

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

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No 3
“DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

TESIS:

**FACTORES CLÍNICO-PATOLÓGICOS ASOCIADOS A LA RECURRENCIA A 4
AÑOS DE CULMINADO EL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON TUMOR
GERMINAL MALIGNO DE OVARIO
NÚMERO DE REGISTRO: R-2023-3504-015**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

DRA. CLAUDIA MAGALLY RAMÍREZ GARCÍA

**INVESTIGADOR RESPONSABLE (TUTOR):
DR. ENRIQUE ISAY TALAMANTES GÓMEZ**

CIUDAD DE MÉXICO SEPTIEMBRE 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**FACTORES CLÍNICO-PATOLÓGICOS ASOCIADOS A LA RECURRENCIA A 4
AÑOS DE CULMINADO EL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON TUMOR
GERMINAL MALIGNO DE OVARIO
NÚMERO DE REGISTRO: R-2023-3504-015**

**DR. JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ
DIRECTOR DE EDUCACION E INVESTIGACION EN LA SALUD**

**DR. VERONICA QUINTANA ROMERO
DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD**

**DRA ABRIL ADRIANA ARELLANO LLAMAS
DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN**

**DR. ENRIQUE ISAY TALAMANTES GÓMEZ
INVESTIGADOR RESPONSABLE (TUTOR)**

DICTAMEN DE APROBACIÓN

9/8/23, 12:07

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3504**.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS **17 CI 09 002 136**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 009 2018072**

FECHA **Miércoles, 09 de agosto de 2023**

Doctor (a) **ENRIQUE ISAY TALAMANTES GOMEZ**

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Factores clínico-patológicos asociados a la recurrencia a 4 años de culminado el tratamiento en pacientes con tumor germinal maligno de ovario** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2023-3504-015

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Doctor (a) **Zarela Lizbeth Chinolla Arellano**
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Nombre: Enrique Isay Talamantes Gómez

Adscripción: Servicio de Oncología Médica, UMAE HGO3 CMN “La Raza”.

Dirección: Calzada Vallejo Esq. Antonio Valeriano, La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México, CP 02990

Teléfono: 55 57 24 59 00 Ext. 23789

Matricula 99367309

Correo electrónico: tago23@hotmail.com

INVESTIGADORA ASOCIADA

Nombre: Claudia Magally Ramírez García

Adscripción: Dirección de Educación e Investigación en Salud, UMAE HGO3 CMN “La Raza”.

Dirección: Calzada Vallejo Esq. Antonio Valeriano, La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México, CP 02990.

Teléfono: 55 57 24 59 00 Ext. 23789

Matricula: 97313965

Correo: ma_gics@hotmail.com

UNIDADES Y DEPARTAMENTOS DONDE SE REALIZARÁ EL PROYECTO

Unidad:	UMAЕ Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional “La Raza”. Ciudad de México
Delegación:	Norte DF
Dirección:	Calz. Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Ciudad:	Ciudad de México
Teléfono	55-57-24-59-00

DEDICATORIA

Principalmente agradezco a mis padres, Lili y Armando, por el infinito amor y cariño que me han brindado, por el apoyo incondicional y por siempre creer en mí, que sin ellos no habría logrado lo que ahora soy.

A mis hermanos, Martín e Iván, que siempre me han dado ánimos para no rendirme y seguir adelante.

A mi amado esposo, Víctor Flores, quien ha estado conmigo incondicionalmente en los momentos alegres y también más difíciles, ha creído en mí y me ha apoyado en cada una de mis decisiones, así como también ha estado en cada paso que doy, animándome a ser mejor cada día.

A mi tutor, Dr. Talamantes, que siempre me ayudo con mi tesis y que siempre me daba ánimos para seguir.

Y un agradecimiento especial a mis amigos, especialmente a Tere, por acompañarme en este largo camino llamado residencia.

ÍNDICE

RESUMEN	1
MARCO TEÓRICO	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
JUSTIFICACIÓN.....	19
OBJETIVO	20
HIPÓTESIS.....	21
MÉTODOS.....	22
DISEÑO DE ESTUDIO	22
LUGAR O SITIO DEL ESTUDIO.....	22
UNIVERSO DE TRABAJO	22
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	22
FORMA DE SELECCIÓN DE LAS PARTICIPANTES	23
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	23
ASPECTOS ESTADÍSTICOS.....	24
VARIABLES	25
ASPECTOS ÉTICOS.....	29
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	32
CRONOGRAMA	33
RESULTADOS.....	34
DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	45
CONCLUSIONES	48
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49
ANEXOS	53

ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS

Siglas	Significado
CMN	Centro médico nacional
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
OMS	Organización mundial de la salud
FIGO	Federación internacional de ginecología y obstetricia
BEP	Bleomicina, etopósido, cisplatino.

RESUMEN

Factores clínico-patológicos asociados a la recurrencia a 4 años de culminado el tratamiento en pacientes con tumor germinal maligno de ovario

Autores: Talamantes-Gómez E, Ramírez-García C.

Antecedentes: El cáncer de ovario representa el cáncer ginecológico con mayor letalidad en el mundo. Debido a la rara incidencia de estos tumores, existe limitada información y experiencia sobre el manejo y los factores asociados a su recurrencia, dentro de estos últimos se han relacionado la edad de la paciente, el estadio de la enfermedad, tamaño de la tumoración, la estirpe histológica, el tipo de tratamiento utilizado, los marcadores tumorales, así como la presencia de enfermedad residual posterior a la cirugía primaria.

Objetivo: Determinar los factores clínico-patológicos asociados a la recurrencia a 4 años de culminado el tratamiento en pacientes con tumor germinal maligno de ovario.

Material y métodos: Se trató de un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y descriptivo. Se incluirán expedientes de mujeres con diagnóstico de tumor germinal maligno de ovario que fueron diagnosticadas y tratadas con manejo quirúrgico y/o médico en la unidad de Oncología Médica de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez del CMN “La Raza” en el periodo 1 de enero de 2014 a 31 de diciembre de 2018. Se excluirán pacientes con expediente clínico incompleto o inexistente. Se eliminarán pacientes que perdieron el seguimiento en la unidad. Se estima el tamaño de la muestra de 46 pacientes. **Análisis estadístico:** Se utilizó estadística paramétrica para variables de distribución normal y no paramétrica para variables de distribución libre. Se realizará análisis bivariado con ANOVA y Kruskal y un análisis de supervivencia de Kaplan Meier, para el análisis multivariado, se realizó mediante la regresión de COX. Se usaron los softwares SPSS v22 y Graph Pad Prism 6. Se consideraron significativos valores de $p < 0.05$.

Resultados: De los casos evaluados, se identificó un total de 9 pacientes (20%) con diagnóstico de recurrencia, la recurrencia se presentó en el primer año en 7%, en el lapso de 1 a 3 años de 9% y en más de 3 años del 4%. En el análisis para identificar asociaciones para la recurrencia (tabla 2) y se identificó que para los casos con recurrencia la edad fue mayor con un promedio de 32 ± 8 años comparado con los casos sin recurrencia con 24 ± 7 años ($p 0.002$). Los casos que presentaron recurrencia recibieron Vincristina/ Bleomicina/ Cisplatino hasta el 33.3%, comparado con los casos sin recurrencia, que solo requirieron 2.8% de casos el mismo esquema ($p 0.004$), esto probablemente asociado a la resistencia del tumor más que a la administración del tipo de esquema perse. Entre los casos con recurrencia, se observó una prevalencia de 77.8% de enfermedad residual ($p 0.001$), siendo 66.7% de este grupo enfermedad residual mayor a 1 cm ($p 0.000$). Para la supervivencia en la variable de edad, se identificó entre los casos con >28 años una supervivencia a los 6 años de 46%, lo que indica que el 54% de los casos con más de 28 años presentara recurrencia en el seguimiento a 6 años. de la misma forma se identificó una supervivencia en los casos con enfermedad residual a los

24 meses de 71% y a los 6 años de 50%, lo que indica que a los 5 años el 50% de los casos con enfermedad residual presentara recurrencia, comparado con los pacientes sin enfermedad residual que presentaron a los 24 meses una supervivencia sostenida de 94%, lo que indica que entre los casos sin enfermedad residual, solo el 6% de la población presentara recurrencia en un período de seguimiento de 6 años. En el análisis de regresión de Cox, en el que se determinó que presentar una edad mayor a 28 años aumenta el riesgo de recurrencia en 1.8 veces (IC 1.4-9.2 p 0.019).

Conclusiones: Los factores clínico-patológicos asociados a la recurrencia a 4 años de culminado el tratamiento en pacientes con tumor germinal maligno de ovario incluyeron pacientes con edad por encima de los 30 años (media 32 ± 8 años), con antecedente de enfermedad residual en el 77.8% y asociado principalmente al esquema de tratamiento Bleomicina/ Etopósido/Cisplatino como tratamiento establecido.

Palabras clave: Factores, clínico-patológicos, asociado, recurrencia, tumor germinal, maligno, ovario

MARCO TEÓRICO

Introducción

El cáncer de ovario es el cáncer ginecológico más letal. (1) Es la principal causa de muerte entre todas neoplasias malignas ginecológicas y la quinta causa principal de mortalidad por cáncer entre las mujeres en los Estados Unidos de América. (2) Este afecta a mujeres de todas las edades, pero es frecuentemente diagnosticado en mujeres de 55 a 64 años.

Cerca del 90% de los tumores son cáncer de ovario epiteliales que ocurre principalmente en mujeres postmenopáusicas. Tumores de células germinales, se presenta generalmente en mujeres menores de 20 años, comprendiendo el 5% de los tumores. Los tumores de los cordones sexuales – estromales, los cuales secretan esteroides sexuales y ocurren a cualquier edad (comúnmente en pacientes de 50 años). (1)

Epidemiología

En todo el mundo, se estima que en 2020 se produjeron 19.3 millones de nuevos casos de cáncer y casi 10 millones de muertes por cáncer. EL cáncer de ovario ocupa el vigésimo lugar en el mundo y en mujeres el séptimo lugar, diagnosticando 313 959, con una tasa de incidencia ajustada de 6,6 por cada 100.000 mujeres y una mortalidad de 207,252 al año. (3) El cáncer de ovario es el tercer cáncer ginecológico más común y con la tasa de mortalidad más alta.

A pesar de que el cáncer de ovario tiene menor prevalencia a comparación del cáncer de mama, es tres veces más letal. (4)

En México en el año 2020 se reportaron 4,963 nuevos casos para una tasa de incidencia de 6,8 por cada 100,000 mujeres ocupando el sexto lugar en incidencia entre todos los cánceres en la mujer y el tercero de los ginecológicos y provocó 3,038 muertes, con una tasa de mortalidad de 3,7 por cada 100,000 mujeres en el mismo año siendo el segundo cáncer ginecológico con el mayor número de muertes. (5)

Según grupos étnicos, la mayor prevalencia se da entre las mujeres caucásicas (12 por 100.000), seguidas de las hispanas (10,3 por 100.000), afroamericanas (0,4 por 100.000) y asiáticas (9,2 por 100.000). (6) Sin embargo, la mayor mortalidad por cáncer de ovario es más significativa en las poblaciones africanas. (4,6)

Las neoplasias de origen epitelial corresponden al 90% de todos los diagnósticos, incluyendo los subtipos serosos, mucinosos, endometrioides, de células claras, células escamosas, indiferenciado y no clasificables. (1,7)

Los tumores de las células germinales comprenden el 5% de los tumores malignos de ovario, se encuentra en mujeres de entre 10 a 30 años, comprendiendo el 70% de las neoplasias de ovario para este grupo de edad. Entre los tumores malignos de las células germinales se encuentra el disgerminoma correspondiendo al 32.8% de todos los tumores malignos de células germinales, teratoma inmaduro (35.6%), los tumores del saco vitelino (14.5%), tumores mixtos de células germinales (5.3%), carcinoma embrionario (4.1%), teratomas maduros con degeneración maligna (2.9%), teratoma inmaduro (2.6%) y coriocarcinoma (2.1%). (8)

Etiología y patogénesis

El cáncer de ovario se puede subdividir en diferentes subtipos histológicos que tienen diferentes factores de riesgo identificables, células de origen, composiciones moleculares, características clínicas y tratamientos. Estos subtipos histológicos incluyen cánceres epiteliales que representan el 90% de los cánceres de ovario, y los no epiteliales, incluidos los tumores de células germinales y los tumores del estroma de los cordones sexuales, que representan el 10 % de los cánceres de ovario. (9)

El cáncer de ovario de células germinales ocurre principalmente en mujeres jóvenes, estos representan el 5% de todas las tumoraciones malignas de ovario y representa el 80% de los tumores malignos de los preadolescentes.

Los tumores germinales de ovario son un grupo histológicamente heterogéneo con orígenes comunes en la célula germinal primitiva, (10,11) que pueden mostrar características que recuerdan a la célula germinal primordial (disgerminoma) a la diferenciación en estructura embrionaria (teratoma).

A pesar de que los tumores de las células germinales suelen surgir en las gónadas, también pueden surgir en sitios extragonadales, típicamente en estructuras de la línea media a lo largo de la supuesta trayectoria en la migración de las células germinales durante la embriogénesis. (10)

La teoría más aceptada sobre la histogénesis y las interrelaciones de los diversos tipos de tumores de células germinales fue planteada por Teillum, quien consideró el disgerminoma como una neoplasia primitiva de células germinales que no alcanzó el potencial para una mayor diferenciación. A su vez, el carcinoma embrionario se consideró una neoplasia de células germinales que contenía células multipotenciales capaces de diferenciarse en dos direcciones diferentes. Si la diferenciación sigue la dirección embrionaria, el resultado será el desarrollo de tumores de teratoma, y si la diferenciación es hacia la dirección extraembrionaria, el resultado será el desarrollo de tumores del seno endodérmico (tumor del saco vitelino) o coriocarcinoma (tumor trofoblástico).

Los tumores germinales de ovario se clasifican según la OMS 2014 en:

1. Disgerminoma
2. Tumor del saco vitelino
3. Carcinoma embrionario
4. Coriocarcinoma no gestacional
5. Teratoma inmaduro
6. Tumor mixto de células germinales. (11)

Disgerminoma

El Disgerminoma de ovario es el tumor maligno de células germinales del ovario más frecuente y representa del 1 al 2 % de todas las neoplasias malignas primarias de ovario y del 32,8 al 37,5 % de todos los casos de tumor maligno de células germinales del ovario. (12) La incidencia más alta se encuentra en la segunda y tercera década de la vida, con 80 a 85 % de los pacientes menores de 30 años. (10,11)

En el 5% de los casos el disgerminoma se diagnostica en pacientes con fenotipo femenino, pero con disgenesia gonadal. Los síndromes encontrados con mayor

frecuencia son Turner (45, X/46, XY), Klinefelter (46, XY) y Swyer (46, XY, disgenesia gonadal pura). (10)

El disgerminoma generalmente se asocia con elevación de deshidrogenasa láctica sérica, generalmente las isoenzimas 1 y 2. La elevación de fracción Beta de gonadotropina coriónica humana y alfafetoproteína también han sido reportadas. (10,13)

El disgerminoma ocurre principalmente de forma unilateral, predominantemente en el ovario derecho (50 %) que en el ovario izquierdo (33-35 %), siendo rara la bilateralidad (15-17 %). (11,14)

La presencia de calcificaciones sugiere un subyacente gonadoblatoma.(15) tal vez como reflejo de disgenesia gonadal asociada, el ovario contralateral puede estar afectado hasta en el 15 % de los casos. En la mayoría de los casos la presencia de afectación del ovario contralateral se observa macroscópicamente, pero en ocasiones la afectación puede limitarse a enfermedad microscópica. (16)

La supervivencia global a 5 años después del diagnóstico de disgerminoma de ovario es más del 90%, reportándose buenos resultados, incluso en pacientes que se presentan en un estadio avanzado. Aproximadamente 20% de los pacientes en etapa 1 A experimentan recurrencia. (17)

Tumor del saco vitelino

El termino tumor de saco vitelino reemplaza el término de tumor del seno endodérmico. Por incidencia representa el 1% de todas las neoplasias malignas de ovario y del 14.5% al 16.4% de todos los tumores germinales malignos de ovario. El tumor del saco vitelino es el tercer tumor germinal maligno del ovario más frecuente. Es un tumor raro, siendo su incidencia la mitad de la del disgerminoma. Aunque la edad de distribución es amplia, entre la infancia y menopausia tardía, la mayor incidencia se sitúa alrededor de los 30 años, siendo 18 la mediana de edad.(18)

Es un tumor altamente maligno que en el pasado tenía muy mal pronóstico. Hoy en día, gracias a la quimioterapia, su pronóstico es mucho mejor permitiendo la cirugía conservadora de la fertilidad. El tumor del saco vitelino tiene un crecimiento muy

rápido. (11) El rápido crecimiento podría explicarse por la alta tasa de ruptura capsular observada durante la cirugía. Los signos y síntomas clínicos más relevantes son la distensión abdominal y el dolor. Debido al rápido crecimiento de la evolución del tumor, puede complicarse con torsión o ruptura. Estas complicaciones se reportan a través de la aparición de dolor agudo y signos clínicos de abdomen agudo. Durante la vida fetal, la alfafetoproteína es producida por un saco vitelino, pero también por el hígado y el tracto gastrointestinal superior. Los tumores del saco vitelino producen alfafetoproteína, y aunque no es patognomónico, sus niveles séricos son útiles para el diagnóstico de una neoplasia maligna primaria de ovario, sus metástasis o su recurrencia. (19)

Los tumores del saco vitelino son en la mayoría de los casos unilaterales, con predilección por el ovario derecho. La afectación de ambos ovarios suele ser una manifestación de diseminación metastásica. El tumor suele ser grande, variando de 3 a 30 cm de diámetro, con un diámetro promedio de 15 cm. El tumor suele tener forma ovalada, encapsulado, sólido y quístico, con presencia de necrosis y hemorragias.

La inmunohistoquímica de los tumores de saco vitelino suele ser positiva para alfafetoproteína, sin embargo, su sensibilidad es relativamente baja. Otros marcadores positivos son glypican-3, SALL4 y LIN28. HepPar-1 es positivo en tumor del saco vitelino hepatoide, pero este marcador no es útil en el diagnóstico diferencial de otros tumores con diferenciación hepatoide. Los tumores del saco vitelino suelen ser negativos para ER, PR, EMA, PAX8, CK7, OCT4, D2-40 y SOX2. Además, el CD30 debe ser negativo.

Los componentes del tumor del saco vitelino se pueden encontrar en combinación con otros tipos de neoplasias malignas de células germinales, incluidos el coriocarcinoma extragestacional, el carcinoma embrionario y el teratoma inmaduro. La presentación más frecuente es el disgerminoma con tumor del saco vitelino. (11)

El manejo de un tumor del saco vitelino no se basa en ensayos clínicos aleatorizados debido al número limitado de casos informados. Debido a su rápido crecimiento, el tumor del saco vitelino se diagnostica temprano en el 70% de los

casos cuando el tumor aparentemente está confinado a un ovario. Esta evaluación intraoperatoria corresponde al estadio IA de FIGO, pero generalmente hay metástasis ocultas. En el 30% de los casos la enfermedad se extiende intraperitonealmente al momento del diagnóstico. La cirugía consiste en una laparotomía seguida de una estadificación intraoperatoria. En el estadio IA-IB, para pacientes que desean preservar la fertilidad, la cirugía debe consistir en una salpingooforectomía unilateral, lavado peritoneal, omentectomía y múltiples biopsias peritoneales de cualquier lesión sospechosa. (20)

Para los estadios IC a IV, se recomienda la cirugía citorreductora. En casos muy cuidadosamente seleccionados, podría ofrecerse cirugía conservadora de la fertilidad, seguida de tres o cuatro ciclos de quimioterapia BEP (bleomicina, etopósido, cisplatino).

El riesgo de metástasis es alto y ocurre de manera temprana, siendo los sitios principales los ganglios linfáticos retroperitoneales, el hígado, los pulmones y el intestino. La quimioterapia debe ofrecerse en los estadios IA-IB, con cirugía conservadora de la fertilidad si los marcadores tumorales posoperatorios son positivos. (21) Después de la quimioterapia hay un seguimiento estándar. La tasa de supervivencia a 5 años es muy buena para los estadios I y II (95 % y 90 %) y mala para los estadios III y IV (30 % y 25 %). (20,22)

Teratoma inmaduro

Los teratomas inmaduros representan el 35.6-36.2% de todos los tumores germinales malignos del ovario, ocupando el segundo lugar después del disgerminoma. Los teratomas inmaduros representan solo el 1% de todos los teratomas de ovario y su pico de incidencia es entre los 15 y 19 años. Es una neoplasia maligna muy agresiva, siendo responsable del 30% de las muertes por cáncer de ovario en mujeres menores de 20 años. (12,23) La mayoría de ellos contienen tejidos derivados del ectodermo, mesodermo y endodermo. Un número limitado está compuesto, predominante o exclusivamente, por tejidos monodérmicos. A diferencia del teratoma quístico maduro, los teratomas inmaduros contienen tejidos inmaduros o embrionarios. Se considera que la presencia de

estructuras embrionarias inmaduras dentro de un tumor de ovario es el signo de un teratoma inmaduro.

Un teratoma inmaduro es mucho más grande que un teratoma quístico maduro (el tamaño varía de 14 a 25 cm). (11,24) Un teratoma inmaduro es un tumor sólido o tiene una estructura mixta que contiene pequeños quistes. Estos quistes contienen líquido seroso o mucinoso o contenido graso sebáceo. (11)

En el 25% de los casos, los teratomas inmaduros de ovario pueden estar asociadas a una diseminación peritoneal que, secundaria a la quimioterapia adyuvante, puede convertirse en implantes maduros (síndrome de teratoma creciente) y/o gliomatosis peritoneal, descrita histológicamente como la presencia de tejidos gliales maduros puros. (25)

El tumor suele ser unilateral, de gran tamaño, oscilando entre 6 y 42 cm de diámetro con una media de 18,5 cm. Puede ser redondo, ovoide o lobulado, a veces con una superficie externa irregular o rota. En la sección de corte, las áreas sólidas son de color canela grisáceo a rosado, blandas y carnosas, con áreas frecuentes de necrosis y hemorragia. Pueden estar presentes estructuras quísticas, normalmente llenas de líquido seroso o mucinoso o de un material graso. El tumor puede contener áreas que se asemejan a tejidos normales, como elementos óseos o cartilagosos, y hasta en el 26 % de los casos, un quiste dermoide puede identificarse macroscópicamente dentro del teratoma inmaduro o un teratoma quístico maduro puede coexistir en el ovario opuesto.

La mayoría de los tumores consisten en una mezcla variable de elementos maduros e inmaduros, en varios estadios de inmadurez. Los elementos inmaduros pueden originarse en cualquiera de las tres capas embrionarias. El elemento inmaduro más común es el neuroepitelio, de origen neuroectodérmico, que es el tejido inmaduro más fácil de reconocer y cuantificar con el fin de clasificarlo. (10,11)

La cantidad del componente neuroepitelial primitivo que se incluye es un factor importante en la clasificación y determinación del pronóstico del tumor. La presencia de otros componentes inmaduros, como cartílago inmaduro, hueso, músculo esquelético y estructuras glandulares u otros elementos embrionarios, no es suficiente para el diagnóstico de un teratoma inmaduro.

La inmunohistoquímica no juega un papel importante en el diagnóstico de un teratoma inmaduro. (26)

El pronóstico de un teratoma inmaduro está influenciado por el grado histológico en sus estadios iniciales y la presencia de metástasis en estadios avanzados. Estos dos factores de riesgo tienen significados diferentes. El grado del tumor primario, que se basa en el grado de inmadurez del tejido neuroepitelial, se correlaciona con la probabilidad de diseminación extraovárica; mientras que la presencia de metástasis se correlaciona con la posibilidad de recurrencia y muchas veces desenlace fatal. Otros factores de riesgo son el tamaño del tumor, la rotura espontánea o intraoperatoria del tumor y la edad avanzada. Las recurrencias ocurren comúnmente dentro del primer año.

Existe consenso en que la cirugía conservadora de la fertilidad (salpingooforectomía unilateral) debe ofrecerse a pacientes jóvenes, con tumores en estadio FIGO I o II. La ruptura tumoral espontánea durante la cirugía se asocia con el riesgo de diseminación de la enfermedad. La evaluación del ovario contralateral debe realizarse con cuidado porque este podría albergar un quiste dermoide.

Para pacientes con estadio FIGO I o II (grado tres de inmadurez) y pacientes en estadio FIGO III (cualquier grado de madurez), o en caso de recurrencias, se debe recomendar quimioterapia. La quimioterapia moderna tiene excelentes resultados a largo plazo, con una tasa de supervivencia libre de enfermedad general del 95 %.

(27)

Carcinoma embrionario

El carcinoma embrionario es un tumor germinal maligno de ovario raro, mientras que su contraparte homóloga es relativamente común en los testículos. En la mayoría de los casos, el carcinoma embrionario es una parte constitutiva de los tumores germinales del ovario mixtos, que contiene tumor del saco vitelino u otros tipos de tumores. Los carcinomas embrionarios puros son extremadamente raros en los ovarios. Se desconoce la razón por la cual existe discrepancia entre el ovario y el testículo. (13)

El carcinoma embrionario es el tumor germinal de ovario más indiferenciado. Tienen la capacidad de diferenciarse hacia estructuras embrionarias (teratoma) o extraembrionarias (tumor de saco vitelino).

El carcinoma embrionario es el más frecuente durante la segunda y tercera década de la vida, con una mediana de edad de 15 años, pero hay informes de casos que mencionan mujeres mayores de 50 años. (28)

El signo más común es el agrandamiento abdominal. Un carcinoma embrionario frecuentemente se acompaña de signos de actividad hormonal, como sangrado uterino o pseudo pubertad precoz. Entre los marcadores séricos, la gonadotropina coriónica humana fracción beta tiene niveles frecuentemente elevados.

Estos tumores son típicamente unilaterales y de gran tamaño, con un diámetro promedio de 17 cm, superficie lisa y brillante. (10,11)

El carcinoma embrionario tiene un potencial altamente maligno. Su agresividad es principalmente local y se extiende por toda la cavidad abdominal. Las metástasis a distancia se desarrollan tardíamente y los ganglios linfáticos pulmonares, hepáticos y retroperitoneales son los sitios predilectos para su presencia.

En el momento del diagnóstico quirúrgico, alrededor del 60% de los pacientes se encuentran en el estadio IA FIGO. Si se basara únicamente en cirugía conservadora (salpingooforectomía unilateral), el pronóstico sería malo debido a las metástasis ocultas ya presentes en el momento del diagnóstico. El tratamiento quirúrgico en etapa temprana debe ser seguido por quimioterapia adyuvante. Para casos avanzados se recomienda que la cirugía citorreductora sea seguida de quimioterapia adyuvante. No se recomienda la radioterapia como terapia adyuvante para una CE. El seguimiento se realiza con marcadores séricos, gonadotropina coriónica humana fracción Beta y Alfafetoproteína.(28)

Coriocarcinoma

El coriocarcinoma no gestacional puro es raro; la mayoría de los casos no gestacionales se ven en el contexto de un tumor mixto de células germinales.(29)

La mayoría de las pacientes son diagnosticadas en la segunda o tercera década de la vida, (30,31) clínicamente se presenta con dolor abdominal, masa abdominal, o sangrado uterino anormal y elevación de gonadotropina coriónica humana. (29)

Histológicamente, el coriocarcinoma se caracteriza por una mezcla bifásica de citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto. Se han descrito casos raros de coriocarcinoma de ovario no gestacional que surgen en asociación con una neoplasia epitelial del ovario (carcinoma seroso, cistoadenoma mucinoso, carcinoma mixto de alto grado). (32)

La distinción entre coriocarcinoma gestacional y no gestacional es importante, ya que el metotrexate como agente único puede ser el tratamiento de elección para el coriocarcinoma gestacional, pero no debe utilizarse en el coriocarcinoma no gestacional, ya que este puede ser relativamente resistente a la quimioterapia; sin embargo, la mayoría de los pacientes responde a la quimioterapia combinada.(30,33) Tanto el coriocarcinoma gestacional como el no gestacional tienden a desarrollar metástasis hematógenas tempranas a diferentes órganos (pulmones, hígado, cerebro, vagina). (30)

Diagnóstico

El diagnóstico de tumor de células germinales del ovario debe ser tenido en cuenta en cualquier mujer que presente una masa pélvica. El hecho que se manifieste en mujeres en edad reproductiva es de gran importancia para el tratamiento.

Los síntomas dependerán de la velocidad de crecimiento. Los disgerminomas crecen más lentamente y pueden presentar síntomas abdominales inespecíficos. Los tumores de crecimiento rápido suelen aparecer con dolor abdominal agudo y/o una masa pélvica, que a veces requiere laparotomía de urgencia sin estudios preoperatorios adecuados y realizados por cirujanos sin experiencia en oncología ginecológica.

También puede presentarse alteraciones del patrón menstrual, sobre todo en tumores productores de gonadotropina coriónica humana.

Todos los pacientes con diagnóstico de tumor de células germinales de ovario deben someterse a un amplio estudio, previo a tratamiento, destinado a determinar la extensión de la enfermedad. Esto incluye una tomografía axial computarizada de tórax, abdomen y pelvis, análisis generales de sangre, marcadores tumorales; la

ecografía, sin embargo, puede ser más sensible para encontrar metástasis hepáticas.

Marcadores tumorales

Algunos tumores de células germinales producen alfafetoproteína y gonadotropina coriónica humana fracción Beta; por lo tanto, sus valores deben ser determinados en mujeres menores de 40 años con sospecha de cáncer de ovario. En general, los disgerminomas producen deshidrogenasa láctica y gonadotropina coriónica humana fracción Beta. Sin embargo, un valor de gonadotropina coriónica humana fracción beta muy elevado sugiere un tumor mixto. Los coriocarcinomas producen gonadotropina coriónica humana fracción beta y los tumores del seno endodérmico alfafetoproteína. Carcinomas embrionarios puede estar asociado con la elevación de uno de los dos marcadores, dependiendo de su composición. En general, los teratomas inmaduros no producen ningún marcador, sin embargo, la alfafetoproteína puede estar elevada. Estos marcadores tumorales son valiosos en el diagnóstico, el proceso de respuesta y la progresión de la enfermedad.(34)

Factores pronósticos

Ni el pronóstico ni el tratamiento de estos tumores es homogéneo, su escasa incidencia dificulta el desarrollo de estudios prospectivos que puedan establecer factores pronósticos y tratamientos específicos.

Se han identificado la importancia de los marcadores tumorales (valores de gonadotropina coriónica humana fracción beta y alfafetoproteína) y estadios iniciales como factores pronósticos y predictivos de supervivencia.

No obstante, la introducción de la quimioterapia adyuvante en la cirugía inicial ha mejorado significativamente el pronóstico de estas pacientes; a pesar de este hecho, se observan recaídas en 20 a 30% de los pacientes con tumores germinales malignos del ovario.

Además, el tamaño (más de 10 cm) y la histología son otros factores que determinan el pronóstico en los pacientes con tumores germinales malignos del ovario; los

tumores del seno endodérmico son particularmente agresivos. Algunas series han reportado una tasa de supervivencia a los 2 años para estadios I del 29%.

En el caso del disgerminoma limitado a ovario, con menos de 10 cm de tamaño, capsula intacta, sin afectación de otro órgano y sin ascitis, la tasa de supervivencia después de la cirugía de preservación fue del 88.6%. (34)

En un estudio de 35 casos de tumores de células germinales, donde la mitad de los pacientes estaban en etapa avanzada, demostró una respuesta completa y sostenida del 97% de los casos a los 10 a 54 meses después del inicio de quimioterapia con esquema BEP (bleomicina- etopósido – cisplatino). (35)

Los factores relacionados con el fracaso del tratamiento fueron: histología (disgerminoma vs no disgerminoma) y estadio (I-II vs III y IV).

Factores relacionados con las tasas de supervivencia fueron: histología (disgerminoma vs no disgerminoma), tumor residual después de la cirugía (> o igual a 1 cm vs < 1 cm) y tratamiento de rescate en quimioterapia de dosis alta. (36)

Estadificación

El procedimiento de estadificación incluye omentectomía infracólica, biopsia del peritoneo diafragmático, canales paracólicos, peritoneo pélvico y lavados peritoneales.

En los tumores de células germinales, no hay consenso sobre el papel de la linfadenectomía sistemática, pero la omisión de los procedimientos peritoneales de estadificación parece aumentar la tasa de recurrencia. (37)

Como en otros tumores, el cáncer de ovario se clasifica en varios estadios según la extensión de la enfermedad.

El estadio de la enfermedad (su grado de extensión) es el factor pronóstico más importante. Así, las pacientes con tumores en estadios iniciales (I y II) tienen una mayor supervivencia que las pacientes con tumores avanzados (III y IV), y menor probabilidad de recurrencia tras el tratamiento.

Estadificación quirúrgica del cáncer de ovario (estadios figo)

I	Tumor limitado a los ovarios o las trompas uterinas
---	---

IA	Tumor limitado a uno o ambos ovarios (cápsula intacta) o una trompa uterina; no hay tumor en la superficie externa del ovario o la trompa; y ninguna célula maligna en el líquido ascítico o en lavados peritoneales
IB	Tumor limitado a ambos ovarios (cápsula intacta) o las trompas uterinas; no hay tumor en la superficie externa del ovario o la trompa y ninguna célula maligna en líquido ascítico o en lavados peritoneales
IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios o trompas uterinas, más cualquiera de los siguientes:
IC1	Derrame quirúrgico
IC2	La cápsula se rompió antes de la cirugía o hay tumor en la superficie del ovario o la trompa uterina
IC3	La cápsula se rompió antes de la cirugía o hay tumor en la superficie del ovario o la trompa uterina
II	Tumor que compromete uno o ambos ovarios o trompas uterinas con extensión pelviana (por debajo del estrecho superior de la pelvis) o cáncer peritoneal primario
IIA	Extensión y/o implantes en el útero, las trompas uterinas y/o los ovarios
IIB	Extensión y/o implantes en otros tejidos pelvianos intraperitoneales
III	Tumor que afecta uno o ambos ovarios o trompas uterinas o cáncer peritoneal primario con metástasis peritoneales confirmadas en la microscopia fuera de la pelvis y/o metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales y/o paraaórticos
IIIA	Ganglios linfáticos retroperitoneales positivos, con o sin metástasis peritoneales microscópicas que se extienden más allá de la pelvis
IIIA1	Solo ganglios linfáticos retroperitoneales positivos (confirmados mediante histología)
IIIA1(I)	Metástasis \leq 10 mm de diámetro máximo
IIIA1(II)	Metástasis $>$ 10 mm de diámetro máximo
IIIA2	Compromiso peritoneal microscópico extra pélvico (más allá del borde pélvico), con o sin ganglios linfáticos retroperitoneales positivos

IIIB	Metástasis peritoneales macroscópicas que se extienden más allá de la pelvis y que tienen ≤ 2 cm de dimensión mayor y ganglios linfáticos retroperitoneales positivos o negativos
IIIC	Metástasis peritoneales macroscópicas que se extienden más allá de la pelvis y son > 2 cm en la dimensión más grande, con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales (incluye la extensión del tumor a la cápsula del hígado y el bazo sin compromiso parenquimatoso de ninguno de los órganos)
IV	Metástasis a distancia
IVA	Derrame pleural con citología positiva
IVB	Metástasis al parénquima hepático o esplénico y/o metástasis a órganos extra-abdominales (incluidos los ganglios linfáticos inguinales y los que están fuera de la cavidad abdominal) y/o compromiso transmural del intestino.

(21)

Tratamiento

Estadios iniciales

La mayoría de los tumores de células germinales se diagnostican en etapa temprana. En estadio I, los pacientes tienen un pronóstico excelente con estado libre de enfermedad a largo plazo de alrededor del 90%. Dado la corta edad de las pacientes, se deben hacer todos los esfuerzos para preservar la fertilidad. La cirugía conservadora de la fertilidad parece ser segura con excelente supervivencia después de un seguimiento a largo plazo, con resultados equivalente a pacientes sometidas a histerectomía con salpingooforectomía bilateral.

El disgerminoma puro en estadio IA debe ser tratado solo con cirugía. (37) La tasa de recurrencia en este grupo es relativamente bajo (15-25%) y pueden ser tratadas con éxito en el momento de la recaída con alta probabilidad de curación.

Los pacientes con teratoma inmaduro de grado 1 en estadio IA no requieren quimioterapia adyuvante adicional después de la estadificación quirúrgica adecuada. (38) Todos los grados de teratoma inmaduro y todos los germinomas en estadio I pueden ser manejado con estrecha vigilancia después de la cirugía conservadora de la fertilidad, reservando quimioterapia para aquellos casos en lo que la recidiva posquirúrgica es documentada. (37,39)

Todos los pacientes con tumor del saco vitelino en estadio I se tratan con quimioterapia adyuvante después de la cirugía. (21)

Tratamiento en estadios avanzados

La cirugía conservadora de la fertilidad también debe considerarse en estadios avanzados de la enfermedad, ya que las tasas de curación siguen siendo altas. El objetivo de la cirugía es extirpar la mayor cantidad posible de tumor macroscópico. Estos tumores son altamente quimiosensibles, pero crecen rápidamente y pueden volver a crecer si hay retraso en el inicio de la quimioterapia.

Los regímenes basados en platino han sido el tratamiento de elección y el régimen de bleomicina, etopósido y cisplatino de 5 días es el más utilizado. (15,21) Si bien el número óptimo de ciclos de Bleomicina, Etopósido y Cisplatino no ha sido completamente establecido, en ensayos aleatorizados, 3 ciclos de Bleomicina, Etopósido y Cisplatino para enfermedad avanzada ha sido recomendado. (38,40)

Los disgerminomas son muy sensibles a la radioterapia; sin embargo, su uso se limita a casos seleccionados por el impacto negativo sobre la fertilidad.

Las pacientes resistentes a una combinación basada en cisplatino pueden recibir Vincristina/Actinomicina D/ Ciclofosfamida o Paclitaxel/ Gemcitabina/ Oxaliplatino como tratamiento de rescate.

Pacientes que tienen recaída de tumor maligno de células germinales de ovario después de la quimioterapia primaria tienen un mal pronóstico. (41)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de ovario es el cáncer ginecológico más letal. (1) Es la principal causa de muerte entre todas neoplasias malignas ginecológicas y la quinta causa principal de mortalidad por cáncer entre las mujeres en los Estados Unidos de América. (2) Este afecta a mujeres de todas las edades, pero es frecuentemente diagnosticado en mujeres de 55 a 64 años.

Todos los pacientes con diagnóstico de tumor de células germinales de ovario deben someterse a un amplio estudio, previo a tratamiento, destinado a determinar la extensión de la enfermedad. Esto incluye una tomografía axial computarizada de tórax, abdomen y pelvis, análisis generales de sangre, marcadores tumorales; la ecografía, sin embargo, puede ser más sensible para encontrar metástasis hepáticas.

El pronóstico ni el tratamiento de estos tumores es homogéneo, su escasa incidencia dificulta el desarrollo de estudios prospectivos que puedan establecer factores pronósticos y tratamientos específicos.

Se han identificado la importancia de los marcadores tumorales (valores de gonadotropina coriónica humana fracción beta y alfafetoproteína) y estadios iniciales como factores pronósticos y predictivos de supervivencia.

No obstante, la introducción de la quimioterapia adyuvante en la cirugía inicial ha mejorado significativamente el pronóstico de estas pacientes; a pesar de este hecho, se observan recaídas en 20 a 30% de los pacientes con tumores germinales malignos del ovario.

Pregunta de investigación:

¿Cuáles son los factores clínico-patológicos asociados a la recurrencia a 4 años de culminado el tratamiento en pacientes con tumor germinal maligno de ovario?

JUSTIFICACIÓN

El cáncer de ovario representa el cáncer ginecológico con mayor letalidad en el mundo. En México se reportan aproximadamente 3038 muertes al año, siendo el segundo cáncer ginecológico en mortalidad después de cáncer de mama. Esta mortalidad se debe a la etapa al momento del diagnóstico, histología, el tipo de diseminación y la complejidad quirúrgica.

Los tumores malignos de células germinales de ovario son un grupo heterogéneo de tumores que tienen varios tipos histológicamente diferentes, derivados de las células germinales primordiales de la gónada embrionaria. Estos tumores son cánceres poco frecuentes, representando menor del 5% de todas las neoplasias malignas de ovario y por lo general, ocurren principalmente en adolescentes y mujeres jóvenes.

Sin embargo, debido a la rara incidencia de estos tumores, existe limitada información y experiencia sobre los tumores malignos de células germinales de ovario, con pocos datos disponibles e información sobre su manejo y factores asociados a la recurrencia. La finalidad de conocer los factores asociados a la recurrencia de esta entidad es que los mismos no están adecuadamente descritos en nuestro medio, siendo de importancia, ya que la población afectada generalmente son mujeres en edad reproductiva. Por lo tanto, es de suma importancia conocer el impacto de cada uno de estos factores para abrir nuevas líneas de investigación y evaluar la eficiencia de los tratamientos actuales.

OBJETIVO

OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores clínico-patológicos asociados a la recurrencia a 4 años de culminado el tratamiento en pacientes con tumor germinal maligno de ovario.

Específico

- Determinar la asociación de la edad, estadio de la enfermedad, tamaño de tumoración, diagnóstico histológico, elevación de Gonadotropina coriónica humana fracción beta, elevación de alfafetoproteína, modalidad de tratamiento, regímenes de quimioterapia y presencia de lesiones residuales y la recurrencia a 4 años de culminado el tratamiento en pacientes con tumor maligno de células germinales de ovario.

Secundarios

- Describir las características generales de los pacientes con tumor maligno de células germinales de ovario.

Evaluar el periodo libre de enfermedad de las pacientes posterior al tratamiento primario.

HIPÓTESIS

- Edades mayores de 20 años, estadio clínico avanzado, estadio clínico avanzado se asocian a mayor recurrencia a 4 años de culminado el tratamiento en pacientes con tumor maligno de células germinales de ovario.
- Los tipos histológicos no Disgerminoma (tumor del saco vitelino, teratoma inmaduro, carcinoma embrionario, tumor mixto de células germinales, coriocarcinoma no gestacional) son los tipos histológicos que tienden mayor a la recurrencia a 4 años de culminado el tratamiento en pacientes con tumor maligno de células germinales de ovario.
- La elevación de marcadores tumorales al diagnóstico no influye en la recurrencia a 4 años de culminado el tratamiento en pacientes con tumor maligno de células germinales de ovario.
- La cirugía preservadora de fertilidad se asocia a mayor riesgo de recurrencia a 4 años de culminado el tratamiento en pacientes con tumor maligno de células germinales de ovario.
- Lesiones residuales mayores a 1 cm influyen fuertemente en la recurrencia a 4 años de culminado el tratamiento en pacientes con tumor maligno de células germinales de ovario.

MÉTODOS

DISEÑO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y descriptivo en la unidad de Oncología Médica de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez del CMN “La Raza” en el periodo 1 de enero de 2014 a 31 de diciembre de 2018

LUGAR O SITIO DEL ESTUDIO.

Consulta externa de perinatología de la UMAE hospital de Gineco Obstetricia no. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del CMN “La Raza”.

UNIVERSO DE TRABAJO

Se incluyeron el expediente clínico y electrónico de las pacientes con diagnóstico de tumor germinal maligno de ovario que fueron diagnosticadas y tratadas en la Unidad de Oncología Médica de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez del CMN “La Raza” en el periodo 1 de enero de 2014 a 31 de diciembre de 2018.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

- Criterios de inclusión.
 - Expedientes de mujeres con diagnóstico de tumor germinal maligno de ovario que culminaron tratamiento quirúrgico y/o médico.
 - En el periodo 1 de enero de 2014 a 31 de diciembre de 2018
- Criterios de exclusión
 - Expediente clínico incompleto o inexistente.
- Criterios de eliminación

- Pacientes que perdieron el seguimiento en la unidad

FORMA DE SELECCIÓN DE LAS PARTICIPANTES

Las pacientes se seleccionaron una vez que cumplieron con los criterios de inclusión con muestreo no probabilístico, de casos consecutivos por conveniencia.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

Fase I Posterior a la aprobación por el Comité Local de Ética en Investigación en Salud y por el Comité Local de Investigación en Salud, y el Comité de Ética en Investigación en Salud con sede en el Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional La Raza en la Ciudad de México.

Fase II. Se realizó búsqueda en los censos de hospitalización y registro de la consulta externa de oncología médica de pacientes con diagnóstico de Cáncer de ovario germinal maligno. En caso de cumplir con los criterios de inclusión se procederá a registrar el nombre y número de seguridad social, y se le asignará un número de identificación.

Fase III. Se revisaron el expediente clínico en físico y electrónico para obtención de la información.

Fase IV. La información obtenida fue capturada en una base de datos de Excel para su posterior análisis estadístico. Se usará estadística paramétrica para variables de distribución normal y no paramétrica para variables de distribución libre. Se realizó análisis bivariado con ANOVA y Kruskal y para el análisis multivariado, se realizó mediante la regresión de COX. Se usaron los softwares SPSS v22 y Graph Pad Prism 6. Se consideraron significativos valores de $p < 0.05$.

La presentación de resultados se realizó por medio de tablas según los datos registrados.

La información del estudio permanecerá confidencial a cargo del investigador responsable.

ASPECTOS ESTADÍSTICOS

Procesamiento de datos.

Se realizó un análisis descriptivo: las variables cualitativas se utilizaron, en frecuencias y proporciones y para las cuantitativas medias con desviación estándar e intervalos según su distribución. Utilizamos el paquete estadístico SPSS versión 20.0

Análisis estadístico

Se utilizaron los softwares SPSS v22 y Graph Pad Prism 6. Se determinó la distribución de las variables cuantitativas con la prueba de Kolmogorov, las variables de distribución normal se reportaron con media \pm desviación estándar, y las variables cualitativas con frecuencia y porcentaje.

Para el análisis bivariado, las variables cuantitativas de distribución normal se analizaron con T-Student, y las variables cualitativas fueron evaluadas con ANOVA y Kruscal wallis, y un análisis de supervivencia de Kaplan Meier, para análisis multivariado, se realizaron mediante la regresión de COX.

Se consideraron significativos valores de $p < 0.05$.

Tamaño de muestra

Se estimó el tamaño de la muestra con la fórmula de proporciones usando los parámetros de nuestra hipótesis esperando encontrar un nivel de confianza de 95%. Se requieren 46 paciente.

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{e^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

n: tamaño de muestra buscado

N: tamaño de la población o universo, en este caso son de 52 paciente

Za²: parámetro estadístico que depende el Nivel de confianza: 1.96², si la seguridad es del 95%

e: Margen de error, en este caso deseamos que sea del 0.05

p: proporción esperada (esperaría 50% 0.5)

q: (1-p): probabilidad de que no ocurra el evento estudiado, (1-0.5: 0.5)

Por lo tanto:

$$n: 52 \times 1.96^2 \times 0.5 \times 0.5 / 0.05^2 \times (52-1) + 1.96^2 \times 0.5 \times 0.5$$

$$n: 52 \times 3.84 \times 0.5 \times 0.5 / (0.0025) \times (51) + 3.84 \times 0.5 \times 0.5$$

$$n: 49.92 / 0.12 + 0.96$$

$$n: 49.92 / 1.08$$

$$n: 46.22$$

VARIABLES

Dependiente

Variable dependiente	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Escala de medición
Recurrencia	Aparición nuevamente de una lesión que ha cicatrizado o curado completamente	Lesiones detectadas nuevamente mediante clínica o estudios de imagen que han previamente habían desaparecido	1. Si 2. No	Cualitativa Nominal

Fecha de término de tratamiento	Dato temporal en que se establece la última dosis de farmacoterapia específica	Dato temporal en que se establece la última dosis de quimioterapia o desde la fecha de cirugía de bordes libres	1. Fecha	Cuantitativa discreta
Fecha a la recurrencia	Dato temporal en que se establece el diagnóstico de reaparición de cáncer	Fecha en que se identifica el diagnóstico de reaparición de un tumor previamente erradicado	1. Fecha	Cuantitativa discreta
Periodo libre de enfermedad	Tiempo que se mide después del tratamiento durante el que no se detecta ningún signo del cáncer	Tiempo transcurrido desde la desaparición clínica, radiológica ya analítica de la enfermedad tumoral, hasta la recurrencia de la misma.	1. 0 a menor de 1 año 2. Mayor o igual a 1 año a menos de 3 años 3. Mayor o igual a 3 años a)	Cuantitativa discreta

Independiente

Variable independiente	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Escala de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Edad cronológica	1. < o igual a 19 años 2. 20 a 40 años 3. >41 años	Cuantitativa discreta
Estadio de la enfermedad	Extensión de cáncer en el cuerpo	Etapas quirúrgica del cáncer	1. Estadio I 2. Estadio II 3. Estadio III 4. Estadio IV	Cualitativa Ordinal
Diagnóstico histológico	Caracterización morfológica microscópica de las neoplasias	se revisará expediente clínico en el apartado de reporte histopatológico	1. Disgerminoma 2. Tumor del saco vitelino 3. Teratoma inmaduro	Cualitativa Nominal

		y se determinará el resultado obtenido por médico patólogo	<ol style="list-style-type: none"> 4. Tumor mixto de células germinales 5. Carcinoma embrionario 6. Coriocarcinoma no gestacional 	
Gonadotropina Coriónica humana	Es una proteína sintetizada principalmente por los tejidos embrionarios; está constituida por 2 cadenas de aminoácidos denominadas alfa (α) y beta (β). Su secreción está relacionada a la masa de tejido trofoblástico	Determinación cuantitativa de la fracción B hCG total en sangre por el método ELISA	<ol style="list-style-type: none"> b) <ol style="list-style-type: none"> 1. < o igual a 5 mUI/ml 2. > 5 mUI/ml c) 	Cuantitativa continua
Alfafetoproteína	Es una glicoproteína oncofetal homóloga a la albúmina, que en condiciones normales se sintetiza en el saco vitelino, hígado fetal y líquido amniótico.	Determinación cuantitativa de alfafetoproteína	<ol style="list-style-type: none"> 1. < o igual a 300 ng/ml 2. >300 ng/ml 	Cuantitativa continua
Deshidrogenasa láctica	Es una enzima implicada en la vía metabólica glucolítica, especialmente en condiciones anaerobias, encargada de la conversión de piruvato a lactato. Se relaciona generalmente con la carga tumoral	Determinación cuantitativa de deshidrogenasa láctica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Menor o igual a 220 U/L 2. Mayor a 220 U/L 	Cuantitativa continua
Modalidad de tratamiento	Conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar	Conjunto de tratamiento, médico y/o quirúrgico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cirugía 2. Cirugía + quimioterapia 	Cualitativa Nominal

	una enfermedad	utilizado para tratar a pacientes con cáncer de ovario germinal maligno		
Tratamiento quirúrgico	Plan terapéutico que objetivamente requiere el uso de cirugía para curar o aliviar una lesión	Tipo de cirugía utilizada en las pacientes con cáncer de ovario germinal maligno	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cirugía preservadora de la fertilidad 2. Cirugía con rutina completa de cáncer de ovario. d)	Cualitativa Nominal
Quimioterapia	Tratamiento farmacológico para destruir células cancerosas	Tipo de tratamiento farmacológico utilizado en pacientes con cáncer de ovario germinal maligno	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bleomicina, etopósido, cisplatino 2. Etopósido, cisplatino 3. Vincristina, bleomicina, cisplatino 4. Otros 	Cualitativa Nominal
Enfermedad residual	Presencia de células malignas después de haber recibido tratamiento quirúrgico	Presencia de lesiones tumorales posterior a tratamiento quirúrgico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ausencia 2. Menor o igual a 1 cm 3. Mayor a 1 cm 	Cualitativa Ordinal

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud se considera como una investigación **sin riesgo** por tratarse de una investigación documental retrospectiva. El estudio considera los aspectos éticos de:

- Pautas éticas de CIOMS
- 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki y última modificación por la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.
- Informe Belmont (1979) que sustentan toda la investigación con sujetos humanos.
 1. Beneficencia no Maleficencia: con este protocolo se buscará incrementar al máximo los potenciales beneficios para los sujetos participantes.
 2. Respeto: dado que no se requiere consentimiento informado, se protegerá la información de las pacientes, usándose únicamente para fines de este protocolo de investigación.
 3. Justicia: los beneficios de un estudio de investigación deben ser repartidos equitativamente entre los sujetos de estudio.
- La Ley General de Salud (7 de febrero de 1984, última reforma DOF 12-07-2018) en su Título quinto, Investigación para la salud, Capítulo único: desarrollo de acciones que comprende al investigación para la salud (artículo 96); bases conforme a las cuales se debe desarrollar la investigación en seres humanos (artículo 100); y sanciones correspondientes que se hará acreedor quien realice investigación en seres humanos contraviniendo lo dispuesto en dicha Ley (artículo 101).
- Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud (6 de enero de 1987, última reforma DOF 02-04-2014):

El proyecto de investigación cumple con las normas éticas y se ajusta a las normas establecidas por el Instituto Mexicano del Seguro Social, y no están en contra de ninguna de ellas.

El presente proyecto no es considerado una maniobra de intervención ya que el autor únicamente recolectará el reporte de las variables de interés de los casos de pacientes con Tumor germinal maligno de ovario que fueron tratadas en la UMAE Hospital Gineco Obstetricia # 3 del CMN "La Raza", se respetarán los datos personales de los pacientes y serán resguardados, solamente los valores de las variables de interés de estudios de sangre e imagen se usarán con fines de difusión en futuras publicaciones (tesis) sin fines de lucro.

Dado que se trata de un estudio retrospectivo con revisión de registros clínicos que incluye a algunas pacientes ya dadas de alta definitiva en el cual la confidencialidad de las participantes se resguardará de manera estricta y a que hacer acudir a estas participantes a firmar consentimiento informado imposibilitaría la realización del proyecto (artículo 32, Declaración de Helsinki, Actualización 2013), solicitamos a los Comités de Ética en Investigación y al de Investigación en Salud permitan que se lleve a cabo sin consentimiento informado para estas pacientes en particular (se agrega carta de solicitud). En caso de que el Comité de Ética en Investigación no apruebe la realización del protocolo sin consentimiento informado, se intentará localizar a las pacientes y el mismo será solicitado por personal ajeno a la atención médica, siempre después de que el paciente haya recibido la atención médica motivo de su asistencia si fuera el caso. De igual forma, los testigos no deberán ser personas que pudieran ser influenciadas por quien solicite el consentimiento informado. Para las pacientes que aún acuden a atención médica al hospital y que sean atendidas por los investigadores, éstos se comprometen a SI solicitar Consentimiento informado de la misma forma arriba señalada.

Las pacientes no obtendrán algún beneficio, sin embargo, como beneficio al conocimiento médico se espera que los resultados nos permitan un mayor conocimiento de los factores de riesgo asociados a la recurrencia en tumores germinales malignos de ovario. Dado que se trata de un estudio sin riesgo en el que sólo se van a revisar de manera retrospectiva registros clínicos con resguardo de la confidencialidad, el balance riesgo-beneficio es adecuado.

En todo momento se preservará la confidencialidad de la información de las participantes, ni las bases de datos ni las hojas de colección contendrán información que pudiera ayudar a identificarlas, dicha información será conservada en registro aparte por el investigador principal bajo llave, de igual forma al difundir los resultados de ninguna manera se expondrá información que pudiera ayudar a identificar a las participantes. Lo anterior aplica particularmente cuando se usen fotografías corporales, en cuyo caso se hará una carta exprofeso para tal fin.

Se analizará todas aquellas pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, a evaluar a todos los casos que identifiquen.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

- Humanos: El investigador responsable Dr. Enrique Isay Talamantes Gómez es médico especialista en Oncología médica con 8 años de experiencia clínica, 4 tesis dirigidas y 2 publicaciones.
- Físicos: Expedientes clínicos, Computadora, papel, bolígrafo, copias, hoja de recolección de datos. Gastos a cargo de los investigadores.
- Financieros: El proyecto no requiere de financiamiento, ya que en este estudio solo se requiere la recolección de datos del expediente clínico. Los datos serán recopilados por el medico tesista fuera de su horario de trabajo y como parte de sus actividades académicas complementarias.

Infraestructura: Se utilizarán las instalaciones físicas del Centro Médico La Raza

CRONOGRAMA

Factores clínico-patológicos asociados a la recurrencia a 4 años de culminado el tratamiento en pacientes con tumor germinal maligno de ovario

ACTIVIDAD	JUN – JUL 2022	SEP 2022 – MAR 2023	MAR - ABR 2023	ABR - MAY 2023	JUN 2023	JUL 2023	AGO 2023	SEPT 23
Revisión de literatura	X	X						
Elaboración de Protocolo		X						
Registro de Protocolo ante el Comité de Investigación						X		
Colección de Información							X	
Captura de Datos							X	
Análisis de Datos								X
Interpretación de Resultados								X
Redacción de Tesis								X

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 45 expedientes de mujeres con diagnóstico de tumor germinal maligno de ovario que fueron diagnosticadas y tratadas con manejo quirúrgico y/o médico en la unidad de Oncología Médica de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez del CMN “La Raza” en el período 1 de enero de 2014 a 31 de diciembre de 2018.

En la tabla 1 se exponen las características generales de la población estudiada, con relación a la edad de las pacientes, de manera global se presentó un promedio de 28 ± 8 años. La clasificación del cáncer de ovario resultó del tipo IIIC en el 33.3% de los casos, seguido del IC en el 22% de los casos, el tipo tumoral más frecuente fue el disgerminoma en el 66.7% de casos y el tratamiento quirúrgico con mayor frecuencia seleccionado fue la cirugía preservadora de fertilidad, aunque la diferencia con la cirugía completa fue mínima, 51.1% vs 48.9%. Respecto al análisis hormonal, se identificó para la población en general un promedio de 1211 UI/L de deshidrogenasa láctica, con valores promedio de Alfafetoproteína de 1234.36 ng/mL y gonadotropina coriónica humana fracción B 2917.24 mUI/mL. Respecto a los fármacos para quimioterapia, se presentó un 80% de casos que requirieron de quimioterapia, 75.6% de casos recibieron el esquema Bleomicina/ etopósido/ Cisplatino, 8.9% recibieron Vincristina/ Bleomicina/ Cisplatino y 6.7% de casos recibieron otros esquemas según el caso. Finalmente, la enfermedad residual se identificó en el 31.1% de casos, siendo menor a 1 cm el 11.1% y mayor a 1 cm el 20%.

Tabla 1. Características generales de la población estudiada

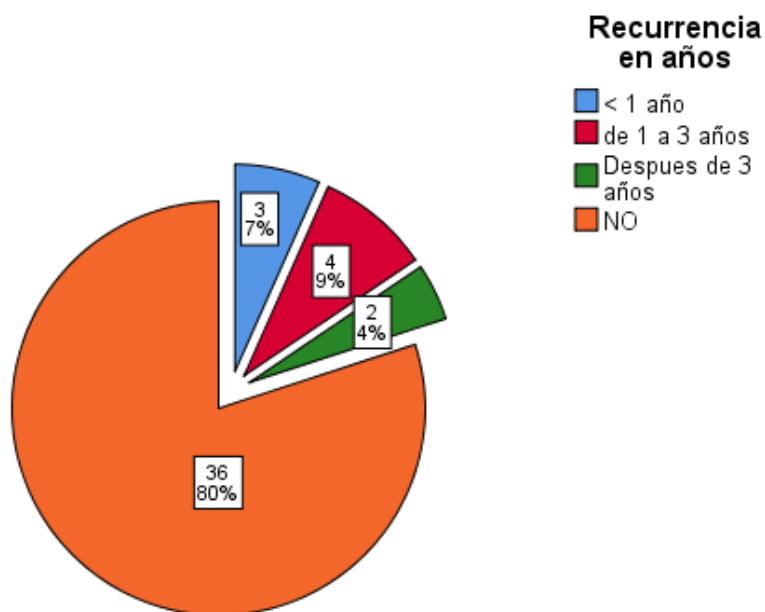
Variable		
Edad al diagnóstico, años (media+/- DE)	28 ± 8 años	

Estadio de la enfermedad n (%)			
IA	11 (24.4)		
IA2	1 (2.2)		
IC	10 (22.2)		
IC3	1 (2.2)		
IIA	3 (6.7)		
III	1 (2.2)		
III C	1 (2.2)		
IIIA	1 (2.2)		
IIIC	15 (33.3)		
Diagnóstico histológico n (%)			
Disgerminoma	30 (66.7)		
Teratoma inmaduro	10 (22.2)		
Tumor del saco vitelino	2 (4.4)		
Tumor mixto de Células Germinales	3 (6.7)		
Elevación de gonadotropina coriónico beta (mU/mL) (mediana, rango IC)			
	1.2	0.70	5.00
Deshidrogenasa Láctica UI/I (mediana, rango IC)			
	416	324	884
Elevación de alfafetoproteína (mU/mL) (mediana, rango IC)			
	1.57	1.00	2.19
Tratamiento quirúrgico n (%)			
Cirugía de rutina de ovario completa	22 (48.9)		
Cirugía preservadora de la fertilidad	23 (51.1)		
Presencia de lesiones residuales n (%)			
NO	31 (68.9)		
SI	14 (31.1)		

Recurrencia a 4 años de culminado el seguimiento n (%)	9 (20)	
Tiempo libre de enfermedad al tratamiento primario n (%)		
1 año	3 (7)	
1 a 3 años	4 (9)	
Mas de 3 años	2 (4)	
No recurrencia	36 (80)	
Quimioterapia n (%)		
Bleomicina/ etopósido/ Cisplatino	Si	34 (75.6)
Vincristina/ Bleomicina/ Cisplatino	Si	4 (8.9)
Otros	Si	3 (6.7)
Enfermedad residual n (%)		
NO	31 (68.9)	
SI	14 (31.1)	

De los casos evaluados, se identificó un total de 9 pacientes (20%.) con diagnóstico de recurrencia, la recurrencia se presentó en el primer año en 7%, en el lapso de 1 a 3 años de 9% y en más de 3 años del 4%.

Grafico 1. Incidencia de casos con recurrencia según tiempo de aparición



En el análisis para identificar asociaciones para la recurrencia (tabla 2) y se identificó que para los casos con recurrencia la edad fue mayor con un promedio de 32 ± 8 años comparado con los casos sin recurrencia con 24 ± 7 años ($p 0.002$). Cuando se clasificó por grupos de edad no se observó una diferencia estadísticamente significativa.

		Recurrencia NO	Recurrencia SI	
			p	
Edad (media+/-DE)		24 ± 7	32 ± 8	*0.002
Grupo edad (n/ %)	< o igual 19	10 (27.8%)	1 (11.1%)	
	> 40	2 (5.6%)	2 (22.2%)	
	20 a 40	24 (66.7%)	6 (66.7%)	

*Chi2

En la comparación de los casos según la presencia de recurrencia no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en la evaluación hormonal.

Tabla 2. Evaluación hormonal de los casos con tumor germinal maligno de ovario							
	Recurrencia NO			Recurrencia SI			p
	Mediana	Rango IC		Mediana	Rango IC		
Deshidrogenasa Láctica UI/l (media+/- DE, rango IC)	430	326	897	416	315	615	0.786**
Alfafetoproteína ng/mL (media+/- DE, rango IC)	1.53	0.98	2.76	1.80	1.53	2.19	0.362**
gonadotropina coriónica humana fracción B mUI/mL (media+/- DE, rango IC)	1.20	0.65	4.98	1.90	1.10	6.29	0.941**

. **U de Mann Whitney variables numéricas no normales.

No existieron diferencias significativas para la recurrencia en el estadio, tipo de tumor o tratamiento.

Tabla 3. Clasificación y tratamiento de los casos con tumor germinal maligno de ovario comparación según la recurrencia				
		Recurrencia		
		NO	SI	p
		n (%)	n (%)	
Estadio de la enfermedad	IA	10 (27.8)	1 (11.1)	0.263
	IA2	1 (2.8)	0 (0.0)	
	IC	9 (25.0)	1 (11.1)	
	IC3	1 (2.8)	0 (0.0)	
	IIA	3 (8.3)	0 (0.0)	
	III	0 (0.0)	1 (11.1)	
	IIIA	1 (2.8)	0 (0.0)	
	IIIC	9 (25.0)	6 (66.7)	
	IV	1 (2.8)	0 (0.0)	
Tipo de tumor	Disgerminoma	25 (69.4)	5 (55.6)	0.266
	Teratoma inmaduro	6 (16.7)	4 (44.4)	
	Tumor del saco vitelino	2 (5.6)	0 (0.0)	
	Tumor mixto de Células Germinales	3 (8.3)	0 (0.0)	
Tratamiento	Cirugía de rutina de ovario completa	16 (44.4)	6 (66.7)	0.233
	Cirugía preservadora de la fertilidad	20 (55.6)	3 (33.3)	

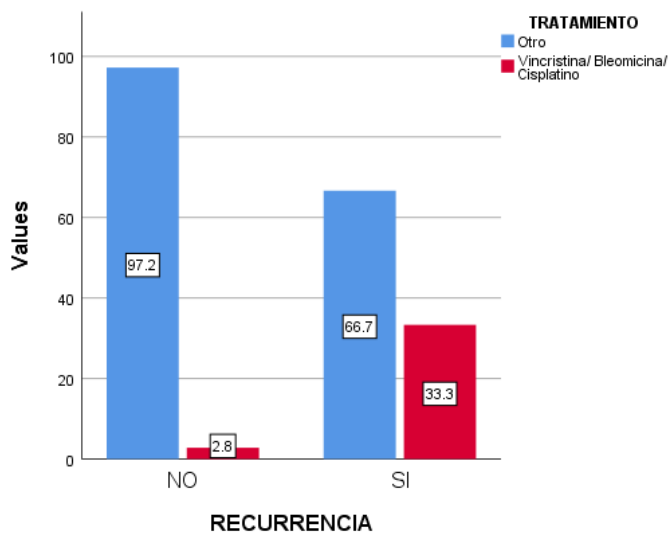
Chi2 variables categóricas.

Cabe mencionar que los casos que presentaron recurrencia recibieron Vincristina/ Bleomicina/ Cisplatino hasta el 33.3%, comparado con los casos sin recurrencia, que solo requirieron 2.8% de casos el mismo esquema (p 0.004), esto probablemente asociado a la resistencia del tumor más que a la administración del tipo de esquema perse.

		Recurrencia				P
		NO		SI		
		n	%	n	%	
Quimioterapia	NO	8	22.2	1	11.1	0.456
	SI	28	77.8	8	88.9	
Bleomicina/ etopósido/ Cisplatino	NO	9	25.0	2	22.2	0.862
	SI	27	75.0	7	77.8	
Vincristina/ Bleomicina/ Cisplatino	NO	35	97.2	6	66.7	0.004
	SI	1	2.8	3	33.3	
Otros	NO	36	100.0	6	66.7	0.336
	SI	0	0.0	3	33.3	

Fuente; Base de datos unidad de Oncología Médica de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez del CMN "La Raza"
Análisis variables categóricas Chi2 * Significancia estadística.

Gráfico 2. Clasificación de la recurrencia según tratamiento de los casos con tumor germinal maligno de ovario mediante Vincristina/Bleomicina/Cisplatino



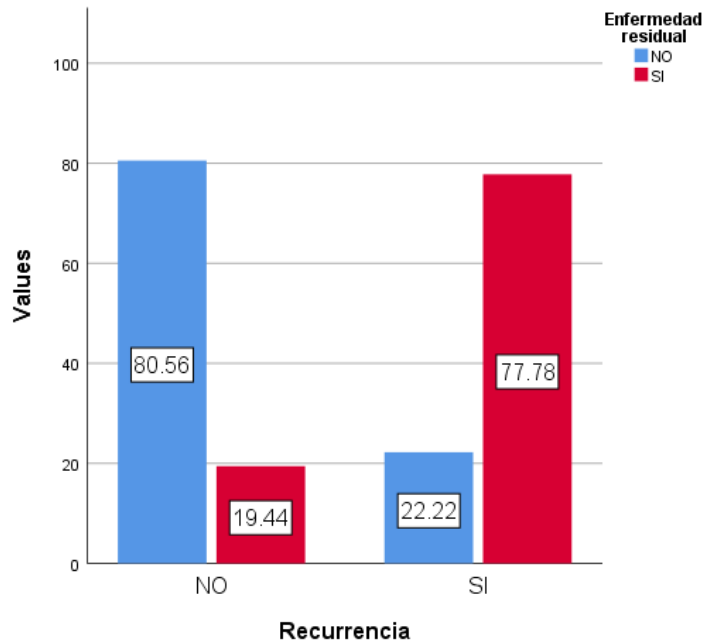
De la n total recibieron este esquema 35 (97.2%).

Entre los casos con recurrencia, se observó una prevalencia de 77.8% de enfermedad residual (p 0.001), siendo 66.7% de este grupo enfermedad residual mayor a 1 cm (p 0.000).

Tabla 5. Enfermedad residual de los casos con tumor germinal maligno de ovario						
		Recurrencia				
		NO		SI		p
		n	%	n	%	
Enfermedad residual	NO	29	80.6	2	22.2	* 0.001
	SI	7	19.4	7	77.8	
Enfermedad residual menor o igual 1 cm	NO	32	88.9	8	88.9	1.000
	Si	4	11.1	1	11.1	
Enfermedad residual mayor 1 cm	NO	33	91.7	3	33.3	* 0.000
	Si	3	8.3	6	66.7	

Fuente; Base de datos unidad de Oncología Médica de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez del CMN "La Raza"
Análisis Chi2 variables categóricas. * Significancia estadística.

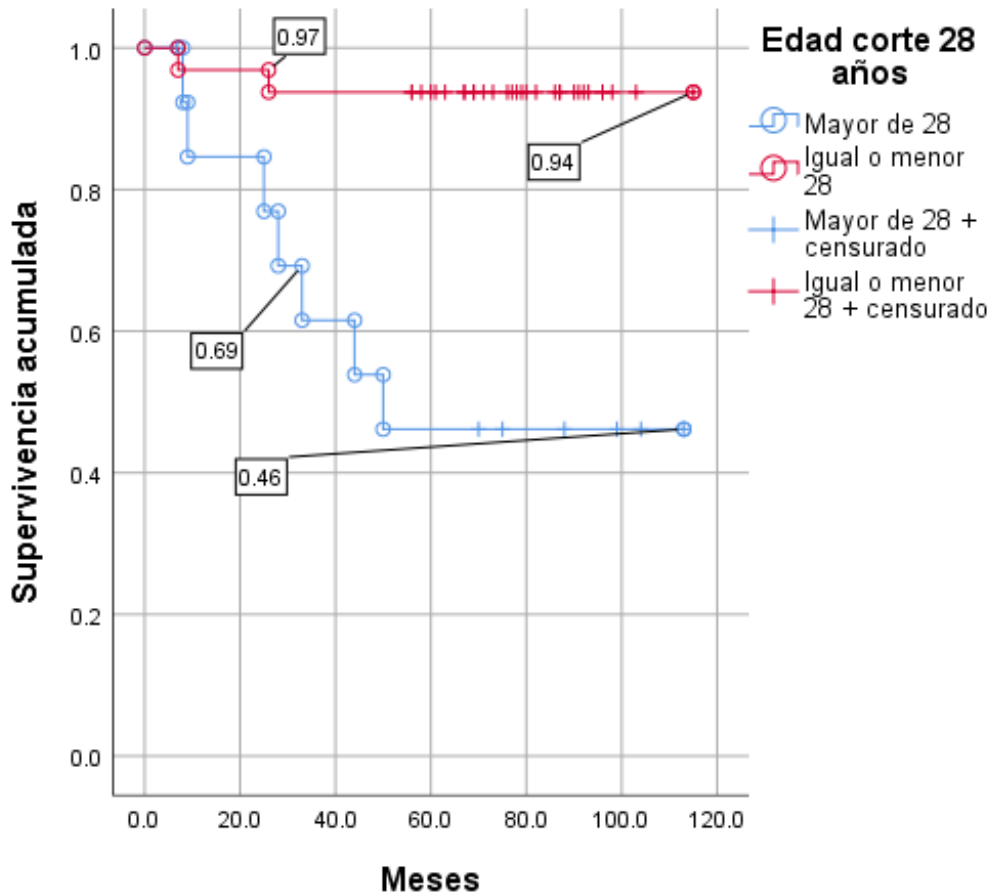
Grafico 3. Enfermedad residual de los casos con tumor germinal maligno de ovario segun recurrencia



Finalmente se realizó un análisis de supervivencia mediante el análisis estadístico de Kaplan Meyer, considerando la unidad temporal en meses, donde se incluyeron como variables de respuesta edad (>28 años; promedio en la diferencia de los grupos), y la presencia de enfermedad residual que fueron las variables con valores de significancia estadística ($p < 0.05$), el empleo de quimioterapia con Vincristina/ Bleomicina/ Cisplatino no se consideró en el análisis debido a que el uso del mismo esquema se relaciona directamente con la presencia de la enfermedad residual.

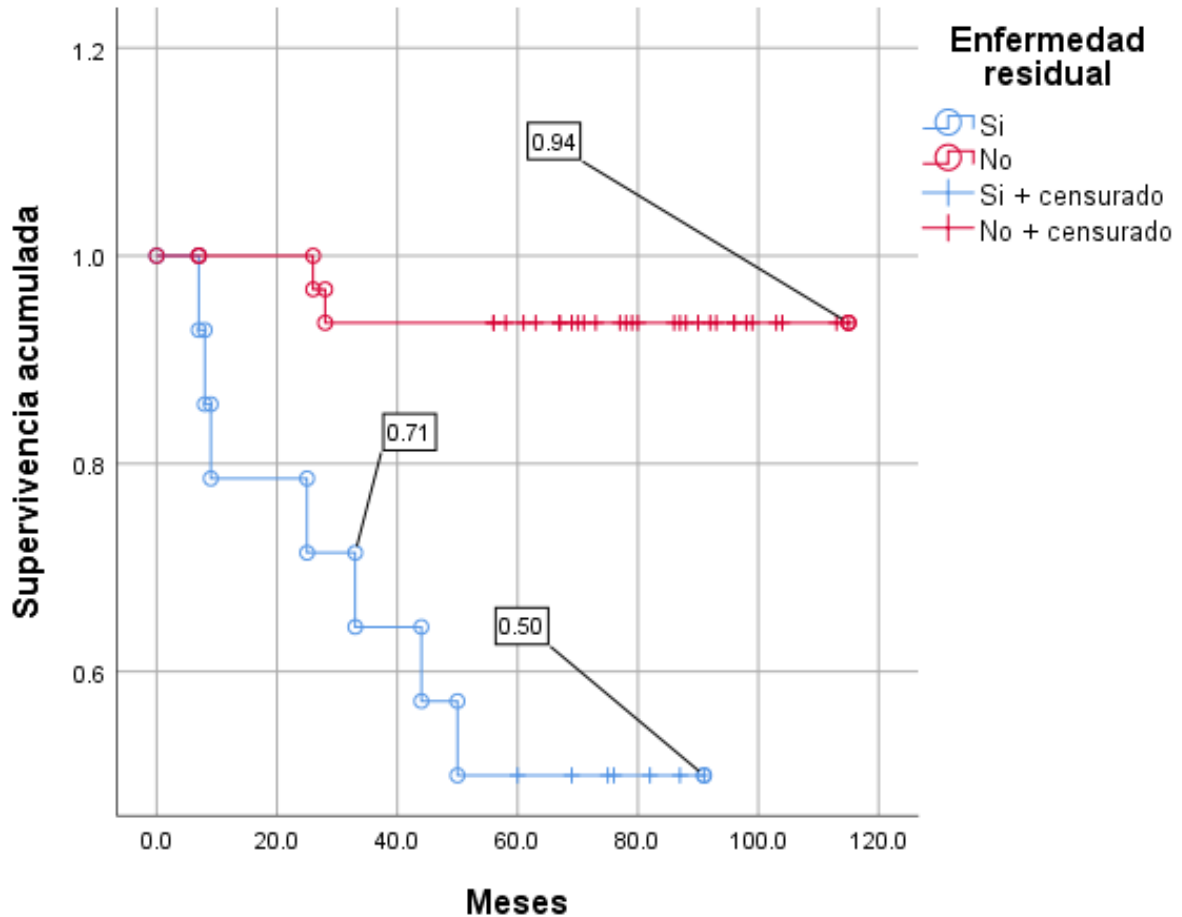
Para la supervivencia en la variable de edad, se identificó entre los casos con >28 años una supervivencia a los 6 años de 46%, lo que indica que el 54% de los casos con más de 28 años presentara recurrencia en el seguimiento a 6 años.

Grafico 4. Supervivencia (meses)Kaplan meyer para la presencia de edad mayor a 28 años



De la misma forma se identificó una supervivencia en los casos con enfermedad residual a los 24 meses de 71% y a los 6 años de 50%, lo que indica que a los 5 años el 50% de los casos con enfermedad residual presentara recurrencia, comparado con los pacientes sin enfermedad residual que presentaron a los 24 meses una supervivencia sostenida de 94%, lo que indica que entre los casos sin enfermedad residual, solo el 6% de la población presentara recurrencia en un período de seguimiento de 6 años.

Grafico 5. Supervivencia (meses)Kaplan meyer para la presencia de enfermedad residual

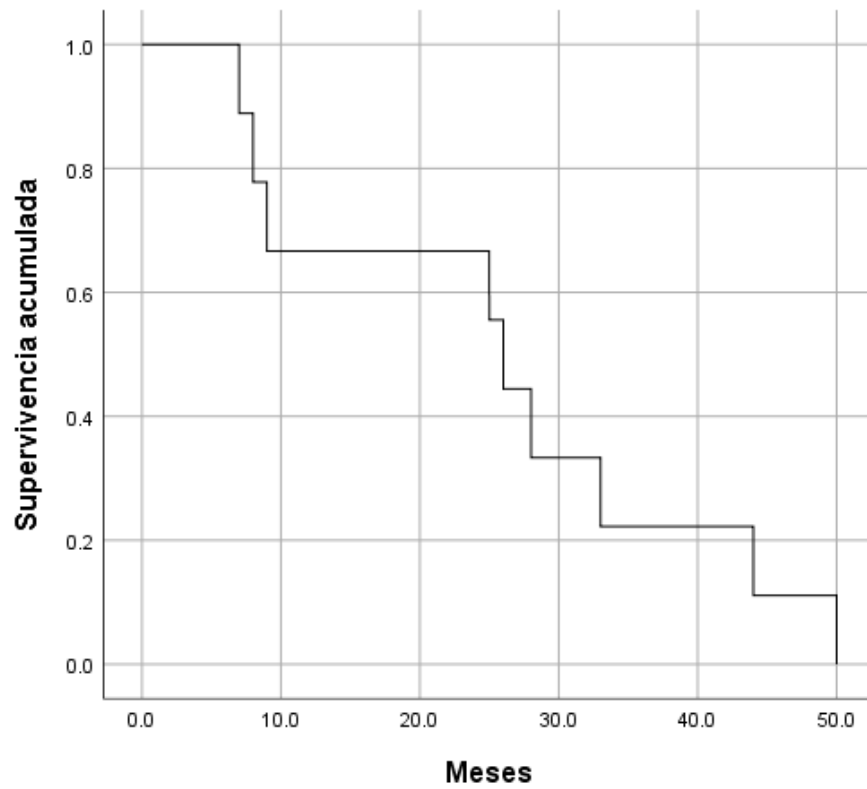


Con la finalidad de evaluar el riesgo de presentar recurrencia según las variables contrastadas, se realizó un análisis de regresión de Cox, en el que se determinó que presentar una edad mayor a 28 años aumenta el riesgo de recurrencia en 1.8 veces (IC 1.4-9.2 p 0.019), donde la presencia de enfermedad residual no presentó significancia estadística.

Tabla 6. Regresión de Cox				
	RR	95.0% IC para Exp(B)		Sig.
	Exp(B)	Inferior	Superior	

Edad corte 28 años	1.858	1.401	9.269	0.019
Enfermedad residual	0.055	0.032	6.046	0.542

Grafico 6. Riesgo de recurrencia regresion de Cox para el contraste edad / enf residual



DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Como bien se ha descrito en nuestros hallazgos, se identificaron a una población con cáncer de ovario de edad media en los 25 años, con valores de edad más elevados para los casos con recurrencia, siendo hasta 32 ± 8 años.

Como se ha mencionado nuestros resultados implicaron recurrencia en casos del tipo disgerminoma y de clasificación IIIC (aunque no presentaron significancia estadística), concuerda con los hallazgos de Horwich, los factores relacionados con el fracaso del tratamiento fueron: histología (disgerminoma vs no disgerminoma) y estadio (I-II vs III y IV). (36) Cabe mencionar que en nuestra población estos valores no presentaron significancia estadística.

Al respecto Ray-Coquard ha confirmado que el estadio de la enfermedad (su grado de extensión) es el factor pronóstico más importante. Así, las pacientes con tumores en estadios iniciales (I y II) tienen una mayor supervivencia que las pacientes con tumores avanzados (III y IV), y menor probabilidad de recurrencia tras el tratamiento. (21)

Si bien se identificó principalmente el tipo de cáncer disgerminoma en la población general, encontrándolo hasta en el 66.7% de casos, resultados que se contraponen a las descripciones como menciona Guillem y cols, los disgerminomas, los tumores de células germinales representan sólo el 2-5% de todos los cánceres de ovario.(34)

Respecto al tratamiento como se ha mencionado en nuestros casos, el esquema fue seleccionado solo en el 80% de los casos siendo en aquellos que requirieron el esquema de Bleomicina/ Etopósido/Cisplatino los que presentaron recurrencia en el 33.3% de casos. Lai CH, además, refiere que de 35 casos de tumores de células germinales, se demostró una respuesta completa y sostenida del 97% de los casos entre los 10 a 54 meses después del inicio de quimioterapia con esquema BEP

(bleomicina- etopósido – cisplatino). (35) Mangili indican que el disgerminoma puro en estadio IA debe ser tratado solo con cirugía. (37)

En cuanto a la recurrencia, la tasa según Gershenson y cols, en este grupo es relativamente bajo (15-25%) y pueden ser tratadas con éxito en el momento de la recaída con alta probabilidad de curación. (38)

Como se ha discutido, nuestros casos con recurrencia presentaron mayor prevalencia de requerimiento de esquema quimioterápico basado en Vincristina, lo que indica que el tipo de tumor presentó alta resistencia al tratamiento, Manchana menciona concordando con nuestro hallazgos que las pacientes resistentes a una combinación basada en cisplatino pueden recibir Vincristina/Actinomicina D/ Ciclofosfamida o Paclitaxel/ Gemcitabina/ Oxaliplatino como tratamiento de rescate, lo cual no siempre se logra, así mismo agregan los autores que los pacientes que tienen recaída de tumor maligno de células germinales de ovario después de la quimioterapia primaria tienen un mal pronóstico. (41)

De manera general nuestras pacientes presentaron una recurrencia en el 20% de los casos estudiados, lo que nos posiciona con una prevalencia baja, similar a la de descripciones como las de Lai CH quienes mencionan que a pesar de la introducción de la quimioterapia adyuvante en la cirugía inicial se observan recaídas en 20 a 30% de los pacientes con tumores germinales malignos del ovario. (35)

Respecto a la supervivencia, considerando los factores relacionados a recurrencia, se identificó entre los casos con >28 años una supervivencia a los 6 años de 46%, lo que indica que el 54% de los casos con >28 años presentara recurrencia en el seguimiento a 6 años. Siendo que para los casos con enfermedad residual la supervivencia a los 24 meses de 71% y a los 6 años de 50%. además identificamos que una edad mayor a 28 años aumenta el riesgo de recurrencia en 1.8 veces (IC 1.4-9.2 p 0.019). Algunas series han reportado una tasa de supervivencia a los 2 años para estadios I del 29%. Sin embargo, el estadio no se relacionó estadísticamente con la recurrencia en nuestra población. En el caso del

disgerminoma limitado a ovario, con menos de 10 cm de tamaño, capsula intacta, sin afectación de otro órgano y sin ascitis, la tasa de supervivencia después de la cirugía de preservación fue del 88.6%. (34) Lo que pudiera concordar con nuestros casos al eliminar el estado de enfermedad residual y edad mayor a 28 años, que fueron los factores que se relacionaron con la recurrencia.

De acuerdo con nuestros hallazgos, donde observamos una supervivencia de los pacientes sin enfermedad residual de hasta 94% sin recurrencia, en un estudio de 35 casos de tumores de células germinales, donde la mitad de los pacientes estaban en etapa avanzada, demostró una respuesta completa y sostenida del 97% de los casos a los 10 a 54 meses después del inicio de quimioterapia con esquema BEP (bleomicina- etopósido – cisplatino). (35), lo anterior indica que, al no presentar enfermedad residual, no se requirió de administración de otros esquemas de quimioterapia. Finalmente, en el estudio de Horowich, se reportan similar a nuestros hallazgos, factores relacionados con las tasas de supervivencia fueron: histología (disgerminoma vs no disgerminoma), tumor residual después de la cirugía (> o igual a 1 cm vs < 1 cm) y tratamiento de rescate en quimioterapia de dosis densas. (36)

CONCLUSIONES

Los factores clínico-patológicos asociados a la recurrencia a 4 años de culminado el tratamiento en pacientes con tumor germinal maligno de ovario incluyeron pacientes con edad por encima de los 30 años (media 32 ± 8 años), con antecedente de enfermedad residual en el 77.8% y asociado principalmente al esquema de tratamiento Bleomicina/ Etopósido/Cisplatino como tratamiento establecido.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Doubeni CA, Doubeni AR, Myers AE. Diagnosis and Management of Ovarian Cancer. *Am Fam Physician*. 2016;93(11):937-44.
2. Sandoval PJ, Sandoval PC, Jara VC, Sanz CM. Características histopatológicas de las tumoraciones anexiales. *Rev Peru Ginecol Obstet*. 2016;62(4):389-95.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
4. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health*. 2019;11:287-99.
5. Cancer today [Internet]. [citado 12 de septiembre de 2022]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
6. Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol*. 2020;9(4):47.
7. Coburn SB, Bray F, Sherman ME, Trabert B. International patterns and trends in ovarian cancer incidence, overall and by histologic subtype. *Int J Cancer*. 2017;140(11):2451-60.
8. Park M, Lim J, Lee JA, et al. Incidence and outcomes of malignant ovarian germ cell tumors in Korea, 1999-2017. *Gynecol Oncol*. 2021;163(1):79-84.
9. Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, Howitt BE, Sehouli J, Karlan BY. Ovarian cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16061.
10. Euscher ED. Germ Cell Tumors of the Female Genital Tract. *Surg Pathol Clin*. 2019;12(2):621-49.
11. Gică N, Peltecu G, Chirculescu R, et al. Ovarian Germ Cell Tumors: Pictorial Essay. *Diagnostics* 2022;12(9):2050.
12. Smith HO, Berwick M, Verschraegen CF, et al. Incidence and survival rates for female malignant germ cell tumors. *Obstet Gynecol*. 2006;107(5):1075-85.
13. Ulbright TM. Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol*. 2005;18(Suppl 2):S61-79.

14. Mueller CW, Topkins P, Lapp WA. Dysgerminoma of the ovary; an analysis of 427 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1950;60(1):153-9.
15. Pectasides D, Pectasides E, Kassanos D. Germ cell tumors of the ovary. *Cancer Treat Rev.* 2008;34(5):427-41.
16. Kurman RJ, Norris HJ. Malignant germ cell tumors of the ovary. *Hum Pathol.* 1977;8(5):551-64.
17. Vicus D, Beiner ME, Klachook S, Le LW, Laframboise S, Mackay H. Pure dysgerminoma of the ovary 35 years on: a single institutional experience. *Gynecol Oncol.* 2010;117(1):23-6.
18. Bakri YN, Ezzat A, Akhtar, Dohami, Zahrani. Malignant germ cell tumors of the ovary. Pregnancy considerations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;90(1):87-91.
19. Kawai M, Kano T, Furuhashi Y, et al. Prognostic factors in yolk sac tumors of the ovary. A clinicopathologic analysis of 29 cases. *Cancer.* 1991;67(1):184-92.
20. Dällenbach P, Bonnefoi H, Pelte MF, Vlastos G. Yolk sac tumours of the ovary: an update. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32(10):1063-75.
21. Ray-Coquard I, Morice P, Lorusso D, et al. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv1-18.
22. Nawa A, Obata N, Kikkawa F, et al. Prognostic factors of patients with yolk sac tumors of the ovary. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(6):1182-8.
23. Pauniah SL, Salonen J, Helminen M, Vetterranta K, Heikinheimo M, Heikinheimo O. The incidences of malignant gonadal and extragonadal germ cell tumors in males and females: a population-based study covering over 40 years in Finland. *Cancer Causes Control.* 2012;23(12):1921-7.
24. Wisniewski M, Deppisch LM. Solid teratomas of the ovary. *Cancer.* 1973;32(2):440-6.
25. Bentivegna E, Gonthier C, Uzan C, et al. Gliomatosis peritonei: a particular entity with specific outcomes within the growing teratoma syndrome. *Int J Gynecol Cancer.* 2015;25(2):244-9.

26. Pashankar F, Hanley K, Lockley M, et al. Addressing the diagnostic and therapeutic dilemmas of ovarian immature teratoma: Report from a clinicopathologic consensus conference. *Eur J Cancer*. 2022;173:59-70.
27. Lu KH, Gershenson DM. Update on the management of ovarian germ cell tumors. *J Reprod Med*. 2005;50(6):417-25.
28. Kammerer-Doak D, Baurick K, Black W, Barbo DM, Smith HO. Endodermal sinus tumor and embryonal carcinoma of the ovary in a 53-year-old woman. *Gynecol Oncol*. 1996;63(1):133-7.
29. Heo EJ, Choi CH, Park JM, Lee JW, Bae DS, Kim BG. Primary ovarian choriocarcinoma mimicking ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Sci*. 2014;57(4):330-3.
30. Goswami D, Sharma K, Zutshi V, Tempe A, Nigam S. Nongestational pure ovarian choriocarcinoma with contralateral teratoma. *Gynecol Oncol*. 2001;80(2):262-6.
31. Park SH, Park A, Kim JY, Kwon JH, Koh SB. A case of non-gestational choriocarcinoma arising in the ovary of a postmenopausal woman. *J Gynecol Oncol*. 2009;20(3):192-4.
32. Hafezi-Bakhtiari S, Morava-Protzner I, Burnell MJ, Reardon E, Colgan TJ. Choriocarcinoma arising in a serous carcinoma of ovary: an example of histopathology driving treatment. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010;32(7):698-702.
33. Choi YJ, Chun KY, Kim YW, Ro DY. Pure nongestational choriocarcinoma of the ovary: a case report. *World J Surg Oncol*. 2013;11:7.
34. Guillem V, Poveda A. Germ cell tumours of the ovary. *Clin Transl Oncol*. 2007;9(4):237-43.
35. Lai CH, Chang TC, Hsueh S, et al. Outcome and prognostic factors in ovarian germ cell malignancies. *Gynecol Oncol*. 2005;96(3):784-91.
36. Horwich A, Sleijfer DT, Fosså SD, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. *J Clin Oncol*. 1997;15(5):1844-52.

37. Mangili G, Sigismondi C, Lorusso D, et al. The role of staging and adjuvant chemotherapy in stage I malignant ovarian germ cell tumors (MOGTs): the MITO-9 study. *Ann Oncol.* 2017;28(2):333-8.
38. Gershenson DM. Current advances in the management of malignant germ cell and sex cord-stromal tumors of the ovary. *Gynecol Oncol.* 2012;125(3):515-7.
39. Billmire DF, Cullen JW, Rescorla FJ, et al. Surveillance after initial surgery for pediatric and adolescent girls with stage I ovarian germ cell tumors: report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2014;32(5):465-70.
40. Williams SD. Current management of ovarian germ cell tumors. *Oncol (Williston Park N)* 1994;8(1):53-60; discussion 63-64, 67.
41. Manchana T, Ittiwut C, Mutirangura A, Kavanagh JJ. Targeted therapies for rare gynaecological cancers. *Lancet Oncol.* 2010;11(7):685-93.

ANEXOS

ANEXO 1. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 3
“DR VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SANCHEZ”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

Ciudad de México a _____

NOMBRE DEL ESTUDIO: Factores clínico-patológicos asociados a la recurrencia a 4 años de culminado el tratamiento en pacientes con tumor germinal maligno de ovario

NÚMERO DE REGISTRO DEL PROYECTO ANTE CLIS: _____

Por medio de la presente, se está invitando a que participe en un estudio de investigación clínica que se realiza en esta Unidad Médica.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO. Este estudio tiene como propósito de conocer los factores de riesgo asociados a la recurrencia de los tumores germinales malignos de ovario. Usted (o su familiar) ha sido invitada(o) a participar en este estudio debido a que tiene las siguientes características: diagnóstico de cáncer de ovario de histología germinal (Disgerminoma, teratoma inmaduro, tumor mixto de células germinales, coriocarcinoma no gestacional, tumor de saco vitelino, carcinoma embrionario) entre las fecha del 1 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2018, marcadores tumorales (Deshidrogenasa láctica, alfafetoproteína , gonadotropina coriónica humana), que hayan sido tratadas en el hospital de ginecoobstetricia no. 3 centro médico nacional la raza, por lo que pensamos que pudiera ser un buen candidato para participar en este proyecto. Al igual que usted 46 pacientes serán invitadas a participar en este estudio.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO. Procedimientos específicos de esta investigación: Si acepta participar entonces: se analizará el expediente clínico de usted o su familiar

POSIBLES BENEFICIOS QUE RECIBIRÁ AL PARTICIPAR EN EL ESTUDIO. Usted no recibirá ninguna remuneración económica por participar en este estudio. Los beneficios de su participación para usted y/o el paciente esperamos que sean: identificar si hay factores de riesgo para la recurrencia de cáncer de ovario germinal maligno Los beneficios de su participación para la sociedad esperamos que sean: poder reconocer los factores de riesgos asociados a la recurrencia de cáncer de ovario germinal maligno y dar tratamiento oportuno en caso de que se reconozca alguno de los mismos.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS. Los posibles riesgos o molestias por su participación son: ninguno. El investigador principal está comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con el tratamiento.

PARTICIPACIÓN O RETIRO. Su decisión de participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS a la que tiene derecho, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que si no desea participar en el estudio, su decisión no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que derechohabiente recibe del IMSS. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en el momento que usted quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD. La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla (como su nombre y afiliación) será guardada de manera confidencial y por separado, al igual que los resultados de sus estudios clínicos, para garantizar su privacidad. Nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos que usted así lo desee.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS Y ACLARACIONES SOBRE EL ESTUDIO.

En caso de dudas o aclaraciones sobre el estudio podrá dirigirse con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse las 24 horas todos los días de la semana:

Nombre:	Claudia Magally Ramírez García
Área de adscripción:	Oncología médica
Domicilio:	Calz Vallejo esq. Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México.
Teléfono:	9611295167
Correo electrónico:	Ma_gics@hotmail.com
Área de Especialidad:	Ginecología y obstetricia
Matrícula IMSS	97313965

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética en Investigación: Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990. Teléfono (55) 5724 5900 extensión 23768, de lunes a viernes en horario de 09:00 a 13:00 horas o al correo electrónico: efreen.montano@imss.gob.mx

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO. Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE. Se me ha explicado el estudio de investigación y me han contestado todas mis preguntas. Considero que comprendí la información descrita en este documento y libremente doy mi consentimiento para participar en este estudio de investigación.

Nombre del paciente

Firma

NOMBRE, FIRMA Y MATRÍCULA DEL ENCARGADO DE SOLICITAR EL CONSENTIMIENTO INFORMADO. Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

*Nombre, firma y matrícula del encargado de obtener el
Consentimiento Informado*

Firma

FIRMA DEL TESTIGO Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Testigo 1

Nombre, dirección, relación

Firma

FIRMA DEL TESTIGO. Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Testigo 2

Nombre, dirección, relación

Firma

ANEXO 2.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No3
"DR. VICTOR MANUEL ESPINOZA DE LOS REYES SANCHEZ"
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Factores clínico-patológicos asociados a la recurrencia a 4 años de culminado el tratamiento en pacientes con tumor germinal maligno de ovario

1. Datos generales

Folio: _____

2. Edad (tache con una X el que corresponda)

Menor o igual a 19 años	
20 a 40 años	
>41 años	

3. Características tumorales (parámetros a su ingreso a la unidad)

Deshidrogenasa láctica (UI/L)	
Alfafetoproteína (ng/mL)	
Gonadotropina coriónica humana fracción Beta (mUI/mL)	
Estadio de la enfermedad	

4. Diagnóstico histológico (tache con una X el cuadro que corresponda al caso)

Disgerminoma	
Tumor del saco vitelino	
Teratoma inmaduro	
Tumor mixto de células germinales	
Carcinoma embrionario	
Coriocarcinoma no gestacional	

5. cirugía realizada histológico (tache con una X el cuadro que corresponda al caso)

Cirugía preservadora de fertilidad	
Cirugía de rutina de ovario completa	

6. Uso de quimioterapia (tache con una X el cuadro que corresponda al caso)

Sí ()

No ()

7. Si la respuesta anterior, fue respondida “sí”, marque con una X esquema utilizado

Bleomicina, Etopósido, Cisplatino	
Etopósido, Cisplatino	
Vincristina, Bleomicina, Cisplatino	
Otros	

8. presencia de enfermedad residual (tache con una X el cuadro que corresponda al caso)

Menor o igual a 1 cm	
Mayor a 1 cm	

9. ¿Hubo recurrencia de la enfermedad? (tache con una X el cuadro que corresponda al caso)

Sí ()
No ()

10. Si la respuesta a la pregunta anterior fue respondida con “Sí”, ¿Cuál fue el periodo libre de enfermedad? (tache con una X el cuadro que corresponda al caso)

Fecha de término de tratamiento	
Fecha a la recurrencia	

Menor a un año	
Mayor o igual a un año a menos de 3 años	
Igual o mayor a 3 años	