



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

**PAPEL DE LA CIRUGÍA EN CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO
ETAPA AVANZADA, REVISIÓN DE 5 AÑOS EN INSTITUTO
NACIONAL DE CANCEROLOGÍA MÉXICO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA:

DR. RODOLFO SAUL TORRES MENDOZA

DR DAVID ISLA ORTIZ

DIRECTOR DE TESIS



MÉXICO, D.F.

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

Índice.....	1
Datos generales.....	2
Marco teórico.....	3
Definición del problema.....	9
Justificación.....	9
Objetivos.....	10
Material y métodos.....	11
Definición operacional de las variables.....	12
Resultados.....	14
Discusión.....	25
Conclusiones.....	28
Hoja de recolección de datos.....	29
Bibliografía.....	32

Datos generales:

Investigador Principal: Rodolfo Saúl Torres Mendoza. Residente 3er año de Subespecialidad Ginecología Oncológica en Instituto Nacional de Cancerología México

Título:

Papel de la Cirugía en Cáncer epitelial de ovario etapa avanzada; Revisión de 5 años en Instituto Nacional De cancerología México.

Tipo de investigación: Clínica

Origen: Interno

Duración del proyecto: Inicio: 1 julio 2013. Termino: julio 2014

Colaboradores:

Dr. David Isla Ortiz, Cirujano Oncólogo. Jefe de Servicio del Departamento de Ginecología Oncológica INCan.

Dr. Silvio Namendyz Silva, Especialista en Medicina del Enfermo en Estado crítico, Maestría en Ciencias. Médico Adscrito a subdirección medica Encargado de Unidad de Terapia intensiva INCan.

Marco Teórico:

El cáncer de ovario es la segunda causa más común de cáncer ginecológico en Estados Unidos. En 2008 se diagnosticaron aproximadamente 225,000 mujeres con cáncer de ovario y 140000 murieron. ⁽¹⁾ En Estados Unidos en 2013 se diagnosticaron 22,240 nuevos casos y se registraron 14,300 muertes, siendo la primera causa de muerte por cáncer ginecológico en ese país. ⁽²⁾ En países en vías de desarrollo en general es la tercera causa más común de cáncer ginecológico con una incidencia de 5.0 por 100,000 mujeres y una mortalidad de 3.1 por 100,000 mujeres. En México para 2008 presentó una incidencia de 5.6 y una mortalidad de 3.6 por 100,000 mujeres ocupando el quinto y séptimo lugar respectivamente. ⁽¹⁾

El promedio de edad de diagnóstico es de 63 años, siendo diagnosticado a edades más tempranas en mujeres con síndrome hereditario. La mayoría de las pacientes son diagnosticadas en etapas avanzadas, en general: Confinadas al sitio primario 15 %, invasión a ganglios linfáticos regionales 17%, presencia de metástasis a distancia 61% y no estadificados 7%. ⁽³⁾

La mayoría (95%) son derivados de células epiteliales, el resto son originados de otros tipos celulares: germinales, cordones sexuales – estroma. Los de origen epitelial presentan cuatro subtipos histológicos principales: seroso (70 – 80 %), endometroide (10 %), mucinoso (3%) y de células claras (10%), y seroso de bajo grado (< 5%). ⁽⁴⁾

La sobrevida en Cáncer de ovario va relacionada a la etapa clínica al momento del diagnóstico alcanzando una sobrevida arriba del 90 % en etapas clínicas I, 75 a 80 % con enfermedad regional y cayendo a 25 % con presencia de metástasis a distancia. ⁽⁵⁾ Por lo anterior lo que respecta a tamizaje, existe interés amplio en identificar marcadores y una estrategia costo-efectiva. Las dos herramientas más utilizadas son el Ca 125 y el ultrasonido pélvico. Tres ensayos clínicos aleatorizados para determinar si el tamizaje comparado con no – tamizaje puede lograr un diagnóstico temprano y disminuir mortalidad, el ensayo PLCO con 78,000 pacientes encontró que el tamizaje con Ultrasonido y Ca 125 anual no disminuyó la mortalidad, además la evaluación de los falsos positivos aumentaron de manera significativa las complicaciones postquirúrgicas. ⁽⁶⁾ Por lo anterior las guías actuales de manejo no recomiendan el

tamizaje de rutina en la población general. ⁽⁷⁾ En lo que respecta a pacientes de alto riesgo: BRCA o Síndrome de Lynch que no aceptan salpingo - ooforectomía reductora de riesgo el estudio UK FOCSS en donde se utilizó tamizaje con Ultrasonido y Ca 125 anual se encontró un Factor predictivo positivo de 25.5 % y una sensibilidad de 81 % presentando un aumento en la detección en Etapas clínicas tempranas sin embargo sin impacto en mortalidad. ⁽⁸⁾ Las guías actuales no definen aun método e intervalo de tamizaje en este grupo de pacientes.

El cáncer de ovario es clasificado básicamente en estadios I a IV. La clasificación más usada es avalada por TNM (Tumor Node Metastases) y FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) desde 1997, sin embargo en octubre de 2012 la FIGO aprobó una nueva clasificación y esta fue aceptada y aprobada por la AJCC en mayo de 2013. Los principales cambios incluyen: El tipo histológico debe ser incluido, la etapa clínica IC fue dividida en tres subtipos: IC1 ruptura capsular quirúrgica, IC2: capsula rota pre quirúrgica o tumor en la superficie ovárica o tubaria, IC3: células malignas en lavado peritoneal o ascitis; La presencia de adherencias firmes con células tumorales corroboradas justifican etapa II; Se elimina la Etapa IIC; La Etapa IIIA fue subdividida en solo ganglios positivos retroperitoneales y otras metástasis microscópicas extrapélvicas; y por último la etapa IV fue subdividida en A (derrame pleural maligno) y B, incluyendo los ganglios inguinales como enfermedad metastásica. ⁽⁹⁾

Tratamiento:

Cirugía en etapa avanzada.

El cáncer de ovario usualmente como se mencionó se presenta en etapas clínicas avanzadas. La cirugía citorreductora asociada a quimioterapia basada en platinos es el manejo más ampliamente aceptado para el manejo de cáncer de ovario. Desde las primeras publicaciones en 1975 por Griffiths quien introdujo el concepto de citorreducción para carcinomatosis ovárica y la primera correlación entre cirugía máximo esfuerzo y el beneficio en los pacientes varios estudios retrospectivos han mostrado evidencia que la cantidad de enfermedad residual después de cirugía de máximo esfuerzo correlaciona importantemente con supervivencia y sobrevida libre de enfermedad. ⁽¹⁰⁾

El volumen de la enfermedad residual después de la cirugía citorreductora correlaciona inversamente con la sobrevida. El objetivo del tamaño tumoral después de la cirugía ha variado de menor o igual a 2 cm a remover toda la enfermedad macroscópica. La definición actual de Citorreducción óptima definida por la GOG (The Gynecologic Oncology Group) es enfermedad residual menor o igual a 1 cm en su diámetro mayor. Siendo el concepto de citorreducción completa como no enfermedad visible. ⁽¹¹⁾ El impacto de la citorreducción en sobrevida fue demostrado en una revisión de 11 estudios retrospectivos realizados por COCHRANE encontrando que comparando citorreducción subóptima (> 1 cm) vs óptima esta fue asociada a una mejoría importante en la sobrevida global (HR 1.36 95% CI 1.10-1.68), además demostraron una mayor sobrevida en aquellos que lograban un citorreducción completas vs óptima (HR 2.20, 95% CI 1.90-2.54). ⁽¹²⁾

Otro punto importante es el rol de la linfadenectomía sistemática en pacientes con etapa clínica avanzada. Las guías actuales (NCCN) recomiendan que aquellas pacientes con nódulos tumorales fuera de la pelvis de 2 cm o menor (Etapa IIIB) deben ser sometidas a linfadenectomía pélvica bilateral y para-aórtica. Panici y cols. (2005) analizó el rol de la linfadenectomía pélvica y para-aórtica en pacientes con cáncer de ovario epitelial Etapas III B – C y IV, comparando la linfadenectomía sistemática contra citorreducción (resección de ganglios voluminosos), 96 % de los pacientes fueron llevados a citorreducción óptima (< 1cm) y 88% recibieron quimioterapia adyuvante a base de platinos. A un seguimiento de 68.4 meses la sobrevida a 5 años no fue significativamente diferente (48.4 vs 47 %) sin embargo la linfadenectomía sistemática se asoció a un incremento en la sobrevida libre de enfermedad (31.2 vs 21.6%) con una diferencia en 7 meses (29.4 vs 22.4 meses) destacando que el factor pronóstico más importante fue la enfermedad residual. ⁽¹³⁾

En la década pasada, la meta de la cirugía evolucionó de residual tumoral óptima a completa lo cual incluye cirugía en abdomen superior y múltiples resecciones orgánicas. El progreso en la cirugía y entrenamiento así como en cuidados peri-operatorios ha hecho posible alcanzar esta meta de citorreducción en un mayor número de pacientes.

Se ha descrito que hasta 40 % de los pacientes que va a cirugía citorreductora primaria tendrá más de 1 cm de enfermedad residual. Factores limitan la posibilidad de alcanzar una citorreducción

óptima que pueden ser técnicos o estado funcional del paciente entre los que se incluyen: Enfermedad extra-abdominal o retroperitoneal, enfermedad voluminosa, involucro intestinal o parénquima hepático, presencia de ascitis o la tolerancia del paciente a la citorreducción. Que pacientes pueden ser llevados a citorreducción óptima es difícil, no existen criterios validados para uso clínico. El uso de marcadores tumorales como Ca 125 se ha estudiado, un meta-análisis de 14 estudios encontró que un nivel mayor o igual a 500 u/ml tiene una sensibilidad y especificidad para predecir citorreducción óptima de 69 y 63% respectivamente, destacando que un valor de Ca 125 mayor a 500 u/ml mostraba una asociación con un riesgo de citorreducción subóptima con un OR de 3.69 (95% CI 2.02-6.73).⁽¹⁴⁾

Estudios de imagen como son tomografía, resonancia magnética o tomografía por emisión de positrones (PET-CT) han sido investigadas. Nelson y cols. (1993) describió criterios tomográficos de irresecabilidad que incluyen: omental cake con afección esplénica, enfermedad > 2 cm en mesenterio, superficie hepática o parénquima, diafragmática, fosa vesicular, ganglios para-aórticos suprarrenales, nódulos pericárdicos o nódulos pulmonares o pleurales; reportando una sensibilidad de 92.3 % y especificidad de 79.3 %, VPP 67% y VPN 96%.⁽¹⁵⁾ Sin embargo estudios recientes han demostrado que la evaluación por imagen preoperatoria es difícil y su aplicación clínica no han sido validada por estudios con mayor número de pacientes.⁽¹⁶⁾

Papel de la laparoscopia:

Estudios prospectivos son prometedores han demostrado la utilidad de la evaluación laparoscópica para distinguir pacientes que pueden ser llevados a citorreducción óptima en la cirugía primaria. Un estudio por Faggoti y cols., (2008) propuso un modelo predictivo de resecabilidad que incluye: omental cake, carcinomatosis extensa peritoneal y diafragmática, retracción mesentérica, infiltración a intestino y estomago así como metástasis superficiales a hígado y bazo, a cada uno se da un valor de 0-2, demostrando que con un índice mayor o igual a 8 la probabilidad de resección óptima era igual a 0, y el índice de exploración innecesaria por laparotomía fue de 40.5 %.⁽¹⁷⁾

Los procedimientos que pueden considerarse para lograr una citorreducción óptima según la NCCN incluyen: Disección radical pélvica, resección intestinal, stripping de la superficie diafragmática o

peritoneal, esplenectomía, hepatectomía parcial, colecistectomía, gastrectomía parcial o cistectomía, uretero-neo-cistectomía, pancreatectomía distal y apendicectomía.

Papel de la quimioterapia neoadyuvante:

Como se mencionó anteriormente 75 % de los casos se presenta en Etapa III o IV al momento del diagnóstico, la mayoría de estos pacientes son tratados quirúrgicamente y quimioterapia adyuvante a base de platino, sin embargo la terapia neoadyuvante es una opción en pacientes seleccionados, considerada categoría 1 de recomendación en las guías actuales (NCCN) para pacientes con Etapa III y IV con enfermedad voluminosa no consideradas candidatas a tratamiento quirúrgico. Esta tiene el objetivo reducir la morbilidad y mortalidad peri-operatoria además de un incremento en la posibilidad de citorreducción completa. A pesar de que la quimioterapia mejora los resultados quirúrgicos, los ensayos clínicos no han demostrado mejoría en supervivencia comparado con manejo con cirugía estándar seguida de quimioterapia adyuvante. Vergote y cols., (2010) aleatorizó pacientes en etapa IIIc y IV con cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o peritoneo a cirugía citorréductora primaria seguida de quimioterapia adyuvante basada en platino comparada con quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía (cirugía de intervalo), destacando: se logró una citorreducción óptima (< 1cm de enfermedad residual) en 41.6 vs 80.6%, además los efectos adversos postquirúrgicos y mortalidad fueron mayores en el grupo de cirugía primaria. ⁽¹⁸⁾

Vergote y cols., en asociación a EORTC en su ensayo 55971 en el cual reclutaron 670 pacientes con etapa IIC / IV con cáncer epitelial de ovario fueron asignados de manera aleatorizada a cirugía primaria seguida de 6 ciclos de quimioterapia a base de platino o a quimioterapia neoadyuvante 3 ciclos a base de carboplatino y paclitaxel seguido de cirugía y quimioterapia adyuvante, al comparar ambos grupos se encontró: menor índice de complicaciones en el grupo de neoadyuvancia incluyendo menor muertes post operatorias (0.7 vs 2.5%), infección (2 vs 8 %) hemorragia grado 3-4 (4 vs 7 %) y eventos tromboembólicos (0 vs 2.6 %). Se encontró además un mayor índice de Citorreducción óptima (< 10 mm de enfermedad residual) 81 vs 42 %. En lo que respecta a supervivencia libre de progresión o supervivencia global no se encontró diferencia significativa sin embargo se demostró una mejoría supervivencia

global no significativa en pacientes que fueron llevadas a citorreducción óptima al comparar los que fueron a cirugía primaria vs de intervalo (45 vs 38 %). ⁽¹⁹⁾

Hasta la actualidad la recomendación sigue siendo que en pacientes con estadios IIIB o menores el tratamiento quirúrgico primario debe de ser el estándar y en pacientes con estadios IIIC y IV en quienes existe enfermedad extensa la QT neoadyuvante y la cirugía de intervalo puede ser una opción, siendo recomendado el manejo quirúrgico inicial si este es factible.

En lo que respecta al tratamiento adyuvante el estudio EORTC-ACTION en el cual incluyó pacientes con etapas I a III aleatorizando y comparando quimioterapia a base de platinos contra observación demostró una mejoría a 5 años en sobrevida de 85 vs 78% (no significativo) y en Sobrevida libre de enfermedad de 76 vs 68% ($p < 0.01$). ⁽²⁰⁾ De la misma manera el Estudio ICON 1 (2003) comparo el uso de platinos con o sin taxanos comparados con observación en pacientes con Etapa I a III demostrando un beneficio absoluto en sobrevida global de 9% y de 11% en sobrevida libre de enfermedad ambos estadísticamente significativos. ⁽²¹⁾

En cáncer de ovario avanzado el estándar de tratamiento intravenoso son los regímenes a base de platinos y taxanos, siendo preferido el esquema a base de carboplatino más paclitaxel, los cuales se ha demostrado su eficacia desde 1996 en los estudios de McGuire y en 2004 por Vasey respectivamente. ⁽²²⁻²³⁾

Estudios han demostrado la equivalencia en eficacia de los esquemas Paclitaxel/carbopaltino y paclitaxel / cisplatino (AGO trial y GOG protocolo 158) mostrando menor toxicidad los que incluyen carboplatino: menor toxicidad gastrointestinal y hematológica, de la misma manera paclitaxel es asociado con mayor riesgo de neuropatías, mialgias, y debilidad cuando se compara con docetaxel el cual presenta mayor riesgo de toxicidad hematológica. ⁽²⁴⁻²⁵⁾

Definición del problema:

En nuestra institución no existen datos actualizados de los pacientes con cáncer de ovario epitelial etapas clínicas avanzadas IIIC y IV sobre el beneficio de cirugía primaria o de intervalo, el logro de citorreducción óptima, el efecto de la cirugía de máximo esfuerzo y su impacto en sobrevida global y sobrevida libre de progresión.

Justificación:

Cambios importantes en el manejo del cáncer epitelial de ovario han ocurrido en los últimos años, en nuestra institución no es la excepción, no existen datos que nos permitan evaluar y comparar nuestras normas de manejo en pacientes con Cáncer epitelial de ovario en etapas clínicas IIIC y IV que son llevadas a tratamiento quirúrgico primario o de intervalo así como su beneficio, factibilidad e impacto en sobrevida global y libre de enfermedad.

OBJETIVOS:

Primario

Describir la experiencia y evolución de nuestro instituto desde enero de 2005 a diciembre de 2009 en el manejo del cáncer epitelial de ovario avanzado etapas IIIC y IV específicamente las llevadas a tratamiento quirúrgico.

Secundarios:

Evaluar el impacto de la cirugía citorreductora en sobrevida global y libre de progresión en pacientes con cáncer epitelial de ovario etapas IIIC y IV.

Evaluar el impacto de la Linfadenectomía pélvica y para-aortica sistemática sobrevida global y libre de progresión en pacientes llevadas a citorreducción primaria o de intervalo con cáncer epitelial de ovario etapas IIIC y IV.

Evaluar el beneficio de la Quimioterapia neoadyuvante en pacientes llevadas a Citorreducción optima y su impacto en sobrevida libre de progresión y sobrevida global con cáncer epitelial de ovario Etapas IIIC y IV.

Analizar nuestros índices de morbilidad y mortalidad en pacientes llevadas a tratamiento quirúrgico con cáncer epitelial de ovario Etapas IIIC y IV.

Material y métodos:

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo de 5 años en el cual se revisaron los expedientes de todas las pacientes que ingresaron al departamento de Ginecología oncológica del Instituto Nacional de Cancerología de México con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial estadios IIC – IV que fueron llevadas a tratamiento quirúrgico en el periodo de enero de 2005 a diciembre de 2009.

Las variables que se incluyeron en el estudio fueron: Edad de diagnóstico, etapa clínica, ASA, Marcador tumoral inicial (Ca 125), tipo Histológico y grado tumoral, manejo sistémico, manejo quirúrgico inicial o de intervalo, sangrado post-operatorio y complicaciones peri-operatoria, estancia en unidad de cuidados intensivos, enfermedad residual, órganos resecados, Linfadenectomía, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.

Se excluyeron las pacientes en las cuales no recibieron tratamiento quirúrgico oncológico en nuestra institución o hubieran recibido quimioterapia neoadyuvante fuera de esta, que no se contara con datos completos de procedimiento quirúrgico y/o revisión histopatológica completa.

Análisis estadístico:

El análisis estadístico será realizado con el programa SPSS versión 9.0, y se incluirá análisis de X cuadrada, y regresión logística. EL análisis de sobrevida y sobrevida libre de enfermedad se medirá en todos los casos y se describirán en curvas con el método de Kaplan Meier. Se hará un análisis univariable y multivariable con el método de regresión de Cox.

Definición operacional de las variables

Edad: Se definió como la edad cumplida en años al momento del diagnóstico. Es una variable cuantitativa expresada en años.

ASA Score: Sistema de clasificación usado por la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) para estimar el riesgo anestésico. Clasificada de 1 – 6. Variable categórica Nominal.

Estadio clínico: Es la estadificación quirúrgica modificada por la FIGO en el 2010 para el cáncer de ovario y primario de peritoneo dividida en 4 estadios clínicos con sus subdivisiones específicas. Se seleccionaron solo las Etapas clínicas IIIC y IV. Variable categórica ordinal.

Ca 125: Es un antígeno asociado a tumor que es usado para monitorizar pacientes con cáncer de ovario epitelial. Es una variable cuantitativa, expresada en U/ml.

Tipo Histológico: Definidos de acuerdo a la clasificación histológica propuesta por la OMS recomendada para el cáncer de Ovario Epitelial. (Seroso, Mucinoso, Endometroide, Células claras, Brenner, Escamoso, Indiferenciado y mixto). Variable cualitativa Nominal.

Grado Tumoral: Definido como Gx: No puede ser definido, G1: Bien diferenciado, G2: Moderadamente diferenciado, G3: Pobremente diferenciado. Variable cuantitativa Nominal.

Manejo inicial: Es el procedimiento inicial empleado para el tratamiento y control de la enfermedad. Se definió como tratamiento quirúrgico o Quimioterapia Neoadyuvante. Es una variable categórica nominal dicotómica.

Complicaciones: Definidas como presencia de complicaciones inherentes al procedimiento quirúrgico. Variable categórica nominal politómica.

Citorreducción: Se definió como Completa: sin enfermedad macroscópica visible. Óptima: de acuerdo a la GOG (Gynecologic Oncology Group) el cual lo define como enfermedad residual menor o igual a 1 cm en el diámetro tumoral máximo. Sub-óptima: citorreducción con nódulos tumorales remanente mayores a 1 cm. Variable categórica ordinal.

Linfadenectomía: Se definió como la disección ganglionar (muestreo o sistemática) de las cadenas ganglionares pélvicas y / o para-aórticas. Variable Categórica nominal Dicotómica.

Recurrencia: Se define como presencia de enfermedad maligna posterior a 1 mes de periodo libre de enfermedad. Variable categórica nominal.

Periodo libre de enfermedad: Fue medido en meses desde la fecha del término del tratamiento hasta la fecha en que se documentó recurrencia por clínica o por imagen. Variable cuantitativa.

Supervivencia global: Tiempo en meses desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de muerte o de última consulta. Variable cuantitativa.

Resultados:

Un total de 589 pacientes con diagnóstico de Cáncer de Ovario referidos a nuestra institución que contaban con expediente completo de enero 2005 a diciembre de 2009, distribuidos de la siguiente manera: 2005: 72 casos, 2006: 95 casos, 2007: 100 pacientes, 2008: 157 casos, 2009: 166 casos. De los cuales se depuraron incluyendo solo los pacientes con EC IIIC y IV, Obteniendo en 2005: 30 casos, 2006: 47 casos, 2007: 30 casos, 2008: 62 casos y 2009: 98 de los cuales se excluyeron los cuales no cumplían con los criterios de inclusión obteniendo para el análisis un total de: 156 Casos, distribuidos de la siguiente manera: 2005: 19 casos, 2006: 34 casos, 2007: 21 casos, 2008: 39 casos y 2009: 43 casos. Todos los pacientes incluidos en el análisis fueron llevados a tratamiento quirúrgico ya sea cirugía primaria o de intervalo.

Las características de la población se muestran en la tabla 1. La media de edad fue de 53.8 años (con un rango de 32 a 86 años), El ASA score fue el siguiente 1(36.5%), 2 (55.8%), 3 (1.9%) y 4 (0%), No fue registrado en el 5.8% de los pacientes. El estadio final de los pacientes fue como sigue: 120 pacientes (76.9%) etapa clínica IIIC y 36 pacientes (23.1%) etapa clínica IV. La distribución de acuerdo al tipo histológico fue: seroso 70/156 (40%), Endometroide 24/156 (15.4%), Mixto 20/156 (12.8%), Mucinoso 7/156 (4.5%), Células claras 6/156 (6%), otros 2/156 (1.2%) y un grupo que solo era reportado como adenocarcinoma poco diferenciado 27/156 (17.3%) el cual se obtuvo en su mayoría del análisis de enfermedad residual reseca posterior a quimioterapia neoadyuvante. La mayoría de los pacientes fueron G3 83.3% y solo el 16% G1-G2. La disección linfática (pélvica o para-aórtica) se realizó en 60/156 (39.5%) de los pacientes. Se realizó estudio tomográfico en 134 de los pacientes (85.9%) en donde se documentó la presencia de ascitis en 79 de ellos (50.6% del total de pacientes).

Se llevó a cirugía primaria a 47/156 (30.1%) y a cirugía de intervalo a 109/156 (69.9%), con un Ca-125 inicial con una mediana de 869 U/ml (2-1952U/ml), el promedio de sangrado fue de 539 ml (5-4800ml) y un tiempo quirúrgico promedio de 194.3 min (30 – 510min), con una media de estancia hospitalaria de 3.9 días (1-25 días), requiriendo estancia e UCI 8 pacientes con una media de estancia de 3.5 días (2-9 días).

En lo que respecta al procedimiento quirúrgico se clasificó como sigue: Toma de biopsia, procedimiento de baja complejidad (Histerectomía + salpingo-ooforectomía bilateral o unilateral + Omentectomía + apendicetomía), complejidad intermedia (se incluye resección intestinal, colecistectomía, peritonectomía) y alta complejidad (resección multi-orgánica), No se incluyó dentro de la complejidad quirúrgica la linfadenectomía ya que esta última se analizó de manera separada. La distribución del procedimiento quirúrgico fue la siguiente: Toma de biopsia: 15/156 (9.6%), Baja complejidad: 112/156 (71.8%), intermedia: 20/156 (12.8%), Alta complejidad: 9/156 (5.8%).

Se logró citorreducción completa (sin enfermedad residual) en 96/156 (61.5%) pacientes y Enfermedad residual igual o menor a 1 cm en 10 /156 (6.4%) de los pacientes y con enfermedad residual mayor a 1 cm en 50/156 (32.1%) de los pacientes, es decir citorreducción óptima en 106/156 (67.9%) pacientes.

De los 109 pacientes llevados a QT neoadyuvante el 107/109 (98%) fue a base de agentes platinados.

En lo que respecta a complicaciones se presentaron en 14 pacientes las cuales se enumeran en la tabla 2, no se reportaron muertes trans o post-quirúrgicas.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes.

Características		Porcentaje
Edad (años)	Media: 53.8	(Rango 32 – 86)
ASA Score		
1	57	36.5 %
2	87	55.8 %
3	3	1.9 %
Desconocido	9	5.8 %
GRADO TUMORAL		
1	13	8.3 %
2	12	7.7 %
3	130	83.3 %
No especificado	1	0.6 %
HISTOLOGIA		
Seroso	70	40 %
Endometroide	24	15.4 %
Mixto	20	12.8%
Mucinoso	7	4.5 %
Células Claras	6	3.8%
Brenner	1	0.6%
Carcinosarcoma	1	0.6%
Indiferenciado	27	17.3%
ETAPA CLINICA		
IIIC	120	76.9 %
IV	36	23.1 %
RESIDUAL TUMORAL		
Sin residual macroscópico	96	61.5 %
ER = o < 1 cm	10	6.4 %
ER > 1 cm	50	32.1 %
CA 125 PRE-QUIRURGICO (U/ml)		
Mediana	869.5 (Rango 2- 1952)	
ABORDAJE QUIRURGICO		
Primaria	47	30.1%
Intervalo	109	69.9 %
VARIABLES QUIRURGICAS		
Sangrado (ml)	Media 539	Rango (5 – 4800)
Días estancia hospitalaria	Media 3.9	Rango (1 – 25)
Tiempo quirurgico (min)	Media 194.33 min	Rango (30 – 510 min)

Tabla 2. Complicaciones.

Complicaciones	#	Porcentaje total
TEP	5	3.2%
Absceso / Infección severa	4	2.6%
Lesión Vía urinaria (uréter)	2	1.3%
Lesión Vascular	1	0.6%
Lesión a víscera hueca	1	0.6%
Lesión diafragma	1	0.6%

Tendencias en la cirugía.

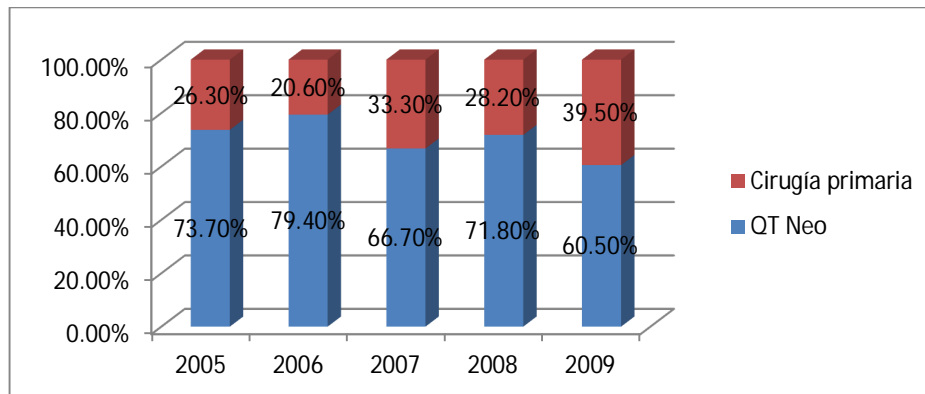
Se realizó un análisis en las tendencias en el abordaje del paciente en los años de estudio (Cuadro 1) encontrando lo siguiente: Comparando cirugía primaria vs Quimioterapia Neoadyuvante, prácticamente el manejo fue similar a través de los años de estudio.

Al comparar el grupo que fue llevado a citorreducción óptima se encontró que esta se incrementó solo de 68.4% en el 2005, al 72.1% en 2009. (Cuadro 2)

Cuando se analizó citorreducción óptima, se encontró que esta incrementó en el grupo llevados a cirugía primaria de 40% en el 2005 a 76.5% en el 2009, sin embargo en el grupo llevados a cirugía de intervalo se mantuvo prácticamente sin cambios. (Cuadro 3)

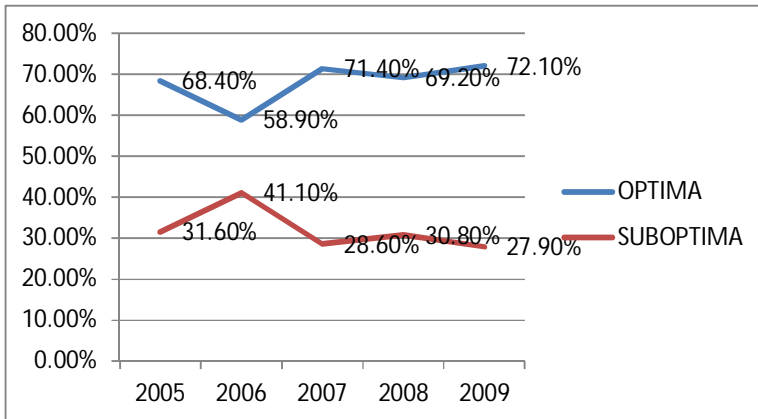
Se analizó de la misma manera la tendencia en la complejidad del procedimiento quirúrgico en donde se observa una tendencia a realizar mayor número de procedimientos quirúrgicos de alta complejidad de un 0% en 2005 a un 11% a 2009. (Cuadro 4)

Cuadro 1. Cirugía vs quimioterapia neoadyuvante



	2005	2006	2007	2008	2009
Cirugía primaria	5	7	7	11	17
QT Neo	14	27	14	28	26
Total	19	34	21	39	43

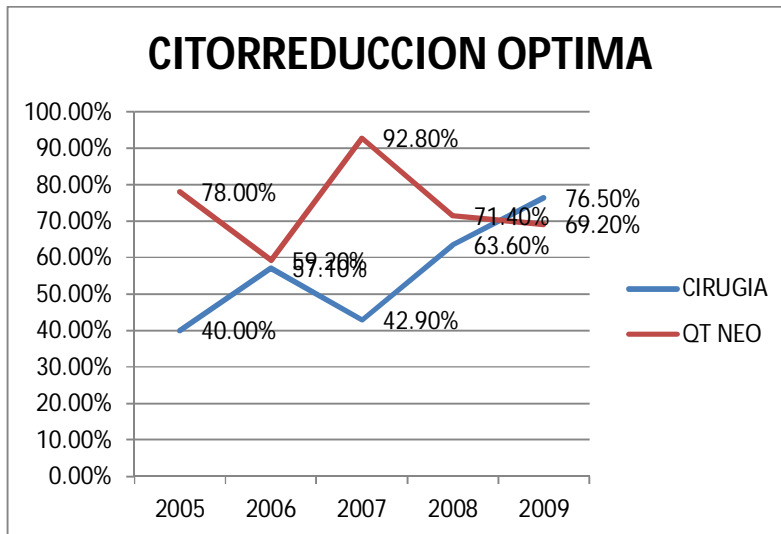
Cuadro 2. Citorreducción óptima por año.



	2005	2006	2007	2008	2009
OPTIMA	13 (68.4)	20 (58.9)	15 (71.4)	27 (69.2)	31 (72.1)
SUBOTIMA	6 (31.6)	14 (41.1)	6 (28.6)	12 (30.8)	12 (27.9)
Total	19(100)	34 (100)	21 (100)	39 (100)	43 (100)

Cuadro 3. Citorreducción óptima (cirugía vs quimioterapia neoadyuvante) por año

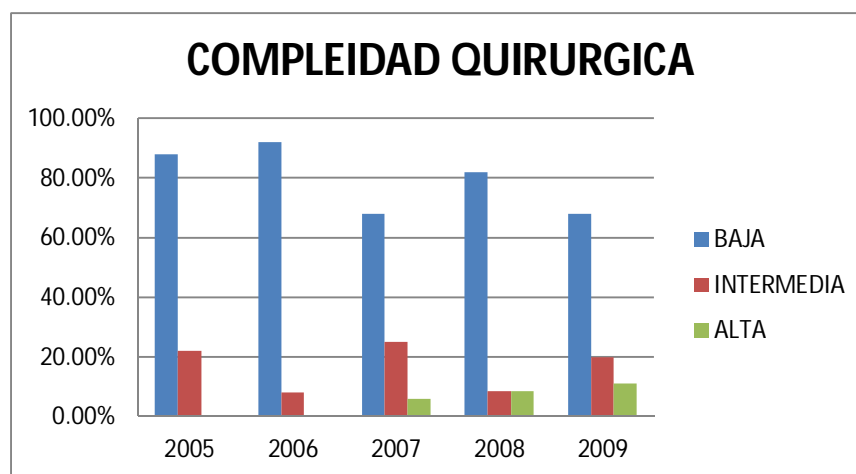
**Considerando Lape Diagnostica como QT Neo.



	2005	2006	2007	2008	2009
CIRUGIA	2/5 (40)	4/7 (57.1)	3/7 (42.9)	7/11 (63.6)	13/17 (76.5)
QT NEO	11/14 (78)	16/27 (59.2)	12/14 (92.8)	20/28 (71.4)	18/26 (69.2)

Cuadro 4. Complejidad quirúrgica.

	2005	2006	2007	2008	2009
Baja	16 (88%)	25 (92%)	11 (68%)	29 (82%)	31(68%)
Intermedia	2 (22%)	2 (8%)	4 (25%)	3 (8.5%)	9 (20%)
Alta	0	0	1 (6%)	3 (8.5%)	5 (11%)
Total	18 (100%)	27 (100%)	16 (100%)	35 (100%)	45 (100%)



Análisis de supervivencia global y libre de enfermedad:

Después de un seguimiento con una mediana de 36.52 meses (rango de 1.9 a 102.7 meses), se documentaron 31 defunciones durante el seguimiento (19.9%), sin embargo después del tratamiento primario se documentaron 7 pacientes que pierden seguimiento durante el estudio las cuales se incluyen en el análisis de supervivencia registrando un total de 38 defunciones (24.4%)

La supervivencia global a 1,3 y 5 años fueron: 86, 74 y 68 %, con una media de 74 meses (IC 95% 68.9 – 81.07) y la supervivencia libre de enfermedad en el mismo periodo fueron: 58, 36 y 11%, con una media de 38 meses (IC 95% 33.9 – 43.9).

Quimioterapia Neoadyuvante vs. Cirugía primaria.

Al evaluar sobrevida global y SLE en pacientes llevados a Cirugía primaria vs Cirugía de intervalo (Quimioterapia neoadyuvante) se encontró: No impacto en sobrevida global con una media de sobrevida de 79 vs 72.6 meses, cirugía primaria vs QT neoadyuvante respectivamente, con una $p= 0.38$, Sin embargo en Sobrevida libre de enfermedad se encontró significancia estadística con una media 51.5 vs 33.4 meses ($p= 0.002$).

Citorreducción.

Al comparar la sobrevida libre de enfermedad en pacientes llevadas a citorreducción optima vs subóptima en curvas de Kaplan Meier (Figura 1) se encontró significancia estadística con una $p < 0.0005$, con una media de 45 meses en los pacientes llevados a citorreducción optima vs subóptima con una media de 24.3 meses.

Al comparar sobrevida global, en la misma variable se encontró una diferencia no estadísticamente significativa ($p= 0.122$), con una media de 77 meses para los pacientes con citorreducción optima vs 62.3 meses a los llevados a citorreducción subóptima.

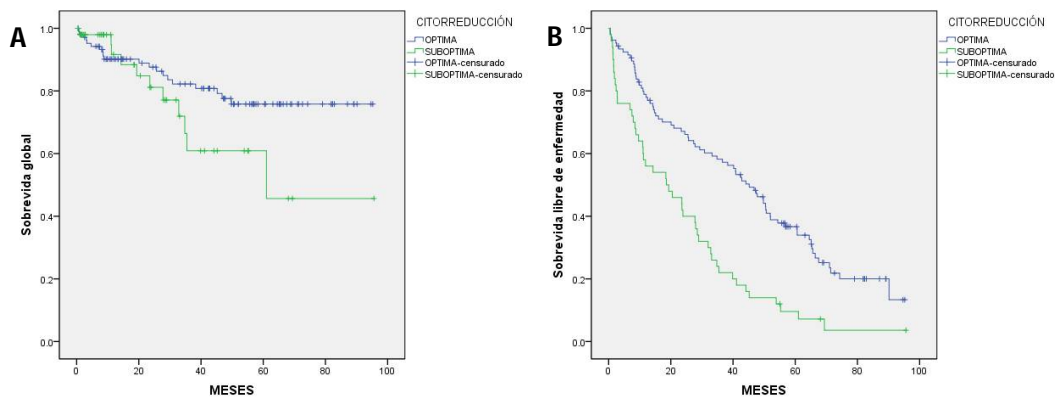


Figura 1. Sobrevida global (A) y sobrevida libre de enfermedad (B) en pacientes llevados a citorreducción optima comparados con sub-optima. A. $p=0.122$, B. $p= <0.0005$

Beneficio de linfadenectomía.

Al comparar de manera general el realizar linfadenectomía vs no linfadenectomía (pélvica y/o para-aórtica) (Figura 2) se observó benefició estadísticamente significativo ($p=0.001$) en sobrevida libre de enfermedad, con una media de 50 meses en los pacientes llevadas a linfadenectomía vs 32 meses en los pacientes no llevados a la misma. Sin embargo al comparar su impacto en sobrevida global no se encontró significancia estadística ($p = 0.447$), con una media 77.6 vs 72 meses.

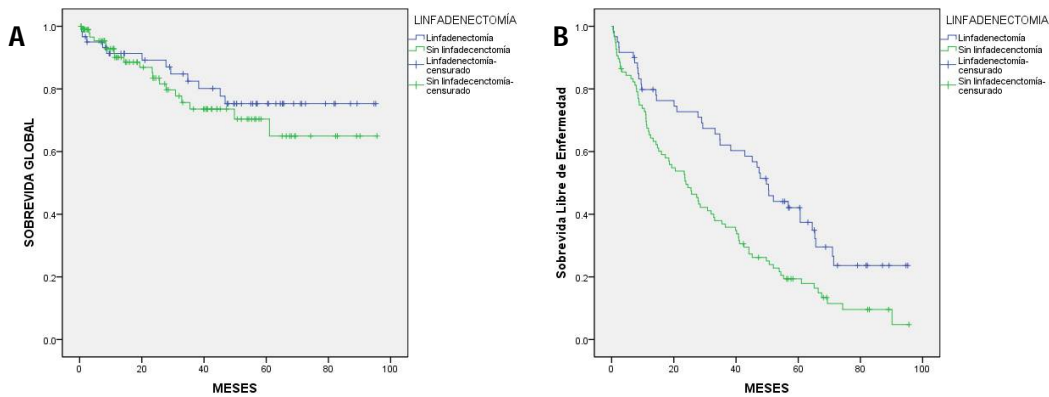


Figura 2. Sobrevida global (A) y sobrevida libre de enfermedad (B) en pacientes llevados a linfadenectomía vs. Sin linfadenectomía. A. $p=0.44$, B. $p= 0.001$

Cuando se comparó el beneficio en pacientes llevados a citorreducción óptima (Figura 3) no se encontró beneficio en sobrevida global el realizar linfadenectomía vs no realizarla con una media de 78.9 vs 72.2 meses con una $p = 0.71$. En lo que respecta a sobrevida libre de enfermedad el realizar linfadenectomía aumento el tiempo el tiempo libre de enfermedad de una media de 38.1 meses sin linfadenectomía a 54.07 meses con linfadenectomía con una $p= 0.02$.

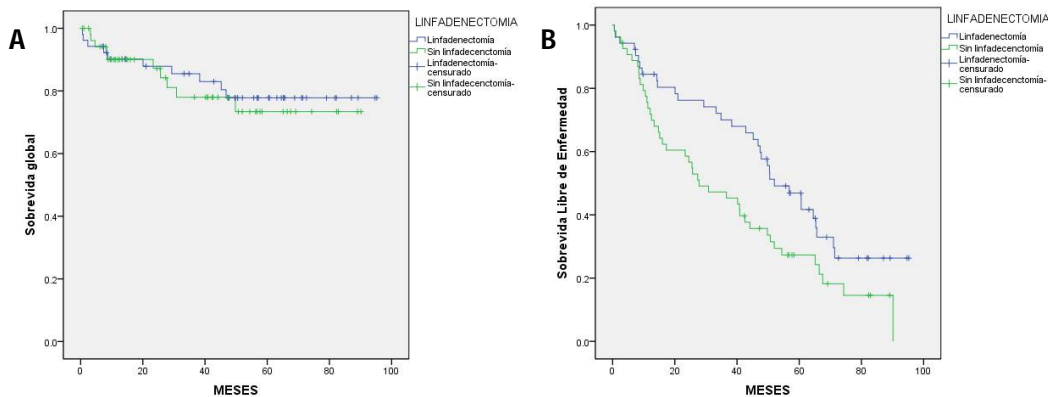


Figura 3. Sobrevida global (A) y sobrevida libre de enfermedad (B) comparando linfadenectomía vs. Sin linfadenectomía en pacientes llevados a citorreducción óptima. A. $p=0.71$, B. $p= 0.02$

Se realizó un sub análisis comparando el número de ganglios linfáticos resecaados, ($= 0 < 10$ vs > 10) en los pacientes llevados a linfadenectomía, encontrando: Sin diferencia estadísticamente significativa en sobrevida global 79 vs 66.5 meses $p= 0.82$, ni en sobrevida libre de enfermedad 47 vs 50 meses con una $p= 0.4$.

Se analizaron los efectos de las diferentes variables en sobrevida usando el modelo de regresión de Cox. (Tablas 3 y 4) En el análisis univariable los factores asociados a una mayor sobrevida libre de enfermedad, fueron manejo inicial (cirugía vs. Quimioterapia), la linfadenectomía, y la enfermedad residual (óptimo vs sub-óptimo), confirmados en un análisis multivariable. En lo que respecta a factores que influyen en sobrevida se encontró solo el residual tumoral como estadísticamente significativo tanto en el análisis univariable y multivariable.

Complejidad quirúrgica.

Al analizar la variable de complejidad quirúrgica no se encontró significancia estadística en sobrevida libre de enfermedad con una media de 41.5, 44.7 y 41.4 meses ($p=0.8$) comparando cirugía de baja, intermedia y alta complejidad respectivamente. Tampoco se encontró diferencia en sobrevida global con una media de 75.5, 79.3 y 73 meses ($p=0.9$).

Recurrencia.

De las 47 pacientes llevadas a cirugía como manejo inicial se registraron 8 (17%) con progresión de la enfermedad, 20/47 (42%) presentaron recurrencia de enfermedad, en cuanto a su localización esta se documentó por TAC en 16 de los casos siendo localizada a nivel peritoneal en 5/20 (25%) casos, ganglionar en 5/20 (25%), visceral en 5/20 (25%) y peritoneal/ganglionar en 1/20 (5%) paciente. En 3 pacientes se consideró solo recurrencia por marcador tumoral y 1 paciente con contaba con datos de estudio tomográfico.

De los 109 pacientes que fueron a quimioterapia como tratamiento inicial se registraron 20 (18%) con progresión de la enfermedad, 71/109 (65%) pacientes presentaron recurrencia de la enfermedad, se realizó TAC en 66 pacientes siendo su localización: 17/71 (23%) a nivel peritoneal, 16/71 (22%) a nivel ganglionar, 21/71 (29%) a nivel visceral y 12 /71 (16%) a nivel peritoneal y ganglionar. Se consideró recurrencia solo por Marcador tumoral en 2 pacientes y en 3 pacientes no se contó con datos del estudio tomográfico.

Tabla 3. Análisis univariable y multivariable usando modelo de Cox. Sobrevida libre de enfermedad.

ANALISIS COX					
VARIABLE	SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD			P	
	HR	95% CI	UNIVARIABLE	MULTIVARIABLE	
Cirugía primaria vs QT Neo.	1.9	1.2-2.8	0.002	0.01	
EC IIIC vs EC IV	1.2	0.8-2.8	0.2	-	
Linfadenectomía vs No linfadenectomía	1.2	1.08-1.3	0.002	0.4	
Enfermedad residual. Optimo vs Sub-optimo	1.49	1.24-1.8	<0.005	<0.005	
Edad < 60 años vs = o > 60 años	0.9	0.6-1.41	0.95	-	
Grado tumoral 3 vs 1-2	1.3	0.7 -2.1	0.3	-	
Histología seroso vs otro	1.3	0.9 – 1.93	0.09	-	

Tabla 4. Análisis univariable y multivariable usando modelo de Cox. Sobrevida global.

ANALISIS COX					
VARIABLE	SOBREVIDA GLOBAL			P	
	HR	95% CI	UNIVARIABLE	MULTIVARIABLE	
Cirugía primaria vs QT Neo.	1.4	0.69 – 2.87	0.3	-	
EC IIIC vs EC IV	0.8	0.35-1.8	0.8	-	
Linfadenectomía vs No linfadenectomía	1.18	0.9 – 1.4	0.14	-	
Enfermedad residual. Optimo vs Sub-optimo	1.5	1.1 – 2.1	0.007	0.13	
Edad < 60 años vs = o > 60 años	1.39	0.7 – 2.7	0.32	-	
Grado tumoral 3 vs 1-2	3.9	0.9 – 16.3	0.5	-	
Histología seroso vs otro	1.5	0.7 -2.8	0.2	-	

Discusión:

En el presente estudio se analizó el papel de la cirugía en el cáncer de ovario epitelial avanzado en nuestra institución en un periodo de 5 años, encontrando de acuerdo a los datos obtenidos las etapas clínicas avanzadas (IIIc y IV) correspondieron entre un 45 – 60% de los casos lo cual parece ser inferior a lo reportado en la literatura en donde se estima que hasta el 70 % de los casos se presentan en etapas avanzadas, ⁽²⁶⁾ esto puede deberse a que algunos de los pacientes que ingresan al instituto no completan el protocolo diagnóstico y pierden seguimiento los cuales fueron excluidos del análisis por no contar con expediente clínico completo. La media de edad de nuestros pacientes fue de 53.8 años, lo cual es similar a la reportada a nivel mundial (entre 50 y 60 años de edad). ⁽²⁷⁾ De la misma manera el tipo histológico más frecuente fue el seroso con un 40%, seguido del poco diferenciado con un 17.3%.

En lo que respecta a el manejo inicial de este grupo de pacientes en nuestra institución se observó que aproximadamente un 30 % fueron llevados a tratamiento quirúrgico inicial y un 70% fueron llevados a quimioterapia neoadyuvante. En el análisis por año, se observó que para el último año del análisis (2009) aumento el número de pacientes llevadas a cirugía primaria (39.5%). De la misma manera se analizó la complejidad del procedimiento quirúrgico, agrupándolos en baja, intermedia y alta complejidad, de acuerdo la cantidad de resección y procedimientos durante la intervención quirúrgica, observando que hay una tendencia a una mayor proporción de cirugía de intermedia y alta complejidad en los 5 años de estudios, siendo la proporción de cirugía de intermedia y alta complejidad en 2005 del 22% aumentando a un 31 % a 2009. Con lo anterior se esperarí aumentara la proporción de pacientes llevadas a citorreducción optima sin embargo a través de los años de estudio se mantuvo constante siendo alrededor de un 70%, siendo este porcentaje alto similar a los reportados en la literatura obtenidos por cirujanos oncólogos expertos el cual va de un 75 a 87%. ^(28, 29)

En cuanto a sobrevida alcanzada en nuestro grupo de pacientes fue de 68 % a 5 años con una media de sobrevida de 74 meses, la cual es superior a la reportada en la literatura, siendo la sobrevida media en este grupo de pacientes reportada en un promedio de 50 meses, ⁽³⁰⁾ sin embargo no siendo el objetivo del análisis, en nuestra institución el manejo de los pacientes con cáncer de ovario recurrente el manejo es diferente al recomendado en las guías, ya que un alto porcentaje van a 3 o más líneas de quimioterapia paliativa dentro de protocolos de estudio, lo cual puede ser un sesgo que nos permite a alcanzar estos porcentaje de sobrevida.

Al analizar los factores que podrían influir en la sobrevida y sobrevida libre de enfermedad, se encontró que en nuestro grupo de pacientes el manejo inicial cirugía primaria vs. Quimioterapia neoadyuvante no impactó de manera significativa en sobrevida global solamente en Sobrevida libre de enfermedad con una diferencia de 41.5 vs 33.4 meses. Esto parece ser diferente a lo publicado por Bristow y Chi en 2006, en el cual reportaban que cada incremento en el número de ciclos de quimioterapia se asociaba con una disminución de 4.1 meses en sobrevida global, concluyendo que el uso de Quimioterapia neoadyuvante se asociaba con una sobrevida global inferior comparando con cirugía primaria. ⁽³¹⁾ Sin embargo en un estudio Francés multicéntrico, realizado con pacientes Estadios IIIC y IV demostraron que el factor pronóstico más importante es la enfermedad residual, y al comparar los pacientes que iban a cirugía primaria comparado a los que recibían quimioterapia neoadyuvante se encontró mejoría estadísticamente significativa en sobrevida libre de enfermedad pero no en sobrevida global, similar a lo reportado en este estudio. ⁽³²⁾

La resección completa de enfermedad macroscópicamente visible en la cirugía citorreductora primaria ha demostrado ser el factor pronóstico más importante en el tratamiento del cáncer de ovario epitelial avanzado. Desde 1975 en la publicación de Griffiths demostró que la sobrevida en este grupo de pacientes se correlacionaba de manera inversa

con la enfermedad residual.⁽¹⁰⁾ En nuestro estudio de la misma manera la citorreducción óptima (enfermedad residual igual o menor a 1 cm) fue el único factor estadísticamente significativo que influyó tanto en sobrevida libre de enfermedad, sin embargo no en sobrevida global. Este resultado es diferente a lo ya establecido por Bristow como se mencionó anteriormente que demostró que por cada 10 % en el incremento de citorreducción óptima era asociado a un incremento en la media de sobrevida en un 5.5 %. Este resultado puede ser debido a la media de seguimiento de tan solo 36 meses o como se explicó anteriormente al uso en nuestra institución en el manejo de los pacientes con cáncer de ovario recurrente el uso de 3 o más líneas de quimioterapia paliativa dentro de protocolos de estudio, con lo cual la sobrevida es influida directamente.

Se analizó el beneficio de la linfadenectomía encontrando que el realizarla comparando con no realizarla aumento significativamente la sobrevida libre de enfermedad 50 vs 32 meses, no así en sobrevida global. Esto se puede comparar a lo publicado por Bennedetti-Panici 2005, el único ensayo clínico aleatorizado que intentó probar el beneficio de la linfadenectomía en pacientes con residual igual o menor a 1 cm, en donde demostró que la linfadenectomía pélvica y para-aórtica sistemática vs solo resección de enfermedad ganglionar voluminosa tuvo un beneficio en sobrevida libre de enfermedad no así en sobrevida global. Sin embargo hay que recalcar que en el estudio las pacientes incluidas en el análisis como linfadenectomía incluyen a las llevadas solo a muestreo y las realizadas de manera sistemática. Los resultados fueron similares al analizar la linfadenectomía en el subgrupo de pacientes llevadas a citorreducción óptima.⁽³³⁾

En el estudio en el análisis multivariable se demostró una asociación independiente en sobrevida libre de enfermedad al comparar citorreducción óptima (enfermedad residual menor o igual a 1 cm) con sub-óptima (enfermedad residual mayor a 1 cm) esta asociación no se observó en sobrevida global donde parece haber otros factores que pueden tener un

impacto significativo en la historia natural de la enfermedad como ya se mencionó anteriormente.

Se realizó un análisis descriptivo de las recurrencias comparándolas de acuerdo al manejo inicial, observando mayor número de recurrencias en el grupo de pacientes llevados a quimioterapia neoadyuvante comparado con el de cirugía inicial, 42 vs 65 %, al comparar el sitio de recurrencia el método por el cual se identificó fue el tomográfico sin embargo no se encontraron diferencias en el patrón de recurrencias en ambos grupos, esto probablemente debido al poco número de pacientes para realizar un análisis.

Por último al analizar el beneficio en supervivencia de realizar una cirugía citorreductora de alta, intermedia o baja complejidad no se demostró diferencia significativa, sin embargo la manera de clasificar la complejidad quirúrgica en el presente estudio no fue la ideal ya que los datos dentro de las notas quirúrgicas no fueron en su mayoría suficientemente detalladas para realizar una adecuada clasificación.

Conclusiones:

El presente estudio analiza nuestra experiencia quirúrgica en el manejo de cáncer epitelial de ovario avanzado durante 5 años, logrando citorreducción óptima en un 70% de los pacientes con Etapas clínicas IIIc y IV, con una supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad a 3 años de 74 y 36 % respectivamente, estos hallazgos confirman que lograr citorreducción óptima se ha convertido en el principal objetivo quirúrgico en el manejo de cáncer epitelial de ovario avanzado y de acuerdo a los resultados analizados debe de realizarse idealmente como con un abordaje quirúrgico inicial además de realizar linfadenectomía lo cual muestra un beneficio en ambos en supervivencia libre de enfermedad.

Hoja de recolección de Datos

Hoja 1

Número de Expediente _____ IC _____

Edad: _____

Fecha de ingreso a Instituto: ____/____/____

OPERADA FINC: () 0. NO 1. SI

ECOG _____ ASA: _____ TABAQUISMO () 0. NO 1. SI

IMC: () () 1. <20. 2. 21-30. 3. = o >31

ETAPA CLINICA: () 1.IIIA 2.IIIB 3.IIIC 4.IV

TIPO HISTOLÓGICO: () 1. Seroso. 2. Mucinoso. 3. Endometroide. 4. Células Claras 5. Otro(especificar _____)

CA 125 INICIAL: () () 1.0-200. 2.201-500 3. 501-1000 4. >1001

TAC Inicial: Fecha: ____/____/____ Hallazgos:

Ascitis: () 1. Todos los cortes. 2. Solo en Pelvis 3.No

Carcinomatosis: () 1. Si 2.No

Criterios de Inoperabilidad: Si (), No (), Especifique: ()

1. ganglios PA suprarrenales
2. Metástasis hepáticas múltiple
3. Implante en raíz de mesenterio
4. Implantes en porta hepatis
5. Otros Especifique _____

MANEJO INICIAL: () 1. Cirugía Primaria 2.Quimioterapia

Quimioterapia: Esquema: ()

1. 3-4 ciclos CBP/ Paclitaxel 2. 5-6 CBP/ P 3. Otro esquema 3-4ciclos 4. 5-6 otro esquema Especifique _____

Fecha de Inicio: ____/____/____ Fecha de término: ____/____/____ Número de Días ()

Toxicidad: () 1. Leve 2. Moderada 3. Grave

RESPUESTA A TRATAMIENTO

Ca 125 al Final de Esquema () () 1. <50 2. 51-200 3. 201-500 4. >501

Respuesta por TAC (RECIST): () 1. Estable 2.Parcial 3.Completa 4. Progresión

Respuesta de Ascitis: () 1. Ausencia 2. Disminución más 50% 3. Estable 4.Aumento

TRATAMIENTO QUIRURGICO: Fecha ____/____/____ Primaria (), Intervalo ()

RESIDUAL: () 1.Sin residual 2. = o < 10mm 3. > 10mm

LINFADENECTOMIA: () 1. Pélvica 2. Pélvica + Pa 3. Pa 4. Ninguna

ÓRGANOS Y/O TEJIDOS RESECADOS: ()

1. Histerectomía y salpingooferectomía bilateral
2. Peritonectomía
3. Resección intestinal
4. Omentectomía
5. Apendicectomía
6. Resección hepática
7. Esplenectomía
8. Colectomía
9. Gastrectomía parcial
10. Pancreatectomía parcial

PERITONECTOMIA: ()

1. Peritonectomía pélvica
2. Correderas
3. Diafragmáticas
4. Capsula hepática
4. Total parietal

INTESTINAL: ()

1. Recto sigmoides
2. Parcial de colon transverso
3. hemicolectomía derecha
4. Colectomía subtotal
5. Yeyuno <50cm
6. Yeyuno >50cm
7. Íleon <50cm
8. Íleon >50cm

HEPÁTICA: ()

1. Resección no anatómica parcial
2. Resección anatómica de <2 segmentos
3. Resección anatómica de >3 segmentos
4. Hepatectomía derecha
5. Hepatectomía izquierda
6. Radiofrecuencia

OTROS: Especifique _____

Complicaciones: _____

Sangrado: () () 1. 1-500ml 2. 501-1000 3. >1001

Transfusión: () PG () 1. No 2. Si <2 PG 3. 3-5 PG 4. >6 PG

Estancia en UCI: () días () 1. No 2. Si <2 días 3. 3-10 días 4. >11 días

Días totales de Hospitalización: () días () 1. <3 días 2. 4-7 días 3. 8-11 días 4. más de 12 días

REPORTE HISTOPATOLÓGICO:

TIPO HISTOLÓGICO: () 1. Seroso. 2. Mucinoso. 3. Endometroide. 4. Células Claras 5. Otro(especificar _____)

GRADO: () 1. Bajo 2. Moderado 3. Alto

NUMERO DE GL PELVICOS: () () 1. 0-10 2. 11-20 3. >21

NUMERO DE GL PARAAORTICOS: () () 1. 0-10 2. 11-20 3. >21

TRATAMIENTO ADYUVANTE:

Quimioterapia: Esquema: ()

1. 3-4 ciclos CBP/ Paclitaxel 2. 5-6 CBP/ P 3. Otro esquema 3-4ciclos 4. 5-6 otro esquema Especifique _____

Fecha de Inicio: ____/____/____ Fecha de término: ____/____/____ Número de Días (____)

Toxicidad: () 1. Leve 2. Moderada 3. Grave

Ca 125 al Final de Esquema: () () 1. <50 2. 51-200 3. 201-500 4. >501

FECHA DE INICIO DE VIGILANCIA: ____/____/____

Ca 125 al inicio de Vigilancia: _____ Duplicación: _____

Fecha de última Cita: ____/____/____

ESTATUS: _____ 1. VSAT 2.MSAT 3. VCAT 4.MCAT

PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD: (meses) _____

SOBREVIDA GLOBAL: (meses) _____

NOTAS: _____

Hoja de recolección de Datos

Hoja 2

RECURRENCIA: (1ª), (2ª), (3ª) (4ª o más) Especificar: _____

Fecha en que se documentó recurrencia: ____/____/____

Lapso de vigilancia: (____) MESES () 1. 1-6 meses 2. 6 meses 1 día a 12 meses 3. >12 meses 1 día

Tipo de recurrencia: () 1. Local 2. Múltiples > sitios 2. Avanzado (carcinomatosis y ascitis)

Localización en TAC: () 1. Peritoneal 2. Ganglionar 3. Visceral 4. Peritoneal y ganglionar

Ca 125 a la recurrencia: _____

Manejo: () 1. Cirugía 2. Sistémico Especificar: _____

QT: Esquema: _____ Número de Ciclos: _____

Fecha de Inicio: ____/____/____ Fecha de término: ____/____/____ Número de semanas (____)

Toxicidad: () 1. Leve 2. Moderada 3. Grave

CIRUGIA:

Fecha: ____/____/____

RESIDUAL: () 1. Sin residual 2. = 0 < 10mm 3. > 10mm

LINFADENECTOMIA: () 1. Pélvica 2. Pélvica + Pa 3. Pa 4. Ninguna

ÓRGANOS Y/O TEJIDOS RESECADOS: ()

1. Histerectomía y salpingooferectomía bilateral 2. Peritonectomía 3. Resección intestinal 4. Omentectomía

5. Apendicectomía 6. Resección hepática 7. Esplenectomía 8. Colectomía

9. Gastrectomía parcial 10. Pancreatectomía parcial

PERITONECTOMIA: ()

1. Peritonectomía pélvica 2. Correderas 3. Diafragmáticas 4. Capsula hepática 4. Total parietal

INTESTINAL: ()

1. Recto sigmoides 2. Parcial de colon transversal 3. hemicolectomía derecha 4. Colectomía subtotal

5. Yeyuno <50cm 6. Yeyuno >50cm 7. Íleon <50cm 8. Íleon >50cm

HEPÁTICA: ()

1. Resección no anatómica parcial 2. Resección anatómica de <2 segmentos 3. Resección anatómica de >3 segmentos

4. Hepatectomía derecha 5. Hepatectomía izquierda 6. Radiofrecuencia

OTROS: Especifique _____

Complicaciones: _____

Sangrado: () () 1. 1-500ml 2. 501-1000 3. >1001

Transfusión: () () 1. No 2. Si <2 PG 3. 3-5 PG 4. >6 PG

Estancia en UCI: () () 1. No 2. Si <2 días 3. 3-10 días 4. >11 días

Días totales de Hospitalización: () () 1. <3 días 2. 4-7 días 3. 8-11 días 4. más de 12 días

QT CONSOLIDACIÓN: Esquema: _____ Número de Ciclos: _____

Fecha de Inicio: ____/____/____ Fecha de término: ____/____/____ Número de semanas (____)

Toxicidad: () 1. Leve 2. Moderada 3. Grave

PROGRESION DE ENFERMEDAD:

Lineas totales de quimioterapia: (____)

- _____
- _____
- _____
- _____
- _____
- _____
- _____
- _____
- _____
- _____

FECHA DE INICIO DE VIGILANCIA: ____/____/____

Ca 125 al inicio de Vigilancia: _____

Bibliografia:

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D, Global cancer statistic. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014 Jan-Feb;64(1):9-29
3. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>
4. Lee K, Tavassoli FA, Prat J, et al. Tumors of the ovary and peritoneum. In: World Health Organization classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs, IARC Press, 2003. p.117
5. Barnholtz-Sloan JS, Schwartz AG, Qureshi F, Jacques S, Malone J, Munkarah AR. Ovarian cancer: changes in patterns at diagnosis and relative survival over the last three decades. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(4):1120
6. Buys SS, Partridge E, Black A, Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2011;305(22):2295.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN Guidelines version 2.2014 Ovarian Cancer.
8. Rosenthal AN, Fraser L, Manchanda R. Results of annual screening in phase I of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study highlight the need for strict adherence to screening schedule. *J Clin Oncol.* 2013 Jan 1;31(1):49-57
9. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology, Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;124(1):1.
10. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1975 Oct;42:101-4.
11. Chang SJ. Evolution of surgical treatment paradigms for advanced-stage ovarian cancer: redefining 'optimal' residual disease. *Gynecol Oncol.* 2012 May;125(2):483-92.
12. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Aug 10;(8)
13. Panici PB, Maggioni A, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(8):560.
14. Kang S, Kim TJ, Nam BH, Seo SS, Kim BG, Bae DS, Park SY. Preoperative serum CA-125 levels and risk of suboptimal cytoreduction in ovarian cancer: a meta-analysis. *J Surg Oncol.* 2010;101(1):13.
15. Nelson BE1, Rosenfield AT, Schwartz PE. Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol.* 1993 Jan;11(1):166-72.
16. Salani R, Axtell A, Gerardi M, Holschneider C, Bristow RE. Limited utility of conventional criteria for predicting unresectable disease in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2008 Feb;108(2):271-5.
17. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Garganese G, Vizzielli G, Carone V, Salerno MG, Scambia G. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal

- cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Dec;199(6):642.e1-6
18. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010 Sep 2;363(10):943-53
 19. Ignace B. Vergote, MD, PhD U.Z. Gasthuisberg, Leuven, Chemotherapy Plus Surgery in Treating Patients With Stage III or Stage IV Ovarian, Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. This study is ongoing, but not recruiting participants. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00003636. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003636>.
 20. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Jan 15;95(2):113-25
 21. Colombo N, Guthrie D, Chiari S. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Jan 15;95(2):125-32.
 22. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, Parkin D, Paul J, Hay A, Kaye SB, Scottish Gynaecological Cancer Trials Group. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(22):1682.
 23. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer *N Engl J Med.* 1996;334(1):1.
 24. du Bois A, Lück HJ, Meier W, Adams HP. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Sep 3;95(17):1320-9.
 25. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, Mannel RS, DeGeest K, Hartenbach EM, Baergen R; Gynecologic Oncology Group. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2003 Sep 1;21(17):3194-200
 26. Fleming GF, Seidman J. Epithelial ovarian cancer. In: Barakat RR, Markman M, Randall ME, eds. *Principles and practice of Gynecologic Oncology*, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2013: 757-847.
 27. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 183-203.
 28. Heintz AP, Hacker NF. Cytoreductive surgery in ovarian carcinoma: feasibility and morbidity. *Obstet Gynecol.* 1986 Jun;67(6):783-8.
 29. Aletti GD, Gostout BS, Podratz KC et al. Ovarian cancer surgical resectability: relative impact of disease, patient status, and surgeon. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 33–37.
 30. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 26-31.

31. Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 1070–1076.
32. Luyckx M, Leblanc E, Filleron T et al. Maximal cytoreduction in patients with FIGO stage IIIc to IV ovarian, fallopian and peritoneal cancer in day-to day practice. A retrospective French multicentric study. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 1337–1343.
33. Benedetti-Panici PB, Maggioni A, Hacker NF et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 560–566.