

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

---

---



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
CENTRO MEDICO NACIONAL  
"20 DE NOVIEMBRE"  
I.S.S.S.T.E.



**“EFECTO DE LA CIRUGIA CITORREDUCTORA PRIMARIA O SECUNDARIA, SOBRE EL PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD EN LOS PACIENTES CON CANCER EPITELIAL DE OVARIO. EXPERIENCIA DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA Y REVISION DE LA LITERATURA”.**

**TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO EN LA SUBESPECIALIDAD DE:  
CIRUGIA ONCOLOGICA**

**PRESENTA:**

**DR. YUSSEF ARTURO PEDRAZA ALANIS.**

**TUTOR:**

**DRA. BEATRIZ ARCELIA ORTEGA MEZA**

MEXICO D. F.

AGOSTO 2009.  
**No. De Registro: 326/2009**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **AGRADECIMIENTOS:**

### **A MI ESPOSA NIMBE PAOLA Y MI HIJO ARTURO**

**Quienes son mi fuerza, motivación más grande, por su comprensión por el tiempo sacrificado dedicado a la realización de ésta meta.  
Gracias por todo, los amo.**

### **A MIS PADRES Y HERMANOS**

**Por creer en mi y darme bases firmes, las cuales rigen mi vida hasta el día de hoy.  
Les debo todo lo que soy.**

### **A MIS MAESTROS**

**Por haber dedicado su tiempo para el crecimiento del que escribe, por compartir sus conocimientos y permitirme conocer las bases para el ejercicio de mi profesión,  
gracias por ser un ejemplo en todo momento.**

### **A MIS COMPAÑEROS**

**Con quienes compartí la mayor parte del tiempo. Por su amistad, apoyo y confianza, por compartir momentos buenos y malos. Por lo que aprendí de ellos, gracias por todo. A los médicos que me apoyaron en la realización de este proyecto de tesis: Dra. Beatriz A. Ortega Meza, Dr. Seir A. Cortes y El Dr. Juan A. Tenorio Torres.**

### **A TODA MI FAMILIA**

**Por su confianza y apoyo durante toda mi carrera.**

### **Y SOBRE TODO A DIOS**

**Por guiarme, protegerme y por darme la oportunidad de ayudar a los enfermos.**

## INDICE

<b>Resumen</b>	.....	<b>5</b>
<b>Summary</b>	.....	<b>7</b>
<b>Introducción</b>	.....	<b>9</b>
<b>Planteamiento del problema</b>	.....	<b>10</b>
<b>Marco Teórico</b>	.....	<b>11</b>
<b>Objetivos</b>	.....	<b>13</b>
<b>Hipótesis</b>	.....	<b>13</b>
<b>Justificación</b>	.....	<b>14</b>
<b>Material y Métodos</b>	.....	<b>15</b>
<b>Resultados</b>	.....	<b>16</b>
<b>Discusión</b>	.....	<b>28</b>
<b>Conclusiones</b>	.....	<b>31</b>
<b>Bibliografía</b>	.....	<b>32</b>

## **RESUMEN:**

### **Introducción:**

El cáncer epitelial de ovario ocupa el tercer lugar de mortalidad por cáncer en la mujer en México, representa el 4% de todas las neoplasias y el 5% de todas las muertes, el riesgo de desarrollar un cáncer de ovario es aproximadamente de 1.7% y 1 de cada 60 mujeres muere de esta enfermedad. La mayor incidencia es en posmenopáusicas y la mediana de presentación son los 60 años, el principal factor que influye en la sobrevida es la cirugía citorreductora óptima, agentes antineoplásicos más efectivos, las nuevas técnicas diagnósticas de imagen y de las terapias de apoyo además de otros factores.

### **Objetivo:**

Reportar sobrevida, intervalo libre de enfermedad, intervalo libre de progresión en las pacientes sometidas a citorreducción en nuestro servicio.

### **Material y métodos:**

Se revisaron los expedientes de las pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario, de las cuales solo 91 reunieron los criterios de inclusión.

### **Resultados:**

De las 91 pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario. La media de edad fue de 52.7 años, con un rango de 21 a 77 años. Por etapas se clasificaron como: etapa Ia(n-3), Ib(n-1), Ic(n-16), IIa(n-2), IIb(n-5), IIc(n-8), IIIa(n-2), IIIb(n-10), IIIc(n-38), IV(n=10). Los tipos histológicos fueron: seroso en (n-56) 61.5%; mucinoso (n-16) 17.6%; endometrioides en (n-11) 12.1%; indiferenciado (n-7) 7.7%; mixto (n-1) 1.1%. De acuerdo a grado de diferenciación: bien diferenciado (n-25) 27.5%; moderadamente diferenciado (n-52) 57.1%; poco diferenciado (n-11) 12.1%; indiferenciado (n-3) 3.3%. Se obtuvo cirugía primaria óptima en 52 pacientes, a 39 pacientes se les realizó cirugía de intervalo de las cuales 25 fueron óptimas y 14 subóptimas. El intervalo libre de enfermedad en cirugía primaria óptima fue de una media de 45.6 meses, con una desviación estándar de 33.3 meses, el intervalo libre de progresión en cirugías subóptimas, con una media de 23.2 meses con una desviación estándar de 35.9 meses. La media de sobrevida global fue de 47.4 meses, con una desviación estándar de 24.3 meses. En el análisis comparativo de sobrevida según el tipo de cirugía citorreductora primaria y de intervalo no se encontró diferencia estadística. Respecto al cirujano oncólogo y no oncólogo no hubo diferencia significativa en la sobrevida de las pacientes. En este grupo analizado no se realizaron cirugías citorreductoras secundarias.

**Conclusión:**

La cirugía óptima influye en el intervalo libre de enfermedad y la cirugía de intervalo no es un factor de peso para la evolución de estas pacientes

Nuestros resultados fueron similares a los reportados en otras instituciones y en la literatura mundial.

## **SUMMARY**

### **Introduction:**

Epithelial ovarian cancer is the third leading cancer death in women in Mexico, representing 4% of all malignancies and 5% of all deaths, the risk of developing ovarian cancer is approximately 1.7% and 1 of 60 die of this disease. The highest incidence is in post-menopausal women and the median presentation is 60 years, the main factor that influences survival is optimal cytoreductive surgery, more effective antineoplastic agents, new diagnostic imaging techniques and therapies to support and other factors.

### **Objective:**

Report survival, disease free interval, progression-free interval in patients undergoing cytoreduction in our department.

### **Material and methods:**

Lookup of records of patients diagnosed with epithelial ovarian cancer, of which only 91 met the inclusion criteria.

### **Results:**

Of the 91 patients diagnosed with epithelial ovarian cancer, the mean age was 52.7 years, with a range of 21 to 77 years.

Within this stage clinical stage I (n-3), Ib (n-1), Ic (n-16), IIa (n-2), IIb (n-5), IIc (n-8), IIIa (n-2), IIIb (n-10), IIIc (n-38), IV (n = 10). The histological types were found (n-56) 61.5% of serous type, 17.6% (n-16) mucinous, 12.1% (n-11) endometrioid, 7.7% (n-7) and 1.1% undifferentiated (n-1) mixed. According to degree of differentiation 27.5% (n-25) well differentiated, 57.1% (n-52) moderately differentiated, 12.1% (n-11) poorly differentiated, 3.3% (n-3) undifferentiated. Optimum primary surgery was obtained in 52 patients, 39 patients underwent surgery interval of which 25 were optimal, 14 suboptimal.

The disease free interval in primary optimal surgery averaged 45.6 months, with a standard deviation of 33.3 months, progression-free interval in suboptimal surgery with a mean of 23.2 months with a standard deviation of 35.9 months. The median overall survival was 47.4 months, with a standard deviation of 24.3 months. In the comparative analysis of survival according to type of primary cytoreductive surgery and interval no statistical difference was found.

With regard to the surgeon and oncologist there was no significant difference in survival. In this group of patients without secondary cytoreductive surgery was performed.

**Conclusion:**

Optimal surgery influences the disease free interval and the interval from surgery is not a factor for the evolution of these patients.

Our results were similar to those reported in other institutions and in the world literature.



## INTRODUCCION

La cirugía citorrreductora primaria para cáncer epitelial de ovario avanzado fue recomendada primero por Meigs en 1934 (1). Griffiths en 1975 (2) publicó un estudio donde se cuantificaba la enfermedad residual y demostró una relación inversa entre el diámetro del tumor residual y la supervivencia de las pacientes.

Hoskins y colaboradores (3,4) publicaron en los años 90s dos artículos en donde definían los principios de la cirugía citorrreductora primaria en cáncer avanzado de ovario, principios que son aceptados en la actualidad. Con los estudios demostraron que la supervivencia está determinada: a) por múltiples factores; b) que la supervivencia asociada con citorrreducción de tumor voluminoso y residual mínimo, no era igual a la de las pacientes que de inicio presentan tumoraciones pequeñas; c) que aun después de resecciones extensas y que el residual tumoral era igual o mayor de 2 cm no impactaba en la supervivencia, d) el diámetro mayor de la enfermedad residual se correlaciona con los resultados de supervivencia, clasificándolos de tres distintos grupos: I) si no había enfermedad residual macroscópica la supervivencia a 5 años era de 60%; II) si el residual tumoral era igual o menor de 2 cm la supervivencia era de 35 % y III) si el residual era mayor de 2 cm, la supervivencia a cinco años era de 20 %.

El cáncer epitelial de ovario es una enfermedad con diseminación transcelómica y la cirugía citorrreductora primaria consiste en realizar histerectomía total con salpingooforectomía bilateral y remover la mayor cantidad de tumor hasta lograr un residual menor a 2 cm. Lo ideal es no dejar tumor residual macroscópico, (5,6,7) Aproximadamente el 70 % de las pacientes presentan enfermedad avanzada y después de cirugía citorrreductora óptima o subóptima y después de tratamiento adyuvante con quimioterapia pueden presentar recurrencia lo que obliga a realizar una citorrreducción secundaria y a pesar de resecciones amplias el beneficio en la supervivencia tiene poco impacto.

Las pacientes con carcinomatosis o enfermedad voluminosa se tratan con quimioterapia, los esquemas de primera línea para estos tratamientos incluyen TAXANOS Y PLATINOS con un elevado porcentaje de respuestas completas.

El propósito de esta investigación es conocer los resultados de supervivencia obtenidos en pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario tratadas en el servicio de Oncología del CMN 20 de Noviembre tratadas con cirugía primaria, cirugía de intervalo, cirugía secundaria, óptimas y subóptimas.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Uno de los factores que impacta en forma importante en la supervivencia de las pacientes con cáncer epitelial de ovario es el obtener una citorreducción óptima durante la cirugía inicial o primaria y secundaria. Esta investigación se realiza con el objeto de conocer los resultados obtenidos en este CMN 20 de Noviembre del periodo libre de enfermedad en las pacientes con cáncer epitelial de ovario, en quienes se realizó, citorreducción óptima inicial o en forma secundaria.

## MARCO TEORICO

El carcinoma epitelial del ovario es uno de los cánceres ginecológicos más comunes y la quinta causa más frecuente de muerte por cáncer en mujeres, 50% de los casos se presenta en mujeres mayores de 65 años.[8] Aproximadamente entre 5 y 10% de los cánceres de ovario son de origen familiar y se han identificado tres patrones hereditario: cáncer de ovario solo, cáncer de ovario y de mama, o cánceres de ovario y de colon[9]. En el cáncer de ovario, el factor de riesgo más importante es el antecedente familiar: tener dos o más familiares de primer grado (como madre, hija o hermana) o de primero y segundo grado (abuela, tía) que padezca o haya padecido de la enfermedad [10].

El cáncer de ovario se disemina por vía transcelómica, hematogena o linfática, de estas la más común es la transcelómica y es responsable de la mayor morbilidad y mortalidad en mujeres con esta enfermedad. La vía transcelómica se debe al desprendimiento de células malignas hacia la cavidad peritoneal seguido por implantación en el peritoneo, y por infiltración por contigüidad al intestino y la vejiga. La diseminación linfática se ha informado que la incidencia de ganglios positivos tanto pélvicos como para-aórticos en la cirugía primaria es tan alta como 24% en pacientes en estadio I, del 50% en pacientes en estadio II, del 74% en pacientes en estadio III y del 73% en pacientes en estadio IV [11]. Las células tumorales pueden también bloquear los linfáticos diafragmáticos, se piensa que el trastorno del drenaje linfático del peritoneo que resulta, desempeña una función en el desarrollo de ascitis en esta enfermedad. Además, es común que se presente una propagación transdiafragmática a la pleura. La diseminación por vía hematogena parece ser tardía en el desarrollo de esta enfermedad y es baja la frecuencia de metástasis pulmonares y en el parénquima hepático y mas raras la metástasis óseas y a encéfalo que pueden ocurrir en pacientes con sobrevivida prolongada.

El pronóstico en el cáncer de ovario está influenciado por varios factores, pero análisis de diversos tipos indican que entre los factores favorables de mayor importancia tenemos: [12-16]

- Pacientes jóvenes.
- Buen estado general.
- Subtipos histológicos que no sean del tipo mucinoso o células claras.
- Etapa temprana.
- Tumor bien diferenciado.
- Carga tumoral poco voluminosa antes de cualquier citorreducción quirúrgica.
- Ausencia de ascitis.
- Residual tumoral mínimo después de cirugía citoreductora.

Para las pacientes que presentan enfermedad en estadio I, el factor pronóstico más importante es el grado histológico, seguido de la presencia de adherencia y la volumen de ascitis en gran cantidad.[17] El análisis citométrico del flujo de ADN de pacientes en estadio I y IIA, puede identificar a un grupo de pacientes de alto riesgo.[18] Los pacientes que presentan una histología de células claras tienen un pronóstico más precario.[19] Los pacientes con un componente significativo de carcinoma de células de transición tienen un mejor pronóstico.[20]

A pesar de que el antígeno relacionado con el cáncer de ovario CA 125, no tiene un valor pronóstico significativo, cuando se mide al momento del diagnóstico, tiene una alta correlación con la supervivencia cuando se mide un mes después del tercer ciclo de quimioterapia para pacientes con enfermedad en etapas III o IV.[21] En los pacientes cuyo CA 125 elevado se normaliza después de quimioterapia y en las determinaciones subsiguientes este marcador se encuentra elevado esto es indicativo de enfermedad activa y este no necesariamente requiere de terapia inmediata.[22,23]

La mayoría de las pacientes con cáncer de ovario tienen enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico. Esto puede explicarse en parte por la diseminación relativamente temprana (e implantación) de los cánceres serosos papilares de alto grado al resto de la cavidad peritoneal [24] y los síntomas como el dolor en abdomen, el aumento de volumen del mismo y los síntomas gastrointestinales que a menudo pasan sin ser reconocidos y conllevan demoras en el diagnóstico.[25-27] Como resultado de estos factores conjuntos, la mortalidad anual por cáncer de ovario es aproximadamente 65% de la tasa de incidencia. Un seguimiento a largo plazo de pacientes en estadio III y IV con citorreducción subóptima, mostró una tasa de supervivencia a cinco años de menos de 10% con terapia de combinación con base en el platino previo a la actual generación de ensayos como la de los taxanos.[22] En contraste, los pacientes en estadio III sometidos a citorreducción óptima, tratados con una combinación de taxano intravenoso y platino junto con taxano intraperitoneal alcanzaron una mediana de supervivencia de 66 meses en un ensayo del Grupo Ginecooncológico.[28] Se están llevando a cabo numerosos ensayos clínicos para perfeccionar la terapia existente y para probar el valor de los diferentes enfoques a la terapia postoperatoria con fármacos y a la radioterapia.

## **OBJETIVOS**

Establecer el intervalo libre de enfermedad (ILE) en las pacientes que se les realizo una laparotomía estadificadora y citorreductora primaria optima.

Determinar el impacto que tiene el intervalo libre de progresión (ILP) de la enfermedad en la sobrevida al realizar una cirugía subóptima en un primer evento quirúrgico citorreductor.

Establecer el periodo libre de progresión (ILP) en las pacientes que se les realizo una citorreducción subóptima primaria en cirugía de intervalo.

Conocer la sobrevida en las pacientes que se les practico una laparotomía de citorreducción secundaria.

## **HIPOTESIS**

A las pacientes que se realiza cirugía con intento de citorreducción optima y esta se obtiene la potencial morbilidad es menor o no se presenta en comparación con las pacientes en las que no se logra citorreduccion optima en el primer evento quirúrgico y esto impacta en la sobreviviva.

En las pacientes en quienes se obtiene citorreduccion primaria optima se debe a que presentan carga tumoral menor, el número y sitio de las metástasis son menores y se obtienen mejores detumorizaciones cuando la enfermedad esta en la pelvis que cuando ésta se sitúa en el abdomen superior o en el retroperitoneo y la sobreviviva es mayor cuando no existe carcinomatosis.

### **Hipótesis**

¿Qué porcentaje de citorreducción óptima, subóptima primaria o en cirugía de intervalo se logró en las pacientes de nuestro servicio?

¿Qué intervalo libre de enfermedad tienen las pacientes con cirugía óptima y qué intervalo libre de progresión presentaron las pacientes con cirugía subóptima?

¿Qué porcentaje de pacientes recurrieron y se realizó citorreducción secundaria?

## JUSTIFICACION

Lograr realizar una cirugía óptima en las pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario en la cirugía primaria mejora el pronóstico y el periodo libre de enfermedad además la respuesta a la quimioterapia adyuvante en comparación con una cirugía optima en un segundo tiempo quirúrgico. Esto trae resultados benéficos en las pacientes al aumentar la sobrevida, disminución de la morbimortalidad y en el aspecto económico se ahorran recursos de segundos o terceros eventos quirúrgicos a la institución al lograr realizar cirugías de citorreduccion óptima primaria.

Por esta razón consideramos importante conocer los resultados del Servicio de Oncología en el Centro Medico Nacional 20 de Noviembre de las pacientes que se sometieron a una cirugía de citorreducción óptima el conocimiento del periodo libre de la enfermedad y la sobrevida de las mismas.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se revisaron los expedientes de las pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario sometidas a Cirugía con intento de citorreducción en el Servicio de Oncología Quirúrgica del Centro Medico Nacional 20 de Noviembre del 1° de enero del 1996 a marzo del 2009 y se recabaron las siguientes variables: edad, diagnóstico, etapa clínica, estirpe, grado tumoral, ECOG, Ca 125 previo al tratamiento, posterior al 2° ciclo y al concluir tratamiento, tipo de cirugía (citorreducción primaria o de intervalo), cirujano (oncólogo o no oncólogo), Intervalo Libre de Enfermedad, recurrencia, sitio y tratamiento de la misma, esquemas de quimioterapia utilizados durante todo el tratamiento, sobrevida en meses.

Se incluyeron 91 pacientes en un solo grupo. No hubo grupo testigo o control.

Se excluyeron las pacientes con criterios de enfermedad inoperable y las pacientes con estirpes no epiteliales y se eliminaron las pacientes en las cuales no fue posible recabar datos del expediente clínico.

## **ANÁLISIS ESTADISTICO**

Para el análisis estadístico y los gráficos se utilizó el programa S.P.S.S. 16.0

Se registraron las variables cuantitativas tal y como se reportan en el expediente.

Las variables cualitativas se codificaron para su uso numérico formando variables dicotómicas o politómicas.

Inicialmente se estableció el tipo de distribución de las variables mediante análisis no paramétrico para una muestra de Kolmogorov-Smirnov y de acuerdo a ello se realizó el análisis estadístico correspondiente.

Se resumieron las variables de acuerdo al tipo y distribución de las mismas, para ello se utilizaron frecuencias, media, mediana, moda, rangos, percentila, desviación estándar, varianza en cada caso correspondiente.

Se evaluó mediante coeficiente de correlación el grado de asociación entre las variables y su significancia estadística de acuerdo al tipo y distribución de las mismas (Pearson o Spearman).

Se evaluó la sobrevida, el intervalo libre de enfermedad y el intervalo libre de progresión mediante medidas de resumen.

## RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de las pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario a las que se les realizó cirugía con intento de citorreducción en el Servicio de Oncología Quirúrgica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Se incluyeron 91 pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario sometidas a cirugía con intento de citorreducción con una media de edad de 52.7 años con un rango de del 1° de enero del 1996 a marzo del 2009 21 a 77 años. Hubo 3 pacientes (3.3%) EC Ia, 1 paciente (1.1%) EC Ib, 16 pacientes (17.6%) EC Ic, 2 (2.2%) EC IIa, 5 (5.5%) EC IIb, 8 (8.8%) EC IIc, 2 (2.2%) EC IIIa, 10 (11%) EC IIIb, 38 (41.8%) EC IIIc, 10 (6.6%) y EC IV (Fig. 1).

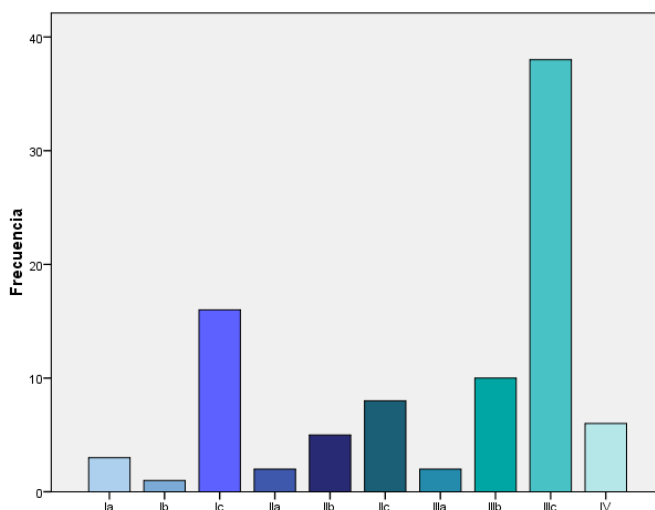


Figura 1. Distribución por etapa clínica.



Hubo 25 pacientes (27.5%) con tumores bien diferenciados, 52 (57.1%) con tumores moderadamente diferenciados, 11 (12.1%) con tumores poco diferenciados y 3 (3.3%) con tumores indiferenciados (Fig. 2).

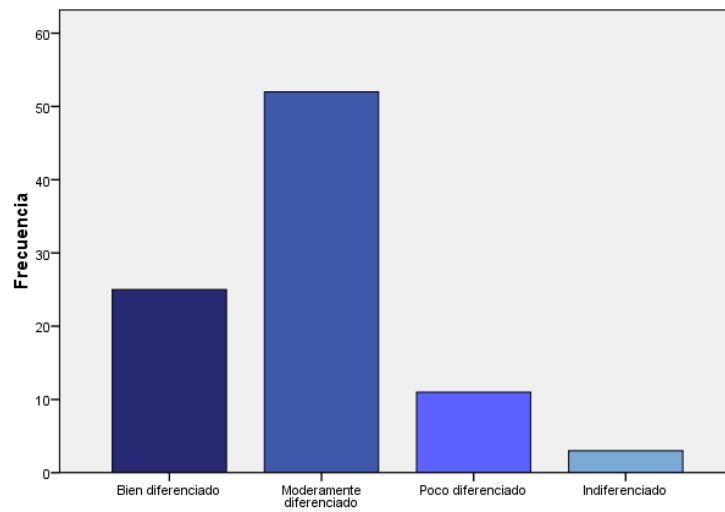


Fig. 2. Distribución por Grado Tumoral

Hubo 56 pacientes (61.5%) con carcinoma seroso, 16 (17.6%) mucinosos, 7 (7.7%) Indiferenciados, 1 (1.1%) mixtos y 11 (12.1%) endometroide (Fig. 3).

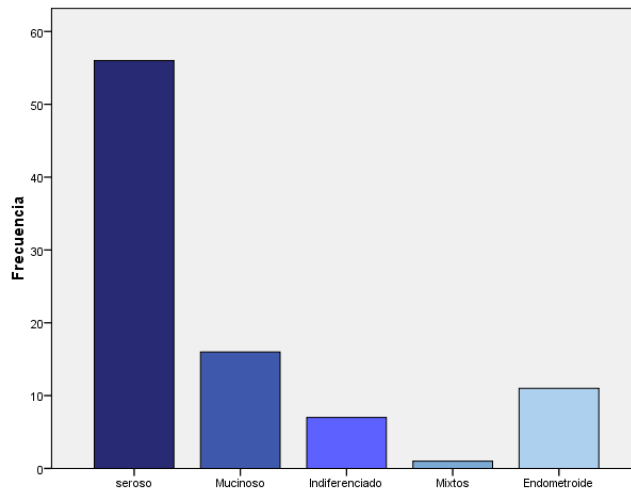


Fig. 3. Distribución por estirpe histológica.

Hubo 13 pacientes (14.3%) con ECOG 0, 43 (47.3%) con ECOG 1, 28 (30.8%) con ECOG 2, 7 (7.7%) con ECOG 3 y ningún paciente con ECOG 4 (Fig. 4).

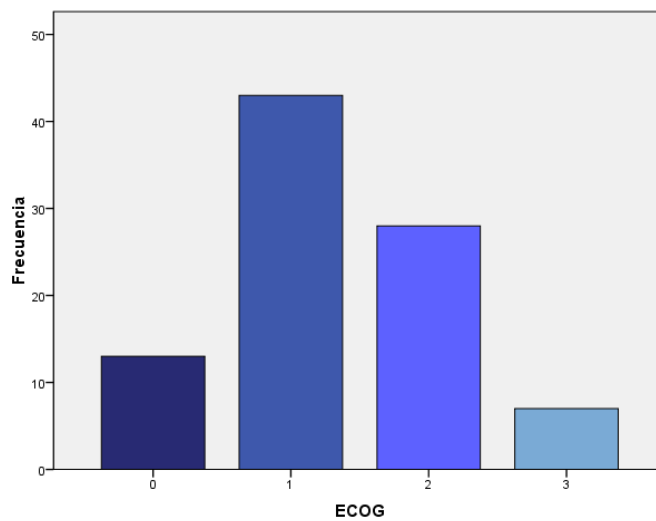


Fig. 4. Muestra La distribución por ECOG.

De las pacientes en EC I (Ia, Ib, Ic) 6 pacientes (30%) tuvieron ECOG 0, 12 (60%)

ECOG 1 y 2 (10%) ECOG de 2.

Hubo 14 pacientes en EC II (IIa, IIb, IIc) 1 paciente (7%) tuvo ECOG 0, 9 pacientes

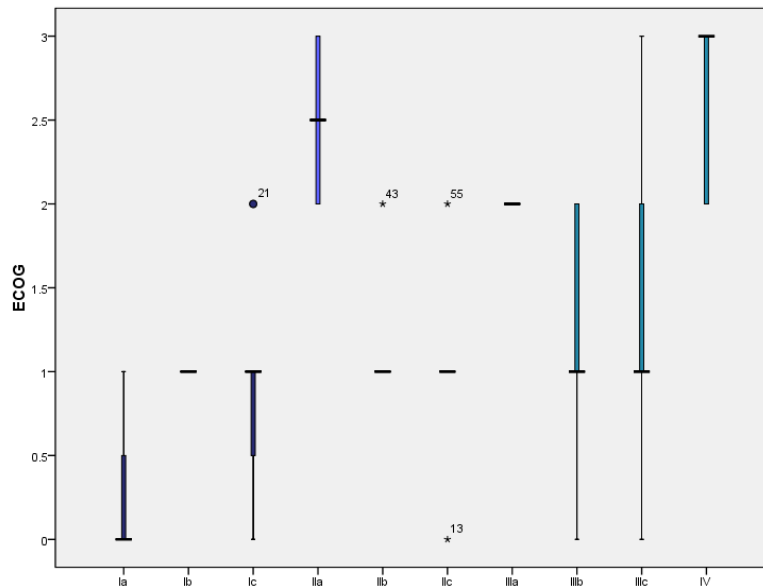
(65%) ECOG 1, 3(21%) ECOG 2 y 1 pacientes (7%) ECOG 3.

Hubo 50 pacientes en EC III (IIIa, IIIb, IIIc), de las cuales 6 (12%) tuvieron ECOG 0,

21 (42%) ECOG 1, 21 (42%) ECOG 2 y 2 (4%) ECOG 3.

Hubo 6 pacientes EC IV, 2 pacientes (33.3%) con ECOG 2 y 4 (66.6%) con ECOG 3

(Fig. 5).



**Fig. 5. Muestra el ECOG de las pacientes con base a la Etapa Clínica.**

El análisis de Kolmogorov- Smirnov mostró distribución normal en la edad, ILE, ILP y SG, y anormal en el resto de las variables.

Veintiséis pacientes fueron operados por cirujano no Oncólogo y 65 por Cirujano Oncólogo (Fig. 6).

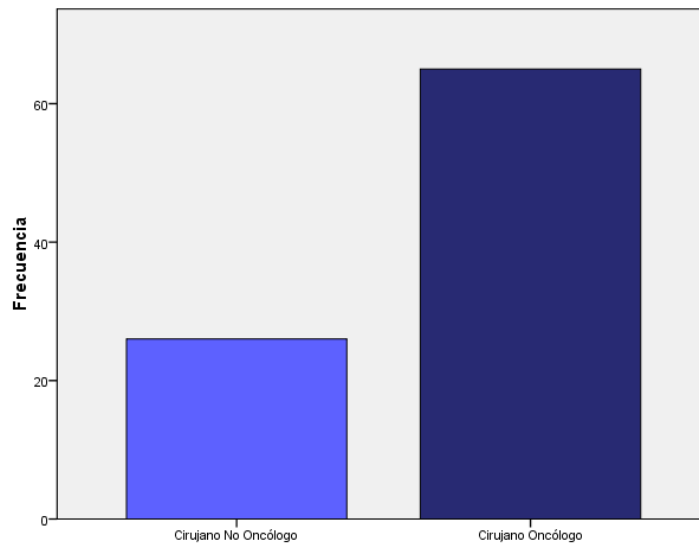


Fig. 6. Distribución por Cirujano que realizó la cirugía.

Cincuenta y dos pacientes fueron sometidos a citorreducción primaria de los cuales 52 (100%) estuvieron bajo resección óptima y 39 a citorreducción primaria de intervalo, de los cuales se logró resección óptima en 25 pacientes (64.2%) y subóptima en 14 (35.8%) (Fig. 7).

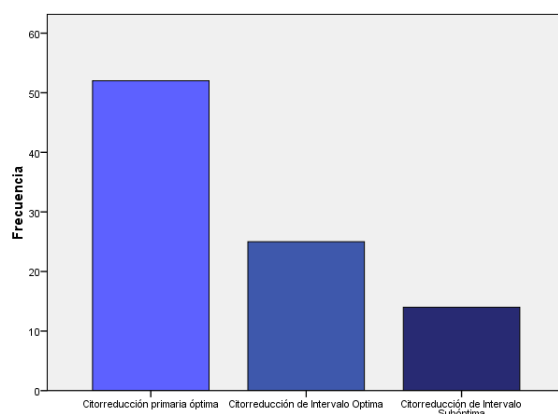


Fig. 7. Distribución por tipo de Cirugía.

No se realizó ningún análisis con el Ca 125 pretratamiento, ya que no fue posible recabar en la mayoría de las pacientes. La media del Ca 125 posterior al 2º ciclo de quimioterapia fue de 40.3, y la media del antígeno posterior a Cirugía de Intervalo fue de 1.03.

Se consideró ILE al periodo comprendido entre el término del tratamiento y la demostración de actividad tumoral y se midió sólo en pacientes con citorreducción óptima independientemente de haberse realizado en cirugía primaria o de intervalo.

Se consideró ILP al periodo comprendido entre el término del tratamiento y progreso de la actividad tumoral. Este último se midió en pacientes con citorreducción subóptima.

El análisis de Pearson mostró una asociación inversa leve de  $-0.424$  con respecto a la cantidad de tejido resecado y el Intervalo libre de enfermedad o el Intervalo Libre de Progresión (en cada caso correspondiente) es decir mientras más tejido residual menor intervalo libre de enfermedad o de ILP, con un valor p de significancia a 2 colas menor a  $0.0001$  (fig. 8).

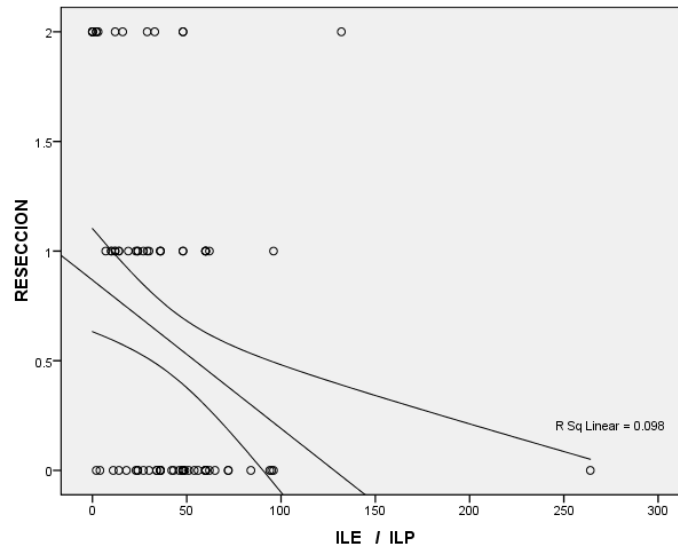


Fig. 8. Scatter plot bivariable que muestra la asociación entre la cantidad de tejido resecado y el ILE e ILP. (0 y 1: Cirugía Óptima, 2: Cirugía Subóptima).

La media de ILE 45.6 meses con una desviación estándar de 33.3 meses (Medido únicamente en pacientes con resección óptima e incluye ambos subgrupos: citorreducción primaria y cirugía de intervalo) (Fig. 9).

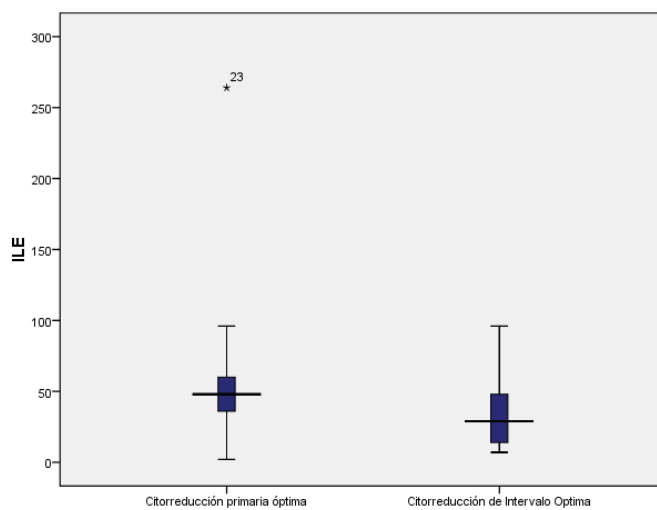


Fig. 9. Grafico que resume el ILE en pacientes sometidas a Citorreducción Óptima.

La media de ILP fue de 23.2 meses, con una desviación estándar de 35.9 meses (Fig. 10). Cabe mencionar que éstos pacientes fueron etapas clínicas avanzadas y fueron sometidos a Cirugía de Intervalo.

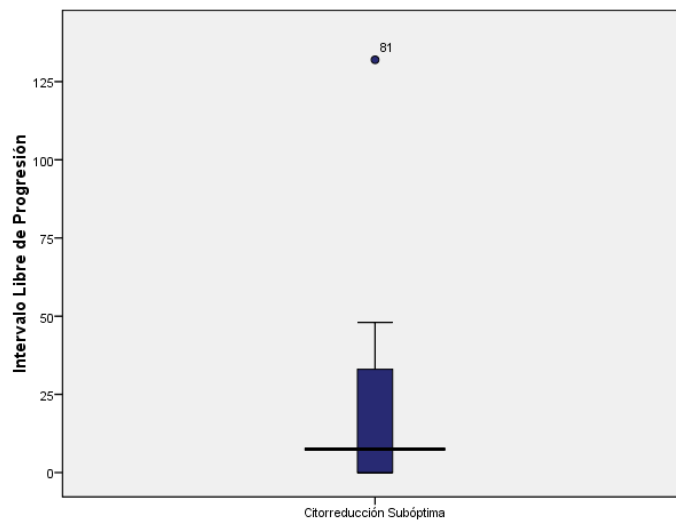
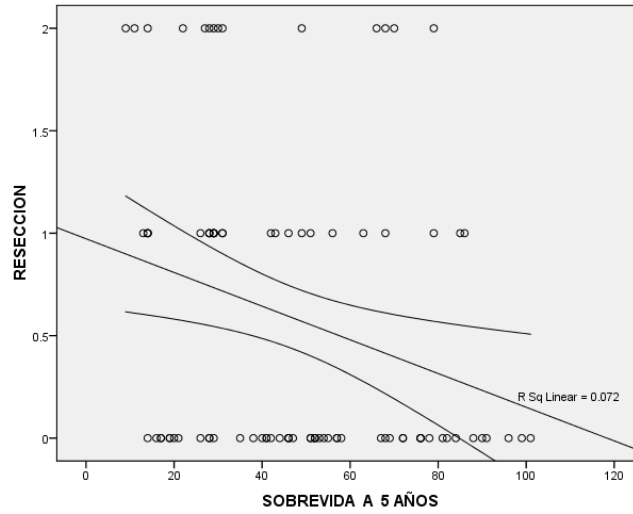


Fig. 10. Gráfico que resume el ILP en pacientes sometidos a Citorreducción de Intervalo Subóptima.



El análisis de Pearson mostró una asociación inversa leve (-0.269) aunque significativa con respecto a la cantidad de tejido resecaado y la sobrevida con un valor de p a dos colas de 0.01 (Fig. 11).



**Fig. 11. Muestra la asociación entre cantidad de tejido residual y la sobrevida global. (0 y 1: resección óptima y 2: resección subóptima).**

La media de sobrevida global fue de 47.4 meses con una desviación estándar de 24.3 meses.

La sobrevida global no fue afectada por el tipo de cirujano que manejó a la paciente con un valor de p de 0.537 y esto fue muy probablemente debido a que fueron operadas por cirujano no oncólogo únicamente las pacientes en etapa clínica temprana y a las cuales se les realizó citorreducción óptima (Fig. 12).

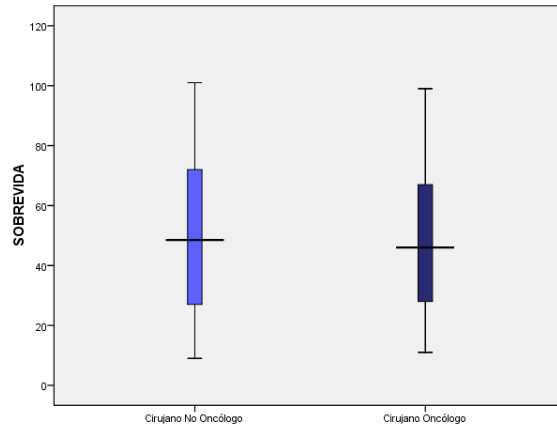
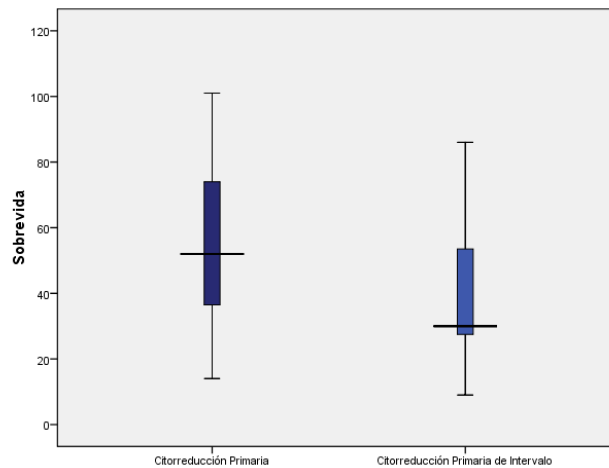


Fig. 12. Gráfico que muestra la sobrevida en relación al cirujano.

Así mismo no fue posible realizar ajuste a confusores con prueba de Mantel-Hanzen debido a que no hubo ningún paciente en etapa avanzada sometida a citorreducción por cirujano no oncólogo.

Se realizó análisis comparativo del tipo de cirugía (Citorreducción primaria y Citorreducción de Intervalo) y sobrevida no encontrando diferencia estadística con un valor de significancia a dos colas fue  $p = 0.122$  (Fig. 13).



Cabe mencionar que las pacientes sometidas a cirugía de Intervalo eran etapas avanzadas y las sometidas a cirugía primaria eran etapas tempranas, por lo tanto existe un sesgo en éste análisis que no es posible ajustar mediante prueba de Mantel-Hanzen (ajuste a confusores) debido a que cada subgrupo tiene características diferentes.

En este grupo de pacientes no se realizó procedimientos citorreductores secundarios.

## DISCUSIÓN

Diversos reportes de la literatura han demostrado que la cirugía citorreductora óptima es el factor principal que influye en la sobrevida de las pacientes con cáncer epitelial de ovario, lo cual también fue observado en nuestro grupo de pacientes. A menor volumen tumoral residual el Intervalo Libre de Enfermedad en citorreducciones óptimas es mayor al igual que el intervalo libre de progresión en citorreducciones subóptimas es mayor. Además deben tomarse en cuenta otros factores como son estado funcional, tipo de cirujano, etapa clínica, edad de las pacientes, tipo de quimioterapia, estado funcional, que también tienen un impacto en la sobrevida, pero que en este estudio no fueron analizados.

En cuanto a la determinación del CA 125 pre tratamiento, no fue posible realizar ningún análisis estadístico ya que no se realizó en la mayoría de las pacientes. Se debe tomar en cuenta que este marcador tumoral, no es específico de actividad neoplásica ya que se puede elevar en entidades no neoplásicas y su mayor utilidad es en recaída o para valorar respuesta a tratamiento junto con un estudio de imagen. En nuestro análisis la media del Ca 125 posterior al 2° ciclo de quimioterapia fue de 40.3, y la media del antígeno posterior a Cirugía de Intervalo fue de 1.03, demostrando la disminución posterior a tratamiento tanto de quimioterapia como quirúrgico, con la disminución de carga tumoral, teniendo resultados similares a lo ya reportado en la literatura.

Se deben tomar en cuenta los factores moleculares ya que más del 50% de las pacientes van a presentar recaída en enfermedad temprana y en etapas III y IV puesto que hay un porcentaje de pacientes que no responderán de manera adecuada a los tratamientos de quimioterapia. Esto obliga a investigar desde el punto de vista molecular algunos factores pronósticos que pudieran ayudar a discernir en un manejo óptimo para estas pacientes, por lo que el conocimiento de la biología de la enfermedad nos brinda una mayor información para otorgar un tratamiento óptimo, logrando tener mayor sobrevida e impacto en el intervalo libre de enfermedad y en el intervalo libre de progresión.

Respecto al tipo de cirujano (oncólogo, no oncólogo) que intervino a la paciente, la sobrevida global no fue afectada en nuestro grupo estudiado y esto fue muy probablemente debido a que la mayoría de las pacientes en etapas tempranas, a las que se les realizó citorreducción óptima fueron operadas por cirujano no oncólogo

ya que presentaban menor carga tumoral. En lo que respecta a la cirugía reetapificadora en este grupo analizado, no se realizaron ya que existía información suficiente para continuar con tratamiento adyuvante si este tenía indicación.

En nuestro estudio no se realizó citorreducción secundaria. Se pueden encontrar un gran número de artículos publicados sobre el tema, uno de los puntos más débiles es que no existe evidencia suficiente, para apoyar este manejo. Las series publicadas que informan sobre el tema son muy heterogéneas en cuanto a las características de los pacientes que se incluyen, así como a los diferentes procedimientos quirúrgicos que se llevan a cabo incluyendo las resecciones multiorgánicas lo que hace que los resultados sean poco reproducibles.

Otro de los aspectos importantes en el tratamiento de estas pacientes y que no se lleva a cabo en nuestro hospital, es la quimioterapia intraperitoneal mediante mecanismo de hipertermia lo cual consiste en la administración directa de fármacos citotóxicos en la cavidad peritoneal, simultáneamente con el incremento de la temperatura. Está indicada en neoplasias cuya conducta biológica de diseminación y extensión ocurre a través de la superficie peritoneal (transcelómica). Esta administración permite que la exposición de las células neoplásicas a los quimioterápicos sea mayor y teóricamente se reducen los efectos tóxicos hematológicos. Esto además permite administrar a su vez una dosis mayor del citotóxico sin el daño que ello representaría si se empleara la vía sistémica.

Otra de las modalidades de tratamiento es la peritonectomía la cual consiste en la resección de la superficie peritoneal afectada por cáncer. Esta técnica involucra la resección de toda la superficie peritoneal afectada incluyendo en algunos casos los órganos circundantes. Esta técnica, al eliminar la primera línea de defensa a la migración sistémica de las células neoplásicas, siempre debe estar acompañada de un procedimiento de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. Los pacientes candidatos para esta técnica quirúrgica comprenden aquellos con recurrencias documentadas, con tumores platino resistentes, también se emplea en pacientes con recurrencias platino sensibles, cuando en la exploración abdominal exista enfermedad mínima y haya elevación de CA-125, así como primarios con citorreducción subóptima y como manejo adyuvante tras citorreducción óptima.

Esta técnica no se realiza en nuestro Centro Médico Nacional, la experiencia que se tiene en nuestro país es limitada reportándose, resultados satisfactorios de la citorreducción, de la hipertermia alcanzada y del control de las complicaciones.

En el tratamiento con quimioterapia del cáncer epitelial de ovario, ha incrementado la sobrevida por el empleo de sales platinadas mejorando agregar taxanos. Sin embargo las recurrencias se presentan entre un 25 a 50 % lo que hace de esta neoplasia un campo de estudio para desarrollo de nuevos citotóxicos, terapias blanco moleculares.

## CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente estudio podemos concluir que el ILE y el ILP son inversamente proporcionales a la cantidad de tejido residual posterior a la Citorreducción. La realización de Cirugía de Intervalo o no fue un factor de peso en éste estudio. Esto apoya los resultados previos en los que se refiere que el principal factor pronóstico en pacientes con cáncer epitelial de ovario es el tejido residual posterior a la citorreducción.

El efecto pronóstico en ILE y sobrevida basado en el tipo de Cirujano que realiza la citorreducción no se mostró en éste estudio y fue muy probablemente debido a que los Cirujanos No Oncólogos sometieron a cirugía citorreductora a pacientes en etapa temprana siendo cirugías óptimas, y los pacientes más avanzados fueron manejados por Oncólogos.

Así tampoco se mostró diferencia estadísticamente significativa en sobrevida al evaluar cirugía de intervalo contra cirugía primaria.

En conclusión el factor pronóstico de mayor peso para ILE encontrado en éste estudio fue la cantidad de residual tras la citorreducción. Este se calculó mediante correlación de Pearson estableciendo que el 44 % del ILE e ILP y 26 % de la Sobrevida están directamente relacionadas con la cantidad de tejido neoplásico residual, siendo ambas estadísticamente significativas.

No se encontró asociación entre el resto de las variables con el ILE, ILP o la sobrevida.

Dados los resultados obtenidos sugerimos procedimientos quirúrgicos que permitan llevar a citorreducción óptima sin aumentar las complicaciones perioperatorias.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Meigs JV. Tumors of female pelvis organs. New York, MacMillan, 1934
- 2.- Griffiths CT. Surgical resection of tumor bula in the primary treatment of ovarian carcinoma. Natl Cancer Inst Monogr 1975;42:101-104
- 3.- Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Amura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1992;47:159-166
- 4.- Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley Hd. Creasman WT, Berman M, Berek JS. The effect of diameter of largest residual disease on survival after cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1994; 170:974 -979
- 5.- Vergote I, De wever I, Tjalma W, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective análisis of 285 patients. Gynecologic Oncology 1998;71(3):431-436
- 6.- Vergote Ignace, MD. PhD. The Role of Surgery in the primary Manegement of Advanced Ovarian Cancer. Educational book. American Society of Clinical Oncology 2003
- 7.- Chi DS, Franklin CC, Levine DA, Akselrod F, Sabbatini P, Jarnagin WR, DeMatteo R, et al. Improved optimal cytoreduction rates for stage IIIc and IV epithelialovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer;a change in surgical approach. Gynecol Oncol 2004;94:650-654
- 8.-Yancik R: Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality. Cancer 71 (2 Suppl): 517-23, 1993.
- 9.-Lynch HT, Watson P, Lynch JF, et al.: Hereditary ovarian cancer. Heterogeneity in age at onset. Cancer 71 (2 Suppl): 573-81, 1993.
- 10.-Piver MS, Goldberg JM, Tsukada Y, et al.: Characteristics of familial ovarian cancer: a report of the first 1,000 families in the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. Eur J Gynaecol Oncol 17 (3): 169-76, 1996.



- 11.-Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, et al.: Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 40 (2): 103-6, 1991.
- 12.-Omura GA, Brady MF, Homesley HD, et al.: Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 9 (7): 1138-50, 1991.
- 13.-van Houwelingen JC, ten Bokkel Huinink WW, van der Burg ME, et al.: Predictability of the survival of patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 7 (6): 769-73, 1989.
- 14.-Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, van der Burg ME, et al.: Long-term survival in ovarian cancer. Mature data from The Netherlands Joint Study Group for Ovarian Cancer. *Eur J Cancer* 27 (11): 1367-72, 1991.
- 15.-Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, et al.: The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 47 (2): 159-66, 1992.
- 16.-Thigpen T, Brady MF, Omura GA, et al.: Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. *Cancer* 71 (2 Suppl): 606-14, 1993.
- 17.-Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE, et al.: Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 75 (2): 263-73, 1990.
- 18.-Schueler JA, Cornelisse CJ, Hermans J, et al.: Prognostic factors in well-differentiated early-stage epithelial ovarian cancer. *Cancer* 71 (3): 787-95, 1993.
- 19.-Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, et al.: Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 322 (15): 1021-7, 1990.
- 20.-Gershenson DM, Silva EG, Mitchell MF, et al.: Transitional cell carcinoma of the ovary: a matched control study of advanced-stage patients treated with cisplatin-based chemotherapy. *Am J Obstet Gynecol* 168 (4): 1178-85; discussion 1185-7, 1993.
- 21.-Mogensen O: Prognostic value of CA 125 in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 44 (3): 207-12, 1992.

- 22.-Högberg T, Kågedal B: Long-term follow-up of ovarian cancer with monthly determinations of serum CA 125. *Gynecol Oncol* 46 (2): 191-8, 1992.
- 23.-Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK, et al.: Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol* 7 (4): 361-4, 1996.
- 24.-Hogg R, Friedlander M: Biology of epithelial ovarian cancer: implications for screening women at high genetic risk. *J Clin Oncol* 22 (7): 1315-27, 2004.
- 25.-Goff BA, Mandel L, Muntz HG, et al.: Ovarian carcinoma diagnosis. *Cancer* 89 (10): 2068-75, 2000.
- 26.-Friedman GD, Skilling JS, Udaltsova NV, et al.: Early symptoms of ovarian cancer: a case-control study without recall bias. *Fam Pract* 22 (5): 548-53, 2005.
- 27.-Smith LH, Morris CR, Yasmeen S, et al.: Ovarian cancer: can we make the clinical diagnosis earlier? *Cancer* 104 (7): 1398-407, 2005.
- 28.-Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al.: Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 354 (1): 34-43, 2006.