



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
FACULTAD DE MEDICINA

# TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA ONCOLÓGICA

## “SOBREVIDA GLOBAL EN CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL AVANZADO: IMPACTO DEL NÚMERO DE CURSOS DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE”

Nombre del Autor: Joan Manuel Moreno Luján

Nombre del Asesor: Vladimir Villoslada Terrones

LIMA – PERÚ

2020

## 1. RESUMEN:

El cáncer de ovario constituye la segunda neoplasia más frecuente en nuestro país, siendo el tipo epitelial el subtipo más frecuente. Debido a su curso silente y a la ausencia de pruebas de detección sensibles, es usual su diagnóstico en estadios avanzados de enfermedad. El estándar de tratamiento está dado por la citorreducción primaria seguido de quimioterapia adyuvante, siendo la citorreducción óptima el factor pronóstico más importante. Sin embargo, en pacientes en quienes no se puede asegurar una citorreducción óptima, se recomienda el uso de quimioterapia neoadyuvante. Para tal fin, las recomendaciones actuales de las guías internacionales establecen el uso de 3 cursos de quimioterapia (esquema corto) con la combinación de carboplatino y paclitaxel. Sin embargo, existe controversia respecto al número de cursos de quimioterapia neoadyuvante, pues también se ha confirmado la seguridad y eficacia del uso de 6 cursos de quimioterapia que combina carboplatino y paclitaxel (esquema largo). Por tanto, se desconoce cuál de los esquemas de tratamiento genera un mayor beneficio en términos de sobrevida global y sobrevida libre de progresión en pacientes con cáncer de ovario epitelial sometidos a cirugía de intervalo. Para su estudio se desarrollará un estudio longitudinal, analítico, observacional, retrospectivo de sobrevivencia, de mujeres con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial avanzado, tratadas con quimioterapia neoadyuvante bajo esquema corto o largo y posterior cirugía de intervalo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2005-2015.

**Palabras clave:** “Cancer de ovario epitelial”, “Sobrevida global”, “Quimioterapia neoadyuvante”, “Cirugía de Intervalo”

## 2. INTRODUCCIÓN:

En el 2018, el cáncer de ovario causó más de 239.000 nuevos casos y aproximadamente 152.000 muertes en todo el mundo, lo que lo convierte en el cáncer ginecológico más mortal y en la séptima causa de muerte por cáncer en las mujeres (1). Según GLOBOCAN, en el Perú, el cáncer de ovario es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente, con un estimado para el 2018 de 1331 nuevos casos (8.2 por cada 100 000 habitantes) y un aproximado de 670 muertes (3.8 por cada 100 000 habitantes)(2).

Aunque la enfermedad en estadios tempranos es altamente curable(3), aproximadamente el 80% de los casos de cáncer de ovario epitelial (COE) se diagnostican en una etapa avanzada, [etapas III y IV de la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)], lo que condiciona una pobre supervivencia, con un estimado de más del 75% de las pacientes con cáncer de ovario de estadio avanzado que mueren precisamente a causa de ésta enfermedad(4)(5).

Para su manejo, el Grupo Interinstitucional de Cáncer Ginecológico(6) (GCIG por sus siglas en inglés) ha emitido algunas recomendaciones, entre las que

destacan la importancia de la realización de la cirugía por un ginecólogo-oncólogo con la intención de reducir el volumen del tumor sin dejar ninguna enfermedad residual, un diagnóstico patológico que defina el subtipo de cáncer de ovario y el subsiguiente tratamiento sistémico adyuvante apropiado(5).

La terapia estándar actual para pacientes con COE avanzado radica en la realización de cirugía de citorreducción primaria, seguida de quimioterapia adyuvante bajo el esquema que combina la dupleta de carboplatino y paclitaxel(7)(8), siendo la cirugía citorreductora completa u óptima, (definida como la ausencia total de cáncer residual o <10 mm de enfermedad residual al final de la cirugía), el factor pronóstico más importante de sobrevida(9).

Sin embargo, en las mujeres en las que se considera improbable una citorreducción óptima de inicio, se ha adoptado la estrategia de postergar la cirugía para luego de tres o cuatro ciclos de quimioterapia neoadyuvante (QT-NEO) con carboplatino y paclitaxel(10). Debido a que la QT-NEO puede aumentar la probabilidad de una citorreducción óptima, se han realizado 4 grandes estudios aleatorios que comparan la QT-NEO seguida de una cirugía de citorreducción de intervalo (CCI) vs la cirugía primaria de citorreducción (11)(12)(13) presentando resultados controversiales.

El ensayo japonés JGOG3016 (14) asignó aleatoriamente a 637 mujeres con COE estadio clínico II-IV a recibir QT-NEO con carboplatino 5 AUC y paclitaxel 180 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas y lo comparó con otro grupo al que le administró paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> semanal y carboplatino 6 AUC cada 3 semanas, los tratamientos fueron repetidos cada 3 semanas por 6 ciclos. Encontraron que el tratamiento semanal dió como resultado una prolongación de 11 meses de la sobrevida libre de progresión (SLP) (28.2 meses [95% IC 22.3-33.8] vs 17.5 meses [15.7-21.7]; hazard ratio [HR] 0.76, 95% IC 0.62-0.91; p=0.0037) y una correspondiente mejora de 38 meses en la mediana de sobrevida global (SG) [la mediana de SG fue de 100.5 meses (95% CI 65.2-∞) en el grupo de tratamiento de dosis densa y 62.2 meses (52.1-82.6) en el grupo de tratamiento convencional (HR 0.79, 95% CI 0.63-0.99; p=0.039)]. Sin embargo, el tratamiento semanal de dosis densa causó más efectos tóxicos hematológicos y neurológicos, lo que comprometió la capacidad de completar seis ciclos de tratamiento. Concluyeron que el tratamiento a dosis densas podría ser un potencial nuevo estándar como primera línea de tratamiento para las pacientes con COE.

Como contraparte, el estudio de fase 3 ICON-8, a inicios del 2011, enroló 1556 mujeres con COE con estadio clínico IC-IV (escala FIGO), quienes fueron distribuidas en 3 grupos según el tipo de QT-NEO. En el grupo 1: carboplatino 5 ó 6 AUC y paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas, en el grupo 2: carboplatino 5 o 6 AUC cada 3 semanas y paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> semanal y en el grupo 3: carboplatino 2 AUC y paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> semanal. Luego de 6 años de seguimiento, 1018 pacientes (65%) habían presentado progresión de enfermedad, además no se observó un incremento significativo de la SLP con ninguno de los regímenes de quimioterapia que brindaban paclitaxel semanal (SLP 17.7 meses en el grupo 1, 20.8 meses en el grupo 2 y 21.0 meses en el

grupo 3). Por tanto, concluyeron que el paclitaxel a dosis densa semanal no debe incorporarse como componente estándar del tratamiento multimodal de primera línea del COE para las mujeres que no son de origen étnico japonés.(10)

Vergote et al (15) analizaron los resultados de un análisis combinado de pacientes individuales del ensayo 55971 EORTC y del ensayo CHORUS. El objetivo principal del análisis agrupado fue demostrar la no inferioridad en la SG con la QT-NEO en comparación con la cirugía de citorreducción inicial, utilizando el método inverso de Kaplan-Meier. De las 1220 mujeres participantes, 608 recibieron QT-NEO. Luego de un seguimiento de 7.6 años, no se encontraron diferencias en SG entre las pacientes que fueron sometidas a cirugía citorreductora de primera intención, en comparación con aquellas que recibieron QT-NEO (27.6 vs 26.9 meses, respectivamente) además, las pacientes con estadio clínico IV tuvieron significativamente mejores resultados con la QT-NEO comparados con la cirugía de primera intención (SG: 24.3 vs 21.2 meses, respectivamente), por tanto, concluyen que la neoadyuvancia es una opción de tratamiento valiosa para los pacientes con COE en estadio IIC-IV, en particular en pacientes con una elevada carga tumoral en el momento de la presentación o con un pobre status performance.

En nuestro país, se realizó una serie de casos de 41 pacientes con COE que recibieron QT-NEO con carboplatino (AUC 6 mg/ml/min) y paclitaxel dosis densa (80 mg/m<sup>2</sup> semanal) seguido de cirugía de citorreducción de intervalo (CCI). Encontraron que el 82,9% logró una citorreducción óptima y un 14,7% alcanzó respuesta patológica completa, además la SLP a 2 años fue 51,8% y la SG a dos años fue 71,4%, por lo que concluyeron que la neoadyuvancia con carboplatino y paclitaxel a dosis densa, logró una frecuencia elevada de citorreducción óptima, siendo los valores de antígeno carcinoembrionario y la citorreducción óptima, los factores que influyeron en la SLP y SG(16).

A modo de consenso, en una guía de práctica clínica conjunta publicada en 2016 por la Sociedad de Oncología Ginecológica (SGO, por sus siglas en inglés) y la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, por sus siglas en inglés), se recomendó la QT-NEO para las mujeres con alto riesgo perioperatorio y baja probabilidad de lograr una citorreducción óptima, considerando además, que la QT-NEO no es inferior a la cirugía primaria en términos de SG ni SLP (17).

Ocasionalmente, la QT-NEO puede prolongarse más allá de los 3 cursos (esquema corto) recomendado por las guías internacionales y se ha confirmado la seguridad y eficacia de seis ciclos (esquema largo) de QT-NEO(18). Sin embargo, el número apropiado de ciclos del QT-NEO sigue siendo incierto(19) desconociéndose además cuál de los esquemas de tratamiento genera un mayor beneficio comparativo en términos de SG y SLP. En la búsqueda bibliográfica realizada no se ha encontrado algún estudio que compare el esquema corto con el esquema largo de quimioterapia en función de la sobrevida global. En tal sentido, se hace necesario determinar: ¿cuál es el esquema de QT-NEO que genera mayor impacto en términos de SG y SLP, en pacientes con COE

sometidas a cirugía de intervalo en Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas?.

### 3. OBJETIVOS:

#### a. General:

- Determinar el impacto del número de cursos de quimioterapia neoadyuvante en la sobrevida global de pacientes con cancer de ovario epitelial avanzado sometidos a cirugía de intervalo.

#### b. Específicos:

- Determinar la sobrevida global de pacientes con COE avanzado sometidas a cirugía de intervalo tras recibir 3 o 6 cursos de neoadyuvancia, analizados según el subtipo histológico.
- Determinar la sobrevida global de pacientes con COE avanzado, sometidas a cirugía de intervalo tras recibir 3 o 6 cursos de neoadyuvancia, analizado según el tipo de citorreducción realizada.
- Determinar la sobrevida libre de progresión de pacientes con COE avanzado sometidas a cirugía de intervalo tras recibir 3 ó 6 cursos de neoadyuvancia, analizados según el subtipo histológico.
- Determinar la sobrevida libre de progresión de pacientes con COE avanzado sometidas a cirugía de intervalo tras recibir 3 ó 6 cursos de neoadyuvancia, analizados según el tipo de citorreducción realizada.
- Determinar la tasa de complicaciones postoperatorias de pacientes con COE avanzado sometidas a cirugía de intervalo tras haber recibido 3 o 6 cursos de quimioterapia neoadyuvante.
- Determinar la tasa de eventos adversos asociados a quimioterapia de pacientes con COE avanzado tras haber recibido 3 o 6 cursos de quimioterapia neoadyuvante.
- Determinar la tasa de cirugías con citorreducción óptima en pacientes con COE avanzado tras haber recibido 3 o 6 cursos de quimioterapia neoadyuvante.
- Determinar la tasa de respuesta objetiva en pacientes con COE avanzado tras haber recibido 3 o 6 cursos de quimioterapia neoadyuvante.

### 4. MATERIAL Y MÉTODO

a. **Diseño del estudio:** Se desarrollará un estudio longitudinal, analítico, observacional, retrospectivo de sobrevivencia, cuyos datos serán obtenidos de los registros de historias clínicas de las pacientes con diagnóstico de COE que fueron atendidas en el consultorio externo de Ginecología del INEN, durante el periodo comprendido entre los años 2005 – 2015.

b. **Diseño Muestral:**

- i. Población Universo: La población universo serán todas las historias clínicas del departamento de cirugía ginecológica del INEN, con diagnóstico anatomopatológico de COE, que cuenten con estudio histológico de la institución (INEN).
  - ii. Población Universo de Estudio: Historias clínicas de las pacientes atendidas en el consultorio externo del INEN durante el periodo 2005-2015 con diagnóstico anatomopatológico de cáncer epitelial de ovario, cuyo estudio histológico haya sido realizado dentro de la institución (INEN).
  - iii. Criterios de inclusión:
    - a. Historia clínica con información completa.
    - b. Mujeres de 18 a 70 años con diagnóstico de COE avanzado, diagnosticadas por laparoscopia/laparotomía, con estadio III y IV de la escala FIGO.
    - c. Historias clínicas de pacientes cuyo informe de estudio anatomo-patología fue realizado en el INEN.
    - d. Haber recibido 3 cursos de quimioterapia neoadyuvante bajo esquema carboplatino-paclitaxel en el INEN.
    - e. Haber recibido 6 cursos de quimioterapia neoadyuvante bajo esquema carboplatino-paclitaxel en el INEN.
    - f. Haber sido sometida a cirugía de intervalo tras haber culminado neoadyuvancia.
    - g. Completar periodo de seguimiento mínimo de 6 meses.
  - iv. Criterios de exclusión
    - a. Mujeres con diagnóstico de cancer de ovario cuyo subtipo histológico sea diferente al de Cancer de ovario subtipo epitelial.
    - b. Historia previa de cancer ginecológico.
    - c. Antecedente de haber recibido tratamiento con radioterapia a nivel de la zona pélvica.
    - d. Mujeres con diagnóstico de COE que fueron sometidas a cirugía de citoreducción de primera intención.
    - e. Mujeres con COE que tras la neoadyuvancia no fueron sometidas a cirugía de intervalo.
    - f. Mujeres con COE que no completaron ni 3 ni 6 cursos de quimioterapia neoadyuvante.
    - g. Mujeres con COE que fueron diagnosticadas y tratadas parcialmente en otra institución y completaron tratamiento en el INEN.
- c. Determinación del tamaño de muestra y diseño estadístico del muestreo:** Para el estudio se emplearán las historias clínicas del departamento de ginecológica oncológica del INEN, con diagnóstico anatomopatológico de COE, que cuenten con estudio histológico de la institución (INEN).
- i. **Muestreo:** Para la realización del muestreo, se tomarán en consideración las siguientes unidades de muestreo: Historias

clínicas de las pacientes con diagnóstico anatomopatológico de COE, que cumplan los criterios de inclusión y exclusión

- ii. **Tipo de Muestreo:** El muestreo será no probabilístico. Se revisarán las historias clínicas desde el año 2005 hasta 2015. Se procederá a seleccionar las historias clínicas de las pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer epitelial de ovario que tengan estudio histológico realizado en la institución (INEN). La revisión iniciará con las historias comprendidas entre el primer día del mes de enero del año 2005. De manera consecutiva, se revisarán todas las historias clínicas sin excepción hasta completar las historias del mes de diciembre del 2015. Se verificará que todas las historias revisadas cumplan los criterios de inclusión y exclusión.
- iii. **Cálculo del tamaño de muestra:** Para el presente estudio no se necesita calcular el tamaño de muestra ya que se incluirán a todas las pacientes con diagnóstico anatomopatológico de COE, que hayan sido evaluadas y cuenten con un resultado histopatológico de la institución y que además hayan tenido tratamiento completo en el INEN durante los últimos 15 años, siempre y cuando cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

**d. DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES:**

- Variable dependiente: Sobrevida, la cual será dicotomizada en: sobrevida global y sobrevida libre de progresión.
- Variable independiente: Número de cursos de quimioterapia neoadyuvante, que será dicotomizada en 2 grupos: Esquema corto (3 cursos de tratamiento neoadyuvante) y esquema largo (6 cursos de tratamiento neoadyuvante).

<b>VARIABLE DEPENDIENTE</b>				
	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Valores</b>
Sobrevida Global	Considerado desde el tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte.	Cuantitativa	Continua	Valor numérico

Sobrevida libre de progresión	Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la recaída o progresión	Cuantitativa	Continua	Valor numérico
<b>VARIABLE INDEPENDIENTE</b>				
	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Valores</b>
Número de cursos de quimioterapia neoadyuvante	Número de cursos de quimioterapia recibidos previo a la cirugía de intervalo.	Cualitativa - Dicotómica	Nominal	3 o 6
<b>COVARIABLES</b>				
<b>Covariable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de Medición</b>	<b>Valores</b>
Edad	Considerado como el tiempo desde el nacimiento hasta la fecha de diagnóstico	Cuantitativa	Continúa	Años
Estadío clínico	Clasifica la enfermedad según los criterios FIGO: I: Tumor limitado a los ovarios o las trompas uterinas II: Tumor que compromete uno o ambos ovarios o trompas uterinas con extensión pélvica (por debajo del estrecho superior de la pelvis) o cáncer peritoneal primario	Cualitativa	Ordinal	1) EC I 2) EC II 3) EC III 4) EC IV



	<p>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</p> <p>IV: Metástasis a distancia</p>			
Grado de diferenciación histológica	<p>Según lo descrito por Malpica et al, se basa en las características arquitectónicas del tejido (es decir, el grado del tumor depende de la proporción de las estructuras glandulares o papilares con respecto a las áreas sólidas) y contiene 3 grados: grado 1, tumores con &lt;5% de componente sólido: grado 2, tumores con 5% a 50% de componente sólido; y grado 3, tumores con &gt;50% de componente sólido</p>	Cualitativa	Ordinal	<p>1) Bien diferenciado o G1</p> <p>2) Moderadamente diferenciado o G2</p> <p>3) Pobremente diferenciado o G3</p>
Subtipo histológico	<p>Para el presente estudio, se toma en consideración la subclasificación del COE en 5 grupos:</p> <p>1) Seroso, 2) Endometriode, 3)</p>	Cualitativa	Nominal	<p>1) Seroso</p> <p>2) Endometriode</p> <p>3) Células claras</p> <p>4) Mucinoso</p>

	Células claras, 4) Mucinoso, 5) Indiferenciado			5) Indiferenciado
Dosis densa de quimioterapia neoadyuvante	Definida como la quimioterapia neoadyuvante que emplea Carboplatino a dosis de 5 AUC dada cada 3 semanas y Paclitaxel a dosis semanal de 80 mg/m <sup>2</sup>	Cualitativa	Nominal	1)SI, 2)NO
Dosis convencional de quimioterapia	Definida como la quimioterapia neoadyuvante que emplea Carboplatino a dosis de 5 AUC y Paclitaxel a 175 mg/m <sup>2</sup> administradas ambas cada 3 semanas	Cualitativa	Nominal	1)SI, 2)NO
Tipo de citorreducción de intervalo	Se clasifica en dos grupos 1)Citoreduccion Completa o R0: Ausencia completa de enfermedad 2) Citorreducción óptima o R1 ausencia total de cáncer residual o <10 mm de enfermedad residual al final de la cirugía 2) Citorreducción subóptima o R2 Enfermedad residual > 10 mm al final de cirugía	Cualitativa	Nominal	1)Citoreducción Completa Citoreducción óptima, 2) Citoreducción subóptima

Tiempo transcurrido desde término de neoadyuvancia hasta cirugía	Mide la duración en días desde el último curso de quimioterapia neoadyuvante hasta el día de la realización de la cirugía.	Cuantitativa	Continúa	Valores en días
Tipos de respuesta tras neoadyuvancia	Mide por tomografías la respuesta alcanzada luego de tratamiento con quimioterapia. Medida según los criterios RECIST 1.1. Se clasifica en 4 grupos: 1) Respuesta completa, 2) Respuesta Parcial, 3) Enfermedad Estable, 4) Progresión de enfermedad	Cualitativa	Nominal	1) Respuesta completa, 2) respuesta parcial, 3) Enfermedad estable, 4) Progresión de enfermedad
Tasas de respuesta objetiva	Porcentaje de pacientes que alcanzaron respuesta completa o parcial en relación a la población evaluable, medida de acuerdo a los criterios RECIST	Cuantitativa	Continúa	Porcentaje

OTRAS VARIABLES				
Tipo de eventos adversos asociados a quimioterapia	Se tomará en consideración lo establecido por la escala: "Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0	Cualitativa	Ordinal	1) Leve 2) Moderado 3) Severo 4) Amenaza la vida 5) Muerte

	(CTCAE)". Clasifica los eventos adversos según categorías y grados: 1) Leve, 2) Moderado, 3) Severo, 4) Amenaza la vida, 5) Muerte asociada a evento adverso			
Tasa de eventos adversos asociados a quimioterapia	Porcentaje de pacientes que desarrollaron eventos en relación al total de pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante, medido según la escala CTCAE	Cuantitativa	Continúa	Porcentaje
Tipos de complicaciones postoperatorias	Según el score de mortalidad POMS, las complicaciones postoperatorias las clasifica según 9 dominios de morbilidad, donde para cada uno se registra su presencia o ausencia según los criterios de definición. Se valoran las siguientes categorías: Respiratoria, infecciosa, renal, gastrointestinal, cardiovascular, neurológica, hematológica, herida quirúrgica, dolor	Cualitativa	Nominal	1)Respiratoria, 2) infecciosa, 3) renal, 4) gastrointestinal, 5) cardiovascular, 6) neurológica, 7) hematológica, 8) herida quirúrgica, 9) dolor
Tasa de Complicaciones	Porcentaje de complicaciones	Cuantitativa	Continúa	Porcentaje

s Post-operatorias	postoperatorias en relación al total de pacientes sometidos a cirugía de intervalo, medido según la escala de Postoperative Morbidity Survey (POMS).			
Tasas de respuesta objetiva	Porcentaje de pacientes que alcanzaron respuesta completa o parcial en relación a la población evaluable, medida de acuerdo a los criterios RECIST	Cuantitativa	Continúa	Porcentaje

e. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS:

- **Identificación de potenciales casos:** Para la búsqueda y selección de las historias clínicas de las pacientes con COE, se realizará una búsqueda dentro de la base de datos de la Unidad de Estadística y Epidemiología según el código CIE.10, de la cual se seleccionarán las historias que cumplan los criterios de selección.
- **Estadaje:** El estadaje del cáncer de ovario se realizará según la escala de la Federación Internacional de Ginecología y Oncología.
- **Evaluación de la respuesta:** Las respuestas se valorarán según la escala RECIST 1.1 elaborado por el RECIST Working Group.
- **Instrumentos de recolección de datos:** Se recolectará la información a través de una ficha de recolección de datos, la cual se muestra en el anexo 1 adjunto.
- **Recolección de datos:** La recolección de los datos se realizará de acuerdo con las variables establecidas, dichas variables se codificarán con números. De igual modo, las categorías de cada variable serán codificadas con números. El registro de las variables y sus categorías se recolectará en una hoja Excel y finalmente se realizará el análisis respectivo en el software R. La recolección de datos estará a cargo del investigador del presente proyecto.
- **Supervisión y monitoreo de actividades:** La información será recopilada por el grupo de trabajo. Dichos datos se evaluarán con todo el equipo de investigación con una frecuencia bimensual, debiendo discutirse los avances del proyecto hasta completar el tamaño de muestral. El equipo de trabajo será responsable del análisis de los datos y del informe final.

f. ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO: Se respetará la confidencialidad de los datos de los pacientes, por lo que, para el análisis de datos, únicamente se usarán códigos. No se registrarán en una misma base los códigos de los pacientes junto con datos personales e identificación. Se tendrá un registro de los códigos para cada número de historia clínica la misma que estará protegida mediante clave de acceso sólo para uso del investigador principal. Este estudio se aprobará por el Comité de Revisión Institucional (IRB) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Asimismo, el presente proyecto será presentado para su evaluación por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Este estudio se realizará de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki.

g. PLAN DE ANÁLISIS:

- Para el análisis se utilizará el software estadístico R versión 3.5.1. Se reportarán estadísticas descriptivas de las variables; reportando la media o mediana para las variables continuas y las frecuencias o porcentajes para las variables categóricas.
- Se realizará un análisis bivariado comparando los grupos de pacientes con cáncer epitelial de ovario que recibieron 3 ciclos de QT-NEO, comparándolo con aquellos que recibieron 6 ciclos de QT-NEO.
- En las variables cuantitativas se utilizará la prueba t-student en aquellas que tengan distribución normal (para evaluar normalidad se utilizará la prueba de Shapiro-Wilk), en las que no cumplan el supuesto de normalidad se utilizará la prueba U de Mann-Whitney.
- En las variables categóricas se utilizará el estadístico de Chi-cuadrado siempre y cuando cumplan los supuestos caso contrario se utilizará el test exacto de Fisher.
- Respecto a los eventos adversos de la quimioterapia y las complicaciones post operatorias en ambos grupos de pacientes con COE que recibieron 3 ciclos de QT-NEO comparado con los que recibieron 6 ciclos de QT-NEO se utilizará el estadístico de Chi-cuadrado siempre y cuando cumplan los supuestos, caso contrario se utilizará el test exacto de Fisher.
- Antes de realizar el análisis de sobrevivencia se evaluará el porcentaje de valores perdidos por cada variable, para posteriormente imputar dichos valores con la media o mediana en las cuantitativas y con la moda en las categóricas. En aquellas variables que la tasa de valores perdidos sea mayor a 20 % no se considerará en nuestro análisis.
- Para el análisis de la SG, el tiempo de seguimiento se calculará desde la fecha del tratamiento (el cual fue definido desde la fecha de inicio de tratamiento) hasta la fecha de muerte (evento de interés) o fecha de último control si el paciente no ha presentado el evento de interés.
- Para la estimación de la SLP, el seguimiento se calculará desde la fecha inicio de tratamiento hasta la fecha de recurrencia (evento de interés, será definido como una biopsia o citología positiva para cáncer y/o evidencia radiológica de progresión) o la fecha de muerte o la fecha de

último control. Se considera censura aquellos pacientes que no presentaron el evento de interés.

- Para estimar las curvas de supervivencia se utilizará el método de Kaplan-Meier y diferencias entre ambos grupos: 3 cursos versus 6 cursos se evaluarán con la prueba log-rank.
- Todas las variables estadísticamente significativas se incluirán para el análisis de múltiples variables. En el análisis multivariado se utilizará el método de riesgos proporcionales de Cox previa evaluación de los supuestos, posteriormente se construirá un modelo donde se incluirán a todas las aquellas variables que sean estadísticamente significativas en el análisis bivariado. Para la adecuada selección de las variables y poder obtener nuestro mejor modelo se utilizará el procedimiento paso a paso (Stepwise). Se considerará estadísticamente significativo si el  $p < 0.05$ .

## 5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [Internet]. Vol. 69, CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2019. p. 7–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21551>
2. Cancer today [Internet]. [cited 2020 Jul 13]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/home>
3. Peres LC, Cushing-Haugen KL, Köbel M, Harris HR, Berchuck A, Rossing MA, et al. Invasive Epithelial Ovarian Cancer Survival by Histotype and Disease Stage. *J Natl Cancer Inst.* 2019 Jan 1;111(1):60–8.
4. Seidman JD, Yemelyanova A, Cosin JA, Smith A, Kurman RJ. Survival rates for international federation of gynecology and obstetrics stage III ovarian carcinoma by cell type: a study of 262 unselected patients with uniform pathologic review. *Int J Gynecol Cancer.* 2012 Mar;22(3):367–71.
5. Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin.* 2019 Jul;69(4):280–304.
6. Karam A, Ledermann JA, Kim J-W, Shouli J, Lu K, Gourley C, et al. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: first-line interventions. *Ann Oncol.* 2017 Apr 1;28(4):711–7.
7. Bois AD, Du Bois A, Pfisterer J. Future options for first-line therapy of advanced ovarian cancer [Internet]. Vol. 15, *International Journal of Gynecologic Cancer.* 2005. p. 42–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-00009577-200505001-00008>
8. Piver MS. Treatment of ovarian cancer at the crossroads: 50 years after single-agent melphalan chemotherapy. *Oncology [Internet].* 2006 Sep [cited 2020 Jul 13];20(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17024868/>
9. Cho JH, Kim S, Song YS. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: optimal patient selection and response evaluation [Internet]. Vol. 7, *Chinese Clinical Oncology.* 2018. p. 58–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.21037/cco.2018.10.11>
10. Clamp AR, James EC, McNeish IA, Dean A, Kim J-W, O'Donnell DM, et al. Weekly dose-dense chemotherapy in first-line epithelial ovarian,

- fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma treatment (ICON8): primary progression free survival analysis results from a GCIg phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2019 Dec 7;394(10214):2084–95.
11. Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Chiantera V, et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *Eur J Cancer*. 2016 May;59:22–33.
  12. Onda T, Satoh T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nakamura K, et al. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602 [Internet]. Vol. 64, *European Journal of Cancer*. 2016. p. 22–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2016.05.017>
  13. Kang S. Neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer: do we have enough evidence? *Lancet*. 2015 Jul 18;386(9990):223–4.
  14. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, Takahashi F, Michimae H, Kimura E, et al. 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 Oncol*. 2013 Sep;14(10):1020–6.
  15. Vergote I, Coens C, Nankivell M, Kristensen GB, Parmar MKB, Ehlen T, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. *Lancet Oncol*. 2018 Dec;19(12):1680–7.
  16. Alcarraz C, Muñoz J, Mas L, Olivera M, Morante Z, Alvarez M, et al. Citorreducción óptima en cáncer de ovario avanzado tratado con paclitaxel a dosis densa y carboplatino seguido de cirugía de intervalo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del Perú [Internet]. Vol. 35, *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2018. p. 46. Available from: <http://dx.doi.org/10.17843/rpmpesp.2018.351.3599>
  17. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline [Internet]. Vol. 143, *Gynecologic Oncology*. 2016. p. 3–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.05.022>
  18. da Costa Miranda V, de Souza Fêde B, Dos Anjos CH, da Silva JR, Sanchez FB, da Silva Bessa LR, et al. Neoadjuvant chemotherapy with six cycles of carboplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer patients unsuitable for primary surgery: Safety and effectiveness. *Gynecol Oncol*. 2014 Feb;132(2):287–91.
  19. Sato S, Itamochi H. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: latest results and place in therapy. *Ther Adv Med Oncol*. 2014 Nov;6(6):293–304.



20. Bremberg ER, Rotstein S, Eksborg S. Treatment modifications of antineoplastic drugs in an oncology day-care unit [Internet]. Vol. 46, Acta Oncologica. 2007. p. 735–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/02841860701373561>

## 6. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA:

### Presupuesto

<b>EQUIPO DE INVESTIGACIÓN</b>		<b>COSTO (S/.)</b>
SERVICIOS	Asesoría	0.00
	Diseño del estudio y recolección de datos	500.00
MATERIALES	Papeles	12.00
	Copias	20.00
	Otros	0.00
BIENES DE CAPITAL	Transporte	40.00
	Otros	30.00
<b>TOTAL</b>		<b>602.00</b>

### Cronograma:

	Julio 2020	Agosto 2020	Septiembre 2020	Octubre 2020	Noviembre 2020
Elaboración del protocolo					
Presentación al comité revisor de protocolos del INEN					
Recolección de datos					
Análisis de la información					
Redacción del manuscrito y sustentación					
Presentación a revista indexada					

## 7. ANEXOS:

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### “Sobrevida global en cáncer de ovario epitelial avanzado: Impacto del número de cursos de quimioterapia neoadyuvante”

Edad: \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento: \_\_\_\_\_

#### DATOS CRONOLÓGICOS:

- Fecha de diagnóstico: DD/MM/AA \_\_\_\_\_
- Fecha de progresión: DD/MM/AA \_\_\_\_\_
- Fecha de última consulta DD/MM/AA \_\_\_\_\_
- Fecha de fallecimiento DD/MM/AA \_\_\_\_\_
- Fecha de ingreso al hospital: \_\_\_\_\_
- Fecha de primera consulta en Departamento de Ginecología: \_\_\_\_\_
- Fecha de Primera consulta en Departamento de Medicina: \_\_\_\_\_

#### DATOS NEOADYUVANCIA

- Esquema de Tratamiento neoadyuvante: \_\_\_\_\_
- Fecha de inicio de tratamiento: \_\_\_\_\_
- Fecha de término de tratamiento: \_\_\_\_\_
- Número de cursos de quimioterapia neoadyuvante: \_\_\_\_\_
- Fecha de primera quimioterapia: \_\_\_\_\_
- Fecha de segunda quimioterapia: \_\_\_\_\_
- Fecha de tercera quimioterapia: \_\_\_\_\_
- Fecha de cuarta quimioterapia: \_\_\_\_\_
- Fecha de quinta quimioterapia: \_\_\_\_\_
- Fecha de sexta quimioterapia: \_\_\_\_\_
- Dosis densa: Si ( ) No ( )
- Tipo de Respuesta al término de tratamiento:
  - Respuesta Completa: ( )
  - Respuesta Parcial: ( )
  - Enfermedad Estable: ( )
  - Progresión de Enfermedad: ( )
- Eventos adversos asociados a tratamiento: Si ( ) No ( )
- Describir evento adverso: \_\_\_\_\_
- Grado de evento adverso: \_\_\_\_\_

#### DATOS CIRUGÍA:

- **Fecha de cirugía:**
- **Tipo de citoreducción de intervalo:**
  - Óptima: ( )
  - Subóptima: ( )
- **Tipo de complicaciones post-operatorias:**
  - Pulmonares (Necesidad de oxígeno o soporte ventilatorio): ( )

- Cardiovasculares: (Diagnóstico de nuevo infarto de miocardio o isquemia, hipotensión que requiere terapia con fluidos > 200 mL/h o terapia farmacológica, arritmias auriculares o ventriculares, edema pulmonar cardiogénico, evento trombótico que requiere anticoagulación) : ( )
- Infeccioso (Antibiótico o fiebre > 38.3<sup>a</sup> en las 24 Hrs Post-operatorias): ( )
- Gastrointestinales (Fallas en la nutrición enteral): ( )
- Neurológicas (Accidente cerebrovascular/ataque transitorio de isquemia, confusión delirium, coma): ( )
- Hematológicas (Empleo en las últimas 24 horas de: glóbulos rojos, plaquetas, plasma fresco congelado, crioprecipitados): ( )
- Infecciosas (Antibióticos\* o fiebre > 38°C en las últimas 24 horas). ( )
- Renales (Oliguria, incremento de la creatinina, nuevo catéter urinario). ( )
- Herida quirúrgica (Infección/dehiscencia de herida quirúrgica con necesidad de exploración o drenaje de pus). ( )
- Dolor (Nuevo dolor que requiere opioide parenteral o analgesia regional adicional) ( )

#### **DATOS PATOLOGÍA**

A. Tipo Histológico: \_\_\_\_\_

B. Grado Histológico: \_\_\_\_\_

#### **DATOS LABORATORIO:**

Valor de Ca-125 al diagnóstico: \_\_\_\_\_

Valor de Ca-125 al término de tratamiento: \_\_\_\_\_