



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA No. 3  
“DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”**

**“FACTORES ASOCIADOS A LA CITORREDUCCIÓN QUIRÚRGICA ÓPTIMA DE  
INTERVALO EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL  
AVANZADO EN EL HGO 3 CMN LA RAZA”.**

**No de Registro R-2017-3504-12**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD DE RAMA EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA**

**PRESENTA:**

**Dr. José Luis López López**

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:**

**Dr. José Damián Gómez Archila.**

**Ciudad De México, Marzo 2018**



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.

## INVESTIGADOR RESPONSABLE.

Nombre: José Damián Gómez Archila.  
Área de adscripción: HGO-3 CMN La Raza México DF, oncología quirúrgica.  
Domicilio: 5 de febrero 637, colonia Álamos, delegación Benito Juárez, CP 03400, México DF.  
Teléfono: 5576143042  
Correo electrónico: [gomezarchila@hotmail.com](mailto:gomezarchila@hotmail.com)  
Área de Especialidad: oncología ginecológica

## INVESTIGADOR ASOCIADO.

Nombre: José Luis López López.  
Área de adscripción: HGO-3 CMN La Raza México DF, oncología quirúrgica.  
Domicilio: Tilos 14, colonia Santa María Insurgentes, delegación Azcapotzalco, CP 06430, México DF.  
Teléfono: 5530312056  
Correo electrónico: [lopex\\_@hotmail.com](mailto:lopex_@hotmail.com)  
Área de Especialidad: Residente 3er año oncología ginecológica

## UNIDADES (ES) Y DEPARTAMENTO (S) DONDE SE REALIZARÁ EL PROYECTO.

Unidad: HGO-3 CMN La Raza, departamento de oncología quirúrgica.  
Delegación: 1 noroeste.  
Dirección: Calzada Vallejo esquina con jacarandas, colonia la raza, delegación Azcapotzalco. CP 06430.  
Ciudad: México DF.

**FECHA DE ELABORACIÓN:** Enero 2017 – Febrero 2018.





**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3504** con número de registro **17 CI 09 002 136** ante COFEPRIS  
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA **08/12/2017**

**M.E. JOSE DAMIAN GOMEZ ARCHILA**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**FACTORES ASOCIADOS A LA CITORREDUCCIÓN QUIRÚRGICA ÓPTIMA DE INTERVALO EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL AVANZADO EN EL HGO 3 CMN LA RAZA**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2017-3504-12

ATENTAMENTE

**DR.(A). ROSA MARÍA ARCE HERRERA**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3504

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

---

**Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz**

Director de Educación e Investigación en Salud  
UMAE Hospital Ginecología y Obstetricia No.3 CMN La Raza

---

**Dra. Verónica Quintana Romero**

Jefe de la División de Educación en Salud  
UMAE Hospital Ginecología y Obstetricia No.3 CMN La Raza

---

**Dr. Juan Antonio García Bello**

Jefe de la División de Investigación en Salud  
UMAE Hospital Ginecología y Obstetricia No.3 CMN La Raza

---

**Dr, José Damián Gómez Archila.**

Médico Adscrito al Servicio de oncología quirúrgica  
UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 CMN La Raza

## DEDICATORIA

*A mi familia que forman los cimientos de mi desarrollo, todos y cada uno de ustedes, han destinado tiempo para enseñarme cosas invaluable que no se aprenden en los libros pero que te sirven para toda la vida.*

*A todas esas personas que estuvieron presentes en mi residencia brindándome afecto y cariño que sin lugar a duda fueron muy importantes en su momento y fueron detonantes de lo que ahora soy.*

## AGRADECIMIENTOS

El sentimiento que experimento al terminar esta tesis es de infinito agradecimiento a todas aquellas personas que directa o indirectamente, participaron, leyendo, opinando, corrigiendo, teniéndome paciencia, dando ánimo, acompañando en los momentos de crisis y en los momentos de felicidad.

Agradezco al doctor Damián Gómez que se convirtió en un amigo y le dio rumbo y dirección a este trabajo. Al Dr. García Bello por su tiempo en esta ardua de tarea de la investigación, gracias por sus comentarios en todo el proceso de elaboración de la tesis y sus atinadas correcciones. No menos importantes agradezco a mis médicos de base y mis maestros en la práctica clínica y campo quirúrgico que tuvieron esa confianza de creer en mí y enseñarme que todo se consigue con un poco de esfuerzo y constancia.

Gracias también a mis queridos compañeros, que me permitieron entrar en su vida y me enseñaron y compartieron incontables experiencias durante estos tres años de convivir dentro y fuera del hospital.

Gracias a Angélica Ruiz que llegó justo cuando más la necesitaba, con un gran corazón y con esa alegría que contagia, ella me enseñó que la serenidad y la humildad son la base de muchos triunfos y cuando estos lleguen debes de arriesgarte y tomarlos con el alma sin perder tu esencia.

A mis padres y a mis hermanos que aun en la distancia siempre estuvieron presentes, con palabras de aliento, con admiración, con muestras de cariño y con una fe tan grande que siempre me mantuvo de pie. Y hoy les puedo decir a todos si se pudo. Gracias a todos.



## CONTENIDO

<b>1.</b>	
RESUMEN.....	7
<b>2. ANTECEDENTES.....</b>	9
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	24
<b>4. JUSTIFICACIÓN.....</b>	25
<b>5. HIPOTESIS.....</b>	26
<b>6. OBJETIVOS.....</b>	27
a. Objetivo general	
b. Objetivo específicos	
<b>7. MÉTODOS.....</b>	29
a. Diseño del estudio	
b. ubicación y temporalidad	
c. Criterios de selección de pacientes.....	29
d. Criterios de inclusión	
e. Criterios de no inclusión	
f. Definición de las variables.....	31
g. Universo de estudio .....	33
h. Muestra	
i. Tipo de muestreo	
j. Tamaño de la muestra	
k. Descripción del procedimiento.....	34
l. Análisis estadístico.....	35
<b>8. ASPECTOS ETICOS.....</b>	36
<b>9. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....</b>	38
<b>10. CRONOGRAMA.....</b>	39
<b>11. RESULTADOS .....</b>	40
<b>12.</b>	
DISCUSION.....	52
<b>13. CONCLUSION.....</b>	58
<b>14. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	59
<b>15.</b>	
ANEXOS.....	60

## RESUMEN.

**Título:** Factores asociados a la citorreducción quirúrgica óptima de intervalo en pacientes con cáncer de ovario epitelial *avanzado* en el HGO 3 CMN La Raza.

Autores: Dr. José Luis López López. Dr. José Damián Gómez Archila.

**Antecedentes:** El carcinoma epitelial de ovario es la tercera neoplasia ginecológica más frecuente y la quinta neoplasia maligna por orden de frecuencia en la mujer a nivel mundial. El mayor beneficio del tratamiento para esta neoplasia es con base al abordaje quirúrgico y se ha visto que la citorreducción óptima mejora el pronóstico de las pacientes. A nivel mundial y también en México el mayor porcentaje de las pacientes con cáncer de ovario epitelial (70-80%) se diagnostican en etapas avanzadas (estadio clínico III y IV) y su tratamiento primario tiene que ser quimioterapia (neo adyuvante); posteriormente la cirugía (de intervalo) con intento de citorreducción óptima (sin tumor residual macroscópico). En México no hay estadísticas acerca de los factores relacionados a la citorreducción de intervalo óptima ya que los estudios que evalúan la respuesta son en su mayoría extranjeros.

**Objetivo:** Identificar los factores clínicos, bioquímicos y radiológicos asociados a la citorreducción quirúrgica óptima de intervalo en pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado en el HGO 3 del CMN La Raza.

**Material y métodos:** Estudio observacional, analítico, transversal y retrospectivo de 178 pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado, que recibieron 3 ciclos o más de quimioterapia neoadyuvante (QTNEO) y posteriormente fueron sometidos a cirugía de intervalo. Se analizaron las variables clínicas, bioquímicas, patológicas y radiológicas asociadas a la citorreducción óptima de intervalo. Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva mediante medidas de tendencia central (media, mediana y moda), para las variables cualitativas se utilizará chi cuadrada, para las cuantitativas t de student.

**Resultados:** La mediana de edad fue de 55 años. Dos grupos de pacientes fueron estudiados; el grupo 1 con noventa y dos pacientes a los que se les pudo realizar

citorreducción de intervalo óptima (CIO) y el grupo 2 con 86 pacientes con citorreducción no óptima (CINO). Encontramos diferencias estadísticamente significativas para el grupo de citorreducción óptima en el tiempo de cirugía después de QTNEO ( $p=0.045$ ), el tamaño tumoral  $\leq 10\text{cm}$  ( $p=0.029$ ), la ausencia de ascitis (OR=0.331169, IC 95% 0.144, 0.761,  $p=0.011$ ), el valor de CA 125 con disminución de más del cincuenta por ciento post quimioterapia neoadyuvante CIO 89% vs CINO 75% (OR 0.370, IC95% 0.162, 0.842,  $p=0.017$ ). El grupo de CIO en un 45.6% tuvieron algún tipo de recurrencia y el 54.4% están libres de enfermedad. Al contrario del grupo CINO el 97.6%(84) presentó algún tipo de recurrencia (OR= 0.020, IC 95% 0.004, 0.090,  $p<0.001$ ).

**Conclusión:** El tamaño tumoral y la ascitis son factores clínicos asociados a la citorreducción óptima de intervalo. Una disminución de más del 50% del CA 125 después de la QTNEO se asoció como factor bioquímico a una mayor probabilidad de lograr citorreducción óptima de intervalo. Se encontró que el tiempo de inicio de quimioterapia neoadyuvante a la cirugía menor 6 semanas se asocia a mayor número de citorreducciones óptimas.

## ANTECEDENTES

El cáncer de ovario supone el 4% de todos los diagnósticos de cáncer, es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente y la quinta causa de muerte por cáncer en mujeres. El riesgo de padecer un cáncer de ovario esporádico a lo largo de la vida es de un 1.7%, oscilando entre un 10-40% si existe predisposición familiar. Aproximadamente un 5-10% de los cánceres epiteliales de ovario (CEO) son de origen hereditario (1).

Existen variedades en el cáncer de ovario de manera general: los tumores epiteliales, los tumores de células germinales, tumores de los cordones sexuales y tumores del estroma. El 90% de los cánceres de ovario son de estirpe epitelial. La mayoría son pacientes postmenopáusicas al diagnóstico, con una edad media de 63 años. La incidencia específica por edad se incrementa con cada década alcanzando un pico de 57 por 100,000 en el grupo de 70-74 años (2).

De manera general los tumores malignos de ovario se clasifican también según el tipo histológico con base a la clasificación de la OMS y guardan relación para el pronóstico de la enfermedad:

El diagrama muestra la clasificación de los tumores malignos de ovario en cuatro categorías principales:

- Epiteliales** (destacado con un recuadro rojo):
  - Serosos 60-80 %
  - Mucinosos 25 %
  - Endometrioides 20%
  - Células claras 5%
  - Tumor de Brenner <1%
- Cordones sexuales-estroma**
  - De la granulosa
  - De la teca-fibroma
  - Androblastoma
- Germinales**
  - Teratoma
  - Disgerminoma
  - Tumor del seno endodérmico
  - Coriocarcinoma
  - Carcinoma embrionario
  - Gonadoblastoma
- Metastásicos**
  - Mülleriano
  - Extramülleriano
  - Krukenberg

• Cannistra SA. cancer of the ovary. N Engl J Med 2004; 351:2519-2529

Esta neoplasia se diagnostica en el 65-70% de los casos en estadios avanzados (III-IV) de la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia); presentándose únicamente con sintomatología tardía e inespecífica como dolor abdominal o clínica digestiva. Lo anterior se debe principalmente a que no existe tamizaje específico para esta enfermedad (3,4).

### Manifestaciones clínicas y métodos diagnósticos.

#### *Manifestaciones clínicas:*

En la mayoría de las ocasiones, hasta 70%; el cáncer de ovario se presenta como enfermedad avanzada, ya que debido a la localización anatómica de los ovarios, no suelen dar sintomatología hasta que se conforma una gran masa pélvica o hay diseminación peritoneal o ascitis.

En estadios precoces, las pacientes suelen estar asintomáticas y el diagnóstico del CEO suele ser un hallazgo casual durante el transcurso de una exploración ginecológica rutinaria.

Inicialmente, la clínica suele comenzar como molestias abdominales inespecíficas, siendo los síntomas al debut, distensión abdominal, ya sea por grandes masas o por ascitis, náuseas, anorexia, saciedad precoz con pérdida de peso y estreñimiento en el caso de diseminación a nivel intestinal (5).

Métodos diagnósticos por laboratorio (bioquímicos).

Marcadores tumorales.

- *Ca 125. Es el marcador más utilizado en el seguimiento del carcinoma de ovario. Si bien al diagnóstico suele estar elevado en fases avanzadas de la enfermedad, con valores > 65 u/ml en el 80% de las pacientes con CEO, en ocasiones **puede***

**estar elevado en circunstancias de benignidad** tales como endometriosis, enfermedad pélvica inflamatoria o menstruación, entre otros.

No obstante, los niveles elevados de Ca 125 se suelen correlacionar con estadios avanzados del CEO, con tumores de alto grado, histología serosa y presencia de ascitis. Asimismo, su descenso tras la cirugía de citorreducción es un indicativo muy sensible del éxito de dicha intervención, permite monitorizar la respuesta al tratamiento y sospechar precozmente la posible recidiva tumoral. Se encuentra en la mayoría de los carcinomas ováricos de tipo seroso, endometrial y de células claras, y con menor frecuencia en los mucinosos (6, 7, 8, 9).

- *CEA (antígeno carcinoembrionario), CA 19-9.* No son marcadores tumorales que se utilicen habitualmente en el seguimiento del CEO, y no está recomendado su uso en ninguna guía de consenso sobre el manejo del cáncer de ovario de la práctica clínica habitual.

De esta forma, se puede encontrar CEO avanzado con niveles elevados de Ca 125 y niveles normales de CEA. Sin embargo, se pueden observar casos de cáncer de ovario mucinoso que presentan un CEA y/o Ca 19-9 elevado (10).

- *AFP (alfa-fetoproteína), DHL (ácido láctico deshidrogenasa) y B-HCG (gonadotropina coriónica humana).* Ante la presencia de masa pélvica en mujeres jóvenes y premenopáusicas, su medición puede ayudar a descartar la presencia de tumor ovárico de origen germinal, tales como tumor del seno endodérmico ante AFP elevada, disgerminoma ante aumento de DHL o el coriocarcinoma ante B-HCG elevada, entre otros (10).

Métodos diagnósticos por imagen.

- *Ultrasonografía transvaginal.* Es un procedimiento que para el diagnóstico de cáncer de ovario muestra una sensibilidad del 62% y una especificidad del 77%. La imagen ecográfica puede mostrar características que orienten hacia su malignidad, tales como la bilateralidad de los tumores, presencia de áreas sólidas,

irregulares, heterogéneas con zonas nodulares o papilares en su interior, septos gruesos intraquísticos o la presencia de vasos sanguíneos abigarrados con un flujo de baja resistencia en su interior, valorados por eco doppler color.

Asimismo, la presencia de ascitis abdominopélvica, la presencia de masas peritoneales o adenopatías, nos harán pensar claramente en la malignidad del proceso (11,12).

- *Tomografía axial computarizada (TAC)*. Ante la presencia de masas ováricas es necesario descartar neoplasias primarias extra ováricas, tales como tumores gástricos, colorrectales, pancreáticos o de mama; tumores que con frecuencia presentan afectación metastásica en la superficie ovárica, para lo cual la TAC es un procedimiento adecuado.

Este estudio además contempla ciertas características que se consideran como criterios de irresecabilidad si se encuentran presentes, estos son: afección en raíz de mesenterio, afección de porta hepática y afección ganglionar retroperitoneal voluminosa por arriba de los vasos renales.

Además este estudio, permite valorar la extensión peritoneal y extra peritoneal de la enfermedad y ayuda al cirujano en el planteamiento del abordaje quirúrgico posterior (12).

### Tratamiento quirúrgico.

El tratamiento con cirugía indicado correctamente, es la piedra angular del tratamiento para el cáncer de ovario.

El hallazgo de una masa pélvica sospechosa de malignidad, hoy día sigue precisando de laparotomía exploradora o laparoscopia, según la experiencia del cirujano y la infraestructura del lugar donde se brinde el tratamiento, para diagnóstico y estadificación definitiva, así como para proceder a citorreducción quirúrgica en caso de enfermedad avanzada (13).

El tratamiento quirúrgico en la paciente en la que se sospecha CEO tiene 3 finalidades: (14)

- 1.- Conseguir la confirmación histológica de la enfermedad.
- 2.- Determinar la verdadera extensión de la enfermedad (estadificación quirúrgica), y con ello conocer qué tratamiento postquirúrgico se precisa y cuál es el pronóstico de la paciente.
- 3.- Fundamental para conseguir la detumorización máxima.

El procedimiento consiste en realizar una laparotomía media amplia, supra-infraumbilical, que permita inspeccionar toda la cavidad abdominal incluyendo ambas cúpulas diafragmáticas y el retroperitoneo. Se procede a realizar lavado de la cavidad peritoneal y envío de muestras del líquido resultante para citología; en caso de ascitis se procede a aspiración de ésta y envío de igual forma a estudio citológico. Se realizará una cuidadosa inspección intraabdominal y palpación de todas las superficies peritoneales y mesentéricas, sobre todo para evaluar las características morfológicas de malignidad. Después se debe proceder a la resección del ovario del que derive la masa anexial, con cuidado de que no se rompa el mismo (15).

Trás la confirmación intraoperatoria de malignidad, se procederá según deseo de paridad de la paciente y el estadio de la enfermedad:

- Si la paciente es postmenopáusica o ha cumplido su deseo reproductivo se realiza el procedimiento quirúrgico completo, que consiste en anexectomía bilateral, histerectomía, omentectomía infracòlica (si no está afectada) junto con apendicetomía, y toma de biopsias múltiples a nivel peritoneal, incluidos ambos espacios paracólicos, el fondo de saco de Douglas, ambas cúpulas diafragmáticas, grasa mesentérica, así como realización de linfadenectomía de ganglios paraaórticos y pélvicos.



- De la misma forma, si se observase cualquier nódulo sospechoso, o afectación intestinal, se debe proceder a resección de la misma o del máximo posible, con la finalidad de no dejar enfermedad residual (16,17).

Hay que remarcar que para el caso del cáncer de ovario, la cirugía es de vital importancia y en muchas ocasiones puede representar el factor pronóstico más importante y que está directamente relacionado con la pericia y habilidad del cirujano.

Debido a lo anterior la estadificación (quirúrgica) es con base a los lineamientos de la FIGO con última modificación en 2014 (18). Lo anterior se puede apreciar en el cuadro 1.

#### Citorreducción primaria y citorreducción de intervalo.

La cirugía primaria de cáncer de ovario se realiza para lograr citorreducción óptima, esta se define como la cirugía que deja <1cm de tumor residual basados en los lineamientos actuales del Gynecologic Oncology Group (GOG); ya que la cantidad de tumor residual es uno de los factores pronósticos más importantes para la supervivencia de las mujeres con cáncer epitelial de ovario.

El procedimiento quirúrgico óptimo requerido para la enfermedad en estadio avanzado (III a IV) no siempre es posible y se reporta con éxito en 30-60% especialmente en mujeres cuyas enfermedades son extensas (16).

Tal cirugía puede ser complicada requiriendo resección intestinal extensa y pérdida de sangre importante, con alto riesgo de morbilidad. Otro obstáculo para la cirugía primaria extensa radica en el estado médico de las mujeres o contraindicaciones por estado funcional.

**Cuadro 1. ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE OVARIO FIGO 2014.**

<b>ETAPA</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>
<b>I</b>	<b>Tumor confinado en ovario o salpinges.</b>
<b>IA</b>	Tumor limitado a un ovario (cápsula intacta) o a una salpinge; no hay tumor en la superficie del ovario o salpinge; no hay células malignas en la citología peritoneal.
<b>IB</b>	Tumor limitado a ambos ovarios (cápsulas intactas) o a ambas salpinges; no hay tumor en la superficie de los ovarios o salpinges; no hay células malignas en la citología peritoneal.
<b>IC</b>	Tumor limitado a uno o ambos ovarios, o a las salpinges con cualquiera de lo siguiente:
<b>IC1</b>	Derrame quirúrgico intraoperatorio.
<b>IC2</b>	Ruptura capsular antes de la cirugía o tumor en la superficie del ovario/salpinge.
<b>IC3</b>	Células malignas en la citología peritoneal.
<b>II</b>	<b>Tumor que compromete uno o ambos ovarios, o salpinges; con diseminación pelviana (debajo del borde de la pelvis) o cáncer de peritoneo (Tp).</b>
<b>IIA</b>	Tumor con extensión a útero y/o salpinges.
<b>IIB</b>	Tumor con extensión a otros órganos pélvicos.
<b>III</b>	<b>Tumor que compromete uno o ambos ovarios, o salpinges; o hay cáncer primario de peritoneo con diseminación confirmada mediante citología/histología; o metástasis a ganglios linfáticos retroperitoneales.</b>
<b>IIIA1</b>	Tumor en ganglios retroperitoneales.
<b>IIIA1(i)</b>	Afección ganglionar hasta de 10mm.
<b>IIIA1(ii)</b>	Afección ganglionar mayor a 10mm.
<b>IIIA2</b>	Involucro peritoneal microscópico más allá de la pelvis con o sin afección ganglionar.
<b>IIIB</b>	Tumor con o sin afección ganglionar pero con implantes abdominales hasta de 2cm.

<b>IIIC</b>	Tumor con o sin afección ganglionar pero con implantes abdominales mayores de 2cm.
<b>IV</b>	<b>Metástasis extraabdominales.</b>
<b>IVA</b>	Derrame pleural con citología positiva.
<b>IVB</b>	Metastasis intraparenquimatosas, ganglios inguinales u otros.

Modificado de: Gynecol Oncol 2014; 133(3): 401-404.

Por lo anterior y de manera general se debe indicar la citorreducción primaria o inicial en pacientes donde el éxito de lograr citorreducción óptima (tumor residual menos de 1 cm) sea bastante elevado.

Con el paso de los años la quimioterapia ha ganado terreno en el tratamiento de esta enfermedad y más aún en los casos con etapas avanzadas pues los tumores son quimiosensibles con una tasa de respuesta de 70-80% con este entendido Van der Burg realizó un estudio (1995 Grupo Cooperativo de Cáncer Ginecológico de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer EORTC) en el que 319 mujeres con lesiones residuales > 1 cm de diámetro después de la cirugía primaria fueron asignadas al azar para recibir seis ciclos de quimioterapia con ciclofosfamida / cisplatino solo o tres ciclos de quimioterapia seguida de citorreducción de intervalo (posterior a quimioterapia por al menos 3 ciclos) y luego tres ciclos más de quimioterapia. En comparación con el grupo que recibió quimioterapia sola, las mujeres que sufrieron un intento secundario de citorreducción tuvieron período libre de enfermedad (PLE) significativamente más larga y una prolongación significativa de seis meses en la sobrevida (SV) media (26 frente a 20 meses) (17).

#### Quimioterapia neoadyuvante (QTNEO).

El término "quimioterapia neoadyuvante" es más específico en el sentido de que describe la administración de quimioterapia cuando la cirugía primaria de citorreducción no es factible debido a la gran carga tumoral (carcinomatosis) y sólo se realiza por tal motivo laparotomía con toma de biopsia para el diagnóstico

histológico; por lo general se trata entonces de pacientes con estadios avanzados de cáncer de ovario (estadios clínicos III o mayores según la clasificación de la FIGO).

Cuando se administran por definición al menos tres o cuatro ciclos de quimioterapia con alguna respuesta tumoral, ya se habla de un esquema de neoadyuvancia y puede ser posible una cirugía secundaria complementaria. Esta cirugía secundaria se denomina citorreducción quirúrgica de intervalo.

Aunque el momento óptimo de la cirugía de intervalo no se ha acordado, se realiza generalmente después tres a cuatro ciclos de quimioterapia aunque hay hospitales donde se opta hasta por 6 ciclos.

#### Quimioterapia con taxanos y platino.

Los taxanos y platinos son dos grupos de fármacos que actualmente constituyen la base para la quimioterapia en el cáncer de ovario, pues han demostrado tener gran beneficio tanto en etapas iniciales de la enfermedad como en etapas avanzadas en las que la cirugía no se puede realizar de primera instancia.

Muchos ensayos retrospectivos y prospectivos no aleatorios informan de los efectos beneficiosos de la quimioterapia neoadyuvante o quimioterapia de inducción después del cáncer de ovario avanzado inoperable o en aquellos con enfermedades residuales graves, respectivamente. La quimioterapia puede aumentar el número de mujeres adecuadas para la cirugía citorreductora de intervalo.

Muchos autores informan de las tasas de resección óptima en cirugía de intervalo después de la quimioterapia neoadyuvante van desde 77% a 94%. Otro beneficio potencial de la cirugía de intervalo, en comparación con la cirugía primaria de máximo esfuerzo, como se informó en estudios de cohorte retrospectivos (Lawton 1989, Morice 2003) y prospectivos (Giannopoulos 2006), puede ser una morbilidad más baja en la pérdida de sangre, en el requerimiento de admisión a la unidad de

cuidados intensivos y duración de la estancia hospitalaria debido a que los tumores son más pequeños (18).

La calidad de vida de las mujeres tratadas con cirugía de intervalo después de quimioterapia neoadyuvante también fue reportada en un estudio como mejor que en aquellas que recibieron tratamiento convencional (cirugía citorreductora primaria seguida de un ciclo completo y continuo de quimioterapia adyuvante). A diferencia de las ventajas para la resecabilidad y las tasas de respuesta que se demostraron en la mayoría de los estudios, todavía hay pruebas contradictorias de varios estudios sobre el beneficio de supervivencia de las pacientes sometidas a cirugía de intervalo después de la quimioterapia neoadyuvante en comparación con el tratamiento convencional. Sólo unos pocos estudios informaron una supervivencia mediana significativamente más larga de las mujeres que habían sido sometidas a cirugía de intervalo después de la quimioterapia que de aquellas que tenían tratamiento convencional de cirugía primaria y quimioterapia adyuvante (Vergote 1998, Kuhn 2001). Este resultado contradictorio sobre el beneficio de supervivencia de la cirugía de intervalo puede depender de varias características de las mujeres y de su enfermedad, por ejemplo la extensión del tumor residual después de la cirugía primaria o de la cirugía de intervalo, la respuesta del tumor después de la quimioterapia de inducción (Jacob 1991, Vergote 1998, Mazzeo 2003) (19).

#### Citorreducción quirúrgica de intervalo óptima.

Es la cirugía que se realiza posterior a recibir un esquema de quimioterapia previo que por definición como se mencionó anteriormente consta de al menos 3 ciclos de quimioterapia. Y al momento de finalizar el procedimiento quirúrgico no se deja tumor residual macroscópico o es menor a 1 cm, acorde al GOG.

El hecho de que la citorreducción sea óptima en el cáncer de ovario, ya sea de intervalo o no; es uno de los factores más importantes para tratar de disminuir al máximo las posibilidades de recaída y aumentar el periodo libre de enfermedad (PLE) y la sobrevida (SV).

Para lograr el éxito desde el punto de vista quirúrgico realizando una cirugía óptima existen diversos factores inherentes a la enfermedad (clínicos, radiológicos y bioquímicos); que son precisamente los que en este trabajo se tratarán de analizar.

### Periodo libre de enfermedad (PLE), sobrevida (SV), persistencia y recaída de la enfermedad.

Con base a lo anterior se define PLE al período de tiempo medido en meses a partir de que se termina todo tratamiento ya sea quirúrgico o sistémico y no hay evidencia de la enfermedad ya sea clínica, radiológica o bioquímicamente; para hablar de PLE deben de ser mínimo 6 meses pues de lo contrario se hablaría de persistencia de la enfermedad. Y para los casos donde el PLE sea mayor a 6 meses con diagnóstico posterior a este tiempo, nuevamente de enfermedad (clínica, radiológica o bioquímica) se considerará como recaída.

Por otra parte la SV se mide en meses/años a partir del diagnóstico de la enfermedad hasta el momento actual en el que se encuentra cada paciente. Incluye tanto PLE y períodos con enfermedad.

Conocemos tres ensayos controlados aleatorios (ECA) principales (Redman 1994, Van der Burg 1995 y Rose 2004) que se han realizado para evaluar el beneficio de supervivencia de la cirugía de intervalo en el cáncer de ovario.

Estos ensayos no coincidieron en el beneficio de los resultados de supervivencia para las mujeres con cirugía de intervalo.

Redman 1994 y Rose 2004 mostraron tasas de supervivencia similares entre las mujeres que tenían cirugía de intervalo y las que tenían tratamiento convencional, mientras que Van der Burg 1995 mostró una supervivencia significativamente más larga en el grupo cirugía de intervalo que todavía estaba presente después de un seguimiento de 10 años.

Un meta análisis por Bristow 2006 y dos revisiones sistemáticas (Bristow, 2007; Morrison, 2012) abordaron la cuestión de si las mujeres con cáncer de ovario

avanzado deben someterse a cirugía primaria antes o después de la quimioterapia.

El primer meta análisis examinó el papel de quimioterapia neoadyuvante y cirugía de intervalo de platino para el cáncer de ovario avanzado, involucrando a 835 mujeres de 51 estudios (Bristow 2006). El resultado mostró que la supervivencia de las mujeres que tenían QTNEO después de un intento de cirugía primaria fue inferior a las que recibieron cirugía primaria. La otra revisión sistemática de quimioterapia neoadyuvante o quimioterapia de inducción y cirugía de intervalo en cáncer de ovario avanzado se publicó en 2007. La revisión incluyó los tres estudios controlados randomizados, seis estudios no aleatorios y otros 26 estudios retrospectivos y de fase I o II.

Los autores de acuerdo a los resultados de supervivencia en un brazo las mujeres con quimioterapia neoadyuvante o quimioterapia de inducción más cirugía de intervalo en comparación con el brazo convencional no encontraron ninguna diferencia significativa.

Se realizó una revisión sistemática de Cochrane sobre el papel de la quimioterapia neoadyuvante en la supervivencia global de mujeres con cáncer de ovario (Morrison 2012), e incluyó sólo un ensayo aleatorio de gran tamaño y alta calidad (Vergote 2010), de 632 mujeres elegibles con cáncer de ovario en estadio IIIC o IV asignados a quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía vs la cirugía de detumorización (debulking) primaria más de quimioterapia adyuvante. Aunque la tasa de resección completa fue mayor en el grupo quimioterapia neoadyuvante (52% versus 20%), no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLE) entre los grupos de estudio. Los autores de la revisión concluyeron que el quimioterapia neoadyuvante era una alternativa razonable en mujeres con un estadio voluminoso IIIC a IV cáncer de ovario (20).

Con base solo a las pacientes que son sometidas a cirugía de intervalo después de quimioterapia neoadyuvante poco se ha estudiado la significancia clínica y

pronostica; en el 2015 la revista Journal Gynecology and Oncology publicó un artículo donde analizó a 124 pacientes con cáncer de ovario epitelial EC III que recibieron quimioterapia neoadyuvante de 4-5 ciclos e investigó la significancia clínica de hacer sistemáticamente la linfadenectomía retroperitoneal en estas pacientes además analizó la sobrevida global y el periodo libre de enfermedad en tres grupos de pacientes; sin tumor residual (79%), con residual menor de 1cm (12%) y con residual mayor de 1cm (8%). Encontró que realizar la linfadenectomía retroperitoneal puede predecir el resultado en la paciente pero no confiere beneficio terapéutico. Y mostró que las pacientes sin enfermedad residual tratadas con quimioterapia neoadyuvante y cirugía de intervalo tuvieron mayor sobrevida global (SG) y PLE versus las que tuvieron residual menor de 1cm (88.8% y 39.8% vs 40.0% y 13,3%) (21).

#### Factores pronóstico y predictores de respuesta en estadios avanzados.

En las pacientes con enfermedad avanzada, el volumen de enfermedad residual tras la cirugía inicial o de intervalo es el factor pronóstico más importante.

Por tanto, el tratamiento inicial del cáncer de ovario avanzado debe consistir en una cirugía de estadificación completa seguida de una cirugía citorreductora cuyo objetivo es extirpar la mayor cantidad de masa tumoral posible siempre y cuando sea viable. De lo contrario la quimioterapia neoadyuvante es crucial para posteriormente realizar dicha la cirugía que en este caso ya se consideraría de intervalo.

Este hecho viene avalado por suficientes estudios retrospectivos y dos meta-análisis en los que consistentemente se ha observado una relación entre un menor tamaño de enfermedad residual (<1 cm) y una mayor supervivencia tanto en estadios III como en estadios IV (22).



En un reciente meta-análisis en el que se analizaron 81 cohortes de pacientes con estadios III y IV (6.885 pacientes); se ha comunicado una mediana de supervivencia de 22.7 meses en aquellas pacientes en las que se realiza citorreducción de menos del 25% del tumor, frente a una mediana de 33.9 meses en aquellas con citorreducción mayor del 75%; lo que supone un incremento en la supervivencia del 50% (23).

La citorreducción inicial óptima menor de 1 cm se consigue en menos del 40% de las pacientes, debido en parte a la extensa afección abdominal con la que debutan la mayoría de pacientes. Además, es deseable que este tipo de intervenciones sea realizada por equipos quirúrgicos con suficiente experiencia y entrenamiento, pues la pericia del cirujano también se ha asociado a la supervivencia en estas pacientes (24).

Otros factores (clínicos y bioquímicos) que se han relacionado con la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario avanzado han sido:

- Edad: En una serie de pacientes, la mediana de supervivencia fue al menos 2 años superior en pacientes con menos de 65 años que en pacientes con más de 65 años.
- Grado histológico: No en todos los estudios ha resultado factor pronóstico.
- Subtipo histológico: En un estudio del GOG las pacientes con subtipo mucinoso y de células claras presentaron peor pronóstico.
- Marcador tumoral CA-125: El valor del marcador CA-125 suele correlacionarse con el volumen de enfermedad, por lo que el valor postoperatorio se ha asociado con la supervivencia global en algún estudio. Además, el valor de CA-125 tras 2 o 3 ciclos puede predecir la probabilidad de obtener una remisión completa (25, 26).

Es importante resaltar que todos los factores mencionados se asociarán con el pronóstico de la enfermedad y según los reportes de la literatura a nivel mundial, los índices más altos de recaída se presentarán en los primeros 2 años de seguimiento.

En México Martínez-Saíd et al. revisaron la experiencia del INCan en cáncer de ovario avanzado. En el análisis univariado y estratificado de 15 parámetros distintos, determinó que 4 de éstas, se relacionaban significativamente con una menor probabilidad de citorreducción óptima. Estas variables son: 1) Tumor abdominal palpable; 2) saco de Douglas ocupado por tumor a la exploración vaginal y/o rectal; 3) presencia de ascitis; y 4) CA-125 mayor de 1,000 U/mL. (28)

Finalmente hay que mencionar que en México no se cuenta con estudios relacionados con las pacientes que fueron sometidas a citorreducción quirúrgica óptima de intervalo y la significancia clínica de las mismas. En el hospital de Gineco-obstetricia No.3 CMN La Raza en el servicio de oncológica se cuenta con la infraestructura y número significativo de pacientes en estadio avanzado para poder determinar de forma retrospectiva a las pacientes que fueron sometidas a cirugía de intervalo y así poder conocer los factores relacionados a la citorreducción óptima.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Debido a que en el cáncer de ovario el mayor número de casos diagnosticados son estadios tardíos o avanzados, la cirugía citorreductora óptima no es posible en muchas ocasiones; por lo que la quimioterapia neoadyuvante y posteriormente la citorreducción quirúrgica óptima de intervalo juegan un papel importante en la sobrevida global y el periodo libre de enfermedad de las pacientes.

Está demostrado que la citorreducción óptima en las pacientes con cáncer de ovario aumenta significativamente el período libre de enfermedad así como la sobrevida global y esto en conjunto está en relación con factores pronósticos prequirúrgicos; pero se carecen de estudios en nuestro país que describan el comportamiento o evolución de las pacientes con base al tipo de citorreducción realizada. Y en el HGO 3 La Raza, pese a atender a una gran cantidad de pacientes con cáncer de ovario no se cuenta como se mencionó anteriormente con reportes sobre la evolución de las mismas.

De ahí que surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los factores clínicos, bioquímicos y radiológicos asociados a la citorreducción quirúrgica óptima de intervalo en pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado en el HGO 3 del CMN La Raza?

## JUSTIFICACIÓN.

El cáncer de ovario ocupa por frecuencia el tercer lugar en cáncer ginecológico, a nivel nacional y mundial; lo anterior se corrobora con base a las estadísticas del HGO No.3 en el departamento de oncología quirúrgica (2014), afecta a mujeres con promedio de edad de 53 años y tiene una incidencia muy alta en presentación aproximadamente 141 pacientes al año de estas el 60% se diagnostican en estadios avanzados en este nosocomio con la inherente morbi-mortalidad que conlleva por la etapa misma de la enfermedad.

Por lo anterior y debido a que el tratamiento médico y quirúrgico de estas pacientes es el pilar fundamental para mejorar la sobrevida es de crucial importancia conocer todos los factores involucrados o que influyen directamente.

De ahí que al realizar este estudio se abarcarán dos aspectos de gran trascendencia; el primero al conocer los factores asociados con citorreducción quirúrgica óptima en las pacientes sometidas a cirugía de intervalo; con lo que serán susceptibles de modificarlos o mejorarlos según sea factible.

En segundo lugar y derivado de lo anterior, se podrá abatir o disminuir el número de cirugías innecesarias y causantes de más morbilidad o retraso en tratamiento médico para los pacientes con esta enfermedad.

Finalmente según los resultados de la investigación se podrá mostrar el impacto real en periodo libre de enfermedad en este tipo de pacientes para poder exponerse de manera concreta y fundamentada.

## **HIPÓTESIS.**

Diversos factores clínicos, bioquímicos y radiológicos están asociados a la citorreducción quirúrgica óptima de intervalo en pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado en el HGO 3 del CMN La Raza.

## OBJETIVOS.

### OBJETIVO GENERAL:

Identificar los factores clínicos, bioquímicos y radiológicos asociados a la citorreducción quirúrgica óptima de intervalo en pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado en el HGO 3 del CMN La Raza.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar factores clínicos en las pacientes con cirugía de intervalo como son:
  - Edad.
  - Obesidad.
  - Cirugías previas.
  - Ciclos de quimioterapia neoadyuvante.
  - Ascitis posterior a quimioterapia neoadyuvante.
  - Tamaño tumoral inicial.
  - Etapa clínica.
  - Tipo histológico.
  
- Determinar factores bioquímicos en las pacientes con cirugía de intervalo medidos por:
  - Nivel de Ca 125 pre y post quimioterapia.
  
- Determinar factores radiológicos en las pacientes con cirugía de intervalo con son los siguientes hallazgos tomográficos pre-quimioterapia:
  - Enfermedad en la raíz del mesenterio.
  - Afección de la porta hepatis.
  - Afección ganglionar retroperitoneal voluminosa por arriba de los vasos renales.

- Determinar tiempo de inicio de quimioterapia posterior al diagnóstico.
- Determinar tiempo transcurrido desde el término de la quimioterapia y realización de la cirugía de intervalo.

#### OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Determinar el periodo libre de enfermedad en las pacientes con cirugía de intervalo.
- Determinar los casos con recurrencia de la enfermedad.
- Determinar el estado actual de cada paciente tras haber recibido el tratamiento médico correspondiente.

## **MÉTODOS.**

### Diseño del estudio.

Analítico y observacional en estudio de casos y controles: En este tipo de estudio se tomaron los registros y variables de los expedientes clínicos de las pacientes con cáncer de ovario avanzado que fueron sometidas a citorreducción de intervalo, siendo identificadas en función de la presencia o ausencia de exposición a un determinado factor que determinó si la citorreducción fue óptima (controles) o no (casos) delimitando con esto 2 grupos. Al finalizar el período de observación en dichos grupos se analizó la asociación estadística entre la exposición a la variable y la incidencia de la citorreducción quirúrgica óptima de intervalo.

Transversal: Se describió el estado de la enfermedad en un momento determinado.

Retrospectivo: Se obtuvo la información acerca de pacientes ya tratadas por cáncer de ovario epitelial avanzado mediante quimioterapia neoadyuvante y posterior cirugía óptima o no óptima de intervalo y se obtuvo información acerca de su evolución.

### Ubicación y temporalidad del estudio.

Se llevó a cabo en el hospital de Gineco-Obstetricia No. 3, en el departamento de oncología quirúrgica del CMN La Raza del IMSS, México DF. Una vez aprobado por el comité de ética correspondiente.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN.**

### Criterios de inclusión:

- Se tomaron los registros de los expedientes clínicos de las pacientes con cáncer de ovario epitelial en estadio IIIC (inoperables) y IV que recibieron quimioterapia neoadyuvante (al menos 3 ciclos) y que



posteriormente fueron sometidas a laparotomía de intervalo en HGO3 La Raza en el periodo comprendido enero 2012 a diciembre 2017.

- Pacientes que tuvieron estudios de imagen (tomografía abdominopélvica y radiografía de tórax) pre-quimioterapia y marcador tumoral (CA 125) antes y después del inicio del tratamiento.
- Expediente clínico completo y vigente.

Criterios de no inclusión:

- Pacientes que tuvieron progresión de la enfermedad durante la quimioterapia (que a pesar de tratamiento médico el cáncer presentó metástasis a otro órgano).
- Pacientes con diagnóstico de un segundo primario o segundo tipo de cáncer (otra neoplasia en un segundo órgano).

## VARIABLES.

<b>VARIABLES DEPENDIENTE</b>	<b><u>CONCEPTUALIZACIÓN</u></b>	<b><u>ESCALA DE MEDICIÓN</u></b>	<b><u>TIPO</u></b>	<b><u>INDICADOR OPERACIONAL</u></b>	<b><u>PRUEBA ESTADÍSTICA</u></b>
Citorreducción de intervalo óptima	Cirugía realizada posterior a recibir 3 o más ciclos de QTneo en la cual se detumoriza por completo o solo se deja tumor residual menor a 1cm	Nominal, dicotómica	Cualitativa	- Si/presente - No/ausente	-Medidas de tendencia central -Chi cuadrada

<b><u>VARIABLES INDEPENDIENTES</u></b>	<b><u>CONCEPTUALIZACIÓN</u></b>	<b><u>ESCALA DE MEDICIÓN</u></b>	<b><u>TIPO</u></b>	<b><u>INDICADOR OPERACIONAL</u></b>	<b><u>PRUEBA ESTADÍSTICA</u></b>
Quimioterapia neo adyuvante	Es el tratamiento sistémico previo a un tratamiento quirúrgico	Ordinal, politómica	Cualitativa	- 3 ciclos - 4 a 6 ciclos - 7 o más ciclos	- Frecuencias - Porcentajes - Chi cuadrada
Tiempo de inicio de QTneo posterior a diagnóstico	Período de tiempo transcurrido entre diagnóstico y el inicio de quimioterapia neoadyuvante	Ordinal, policotómica	Cualitativa	- Menos 6 semanas - 6 a 8 semanas - 9 o más semanas	Frecuencias - Porcentajes - Chi cuadrada
Tiempo de realización de cirugía posterior a QTneo	Período de tiempo transcurrido entre el término de QT y la realización de la cirugía de intervalo	Ordinal, policotómica	Cualitativa	- Menos 6 semanas - 6 a 8 semanas - 9 o más semanas	Frecuencias - Porcentajes - Chi cuadrada
Modificación de ca 125 inicial y posterior a QT neo	Modificación decreciente en el nivel del ca 125 previo a QT y posterior a ésta.	Nominal, dicotómica	Cualitativa	- Menos del 50% - Más del 50%	- Frecuencias - Porcentajes - Chi cuadrada
Etapas clínicas	Etapas de la enfermedad con base a los hallazgos quirúrgicos según FIGO 2014	Ordinal, policotómica	Cualitativa	- IIIA - IIIB - IIIC - IVA - IVB	- Frecuencias - Porcentajes - Chi cuadrada
Ascitis	Presencia de ascitis en el momento de la cirugía de intervalo	Nominal, dicotómica	Cualitativa	- Si/presente - No/ausente	- Frecuencias - Porcentajes - Chi cuadrada
Tamaño tumoral inicial	Medición del tumor palpable previo al inicio de QT	Ordinal, politómica	Cualitativa	- 10cm o menor - 11 a 20 cm - 21 cm o más	- Frecuencias - Porcentajes - Chi cuadrada
Tipo histológico	Tipo histológico del CEO según clasificación OMS	Nominal, politómica	Cualitativa	- Seroso - Mucinoso - Endometriode - Otro	- Medidas de tendencia central - Chi cuadrada
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta la fecha actual en cada paciente	Ordinal, policotómica	Cualitativa	- Menos de 45 años - 45 a 60 años - Mayor a 60 años	- Frecuencias - Porcentajes - Chi cuadrada
Obesidad	Índice de masa corporal mayor a 30 para fines de este estudio	Ordinal, dicotómica	Cualitativa	- Si/presente (IMC de 30 o mayor) - No/ausente	- Frecuencias - Porcentajes - Chi cuadrada

				(IMC menor a 30)	
Cirugías abdominales previas	Es la presencia de algún tipo de intervención quirúrgica a nivel abdominal sea de forma abierta o laparoscópica	Nominal, dicotómica	Cualitativa	- Si/presente - No/ausente	- Frecuencias - Proporciones - Chi cuadrada
Hallazgos tomográficos de irresecabilidad	Presencia de tumor en ciertas zonas anatómicas que confiere altas posibilidades de no poder ser resecados quirúrgicamente	Nominal, politómica	Cualitativa	- Afección en raíz del mesenterio - Afección de la porta hepatis - Afección retroperitoneal ganglionar por arriba de los vasos renales	- Frecuencias - Proporciones - Chi cuadrada
Periodo libre de enfermedad	Tiempo en meses desde la cirugía de intervalo hasta la última consulta sin evidencia de enfermedad	Discreta	Cuantitativa	Número de meses	- Medidas de tendencia central - t de student
<i>Recurrencia</i>	<i>Presencia de enfermedad con al menos período libre de enfermedad de 6 meses</i>	<i>Nominal, dicotómica</i>	<i>Cualitativa</i>	<i>- Si/presente - No/ausente</i>	<i>- Frecuencias - Porcentajes - Chi cuadrada</i>
<i>Estado actual</i>	<i>Presencia o ausencia de la enfermedad tras haber recibido tratamiento médico o en su defecto haber fallecido</i>	<i>Nominal, politómica</i>	<i>Cualitativa</i>	<i>- Con enfermedad - Sin enfermedad - Fallecido</i>	<i>- Frecuencias - Porcentajes - Chi cuadrada</i>

## **UNIVERSO DE ESTUDIO.**

Todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial que son atendidas en el HGO 3 del CMN La Raza en el periodo comprendido de enero 2012 a diciembre del 2017.

## **MUESTRA.**

Se tomaron los registros clínicos de las pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial avanzado que cumplieron con los criterios de inclusión.

## **TIPO DE MUESTREO.**

No probabilístico, por conveniencia.

## **TAMAÑO DE MUESTRA**

Para el cálculo de la muestra se contempló el uso de una proporción conocida; en este caso para el cáncer de ovario en el HGO 3 que es de 20% con base a una población de 2000 casos de cáncer atendidos en un año.

IC de 95% y error alfa del 5%.

Con los datos anteriores se realizaron los cálculos para una población finita teniendo como variable dependiente o principal una de tipo cualitativo. Se aplicó la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z^2 (p)(q)}{d^2}$$

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.2)(0.8)}{(0.05)^2} = \frac{(3.8416) (0.16)}{0.0025} = 245$$

Z= 1.96

p= 20% (0.2)

q= 1-p (0.8)

d= 0.05%

Se obtiene una n de 245, que ajustado con 10% de pérdidas se contempla en 270 casos.

### **DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO.**

Tomando en cuenta los datos de consulta externa y del censo de programación quirúrgica se identificaron 255 pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario avanzado (estadio clínico III y IV) que fueron sometidas a quimioterapia neoadyuvante y posteriormente a laparotomía exploradora de intervalo, comprendida entre enero 2012 a diciembre del 2017 se excluyeron las de histología no epitelial (29) se eliminaron las pacientes con progresión tras quimioterapia neoadyuvante (17) y las que se suspendió la quimioterapia por toxicidad (11) y a las pacientes que no tuvieron seguimiento en esta unidad (20) quedando una muestra de 178 pacientes.

Se recolectaron datos tanto en los expedientes físicos como electrónicos para identificar los factores previo a cirugía como son edad, etapa clínica, obesidad, cirugías previas, tipo histológico, número de ciclos de quimioterapia recibidos, tamaño tumoral inicial, tiempo transcurrido entre el diagnóstico e inicio de quimioterapia así como tiempo transcurrido entre el término de quimioterapia y la realización de la cirugía de intervalo, ascitis obtenida en la cirugía y también se contemplará el periodo libre de enfermedad, recurrencia, así como el estado actual de cada paciente.

En lo que respecta a factores bioquímicos (pre y post cirugía) se obtuvieron niveles de CA 125.

En lo concerniente a los factores radiológicos, los hallazgos por tomografía que se consideren criterios de irreseccabilidad (tumor en raíz de mesenterio, afeción de

porta hepática y afección ganglionar por arriba de vasos renales) serán tomados en cuenta pre-quimioterapia.

Posteriormente se formaron 2 grupos: Las pacientes que tuvieron cirugía de intervalo óptima (controles CIO N92) y otro grupo lo conformarán las pacientes con cirugía de intervalo no óptima (casos CINO N86).

Finalmente se realizaron las pruebas estadísticas propuestas a cada variable en ambos grupos para poder analizar y tratar de buscar asociaciones que influyan en que la citorreducción haya sido óptima.

### **PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Con base a los objetivos y obtención de datos del presente estudio se utilizó estadística descriptiva mediante medidas de tendencia central (media, mediana y moda) así como frecuencias y proporciones.

Para las variables cualitativas se utilizó chi cuadrada y para las cuantitativas t de student.

### **PROCESAMIENTO DE DATOS.**

El análisis de los datos se hizo mediante SPSS versión 21.0.0

## ASPECTOS ÉTICOS.

1. El investigador garantizó que este estudio tuvo apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud.
2. De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación este estudio se consideró sin riesgo (artículo 17).
3. Según el artículo 23 de la ley antes mencionada podría quedó a consideración del Comité de Ética correspondiente el dispensar al investigador de obtener el consentimiento informado (Helsinki, actualización Brasil 2013) para poder acceder a la información del expediente clínico.
4. Los procedimientos de este estudio se apegaron a las normas éticas, al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación y se llevó a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la declaración de Helsinki (enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong, Sudáfrica y Brasil 2013) donde el investigador garantiza que:
  - a. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
  - b. Este trabajo fue sometido a evaluación por el comité local de investigación y ética en investigación en salud 1905 del instituto mexicano del seguro social.
  - c. Este protocolo fue realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
  - d. No existió riesgo al aceptar entrar en el estudio solo se revisaron los datos y registros de los expedientes. No existió beneficio para las participantes pero los beneficios del estudio para la sociedad estuvieron relacionados a la investigación y conocimiento de la patología del cáncer de ovario. Dado lo anterior el balance riesgo-beneficio fue adecuado.

- e. Ni las bases de datos ni las hojas de colección de datos contenían información que pudiera servir para identificar a las participantes sino solo folios mismos que se relacionaran únicamente a nombre y número de afiliación de las participantes en una libreta aparte en posesión del investigador principal, en una gaveta bajo llave. Lo mismo aplicó al difundir los resultados”

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

Dado que se trató de un estudio sin riesgo por tratarse de revisión de expedientes clínicos donde se preservó la confidencialidad de los datos de las participantes de manera estricta y hacer que las participantes acudieran a firmar consentimiento informado habría sido imposible la realización, se solicitó al Comité Local de Investigación en Salud permitiera realizar el proyecto sin consentimiento informado. Se anexa en el Anexo 3.



## **RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.**

### **RECURSOS HUMANOS.**

- José Damián Gómez Archila (Investigador responsable).

Médico gineco oncólogo, adscrito al servicio de oncología del HGO 3, del CMN La Raza.

- José Luis López López (Investigador asociado adscrito al IMSS).

Médico especialista en gineco obstetricia y actualmente cursando el 3er año de la especialidad en onco ginecología con sede en el HGO No.3 del CMN La Raza.

### **RECURSOS FINANCIEROS.**

#### **FINANCIAMIENTO.**

Los gastos generados corrieron a cargo del investigador principal.

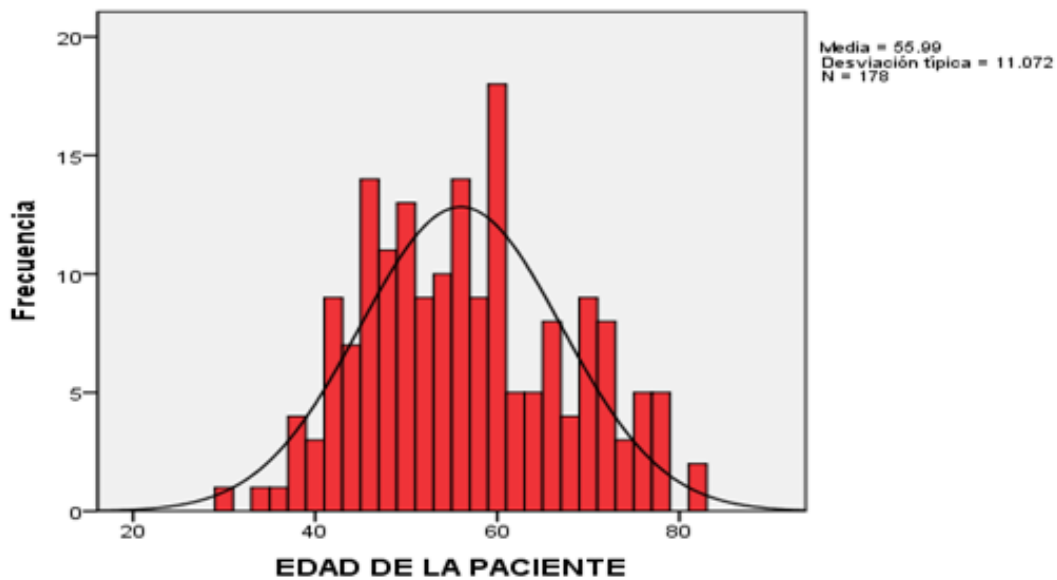
No se solicitó financiamiento.

### **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.**

Elaboración del protocolo:	Enero - agosto 2017
Registro del protocolo:	Septiembre - noviembre 2017
Selección de los pacientes:	Noviembre - diciembre 2017
Colección de Información:	Diciembre 2017 - enero 2018
Captura de datos:	Diciembre 2017 - enero 2018
Análisis de datos:	Enero - febrero 2018
Interpretación de resultados:	Enero - febrero 2018
Formulación de reporte:	Marzo 2018
Redacción de artículo científico:	Marzo 2018

## RESULTADOS

Ciento setenta y ocho pacientes fueron incluidas en el estudio. La edad media fue de 55.9 años con una desviación de  $\pm 11$  años, con un mínimo de 30 y un máximo de 82 años (grafica N.1). De acuerdo a la edad se categorizo en 3 grupos, de los cuales el 51.1% (91) se encontró en el grupo de 45-60 años (Tabla 1).



Gráfica 1. Distribución etaria de las pacientes con cáncer de ovario etapas avanzadas

Grupo de edad		
	Frecuencia	Porcentaje
MENOR DE 45 AÑOS	33	18.5
45-60 AÑOS	91	51.1
MAYOR DE 60 AÑOS	54	30.3
Total	178	100.0

Tabla 1. Distribución etaria de las pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado

De las variables clínicas:

-178 pacientes fueron sometidas a quimioterapia neoadyuvante en promedio recibieron 6 ciclos.

-La media de semanas cuando recibieron la quimioterapia posterior al diagnóstico fue de 5.9 semanas y la cirugía de intervalo se realizó en una media de 6.5 semanas.

-El 92.2% de las pacientes fueron en etapa clínica III y un 7.8% etapa clínica IV.

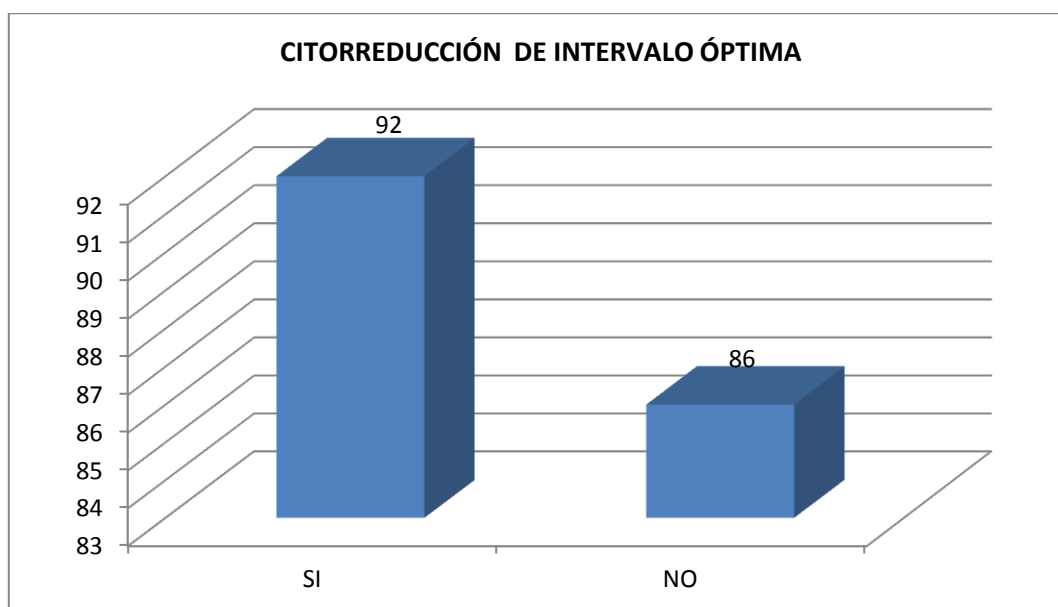
-Con respecto a la cirugía en el **51.7% (92)** se pudo realizar citorreducción óptima de intervalo y 48.3% (86) la citorreducción no fue óptima (Gráfico N.2).

-El porcentaje de pacientes que tenían obesidad al momento de la cirugía fue de 44.9% (80).

-La disminución del marcador tumoral a más de la mitad de su valor inicial después de quimioterapia neoadyuvante fue en el 80.9%(144) de las pacientes.

-71.9% (128) tenían cirugías abdominal previas

-El 81.5% (145) presentaba ascitis con una media de 3.6 litros.



**Gráfico 2. Número de pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado con citorreducción óptima y no óptima tras quimioterapia neoadyuvante.**

- Respecto al tamaño tumoral la media fue de 16.3 centímetros (ver tabla 3)
- El subtipo histológico de los tumores epiteliales malignos más frecuente fue el seroso.

TAMAÑO DEL TUMOR (cm)			HISTOLOGIA		
	Frecuencia	Porcentaje		Frecuencia	Porcentaje
HASTA 10	24	13.5	SEROSO	123	69.1
11-20	126	70.8	ENDOMETRIODE	42	23.6
21 Y MAS	28	15.7	MUCINOSO	2	1.1
Total	178	100.0	OTRO	3	1.7
			CELULAS CLARAS	8	4.5
			Total	178	100.0

Tabla 3. Tamaño tumoral y subtipo histológico.

Los resultados de la variable bioquímica se resumen en la tabla 2.

Tendencia central	CA 125 INICIAL	CA 125 POST QTNEO	% DE DISMINUCION DEL CA 125 POST QTNEO	% DE CA 125 RESIDUAL POST QTNEO
Media	1450.16	164.76	83.28	16.71
Mediana	828	35	93.85	6.15
Moda	149	90	50	7.8

Tabla 2. Valores variable bioquímica CA 125

Par las variables radiológicas y tomando en cuenta el criterio de inclusión el cual hacía referencia a un estudio topográfico pre-quimioterapia; no se pudo realizar ningún análisis ya que la mayor parte de nuestra muestra no cumplió con dicho criterio.

Cabe hacer mención que todas las pacientes si contaban con tomografía de control posterior a quimioterapia en donde no se reportaron datos de irsecabilidad en un 60.6% de las pacientes y este tuvo un valor

estadísticamente significativo ( $p < 0.001$ ) para la citorreducción óptima pero carece de relevancia clínica, ya que no hay punto de comparación.

En lo que respecta a recurrencia, estado actual y periodo libre de enfermedad se obtuvieron los siguientes datos: (Gráfica 4).

-31.5% se encuentra sin enfermedad.

-27.5 % se encuentra con enfermedad residual.

-41% fallecieron.

-El 71.3% presentaron recurrencia.

-El promedio del periodo libre de enfermedad fue de 10.7 meses.

-La sobrevida global a 5 años presentó una media de 25.2 meses.

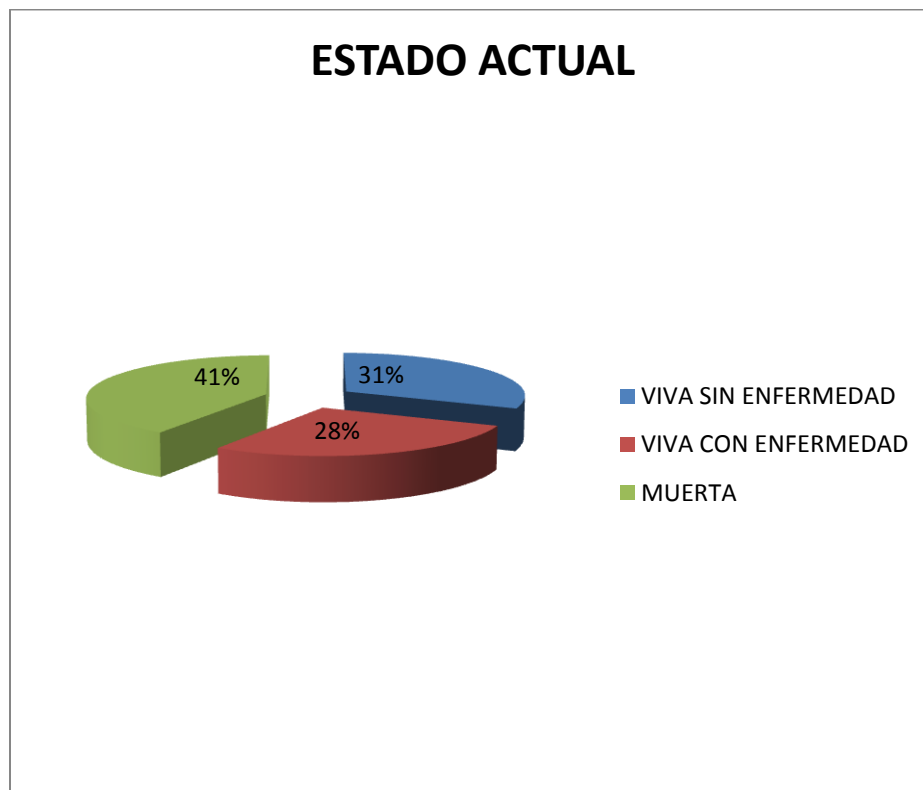


Gráfico 4. Estado actual

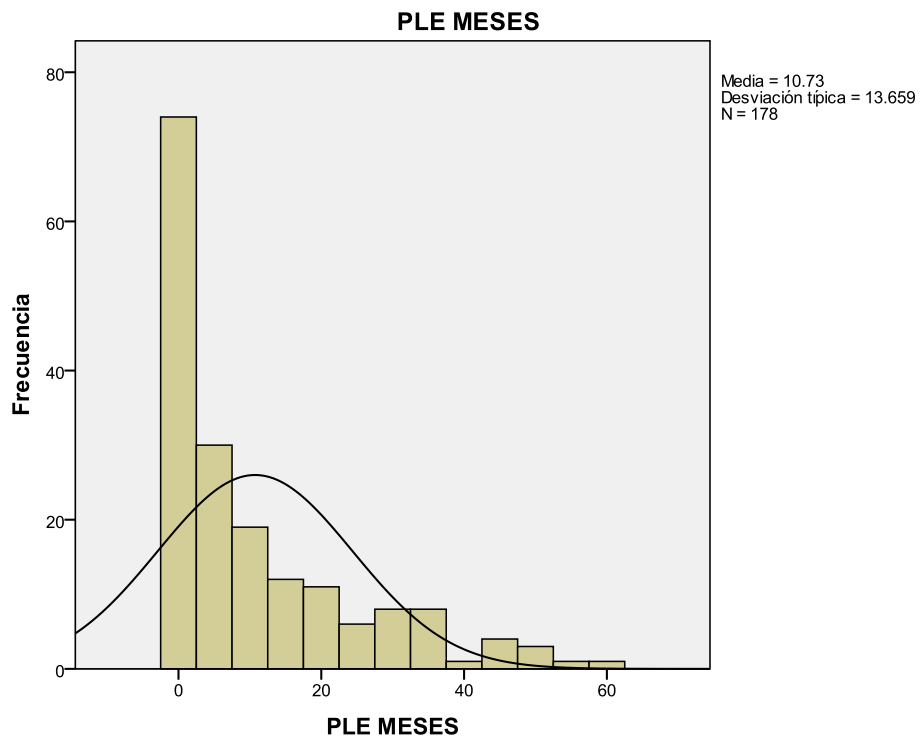
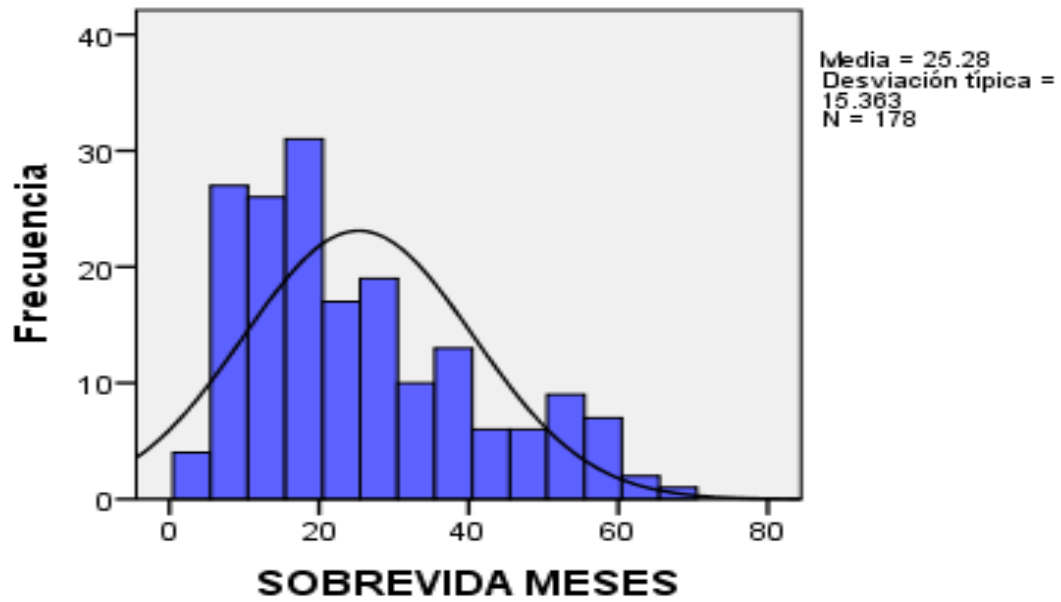


Grafico 5. Sobrevida y periodo libre de enfermedad

Tras haber realizado pruebas estadísticas para las variables cualitativas y cuantitativas, chi cuadrada y t de student respectivamente en ambos grupos (CIO vs CINO) en lo que respecta a la variable edad, obesidad, antecedente de cirugía abdominal y subtipo histológico como factores de riesgo asociados para la citorreducción no hubo diferencias estadísticamente significativas.

-Con respecto a la variable que contempló el número de ciclos de quimioterapia, el 66% de las pacientes recibió de 4-6 ciclos pero no hubo diferencia estadísticamente significativa en la citorreducción óptima cuando se comparó en las pacientes que recibían 3 o más de 6 ciclos.

-El tiempo de inicio de quimioterapia neoadyuvante después del diagnóstico de cáncer de ovario en el 67.4% de las pacientes se hizo antes de las 6 semanas pero tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa con la citorreducción si la quimioterapia se atrasaba hasta las 8 semanas.

Variable con diferencia estadísticamente significativa:

-Con respecto al intervalo de tiempo que transcurre entre el último ciclo de quimioterapia neoadyuvante y el inicio de la cirugía de intervalo si se observó significancia estadística ( $p=0.045$ ) para cuando el periodo fue mayor de 6 semanas. Tabla 3

		TIEMPO DE CIRUGIA DESPUES DE LA QTNEO			Total
		MENOR DE 6	6-8	9 O MAS	
CIRUGIA DE INTERVALO OPTIMA	SI	57	23	12	92
	NO	49	33	4	86
Total		106	56	16	178

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6.194	2	.045
Razón de verosimilitudes	6.383	2	.041
Asociación lineal por lineal	.120	1	.729

**Tabla 3. Tiempo de cirugía después de quimioterapia neoadyuvante**



## Tamaño tumoral

Únicamente se apreció significancia estadística ( $p=0.029$ ) en aquellas pacientes donde el tumor tenía un tamaño igual o menor a 10cm (tabla 4.)

		TAMAÑO DEL TUMOR ESTRATIFICADO			Total
		HASTA 10	11-20	21 Y MAS	
CIRUGIA DE INTERVALO OPTIMA	SI	18	63	11	92
	NO	6	63	17	86
Total		24	126	28	178

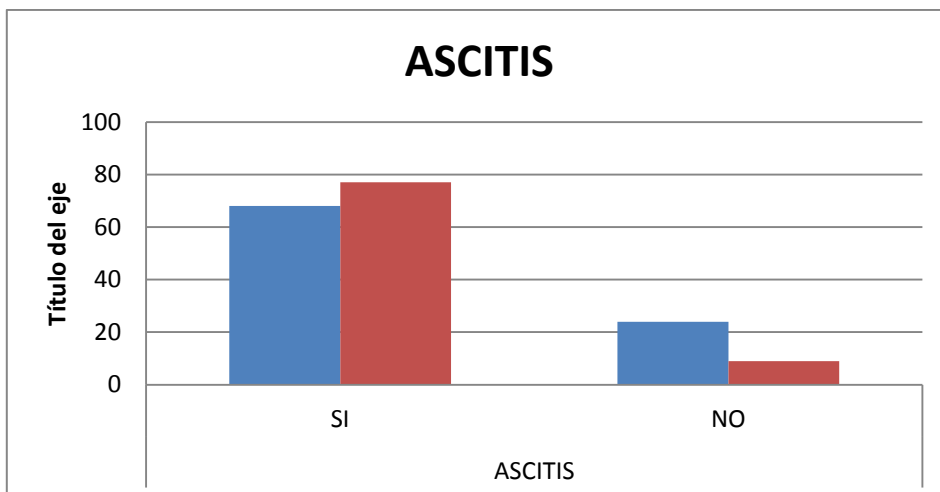
### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7.092	2	.029
Razón de verosimilitudes	7.372	2	.025
Asociación lineal por lineal	6.307	1	.012

**Tabla 4. Comparación de CIO y CINO en relación a tamaño tumoral.**

## Ascitis

El porcentaje de pacientes que presentaban ascitis vs no presentaban ascitis después de la quimioterapia neoadyuvante fue de 81.4% vs 18.5%. Para la citorreducción óptima se observó un valor significativamente estadístico ( $p=0.007$ ) para aquellas pacientes que no presentaban ascitis al momento de realizar cirugía. (Ver Gráfica 5.). Los pacientes que tuvieron ascitis después de la QTNEO tuvieron menor probabilidad de una cirugía de citorreducción de intervalo óptima ( $OR=0.331169$ , IC 95% 0.144, 0.761,  $p=0.011$ ) (ver tabla 5)



**Gráfica 5. Presentación de ascitis en CIO y CINO.**

		ASCITIS		Total
		SI	NO	
CIRUGIA DE INTERVALO OPTIMA	SI	68	24	92
	NO	77	9	86
Total		145	33	178

**Pruebas de chi-cuadrado**

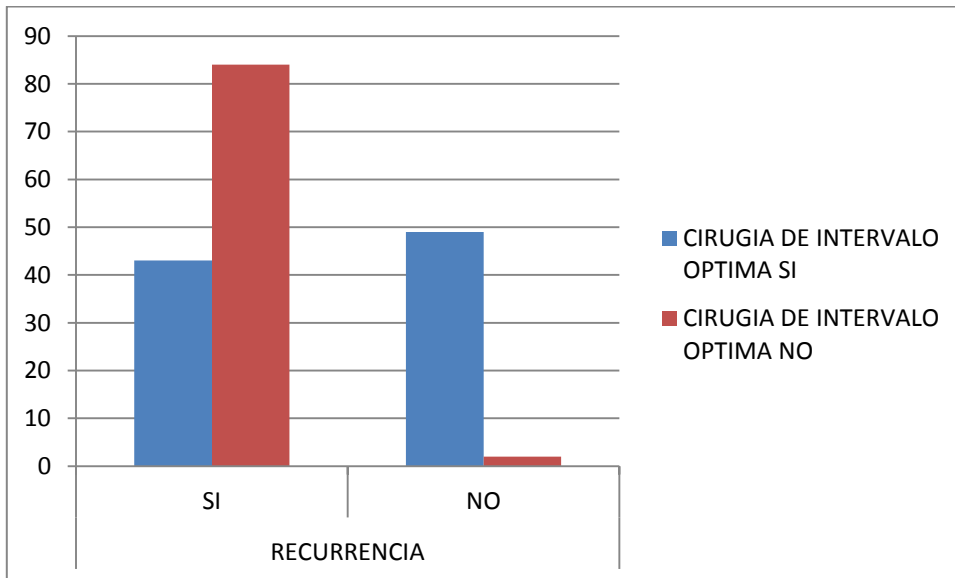
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7.183	1	.007		
Corrección por continuidad	6.186	1	.013		

**Tabla 5 significancia estadística de presencia de ascitis en CIO.**

**Recurrencia**

Las pacientes con citorreducción de intervalo óptima en un 45.6%(43) tuvieron algún tipo de recurrencia y el 54.4%(49) están libres de enfermedad. Al contrario de las pacientes que la cirugía de intervalo **no fue óptima** el 97.6%(84) presentó algún tipo de recurrencia de la enfermedad. Lo que fue estadísticamente

significativo ( $p < 0.001$ ). Los pacientes que SI tuvieron una cirugía de citorreducción de intervalo óptima tuvieron una menor probabilidad de recurrencia (OR= 0.020, IC 95% 0.004, 0.090,  $p < 0.001$ ).

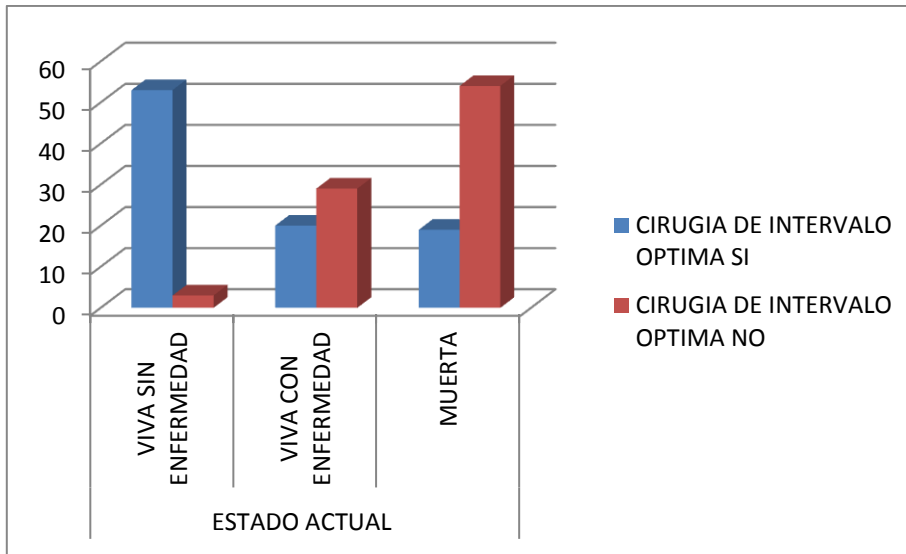


**Gráfica 6. Presentación de recurrencia en CIO y CINO.**

#### Estado actual y Morbi-Mortalidad

Las pacientes con citorreducción óptima de intervalo el 57.6% están vivas sin enfermedad, 21.7% están vivas pero con enfermedad y 20.7% fallecieron.

De las pacientes con citorreducción **no óptima** de intervalo 3.4% están vivas, 33.7% están vivas con enfermedad y 62.9% fallecieron. Con una significancia estadística de  $p < 0.001$



**Gráfica 7. Estado actual de pacientes con CIO y CINO.**

#### MARCADOR BIOQUÍMICO

El marcador tumoral CA 125 disminuyó más del cincuenta por ciento post quimioterapia neoadyuvante en las pacientes con CIO en un 89% y en las pacientes con CINO fue en un 75% lo que fue estadísticamente significativo ( $p=0.015$ ). Los pacientes que después de la QTNEO tuvieron una disminución del CA 125 menor del 50% tuvieron una menor probabilidad de tener una citorreducción de intervalo óptima. (OR 0.370, IC95% 0.162, 0.842,  $p=0.017$ )

		DISMINUCION DE CA 125 < 50%		Total
		SI	NO	
CIRUGIA DE INTERVALO OPTIMA	SI	81	10	91
	NO	63	21	84
Total		144	31	175

#### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)

Chi-cuadrado de Pearson	5.883	1	.015		
Corrección por continuidad	4.961	1	.026		
Razón de verosimilitudes	5.965	1	.015		
Estadístico exacto de Fisher				.018	.013

**Tabla 6. Disminución de CA 125 <50% en CIO vs CINO**

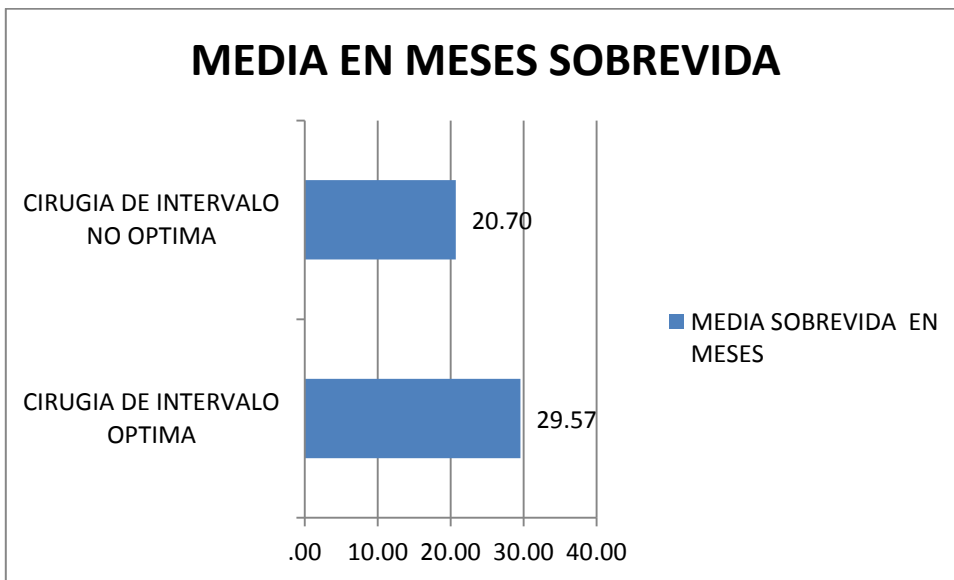
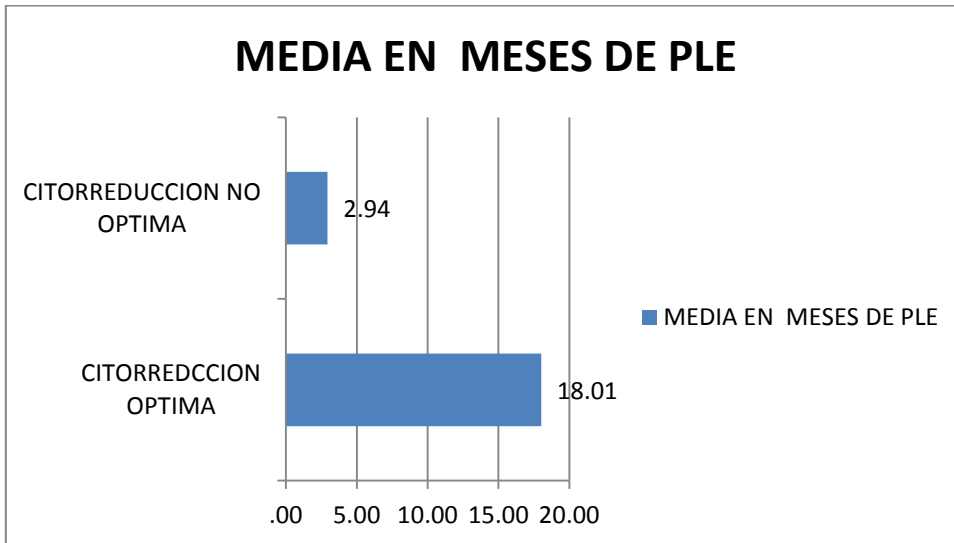
Se hizo comparación de medias en el marcador tumoral donde se observa que para las pacientes CIO el valor medio antes de la cirugía fue de 1345U/ml, posterior a la quimioterapia neoadyuvante redujo a una media de 74U/ml esto es que redujo en promedio un 87.4% (ver tabla 7)

CIRUGIA DE INTERVALO OPTIMA		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	valor p
CA 125 INICIAL	SI	92	1345.26	1915.285	199.682	0.44
	NO	86	1562.38	1854.555	199.982	
		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	
CA 125 POST QTNEO	SI	92	74.02	255.873	26.677	0.001
	NO	86	261.83	474.346	51.150	
		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	
% DE DISMINUCION DEL CA 125 POST QTNEO	SI	92	87.4242	18.38200	1.91646	0.02
	NO	86	78.8559	29.28505	3.15789	

**Tabla 7. Comparación de medias en CA 125**

Periodo libre de enfermedad (PLE) y sobrevida global (SG)

Se ilustra en la gráfica la mediana en meses tanto del PLE como de la SG de las pacientes con citorreducción de intervalo óptima vs citorreducción de intervalo no óptima. De las cuales se realizó la comparación de medias y se obtiene que ambas son estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ )



**Gráfica 8. Media en sobrevida y periodo libre de enfermedad en CIO y CINO.**

## DISCUSION

Se sabe que la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de ovario es una alternativa razonable en pacientes con estadio IIIc voluminosos y/o no operables de inicio o estadios IV pues genera más tasas de citorreducción completa a diferencia de las pacientes con citorreducción primaria (52% Vs 20%) (20).

Diferentes autores informan de las tasas de citorreducción óptima en cirugía de intervalo después de la quimioterapia neoadyuvante van desde 77% a 94%(18). En nuestro estudio encontramos una tasa más baja de resección 51.7% comparada con otros estudios. Como lo refiere Jacek P. Grabowski y colaboradores (27): esto puede deberse a dos factores: falta de realización de cirugías de máximo esfuerzo y/o subestándares de la calidad quirúrgica.

De los factores analizados para la citorreducción de intervalo optima (CIO) vs citorreducción de intervalo no optima (CINO) se observó que la mediana de edad es de 55.5 años y que la mayor población se encontraba entre los 45-60años (CIO 53% vs CINO 47% ), lo que coincide con los reportes epidemiológicos mundiales. Aun en los diferentes rangos de edad (<45, 45-60 y >60 años) no se encontró que la edad sea un factor de riesgo para la citorreducción de intervalo.

La obesidad se presentó en un 45% vs 55% en las pacientes CIO y CINO respectivamente, aunque existe un mayor porcentaje de obesas en las pacientes que no se logró hacer citorreducción óptima no encontramos significancia estadística esto puede deberse que la población con cáncer de ovario avanzado son pacientes desnutridas y su índice de masa corporal está dado por la carga tumoral, ascitis o edema y no por la grasa en el cuerpo.

El antecedente de cirugía previa se pensó como factor deletéreo asociado a la citorreducción optima por su relación con la formación de adherencias y fibrosis

pero en nuestro estudio no mostro significancia estadística solo si tuvo una tasa importante de presentación en ambos grupos 71%.

El subtipo histológico no tuvo significancia estadística pero los porcentajes son similares a los reportados en estudios previos (27). En primer lugar el subtipo seroso 69% (CIO 35% vs CINO 65%), le sigue el endometroide 23%(CIO 66% vs CINO 33%), y tercer lugar el de células claras 4.5%(CIO 62% vs CINO38%).

De acuerdo a la ASCO (American Society of Clinical Oncology) la primera línea de quimioterapia en estadios avanzados es a base de platinos (cisplatino o carboplatino) y taxanos (paclitaxel o docetaxel). En nuestro estudio no se pudo hacer comparación con otro tipo de quimioterapia ya que en ambos grupos (CIO y CINO) más del 95% de las pacientes analizadas fueron tratadas con carboplatino más paclitaxel (tratamiento de primera línea). Con respecto a los ciclos no está establecido el número exacto para la terapia neoadyuvante pues en diferentes centro se dan de 3 -4 ciclos hasta 6 ciclos. En nuestras pacientes estudiadas se dieron en promedio 6 ciclos de quimioterapia neoadyuvante pero no hubo significancia estadística para la citorreducción optima en los diferentes subgrupos (3, 4-6 y más de 6 ciclos).

Como parte principal del objetivo de nuestro estudio que consistía en identificar los factores de riesgos asociados a la citorreducción de intervalo óptima de las pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado, solo se logró demostrar estadísticamente esta asociación para las variables tamaño tumoral, ascitis(clínica) y marcador tumoral (bioquímico). Además se encontró que la variable correspondiente al tiempo de inicio de quimioterapia posterior a cirugía (menor de 6 semanas) también se puede considerar como factor de riesgo asociado a cirugía de intervalo óptima. Lo anterior se pude desglosar para su discusión de la siguiente manera:

En nuestro estudio el tamaño tumoral después de quimioterapia neoadyuvante tuvo significancia estadística ( $p=0.029$ ) pues se observó que el porcentaje de



pacientes que tenían el tamaño tumoral igual o menor de 10cm era mayor en el grupo de citorreducción óptima (CIO 75% vs CINO 15%) y viceversa el porcentaje de pacientes que tenían el tamaño tumoral mayor de 20cm fue más alto en el grupo de citorreducción no óptima (CIO 32% vs CINO 68%), lo cual se relaciona de manera importante con lo referido en el estudio de la J. Gynecologic Oncology (27) donde se menciona que la quimioterapia neoadyuvante puede facilitar un poco mejor el resultado quirúrgico a corto plazo (es decir, un mayor porcentaje de resección completa) haciendo referencia a que disminuye la carga tumoral.

Otro hallazgo relacionado fue que en nuestro estudio la ausencia de ascitis al momento de la cirugía tuvo un valor significativamente estadístico (OR=0.331169, IC 95% 0.144, 0.761, p= 0.011). El porcentaje de pacientes que no presentaba ascitis fue más alto en el grupo CIO 72.7% vs 27.3% del grupo de CINO. Esto guarda relación con la carga tumoral pues se sabe que a mayor respuesta a quimioterapia menor carga tumoral peritoneal y menor ascitis.

Abarcando el aspecto bioquímico, el marcador tumoral Ca 125 disminuyó más del cincuenta por ciento post quimioterapia neoadyuvante: en las pacientes con citorreducción de intervalo óptima en un 89% (CIO media 87.4% o valor de Ca 125 en media 74 U/ml) y en las pacientes con citorreducción de intervalo no óptima fue en un 75% (CINO media 78.8% o valor de Ca 125 con una media 261U/ml) lo que fue estadísticamente significativo (OR 0.370, IC95% 0.162, 0.842, p= 0.017) (OR= 0.020, IC 95% 0.004, 0.090, p<0.001) y le confiere un efecto protector.

En lo que respecta al intervalo de tiempo que transcurre entre el último ciclo de quimioterapia neoadyuvante y el inicio de la cirugía de intervalo menor de 6 semanas, estadísticamente fue significativo (p=0.045). Este efecto es debido a la cinética del crecimiento de las células tumorales (tiempo de duplicación, fracción de crecimiento y producción y pérdida de células) y a la sensibilidad de los tumores a la quimioterapia. Los tumores con fracción de crecimiento más alta son

los más sensibles a estos fármacos pero también son los que sin tratamiento crecen a mayor velocidad.

Desde el punto de vista radiológico diversos estudios han pretendido identificar recursos sistemáticos que permitan identificar a un grupo de pacientes que sean quirúrgicos de los que no lo sean, Nelson y colaboradores desde 1993 propusieron unos criterios de irresecabilidad por tomografía. En base a esos criterios en nuestro estudio identificamos que el porcentaje de resecabilidad posterior a quimioterapia neoadyuvante fue de 65% (tuvo un valor estadísticamente significativo  $p < 0.001$  para la citorreducción óptima) el cual no dista de en un análisis retrospectivo de Martínez-Saíd y cols. (28) donde propusieron un índice de resecabilidad y observaron que en los estadios III y IV de cáncer de ovario que en un inicio fueron irresecables y posterior a la quimioterapia neoadyuvante alcanzaron un 67% de resecabilidad óptima. Sin embargo debido a que el control topográfico únicamente fue post quimioterapia pese a tener significancia estadística consideramos que no tiene relevancia clínica.

En la actualidad, la cirugía primaria citorreductora óptima es la mejor opción para los pacientes con cáncer de ovario avanzado pues se ha visto que mejora el PLE y SG en estas pacientes. En una situación en que hay evidencia de que la cirugía primaria sería imposible o que la morbilidad de la cirugía sería mayor que el beneficio, la quimioterapia neoadyuvante seguida por CIO puede tener un papel que desempeñar. En nuestro estudio encontramos valores significativamente estadísticos con la SG y PLE en las pacientes que se realizó CIO 29.5% y 18% vs CINO 20.7% y 2.9% respectivamente ( $p < 0.001$ ) esto solo apoya fuertemente que la citorreducción óptima tanto primaria como de intervalo sigue siendo el factor más importante para la SG y PLE.

## CONCLUSIONES

1. El tamaño tumoral y la ascitis son factores clínicos asociados a la citorreducción óptima de intervalo.
2. Una disminución de más del 50% del CA 125 después de la QTNEO se asoció como factor bioquímico a una mayor probabilidad de lograr citorreducción óptima de intervalo.
3. Se encontró que el tiempo de inicio de quimioterapia neoadyuvante a la cirugía menor 6 semanas se asocia a mayor número de citorreducciones óptimas
4. Siendo en cáncer de ovario el factor pronóstico más importante la citorreducción óptima primaria la sobrevida y periodo libre de enfermedad son también mayores en las pacientes del grupo de citorreducción óptima de intervalo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1.- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *Am J Clin Cancer* 2007; 57:43.
- 2.- Yancik R , Ries L, Yates J. Ovarian cancer in the elderly: an analysis of Surveillance, Epidemiology and End Result program data. *Am J Obstet Gynecol* 1996;154:639.
- 3.- Jensen O, Esteve J, Müller H. Cancer in the European community and its member states. *Eur J Cancer* 1990; 26:1167-1256.
- 4.- Barber H. Ovarian cancer: diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:910-916.
- 5.- De Vita V, Hellman S, Rosenberg S, et al. *Cancer: Principles and practice of Oncology*. Lippincott Company. 7th edition. 2014; 1364-1393.
- 6.- Carlson K, Skates S, Singer D. Screening for ovarian cancer. *Ann Intern Med* 1994; 121:124.
- 7.- Bast R, Knapp R. Use of the CA 125 antigen in diagnosis and monitoring of ovarian carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1985; 19:354.
- 8.- Meyer T, Rustin G. Role of tumors markers in monitoring epithelial ovarian cancer. *Br JC* 2000; 82:1535-1538.
- 9.- Malkasian G, Knapp R, Lavin P, et al. Preoperative evaluation os serum CA 125 leves in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic mass: discrimination of bening from malignant disease. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:341-350.
- 10.- Vargas V, Acosta G, Garcia F, et al. Tumor de células germinales de ovario. Presentación clínica y su tratamiento en 15 casos. *Rev Hosp Jua Méx* 2014; 81:214-219.
- 11.- Dodge J, Covens A, Lacchetti C, et al. Management of a suspicious adnexal mass: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2012; 19:e224-2e257.
- 12.- Kohkichi H. Sonographic Diagnosis of Ovarian Masses. *J Ultras Obstet Gynecol* 2007; 1:20-29.
- 13.- NIH Consensus Conference: Ovarian cancer: screening, treatment and follow-up. *J Am Med As* 1995; 273:491.

- 14.- Holtz F, Hart W. Krukenberg tumors of the ovary: a clinic pathologic analysis of 27 cases. *Cancer* 2002; 50:2438.
- 15.- Bristow R, Tomacruz R, Armstrong D. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Can Oncol* 2002; 20:1248.
- 16.- Berek S, Neville F, Hacker P. *Oncologia Ginecológica*. Lippincott Williams & Wilkins. 5ª edición. 2014:180-188.
- 17.- Van-Burg M, Van-Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1995; 332:629-634.
- 18.- Mutch D, Prat J. 2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2014; 133:401-404.
- 19.- Ce B, Kui Y, Li L, et al. Primary debulking surgery vs neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for patients with advanced ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293:163-168.
- 20.- Siriwan T, Sumonmal M, Malinee L, et al. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database. Syst Rev* 2014.
- 21.- Bristow R, Eisenhauer E, Santillan A, et al. Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: a systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. *J Gynecol Oncol* 2007; 104:480-490.
- 22.- Morrison J, Haldar K, Kehoe S. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database. Syst Rev* 2012.
- 23.- Haruko I, Toshio T, Chiaki L, et al. Clinical significance of systematic retroperitoneal lymphadenectomy during interval debulking surgery in advanced ovarian cancer patients. *J Gynecol Oncol* 2015; 26:303-310.
- 24.- Bristow R, Tomacruz R, Armstrong D, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum-era: a Meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20:1248-1259.
- 25.- Shibata K, Kikkawa F, Mika M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for FIGO stage III or IV ovarian cancer: Survival benefit and prognostic factors. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13:587-5892.

26.- Quan-Qing Z, Ping W, Rong H, et al. Prognostic analysis of ovarian cancer patients using the cox regression model. Chin J Cancer. 2009; 28:170-172

27. - J.P. Grabowski, P. Harter, et al. Outcome of immediate re-operation or interval debulking after chemotherapy at a gynecologic oncology center after initially incomplete cytoreduction of advanced ovarian cancer / Gynecologic Oncology 126 (2012) 54–57.

28. Martínez Saíd H, Rincón DG, Montes de Oca MM, et al. Predictive Factors for Irresectability in Advanced Ovarian Cancer. Int J Gynecol Cancer 2004; 14: 423-430

## ANEXO 1. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

### FACTORES ASOCIADOS A LA CITORREDUCCIÓN QUIRÚRGICA ÓPTIMA DE INTERVALO EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL AVANZADO EN EL HGO 3 CMN LA RAZA

No Folio				
Edad:	Años ( )	< 45 años ( )	45 a 60 años ( )	> 60 años ( )
Obesidad:	IMC ( )	SI ( ) IMC > o igual a 30	NO ( ) IMC < 30	
Cirugías abdominales previas	SI ( )	NO ( )		
Fecha de Dx:				
Quimioterapia neo adyuvante	No. ciclos ( )	3 ciclos ( )	4 a 6 ciclos ( )	7 o más ciclos ( )
Tiempo de inicio de QTneo posterior a diagnóstico	No. semanas ( )	< 6 semanas ( )	6 a 8 semanas ( )	9 ó más semanas ( )
Tiempo de realización de cirugía posterior a QTneo	No. semanas ( )	< 6 semanas ( )	6 a 8 semanas ( )	9 ó más semanas ( )
Cirugía de intervalo óptima:	SI ( )	NO ( )		
Ca 125 inicial	Valor :			
Ca 125 post QTneo	< 50% ( )	> 50%( )		
Ascitis	SI ( )	Valor/litros ( )	NO ( )	
Tamaño tumoral inicial	Valor/cm ( )	10cm o menor ( )	11 a 20cm	21cm ó más
Tipo histológico	1.- Seroso ( )	2.- Mucinoso ( )	3.- Endometriode ( )	4.- Otro ( )
Hallazgos tomográficos de irreseabilidad	Afección raíz de mesenterio ( )	Afección de porta hepatis ( )	Afección ganglionar retroperitoneal por arriba de vasos renales ( )	No( )
Recurrencia:	SI ( )	NO ( )		
Período libre de enfermedad	No meses ( )			
Estado actual	Sin enfermedad ( )		Con enfermedad ( )	Fallecida ( )

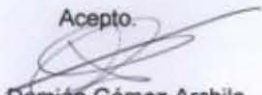
Ciudad de México, a 22 de septiembre de 2017.

**FORMATO CARTA DE CONFIDENCIALIDAD.**

El C. José Damián Gómez Archila (Investigador responsable) del proyecto titulado: **"Factores asociados a la citorreducción quirúrgica óptima de intervalo en pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado en el HGO 3 CMN La Raza"**, con domicilio ubicado en calle 5 de febrero 637 colonia Álamos delegación Benito Juárez CP 03400 DF; me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter investigador responsable, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador responsable.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a la sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal de la Ciudad de México, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Acepto.

  
José Damián Gómez Archila  
Nombre y Firma.



ANEXO 3.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLITICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

Nombre del estudio: **“FACTORES ASOCIADOS A LA CITORREDUCCIÓN QUIRÚRGICA ÓPTIMA DE INTERVALO EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL AVANZADO EN EL HGO 3 CMN LA RAZA”.**

Lugar y fecha: \_\_\_\_\_ No. de registro: **R-2017-3504-12**

**Justificación:** Debido a que el cáncer de ovario es la tercera causa de consulta en oncología del HGO No.3 del CMN La Raza y desafortunadamente la mayoría de las pacientes se diagnostican en etapa avanzada (III y IV) por lo que el tratamiento inicial es a base de quimioterapia (neoadyuvante) y la cirugía se realiza al terminar este tratamiento. Dicha cirugía se ve influida por diversos factores que determinan si se podrá extirpar la totalidad del tumor (cirugía óptima) o no.

**Objetivo del estudio:** Conocer los factores que están asociados con citorreducción de intervalo óptima (cirugía que se realiza posterior a recibir quimioterapia y que no deja tumor residual) en las pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado.

**Procedimientos:** Solo se recabarán datos de los expedientes clínicos.

**Posibles riesgos y molestias:** ninguno

**Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:** Aportará información de que pacientes con cáncer de ovario se benefician más con la quimioterapia neoadyuvante.

**Yo:** \_\_\_\_\_ se me ha explicado detalladamente las características del estudio, los riesgos y beneficios del mismo por lo que estoy de acuerdo y autorizo mi participación.

**Privacidad y confidencialidad:** No se divulgarán nombres ni datos personales.

**Beneficios al término del estudio:** No existen beneficio económicos.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

**Investigador responsable:** Dr. Gómez Archila José Damián, cel. 5576143042, correo electrónico [gomezarchila@hotmail.com](mailto:gomezarchila@hotmail.com)

**Colaborador:** Dr. José Luis López López, cel. 5530312056, correo electrónico [lopex\\_@hotmail.com](mailto:lopex_@hotmail.com)

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: comisión de ética de investigación de la CNIC del IMSS: avenida Cuauhtémoc 330 4° piso bloque “b” de la unidad de congresos, colonia doctores.

Ciudad de México, CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico [63tica63ción.etica@imss.gob.mx](mailto:63tica63ción.etica@imss.gob.mx)

*Página 1 de 2*

---

Nombre y firma del paciente

---

Nombre del encargado de solicitar  
el consentimiento informado

Testigo 1

Testigo 2

---

Nombre, dirección, relación y firma

---

Nombre, dirección, relación y firma