido tumoral o en sangre periférica en caso sea necesario. Me han explicado que la información registrada será confidencial, y que los nombres de los participantes serán asociados a un número de serie, esto significa que los resultados no podrán identificadas en la fase de publicación de resultados. Estoy en conocimiento que los datos no me serán entregados y que no habrá retribución por la participación en este estudio, sí que esta información podrá beneficiar de manera indirecta y por lo tanto tiene un beneficio para la sociedad dada la investigación que se está llevando a cabo. Asimismo, sé que puedo negar la participación o retirarme en cualquier etapa de la investigación, sin expresión de causa ni consecuencias negativas para mí. Sí. Acepto

voluntariamente participar en este estudio y he recibido una copia del presente documento.

Firma participante:

Fecha:

Si tiene alguna pregunta durante cualquier etapa del estudio puede comunicarse con Sheila Huertas Tirdo, sheila.huertas@upch.pe, +51 984- 193-123.

#### Anexo IV. Presupuesto

El hospital cayetano heredia cuenta con un convenio con el laboratorio AstraZeneca en Lima, Peru, por lo que el costo de las pruebas BRCA 1 o 2 en tejido tumoral y/o en sangre seran gratuitas.

Costo Total : 00.00 nuevos soles