



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA

RESULTADOS DE CITORREDUCCIÓN DE INTERVALO EN COMPARACIÓN CON CITORREDUCCIÓN PRIMARIA EN CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO ETAPA CLÍNICA III.

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

CIRUGÍA ONCOLÓGICA (ADULTOS)

PRESENTA:

DRA. MICHELLE CRUZ PORTILLO

ASESORES: Dr. Félix Odilón Quijano Castro, Médico Jefe de Servicio
Ginecología Oncológica HOCMNSXXI, Dr. Sergio César López García, Médico
Adscrito al Servicio de Ginecología Oncológica HOCMNSXXI

México, D.F. 2011



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.

DOCTOR GABRIEL GONZÁLEZ ÁVILA

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI

DOCTOR JOSÉ FRANCISCO GALLEGOS HERNÁNDEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA

UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI

DOCTOR FÉLIX ODILÓN QUIJANO CASTRO

MÉDICO JEFE DE SERVICIO GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI

ÍNDICE

ÍNDICE	4
AGRADECIMIENTOS	5
RESUMEN	6
ANTECEDENTES	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
JUSTIFICACIÓN	13
HIPÓTESIS	14
OBJETIVOS	15
MATERIAL Y MÉTODOS	16
PROCEDIMIENTO	22
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	23
ASPECTOS ÉTICOS	24
RECURSOS	25
RESULTADOS	26
ANÁLISIS DE RESULTADOS	36
CONCLUSIONES	44
BIBLIOGRAFÍA	45
ANEXOS	48

AGRADECIMIENTOS

A MI MADRE

Porque sin tu apoyo incondicional no sería lo que soy, gracias por ayudarme a alcanzar todas mis metas. Deseo que todas mis acciones te enorgullezcan siempre y puedas ver reflejado en ellas el gran amor que te tengo

A MIS HERMANAS Y A MIS SOBRINAS

Por su confianza en mí, por hacerme sentir importante, parte de sus vidas, porque a pesar de la distancia física su corazón está conmigo en todo momento

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS RESIDENTES

Gracias por haber sido mi familia durante todos estos años, por su apoyo, su fuerza. Gracias por ser parte de mi vida

A MIS MAESTROS

Por la confianza que han depositado en mí. Por la oportunidad de aprender de ustedes día a día. Por ayudarme a crecer y prepararme para lo que seré el resto de mi vida

A PABLO

Gracias por ser el mejor.

RESULTADOS DE CITORREDUCCIÓN DE INTERVALO EN COMPARACIÓN CON CITORREDUCCIÓN PRIMARIA EN CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO ETAPA CLÍNICA III.

ANTECEDENTES: El cáncer epitelial de ovario es la 6ª causa más común de cáncer a nivel mundial. Es la principal causa de morbilidad y mortalidad por cáncer ginecológico. Se presenta en una etapa avanzada (FIGO III y IV) en la mayoría de las pacientes. En estas etapas el tratamiento óptimo incluye quimioterapia y cirugía. Aunque la conducta convencional consiste en realizar la cirugía primero seguido de quimioterapia se ha postulado la utilización de la quimioterapia previo a la cirugía con la intención de permitir una mejor resección tumoral (la oportunidad de realizar una citorreducción óptima constituye el factor pronóstico más importante en el tratamiento de estas pacientes).

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio longitudinal, retrospectivo, comparativo, evaluando a todas las pacientes con cáncer de ovario etapa III atendidas en el HOCMNSXXI del 1º de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2008 con un tratamiento consistente en quimioterapia y cirugía divididas en 2 grupos: aquellas sometidas a citorreducción primaria seguida de quimioterapia y otro grupo con quimioterapia neoadyuvante (4 ciclos) y citorreducción de intervalo. Se recabaron los datos concernientes a la edad, valor basal de CA 125, tipo y grado histológico, tipo de citorreducción, la realización o no de cirugía óptima y los referentes a la morbilidad.

RESULTADOS: Se incluyeron en el estudio 22 pacientes, la edad media fue de 59.14 años. En el 31.8% de las pacientes el tratamiento inicial fue quirúrgico y

en 68.2% fue quimioterapia. La posibilidad de realizar citorreducción óptima fue en el 63.6% de las pacientes en tanto que en el 36.4% no fue posible. El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma papilar, seguido de seroso-papilar e indiferenciado. El grado de diferenciación más frecuentemente encontrado fue moderadamente diferenciado, seguido de bien diferenciado e indiferenciado. Las complicaciones encontradas fueron sangrado postoperatorio, sepsis abdominal y otras. No fue posible realizar una comparación entre los 2 grupos en este apartado por el tamaño de la muestra. Los factores identificados como pronósticos para la supervivencia en el análisis uni y multivariado fueron el tipo histológico, el grado de diferenciación, el tipo de citorreducción y la posibilidad de realizar una citorreducción óptima. Al evaluar la recurrencia se identificó sólo al tipo histológico como un factor pronóstico independiente en el análisis univariado.

ANÁLISIS DE RESULTADOS: se obtuvieron resultados similares a lo encontrado en la literatura mundial con respecto a los factores pronósticos en citorreducción para cáncer de ovario aunque aún existe gran controversia entre los distintos autores en este punto. No fue posible realizar comparaciones estadísticas en cuanto a las complicaciones postoperatorias por el pequeño tamaño de la muestra.

CONCLUSIONES: La citorreducción de intervalo se acompaña de un beneficio global en términos de supervivencia. Otros factores identificados como pronósticos fueron el tipo histológico, el grado de diferenciación y la posibilidad de realizar citorreducción óptima.

ANTECEDENTES

El cáncer epitelial de ovario es la 6ª causa más común de cáncer a nivel mundial y constituye el 90% de los cánceres de ovario¹. Es además la principal causa de morbilidad y mortalidad por cáncer ginecológico y la 4ta causa de muerte por cáncer en las mujeres en Estados Unidos^{2, 6}. A nivel mundial es responsable de alrededor de 200000 casos de cáncer entre las mujeres y es la principal causa de muerte relacionada por cáncer con alrededor de 100000 muertes anuales⁸. En 2005 se diagnosticaron aproximadamente 22220 mujeres con cáncer de ovario y cerca de 16210 mujeres fallecieron por esta causa en Estados Unidos^{2, 6}. Se presenta en una etapa avanzada (FIGO III y IV) en la mayoría de las pacientes (75%)^{1, 2}. La edad media al momento del diagnóstico es de 63 años⁶. La supervivencia global a 5 años es de aproximadamente 30-40%^{1, 3}. En etapas tempranas (FIGO I y II) la cirugía radical es curativa en la mayoría de los casos¹. Aquellos grupos en etapas tempranas, pero con factores de alto riesgo pueden beneficiarse con la adición de quimioterapia posterior a la cirugía⁵. Sin embargo, en etapas avanzadas el tratamiento óptimo incluye quimioterapia y cirugía. La conducta convencional consiste en realizar la cirugía primero seguido de quimioterapia. El resultado ideal de la cirugía consiste en realizar una citorreducción óptima, es decir, la resección tumoral sin dejar ninguna lesión mayor a 1 cm de diámetro¹. Se ha demostrado una relación inversa entre el diámetro mayor del tumor residual tras la cirugía de citorreducción y la supervivencia a 5 años^{2, 8}. En un estudio realizado en 102 pacientes con cáncer de ovario en etapas II y III, Griffiths (Natl Cancer Inst Monogr 1975) mostró que la supervivencia de las pacientes se incrementó con menores grados de enfermedad residual por debajo de un diámetro de 1.5 cm.

En 1990, Hoskins, reportando para el Gynecologic Oncology Group, publicó 2 reportes al respecto. El primero consistió en un estudio retrospectivo de 294 pacientes con cáncer de ovario avanzado sometidas a citorreducción subóptima que recibieron quimioterapia posteriormente con cisplatino y ciclofosfamida. Aquellas pacientes con enfermedad residual con un diámetro de 1-2 cm tuvieron una supervivencia mejor en comparación con aquellas con enfermedad residual mayor de 2 cm. Los esfuerzos extensos para realizar una citorreducción en el caso de pacientes con residual mayor de 2 cm no tuvieron ningún efecto apreciable en la supervivencia. El segundo estudio analizó 394 pacientes sometidas a citorreducción óptima y que recibieron quimioterapia subsecuente con cisplatino y ciclofosfamida con o sin adriamicina. Las pacientes con una menor carga tumoral previo a la cirugía tuvieron una mejor supervivencia que aquellas sometidas a cirugía con carga tumoral voluminosa. Otros factores como la edad de la paciente, el grado tumoral y el número de lesiones residuales fueron también factores determinantes en la supervivencia⁸. Se refiere que en aquellas pacientes en quienes es posible realizar una citorreducción óptima la supervivencia a 5 años puede alcanzar hasta el 50%². El primero en sugerir un efecto benéfico con la cirugía de citorreducción fue Meigs en 1934. Munnell en 1968 propuso la idea de la cirugía de máximo esfuerzo (procedimientos quirúrgicos mayores a fin de conseguir la citorreducción óptima)^{5, 8}. Aure, en 1971, presentó evidencia convincente de que la remoción tumoral extensa da como resultado una mejoría en términos de supervivencia, incluso en etapas avanzadas e introdujo el concepto de cirugía de citorreducción primaria (cirugía de citorreducción realizada como parte inicial del tratamiento)⁵. Un metaanálisis publicado por Hunter en 1992 recabando

datos de 6962 mujeres reportó un incremento en la sobrevida media del 5.8% para aquellas pacientes en quienes se pudo realizar una citorreducción óptima. En otro metaanálisis publicado por Allen en 1995, en 2637 pacientes se encontró una ventaja en la sobrevida para aquellas pacientes con etapas clínicas III y IV sometidas a cirugía y sin evidencia de tumor residual macroscópico o mayor de 2 cm. Bristow en 2002 publicó un metaanálisis de 53 estudios con un total de 6885 mujeres sometidas a citorreducción primaria (cirugía previo al inicio de quimioterapia) para cáncer de ovario avanzado (etapas III y IV). Demostró una mejoría en la sobrevida media de 5.5% en aquellas en quienes se pudo realizar una citorreducción óptima. Concluyó así que la citorreducción óptima es uno de los determinantes más importantes para la sobrevida¹. Este hallazgo ha sido comprobado en múltiples estudios publicados por Eisenkop, Curtin, Liu, Janicke y Bertelsen entre otros en los cuales se identifica a la tasa de citorreducción óptima como un factor independiente en términos de sobrevida⁷. La cirugía de citorreducción se acompaña además de una mejoría en las funciones vegetativas y nutricionales como la ingesta de alimentos⁵. Esto se acompaña en teoría con una mejoría en la calidad de vida. La reducción del volumen tumoral disminuye las demandas metabólicas en el huésped ocasionadas por el tumor⁷. El efecto máximo de la quimioterapia adyuvante se alcanza en pacientes en quienes se ha conseguido realizar una citorreducción óptima^{1, 5}. Esto, debido a un efecto de remoción de células tumorales resistentes e incremento de células tumorales en etapa proliferativa (fenómeno Gompertziano) las cuales son más susceptibles al efecto de la quimioterapia^{5, 7}. Otro beneficio de la cirugía de citorreducción incluye la interrupción de la cascada metastásica puesto que las metástasis

pueden producir mayor número de metástasis. La reducción de la carga tumoral puede proveer un efecto inmunológico⁷. Aquellos pacientes en quienes no se puede alcanzar una citorreducción óptima tendrán un menor efecto con la quimioterapia, incluso con la utilización de esquemas terapéuticos en teoría superiores como aquellos que contienen taxanos^{5, 8}. Las tasas de citorreducción óptima varían entre 20 y 80% (promedio 51%)². Se ha postulado la utilización de la quimioterapia previo a la cirugía con la intención de permitir una mejor resección tumoral^{1, 2}. Este esquema de tratamiento puede además acompañarse de menor morbilidad y no afecta de manera adversa el periodo libre de progresión o la sobrevida global². En un metaanálisis publicado por Kang en 2009 recopilando 21 estudios realizados entre 1989 y 2008 se evaluó el efecto de la quimioterapia de inicio a fin de mejorar la tasa de citorreducción óptima. Las pacientes que recibieron quimioterapia de inicio tuvieron una menor tasa de citorreducciones subóptimas (tumor residual posterior a la cirugía mayor de 1 cm). El tiempo en que se realizaron los estudios, el uso de taxanos y la posibilidad de realizar una citorreducción óptima fueron factores que influyeron en la sobrevida global de manera significativa⁴. La citorreducción de intervalo (cirugía de citorreducción tras 3 ciclos de quimioterapia y completar quimioterapia posterior a cirugía) ofrece una mejoría en términos de sobrevida según el análisis reportado por el EORTC en el 2001. Este resultado, sin embargo, no ha podido ser demostrado por otros grupos como el Gynecologic Oncology Group (GOG-152)⁵.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Hay diferencias en cuanto a supervivencia, intervalo libre de enfermedad (recurrencia) y morbilidad al comparar citorreducción de intervalo contra el manejo habitual (citorreducción primaria) en cáncer epitelial de ovario EC III?

JUSTIFICACIÓN

El manejo habitual del cáncer epitelial de ovario consiste fundamentalmente en la combinación de cirugía (Citorreducción) + Quimioterapia. En la actualidad se propone que el manejo inicial con quimioterapia (Neoadyuvante) seguido de citorreducción de intervalo puede ser una alternativa al manejo tradicional que consiste en Citorreducción primaria + quimioterapia adyuvante. Bajo el supuesto de que los resultados en términos de supervivencia o intervalo libre de enfermedad son iguales, pero con disminución en los riesgos de morbimortalidad. No existe mucha información que compare ambos grupos de tratamiento y tampoco existe información en la unidad que soporte esta hipótesis por lo que el presente estudio propone evaluar dos grupos de tratamiento en Cáncer epitelial de ovario EC III. La modalidad de quimioterapia neoadyuvante es un manejo que se ha utilizado en el servicio de Cáncer Ginecológico desde el año 2000 y el manejo tradicional nunca se ha interrumpido por lo que el estudio es factible.

HIPÓTESIS

La quimioterapia neoadyuvante + Citorreducción de intervalo mejora los resultados de sobrevida e intervalo libre de enfermedad (recurrencia) con menor morbilidad al compararse con el manejo tradicional que consiste en citorreducción primaria + quimioterapia adyuvante.

OBJETIVO GENERAL

1. Determinar la sobrevida global y recurrencia en pacientes con cáncer epitelial de ovario EC III tratados con citorreducción de intervalo o citorreducción primaria

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar 2 grupos de tratamiento en pacientes con cáncer de ovario EC III
2. Comparar los resultados en términos de sobrevida, morbilidad e intervalo libre de enfermedad (recurrencia) al realizar citorreducción de intervalo en comparación con citorreducción primaria en pacientes con cáncer epitelial de ovario EC III

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO

Cohorte histórica

UNIVERSO DE TRABAJO

Todas las pacientes con diagnóstico de Cáncer epitelial de ovario EC III que hayan sido tratadas en el Hospital de Oncología CMNSXXI en el servicio de Ginecología oncológica en el periodo de 1º de enero 2000 a 31 de diciembre 2008

TIPO DE MUESTREO Y TAMAÑO DE MUESTRA

Muestreo consecutivo. Tamaño de muestra 90 pacientes.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

INCLUSIÓN

Pacientes con diagnóstico de Cáncer epitelial de ovario EC III (A, B o C)

Que hayan recibido tratamiento completo en la unidad (Quimioterapia y cirugía)

Pacientes cuya cirugía de intervalo se haya realizado posterior al 4º ciclo de QT

Pacientes que hayan sido sometidas a Citorreducción primaria sin ningún tratamiento previo

La quimioterapia neoadyuvante basada en el esquema estándar (Paclitaxel/Cisplatino)

ECOG 0-1

EXCLUSIÓN

Quimioterapia a base de Ciclofosfamida/Platino o diferente

Expediente clínico incompleto

Pacientes con segundos primarios

ELIMINACIÓN

Pacientes que no hayan continuado seguimiento en la unidad

Fallecimiento por causas distintas al cáncer de ovario

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

INDEPENDIENTES

Periodo libre de enfermedad (Continua ordenada, en meses)

Se define como el tiempo en el cual no hay evidencia clínica, bioquímica ni por imagen de enfermedad (cáncer de ovario) desde el momento en que terminó el tratamiento (cirugía y quimioterapia) hasta el momento de la recurrencia

Supervivencia global (en meses)

Se define como el tiempo en que la paciente se encuentra viva a partir del momento en que se completa el tratamiento (cirugía y quimioterapia, independientemente del orden)

Morbilidad (cualitativa)

Todos aquellos eventos adversos relacionados directamente con el procedimiento quirúrgico y que ocasionan un deterioro en la función de la paciente o condicionan una mayor estancia intrahospitalaria

DEPENDIENTES

Edad (continua)

El tiempo en años contado a partir del nacimiento de la paciente hasta el momento en que inicia manejo en esta unidad

Etapas clínicas IIIA, IIIB, IIIC (cualitativa)

Se definen las etapas clínicas según la clasificación de la FIGO de 2002 como sigue:

I: Crecimiento limitado a los ovarios

IA: Crecimiento limitado a un ovario, sin ascitis que contenga células malignas. No hay tumor en la superficie externa, cápsula intacta

IB: Crecimiento limitado a ambos ovarios, sin ascitis que contenga células malignas. Sin tumor en las superficies externas, cápsula intacta

IC: Lesión en etapas IA o IB, pero con tumor en la superficie de uno o ambos ovarios, o con rotura de cápsula, o con ascitis que contiene células malignas o con lavados peritoneales positivos

II: Crecimiento que afecta uno o ambos ovarios con extensión pélvica

IIA: Extensión, metástasis o ambos al útero o las trompas

IIB: Extensión a otros tejidos pélvicos

IIC: Tumor en etapas IIA o IIB, pero con tumor en la superficie de uno o ambos ovarios, o con rotura de cápsula, o con ascitis que contiene células malignas o lavados peritoneales positivos

III: Tumor que afecta uno o ambos ovarios con implantes peritoneales fuera de la pelvis, ganglios retroperitoneales o inguinales positivos, o tanto implantes como ganglios

positivos. Metástasis hepática superficial equivale a etapa III. El tumor se limita a la pelvis verdadera, pero con demostración histológica de extensión maligna al intestino delgado o epiplón

IIIA: Tumor que a simple vista se limita a la pelvis verdadera con ganglios negativos, pero con confirmación histológica de siembra microscópica en las superficies peritoneales abdominales

IIIB: Tumor en uno o ambos ovarios con implantes confirmados por medios histológicos en las superficies peritoneales abdominales, ninguno mayor de 2 cm de diámetro. Ganglios negativos

IIIC: Implantes abdominales > 2 cm de diámetro o ganglios retroperitoneales o inguinales positivos

IV: Crecimiento que afecta uno o ambos ovarios con metástasis distantes. Si se presenta derrame pleural, la prueba citológica debe ser positiva para designar como etapa IV. Metástasis parenquimatosa hepática igual a etapa

IV

Tipo histológico (cualitativa)

Según el reporte del médico patólogo y con base a la clasificación de la OMS de los tumores malignos de ovario:

Tumores epiteliales comunes

Tumor seroso maligno

Adenocarcinoma, adenocarcinoma papilar,
cistadenocarcinoma papilar

Carcinoma papilar de superficie

Adenofibroma maligno, cistadenofibroma

Tumor mucinoso maligno

Adenocarcinoma, cistadenocarcinoma

Adenofibroma maligno, cistadenofibroma

Tumor endometriode maligno

Carcinoma

Adenocarcinoma

Adenoacantoma

Adenofibroma maligno, cistadenofibroma

Sarcoma estromal endometriode

Tumor mesodérmico (Mülleriano) mixto:
homólogo y heterólogo

Tumor de células claras (mesonefroide),
maligno

Carcinoma y adenocarcinoma

Tumor de Brenner, maligno

Tumor epitelial mixto, maligno

Carcinoma indiferenciado

No clasificado

Grado de diferenciación (continua ordenada)

Según el reporte del médico patólogo y con base en la semejanza del tejido tumoral con el tejido ovárico normal, se distinguen 3

grados de diferenciación (1, 2 y 3), siendo el 1 el más semejante al tejido ovárico normal y el 3 el menos

Tipo de Citorreducción (primaria o de intervalo, dicotómica)

Citorreducción primaria: Cirugía con intento de remover todo el tejido tumoral macroscópico y que se realiza como primer paso en el tratamiento del cáncer de ovario, antes de la aplicación de quimioterapia

Citorreducción de intervalo: Cirugía con intento de remover todo el tejido tumoral macroscópico realizada tras la aplicación de 3-4 ciclos de quimioterapia y seguida de 2-3 ciclos más

Quimioterapia (cualitativa)

Se describe el esquema de fármacos de quimioterapia utilizados para el tratamiento de las pacientes con cáncer de ovario, siendo el tratamiento estándar y el aplicado a las pacientes incluidas en el presente estudio a base de Paclitaxel y cisplatino

Citorreducción óptima o no óptima (dicotómica)

Citorreducción óptima: Cirugía con intento de remover todo el tejido tumoral y en la cual no queda tumor residual macroscópico mayor de 1 cm de diámetro

Citorreducción no óptima: Cirugía realizada con intento de remover todo el tejido tumoral, pero en la cual queda tumor residual macroscópico mayor de 1 cm de diámetro

Definición de Tiempo Cero: A partir del momento en que el paciente terminó el tratamiento

PROCEDIMIENTO

1. Se recabarán los datos de las pacientes con cáncer de ovario en etapa clínica III atendidas en el HOCMNSXXI en el periodo comprendido del 1º de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2008, datos concernientes a la edad, inicio de tratamiento, valor basal de CA 125, estudio de imagen inicial realizado, hallazgos quirúrgicos, hallazgos clínicos, estudios complementarios (panendoscopia, colonoscopia), ECOG, fecha de intervención quirúrgica, modalidad en la secuencia de tratamiento (citorreducción primaria, de intervalo), modalidad diagnóstica, fecha de inicio de quimioterapia, fecha de término de tratamiento, complicaciones postoperatorias, sangrado, tiempo quirúrgico, necesidad de reintervención, días de estancia intrahospitalaria, necesidad de transfusión de hemoderivados, periodo libre de enfermedad, tipo de recaída, manejo de recaída, estado actual.
2. Se analizarán los resultados obtenidos de esta manera tratando de establecer un análisis comparativo entre las diferentes secuencias de tratamiento en términos generales de morbilidad, mortalidad, sobrevida global y recurrencia.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Sistema SPSS, media, mediana, desviación estándar y para el análisis univariado Método de Kaplan-Meier con $p < 0.05$, multivariado regresión de Cox con un intervalo de confianza del 95%, t de Student y prueba exacta de Fi

ASPECTOS ÉTICOS

Dado que es un estudio retrospectivo no se requiere del consentimiento informado de las pacientes para su inclusión en el estudio, puesto que no se realizará ningún procedimiento adicional a los realizados previamente como parte de su tratamiento para el cáncer de ovario en esta institución. A este respecto y haciendo mención de la Declaración de Helsinki (Principios básicos No. 25) se presentó este trabajo ante el comité local con el No. de registro R-2010-3602-12 y se aceptó para su realización.

RECURSOS

HUMANOS

Médicos participantes en el estudio (médico residente responsable y médicos asesores). Personal de archivo que suministrará los expedientes clínicos para su revisión

FINANCIEROS

Los propios con los que cuentan los médicos participantes en el estudio

FÍSICOS

Instalaciones del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI en donde se recabarán los datos del estudio y se procesarán los datos

RESULTADOS

En el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI se atendieron 536 pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario en el periodo comprendido del 1º de enero de 2000 al 31 de diciembre 2008. De todas estas se revisaron los expedientes de 113 pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario etapificadas como etapa clínica III. Sólo 22 pacientes cumplieron los criterios de inclusión para ser consideradas dentro del presente estudio. 45 pacientes no pudieron ser incluidas por no contar con el expediente clínico completo. 36 pacientes fueron excluidas del estudio por haber recibido esquemas de quimioterapia distintos al señalado dentro de los criterios de inclusión (Paclitaxel/cisplatino; 34 recibieron quimioterapia a base de ciclofosfamida/carboplatino y 2 platino solo). La edad media de las pacientes estudiadas fue 59.14 años (mediana 60.50 años, edad mínima 21 años, máxima 83 años). Todas las pacientes se encontraban en etapa clínica IIIC. El estudio de imagen más frecuentemente utilizado como parte de la evaluación inicial fue la tomografía axial computarizada en 77.3% (n=17), en comparación con 22.7% (n=5) evaluadas con ultrasonido. El hallazgo más frecuentemente encontrado en estos estudios fue tumor pélvico en 54.5% (n=12), seguido por carcinomatosis y ambos hallazgos (tumor pélvico y carcinomatosis) en 22.7% (n=5 pacientes) respectivamente. A su vez, el hallazgo clínico más frecuentemente encontrado fue tumor pélvico en 45.5% (n=10), seguido de tumor pélvico y carcinomatosis en 22.7% (n=6 pacientes), carcinomatosis en 27.3% (n=5) y 4.5% (n=1) sin traducción clínica de la enfermedad. Como parte de los estudios iniciales al 27.3% (n=5 pacientes) se les realizó panendoscopia y al 77.3% (n=17) no, a la vez que al 36.4% (n=8 pacientes) se les realizó

colonoscopia y al 63.6% (n=14) no. El estado funcional de las pacientes fue de 0 en el 50% (n=11) de las pacientes y 1 en el 50% (n=11) restante, según la escala del estado funcional de ECOG. En el 31.8% (n=7) pacientes el tratamiento inicial fue quirúrgico (citorreducción primaria) en tanto que en el 68.2% (n=15) la modalidad terapéutica inicial fue quimioterapia (quimioterapia neoadyuvante). Todas las pacientes que recibieron tratamiento inicial con quimioterapia fueron sometidas a tratamiento quirúrgico posterior a 3-4 ciclos de quimioterapia (citorreducción de intervalo). La posibilidad de realizar citorreducción óptima fue en el 63.6% (n=14) de las pacientes en tanto que en el 36.4% (n=8) no fue posible. El sangrado transoperatorio promedio fue de 321.36 cc (mediana 225 cc, mínimo 20 cc, máximo 1500 cc). Al evaluar los resultados en las pacientes sometidas a citorreducción primaria la media fue de 235.71 cc (mediana 250.00 cc, mínimo 100 cc, máximo 400 cc). A su vez, en aquellas sometidas a citorreducción de intervalo fue de 361.33 cc (mediana 200.00 cc, mínimo 20 cc, máximo 1500 cc). El tiempo quirúrgico promedio fue de 147.27 minutos (mediana 135 minutos, mínimo 45 minutos, máximo 270 minutos). Al dividir los resultados según el tipo de citorreducción el valor fue de 134.29 minutos (mediana 130 minutos, mínimo 90 minutos, máximo 180 minutos) en las pacientes sometidas a citorreducción primaria. En cambio, en aquellas sometidas a citorreducción de intervalo fue de 153.33 minutos (mediana 135.00 minutos, mínimo 45 minutos, máximo 270 minutos). Se presentaron complicaciones en el 18.2% (n=4) de los casos, todos estos correspondieron a pacientes sometidas a citorreducción de intervalo y no hubo ninguna complicación en las pacientes sometidas a citorreducción primaria. Las complicaciones encontradas fueron sangrado postoperatorio (n=1), sepsis

abdominal (n=1) y otras (n=2). Sólo una paciente requirió ser sometida a una nueva intervención quirúrgica (la paciente que presentó sangrado postoperatorio). La sobrevida global promedio fue de 27.68 meses (mediana 30.50 meses, mínimo 3 meses, máximo 56 meses). El periodo libre de enfermedad promedio fue de 10.48 meses (mediana 1.38 meses, mínimo 0 meses, máximo 52.57 meses).

Al momento de tratar de definir los factores pronósticos importantes en términos de supervivencia y recurrencia se evaluaron 6 características principales (edad, tipo histológico, grado de diferenciación, tipo de citorreducción [primaria o de intervalo], si la citorreducción fue óptima y el valor de CA 125) (Tabla 1).

Tabla 1. Características generales de los pacientes

Variable	Parámetro	Número de pacientes n=22
Edad (años)	<30	1
	30-50	5
	>50	16
Tipo histológico	Carcinoma papilar	10
	Seroso-papilar	9
	Indiferenciado	3
Grado de diferenciación	Bien diferenciado	3
	Moderadamente	16

	diferenciado	3
	Indiferenciado	
Tipo de citorreducción		
	Citorreducción primaria	7
	Citorreducción de intervalo	15
Citorreducción óptima		
	Sí	14
	No	8
CA 125		
	<100	3
	101-500	5
	>500	14

Los factores identificados como pronósticos en términos de supervivencia en el análisis univariado fueron: el tipo histológico, con una mortalidad para el carcinoma papilar del 10% (n=1), para el carcinoma seroso-papilar 88.9% (n=8), y el carcinoma indiferenciado 100% (n=3), $p=0.000$; el grado de diferenciación, con mortalidad asociada al grado bien diferenciado del 0% (n=0), moderadamente diferenciado 56.2% (n=9) e indiferenciado 100% (n=3), $p=0.000$; el tipo de citorreducción, es decir, si fue primaria o de intervalo, con una mortalidad para la citorreducción primaria del 71.4% (n=5) y para la de intervalo del 73.3% (n=11), $p=0.023$; la posibilidad de realizar una citorreducción óptima se tradujo en una mortalidad del 64.3% (n=9) en comparación con 87.5% (n=7) para aquellas pacientes en las que se dejó residual mayor a 2 cm, $p=0.001$. La edad y el valor del CA 125 no tuvieron ningún impacto en términos de supervivencia (Tabla 2, Figura 1).

Tabla 2. Análisis univariado de factores pronósticos de supervivencia

Variable	Total de casos 100% (n=22)	Defunciones (n=12)	SG (meses)	p
Edad				
<30	4.54 (1)	0 (0)	31	0.637
30-50	22.72 (5)	60 (3)	20	
>50	72.72 (16)	56.2 (9)	29.87	
Tipo histológico				
Carcinoma papilar	45.45 (10)	10 (1)	43.3	0.000
Seroso-papilar	40.91 (9)	88.9 (8)	17	
Indiferenciado	13.64 (3)	100 (3)	7.67	
Grado de diferenciación				
Bien diferenciado	13.64 (3)	0 (0)	54.33	0.000
Moderadamente diferenciado	72.72 (16)	56.2 (9)	26.44	
Indiferenciado	13.64 (3)	100 (3)	7.67	
Tipo de citorreducción				
Primaria	31.82 (7)	85.7 (6)	17.57	0.023
De intervalo	68.18 (15)	40 (6)	32.4	
Citorreducción óptima				

Sí	63.64 (14)	35.7 (5)	35.57	0.001
No	36.36 (8)	87.5 (7)	13.87	
CA 125				
<100	13.64 (3)	33.3 (1)	31.67	0.710
101-500	22.73 (5)	60 (3)	23.4	
>500	63.64 (14)	57.1 (8)	28.36	

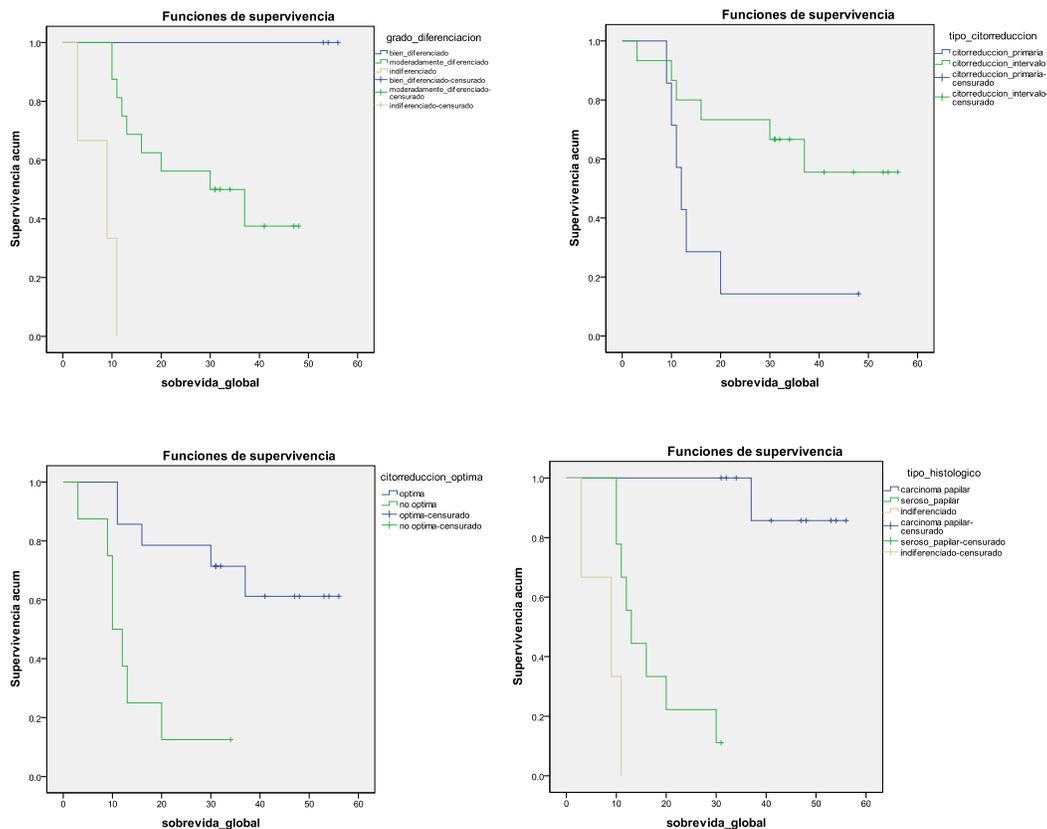


Figura 1. Impacto de los factores pronósticos en la supervivencia global. A. Grado de diferenciación. B. Tipo de citorreducción. C. Posibilidad de realizar una citorreducción óptima. D. Tipo histológico

Al evaluar aquellos factores que tuvieron un impacto en términos de recurrencia, en el análisis univariado se identificó como importante sólo el tipo

histológico, con una recurrencia del 60% (n=6) para el carcinoma papilar, 77.8% (n=7) para el carcinoma seroso-papilar y 100% (n=3) para el carcinoma indiferenciado, p=0.028; el resto de las variables no representaron valores estadísticamente significativos en este apartado (Tabla 3, figura 2).

Tabla 3. Análisis univariado de posibles factores pronósticos de recurrencia

Factor pronóstico	Total de casos n=22	Recurrencia 100% (n=16)	p
Edad			
<30	1	0 (0)	0.654
30-50	5	80 (4)	
>50	16	75 (12)	
Tipo histológico			
Carcinoma papilar	10	60 (6)	0.028
Seroso-papilar	9	77.8 (7)	
Indiferenciado	3	100 (3)	
Grado de diferenciación			
Bien diferenciado	3	66.7 (2)	0.101
Moderadamente diferenciado	16	68.7 (11)	
Indiferenciado	3	100 (3)	
Tipo de citorreducción			
Primaria	7	71.4 (5)	0.932
De intervalo			

	15	73.3 (11)	
Citorreducción óptima			
Sí	14	64.3 (9)	0.075
No	8	87.5 (7)	
CA 125			
<100	3	33.3 (1)	0.255
101-500	5	80 (4)	
>500	14	78.6 (11)	

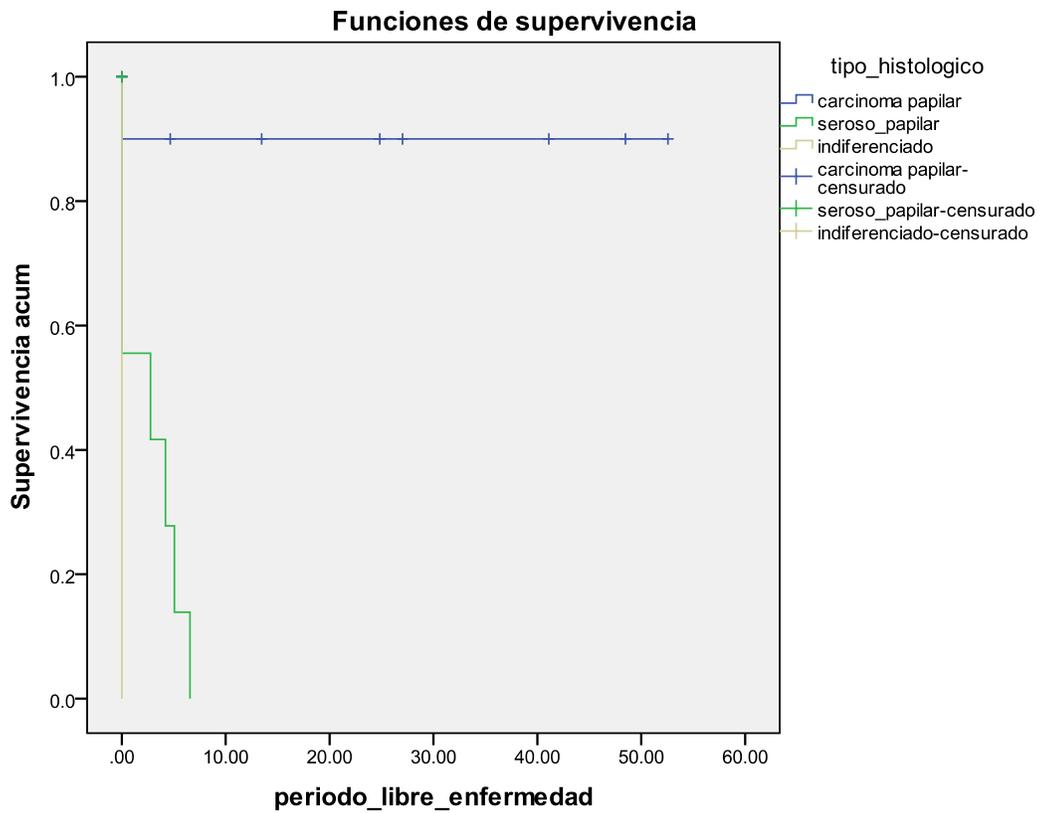


Figura 2. Impacto del tipo histológico en la recurrencia.

Al realizar la evaluación de los factores que impactan en la supervivencia con el análisis multivariado se identificó al tipo histológico (HR 13.537, $p=0.000$), el grado de diferenciación (HR 1.586, $p=0.001$), el tipo de citorreducción (HR 0.261, $p=0.025$) y la posibilidad de realizar una citorreducción óptima (HR 0.846, $p=0.001$) (Tabla 4).

Tabla 4. Identificación de factores pronósticos para supervivencia de pacientes sometidas a citorreducción por cáncer de ovario mediante modelo multivariado de Cox

Factor pronóstico	HR	P
Edad		
<30	-	0.747
30-50		
>50		
Tipo histológico		
Carcinoma papilar	13.537	0.000
Seroso-papilar		
Indiferenciado		
Grado de diferenciación		
Bien diferenciado	1.586	0.001
Moderadamente diferenciado		
Indiferenciado		
Tipo de citorreducción		
Primaria	0.261	0.025

De intervalo		
Citorreducción		
óptima	0.846	0.001
Sí		
No		
CA 125		
<100	-	0.677
101-500		
>500		

A su vez, la evaluación de los factores pronósticos para recurrencia en el análisis multivariado no identificó ninguna característica relevante que impacte en este resultado.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

El cáncer de ovario constituye un importante problema de salud pública a nivel mundial por su frecuencia (2do cáncer ginecológico más frecuente en México y el resto del mundo) y la mortalidad asociada (1er lugar en mortalidad por cáncer ginecológico a nivel mundial). Uno de los principales problemas asociados con esta neoplasia es lo tardío de su diagnóstico que se traduce en encontrar a la mayoría de estas pacientes en etapas avanzadas desde nuestra primera evaluación. Por tal motivo es una necesidad el definir la ruta adecuada del tratamiento para este grupo de pacientes.

El presente estudio intenta comparar 2 esquemas de tratamiento para cáncer de ovario a fin de definir la efectividad de ambos en términos de control de la enfermedad tanto para la supervivencia como para la recurrencia, además de señalar las diferencias de ambos tratamientos en cuanto a morbilidad asociada.

Como ya se señaló anteriormente, se evaluaron principalmente 6 variables y el impacto que tienen las mismas sobre la supervivencia y recurrencia de la enfermedad.

La edad no constituyó un factor importante para el resultado de las pacientes en ninguno de los grupos evaluados, ni en términos de supervivencia ni de recurrencia. Al comparar este resultado con la literatura universal se obtienen resultados similares como en el estudio de Ayhan et al. de la Universidad de Hacettepe, en Turquía, en el cual evaluaron a 64 pacientes con cáncer epitelial de ovario sometidas a citorreducción secundaria por recurrencia de la neoplasia y encontraron que los factores intrínsecos de las pacientes (edad) y del tumor (grado, etapa clínica, tamaño) no tuvieron implicación pronóstica

alguna³. En contraste con estos resultados, Chi et al. del MSKCC publicaron un estudio prospectivo de 465 pacientes con cáncer epitelial de ovario EC IIIC sometidas a citorreducción. La edad de las pacientes al momento de la cirugía constituyó una variable con valor significativo tanto en el análisis univariado como multivariado para predecir supervivencia⁹. Así mismo, McCreath et al. Publicaron un estudio en el 2006 en el cual evaluaron a 262 pacientes con cáncer epitelial de ovario que presentaron recurrencia posterior a haber sido sometidas a cirugía citorreductiva primaria, esto con el fin de identificar aquellos factores pronósticos para tal resultado (recurrencia). La edad, junto con el grado tumoral, el tipo histológico, la presencia de ascitis en el momento de la cirugía inicial y el tamaño de la enfermedad residual posterior a la primera intervención quirúrgica constituyeron factores pronósticos significativos en el análisis univariado. Sin embargo, al realizar el análisis multivariado sólo 2 factores resultaron ser realmente significativos y fueron el tamaño de la enfermedad residual posterior a la primera intervención quirúrgica y la extensión de la enfermedad posterior a la segunda cirugía¹⁰.

El tipo histológico sí destaca en nuestro estudio como un factor pronóstico significativo para la supervivencia tanto en el análisis univariado como en el multivariado, así como para la recurrencia en el análisis univariado. Al revisar la literatura existente en este punto podemos encontrar resultados similares en el estudio de Mc Creath et al. ya mencionado anteriormente¹⁰. Por su parte, Aletti et al. de la clínica Mayo publicaron un estudio retrospectivo en el cual evaluaron a 194 pacientes con cáncer epitelial de ovario EC IIIC sometidas a citorreducción primaria a fin de determinar aquéllos factores que influyen en la extensión de la enfermedad residual posterior a la cirugía, lo cual se traduce en

la posibilidad de realizar una citorreducción óptima, la necesidad de realizar resecciones quirúrgicas mayores como parte del procedimiento de citorreducción y la supervivencia específica por la enfermedad a 5 años. Los únicos factores que mostraron un impacto en términos de supervivencia fueron la extensión de la enfermedad residual (para la supervivencia global) y la presencia de carcinomatosis (supervivencia cáncer-específica). El tipo histológico junto con otros factores como la edad, ASA y grado histológico no constituyeron factores pronósticos independientes para la supervivencia (HR 0.79, $p=0.77$; en comparación con nuestro estudio HR 13.537, $p=0.000$)¹¹. En el estudio publicado por Wimberger et al. de la Universidad de Essen, en Alemania, se evaluaron 761 pacientes con cáncer de ovario EC IIB-IV sometidas a cirugía de citorreducción posterior a la administración de quimioterapia a base de cisplatino/paclitaxel o carboplatino/paclitaxel. La posibilidad de realizar una citorreducción óptima se tradujo en un mejor resultado en términos de supervivencia. Aquellos factores predictores para la extensión de la enfermedad residual postcirugía fueron: el volumen tumoral preoperatorio, la etapa clínica, estado funcional, edad y la presencia de carcinomatosis. El tipo histológico no fue un predictor de la resección completa¹².

El grado de diferenciación también fue identificado como un factor pronóstico significativo para la supervivencia tanto en el análisis univariado como en el multivariado. Sin embargo, al realizar el mismo análisis en términos de recurrencia no se identificó como un factor pronóstico independiente. Al hablar de estudios previos que evalúan la importancia de este factor obtenemos resultados variados. Hoskins et al mostraron en un análisis retrospectivo que

las pacientes con cáncer de ovario EC III sometidas a cirugía de citorreducción tras la aplicación de quimioterapia neoadyuvante presentaban un mayor riesgo de recurrencia en presencia de una etapa clínica mayor (según la clasificación de la FIGO), gran volumen tumoral residual postcirugía y un pobre grado de diferenciación¹³. Tal y como se señaló anteriormente al hablar de la edad y el tipo histológico, en el estudio de McCreath et al. estos factores junto con el grado de diferenciación, la presencia de ascitis y la extensión del tumor residual constituyen factores pronósticos significativos para la recurrencia¹⁰. Por otra parte, como ya se había mencionado anteriormente, en el estudio de Ayhan en la universidad de Hacettepe no se encontró importancia alguna para esta variable como factor pronóstico en términos de supervivencia³.

El momento de realizar la intervención quirúrgica con intento de citorreducción, lo referido en nuestro trabajo como el tipo de citorreducción (primaria o intervalo) constituye un factor pronóstico significativo en términos de supervivencia tanto en el análisis univariado como multivariado. En 2004, Liu et al publicaron un estudio acerca de 85 mujeres con cáncer epitelial de ovario en etapas clínicas III y IV sometidas a 2 distintos esquemas combinando cirugía y quimioterapia, en un brazo se administraba un ciclo de quimioterapia, posteriormente se realizaba la intervención quirúrgica seguida de 7 ciclos adicionales de quimioterapia basada en platino; en el otro se realizaba cirugía con intento de citorreducción de entrada seguido de 8 ciclos de quimioterapia. No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia (mediana o global) entre ambos grupos^{1, 14}. El estudio EORTC 55971 realizado por Vergote et al incluyó a 670 pacientes con cáncer epitelial de ovario EC IIIC o IV. Las pacientes fueron asignadas de manera aleatoria a un esquema de tratamiento.

La posibilidad de realizar citorreducción con un tumoral residual ≤ 1 cm de diámetro fue de 41.6% en las pacientes sometidas a citorreducción primaria en comparación con 80.6% para aquellas sometidas a citorreducción de intervalo. La tasa de complicaciones postoperatorias y la mortalidad asociada con el procedimiento quirúrgico presentaron una tendencia a ser mayores entre aquellas pacientes sometidas a citorreducción primaria en comparación con citorreducción de intervalo. El riesgo de muerte para el grupo que recibió quimioterapia neoadyuvante fue de 0.89 (IC 90%, 0.84-1.13; $p=0.01$) al compararlo con el grupo en el cual se realizó citorreducción primaria, el riesgo para progresión de la enfermedad fue de 1.01 (IC 90%, 0.89-1.15). La posibilidad de citorreducción óptima fue el factor pronóstico independiente más fuerte para la supervivencia global¹⁵. Van der Burg publicó los resultados de un estudio en el que se observa un beneficio de 6 meses en la supervivencia media para las pacientes sometidas a citorreducción de intervalo en comparación con citorreducción primaria, aunque al parecer el impacto real de este resultado debe compararse con la posibilidad de realizar una citorreducción óptima (mayor en el grupo de citorreducción de intervalo)¹⁶.

La presencia de tumor residual menor de 2 cm (Citorreducción óptima) es un factor pronóstico independiente para la supervivencia en el análisis univariado y multivariado (HR 0.846, $p=0.001$). Este factor, sin embargo, no mostró mayor impacto en términos de recurrencia. En el estudio de van der Burg se observa un beneficio en la supervivencia media para aquellas pacientes en quienes fue posible realizar citorreducción óptima¹⁶. En el estudio de Ayhan, ya citado anteriormente, el análisis multivariado reveló que 3 factores fueron significativos para la recurrencia: la posibilidad de realizar citorreducción óptima

(p=0.003, OR 0.3, IC 95%: 0.14-0.66), el resultado de la citorreducción secundaria (p=0.04, OR 0.47; IC 95%: 0.22-0.99) y el tipo histológico endometrioides (p=0.005, OR: 0.09; IC 95%: 0.02-0.48)³. Numerosos estudios como los metaanálisis publicados por Boente et al. y Ozols et al. han demostrado que la citorreducción óptima se asocia con una supervivencia libre de progresión y global más largas, con un incremento en la supervivencia mediana de 20-22 meses^{17, 18, 19}. En la Tabla 6 se muestran los resultados de algunos estudios que demuestran el impacto de la citorreducción óptima en la supervivencia de pacientes con cáncer de ovario.

Tabla 6. Citorreducción óptima en cáncer de ovario

Autor	Seguimiento (mediana)	Etapa clínica	Mortalidad operatoria	Estancia hospitalaria (mediana)	Resultados
Bristow et al.	18 meses	IV	6%	11 días	Supervivencia mediana con citorreducción óptima 38 meses vs 10 meses con enfermedad residual subóptima (p=0.0004)
Eisenkop et al.	27 meses	IIIC/IV	2%	12 días	Supervivencia mediana con citorreducción óptima 54 meses vs 20 meses con citorreducción subóptima (p=0.001). Supervivencia a 5 años 48% vs 29%. La citorreducción óptima es un factor independiente para la supervivencia
Curtin et al.	Rango 1-78 meses	IV	-	-	Supervivencia mediana con

					citorreducción óptima 40 meses vs 18 meses con enfermedad residual subóptima (p=0.01). La citorreducción óptima es un factor pronóstico independiente de supervivencia en el análisis multivariado
Liu et al	-	IV	2%	13 días	Supervivencia mediana con citorreducción óptima 37 meses vs 11 meses con enfermedad residual subóptima (p=0.03)
Janicke et al	18 meses	IV	-	19 días	Supervivencia 29 vs 9 meses para la ausencia de enfermedad residual vs enfermedad residual <2 cm (p=0.004)
Bertelsen	Rango 28-79 meses	III/IV	-	-	Supervivencia estimada a 5 años con citorreducción óptima 46 vs 14% con citorreducción subóptima. La supervivencia se correlaciona con el grado de citorreducción (p<0.01)

En nuestro estudio el valor del CA 125 no representó un factor pronóstico ni para la supervivencia ni para la recurrencia. La revisión de la literatura mundial no arrojó datos que apoyen al papel del CA 125 como predictor de mortalidad asociada y recurrencia de cáncer de ovario.

Al hablar de los resultados que obtuvimos de los eventos operatorios encontramos un sangrado postoperatorio de 321.36 cc (235.71 cc para la citorreducción primaria y 361.33 cc para la de intervalo. Algunos autores describen una pérdida sanguínea intraoperatoria menor y menor estancia en el hospital al comparar la cirugía de intervalo con la citorreducción primaria^{17, 20, 21, 22}. El tiempo quirúrgico promedio fue de 147.27 minutos (134.29 minutos para la citorreducción primaria y 153.33 minutos para la de intervalo). En un estudio publicado por Aletti et al. se identificó que el tiempo quirúrgico junto con la extensión de la enfermedad residual, la edad y el ASA se correlacionan con la supervivencia específica de enfermedad (RR 0.68, p=0.05 en el análisis univariado)¹¹.

No es posible realizar comparaciones estadísticas en lo concerniente a las complicaciones postoperatorias por el pequeño tamaño de la muestra que no permite obtener resultados estadísticamente significativos.

CONCLUSIONES

Al revisar los resultados del presente estudio comparando la cirugía de citorreducción primaria con la citorreducción de intervalo podemos encontrar que la citorreducción de intervalo se acompaña de un beneficio global en términos de sobrevida. Otros factores identificados como pronósticos en este sentido fueron el tipo histológico, el grado de diferenciación y la posibilidad de realizar citorreducción óptima. No fue posible evaluar los 2 esquemas de tratamiento debido al tamaño de la muestra. Un estudio que recabara los datos de un mayor número de pacientes pudiera definir mejor el impacto de estas acciones terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morrison J, Swanton A, Collins S, et al. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database of systematic Reviews* 2009; 1: 1-41
2. Everett EN, French AE, Stone RL, et al. Initial chemotherapy followed by surgical cytoreduction for the treatment of stage III/IV epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 568-76
3. Ayhan A, Gultekin M, Taskiran C, et al. The role of secondary cytoreduction in the treatment of ovarian cancer: Hacettepe University experience. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 49-56
4. Kang S, Nam B, Lim M, et al. Does neoadjuvant chemotherapy increase optimal cytoreduction rate in advanced ovarian cancer? Meta-analysis of 21 studies. *Int J Gynecol Obst* 2009; S218-19
5. Münstedt K, Franke FE. Role of primary surgery in advanced ovarian cancer. *W J Surg Oncol* 2004; 2: 32
6. Aletti GD, Dowdy SC, Podratz KC, et al. Relationship among surgical complexity, short-term morbidity, and overall survival in primary surgery for advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 676.e1-e7
7. McCarter MD, Fong Y. Role for surgical cytoreduction in multimodality treatment for cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8 (1): 38-43
8. Bristow R. Primary cytoreductive surgery for advanced stage ovarian cancer: indications for radical resection. *Cancerologia* 2007; 2 (S1): s31-s36

9. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)?. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 559-64
10. McCreath WA, Eisenhauer EL, Abu-Rustum R, et al. Identification of prognostic factors after positive second-look surgery in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 8-14
11. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 77-85
12. Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, et al. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival: an exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian cancer study group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol* 2007; 106: 69-74
13. 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* 1992; 47: 159-166.
14. Liu EL, Mi RR. Neoadjuvant intraarterial chemotherapy and embolization in treatment of advanced ovarian epithelial carcinoma. *Chinese Medical Journal* 2004; 117 (10): 1547-51
15. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *NEJM* 2010; 363 (10): 943-53

16. Van der Burg MEL, van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *NEJM* 1995; 332: 629-34
17. Gallo A, Frigerio L. Neoadjuvant chemotherapy and surgical considerations in ovarian cancer. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2003; 15: 25-31
18. Boente MP, Chi DS, Hoskins WJ. The role of surgery in the management of ovarian cancer: primary and interval cytoreductive surgery. *Semin Oncol* 1998; 25: 326-34
19. Ozols RF, Rubin SC, Thomas Gm, Robboi SJ. Epithelial ovarian cancer. In: Principles and practice of gynecologic oncology. Hoskins WY, Perez CA, Young RC (editors). Philadelphia, New York: Lippincott-Raven; 1996. pp. 919-86
20. Chambers JT, Chambers SK, Voynick IM, Schwartz PE. Neoadjuvant chemotherapy in stage X ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 327-31
21. Surwit E, Childers I, Atlas I, et al. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Int j Gynecol Cancer* 1996; 6: 356-61
22. Schwartz PE, Rutherford TJ, Chambers JT, et al. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: long term survival. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 93-9

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

HOJA DE CAPTURA DE DATOS

Nº _____

Nombre _____

Edad _____

Afiliación _____

Fecha de 1º consulta _____

Ca 125 basal _____

Estudio de imagen realizado TAC 1, USG 2, Otro 3 (especificar), Ninguno
4: _____

Hallazgos: Tumor pélvico 1, Carcinomatosis 2, ambas 3, ninguno
4: _____

Hallazgos Clínicos: Tumor pélvico 1, Carcinomatosis 2, Ambas 3, Ninguno
4: _____

Panendoscopia: Sí 1, No 2: _____

Colonoscopia: Sí 1, No 2: _____

ECOG: 0, 1, 2, 3, 4

Número de RHP _____

Fecha de RHP _____

Fecha de primera intervención terapéutica _____

Modalidad de la primera intervención terapéutica: QT primaria 1, QT
neoadyuvante 2, C. 1ria 3, C. 1ria no optima 4, Otra especificar 5: _____

Modalidad diagnóstica: Citología de ascitis 1, Citología de implante pared
abdominal 2, LAPE con toma de biopsia 3, LAPE Dx citorreductora
4: _____

Fecha de inicio de QT inicial (primaria o neo) _____

Ciclos de QT recibido: QT primaria completa 6 ciclos 1, QT primaria incompleta 5 ciclos 2, QT neoadyuvante 3 ciclos 3, QT neoadyuvante 4 ciclos 4: _____

Fecha de término de QT neoadyuvante _____

Fecha de citorreducción de intervalo _____

Fecha de citorreducción secundaria _____

Fecha de término de QT adyuvante _____

Fecha de término de QT primaria _____

Fecha de término de QT de consolidación _____

Complicaciones postoperatorias en C. intervalo: Infección herida quirúrgica 1, sangrado postoperatorio 2, lesión ureteral 3, Absceso intraabdominal 4, sepsis abdominal 5, lesión vesical 6, otros (especificar) 7: _____

Complicaciones postoperatorias en C. 1ria: Infección herida quirúrgica 1, sangrado postoperatorio 2, lesión ureteral 3, Absceso intraabdominal 4, sepsis abdominal 5, otros (especificar) 6: _____

Complicaciones postoperatorias en C. 2ria: Infección herida quirúrgica 1, sangrado postoperatorio 2, lesión ureteral 3, Absceso intraabdominal 4, sepsis abdominal 5, otros (especificar) 6: _____

Cantidad de sangrado: C. 1ria _____, C. 2daria _____, C. Intervalo _____

Tiempo quirúrgico: C. 1ria _____, C. 2daria _____, C. Intervalo _____

Requirió reintervención: Sí 1, No 2 _____, Citorreducción primaria: Sí 1, No 2 _____, Citorreducción secundaria Sí 1, No 2 _____

Días de hospitalización en: Citorreducción de intervalo _____, Citorreducción primaria _____, Citorreducción secundaria _____

Requirió hemoderivados:

Citorreducción de intervalo: Sí 1, No 2 _____ PG _____, Citorreducción primaria: Sí 1, No 2 _____ PG _____, Citorreducción secundaria Sí 1, No 2 _____ PG _____

Modalidad de intervención terapéutica subsecuente: QT adyuvante completa 1, QT adyuvante incompleta 2, Citorreducción secundaria óptima 3, No óptima 4,

Citorreducción de intervalo óptima 5, citorreducción de intervalo no óptima 6,
QT de consolidación 7:_____

Periodo libre de enfermedad días_____

Tipo de recaída: Clínica 1, Bioquímica 2, Radiológica 3, Clínica Bioquímica 4,
Clínica Radiológica 5, Bioquímica radiológica 6, Clínica bioquímica y
radiológica 7:_____

Fecha de documentación de recaída_____

Manejo de recaída: Sin manejo 1, QT platino solo 2, Combinado 3, QT de
segunda línea 4, Citorreducción secundaria 5, Otro 6
(especificar)_____

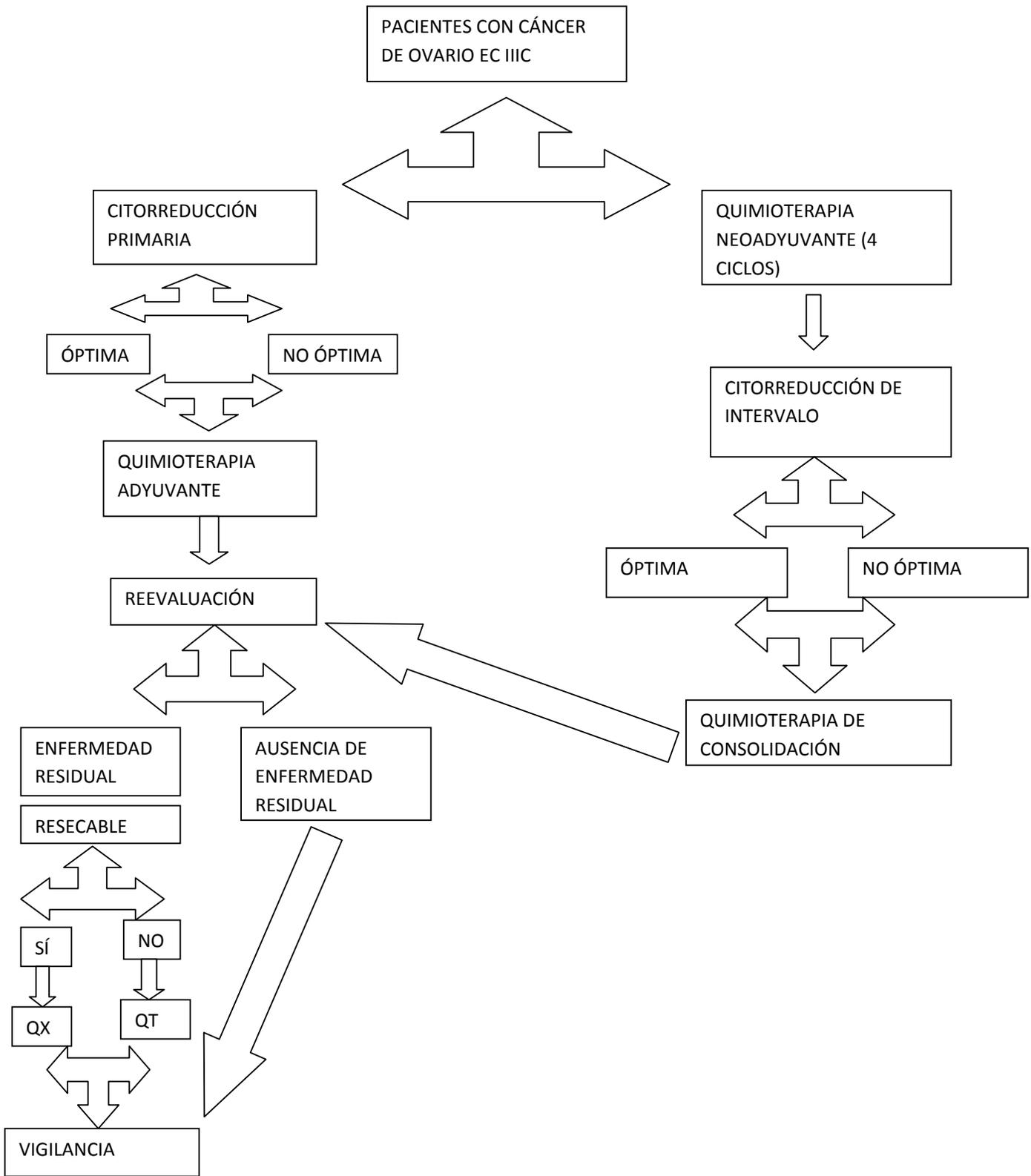
Número de ciclos de QT de rescate: Platino solo_____, Platino
taxol_____, Doxorubicina liposomal_____, Gemcitabine_____
CFA_____, Taxanos solos_____, Tamoxifeno_____, otro
especificar_____

Estado actual: VCAT 1, VSAT 2, MCAT 3, MSAT 4, PCAT 5, PSAT
6:_____

Fecha de última valoración (vivos)_____

Fecha de muerte_____

DIAGRAMA DE FLUJO



CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Marzo-Junio 2010: elaboración del protocolo y entrega para su aprobación a la Dirección de Educación e Investigación en Salud del Hospital de Oncología

Julio-Enero 2011: recolección de datos y análisis de resultados

Febrero 2011: entrega de trabajo completo a la Dirección de Educación e Investigación en Salud del Hospital de Oncología para su aprobación