



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Estudio de supervivencia de las pacientes
diagnosticadas de cáncer de ovario portadoras
de mutaciones en BRCA1 y BRCA2**

Alumno: Pilar Sánchez Henarejos

Tutor: Javier González de Dios

Curso: 2017-2018

Palabras clave:

Cáncer de ovario, BRCA1, BRCA2, pronóstico.

Resumen:

Introducción:

Se estima que entre un 10-15% de los carcinomas epiteliales de ovario (CEO) aparecen en mujeres con susceptibilidad genética. El 80% de estos casos se asocian a mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2. Los carcinomas asociados a mutaciones en estos genes parecen tener un curso clínico más favorable, aunque los datos no son homogéneos.

Objetivos:

Comparar la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) de las pacientes diagnosticadas de CEO portadoras de mutaciones patogénicas en BRCA respecto a un grupo de pacientes diagnosticadas de carcinoma esporádico.

Material y Métodos:

Hemos realizado un estudio de cohortes retrospectivo que incluyó a todas las pacientes diagnosticadas de CEO portadoras de mutaciones en BRCA1/BRCA2 valoradas entre enero de 2008 y enero de 2016 en las Unidades de Consejo Genético de la Región de Murcia. La evolución se comparó con la de otra cohorte formada por pacientes con CEO esporádico.

Resultados:

Las pacientes portadoras de mutaciones en BRCA presentan medianas significativamente más prolongadas de SLP (33 vs 22 meses, $p=0,013$) y SG (mediana no alcanzada vs 53 meses, $p>0,001$) que las pacientes con CEO esporádico. Las únicas variables que influyeron de forma independiente tanto en la SLP como en la SG fueron la presencia de mutaciones en BRCA y la sensibilidad a platino.

Conclusiones:

Los CEO asociados a mutaciones en BRCA1 y BRCA2 tienen una supervivencia significativamente más prolongada que los carcinomas esporádicos. El diagnóstico genético es importante para predecir la evolución y seleccionar el tratamiento más adecuado.

Keywords:

Ovarian neoplasms, genes BRCA1, genes BRCA2, prognosis.

Abstract**Introduction:**

Genetic mutations are estimated to cause 10-15% of epithelial ovarian cancers (EOC). As many as 80% of these cases are associated with mutations in the genes BRCA1 and BRCA2. Ovarian cancer patients with BRCA mutations are supposed to have a more favorable prognosis, but strong evidence is lacking.

Objectives:

Assessing overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in ovarian cancer patients with pathogenic mutations in BRCA1/2, as compared to patients with sporadic cancer.

Materials and Methods:

A retrospective cohort study was performed. The sample was composed of all ovarian cancer patients with mutations in BRCA1/BRCA2 examined in Genetic Counseling Units of Murcia, between January 2008 and January 2016. The evolution of this cohort was compared with that of patients with ovarian cancer not meeting the indications for a genetic test.

Results:

Carriers of germline mutations in BRCA1/2 had a more favorable prognosis in terms of OS (median not reached vs 53 months, $p < 0,001$) and PFS (median 33 vs 22 months, $p = 0,013$), as compared to patients with sporadic cancer. Multivariate analysis revealed that mutations in BRCA and platinum sensitivity were the only factors with significant effects on OS and PFS.

Conclusions:

Survival was significantly higher in ovarian cancer patients with BRCA mutations, compared to patients with sporadic ovarian cancer. Identification of germline mutations in ovarian cancer patients may have prognostic value and guide oncologists in their choice of the best treatment for each patient.

ABREVIATURAS

CEO	Carcinoma epitelial de ovario
CEIC	Comité de ética de investigación clínica
CRD	Cuaderno de recogida de datos
DE	Desviación estándar
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
FFIS	Fundación para la investigación sanitaria
FIGO	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
HCUVA	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confianza
ILP	Intervalo libre de platino
MMR	Reparación de errores de emparejamiento (<i>mismatch repair</i>)
NHC	Número de historia clínica
OMS	Organización Mundial de la Salud
RH	Recombinación homóloga
SEOM	Sociedad española de Oncología Clínica
SG	Supervivencia global
SLP	Supervivencia libre de progresión
UCG	Unidades de consejo genético

INDICE:

I. INTRODUCCIÓN.	7
II. HIPÓTESIS.	9
III. OBJETIVOS.	9
IV. MATERIAL Y MÉTODOS.	10
1. Diseño.	10
2. Población del estudio.	10
3. Variables.	12
4. Recogida de datos.	14
5. Análisis estadístico.	14
6. Limitaciones.	14
7. Consideraciones éticas.	15
V. PLAN DE TRABAJO.	15
VI. MARCO ESTRATÉGICO.	16
VII. RESULTADOS.	16
1. Características basales.	16
2. Seguimiento.	17
3. Análisis temporal univariante.	18
4. Análisis univariante con respecto a características clínicas.	21
5. Análisis multivariante.	23
VIII. DISCUSIÓN.	26
IX. CONCLUSIONES.	30
X. IMPLICACIONES FUTURAS.	30
XI. ANEXOS.	31
XII. BIBLIOGRAFÍA.	36

I. INTRODUCCIÓN:

Se estima que entre un 10-15% de los CEO aparecen en mujeres con susceptibilidad genética. La mayoría de ellos (80%) se asocian a mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2. El resto se deben a mutaciones en genes mismatch repair (MMR) que predisponen al Síndrome de Lynch, genes implicados en la vía de la recombinación homóloga (RH) y TP53, principalmente.

La prevalencia de las diferentes variantes patogénicas en los genes de predisposición al cáncer varía considerablemente entre los diferentes grupos étnicos y las distintas zonas geográficas, por lo que es importante caracterizar cada población desde el punto de vista genético para mejorar los procesos de screening y diagnóstico de síndromes hereditarios de predisposición al cáncer y poder así, optimizar estrategias de prevención, manejo y tratamiento.

Ya ha sido ampliamente descrito que las características clínico-patológicas del CEO varían en función de la mutación genética subyacente (1, 2). En lo que respecta al pronóstico, los datos no son homogéneos. Por un lado, diversos trabajos han señalado que los CEO que se desarrollan en mujeres con mutaciones germinales de BRCA1 y BRCA2, presentan un curso clínico más favorable con mayores tasas de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) (2-7). Esta ventaja se ha relacionado con una mayor quimiosensibilidad debida a la alteración de los mecanismos de recombinación homóloga asociados a dichas mutaciones, que se traduce en un mayor intervalo libre de platino (ILP). Sin embargo, en otros estudios este supuesto mejor pronóstico no se ha evidenciado, o se limita únicamente a las mujeres portadoras de mutaciones en BRCA2 (8-10).

Los primeros trabajos que describieron un pronóstico más favorable asociado a BRCA1/BRCA2, eran retrospectivos, incluían muestras escasas y limitadas a grupos étnicos concretos y además llevaban a cabo un estudio genético parcial, mediante análisis exclusivo de las mutaciones más prevalentes en cada región, en ocasiones de un sólo gen. Por tanto, aportaban información incompleta que limitaba la extrapolación de los resultados a otras poblaciones (11-13). Los estudios más recientes con mayor número de pacientes de etnia heterogénea presentan otro tipo de sesgos (2, 14): no tienen en cuenta las diferencias en características clínicas basales

que influyen en el pronóstico, no informan del tipo de tratamiento recibido en cada cohorte e incluyen dentro del grupo de portadoras a pacientes con mutaciones de significado clínico incierto y por tanto, no claramente patogénicas.

Por todo ello nos planteamos llevar a cabo un estudio para analizar el pronóstico de las pacientes de nuestra población diagnosticadas de CEO que son portadoras de mutaciones en BRCA1 y BRCA2.

La Unidad de Consejo Genético (UCG) del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) inició su funcionamiento en 2008, por lo que la muestra de la que disponemos hasta el momento es escasa. Por ello el presente estudio tiene una intención exploratoria y en función de los resultados nos plantearemos llevar a cabo un estudio multicéntrico ampliando la participación a otros hospitales.

II. HIPÓTESIS

Las pacientes portadoras de mutaciones patogénicas en BRCA1 y BRCA2, tendrán mejor pronóstico y presentarán una supervivencia más prolongada que las diagnosticadas de carcinoma de ovario esporádico.

III. OBJETIVOS

Objetivo general:

Analizar la supervivencia de las pacientes diagnosticadas de CEO portadoras de una mutación patogénica en BRCA1 y BRCA2 y compararla con la de una cohorte de pacientes no portadoras.

Objetivos específicos:

1. Estudio de la SG en ambas cohortes tras una mediana de seguimiento de 4 años y variables asociadas.
2. Estudio de la SLP en ambas cohortes tras una mediana de seguimiento de 4 años y variables asociadas.
3. Analizar el intervalo libre de platino (ILP) hasta la primera recaída en ambas cohortes.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS:

1. Diseño del estudio

Para dar respuesta a los objetivos planteados se ha realizado un estudio piloto observacional analítico de cohortes retrospectivo.

2. Población incluida

La **población accesible** de nuestro estudio incluyó a las pacientes diagnosticadas de CEO en la Región de Murcia, valoradas en la UCG entre enero de 2008 y enero de 2016. Nuestra **muestra** consta de dos cohortes, una constituida por pacientes portadoras de mutación en BRCA1/BRCA2 y otra que incluye pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario esporádico (no asociado a mutación germinal).

La **cohorte de pacientes portadoras de mutación**, se obtuvo del registro de la UCG de HCUVA.

Criterios de inclusión:

1. Mujeres con diagnóstico histológico o citológico de CEO.
2. Tratadas en hospitales de la Región de Murcia.
3. Valoradas en la UCG entre enero de 2008 y enero de 2016.
4. Deben cumplir criterios de síndrome hereditario de predisposición al cáncer. Los criterios que se siguieron para llevar a cabo estudio genético fueron los indicados por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (**tabla 1**.)
5. Portadoras de mutaciones patogénicas en BRCA1 o BRCA2, tras estudio completo de ambos genes.
6. Con historia clínica disponible.

• **Criterios de exclusión:**

1. Pacientes con diagnóstico de neoplasia de ovario no epitelial.
2. Pacientes valoradas en la UCG fuera del período descrito.
3. Pacientes portadoras de variables de significado clínico incierto en BRCA1 o BRCA2.

Criterios de alto riesgo de Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario

Cáncer de mama/ovario diagnosticado antes de los 40 años.

Cáncer de mama bilateral diagnosticado antes de los 40 años (aunque sea en una mama).

Cáncer de mama en el varón, menor de 65 años.

Dos casos ente familiares de primer o segundo grado con:

- Dos casos de cáncer de ovario.
- Un caso de cáncer de mama y otro de cáncer de ovario.
- Un caso de cáncer de mama en el varón y otro de cáncer de mama u ovario.
- Un caso de cáncer de mama bilateral y otro de cáncer de mama (uno al menos de 50 años, aunque sea uno de los bilaterales).

Tres o más familiares de primer grado con cáncer de mama o de ovario

Tabla 1. Criterios de selección de pacientes para estudio genético de BRCA1 y BRCA2 de SEOM.

La **cohorte no portadora de mutación**, se extrajo del conjunto de pacientes con diagnóstico de CEO tratadas en el HCUVA.

Durante el proceso de selección de esta cohorte se procuró que las características basales de las pacientes incluidas estuvieran equilibradas con las de la cohorte BRCA+. En concreto se tuvieron en cuenta las variables con influencia sobre la SG y la SLP, bien fueran variables clínicas, patológicas o referentes al tipo de tratamiento recibido. De esta forma se intentó evitar que un desbalance en estas características pudiera suponer un sesgo para el análisis de supervivencia.

También se puso especial atención al año de diagnóstico, ya que el tratamiento del cáncer de ovario ha evolucionado a lo largo del tiempo, tanto desde el punto de vista quirúrgico como desde el punto de vista de la quimioterapia empleada. El período de referencia abarcado por nuestro estudio fue de 20 años y 6 meses, desde julio de 1995 (fecha de diagnóstico de la primera paciente incluida en la cohorte BRCA+) y enero de 2016 (fecha del último seguimiento incluido). Por ello, la cohorte Control se extrajo del conjunto de pacientes con diagnóstico de CEO tratadas en el HCUVA durante el período comprendido entre enero de 1995 y enero de 2016.

La selección de dichas pacientes se llevó a cabo mediante una técnica de muestreo no probabilístico discrecional. Se incluyeron aquellas pacientes que presentaron características basales equiparables a las incluidas en la cohorte BRCA+ diagnosticadas durante el mismo período, en lo referente a variables clínicas (edad, situación basal,

estadio al diagnóstico), variables patológicas (grado de diferenciación y subtipo histológico), tratamiento quirúrgico (cirugía óptima/subóptima) y tipo de quimioterapia recibida (neo/adyuvante y con/sin platino).

A la hora de llevar a cabo la revisión de las historias clínicas se prestó especial atención a los antecedentes familiares, y se excluyeron aquellas pacientes que por su historia familiar cumplieran criterios de síndrome hereditario de predisposición al cáncer, a pesar de que no hubieran sido derivadas a la UCG.

3. Variables del estudio:

- **Variables dependientes:**

- **Supervivencia Global (SG):** tiempo expresado en meses desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de éxitus por cualquier causa o fecha del último seguimiento.
- **Supervivencia Libre de progresión (SLP):** tiempo expresado en meses desde que el paciente inicia tratamiento oncológico (ya sea cirugía o quimioterapia) hasta la fecha documentada de progresión tumoral.
- **Intervalo libre de platino (ILP):** tiempo expresado en meses desde el último ciclo recibido de quimioterapia basada en platinos hasta la fecha documentada de progresión tumoral.

- **Variable independiente:** presencia de mutación patogénica en BRCA1/BRCA2 (Si/No).

Se estudió el papel de otras variables en la supervivencia:

- **Edad:** edad expresada en años en el momento del diagnóstico de CEO.
- **Situación basal:** estado funcional del paciente en el momento del diagnóstico conforme a la escala de la OMS (**anexo I**).
- **Histología:** subtipo histológico del cáncer de ovario. Los subtipos representados en la muestra fueron seroso-papilar y endometriode.

- **Clasificación del grado histológico:** bajo grado histológico (que incluye el grados 1 de la clasificación convencional) y alto grado (incluye a los grados 2 y 3).
- **Estadio tumoral:** según la clasificación FIGO 2014 (**anexo II**)
- **Cirugía:** tipo de citorreducción llevada a cabo. Esta se clasificó como:
 - **Óptima:** de acuerdo con el consenso de Vancouver de 2010 (15), se considera citorreducción óptima a aquella en la que no existe evidencia de tumor macroscópico residual, siempre que se haya llevado a cabo una correcta estadificación quirúrgica (**anexo III**).
 - **Subóptima:** se considera citorreducción subóptima si existe tumor residual macroscópico tras el acto quirúrgico, o bien si no se ha llevado a cabo un estadificación quirúrgica completa. En aquellas pacientes en las que se realizó histerectomía y doble anexectomía sin completar el resto de estadificación quirúrgica, la cirugía se consideró subóptima, aunque no existiera enfermedad residual macroscópica.
- **Quimioterapia neoadyuvante:** quimioterapia administrada previa al estadiaje quirúrgico.
- **Esquema de quimioterapia:** tipo de fármacos y esquema de administración.
- **Sensibilidad a platino.** Se consideran dos categorías (16):
 - **Platino sensible:** un carcinoma es platino sensible si presenta respuesta parcial o completa con el tratamiento y no recae en los 6 meses siguientes tras la finalización del esquema de tratamiento basado en platinos.
 - **Platino resistente:** se considera platino resistente si presenta progresión durante el tratamiento con platino, estabilización de la enfermedad tras finalizarlo, o si tras alcanzar respuesta presenta una recaída en los seis

meses siguientes tras finalizar el esquema de quimioterapia basado en platino.

4. Recogida de datos

Los datos relativos a cada paciente se consignaron en un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) diseñado a tal efecto (**anexo IV**), tras la revisión de la historia clínica de archivo y la informatizada. Posteriormente estos datos fueron trasladados a una tabla formato Excel. Se asignó un número de caso a cada paciente evaluado para anonimizar los datos y se codificaron los mismos (transformación a código numérico) previamente a la realización del análisis estadístico.

5. Análisis estadístico:

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de la muestra a través de las variables recogidas. Para las variables cualitativas se calcularon las frecuencias absolutas y relativas y para las variables cuantitativas, la media, mediana, rango y desviación típica.

Posteriormente se realizó un análisis de supervivencia. Se calcularon las medianas de SG, SLP e ILP observadas mediante el método de Kaplan-Meier. La comparación de supervivencia en función de cada variable, se llevó a cabo mediante el test de log-rank y de Breslow. Para detectar efectos de confusión e interacción se realizó un análisis multivariante mediante el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, calculando el hazard ratio con su intervalo de confianza al 95%.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa informático IBM SPSS Statistics v20.

6. Limitaciones:

-Escaso tamaño muestral: dada la escasa frecuencia de las mutaciones de BRCA1/BRCA2 en la población es previsible obtener un pequeño tamaño muestral. Por ello nos planteamos ampliar el estudio a otros centros en una fase posterior si los resultados preliminares son sugerentes.

-Calidad de la información y pérdidas de seguimiento: al ser un estudio retrospectivo la presencia de datos y el seguimiento realizado dependen de lo reflejado en la historia clínica, de ahí que se incluyan solamente pacientes en los que se disponga de la misma.

-Sesgo de selección: el estudio genético en nuestro medio no se realizó en el momento del diagnóstico de CEO, sino cuando fue solicitado por el clínico que valoró a la paciente, normalmente tras meses de evolución. Por ello existe la posibilidad de que aquellas pacientes portadoras de mutación en BRCA1 y BRCA2 que presentaran una mala evolución no fueran derivadas a las UCG. Ello podría sobrestimar los datos de supervivencia de estas pacientes.

7. Consideraciones éticas

El proyecto de investigación actual ha sido valorado y autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (**anexo V**).

V. PLAN DE TRABAJO

Marzo de 2017: diseño del protocolo de investigación

Abril 2017-agosto 2017: recogida de datos e introducción en Excel.

Septiembre 2017: codificación de los datos, depuración de errores y traspaso de la información al programa SPSS.

Octubre 2017-enero 2018: procesamiento de los datos.

Febrero 2018-junio 2018: escritura del manuscrito para su presentación.

- Distribución de las tareas:

Tanto la recogida de datos como su procesamiento e interpretación posterior han sido llevadas a cabo por el investigador principal. La enfermera gestora de casos de la UCG de HCUVA ha contribuido en la recopilación de historias clínicas de las pacientes incluidas en la cohorte BRCA+. Para el análisis estadístico se ha contado con el apoyo de la unidad de estadística de la Fundación para la Investigación Sanitaria (FFIS) de la Región de Murcia. La escritura del manuscrito ha sido realizada por el investigador principal. Dicho manuscrito fue revisado de forma crítica por el resto de integrantes de la UCG de HCUVA, que aprobaron la versión final.

- Medios:

Los medios disponibles para llevar a cabo este proyecto se encuentran disponibles en el HCUVA, por lo que no hemos requerido de presupuesto adicional para realizarlo. Entre los medios necesarios se encuentran:

- Base de datos de la UCG (Servicio de Oncología Médica)
- Servicio de Codificación, que proporcionó el listado de las pacientes diagnosticadas de CEO, de las que se eligieron aquellas que formaron parte de la cohorte Control.
- Archivo de Historias Clínicas, que proporcionó la historia clínica en formato papel para su revisión.
- Unidad de estadística de la Fundación para la Investigación Sanitaria, que proporcionó apoyo con el análisis estadístico de los datos.

VI. MARCO ESTRATÉGICO

La importancia del consejo genético ha residido hasta el momento en la posibilidad de estimar el riesgo individual de cáncer de los portadores de mutaciones patogénicas, así como en el desarrollo de maniobras de seguimiento y prevención.

La realización de este proyecto podría poner de manifiesto la utilidad del consejo genético como instrumento para predecir la evolución de las pacientes diagnosticadas de CEO y para seleccionar la estrategia terapéutica más adecuada, además ofrecer la posibilidad de tratamiento con fármacos frente a nuevas dianas específicas.

VII. RESULTADOS

Tras la revisión de los registros de la UCG finalmente se incluyeron 36 pacientes en la cohorte de BRCA+ (25 portadoras de mutaciones en BRCA1 y 11 portadoras de mutaciones en BRCA2). En el grupo Control de mujeres diagnosticadas de cáncer de ovario esporádico, se han incluido 43 pacientes.

1. Características basales de las pacientes

Las características basales de ambas cohortes quedan resumidas en la **Tabla 2**.

	BRCA + (n=36)	Controles (n=43)
Edad mediana (rango)	49 (36-75)	56 (34-76)
Año de diagnóstico (n,%)		
1995-2000	4 (11,1%)	5 (11,6%)
2001-2005	4 (11,1%)	4 (11,6%)
2006-2010	14 (38,9%)	18 (41,9%)
2011-2016	14 (45,6%)	15 (34,9%)
ECOG (n, %)		
0-1	29 (80,6%)	34(79%)
2	7 (19,4%)	8 (18,6%)
AP (n, %)		
Seroso	35 (97,2%)	40 (93%)
Endometriode	1 (2,8%)	3 (7%)
Grado (n, %)		
Bajo grado	1 (2,8%)	2(4,6%)
Alto grado	35 (97,2%)	41 (95,4%)
Estadio (n, %)		
I-II	7 (19,4%)	8 (18,6%)
III-IV	29 (80,6%)	35 (81,4%)
Cirugía (n, %)		
Optima	20 (55,6%)	22 (51,2%)
Subóptima	16 (44,4%)	21 (48,8%)
Esquema Quimioterapia (n, %)		
Basada en platinos	34 (94,4%)	43 (100%)
QMT sin platino	2 (5,6%)	0
QMT neoadyuvante (n, %)		
Sí	13(36,1%)	16(37,2%)
No	23 (63,9%)	27(62,8%)

Tabla 2. Características basales de la cohorte BRCA+ y la cohorte Control

2. Seguimiento

La mediana de seguimiento del total de las pacientes incluidas es de 46 meses (DE 45,13) con un mínimo de 4 y un máximo de 228 meses. La mediana de seguimiento de la cohorte BRCA+ es de 55,5 meses (DE 54,69; rango 4-228). La mediana de seguimiento en la cohorte Control es de 40 meses (DE 39,1; rango 4-168).

Durante el seguimiento se han producido 51 recaídas (64,6%): 17 en la cohorte BRCA+ y 34 en el grupo Control. La mediana de SLP es de 20 meses (DE 3,36 meses).

En total se produjeron 33 muertes (41,8%): 5 en la cohorte BRCA+ y 28 en la cohorte Control, mientras que 46 pacientes (58,2%) permanecían vivas en el momento de finalizar el seguimiento. La mediana de SG del total de las pacientes es de 91 meses (DE 18,31).

3. Análisis temporal univariante

3.1. Intervalo libre de platino

La mayor parte de las recaídas en ambas cohortes fueron platino-sensibles. En la cohorte Control un 27,9% de pacientes presentó una recaída platino-resistente y en la cohorte BRCA+ esta proporción fue de 14,7%, sin que las diferencias fueran estadísticamente significativas ($p=0,268$, test de Fisher) (**Figura 1**).

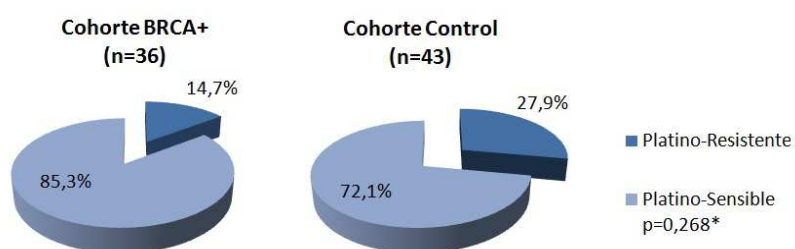


Figura 1. Sensibilidad a platino en las cohortes BRCA y Control. *Test de Fisher

La mediana del ILP en el grupo BRCA+ fue de 19 meses frente a 12 meses en el grupo Control, sin llegar a alcanzar la significación estadística ($p=0,05$) (**Tabla 3** y **Figura 2**).

Cohorte	Mediana	Error estándar	IC95%
BRCA+	19	7,33	4,64– 33,37
Control	12	4,37	3,44 – 20,56

Test	p valor
Log Rank	0,05

Tabla 3 Estadísticos descriptivos del ILP en ambas cohortes

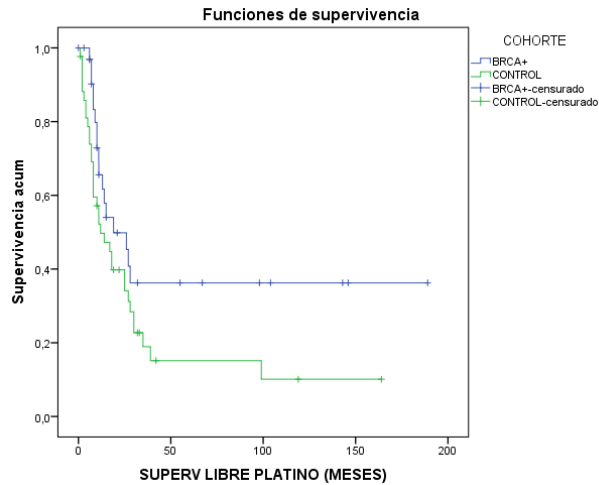


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para el ILP (meses) en las cohortes BRCA+ y Control.

3.2. Supervivencia libre de progresión

Dentro del grupo de pacientes BRCA+, 17 pacientes (47,2%) presentaron una recaída mientras que en el grupo Control recayeron 34 (79,1%). La mediana de SLP fue significativamente más larga en el grupo BRCA+ que en el grupo Control (33 meses vs 22 meses; $p=0,013$) (Tabla 4. y Figura 3.).

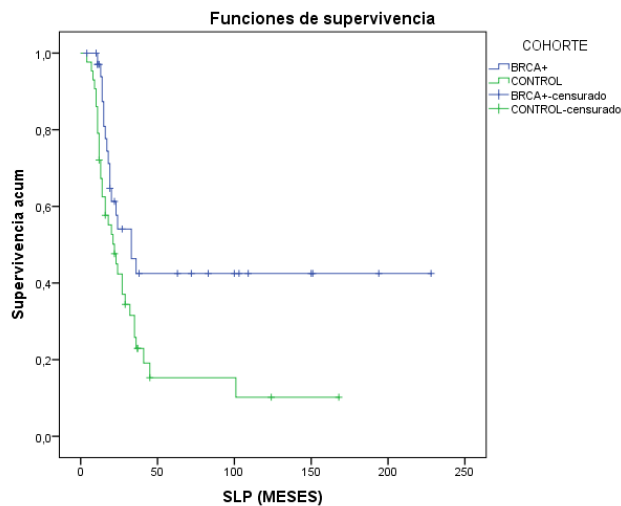


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier para la SLP (meses) en las cohortes BRCA+ y Control.

Cohorte	Mediana	Error estándar	IC95%
BRCA+	33	7,96	17,41 - 48,6
Control	22	3,81	14,53 - 29,47

Test	p valor
Log Rank	0,013

Tabla 4. Estadísticos descriptivos de la SLP en ambas cohortes

3.3. Supervivencia global

Durante el seguimiento se registraron 5 muertes (13,8%) en la cohorte BRCA+ y 28 (65,1 %) en la cohorte Control. Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la mediana de supervivencia en el grupo BRCA+ (no alcanzada en el momento de finalizar el período de estudio) y la del grupo Control (53 meses) (Tabla 5 y Figura 4).

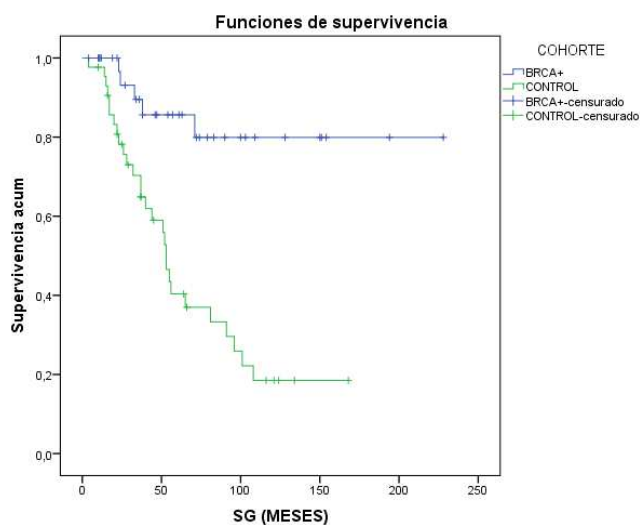


Figura 4. Curva de Kaplan-Meier para la SG (meses) en las cohortes BRCA+ y Control.

Cohorte	Mediana	Error estándar	IC95%
BRCA+	NA	-	-
Control	53	2,69	47,71-58,29

Test	p valor
Log Rank	<0,001

Tabla 5. Estadísticos descriptivos de la SG en ambas cohortes. (NA: no alcanzada)

4. Análisis temporal univariante con respecto a otras variables clínicas

4.1. Supervivencia libre de progresión

Las variables que se han asociado de forma significativa con una mayor SLP son, además de la presencia de mutación germinal en BRCA1/2, la edad ($p=0,046$, test log rank), el estadio limitado al diagnóstico ($p=0,005$, test log-rank), el haber sido sometidas a cirugía óptima ($p=0,034$, test Breslow), el no haber recibido quimioterapia neoadyuvante ($p=0,01$, test log-rank) y el tener un carcinoma platino sensible ($p<0,001$, test log rank) (**Tabla 6.**).

	n	Nº eventos	MEDIANA SLP (meses)	IC 95%	P
ECOG					
- 0-1	64	41	27	(17,93-36,03)	0,789
-2	15	10	23	(12,53-33,47)	
EDAD					
-<50 años	39	19	33	(23,13 -42,87)	0,046
-50-65 años	25	22	19	(15,25-22,76)	
->65 años	15	10	14	(8,83-19,76)	
ESTADIO					
-I-II	15	5	101	-	0,005
-III-IV	64	46	20	(15,53-24,47)	
GRADO HISTOLOGICO					
-Bajo grado	3	1	101	(-)	0,192
-Alto grado	76	50	23	(16,87-29,13)	
TIPO HISTOLÓGICO					
-Seroso	75	48	23	(16,51-29,49)	0,426*
-Endometriode	4	3	32	(2,6-61,4)	
TIPO DE CIRUGÍA					
-Óptima	42	23	35	(17,23-52,77)	0,034*
-Subóptima	37	28	19	(11,72-26,27)	
QMT NEOADYUVANTE					
-Sí	29	22	19	(12,9-25,1)	0,01
-No	50	29	33	(21,72-44,28)	
SENSIBILIDAD A PLATINO					
-Platino Sensible	60	39	29	(10,56-13,45)	<0,001
-Platino Resistente	17	12	12	(20,63-37,37)	
ESTADO BRCA					
-BRCA+	36	17	33	(17,4-48,3)	0,013
-Control	43	34	22	(14,53-29,47)	

Tabla 6. Análisis univariante de SLP de las variables clínico-patológicas. *test Breslow

4.2. Supervivencia global

	n	Nº eventos	MEDIANA SG (meses)	95% IC	p
ECOG					
- 0-1	64	24	91	(56,8- 125,2)	0,41
-2	15	9	71		
EDAD					
-<50 años	39	12	91	(69,3 -112,7)	0,114*
-50-65 años	25	14	65	(0-130,8)	
->65 años	15	7	101	(11,9 - 190,1)	
ESTADIO					
-I-II	15	3	NA	-	0,075
-III-IV	64	30	71	(32,2 - 109,8)	
GRADO HISTOLOGICO					
-Bajo grado	3	0	-	-	0,168
-Alto grado	76	33	-		
TIPO HISTOLÓGICO					
-Seroso	75	32	91	(54-127,9)	0,55*
-Endometrioide	4	1	-	-	
TIPO DE CIRUGÍA					
-Óptima	42	10	NA	-	0,056
-Subóptima	37	23	65	(38,2-91,9)	
QMT NEOADYUVANTE					
-Sí	29	13	56	(24,8 - 87,2)	0,059*
-No	50	20	101	(65,5 -136,6)	
SENSIBILIDAD A PLATINO					
-Platino Sensible	60	39	71	(47,63-94,34)	<0,001
-Platino Resistente	17	12	25	(17,01-32,99)	
ESTADO BRCA					
-BRCA+	36	5	NA	-	<0,001
-Control	43	28	53	(47,7-58,3)	

Tabla 7. Análisis univariante de SG de las variables clínico-patológicas. *test Breslow

Además de la presencia de mutación germinal en BRCA1/2, únicamente se asoció de forma significativa con la SG, la sensibilidad a platino ($p < 0,001$, test de log rank). Las pacientes a las que se realizó cirugía óptima y aquellas que no recibieron quimioterapia neoadyuvante presentaron medianas de SG más prolongadas, aunque no llegaron a alcanzar significación estadística (**Tabla 7**).

5. Análisis temporal multivariante

5.1. Supervivencia libre de progresión

El análisis multivariante mediante la regresión de Cox incluyó todas las variables estudiadas en el análisis univariante que resultaron significativas. De todas ellas, las que influyen sobre la SLP de forma significativa son (**Tabla 8.** y **Figura 5**):

- La edad al diagnóstico. Las pacientes diagnosticadas con >65 años, tienen una SLP mayor que las menores de 50 años (p= 0,025).
- El estadio tumoral al diagnóstico (p=0,029). Un estadio avanzado se asocia a una menor SLP.
- La sensibilidad a platino (p=0,006). Los carcinomas platino sensibles presentan una mayor SLP.
- La presencia de mutación germinal patogénica en BRCA1/2 (p=0,032). Las pacientes portadoras tienen una SLP significativamente más prolongada.

	E ^β /HR	95% IC	p
EDAD			
-<50 años	1		
-50-65 años	1,48	(0,78 – 2,84)	0,239
->65 años	2,63	(1,13 – 6,14)	0,025
ESTADIO			
-I-II	1		
-III-IV	2,93	(1,11 – 7,7)	0,029
TIPO DE CIRUGÍA			
-Óptima	1		
-Subóptima	1,63	(0,86 – 3,09)	0,135
QMT NEOADYUVANTE			
-Sí	1		
-No	0,57	(0,27 – 1,2)	0,138
SENSIBILIDAD A PLATINOS			
-Platino Sensible	1		0,006
-Platino Resistente	3,49	(1,43- 8,51)	
ESTADO BRCA			
-BRCA+	1		0,032
-Control	2,01	(1,06 – 3,08)	

Tabla 8. Resultados del análisis multivariante de SLP.

Según los resultados obtenidos, la variable independiente con mayor peso en la SLP es la sensibilidad al platino. Los carcinomas platino resistentes tienen entre tres y cuatro veces más riesgo de progresar que los platino sensibles (HR: 3,49, IC 95% 1,43-8,51).

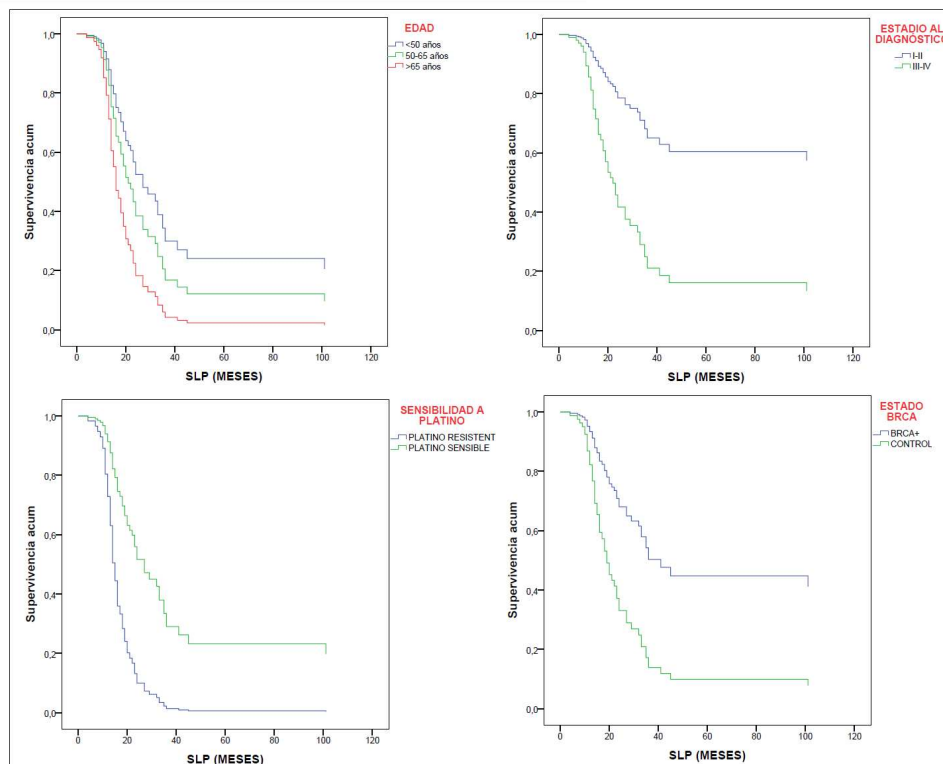


Figura 5 Curvas de SLP para las distintas variables significativas en el análisis multivariante.

5.2. Supervivencia global

Se incluyeron en el análisis multivariante además de las variables sensibilidad a platino y estado BRCA, las variables quimioterapia neoadyuvante y tipo de cirugía que quedaron próximas a alcanzar la significación estadística en el análisis univariante (test log Rank: $p=0,056$ y $p=0,059$, respectivamente). Todas ellas influyen de forma significativa en la SG (**Tabla 9** y **Figura 6**):

- Cirugía subóptima ($p= 0,007$). Las pacientes sometidas a cirugía subóptima tienen menor supervivencia.
- La administración de quimioterapia neoadyuvante ($p= 0,029$). Las pacientes que no reciben tratamiento con quimioterapia neoadyuvante tienen una mayor SG.

- La sensibilidad a platino ($p= 0,044$). Los tumores platino sensibles presentan mayor SG que los platino resistentes.
- La presencia de mutación germinal patogénica en BRCA1/2 ($p<0,044$). Las pacientes portadoras tienen mejor SG con respecto a las no portadoras.

La variable que más influye en la SG es la presencia de mutaciones germinales en BRCA1/BRCA2. Las pacientes con CEO esporádicos tienen un riesgo de muerte seis veces mayor que las portadoras de mutaciones patogénicas en BRCA1/BRCA2 (HR: 5,99, IC 95% 2,07-17,37).

	E ^β /HR	95% IC	p
TIPO DE CIRUGÍA			
-Óptima	1		
-Subóptima	3,32	(1,4 - 7,88)	0,007
QMT NEOADYUVANTE			
-Sí	1		
-No	0,34	(0,28 - 0,9)	0,029
SENSIBILIDAD A PLATINO			
-Platino Sensible	1		
-Platino Resistente	2,58	(1,03 – 6,46)	0,044
ESTADO BRCA			
-BRCA+	1		
-Control	5,99	(2,07 – 17,37)	0,001

Tabla 9. Resultados del análisis multivariante de SG

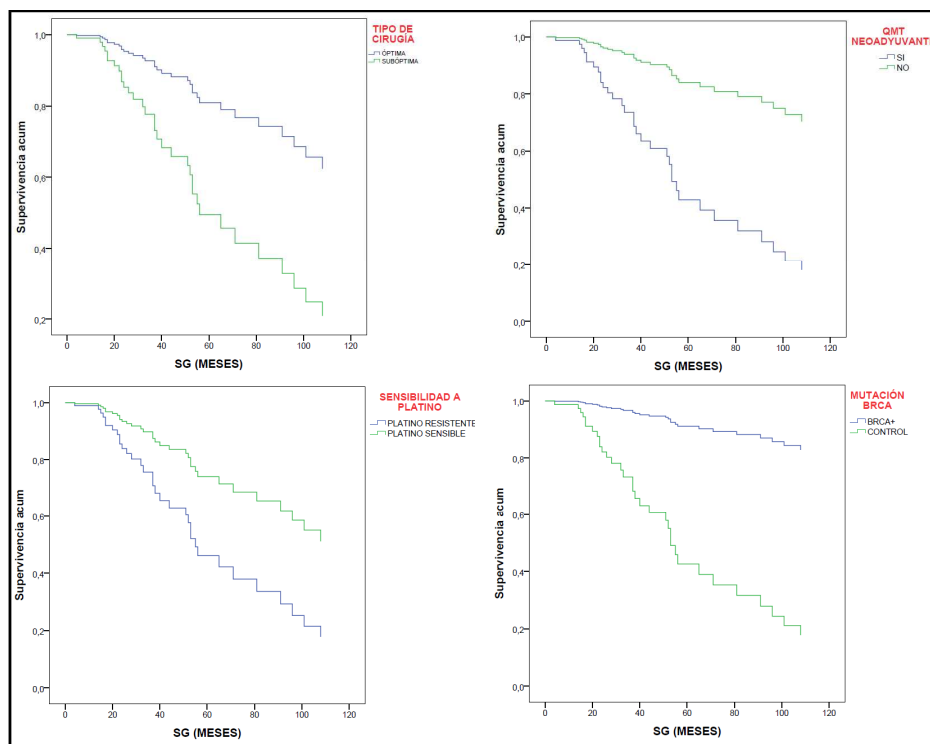


Figura 6. Curvas de SG para las distintas variables significativas en el análisis multivariante.

VIII. DISCUSIÓN

1. Respuesta al tratamiento:

Diversos estudios retrospectivos han descrito ampliamente que los carcinomas de ovario en mujeres portadoras de mutaciones en BRCA1/BRCA2 presentan una mayor tasa de respuestas a quimioterapia basada en platinos y unos ILP más prolongados que los carcinomas esporádicos. Ambos aspectos están estrechamente relacionados. Tradicionalmente se ha relacionado esta mayor quimiosensibilidad a la alteración subyacente en estos carcinomas de los mecanismos de reparación del ADN, en concreto de la RH (2-4, 17, 18).

Sin embargo, no hemos podido encontrar diferencias significativas en la tasa de pacientes con recaída platino sensible entre ambas cohortes. En lo referente al ILP, las diferencias entre ambos grupos tampoco llegan a alcanzar la significación estadística (mediana de ILP en cohorte BRCA+ de 19 meses vs 12 meses en cohorte Control, $p=0,05$). Entre las posibles razones que han podido influir en nuestros resultados se encuentran en primer lugar el escaso tamaño muestral que limita la potencia de nuestro

estudio. Asimismo, también ha podido influir en nuestros resultados la presencia de un menor número de pacientes portadoras de mutaciones en BRCA2, que parecen tener una mayor quimiosensibilidad que las portadoras de BRCA1(10, 18, 19).

2. Supervivencia:

Como ya se ha señalado, una de las principales características que se ha atribuido al CEO asociado a mutaciones en BRCA1/BRCA2 es el mejor pronóstico en términos de SLP y SG. Esta ventaja en supervivencia se ha evidenciado en diversos trabajos y en tres metanálisis recientes (6, 7, 20). Los resultados de nuestra población concuerdan con estas observaciones. Tras una mediana de seguimiento de 4 años aproximadamente (46 meses), el pronóstico de las pacientes portadoras de mutaciones en BRCA1/BRCA2 es significativamente mejor que el de pacientes con carcinoma esporádico tanto en lo referente a SLP (33 vs 22 meses, $p=0,033$) como a SG (mediana no alcanzada vs 53 meses, $p<0,001$).

2.1. Factores pronósticos encontrados en nuestro estudio

En el análisis multivariante, sólo la edad >65 años, el estadio avanzado al diagnóstico, la sensibilidad a platino y la presencia de mutaciones en BRCA1/BRCA2 se asociaron de forma independiente con la SLP

En lo referente a la SG han resultado variables pronósticas independientes en el análisis multivariante la administración de quimioterapia neoadyuvante, el tipo de cirugía, la sensibilidad a platino y la presencia de mutaciones en BRCA1/BRCA2.

El resto de variables clínicas y patológicas no han demostrado influir en el pronóstico de forma significativa en nuestro estudio. Debemos tener en cuenta que la mayor parte de la evidencia del papel pronóstico de factores clínicos y patológicos, provienen de estudios de CEO en el que no se ha llevado a cabo análisis de los genes BRCA1/BRCA2 (21, 22). Por tanto, la información acerca del papel de estas variables en la supervivencia de CEO clasificado según la presencia de mutaciones en BRCA es escasa.

A continuación discutiremos las diferentes variables con influencia significativa sobre el pronóstico en nuestro trabajo.

2.1.1. Variables clínicas

El incremento de **edad** es uno de los factores pronósticos asociados de forma clásica a una menor SLP y SG (21). Sin embargo en nuestro estudio, sólo hemos encontrado relación significativa con la SLP. En concreto, las pacientes mayores de 65 años presentan mayor riesgo de recaída con respecto a las menores de 50 años (HR:2,63, IC95% 1,13-6,14; p=0,025).

La influencia sobre la SLP objetivada en nuestra muestra, podría explicarse por el hecho de que una edad más joven puede reflejar el efecto de otras variables, como por ejemplo la capacidad del sistema inmune de elaborar una respuesta frente al tumor. Las pacientes más ancianas presentarían una respuesta menos potente, lo que las haría más propensas a desarrollar metástasis (23). Esto justificaría que una menor edad al diagnóstico se asocie de forma independiente con un menor riesgo de presentar una recaída.

El **estadio** al diagnóstico se considera el principal factor pronóstico con efecto sobre la supervivencia en el CEO (24). Nuestro estudio objetiva que un estadio tumoral avanzado se correlaciona de forma significativa con una menor SLP (HR: 2,93, IC95% 1,11-7,7; p=0,029). Sin embargo, este efecto deletéreo no se demuestra para la SG. Una vez que los carcinomas son clasificados en función de sus características biológicas, como la sensibilidad a platino y la presencia de mutaciones en BRCA, el estadio tumoral pierde su influencia sobre la SG.

2.1.2. Variables relacionadas con el tratamiento

La **quimioterapia neoadyuvante** en el CEO tiene un papel controvertido, dado que los datos acerca su efecto sobre la supervivencia no son uniformes. Por un lado, diversos estudios retrospectivos, sugieren que la cirugía primaria mejora la SG frente a la quimioterapia neoadyuvante (25, 26). Sin embargo, dos ensayos aleatorizados fase III han demostrado la no inferioridad de la misma con respecto a la cirugía primaria (27, 28).

En nuestro estudio, la quimioterapia neoadyuvante ha resultado ser un factor independiente de menor SG (HR 0,34; IC 95% 0,28-0,9; p= 0,029). A la hora de interpretar estos resultados, debemos ser cautos. Al igual que en otros estudios retrospectivos, es probable que la proporción de pacientes en nuestra muestra que recibió neoadyuvancia presentara ciertas características de mal pronóstico (mayor edad, mayor número de comorbilidades y estadios más avanzados), lo que explicaría que tuvieran una menor SG. Sin embargo, no hemos objetivado que este supuesto peor pronóstico se asocie de forma significativa a una menor SLP.

La **citorreducción óptima** (ausencia de residuo tumoral macroscópico) es considerada el principal factor pronóstico modificable en el CEO (103). Estos resultados coinciden con los obtenidos en nuestro estudio, donde ha demostrado influir positivamente sobre la SG (HR: 3,32; IC95% 1,4-7,88; p= 0,007). Por el contrario, no hemos observado que influya sobre la SLP.

Merece la pena resaltar el hecho de que las principales variables relativas al tratamiento (quimioterapia neoadyuvante y citorreducción óptima) no han mostrado influencia sobre la SLP. Esto sugiere que la probabilidad de sufrir una recaída depende en mayor medida de las características intrínsecas del tumor que del tipo de terapia recibida. De ahí la influencia sobre la SLP de la sensibilidad a platinos y la presencia de mutaciones en BRCA, que discutimos a continuación.

2.1.3. Variables relacionadas con la biología tumoral

La sensibilidad a platino, junto con la presencia de mutaciones en BRCA1/BRCA2 son los únicos factores que influyen de forma independiente tanto en la SLP como en la SG en nuestro estudio.

Ambas variables guardan una estrecha relación. En los carcinomas asociados a mutaciones en BRCA1/BRCA2, la imposibilidad de las células para reparar las roturas de doble cadena en el ADN, les hace particularmente sensibles a las sales de platino. Esta mayor sensibilidad sería la responsable del mejor pronóstico asociado a estos carcinomas en comparación con los esporádicos. Además, se ha objetivado que estos carcinomas no sólo tienen una mayor sensibilidad a platino, sino que mantienen esta

mayor sensibilidad tras varias recaídas (29). Se estima que cerca del 50% de los carcinomas serosos de alto grado presentan deficiencia en la vía de la RH, bien por mutaciones germinales o somáticas en genes BRCA1/BRCA2, silenciamiento epigenético de BRCA1 o defectos en otros genes relacionados con la vía de la RH (30). Estos defectos celulares les conferirían a estos carcinomas una mayor sensibilidad al tratamiento con platinos.

Al igual que en nuestro estudio, otros trabajos que analizan el pronóstico del CEO teniendo en cuenta la presencia de mutaciones en los genes BRCA1/BRCA2 destacan la importancia de ambas variables sobre la supervivencia (31, 32).

IX. CONCLUSIONES

Según los resultados de nuestro estudio, la presencia de mutaciones germinales en BRCA1 y BRCA2 es un factor pronóstico independiente asociado a una mayor supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

X. IMPLICACIONES FUTURAS

Nuestros resultados remarcan la importancia del diagnóstico genético en las pacientes diagnosticadas de CEO para predecir su evolución, seleccionar la estrategia terapéutica más adecuada, y además ofrecer la posibilidad de tratamiento con fármacos frente a nuevas dianas específicas.

Para poder afianzar estos datos, nos proponemos ampliar el tamaño muestral llevando a cabo un estudio multicéntrico.

XI. ANEXOS

Grado	Valoración
0	Asintomático. Sin restricción para desempeñar actividad.
1	Escasa sintomatología. Restricción de la actividad intensa. Capaz de realizar actividad ordinaria leve /moderada.
2	Sintomático. Ambulatorio y capaz de cuidados propios, pero incapaz de realizar actividad física alguna. Pasa menos del 50% acostado o sentado.
3	Muy sintomático. Capaz de realizar sólo actividades básicas. Encamado o sentado >50% del tiempo
4	Completamente limitado. Encamado el 100% del tiempo
5	Muerte

ANEXO I. ESCALA ECOG DE VALORACIÓN DEL ESTADO FUNCIONAL

TNM	FIGO	
T1N0M0	I	Limitado a ovarios o trompa de Falopio.
T1a	IA	Tumor limitado a un ovario (cápsula intacta) o trompa de Falopio; sin tumor en la superficie del ovario o la trompa; sin células malignas en líquido ascítico o lavado peritoneal.
T1b	IB	Tumor limitado a ambos ovarios (cápsula intacta) o trompas; sin tumor en la superficie del ovario o la trompa; sin células malignas en líquido ascítico o lavado peritoneal.
T1c	IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios o trompas, con cualquiera de los siguientes:
T1c1	IC1	Ruptura del tumor durante el acto quirúrgico.
T1c2	IC2	Ruptura capsular previa a la cirugía o tumor en la superficie de ovario o trompas.
T1c3	IC3	Células malignas en el líquido de ascitis o lavado peritoneal.
T2N0M0	II	Enfermedad con extensión pélvica, con afectación de uno o ambos ovarios o trompas
T2a	IIA	Afectación de útero, ovarios o trompas
T2b	IIB	Extensión a otros tejidos pélvicos intraperitoneales.
T3 y/o N1	III	Enfermedad con diseminación peritoneal extrapélvica y/o afectación ganglionar retroperitoneal
T1/2 N1	IIIA1	Afectación ganglionar retroperitoneal exclusiva (confirmado con citología o histología)
	IIIA1(i)	Metástasis ganglionar de hasta 10mm de diámetro mayor
	IIIA1(ii)	Metástasis ganglionar de >10 mm de diámetro mayor
T3a2N0/N1	IIIA2	Afectación peritoneal extrapélvica microscópica con/sin afectación ganglionar retroperitoneal
T3b N0/N1	IIIB	Afectación peritoneal extrapélvica macroscópica hasta 2 cm con o sin afectación ganglionar retroperitoneal
T3c N0/N1	IIIC	Afectación peritoneal extrapélvica macroscópica >2 cm con o sin afectación ganglionar retroperitoneal
M1	IV	Metástasis a distancia, excepto las peritoneales
	IVA	Derrame pleural con citología positiva
	IVB	Metástasis parenquimatosas y metástasis a órganos extraabdominales (incluido adenopatías fuera de la cavidad abdominal)

ANEXO II. ESTADIAJE TUMORAL FIGO 2014

Estadaje quirúrgico del cáncer de ovario avanzado:

- Laparotomía media supra infra umbilical.
- Histerectomía abdominal total con salpingo-ooforectomía bilateral.
- Aspiración de ascitis o lavado peritoneal para estudio citológico.
- Inspección cuidadosa y palpación de todas las superficies peritoneales.
- Biopsia de cualquier lesión sospechosa de metástasis tumoral.
- Omentectomía
- Apendicectomía
- Biopsia o resección de cualquier adherencia adyacente al tumor primario.
- Biopsia a ciegas (>2) del peritoneo vesical y fondo de saco.
- Biopsias a ciegas (>3) de los repliegues paracólicos derecho e izquierdo.
- Biopsias a ciegas (>2) o extensiones para citología del hemidiafragma derecho.
- Biopsias a ciegas (>2) del peritoneo de la pared pélvica adyacente al tumor primario (fosa ovárica).
- Linfadenectomía pélvica si existen ganglios macroscópicamente afectados (a lo largo de las arterias y venas ilíacas externas y comunes).
- Linfadenectomía para aórtica si existen ganglios macroscópicamente afectados (a lo largo de la aorta y de la vena cava, incluyendo el nivel entre la arteria mesentérica inferior y la vena renal izquierda).
- Procedimientos para conseguir una citorreducción óptima que pueden estar indicados: resección intestinal, gastrectomía, hepatectomía parcial, esplenectomía, cistectomía. . .

ANEXO III. ESTADIAJE QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE OVARIO

VARIABLE	VALOR	CODIFICACIÓN
NHC		
ECOG		0-1:0 2-3:2
EDAD		
AP		SEROSO=0 ENDOMETR=1 CEL.CLARAS=2 MUCINOSO=3 GERMINAL=4 DESC=5
GRADO		G1=1 G2=2 G3=3 G4=4 DESC=5
GRADO (CLASIFICACIÓN DUAL)		BAJO GRADO=0 ALTO GRADO=1
ESTADIO		I-II=0 III-IV=1
FECHA DIAGNÓSTICO		
TUMORES EXTRAGINECOLÓGICOS		SI=0 NO=1
TUMORES GINECOLÓGICOS		SI=0 NO=1
CIRUGÍA		OPTIMA=0 SUBOPTIMA=1
QMT NEOADYUVANTE		SI=0 NO=1
ESQUEMA DE QMT		NO QMT: 1 QMT CON PLATINO:2 QMT SIN PLATINOS:3
FECHA ULTIMO CICLO DE QMT		
FECHA RECAÍDA		
SENSIBILIDAD A PLATINO		PLATINO SENSIBLE=0 PLATINO RESISTENTE=1
SUPERV LIBRE PROGRESIÓN (MESES)		
SUPERV LIBRE PLATINO (MESES)		
FECHA ULTIMO SEGUIMIENTO		
FECHA DE EXITUS		
SUPERV GLOBAL (MESES)		
GEN MUTADO		BRCA1=0 BRCA2=1 NINGUNO=3 GRUPO CONTROL=4
MUTACIÓN		
TIPO DE MUTACIÓN		PATOGÉNICA: 1 VUS:2

ANEXO IV. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (CRD)

Dr. Antonio Piñero Madrona, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca,

INFORMA

Se ha recibido para evaluación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, el siguiente estudio:

Título: **CARACTERÍSTICAS CLÍNICO- PATOLÓGICAS DEL CÁNCER DE OVARIO HEREDITARIO EN LA REGIÓN DE MURCIA. IMPACTO PRONÓSTICO DE LAS MUTACIONES GEMINALES EN BRCA1 Y BRCA2**

Investigadora: **Pilar Sánchez Henarejos**

Centro: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Consideramos que dadas las características del estudio de referencia, éste no plantea problemas éticos para su realización.

Murcia, 24 de mayo de 2017


Servicio Murciano de Salud
Hospital "Virgen de la Arrixaca"
Comité Ético de Investigación Clínica
MURCIA

Fdo. Dr. Antonio Piñero

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncol.* 2016;2(4):482-90.
2. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2654-63.
3. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, Lee MK, Pennil CC, Rendi MH, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2014;20(3):764-75.
4. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *Jama.* 2012;307(4):382-90.
5. Chetrit A, Hirsh-Yechezkel G, Ben-David Y, Lubin F, Friedman E, Sadetzki S. Effect of BRCA1/2 mutations on long-term survival of patients with invasive ovarian cancer: the national Israeli study of ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(1):20-5.
6. Sun C, Li N, Ding D, Weng D, Meng L, Chen G, et al. The role of BRCA status on the prognosis of patients with epithelial ovarian cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(5):e95285.
7. Zhong Q, Peng HL, Zhao X, Zhang L, Hwang WT. Effects of BRCA1- and BRCA2-related mutations on ovarian and breast cancer survival: a meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2015;21(1):211-20.
8. Cunningham JM, Cicek MS, Larson NB, Davila J, Wang C, Larson MC, et al. Clinical characteristics of ovarian cancer classified by BRCA1, BRCA2, and RAD51C status. *Sci Rep.* 2014;4:4026.
9. McLaughlin JR, Rosen B, Moody J, Pal T, Fan I, Shaw PA, et al. Long-term ovarian cancer survival associated with mutation in BRCA1 or BRCA2. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(2):141-8.
10. Yang D, Khan S, Sun Y, Hess K, Shmulevich I, Sood AK, et al. Association of BRCA1 and BRCA2 mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer. *Jama.* 2011;306(14):1557-65.
11. Rubin SC, Benjamin I, Behbakht K, Takahashi H, Morgan MA, LiVolsi VA, et al. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1. *N Engl J Med.* 1996;335(19):1413-6.
12. Aida H, Takakuwa K, Nagata H, Tsuneki I, Takano M, Tsuji S, et al. Clinical features of ovarian cancer in Japanese women with germ-line mutations of BRCA1. *Clin Cancer Res.* 1998;4(1):235-40.
13. Ben David Y, Chetrit A, Hirsh-Yechezkel G, Friedman E, Beck BD, Beller U, et al. Effect of BRCA mutations on the length of survival in epithelial ovarian tumors. *J Clin Oncol.* 2002;20(2):463-6.
14. Safra T, Lai WC, Borgato L, Nicoletto MO, Berman T, Reich E, et al. BRCA mutations and outcome in epithelial ovarian cancer (EOC): experience in ethnically diverse groups. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 8:viii63-viii8.
15. Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, duBois A, Friedlander M, Ledermann J, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21(4):750-5.
16. Friedlander M, Trimble E, Tinker A, Alberts D, Avall-Lundqvist E, Brady M, et al. Clinical trials in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21(4):771-5.
17. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, Bogomolny F, Rhei E, Maresco DL, et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *Jama.* 2000;283(17):2260-5.
18. Vencken PM, Kriege M, Hoogwerf D, Beugelink S, van der Burg ME, Hooning MJ, et al. Chemosensitivity and outcome of BRCA1- and BRCA2-associated ovarian cancer patients after first-line chemotherapy compared with sporadic ovarian cancer patients. *Ann Oncol.* 2011;22(6):1346-52.
19. Liu G, Yang D, Sun Y, Shmulevich I, Xue F, Sood AK, et al. Differing clinical impact of BRCA1 and BRCA2 mutations in serous ovarian cancer. *Pharmacogenomics.* 2012;13(13):1523-35.
20. Xu K, Yang S, Zhao Y. Prognostic significance of BRCA mutations in ovarian cancer: an updated systematic review with meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(1):285-302.
21. Winter WE, 3rd, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2007;25(24):3621-7.
22. Teramukai S, Ochiai K, Tada H, Fukushima M. PIEPOC: a new prognostic index for advanced epithelial ovarian cancer--Japan Multinational Trial Organization OC01-01. *J Clin Oncol.* 2007;25(22):3302-6.

23. Zanussi S, Serraino D, Dolcetti R, Berretta M, De Paoli P. Cancer, aging and immune reconstitution. *Anticancer Agents Med Chem.* 2013;13(9):1310-24.
24. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95 Suppl 1:S161-92.
25. Rauh-Hain JA, Melamed A, Wright A, Gockley A, Clemmer JT, Schorge JO, et al. Overall Survival Following Neoadjuvant Chemotherapy vs Primary Cytoreductive Surgery in Women With Epithelial Ovarian Cancer: Analysis of the National Cancer Database. *JAMA Oncol.* 2017;3(1):76-82.
26. Bristow RE, Eisenhauer EL, Santillan A, Chi DS. Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: a systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. *Gynecol Oncol.* 2007;104(2):480-90.
27. Vergote I, Trope CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(10):943-53.
28. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015;386(9990):249-57.
29. Tan DS, Rothermundt C, Thomas K, Bancroft E, Eeles R, Shanley S, et al. "BRCAness" syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Clin Oncol.* 2008;26(34):5530-6.
30. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature.* 2011;474(7353):609-15.
31. Gallagher DJ, Konner JA, Bell-McGuinn KM, Bhatia J, Sabbatini P, Aghajanian CA, et al. Survival in epithelial ovarian cancer: a multivariate analysis incorporating BRCA mutation status and platinum sensitivity. *Ann Oncol.* 2011;22(5):1127-32.
32. Bookman MA, Tyczynski JE, Espirito JL, Wilson TW, Fernandes AW. Impact of primary platinum-free interval and BRCA1/2 mutation status on treatment and survival in patients with recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2017;146(1):58-63.