



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

**“COMPARACION DEL PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD
ENTRE PACIENTES CON CANCER DE OVARIO EPITELIAL
AVANZADO TRATADAS CON CIRUGIA PRIMARIA VS
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA:

DRA. YESSICA PACHECO VALLEJO

ASESOR DE TESIS:

DR. SALIM ABRAHAM BARQUET MUÑOZ

CD.MX.

2017





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA



AUTORIZACIONES

DRA. YESSICA PACHECO VALLEJO
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE GINECOLOGIA ONCOLÓGICA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
AUTOR

DRA. SALIM ABRAHAM BARQUET MUÑOZ
GINECO-ONCOLOGO
ADSCRITO AL SERVICIO DE GINECOLOGIA ONCOLÓGICA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
ASESOR

DRA. SILVIA VERÓNICA VILLAVICENCIO VALENCIA
SUBDIRECTORA DE EDUCACIÓN MÉDICA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

AUTORES

AUTOR:

Dra. Yessica Pacheco Vallejo

Médico Residente de Tercer Año

Subespecialidad en Ginecología Oncológica

Instituto Nacional de Cancerología

ASESOR DE TESIS:

Dr. Salim Abraham Barquet Muñoz

Gineco-Oncólogo

Adscrito al servicio de Ginecología Oncológica

Instituto Nacional de Cancerología

COLABORADORES:

Dra. Rosa Angélica Salcedo Hernández

Cirujano-Oncólogo

Adscrito al servicio de Ginecología Oncológica

Instituto Nacional de Cancerología

DEDICATORIA

Esto sin duda es el resultado de un esfuerzo conjunto...

A los primeros que debo de agradecer es a mis papas: Roció Vallejo García y Alfredo Pacheco Jaime sin su esfuerzo diario, sin su paciencia, sin sus idas y venidas conmigo; por su apoyo incondicional para que pudiera lograr mis sueños GRACIAS!! Sin ustedes esto habría sido imposible, ninguna de las palabras que pueda expresar aquí refleja el agradecimiento y amor que siento por ustedes.

A mis hermanos: Karina y Alfredo por apoyar a mis papas y a mí en todo momento, por ser partícipes a cada paso del esfuerzo diario para conseguir lo que ahora concluye, los quiero mucho.

Al resto de mi familia por soportar mis ausencias en fechas especiales, esto también es para ustedes.

A todos mis maestros durante estos largos años; 14 para ser exacta, por enseñarme lo que sí, lo que no, lo que quiero y lo que no quiero hacer de lo aprendido, gracias a cada uno de ustedes que participo en este logro.

A mis amigos por apoyarme en cada momento y ayudarme con sus palabras a nunca desistir a pesar de lo complicado que pudiera parecer en algunos momentos.

Y finalmente a ti, que llegaste para participar en el final de uno de los logros más importantes de mi vida, te lo comparto por que se que ahora será parte de tus logros también.

Dra. Yessica Pacheco Vallejo
Gineco-Oncóloga

RESUMEN

INTRODUCCION: El cáncer de ovario epitelial, tiene una gran mortalidad, debido a la detección en estadios avanzados, por lo que el tratamiento con cirugía se ha propuesto como el pilar del manejo de esta patología; en los casos que no puede realizarse la propuesta es manejo con tratamiento quimioterapéutico de inicio, seguido de manejo quirúrgico.

OBJETIVOS: Comparar el periodo libre de enfermedad de las pacientes con cáncer de ovario epitelial tratadas con cirugía inicial vs quimioterapia neoadyuvante en el Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México.

MATERIAL Y METODOS: Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, se analizaron 193 pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial en estadios III-IVB, se estudiaron las características de las pacientes llevadas a cirugía primaria en comparación con las pacientes llevadas a cirugía de intervalo.

RESULTADOS: La media de edad fue de 52.22 ± 10.54 años, 60 pacientes fueron tratadas con cirugía primaria y 133 con cirugía de intervalo, el estadio predominante fue el IIIC con 119 (61.98%) pacientes, 124 (64.25%) tenían histología seroso papilar de alto grado. En relación al tiempo quirúrgico de la cirugía primaria se reportaron 175 (137.5-250) minutos, en la cirugía de intervalo 155 (120-215) minutos. El sangrado de la cirugía primaria con una mediana de 350 (200-625) ml, y en la cirugía de intervalo 200 (150-400) ml.

De acuerdo al PLE de toda la cohorte, se obtuvo una mediana de 17.77 meses y a 5 años se encontró un PLE de 18.79% (IC 95% 11.62 – 27.30). En cuanto a la SG de toda la cohorte; la SG a 5 años fue de 69.01% (IC 95% 56.51 - 78.58). La mediana del PLE de las pacientes con cirugía primaria fue de 21.5 meses con un PLE a 5 años de 22.45% (IC 95% 10.53% – 37.10%); mientras que en el grupo de cirugía de intervalo, la mediana fue de 16.03 meses y el PLE a 5 años de 18.84% (IC 95 % 10.66% – 28.80%)($p = 0.089$). En cuanto a la supervivencia global comparando el tipo de cirugía; en el grupo de cirugía primaria la SG a 5 años fue de 63.89% (IC 95% 42.88% – 78.90%). En la cirugía de intervalo la SG a 5 años fue de 71.94% (IC 95 % 56.12% – 82.88%) ($p = 0.358$)

CONCLUSIONES: No se demostró inferioridad en el manejo con quimioterapia, sin embargo la recomendación continua siendo que el tratamiento inicial debe ser con cirugía con fines de citorreducción óptima seguida de manejo sistémico.

Palabras clave: cáncer de ovario avanzado, cirugía primaria, cirugía de intervalo, periodo libre de enfermedad.

CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN	7
1.1 Marco Teórico	8-19
1.2 Planteamiento del problema	20
1.3 Justificación	21
1.4 Hipótesis	22
1.5 Objetivos	22
II. MATERIAL Y MÉTODOS	
2.1 Diseño	23
2.2 Lugar y Duración	23
2.3 Criterios de Inclusión, Exclusión y Eliminación	24
2.4 Área de estudio	24
2.5 Variables	25
2.6 Metodología	26
2.7 Análisis Estadístico	26
2.8 Cronograma	27
2.9 Consideraciones Éticas	27
III. RESULTADOS	28-41
IV. DISCUSIÓN	42-45
V. CONCLUSIONES	46
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47-48

I. INTRODUCCION

El cáncer es la principal causa de muerte en los países económicamente desarrollados y la segunda causa en los países en desarrollo. La incidencia de cáncer está aumentando en los países en desarrollo económico como resultado del envejecimiento de la población y el crecimiento, así como, la adopción del sedentarismo, tabaquismo y el cambio en hábitos alimenticios. (Jemal, Bray, & Ferlay, 1999) Entre los trastornos ginecológicos, el cáncer de ovario, es la principal causa de mortalidad en los países desarrollados, con un estimado de 225,000 nuevos casos y 140,000 muertes en todo el mundo. (Sung, Chang, Chao, & Chuang, 2014)

El riesgo de desarrollar cáncer de ovario a los 65 años, se sitúa entre el 0.36% en los países en desarrollo y del 0.64% en los países desarrollados. (Morrison, Haldar, Kehoe, & Lawrie, 2012) El cáncer de ovario epitelial (COE) es el responsable del 2.6% de los tumores malignos en la mujer, con una tasa de mortalidad de hasta el 75% en pacientes que presentan enfermedad metastásica mas allá de la pelvis al momento del diagnóstico. (Craig, Londoño, Norian, & Arend, 2016)

El tratamiento inicial es mediante cirugía, con la finalidad de realizar una citorreducción óptima; en los casos en los que no se puede realizar este procedimiento debido a la extensión de la enfermedad, las pacientes son llevadas a quimioterapia de inducción, la cual se ha asociado a menor morbilidad. Los principales beneficios son menor pérdida de sangre, requerimiento menor de unidad de cuidados intensivos y menor duración de estancia intra hospitalaria; sin embargo, no todos los estudios concuerdan en este beneficio, encontrando en algunos que la cirugía primaria con máximo esfuerzo de citorreducción, tiene mejores resultados principalmente en pronóstico. (Tangjitgamol, Manusirivithaya, Laopaiboon, Lumbiganon, & Bryalont, 2016)

1.1 Marco Teórico

El cáncer de ovario, es el cuarto cáncer ginecológico más común, mundialmente se estima que la tasa de cáncer de ovario es de 6.3 por 100,000 mujeres y es aún más alta en países de mayores recursos (9.3 por 100,000 mujeres) (Prat & Committee, 2014)

El cáncer de ovario es el más letal de todas las neoplasias ginecológicas, debido a que la mayoría de las pacientes se diagnostican en etapas clínicas avanzadas, por la falta de síntomas y métodos específicos para la detección temprana. (Bian, Yao, Li, Yi, & Zhao, 2016). Aproximadamente el 80% de los casos se diagnostican en etapas III-IV, donde las tasas de supervivencia se mantienen en alrededor del 30-40%.

Es una enfermedad heterogénea con una compleja gama de características clínicas asociadas con el desenlace como son: el estadio clínico, histología, grado, edad y carga tumoral, características que son consideradas como variables estándar para determinar el pronóstico y elección del tratamiento. (Seward & Winer, 2015)

FACTORES DE RIESGO

Existen factores de riesgo hereditario y no hereditario. Dentro del riesgo hereditario se encuentran las mutaciones BRCA 1 y BRCA2, asociadas al síndrome mama-ovario, dando un riesgo para cáncer de ovario de 27-44% comparado con 1.4% en la población general. El síndrome mama-ovario confiere un riesgo de 10.44%, el síndrome de Lynch de 9.12%, el pertenecer a la población Judío-Ashkenazi aumenta el riesgo desde un 16-60% y la historia familiar de cáncer de mama, ovario o colon un riesgo de 9%.

Dentro de los riesgos no hereditarios se encuentra la edad entre 45-60 años, menarca temprana con riesgo relativo (RR) de 1.0 (IC 95% 0.6-1.3), menopausia tardía con un RR de 2.5 (IC 95% 1.1-5.8), nuliparidad con un RR 1.7 (IC 95% 1.1-2.6), tratamiento por esterilidad con citrato de clomifeno sin embarazo a término confiere un RR 2.3 (IC 95% 0.5-11.4), obesidad con un RR 2.05 cuando el índice de masa corporal es > 30, el

uso de terapia hormonal de reemplazo por más de 5 años confiere un RR 1.5 (IC 95% 0.9-2.6), Tabaquismo con un OR 1 y el uso de talco con un RR 1.3 (IC 95% 0.8-1.9) (Gallardo-rincón et al., 2011)

Aproximadamente el 90% de los cánceres ováricos son tumores epiteliales, distinguiendo al menos 5 tipos principales: carcinoma seroso de alto grado (70%), carcinoma endometrioide (10%), carcinoma de células claras (10%) carcinoma mucinoso (3%) y carcinoma seroso de bajo grado (5%), cada uno con respuestas diferentes a cada tratamiento.

ESTADIFICACION

El objetivo principal de los sistemas de estadificación es proporcionar una terminología que permita comparar a los pacientes en diferentes centros y asignar grupos pronósticos que requieren tratamientos específicos.

La estadificación de cáncer de ovario es quirúrgica y patológica.

ESTADIFICACIÓN FIGO 2014	
IA	Afección a un ovario sin tumor en la superficie, cápsula íntegra, no ascitis, lavado peritoneal negativo
IB	Afección a los dos ovarios sin tumor en la superficie, cápsula íntegra, no ascitis, lavado peritoneal negativo
IC	Tumor en uno o ambos ovarios o trompas de Falopio con las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> ❖ IC1 Ruptura espontánea transquirúrgica ❖ IC2 Cápsula rota previo a cirugía ❖ IC3 Células malignas en ascitis o lavado peritoneal
II A	Afección del útero y/o trompas de Falopio
II B	Afección de otros órganos pélvicos

III A	III A1 Ganglios retroperitoneales positivos (Confirmado ya sea por citología o histología) <ul style="list-style-type: none"> ❖ III A 1 (i) Mets hasta 10 mm de dimensión mayor ❖ III A 1 (ii) Mets más de 10 mm de dimensión mayor ❖ III A 2 Involucro peritoneal microscópico más allá de la pelvis, con o sin involucro de ganglios retroperitoneales
III B	Tumor limitado a la pelvis con o sin ganglios involucrados, pero con implantes abdominales ≤ 2 cm de diámetro
III C	Tumor limitado a la pelvis, pero con implantes abdominales > 2 cm de diámetro y/o con afección ganglionar
IV	<ul style="list-style-type: none"> ❖ IV A Derrame pleural citológicamente positivo ❖ IV B Metástasis parenquimatosas a órganos extra abdominales como ganglios inguinales o fuera del abdomen

(Prat & Committee, 2014)

CONCEPTOS QUIRÚRGICOS

Es la cirugía primaria el pilar del tratamiento para este cáncer, seguido de quimioterapia adyuvante basada en platinos, para destruir las células tumorales residuales macro o microscópicas. (Tangjitgamol, Manusirivithaya, Laopaiboon, Lumbiganon, & Bryalont, 2016)

- ❖ **Laparotomía exploradora diagnóstica:** se realiza con la finalidad de establecer el diagnóstico, retirar la masa y estadificar la neoplasia; sin embargo, en virtud de la extensión de la enfermedad, la citorreducción no es factible y solo se obtiene una biopsia diagnóstica.
- ❖ **Laparotomía estadificadora:** cirugía que se realiza en estadios clínicos tempranos que incluye histerectomía con salpingooforectomía bilateral, omentectomía y resección de ganglios pélvicos y paraaórticos, así como biopsias peritoneales y se deberá realizar lavado peritoneal.

- ❖ **Laparotomía citorreductora primaria:** se indica en las pacientes en quienes es factible retirar toda la carga tumoral con residual macroscópico \leq a 1cm.
- ❖ **Laparotomía citorreductora de intervalo:** se realiza después de haber recibido quimioterapia de inducción con objeto de citorreducción completa.
- ❖ **Laparotomía para citorreducción secundaria de intervalo:** se realiza después de una laparotomía estadificadora y citorreductora con citorreducción sub óptima (residual $>$ 1cm), en tal caso se suministrará quimioterapia y al final se efectuará una nueva intervención con citorreducción completa. (ERIC L. EISENHAUER, MD, RITU SALANI, MD, MBA, n.d.2015)

En la fase temprana de la enfermedad, estadios I a IIA según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), la cirugía con citorreducción óptima curará la mayoría de los casos y algunas se beneficiarán de tratamiento adyuvante con quimioterapia.

Desafortunadamente la mayoría de las mujeres se detectan cuando la enfermedad se extiende fuera de la pelvis FIGO III-IV, cuando la cirugía por sí sola no puede ser curativa y cuando el tratamiento consiste en laparotomía con citorreducción seguido de quimioterapia basada en platino. (Morrison et al., 2012)

En el cáncer epitelial de ovario existe una relación inversa entre el tamaño de la enfermedad residual después de la cirugía primaria y la supervivencia global, lo cual fue establecido por primera vez por Griffiths en 1975.

Utilizando los datos de Gynecologic Oncology Group (GOG) protocolos 52 y 97, Hoskins y colaboradores evaluaron el efecto del diámetro residual del tumor sobre la supervivencia, demostrando así una disminución significativa en la supervivencia con el aumento del diámetro de la enfermedad de microscópico a $>$ 2cm, sin evidenciar diferencia en la supervivencia entre los pacientes con enfermedad \geq 2cm de tamaño. (Seward & Winer, 2015)

La cirugía primaria del cáncer de ovario, se realiza para lograr una citorreducción óptima, definición que ha ido cambiando con el tiempo y el termino actualmente es reservado para aquellos sin enfermedad macroscópica residual, esto se apoya en el estudio aleatorizado de la Organización Europea para el Tratamiento y la

Investigación del Cáncer y el Instituto Nacional del Cáncer de Canadá (EORTC-NCIC) mostrando que la citorreducción óptima debe definirse como una resección total sin evidencia de residual macroscópico. (Markauskas, Mogensen, dePont Christensen, & Jensen, 2014)

Los beneficios teóricos de la cirugía primaria incluyen: eliminación de clones celulares resistentes, maximizar el efecto de la quimioterapia, reducción del riesgo de resistencia a fármacos mejorando la perfusión tumoral y potenciando la inmunidad. Sin embargo, la resecabilidad tumoral depende de la edad del paciente, la carga de enfermedad, las comorbilidades, los sitios metastásicos, el estado funcional, el estadio clínico, así como la habilidad del equipo quirúrgico.

La citorreducción óptima es el factor pronóstico más importante conduciendo a una mayor supervivencia global; ya sea que se realice antes o después de la quimioterapia. En las pacientes tratadas con quimioterapia de inducción se mejoró el estado funcional y se disminuyó la morbilidad quirúrgica aumentando así la oportunidad de una citorreducción óptima, por lo tanto, es oportuno considerar iniciar con tratamiento sistémico como una alternativa convencional en el tratamiento de los ovarios avanzados. (Bian et al., 2016).

En un metanálisis donde se incluyeron 6.885 pacientes, se encontró que un aumento del 10% en la citorreducción máxima se asocia a un aumento del 5.5% de la mediana en supervivencia (IC 95% 3.3% a 7.8%), confinando así los mayores beneficios para realizar citorreducciones de máximo esfuerzo. En las cohortes con citorreducción máxima < 25% la mediana de supervivencia global (SG) es igual a 23 meses y en las cohortes con > 75% la mediana de supervivencia global es de hasta 33 meses, un aumento del 50% (11.2 meses). (Bristow, Tomacruz, Armstrong, Trimble, & Montz, 2002)

Chi y colaboradores evaluaron cinco categorías de enfermedades residuales y la supervivencia global mediana correspondiente, encontrando que en el grupo de pacientes sin residual alcanzó una mediana de 106 meses, para $\leq 0.5\text{cm}$ de 66 meses, para 0.6 a 1cm de 48 meses, para 1 a 2cm de 33 meses y para > 2cm de 34 meses, demostrando en el análisis estadístico una mejora significativa entre ningún residual, residual $\leq 1\text{cm}$ o > 1cm ($p < 0.01$). (Seward & Winer, 2015)

Desafortunadamente la citorreducción óptima puede alcanzarse en solo un 30-60% de las etapas III-IV, ya que la mayoría de las pacientes cuentan con múltiples comorbilidades, como un pobre estado nutricional debido a un gran volumen de ascitis. Al ser un tumor quimiosensible con una tasa de respuesta que va de un 70% a un 80%; Van der Burg propuso que estos pacientes se beneficiarían de recibir 3 ciclos de quimioterapia basada en platino antes de la intervención quirúrgica; lo que podría aumentar el Periodo libre de enfermedad (PLE) y la SG.(Bian et al., 2016)

Existen predictores de citorreducción óptima, el marcador tumoral CA 125 se ha asociado a tasas de citorreducción de acuerdo a su valor inicial, cuando este es < 500 se alcanza una citorreducción óptima hasta en un 76% y sub óptima en un 24%; cuando el valor de este es > 500 la citorreducción óptima será de un 32% y sub óptima hasta un 68%. (Gemer, Lurian, Gdalevich, Kapustian, & Piura, 2005)

Tabla 1: Niveles de Ca 125 como predictor de citorreducción sub óptima

VALOR	(%) S	(%) E	VPP	VPN
100	89.0	26.4	47.6	76.2
200	80.2	38.8	51.8	74.6
300	74.7	49.6	52.7	72.3
400	69.2	57.0	54.8	71.1
500	63.2	61.6	55.3	69.0
700	53.3	66.1	54.2	65.3
1000	45.1	75.2	57.7	64.5
1500	30.8	84.7	60.2	61.9
2500	18.1	90.5	58.9	59.5
5000	5.5	97.5	62.5	57.8
7500	3.8	97.9	58.3	57.5

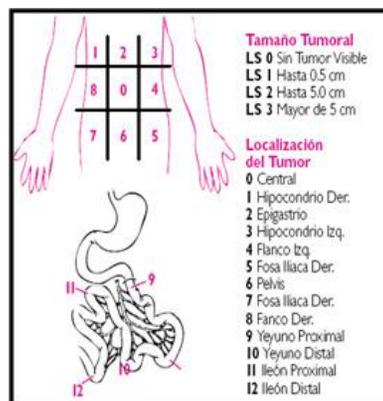
(%)S: SENSIBILIDAD
 (%)E: ESPECIFICIDAD
 VPP: VALOR PREDICTIVO POSITIVO
 VPN: VALOR PREDICTIVO NEGATIVO

(Gemer, Lurian, Gdalevich, Kapustian, & Piura, 2005)

Otro predictor importante son los estudios de imagen, principalmente la Tomografía Axial Computarizada, donde se conocen varias escalas predictivas de citorreducción, como los criterios de Nelson. Estos son omental cake con involucro del bazo, enfermedad > 2cm en el mesenterio, carcinomatosis peritoneal o en la transcavidad de los epiplones, ganglios paraaórticos suprarrenales o pericárdicos, implantes pericárdicos, pleurales y/o porta hepatis, ascitis masiva, así como el Ca 125 > 1000, estos con una sensibilidad del 92%, especificidad del 79% valor predictivo positivo 67% y valor predictivo negativo del 96%. (Elattar, Bryant, Winter-Roach, Hatem, & Naik, 1996)(R. E. Bristow et al., 2000)

Existen modelos transquirúrgicos como el índice de carcinomatosis peritoneal el cual consiste en 13 regiones de la cavidad abdominal y dependiendo del tamaño tumoral se asigna un puntaje a cada área afectada, siendo 0 puntos sin evidencia de tumor, 1 punto con tumor de 0.5mm, 2 puntos cuando es > 0.5 a < 5cm y 3 puntos cuando el tamaño es > 5cm.

Figura 1: Índice de Carcinomatosis Peritoneal



Los criterios por vía laparoscópica son el índice de Fagotti que incluye: omental cake, carcinomatosis peritoneal, carcinomatosis diafragmática, retracción del mesenterio, afección intestinal, afección a estómago y metástasis hepáticas, proporcionando 2 puntos por cada hallazgo, considerándose irreseccable con ≥ 8 puntos; y el índice de Fagotti modificado el cual se compone de carcinomatosis diafragmática, retracción del mesenterio, afección a estómago y metástasis hepáticas; de la misma manera se proporcionan 2 puntos por cada hallazgo positivo, considerando irreseccabilidad con un puntaje de ≥ 4 . (Fagotti et al., 2008)

QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN

En los casos que no se logra una citorreducción óptima, la cirugía retrasa el inicio de la quimioterapia ya que existe el potencial para que interfiera con la cicatrización de heridas, dado que la cirugía no fue curativa, las células tumorales se multiplican mientras el paciente espera la recuperación de esta, por lo que se propone que la quimioterapia puede ser la mejor elección en casos seleccionados, ya que mejora el estado funcional del paciente, no requiere hospitalización y puede aplicarse de manera inmediata. Dentro de las limitaciones de la quimioterapia se mencionan: el retraso en la extirpación del tumor, la inducción de fibrosis que puede hacer la citorreducción más difícil, así como el hecho de que si se administran demasiados ciclos de quimioterapia antes de la cirugía se pueda producir quimio resistencia post cirugía. (Morrison et al., 2012)

Un procedimiento quirúrgico óptimo requerido para etapas avanzadas estadio clínico III-IV no siempre es posible, especialmente en mujeres con enfermedad extensa, que pueden requerir de cirugías complicadas con resecciones intestinales, pérdida importante de sangre y alto riesgo de morbilidad, por lo que la quimioterapia de inducción puede desempeñar un papel alternativo en estas circunstancias. (Bookman, Brady, McGuire, Harper, & Alberts, 2009)

A pesar de una quimiosensibilidad inicial muy alta y frecuentes respuestas clínicas completas, la mayoría de las pacientes recaen y desarrollan resistencia progresiva a los diversos agentes quimioterapéuticos. (Colombo et al., 2014)

Se menciona el riesgo de desarrollar una enfermedad resistente al platino y menos sensible a la recurrencia cuando el manejo inicial es con tratamiento sistémico. Existe también una disparidad entre cuantos ciclos se deben de dar antes del tratamiento quirúrgico, que van desde tres hasta seis o más para la enfermedad avanzada o irresecable. Algunos autores han propuesto recientemente aumentar el número de ciclos con el objetivo de mejorar las tasas de resecciones completas, informes preliminares han mencionado que la citorreducción podría retrasarse después de seis o más ciclos sin consecuencias perjudiciales para la supervivencia a largo plazo. (Colombo et al., 2014)

El concepto de quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía citorreductora de intervalo surgió justamente en el grupo de pacientes con estadio clínico III-IV. Fue en 1989, cuando Vergote y col., comenzaron a utilizar quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía de intervalo en pacientes en quienes no se podía establecer cirugía citorreductora primaria óptima, ya sea por un intento quirúrgico fallido o por evaluación de factores de riesgo predictores de una cirugía primaria sub óptima, o de sobrevida pobre, a pesar de un esfuerzo quirúrgico inicial óptimo. Estos factores, determinados por varios autores y por su propia observación, fueron considerados como indicaciones de quimioterapia neoadyuvante, seguida de cirugía de intervalo: Estadio IV (a excepción de derrame pleural), metástasis en sitios de reseccabilidad difícil, como porta hepatis y arteria mesentérica superior, metástasis peritoneales en más de cien o incontables, grandes metástasis en diafragma, ascitis de más de cinco litros o pobre status clínico.

La cirugía entre el curso de la quimioterapia, conocida como cirugía de intervalo aun no tiene definido un momento óptimo, por lo general se realiza después de 2 a 4 ciclos de tratamiento quimioterapéutico, donde la citorreducción óptima puede oscilar desde un 77 a un 94%. Es así como la quimioterapia basada en platinos se ha convertido en una alternativa a la citorreducción primaria, particularmente cuando la citorreducción completa se considera improbable. (Tangjitgamol, Manusirivithaya, Laopaiboon, Lumbiganon, & Bryalont, 2016)

La quimioterapia neoadyuvante se propone para pacientes con estadios clínicos avanzados según la FIGO IIC y IV, reduciendo así, la morbilidad postoperatoria, en este estudio realizado de enero del 2007 a diciembre del 2012, se comparó la cirugía primaria vs quimioterapia de inducción en pacientes con estadios clínicos avanzados, también se envió a recibir quimioterapia neoadyuvante a las pacientes que presentaran tumor > a 2cm en la porta hepatis, enfermedad extensa en serosa del intestino; así como ganglios linfáticos voluminosos por encima de la vena renal izquierda, además de mal estado general: Edad mayor a 75 años, Albumina menor a 3g/dL o ASA mayor a 2 según la Sociedad Americana de Anestesiología.

Se incluyeron 165 pacientes en el grupo de cirugía y 167 en el grupo de quimioterapia, encontrando que las pacientes sometidas a cirugía de citorreducción tuvieron una cirugía más compleja ($p=0.001$), apertura de

diafragma ($p=0.02$), resección vesical ($p=0.005$), mayor tiempo quirúrgico ($p<0.001$), mayor pérdida sanguínea ($p<0.001$) y mayor estancia intra hospitalaria ($p=0.001$)(Markauskas et al., 2014)

Un potencial inconveniente para la quimioterapia neoadyuvante seguida de citorreducción es que la ocurrencia de fibrosis después de la quimioterapia hace la resección completa de la enfermedad macroscópica más difícil.(Vergote, 2010) En 2006, Bristow y colaboradores publicaron un metanálisis derivado de 22 cohortes, donde incluyeron 834 pacientes en etapa III-C-IV tratadas con quimioterapia neoadyuvante seguido por cirugía, donde se observó una relación inversa entre la supervivencia y el número de ciclos de quimioterapia: cada ciclo adicional (entre 3 y 6 ciclos) se asoció con una disminución de cuatro meses en la SG; por lo que recomendaron que la citorreducción deba de realizarse lo antes posible en la secuencia terapéutica.

Sin embargo, el metanálisis de Bristow y Chi han sido cuestionados por que los pacientes que han requerido mayor cantidad de ciclos de quimioterapia tienen probablemente enfermedades más extensas, lo que podría explicar el peor pronóstico. Más recientemente un informe menciona que la cirugía puede retrasarse más allá de 6 ciclos sin consecuencias perjudiciales sobre la supervivencia. Además, el meta análisis de Kagn y Nam (2009) mostro que el número de ciclos del tratamiento sistémico no influyó en la supervivencia de los pacientes en su revisión de 21 estudios publicados entre 1989 y 2008. (Colombo et al., 2014)

ESTUDIOS ALEATORIZADOS CONTROLADOS SOBRE CIRUGIA PRIMARIA VS QUIMIOTERAPIA

En 1989 tanto el GOG como grupos de los países bajos iniciaron ensayos controlados aleatorizados que compararon cirugía primaria en comparación con quimioterapia de inducción, sin embargo, no se concluyeron debido a un gran sesgo hacia la cirugía inicial.

Diez años después, en 1998, la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) inició un ensayo multicéntrico, aleatorizado, de no inferioridad con 668 pacientes en estadio clínico III-C-IV, los pacientes se aleatorizaron al brazo de cirugía seguido de quimioterapia basada en platinos o a 3 ciclos de quimioterapia seguido de cirugía de intervalo y 3 ciclos de quimioterapia de consolidación, se encontró que no

hubo diferencias entre la media de SG (29 vs 30 meses) y el Periodo libre de progresión (12 vs 12 meses); solo el 41.6% de las paciente con cirugía inicial lograron citorreducción óptima, mientras que el 80.6% de las pacientes tratadas con quimioterapia fueron citorreducidas; en cuanto a las complicaciones se presentaron en un 20.6% en comparación con un 6.5% respectivamente. (Seward & Winer, 2015)

Recientemente se publicó el estudio CHORUS, que se llevó a cabo del 2004-2010 en Reino Unido y Nueva Zelanda; es un ensayo de no inferioridad, donde se incluyeron 552 pacientes en estadio III-IV aleatorizados a cirugía o quimioterapia de inducción. No se encontraron diferencias significativas en SG ni PLE para el grupo tratado con cirugía y el grupo con quimioterapia (22.8 vs 24.5 meses y 10.3 vs 11.7 meses respectivamente), la tasa de citorreducción óptima fue del 16% para el grupo de cirugía inicial vs 40% en el grupo con quimioterapia, dentro de las complicaciones quirúrgicas ocurrieron en un 24% vs 14% en el grupo con tratamiento sistémico inicial.

Por lo que concluyen que para las pacientes con cáncer avanzado y mal estado funcional la quimioterapia primaria seguida de cirugía se asocia a mismos resultados en cuanto a SG de los pacientes tratados con cirugía primaria, por lo que es una opción válida para el tratamiento de estas pacientes. (Kehoe et al., 2015)

Tabla 2: Comparación de los resultados de los estudios

		EORTC	CHORUS	MSKCC
MEDIANA DE SOBREVIDA GLOBAL	QX	29	22.8 *	50 *
	QT	30	24.5	n/a
MEDIANA PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD	QX	12	10.3 *	17 *
	QT	12	11.7%	n/a
CITORREDUCCION OPTIMA <1CM	QX	41.6%	16%	71%
	QT	80.6%	40%	n/a
COMPLICACIONES QUIRURGICAS GRADO 3	QX	20.6%	24%	9%
	QT	6.5%	14%	n/a

*NO SIGNIFICATIVO

Se estudiaron 326 pacientes en estadio III-IV entre 2001-2011 de las cuales 143 recibieron quimioterapia neoadyuvante y 183 cirugía primaria a 7 años de seguimiento la tasa de supervivencia fue de 8.6 vs 41.1% para las pacientes tratadas de manera inicial con cirugía ($p < 0.0001$). Las pacientes con quimioterapia neoadyuvante tendrán mayor citorreducción 50.1% vs 41.5% sin embargo no experimentan una supervivencia igual de buena que las pacientes tratadas con cirugía inicial, resultados distintos que no apoyan el uso de quimioterapia inicial a menos que los pacientes no estén médicamente aptos para la cirugía. (Rosen et al., 2014)

Existen diversas críticas sobre los estudios ya que se reporta una SG y un PLE más baja que en reportes de estudios previos, inclusive con estudios prospectivos como el GOG. GOG reportó 71% en citorreducción primaria vs 41.6% en el EORTC y en cuanto al residual la SG sin residual fue de 106 meses para el estudio GOG vs 30 meses en el EORTC. (Mueller et al., 2016)

Aun se encuentran pendientes los resultados de los estudios que se están llevando a cabo actualmente; SCORPION estudio fase III aleatorizado que compara la cirugía primaria vs quimioterapia en COE avanzado y el estudio fase III, donde se incluyeron 301 pacientes, los resultados preliminares mencionan mejor calidad de vida el grupo que recibió quimioterapia de inducción, y de Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0602) que compara cirugía de citorreducción vs cirugía de intervalo en estadios III-IV de cáncer de ovario, trompa de Falopio; así como peritoneo donde los resultados preliminares mencionan que no hubo diferencia entre las muertes relacionadas al tratamiento (1.3% vs 0.7% $p = 0.62$), sin embargo aun están pendientes los resultados sobre el pronóstico de ambos ensayos. (Fagotti et al., 2016) (Onda, Satoh, & Saito, 2016)

Recientemente se ha descrito que la biología tumoral intrínseca es un factor importante en la predicción del resultado a pesar del grado de la citorreducción, es decir un cáncer biológicamente menos agresivo debe tener menor carga tumoral inicial, mayor posibilidad de citorreducción y tasas de recurrencia más bajas en comparación con tumores biológicamente agresivos, sin embargo, hasta la actualidad la citorreducción es el factor más importante. (Schorge, Mccann, & Carmen, 2010)

1.2 Planteamiento del Problema

La quimioterapia de inducción ha intentado mejorar los resultados sobre la morbilidad quirúrgica, además de aumentar las tasas de citorreducción óptima en los casos de COE en etapas clínicas avanzadas, sin comprometer el pronóstico de estas pacientes. Sin embargo, múltiples estudios sugieren que la citorreducción primaria conlleva mejores resultados en cuanto a SG y PLE.

Dentro de los sesgos encontramos que las tasas de citorreducción son menores a las documentadas en la literatura, al igual que la SG en citorreducción primaria es menor a la descrita en el EORTC.

En el Instituto Nacional de Cancerología México las dos conductas son utilizadas, sin embargo, no existe evidencia lo suficientemente fuerte para establecer el mejor pronóstico de alguna de la conducta terapéutica. Los estudios que existen, presentan fuertes críticas respecto al grupo de pacientes con citorreducción primaria. Adicionalmente no hay información relacionada con el mejor tratamiento en el Instituto Nacional de Cancerología México.

1.3 Justificación

El Cáncer Epitelial de Ovario es una enfermedad con alta mortalidad, además de que la mayoría de las pacientes que cursan con esta patología son diagnosticadas en estadios clínicos avanzados; esto debido a la presencia de síntomas iniciales inespecíficos lo cual dificulta y retrasa el diagnóstico; por lo que la mayoría de las pacientes, hasta en un 75% son diagnosticadas en etapas clínicas avanzadas de la enfermedad.

En estas etapas clínicas el tratamiento inicial es mediante citorreducción con la finalidad de obtener un residual \leq a 1cm, lo cual no siempre es posible debido a la extensa carga tumoral, lo que ha llevado a iniciar tratamiento sistémico en algunas pacientes obteniendo así con la cirugía de intervalo ventajas potenciales al reducir la carga tumoral en las pacientes con enfermedad avanzada y disminuyendo la morbilidad de realizar una cirugía menos extensa.

Sin embargo, no existe evidencia sólida para saber cuál opción es mejor, si iniciar el tratamiento con cirugía seguido de quimioterapia u ofrecer a las pacientes quimioterapia de inicio seguido de citorreducción y esta disparidad en los grupos que apoyan ambas opciones es debido a que los estudios existentes tienen críticas metodológicas sobre cuál es la mejor opción para tratar a este grupo específico de pacientes.

Por lo que se propone como pregunta de investigación:

¿Existe diferencia en el Periodo Libre de Enfermedad entre las pacientes que son tratadas con cirugía inicial en comparación con las que se tratan con cirugía de intervalo?

1.4 Hipótesis

El periodo libre de enfermedad en pacientes con cáncer de ovario en etapas III a IVB y que son llevadas a una citorreducción primaria es similar a las pacientes que son llevadas a quimioterapia de inducción con cirugía de intervalo.

1.5 Objetivos

Objetivo General:

- ❖ Comparar el periodo libre de enfermedad de las pacientes con cáncer de ovario epitelial tratadas con Cirugía inicial vs Quimioterapia Neoadyuvante el Instituto Nacional de Cancerología de México en el periodo 2011-2015

Objetivos Particulares:

- ❖ Conocer el periodo libre de enfermedad en las pacientes con citorreducción primaria
- ❖ Conocer el periodo libre de enfermedad en las pacientes con citorreducción de intervalo
- ❖ Conocer la tasa de recurrencia o progresión en cada grupo

Objetivos Secundarios:

- ❖ Determinar el estadio más frecuente
- ❖ Identificarla histología más frecuente
- ❖ Conocer la morbilidad de las pacientes tratadas con cirugía
- ❖ Cuantificar el número de ciclos de quimioterapia recibidos
- ❖ Identificar la sobrevida global de cada grupo

II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 Diseño del estudio

En relación con el método de estudio:

Observacional

En relación con el tipo de análisis:

Descriptivo

En relación con la temporalidad:

Retrospectivo

2.2 Lugar y duración

Se realizó una revisión retrospectiva de las pacientes con diagnóstico de Cáncer Ovario Epitelial en el archivo electrónico del Instituto Nacional de Cancerología México a las que se les realizó tratamiento quirúrgico o tratamiento con quimioterapia previo al tratamiento quirúrgico en el periodo comprendido de enero del 2011 a diciembre del 2015.

Universo:

Mujeres mayores de 18 años de edad que acudieron a atención médica en el Instituto Nacional de Cancerología México con diagnóstico de Cáncer de Ovario Epitelial en etapas clínicas III-IV y que dentro del tratamiento se realizó cirugía inicial o que recibieron quimioterapia neoadyuvante.

2.3 Criterios de inclusión

- ❖ Mujeres de 18 años o más con diagnóstico de COE
- ❖ Pacientes con estadios clínicos IIIA-IVB
- ❖ Pacientes que recibieron manejo inicial en el Instituto Nacional de Cancerología México con Cirugía y Quimioterapia Adyuvante o con Quimioterapia Neoadyuvante mas Cirugía

Criterios de exclusión:

- ❖ No haber recibido tratamiento quirúrgico
- ❖ Mujeres que recibieron tratamiento inicial con quimioterapia y/o cirugía fuera del instituto
- ❖ Pacientes con cáncer doble primario sincrónico
- ❖ Pacientes con tumores de ovario limítrofe
- ❖ No contar con reporte de patología completo

Criterios de eliminación:

- ❖ Expediente clínico incompleto
- ❖ Abandono de seguimiento

2.4 Área de estudio

La información y material del estudio de investigación se procesó en el Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, centro de referencia nacional para la patología ovárica.

2.5 Variables Definición operacional de las variables

NOMBRE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Edad	Cualquiera de los periodos de vida humana	Años cumplidos que la paciente refiera en el momento del estudio	Cuantitativa	Años
Estadio clínico	Extensión de la enfermedad según características clínicas del tumor y la paciente según FIGO 2014.	Información clínica y del reporte de patología para la estadificación	Categórica	0: III 1: IV
Histología	Se incluyen los subtipos histológicos según la clasificación de OMS	Estudio histopatológico realizado en el Instituto Nacional de Cancerología México	Categórica	0: Seroso papilar alto grado 1: Seroso papilar bajo grado 2: Endometrioide 3: Mucinoso 4: Células claras 5: Mixtos 6: Otros
Cirugía	Evento quirúrgico realizado con fines terapéuticos	Tipo de procedimiento quirúrgico realizado	Categórica	0: Citorreducción primaria 1: Citorreducción de intervalo
Tiempo quirúrgico	Minutos en los que se realizó una citorreducción	Horario registrado en nota post quirúrgica	Cuantitativa	Minutos
Sangrado	Cantidad de mililitros perdidos durante el procedimiento quirúrgico	Sangrado registrado en nota post quirúrgica	Cuantitativa	Mililitros
Quimioterapia Neoadyuvante	Modalidad de terapia la cual se administra previo al tratamiento quirúrgico con la finalidad de reducir la carga tumoral y mejorar los resultados quirúrgicos.	Tratamiento sistémico que se aplica previo a realizar tratamiento quirúrgico	Categórica	0: Si 1: No
Numero de ciclos de quimioterapia	Tratamiento sistémico proporcionado	Aplicaciones de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante	Cuantitativa	Numérica
Recurrencia	Reaparición de signos o síntomas posterior a un periodo libre de la misma	Datos clínicos, por imagen y comprobación histológica de recurrencia	Categórica	0: Si 1: No

2.6 Metodología

De forma retrospectiva se analizaron los expedientes de las pacientes diagnosticadas con COE en el Instituto Nacional de Cancerología México en el periodo comprendido de enero del 2011 a diciembre del 2015 que se encontraban en estadio clínico IIIA al IVB.

Se utilizó la herramienta Access para la recolección de datos y posteriormente en Excel para realizar el análisis estadístico.

Se define:

- ❖ **Periodo Libre de Enfermedad:** Es el intervalo de tiempo entre la finalización del tratamiento y la última cita o recurrencia.
- ❖ **Sobrevida Global:** Es el intervalo de tiempo entre que finaliza el tratamiento y la última cita o muerte de la paciente.

2.7 Análisis Estadístico

Se realizó análisis estadístico descriptivo incluyendo de tendencia central. Se hizo comparación por histología de las variables utilizando T de Student para las variables cuantitativas y Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher para las cualitativas. Se calculó PLE y SG con método de Kaplan Meier y se compararon con prueba de Long-Rank. Se realizó análisis univariado y multivariado para analizar factores de riesgo con método de Cox. Se tomó un valor de $p < 0.05$ como significancia estadística. Se utilizó programa estadístico Stata (StataCorp. 2015. StataStatistical Software: Release 14. CollegeStation, TX: StataCorp LP.).

2.8 Cronograma

ACTIVIDADES	REPOSABLE	TIEMPO	TIEMPO
		2016	2017
Identificación del problema Consulta bibliográfica Construcción de marco teórico	Investigador	X	X
Aprobación del protocolo	Investigador	X	X
Recopilación de datos	Investigador		X
Entrega de informe preliminar	Investigador		X
Entrega de informe final del estudio	Investigador		X
Presentación final	Investigador		X

2.9 Consideraciones éticas

Estudio descriptivo, que se realizó sin incurrir en violaciones al Código de Ética Internacional delineado en la declaración de Helsinki, revisado por la 58ª Asamblea de la Asociación Médica Mundial en Edimburgo, Escocia, en octubre de 2000.

Debido a que esta investigación es considerada sin riesgos para los pacientes, en acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud y por ser un estudio retrospectivo descriptivo, se considera un estudio sin riesgos para los pacientes.

III. RESULTADOS

Se analizaron 700 expedientes de pacientes con cáncer de ovario tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México de enero del 2011 a diciembre del 2015. Se eliminaron 73 pacientes por tratarse de estadios tempranos lo cual no era valorable para nuestra investigación, el resto de las pacientes eliminadas fue por no cumplir con los criterios de inclusión antes expuestos (pacientes operadas fuera del instituto o que recibieron tratamiento sistémico inicial fuera de esta institución, histologías no epiteliales o no contar con la información necesaria registrada en el expediente). Se incluyeron para fines de esta investigación 193 (27%) pacientes.

De las pacientes analizadas la media de edad fue de 52.22 ± 10.54 años, el ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) predominante fue el 0 con ochenta y dos (42.49%) pacientes. Sesenta (31.09%) pacientes fueron llevadas a una cirugía primaria. Ciento treinta (67.36%) pacientes se consideraron no candidatas a citorreducción primaria por el resultado de los estudios de imagen.

En cuanto al estadio clínico se reportaron en el estadio IIIA 3 (1.56%) pacientes, en el estadio IIIB once (5.73%), IIIC ciento diecinueve (61.98%), IVA veinticuatro (12.50%) y IVB treinta y cinco (18.23%). Dentro de las histologías la más predominante fue el seroso pailar de alto grado 124 (64.25%) pacientes, seguido del endometriode 28 (14.51%), seroso papilar de bajo grado y mixtos 9 (4.66%), mucinoso 3 (1.55%) y células claras 2 (1.04%). La mediana de ciclos de quimioterapia recibidos previo al evento quirúrgico fue de 4 (3-6). De todas las pacientes tratadas 128 (66.32%) presentó recurrencia y/o progresión siendo otros sitios no especificados 36 (28.12%) pacientes, afección hepática 28 (21.88%); ganglios retroperitoneales 19 (14.94%), peritoneal 19 (14.94%), ganglios a distancia 13 (10.16%), sistema nervioso central 8 (6.25%), pulmón 5 (3.91%) pacientes.

Dentro del tratamiento para la recurrencia, treinta pacientes (23.44%) fueron tratadas cirugía, ochenta y ocho (68.75%) con quimioterapia, ocho (6.25%) con radioterapia y dos (2.56%) recibieron manejo por el servicio de cuidados paliativos. (Tabla 1)

Tabla 1. Características clínicas generales de las pacientes con cáncer de ovario epitelial en etapas avanzadas.	
	N = 193
Edad*	52.22 ± 10.54
ECOG**	
0	82 (42.49)
1	78(40.41)
≥2	33(17.10)
Interpretación de estudio de imagen**	
Citorreducible	58(30.05)
No citorreducible	130(67.36)
No evaluado	5(2.59)
Tipo de cirugía**	
Primaria	60(31.09)
Intervalo	133(68.91)
Estadio**	
IIIA	3(1.56)
IIIB	11(5.73)
IIIC	119(61.98)
IVA	24(12.50)
IVB	35(18.23)
Histología**	
Seroso papilar alto grado	124(64.25)
Seroso papilar bajo grado	9(4.66)
Endometriode	28(14.51)
Mucinoso	3(1.55)
Células claras	2(1.04)
Mixtos	9(4.66)
Número de ciclos recibidos pre cirugía***	4(3-6)
Recurrencia y/o progresión**	128(66.32)
Tipo de recurrencia**	
Peritoneal	19(14.94)
Ganglios retroperitoneales	19(14.94)
Ganglios linfáticos a distancia	13(10.16)
Hígado	28(21.88)
Sistema nervioso central	8(6.25)
Pulmón	5(3.91)
Otros	36(28.12)
Tratamiento para la recurrencia**	
Cirugía	30(23.44)
Quimioterapia	88(68.75)
Radioterapia	8(6.25)
Cuidados Paliativos	2(1.56)
* Media (Desviación Estándar)	
** Frecuencia absoluta (%)	
*** Mediana (Rango Intercuartilar)	
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group	

Dentro de los resultados quirúrgicos de toda la población estudiada se consiguió en 138 pacientes (72.25%) una cirugía sin evidencia de enfermedad macroscópica, 14 (7.3%) un residual \leq a 1cm y 39 (20.42%) un residual \geq a 1cm; durante el procedimiento quirúrgico solo a 28 pacientes (14.51%) se les realizo valoración laparoscópica del Índice de Fagotti donde 6 pacientes (20.68%) se reportaron un índice \geq a 8 puntos y 7 (24.13%) con un índice \geq a 4 puntos en la escala de Fagotti modificado.

La mediana del tiempo quirúrgico fue de 160 (120-230) minutos, la mediana del sangrado fue de 250 (150-500ml). En cuanto a la intervención quirúrgica y los procedimientos realizados dentro de la cirugía se realizaron en 14 pacientes (7.25%) resecciones intestinales, 5 (2.59%) esplenectomías, 20 (10.36%) peritonectomías diafragmáticas, 9 (4.66%) peritonectomías anteriores, 31 (16.06%) peritonectomías pélvicas 4 (2.07%) sigmoidectomías, 2 (1.04%) estomas, no se reportaron resecciones hepáticas.

18 pacientes (9.33%) requirieron de transfusión operatoria y únicamente 6 pacientes (3.11%) requirió de estancia en unidad de cuidados intensivos. Los días de estancia intra hospitalaria se reportaron en 3 (2-14).

Reportamos 10 pacientes (5.18%) con complicaciones post operatorias siendo más común la infección de herida quirúrgica 7 (3.63%) pacientes, reintervención quirúrgica 4 (2.07%), sangrado post quirúrgico y colecciones intra abdominales en 2 (1.04%) respetivamente. No se reportaron fuga de anastomosis ni oclusión intestinal.

Solo se presentó una muerte en un rango \leq a 30 días y fue secundario a una complicación por una perforación gástrica. (Tabla 2)

Tabla 2. Características generales del tratamiento quirúrgico de las pacientes con cáncer epitelial de ovario en etapas avanzadas	
	N= 193
Tipo de citorreducción en cirugía inicial*	
Sin enfermedad macroscópica	138 (72.25)
Residual ≤1cm	14 (7.33)
Residual ≥1cm	39 (20.42)
Fagotti realizado*	28 (14.51)
Valor de Fagotti ≥8 puntos*	6 (20.68)
Valor de Fagotti modificado ≥4 puntos*	7 (24.13)
Tiempo quirúrgico**	160 (120-230)
Sangrado **	250 (150-500)
Resecciones intestinales**	14 (7.25)
Esplenectomía **	5 (2.59)
Resecciones hepáticas**	0 (0)
Peritonectomía diafragmática**	20 (10.36)
Peritonectomía anterior**	9 (4.66)
Peritonectomía pélvica**	31 (16.06)
Sigmoidectomía**	4 (2.07)
Estoma**	2 (1.04)
Trasfusión operatoria**	18 (9.33)
Unidad de cuidados intensivos**	6 (3.11)
Días de estancia intra hospitalaria*	3 (2-14)
Complicaciones post operatoria**	10 (5.18)
Sangrado post quirúrgico	2 (1.04)
Infección de herida quirúrgica	7 (3.63)
Colección intra abdominal	2 (1.04)
Fuga de anastomosis	0 (0)
Oclusión intestinal	0 (0)
Reintervención quirúrgica	4 (2.07)
Muerte ≤30 días	1 (0.57)
* Frecuencia absoluta (%)	
** Mediana (Rango Intercuartilar)	

Sesenta pacientes (31.09%) fueron llevadas a cirugía primaria ciento treinta y tres (68.91%) recibieron quimioterapia de inducción, con una media de edad de 51.87 ± 11.88 años y 52.37 ± 9.93 años (p=0.75), respectivamente.

De acuerdo al ECOG en el grupo de cirugía primaria 26 pacientes (43.33%) 0 puntos, 23 (38.33%) 1 punto, 11 (18.33%) ≥ 2. En el grupo de cirugía de intervalo 56 (42.11%) 0, 55 (42.35%) 1 y 22 (16.54%) ≥ 2 puntos.

En cuanto a la etapa, en el grupo de cirugía primaria, hubo 2 (3.34) pacientes con etapa IIIA, 8 (13.33%) con IIIB, 43 (71.67%) con IIIC, 2 (3.33%) con IVA y 5 (8.33%) con IVB; en el grupo de cirugía de intervalo, hubo 1

(0.76%) pacientes con etapa IIIA, 3 (2.27%) con IIIB, 76 (57.58%) con IIIC, 22 (16.67%) con IVA y 30 (22.73%) con IVB; con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

De acuerdo a la histología, en el grupo de cirugía primaria, hubo 35 (58.33%) pacientes con seroso papilar de alto grado, 4 (6.67%) seroso papilar de bajo grado, 13 (21.67%) endometrioides, 3 (5.0%) mucinoso, 1 (1.67%) células claras, 3 (5.0%) mixtos; en el grupo de cirugía de intervalo, hubo 89 (66.92%) pacientes con seroso papilar de alto grado, 5 (3.76%) seroso papilar de bajo grado, 15 (11.28%) endometrioides, 0 (0%) mucinoso, 1 (0.75%) células claras, 6 (4.51%) mixtos con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$).

Treinta y siete pacientes (61.67%) del grupo de cirugía primaria presentaron recurrencia y/o progresión y 91 (68.42%) en el grupo de cirugía de intervalo.

En el grupo de cirugía primaria 7 pacientes (18.92%) presentaron recurrencia peritoneal, 6 (16.22%) a ganglios retroperitoneales, 3 (8.11%) ganglios linfáticos a distancia, 10 (27.03%) a hígado, 2 (2.70%) a sistema nervioso central, 2 (5.41%) a pulmón, y 8 (21.62%) a otros sitios. En el grupo de cirugía de intervalo primaria 12 pacientes (13-19%) presentaron recurrencia peritoneal, 13 (14.29%) a ganglios retroperitoneales, 10 (10.99%) ganglios linfáticos a distancia, 18 (19.78%) a hígado, 7 (7.69%) a sistema nervioso central, 3 (3.30%) a pulmón, y 28 (30.77%) a otros sitios ($p = 0.69$). En cuanto al tratamiento para la recurrencia en el grupo de cirugía primaria 10 pacientes (27.03%) fue tratada con cirugía, 25 (67.57%) con quimioterapia, 1 (2.70%) con radioterapia y 1 (2.70%) por cuidados paliativos. En el grupo de cirugía de intervalo 20 pacientes (21.78%) fue tratada con cirugía, 63 (69.23%) con quimioterapia, 7 (7.69%) con radioterapia y 1 (1.10%) por cuidados paliativos. ($p = 0.62$) (Tabla 3)

Tabla 3. Comparativo de las características clínicas de las pacientes con cáncer epitelial de ovario en etapas avanzadas tratadas con cirugía primaria vs cirugía de intervalo.			
	Cirugía primaria 60 (31.09)	Cirugía de intervalo 133(68.91)	p
Edad*	51.87±11.88	52.37±9.93	0.75
ECOG**			
0	26(43.33)	56(42.11)	0.41
1	23(38.33)	55(41.35)	
≥2	11(18.33)	22(16.54)	
Estadio**			
IIIA	2(3.34)	1(0.76)	<0.001
IIIB	8(13.33)	3(2.27)	
IIIC	43(71.67)	76(57.58)	
IVA	2(3.33)	22(16.67)	
IVB	5(8.33)	30(22.73)	
Histología**			
Seroso papilar alto grado	35(58.33)	89(66.92)	0.01
Seroso papilar bajo grado	4(6.67)	5(3.76)	
Endometriode	13(21.67)	15(11.28)	
Mucinoso	3(5.0)	0(0)	
Células claras	1(1.67)	1(0.75)	
Mixtos	3(5.0)	6(4.51)	
Recurrencia y/o progresión**	37(61.67)	91(68.42)	
Tipo de recurrencia**			
Peritoneal	7(18.92)	12(13.19)	0.69
Ganglios retroperitoneales	6(16.22)	13(14.29)	
Ganglios linfáticos a distancia	3(8.11)	10(10.99)	
Hígado	10(27.03)	18(19.78)	
Sistema nervioso central	1(2.70)	7(7.69)	
Pulmón	2(5.41)	3(3.30)	
Otros	8(21.62)	28(30.77)	
Tratamiento para la recurrencia**			
Cirugía	10(27.03)	20(21.78)	0.62
Quimioterapia	25(67.57)	63(69.23)	
Radioterapia	1(2.70)	7(7.69)	
Cuidados Paliativos	1(2.70)	1(1.10)	
* Media (Desviación Estándar)			
** Frecuencia absoluta (%)			
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group			

En el comparativo de las características del tratamiento quirúrgico; en la enfermedad residual de las pacientes con cirugía primaria 25 (41.67%) sin enfermedad macroscópica, 7 (11.67%) residual \leq a 1cm, 28 (46.67%) residual \geq a 1cm. En la enfermedad residual de las pacientes tratadas con cirugía de intervalo 113 (86.26%) sin enfermedad macroscópica, 7 (5.34%) residual \leq a 1cm, 11 (8.40%) residual \geq a 1cm; con una diferencia estadísticamente significativa $p < 0.001$.

Respecto al tiempo quirúrgico de la cirugía primaria se reportaron 175 (137.5-250) minutos, en la cirugía de intervalo 155 (120-215) minutos.

El sangrado de la cirugía primaria con una mediana de 350 (200-625) ml, y en la cirugía de intervalo 200 (150-400) ml, con una diferencia estadísticamente significativa $p=0.022$.

No hubo diferencias en ambos grupos en cuanto a los procedimientos quirúrgicos tales como resecciones intestinales, esplenectomías, peritonectomía diafragmática, peritonectomía anterior, peritonectomía pélvica ni estomas; no se realizaron sigmoidectomías ni resecciones hepáticas en ninguno de los dos grupos.

En el grupo de cirugía primaria 11 pacientes (18.33%) requirió de transfusión operatoria, y solo 7 (5.26%) en el grupo de cirugía de intervalo; con una diferencia estadísticamente significativa $p=0.004$.

Tres pacientes (5%) del grupo cirugía primaria y tres pacientes (2.26%) del grupo cirugía de intervalo requirieron unidad de cuidados intensivos.

Se reporto una mediana de 3 (2-4) días de estancia intra hospitalaria en ambos grupos.

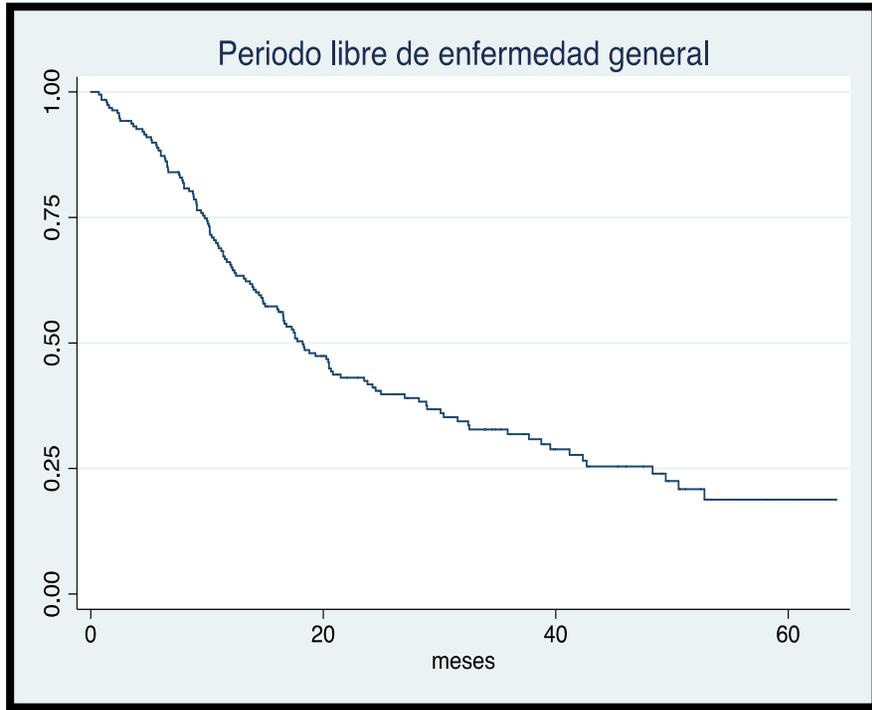
Dentro de las complicaciones post operatorias no hubo diferencias significativas en ambos grupos en cuanto a sangrado post quirúrgico, infección de herida quirúrgica, colecciones intra abdominales, reintervenciones quirúrgicas, no se documentaron oclusiones intestinales ni fugas de anastomosis en ambos grupos.

Solo se reporto 1 (0.75%) muerte \leq a 30 días en el grupo de cirugía de intervalo. ($p=0.50$) (Tabla 4)

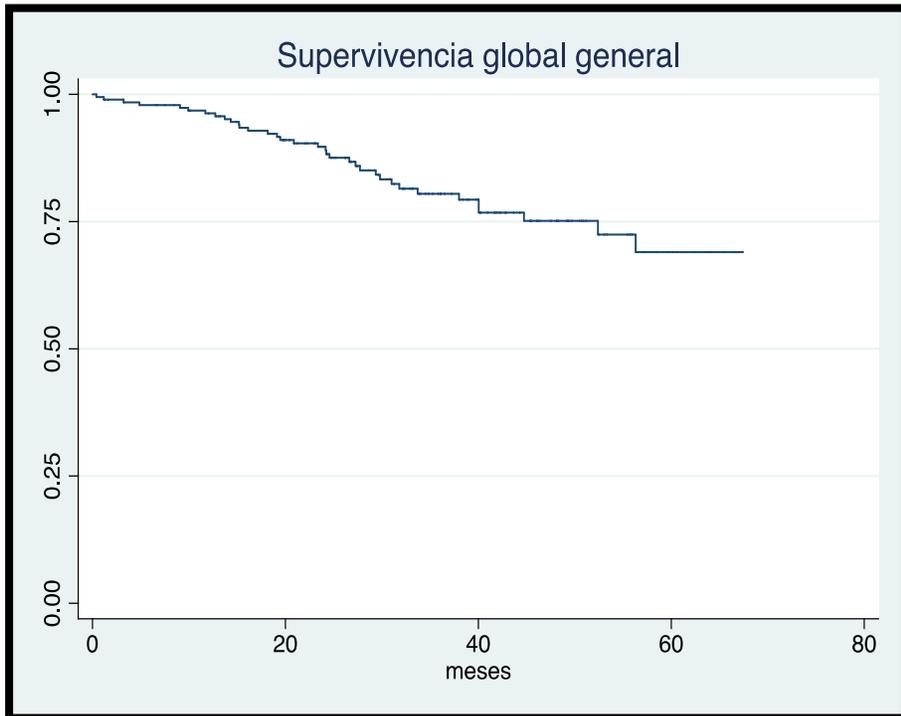
Tabla 4. Comparativo de las características del tratamiento quirúrgico de las pacientes con cáncer epitelial de ovario en etapas avanzadas tratadas con cirugía primaria vs cirugía de intervalo.

	Cirugía primaria 60 (31.09)	Cirugía de intervalo 133(68.91)	p
Tipo de citorreducción en cirugía inicial			
Sin enfermedad macroscópica*	25(41.67)	113(86.26)	<0.001
Residual ≤1cm*	7(11.67)	7(5.34)	
Residual ≥1cm*	28(46.67)	11(8.40)	
Tiempo quirúrgico**	175(137.5-250)	155(120-215)	0.19
Sangrado**	350(200-625)	200(150-400)	0.022
Resecciones intestinales*	4(6.67)	10(7.52)	0.83
Esplenectomía*	1(1.67)	4(3.01)	0.59
Resecciones hepáticas*	0 (0)	0 (0)	NA
Peritonectomía diafragmática*	4(6.67)	16(12.03)	0.26
Peritonectomía anterior*	3(5)	6(4.51)	0.88
Peritonectomía pélvica*	9(15)	22(16.54)	0.79
Sigmoidectomía*	0(0)	4(3.01)	0.18
Estoma*	1(1.67)	1(0.75)	0.56
Trasfusión operatoria*	11(18.33)	7(5.26)	0.004
Unidad de cuidados intensivos*	3(5)	3(2.26)	0.31
Días de estancia intra hospitalaria**	3(2-4)	3(2-4)	0.16
Complicaciones post operatoria*	4(6.67)	6(4.51)	0.53
Sangrado post quirúrgico*	1(1.67)	1(0.75)	0.56
Infección de herida quirúrgica*	3(5)	4(3.01)	0.49
Colección intra abdominal*	2(3.33)	0(0)	0.034
Fuga de anastomosis*	0 (0)	0 (0)	NA
Oclusión intestinal *	0 (0)	0 (0)	NA
Reintervención quirúrgica*	2(3.33)	2(1.50)	0.49
Muerte ≤30 días*	0 (0)	1(0.75)	0.50
* Frecuencia absoluta (%)			
** Mediana (Rango Intercuartilar)			

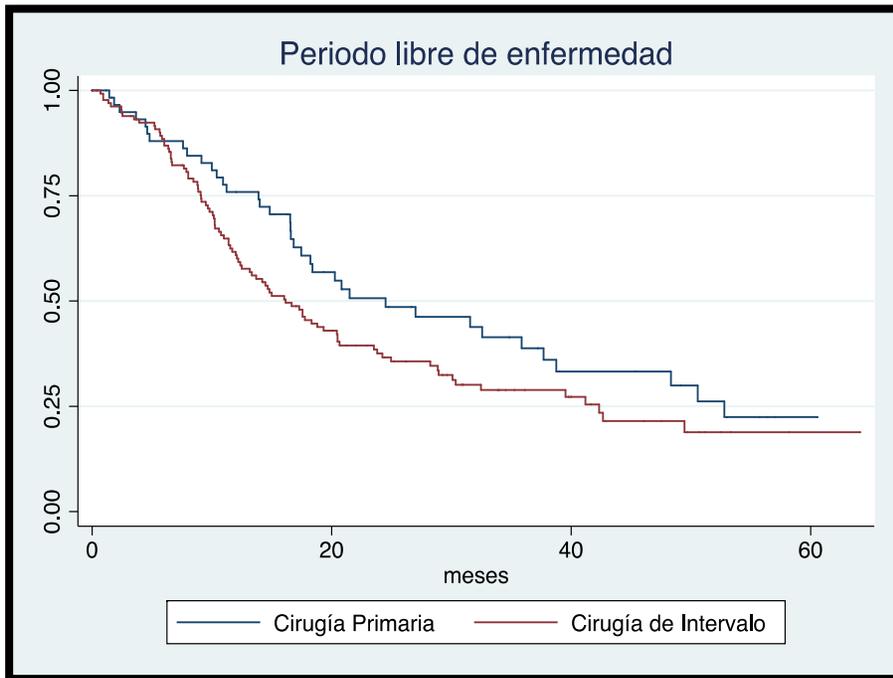
Gráfica 1: Periodo libre de enfermedad de toda la cohorte



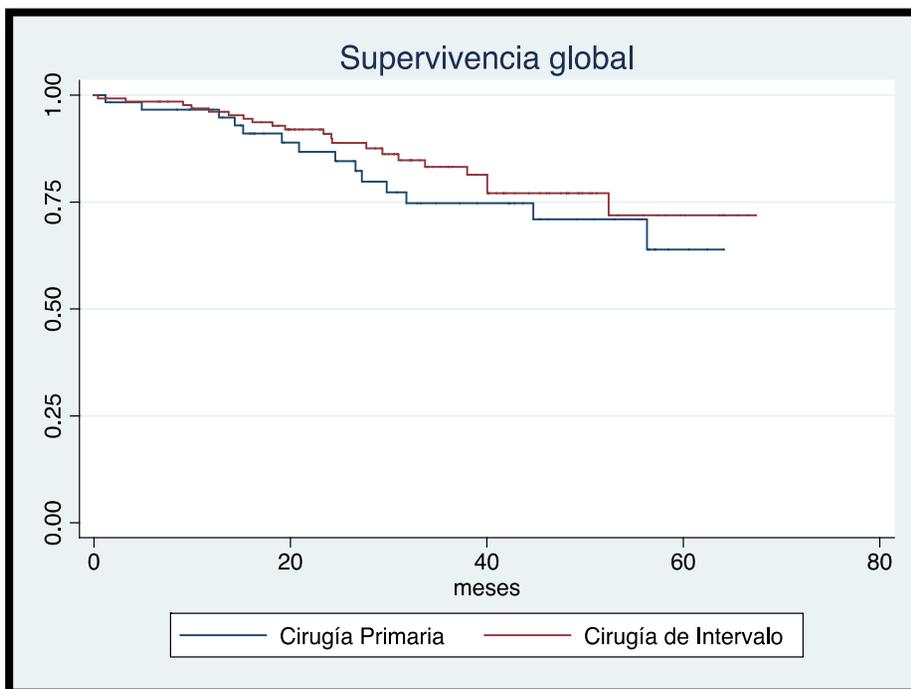
Gráfica 2: Supervivencia global de toda la cohorte



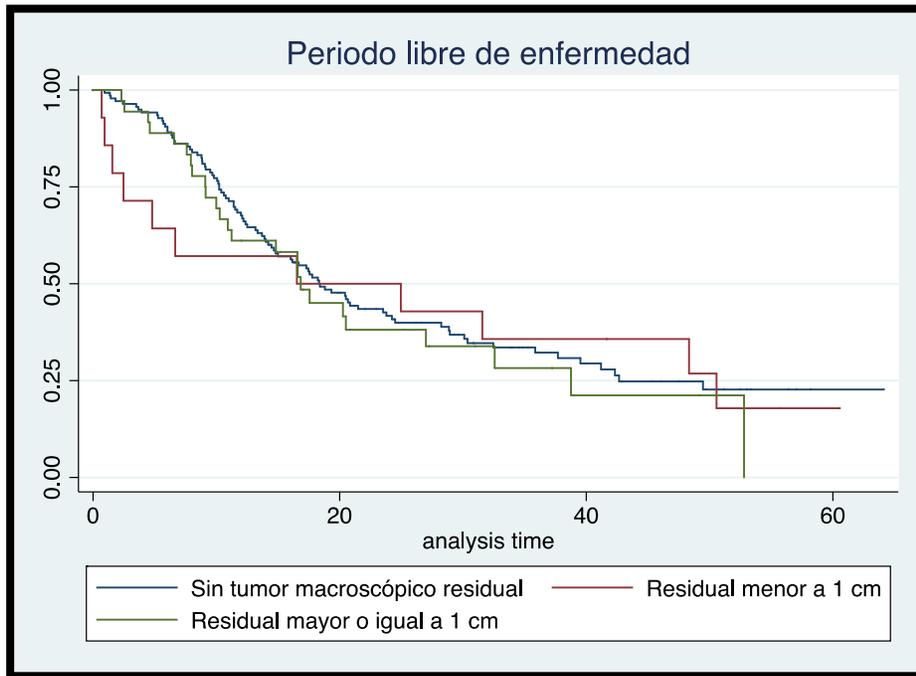
Gráfica 3: Periodo libre de enfermedad comparando el tipo de cirugía



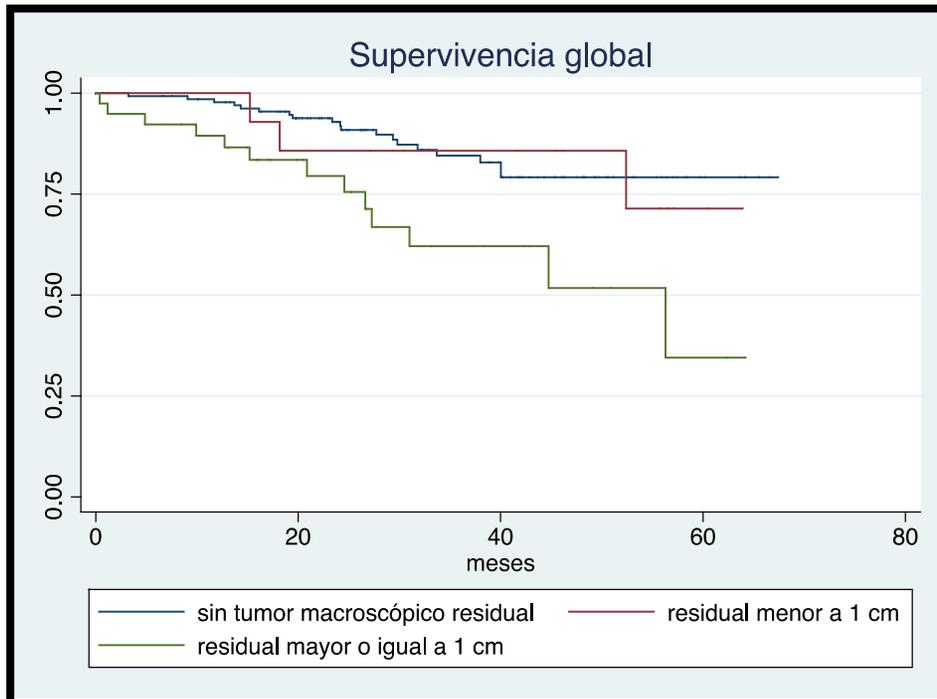
Gráfica 4: Supervivencia global comparando el tipo cirugía



Gráfica 5: Periodo libre de enfermedad comparando el tipo de citorreducción



Gráfica 6: Supervivencia global comparando el tipo de citorreducción



De acuerdo al PLE de toda la cohorte, se obtuvo una mediana de 17.77 meses y a 5 años se encontró un PLE de 18.79% (IC 95% 11.62 – 27.30). (Gráfica 1)

En cuanto a la SG de toda la cohorte; la SG a 5 años fue de 69.01% (IC 95% 56.51 - 78.58). (Gráfica 2)

La mediana del PLE de las pacientes con cirugía primaria fue de 21.5 meses con un PLE a 5 años de 22.45% (IC 95% 10.53% – 37.10%); mientras que en el grupo de cirugía de intervalo, la mediana fue de 16.03 meses y el PLE a 5 años de 18.84% (IC 95 % 10.66% – 28.80%)(p = 0.089) (Gráfica 3)

En cuanto a la supervivencia global comparando el tipo de cirugía; en el grupo de cirugía primaria la SG a 5 años fue de 63.89% (IC 95% 42.88% – 78.90%). En la cirugía de intervalo la SG a 5 años fue de 71.94% (IC 95 % 56.12% – 82.88%) (p = 0.358). (Gráfica 4)

No se observó una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al PLE de el tamaño residual (p=0.76). (Gráfica 5). Sin embargo, sí se encontró una diferencia en cuanto a la SG (p=0.003), encontrando en el grupo sin tumor macroscópico una SG a 5 años de 79.19% (IC 95% 68.47% – 86.62%), en el de residual \leq a 1 cm de 71.43% (IC 95 % 31.30% – 90.71%), y en el de residual \geq a 1 cm, una mediana de 50.9 meses con una SG a 5 años de 34.49% (IC 95% 07.87% - 64.03%). (Gráfica 6)

En el análisis univariado asociado al periodo PLE, se encontraron que las variables que influían fueron edad (HR 1.02, IC 95% 1.00-1.03; p=0.028), etapa IV (HR 1.69, IC 95% 1.17-2.45; p=0.005), histología no seroso papilar de alto grado (HR 0.62, IC 95% 0.42-0.90; p=0.013).

En el análisis multivariado, no se encontraron variables asociadas independientemente que influyeran en el PLE. (Tabla 5)

Tabla 5. Análisis univariado y multivariado de los factores pronósticos asociados al periodo libre de enfermedad.				
	Univariado		Multivariado	
	HR (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	p
Edad	1.02 (1.00 - 1.03)	0.028	1.01 (0.99 - 1.03)	0.129
ECOG				
0-1	1		1	
≥2	1.47 (0.95 - 2.28)	0.082	1.24 (0.78 - 1.98)	0.361
Tipo de cirugía				
Primaria	1		1	
Intervalo	1.39 (0.95 - 2.05)	0.091	1.37 (0.84 - 2.22)	0.206
Etapa				
III	1		1	
IV	1.69 (1.17 - 2.45)	0.005	1.34 (0.89 - 2.01)	0.153
Histología				
Seroso papilar de alto grado	1		1	
No seroso papilar de alto grado	0.62 (0.42 - 0.90)	0.013	0.69 (0.47 - 1.05)	0.072
Tipo de citorreducción				
Sin enfermedad macroscópica	1		1	
Residual < 1 cm	1.09 (0.58 - 2.03)	0.79	1.35 (0.68 - 2.68)	0.389
Residual ≥ 1 cm	1.18 (0.76 - 1.84)	0.45	1.28 (0.76 - 2.16)	0.39

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

En el análisis univariado asociado a la SG, se encontró que la variable que influía fue de acuerdo al tipo de citorreducción, fue el residual \geq a 1cm (HR 3.18, IC 95% 1.57-6.45 p=0.001). En el análisis multivariado, la variable asociada independientemente para la SG fue el residual \geq a 1cm (HR 3.59, IC 95% 1.58-8.13 p=0.002). (Tabla 6)

Tabla 6. Análisis univariado y multivariado de los factores pronósticos asociados a la supervivencia global.				
	Univariado		Multivariado	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Edad	0.97 (0.95 – 1.02)	0.19	0.97 (0.94 – 1.01)	0.16
ECOG				
0-1	1		1	
≥ 2	0.93 (0.36 – 2.41)	0.89	1.13 (0.41 – 3.12)	0.79
Tipo de cirugía				
Primaria	1		1	
Intervalo	0.73 (0.37 – 1.44)	0.36	1.14 (0.48 - 2.67)	0.76
Etapa				
III	1		1	
IV	1.26 (0.61 – 2.57)	0.53	1.48 (0.66 – 3.23)	0.34
Histología				
Seroso papilar de alto grado	1		1	
No seroso papilar de alto grado	1.05 (0.53 – 2.09)	0.89	1.24 (0.60 – 2.55)	0.56
Tipo de citorreducción				
Sin enfermedad macroscópica	1		1	
Residual < 1 cm	1.18 (0.35 – 4.04)	0.27	1.22 (0.34 – 4.40)	0.76
Residual \geq 1 cm	3.18 (1.57 – 6.45)	0.001	3.59 (1.58 – 8.13)	0.002
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group				

IV. DISCUSIÓN

Van der Burg propuso que las pacientes que no eran candidatas a cirugía primaria, podrían beneficiarse de tratamiento con quimioterapia basada en platino y que esta intervención podría aumentar el PLE y la SG de estas pacientes.

En nuestras pacientes la mediana del PLE de toda la cohorte fue de 17.77 meses y a 5 años de 18.79% (ic 95% 11.62-17.30). La mediana del PLE de las pacientes con cirugía primaria fue de 21.5 meses con un PLE a 5 años de 22.45% (IC 95% 10.53% – 37.10%); mientras que en el grupo de cirugía de intervalo, la mediana fue de 16.03 meses y el PLE a 5 años de 18.84% (IC 95 % 10.66% – 28.80%)(p = 0.089); se observa una tendencia en el PLE de las pacientes con citorreducción primaria sin embargo no fue estadísticamente significativo lo cual podría deberse al número de pacientes que recibieron cirugía primaria en nuestro estudio; además de que eran grupos mixtos y heterogéneos, lo cual concuerda con el estudios CHORUS de no inferioridad, en el cual no se encontraron diferencias significativas en SG ni en PLE para el grupo tratado con cirugía y el grupo tratado con quimioterapia (22.8 vs 24.5 meses y 10.3 vs 11.7 meses respectivamente), mismos resultados que el estudio de Vergote donde tampoco se demostró que la quimioterapia fuera inferior al tratamiento con cirugía.

Desde el trabajo de Griffiths, numerosas investigaciones han demostrado la importancia en el pronóstico de la citorreducción óptima y el residual con mínima enfermedad. Hoskins et al. en el GOG 52 y 97, mostraron que la citorreducción sub óptima independientemente del diámetro de la enfermedad residual no ofrecía ningún beneficio en la supervivencia, ellos reportaron que los pacientes con COE estadio III con enfermedad residual ≤ 2 cm tenían una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia que los pacientes con residual > 2 cm, sin embargo solo había 31 pacientes con enfermedad residual entre 1 y 2cm en estos estudios.

En nuestra cohorte; de acuerdo al residual quirúrgico, sin presencia de tumor macroscópico la mediana fue de 18.33 meses y el PLE a 5 años de 22.7% (IC 95% 14.48% – 32.06%) cuando el residual era \leq a 1 cm una

mediana de 16.53 meses y un PLE a 5 años de 17.86% (IC 95 % 03.11% – 42.51%) y con residual \geq a 1 cm una mediana de 16.83 meses y un PLE a 5 años de 21.17% (IC 95% 07.01% - 40.37%) $p = 0.76$, no se encontraron diferencias en el PLE en cuanto al residual; esto no corresponde a lo reportado en la literatura por Chi, Koskins et al y en los estudios GOG; lo que podría explicarse por tratarse de un estudio retrospectivo, tratado con diferentes esquemas quimioterapéuticos así como un número pequeño de pacientes (60) que fueron llevadas de inicio a tratamiento quirúrgico, otro detalle importante es que previamente no se reportaba con detalle el tipo de citorreducción en las notas post quirúrgicas.

En el metanálisis de Bristow et al se demostró la importancia de la citorreducción óptima, ellos evaluaron 81 estudios donde se incluyeron 6995 pacientes con COE avanzado tratados con quimioterapia basada en platino, en centros con citorreducción óptima $\geq 75\%$ ofreció un aumento en el 50% en la supervivencia comparado con centros con citorreducción óptima $\leq 25\%$, sin embargo se menciona que para lograr estos objetivos se requieren de técnicas quirúrgicas extensas y resecciones multi orgánicas, en este análisis de las 60 pacientes que se llevaron a cirugía inicial en 25 (41.67%) se logró una citorreducción sin residual macroscópico, en 7 (11,67%) residual \leq a 1cm y en 28 (46.67%) residual \geq a 1cm. En cuanto a la SG en la cirugía primaria la SG a 5 años fue de 62.89% y en la cirugía de intervalo la SG a 5 años fue de 71.94%. De acuerdo al resultado de la cirugía la SG, a 5 años fue de 79.19% (IC 95% 68.47% – 86.62%) con residual \leq a 1 cm fue de 71.43% (IC 95 % 31.30% – 90.71%) y con residual \geq a 1 cm la mediana de 50.9 meses y la SG a 5 años fue de 34.49% (IC 95% 07.87% - 64.03%). $p = 0.003$

La mediana del tiempo quirúrgico fue de 175 (137.5-250) minutos para el grupo de cirugía primaria y 155 (120-215)($p=0.19$) para el grupo de cirugía de intervalo; el sangrado se reportó con una mediana de 350(200-625) ml vs 200 (150-400) en el grupo de intervalo ($p=0.022$), solo 7 pacientes en el grupo de cirugía de intervalo requirieron transfusión operatoria ($p=0.004$) comparado con 11 pacientes en el grupo de cirugía primaria; así mismo en ambos grupos 3 pacientes requirieron de estancia en unidad de cuidados intensivos.

En cuanto a la extensión de los procedimientos quirúrgicos no se encontró diferencia y no se asociaron a mayor morbilidad, lo cual no concuerda con el estudio EORTC que menciona mayor tasa de hemorragia

(7.4% vs 4.1%), infecciones (8.1% vs 1.7%) y muerte post operatoria (2.5% vs 0.7%) en las pacientes tratadas con cirugía primaria.

Encontramos diferencias en cuanto a la cantidad de sangrado, duración del procedimiento quirúrgico, esto de acuerdo a lo descrito en la literatura en el estudio EORTC (165 vs 334 min), CHORUS (120 vs 120min) y JCOG0602 (341 vs 2173 min), en cuanto al sangrado de reporta en el estudio EORTC (7.4% en cirugía primaria vs 4.1% en cirugía de intervalo) y en el estudio CHORUS (3% vs 7%) respectivamente.

Se documento recurrencia y/o progresión en 37 pacientes (61.67%) del grupo tratado con cirugía primaria en comparación con 91 (68.42%) en el grupo de cirugía de intervalo ($p=0.36$), principalmente en sitios no especificados en 8 (21.62%) en comparación con 28 (30.77%) en el grupo de cirugía de intervalo, recurrencia hepática en 10 (21.03%) y 18 (19.78%) respectivamente, peritoneal 7 (18.92%) y 12 pacientes (13.19%) en el grupo de cirugía de intervalo, 6 (16.22%) ganglios linfáticos retroperitoneales en el grupo de cirugía primaria en comparación con 13 (14.29%), ganglios a distancia 3(8.11%) vs 10 (10.99%), sistema nervioso central 1 (1.70%) vs 7 (7.69%) y a pulmón 2 (5.41%) vs 3 (3.30%) ($p=0.69$), dentro del tratamiento recibido para la enfermedad recurrente el 25 (67.57%) pacientes en el grupo de cirugía primaria recibió quimioterapia y 63 (69.23%) en el grupo de cirugía de intervalo, 10 (27.03%) pacientes recibieron cirugía vs 20 (21.78%) en el grupo de intervalo, solo 1 (2.70%) paciente del grupo cirugía primaria recibió tratamiento con radioterapia y 7 (7.69%) el grupo de cirugía de intervalo. Solo 1 paciente de ambos grupos (2.70% vs 1.10%) recibieron tratamiento por cuidados paliativos.

Los factores que influyeron en el análisis univariado asociado al periodo PLE, se encontraron que las variables que influían fueron edad (HR 1.02, IC 95% 1.00-1.03; $p=0.028$), etapa IV (HR 1.69, IC 95% 1.17-2.45; $p=0.005$), histología no seroso papilar de alto grado (HR 0.62, IC 95% 0.42-0.90; $p=0.013$). En el análisis multivariado, no se encontraron variables asociadas independientemente que influyeran en el PLE

En el análisis univariado asociado a la SG, se encontró que la variable que influía fue de acuerdo al tipo de citorreducción, fue el residual \geq a 1cm (HR 3.18, IC 95% 1.57-6.45 $p=0.001$).En el análisis multivariado, la variable asociada independientemente para la SG fue el residual \geq a 1cm (HR 3.59, IC 95% 1.58-8.13

p=0.002). Lo cual concuerda con lo reportado en la literatura por William et al, en un estudio GOG, donde reportan para el PLE en cuanto a la histología no serosa (HR 1.37, IC 95% 1.01-1.85) y en cuanto al residual \geq a 1cm (HR 2.36 IC 95% 2.04-2.73).

En cuanto al tipo de cirugía, en la cirugía de intervalo (HR 1.39, IC 95% 0.95-2.05; p=0.091) sin embargo esto podría explicarse por el hecho de que nuestras pacientes contaban con diferentes esquemas de medicamentos quimioterapéuticos además que de la mayoría de las pacientes con EC IV siguieron recibiendo quimioterapia de mantenimiento pos varios meses posteriores al evento quirúrgico.

Las fortalezas de este estudio es que el número de pacientes incluidas no es despreciable, se realizo una estricta selección de las pacientes para la inclusión a este proyecto; además de que se trata del primer estudio que se lleva a cabo en el Instituto Nacional de Cancerología, México que compara la cirugía primaria con la cirugía de intervalo y que nos permite conocer la cantidad de pacientes que son sometidas a cada una de estas cirugías en el Instituto; así como la radicalidad de estos procedimientos.

Las limitaciones de este estudio es que se trata de una corte retrospectiva y principalmente nos basamos en los registros médicos para la documentación de los ciclos y medicamentos recibidos para quimioterapia, la documentación de las complicaciones post quirúrgicas, las fechas de recurrencias y/o progresiones; además de que se encontraron varias histologías, varios esquemas de quimioterapia, el tratamiento quirúrgico fue realizado por varios cirujanos y el criterios de radicalidad del procedimiento quirúrgico dependía de cada uno. Los registros para la cirugía en los primeros años no eran tan estrictos, por lo que no estaba unificado si se trataba de una citorreducción optima sin residual macroscópico o únicamente con residual \leq a 1cm.

V. CONCLUSIONES

El tratamiento quirúrgico actual de pacientes con COE avanzado puede ser complejo, teniendo en cuenta los factores de la paciente, la extensión de la enfermedad, la experiencia y las habilidades del cirujano.

Parece claro que la resección quirúrgica del tumor a ninguna enfermedad residual o a enfermedad ≤ 1 cm proporciona ventaja en el periodo libre de enfermedad y en la supervivencia.

Actualmente los datos reportan que no hay ventaja en la supervivencia para la citorreducción sub óptima inicial por lo tanto el estándar sigue siendo una cirugía primaria con citorreducción óptima.

Lo que sigue siendo controvertido es la capacidad de clasificar a las pacientes que en las cuales no se podrá obtener un procedimiento quirúrgico óptimo y que se beneficiaran de recibir tratamiento sistémico neoadyuvante y así evitar un procedimiento quirúrgico con mayor morbilidad y recuperación más lenta.

En última instancia, la meta es mejorar el periodo libre de enfermedad, beneficio que se ha demostrado con la citorreducción óptima, actualmente los datos que se conocen de quimioterapia neoadyuvante concluyen que este tratamiento no es inferior al manejo con cirugía inicial; por lo que se requieren de mas estudios para determinar cuál es la mejor opción de tratamiento en estas pacientes.

En última instancia biología tumoral agresiva sigue siendo un importante determinante en el pronóstico, por lo que sigo habiendo controversia sobre si se trata de biología tumoral o de habilidad quirúrgica lo que permite al paciente someterse a una citorreducción óptima sin embargo hasta ahora el objetivo primordial para el cirujano es realizar la mejor citorreducción.

De acuerdo a los conocimientos actuales la quimioterapia neoadyuvante debe emplearse solamente cuando los pacientes no pueden someterse a un intento de citorreducción quirúrgica o cuando no se esperan resultados óptimos en el intento quirúrgico.

En nuestro análisis no encontramos diferencias entre cada grupo; sin embargo la recomendación continua siendo la citorreducción primaria y óptima para el manejo inicial de estas pacientes.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Jemal, A., Bray, F., & Ferlay, J. (1999). Global Cancer Statistics: 2011. *CA Cancer J Clin*, 49(2), 1,33-64. <https://doi.org/10.3322/caac.20107>. Available
2. Sung, P.-L., Chang, Y.-H., Chao, K.-C., & Chuang, C.-M. (2014). Global distribution pattern of histological subtypes of epithelial ovarian cancer: a database analysis and systematic review. *Gynecologic Oncology*, 133(2), 147–54. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.02.016>
3. Morrison, J., Haldar, K., Kehoe, S., & Lawrie, T. A. (2012). Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8(8), CD005343. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005343.pub3>
4. Bian, C., Yao, K., Li, L., Yi, T., & Zhao, X. (2016). Primary debulking surgery vs. neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for patients with advanced ovarian cancer. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 293(1), 163–168. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3813-z>
5. Bookman, M. A., Brady, M. F., McGuire, W. P., Harper, P. G., & Alberts, D. S. (2009). JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Evaluation of New Platinum-Based Treatment Regimens in Advanced-Stage Ovarian Cancer : A Phase III Trial of the Gynecologic Cancer InterGroup, 27(9), 1419–1425. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.1684>
6. Bristow, B. R. E., Tomacruz, R. S., Armstrong, D. K., Trimble, E. L., & Montz, F. J. (2017). Survival Effect of Maximal Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Carcinoma During the Platinum Era :. 20(5), 1248–1259.
7. Bristow, R. E., Duska, L. R., Lambrou, N. C., Fishman, E. K., Neill, M. J. O., Trimble, E. L., & Montz, F. J. (2000). A Model for Predicting Surgical Outcome in Patients Tomography, 1532–1540.
8. Colombo, P. E., Labaki, M., Fabbro, M., Bertrand, M., Mourregot, A., Gutowski, M., ... Mollevi, C. (2014). Impact of neoadjuvant chemotherapy cycles prior to interval surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 135(2), 223–230. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.09.002>
9. Craig, E. R., Londoño, A. I., Norian, L. A., & Arend, R. C. (2016). Metabolic risk factors and mechanisms of disease in epithelial ovarian cancer: A review. *Gynecologic Oncology*, 143(3), 674–683. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.10.005>
10. Elattar, A., Bryant, A., Winter-Roach, B. A., Hatem, M., & Naik, R. (1996). Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer, (8). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007565.pub2>. www.cochranelibrary.com
11. ERIC L. EISENHAUER, MD, RITU SALANI, MD, MBA, L. J. C. M. 2015. (n.d.). Epithelial Ovarian Cancer, 285–328. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-07419-3.00011-4>
12. Fagotti, A., Ferrandina, G., Fanfani, F., Garganese, G., Vizzielli, G., Carone, V., ... Scambia, G. (2008). Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma, (December). <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.06.052>
13. Fagotti, A., Ferrandina, G., Vizzielli, G., Fanfani, F., Gallotta, V., Chiantera, V., ... Scambia, G. (2016). ScienceDirect Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *European Journal of Cancer*, 59, 22–33. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.01.017>
14. Gallardo-rincón, D., Cantú-de-león, D., Alanís-lópez, P., Álvarez-avitia, M. Á., Bañuelos-flores, J., Herbert-núñez, G. S., ... Morales-vásquez, F. (2011). Tercer Consenso Nacional de Cáncer de Ovario 2011 () Grupo de Investigación en Cáncer de Ovario y Tumores.
15. Gerner, O., Lurian, M., Gdalevich, M., Kapustian, V., & Piura, E. (2005). A multicenter study of CA 125 level as a predictor of non-optimal primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer, 65, 1006–1010. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2005.05.009>

16. Jemal, A., Bray, F., & Ferlay, J. (1999). Global Cancer Statistics: 2011. *CA Cancer J Clin*, 49(2), 1,33-64. <https://doi.org/10.3322/caac.20107>. Available
17. Kehoe, S., Hook, J., Nankivell, M., Jayson, G. C., Kitchener, H., Lopes, T., ... Bannoo, S. (2015). Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label , randomised , controlled , non-inferiority trial. *The Lancet*, 6736(14), 1–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62223-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62223-6)
18. Markauskas, A., Mogensen, O., dePont Christensen, R., & Jensen, P. T. (2014). Primary Surgery or Interval Debulking for Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, 24(8), 1420–1428. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000241>
19. Morrison, J., Haldar, K., Kehoe, S., & Lawrie, T. A. (2012). Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8(8), CD005343. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005343.pub3>
20. Mueller, J. J., Zhou, Q. C., Iasonos, A., O’Cearbhaill, R. E., Alvi, F. A., El Haraki, A., ... Zivanovic, O. (2016). Neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery utilization for advanced-stage ovarian cancer at a comprehensive cancer center. *Gynecologic Oncology*, 140(3), 436–442. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.01.008>
21. Onda, T., Satoh, T., & Saito, T. (2016). ScienceDirect Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III / IV ovarian , tubal , and peritoneal cancers in a phase III randomised trial : Japan Clinical Oncology Group Study. *European Journal of Cancer*, 64(April), 22–31. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.05.017>
22. Prat, J., & Committee, F. (2014). *International Journal of Gynecology and Obstetrics Staging classification for cancer of the ovary , fallopian tube , and peritoneum* ☆, 124, 1–5.
23. Rosen, B., Laframboise, S., Ferguson, S., Dodge, J., Bernardini, M., Murphy, J., ... Narod, S. A. (2014). The impacts of neoadjuvant chemotherapy and of debulking surgery on survival from advanced ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 134(3), 462–467. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.07.004>
24. Schorge, J. O., Mccann, C., & Carmen, M. G. Del. (2010). Surgical Debulking of Ovarian Cancer : What Difference Does It Make ?, 3(3), 111–117. <https://doi.org/10.3909/riog0111>
25. Seward, S. M., & Winer, I. (2015). Primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy in the treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma. *Cancer and Metastasis Reviews*, 34(1), 5–10. <https://doi.org/10.1007/s10555-014-9536-y>
26. Sung, P.-L., Chang, Y.-H., Chao, K.-C., & Chuang, C.-M. (2014). Global distribution pattern of histological subtypes of epithelial ovarian cancer: a database analysis and systematic review. *Gynecologic Oncology*, 133(2), 147–54. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.02.016>
27. Tangjitgamol, S., Manusirivithaya, S., Laopaiboon, M., Lumbiganon, P., & Bryant, A. (2016). Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1(1), CD006014. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006014.pub7>
28. Vergote. (2015). Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer, 943–953.
29. Markauskas, A., Mogensen, O., dePont Christensen, R., & Jensen, P. T. (2014). Primary Surgery or Interval Debulking for Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, 24(8), 1420–1428. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000241>