



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”

**Relación de la proporción de nódulos linfáticos positivos con la sobrevida de
pacientes con cáncer epitelial de ovario etapas clínicas avanzadas en el Centro
médico nacional “20 de Noviembre”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

CIRUGÍA ONCOLÓGICA(ADULTOS)

PRESENTA:

DR. JOSÉ GUADALUPE HERNÁNDEZ ROMERO

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. BEATRIZ ARCELIA ORTEGA MEZA

CIRUGÍA ONCOLÓGICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”

CIUDAD DE MÉXICO.AGOSTO DE 2018





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Mauricio Di Silvio López
Subdirector de Enseñanza e Investigación
del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

Dra. Jorge A. Ramirez Heredia
Profesor Titular de la Especialidad de Cirugía Oncológica
en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

Dra. Beatriz Arcelia Ortega Meza
Director de Tesis
Adscrita al Servicio de Cirugía Oncológica
del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

Dr. José Guadalupe Hernández Romero
Tesista
Residente de tercer año del Servicio de Cirugía Oncológica
del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

INDICE

Table of Contents

INDICE	3
Dedicatoria	4
I: Introducción	5
II: Antecedentes	7
HISTOLOGÍA	7
FACTORES DE RIESGO	8
ETAPIFICACIÓN	9
TRATAMIENTO	11
LINFADENECTOMÍA EN CÁNCER DE OVARIO	13
EL ROL DE LA LINFADENECTOMIA EN EL CANCER DE OVARIO ETAPA TEMPRANA	14
LINFADENECTOMIA PARA PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO EN TAPAS AVANZADAS.	15
RELACIÓN DE LA LINFADENECTOMIA CON EL PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE OVARIO	16
III: Planteamiento del problema	17
IV: Justificación	18
V: Hipótesis	20
VI: Objetivo general	20
VII: Objetivos específicos	20
VIII: Diseño del estudio	21
IX: Resultados	26
X: Discusión	36
XI: Conclusiones	38
XII. Aspectos éticos	39
XIII. Aspectos de Bioseguridad	40
XIV. Conflictos de intereses	40
XVI. Cronograma de actividades	41
XVI: Bibliografía	42

Dedicatoria

A mis Padres por sus enseñanzas, la disciplina que me enseñaron, su cariño y fé en Dios hacia mi persona ante todas la adversidades que he presentado en cada reto de mi vida. Por su amor y apoyo incondicional, por su paciencia para escucharme desde antes de que tuviera palabras.

A mis hermanos por ser mis primeros amigos , compañeros y siempre empujarme a ir más adelante.

A todos y cada uno de mis maestros en esta profesión...Me han mostrado lo duro del camino y lo hermoso de haber elegido esta vida. Gracias por sacar lo mejor de mí.

A cada paciente que me ha permitido aprender,cada paciente que me ha hecho una mejor persona, que me ha compartido su dolor, su miedo y sus necesidades; Gracias por guiarme en este aprendizaje constante y permitirme llegar tan lejos como profesionista y aspirar a un mejor ser humano.

A ti Carolina por las incontables veces que me has devuelto la sonrisa en la tempestad y los pies a la tierra en el delirio.

I: Introducción

El cáncer de ovario se ubica actualmente como el cuarto cáncer ginecológico más común.

Dentro de las neoplasias ginecológicas el cáncer de ovario es la de mayor mortalidad de todas, debido a que la mayoría de las pacientes se diagnostican en etapas clínicas avanzadas, por la especificidad de los síntomas y métodos diagnósticos para este padecimiento y su detección temprana. (1-2). Aproximadamente el 80% de los casos se diagnostican en etapas III-IV, donde las tasas de supervivencia se mantienen en alrededor del 30-40%. El cáncer epitelial, el cual se desarrolla en la superficie ovárica, es el tipo más común de cáncer de ovario y representa 85-90 % de los casos. (6-7). El pilar del tratamiento del cáncer de ovario es la cirugía primaria dirigida a completar la resección de todo material de tumor visible seguida dependiendo de las características y factores pronósticos de una combinación de quimioterapia que incluye Platino y Paclitaxel. La citorreducción óptima puede alcanzarse solo en el 30 a 60% de las etapas III y IV.(16).

La diseminación linfática se ha documentado como una presentación común del cáncer de ovario en etapas tempranas y avanzadas de la enfermedad, reportando tasas de 44 a 53% de metástasis linfáticas ganglionares al realizar linfadenectomía sistematizada, demostrándose una tasa de 22% de metástasis linfáticas ganglionares diagnosticadas por linfadenectomía pélvica y paraórtica, así como un beneficio en la sobrevida de las pacientes con cáncer de ovario en etapas tempranas. Aún no está claro si la linfadenectomía sistemática debería ser parte de la cirugía de citorreducción máxima y el valor terapéutico

de la linfadenectomía sistematizada en pacientes con cáncer de ovario avanzado, permanece controversial. (17-19,28)

De cualquier manera, y pese al rol controversial de la linfadenectomía, el estado de los ganglios linfáticos en pacientes con cáncer epitelial de ovario es actualmente determinado por el número de nódulos positivos (PNL) y es afectado por el número de nódulos linfáticos resecaados (RLNs), y como ya se ha comentado esto puede causar migración en la etapa clínica de las pacientes. La tasa de Nódulos linfáticos (LNR) es la razón del PNL con el número de RLN. Varios estudios han demostrado que un LNR menor es asociado con un mejor pronóstico en pacientes con cáncer de mama, cáncer de esófago, cáncer de colon, y cáncer pancreático incluso, desafortunadamente la información en cáncer de ovario con respecto al LNR es aún limitada. (29)

Este estudio pretende demostrar la relación del LNR con la sobrevida en pacientes con cáncer epitelial de ovario, dado que se ha demostrado por *Zhou y colaboradores en 2016* que el LNR es un factor pronóstico importante y se relaciona mejor con la sobrevida global de las pacientes con cáncer epitelial de ovario en etapas avanzadas que la cantidad de ganglios resecaados y hasta el momento no existe un estudio en población latinoamericana o nacional que demuestre estos preceptos. (35)

II: Antecedentes

El cáncer de ovario se ubica actualmente como el cuarto cáncer ginecológico más común, a nivel mundial se estima que su tasa de incidencia es de 6.3% por cada 100,000 mujeres y es aún más alta en países de alto desarrollo (9.3 por cada 100 mil mujeres).⁽¹⁻²⁾.

La incidencia del cáncer de ovario aumenta con la edad, encontrando la mayor prevalencia entre la sexta y séptima décadas de la vida, con una edad media al diagnóstico de 63 años. Con un riesgo de desarrollar cáncer de ovario en el transcurso de la vida de 1 en cada 75 mujeres. En nuestro país para el 2012, se registraron 2,105 muertes en 3,277 casos nuevos, lo que colocó a este tipo de cáncer en el sexto lugar en morbilidad y en el octavo en mortalidad, así como el segundo lugar dentro de las neoplasias ginecológicas, después del cáncer cervico-uterino⁽³⁻⁴⁾.

Dentro de las neoplasias ginecológicas el cáncer de ovario es la de mayor mortalidad de todas, debido a que la mayoría de las pacientes se diagnostican en etapas clínicas avanzadas, por la inespecificidad de los síntomas y métodos diagnósticos para este padecimiento y su detección temprana. Aproximadamente el 80% de los casos se diagnostican en etapas III-IV, donde las tasas de supervivencia se mantienen en alrededor del 30-40% a 5 años.⁽⁵⁾.

HISTOLOGÍA

El cáncer de ovario incluye el cáncer epitelial, el cual se desarrolla en la superficie ovárica, es el tipo más común de cáncer de ovario y representa 85-90 % de los casos, especialmente en mujeres entre los 45 y 59 años. El cáncer de células germinales, el cual inicia en el

embrión (célula germinal inmadura) representa el 10 % y es más frecuente en mujeres de menos de 30 años.

Los tumores estromales son muy escasos (apenas el 2-3 %) y afectan el tejido ovárico, pero pueden ser funcionales y producir hormonas. También existen sarcomas y tumores neuroendocrinos de ovario los cuales son enfermedades malignas muy raras. (6-7)

El cáncer epitelial de ovario se desarrolla a partir de la formación de un quiste complejo (sólido y líquido) de las células epiteliales las cuales cubren los ovarios, o de un cáncer *in situ* de la fimbria de la trompa de falopio. Aproximadamente el 90 % de los cánceres ováricos son tumores epiteliales, distinguiendo al menos 5 tipos principales: carcinoma seroso papilar de alto grado (70%), carcinoma endometroide (10%), carcinoma de células claras(10%), carcinoma mucinoso (3%) y carcinoma seroso de bajo grado(5%), cada uno con respuestas diferentes al tratamiento. (8)

FACTORES DE RIESGO

Varios estudios epidemiológicos han sugerido que la exposición a hormonas exógenas y endógenas juegan un rol importante en la etiología del cáncer. El uso de anticonceptivos orales y la paridad son ambos factores de protección. (9-11)

Algunos factores de riesgo se han asociado con subtipos histológicos específicos de cáncer de ovario, por ejemplo, la obesidad tiene un aumento leve del riesgo para tumores serosos invasivos de bajo grado, pero no hay asociación con cáncer de ovario seroso de alto grado. El Índice de masa corporal (BMI) elevado se ha asociado a riesgo aumentado para tumores

limítrofes, endometrioides, y mucinosos y es bien sabido que la endometriosis es un factor de riesgo para la histología de células claras y endometroide en cáncer de ovario⁽¹²⁾.

Factores genéticos

Una mujer con antecedente de familiares de primer grado con cáncer epitelial de ovario tiene un riesgo 3 veces aumentado de desarrollar, estudios en gemelos demuestran que la mayor parte de este riesgo es debido a factores genéticos más que ambientales y asociados al estilo de vida. ⁽¹³⁾

Los genes BRCA 1 y BRCA 2 son los responsables de los casos familiares de cáncer de mama y ovario y combinados conllevan 1/3 del cáncer de ovario hereditario ⁽¹⁴⁾. Los riesgos para desarrollar cáncer de ovario en pacientes con mutaciones en BRCA obtenidos de estudios poblacionales fueron de 39% (18-54%) con IC 95% en portadoras de mutaciones en BRCA 1 y de 11% (2.4- 19%) en portadoras de mutaciones en BRCA 2⁽¹⁵⁾.

ETAPIFICACIÓN

La etapificación del cáncer de Ovario ,peritoneo y trompas de Falopio es clínico -quirúrgica-patológica, utilizando a nivel internacional la etapificación de la *Federación internacional de ginecología y obstetricia* ,por sus siglas FIGO, actualizada por última ocasión en el año de 2014⁽²⁾.

Sistema de Estapificación de la FIGO 2014	
IA	Afección a un ovario sin tumor en la superficie, capsula íntegra, no ascitis, lavado peritoneal negativo
IB	Afección a los dos ovario sin tumor en la superficie, cápsula íntegra, no ascitis, lavado peritoneal negativo
IC	Tumor en uno o ambos ovarios o trompas de Falopio con las siguientes características: -IC1 Ruptura espontanea transquirúrgica -IC2 Cápsula rota previo a cirugía -IC3 Células malignas en ascitis o lavado peritoneal
IIA	Afección del útero y/o trompas de Falopio
IIB	Afección de otros órganos pélvicos
IIIA	III A1 Ganglios retroperitoneales positivos (Confirmado ya sea por citología o histología) -III A 1 (i) Mets hasta 10 mm de dimensión mayor -III A 1 (ii) Mets más de 10 mm de dimensión mayor

	III A 2 Involucro peritoneal microscópico más allá de la pelvis, con o sin involucro de ganglios retroperitoneales
IIIB	Tumor limitado a la pelvis con o sin ganglios involucrados, pero con implantes abdominales ≤ 2 cm de diámetro
IIIC	Tumor limitado a la pelvis, pero con implantes abdominales > 2 cm de diámetro y/o con afección ganglionar
IV	-IV A Derrame pleural citológicamente positivo -IV B Metástasis parenquimatosas a órganos extra abdominales como ganglios inguinales o fuera del abdomen

TRATAMIENTO

El pilar del tratamiento del cáncer de ovario es la cirugía primaria dirigida a completar la resección de todo material de tumor visible seguida- dependiendo de las características y factores pronósticos- de una combinación de quimioterapia que incluye Platino y Paclitaxel⁽¹⁶⁾.

Aunque el tratamiento médico es homogéneo el tratamiento quirúrgico es heterogéneo. Tanto las características del paciente como la diseminación del tumor determinan un tratamiento quirúrgico individualizado. La heterogeneidad en el tratamiento quirúrgico para el cáncer de ovario tiene tres principales fuentes: habilidad quirúrgica, infraestructura y capacidad. La forma y el resultado de la cirugía dependen tanto de la resecabilidad del

tumor como de la capacidad del paciente para tolerar un procedimiento quirúrgico extenso. En la fase temprana de la enfermedad, estadios I a IIA según FIGO, la cirugía con citorreducción óptima curará la mayoría de los casos y algunas se beneficiaran de tratamiento adyuvante con quimioterapia. Desafortunadamente la mayoría de las mujeres se detectan cuando la enfermedad se extiende fuera de la pelvis FIGO III-IV, cuando la cirugía por sí sola no puede ser curativa y cuando el tratamiento consiste en laparotomía con citorreducción seguido de quimioterapia (17-19).

El resultado quirúrgico en cáncer de ovario es clasificado normalmente de acuerdo a la cantidad residual de tumor en el postoperatorio. La resección se considera como completa si no se ve macroscópicamente tumor residual. Si cualquier residuo de tumor macroscópico se observa posterior a la cirugía es clasificado de acuerdo a su diámetro. Se considera que un tumor residual de hasta 1 cm de diámetro es una citorreducción óptima, y cualquier diámetro mayor se considera citorreducción subóptima. El valor pronóstico de la detumorización óptima/sub óptima se re ha reportado y corroborado en diversos metanálisis(20-22).

La citorreducción óptima puede alcanzarse solo en el 30 a 60% de las etapas III y IV, asociándose además a múltiples comorbilidades de las pacientes en esas etapas clínicas y un mal estado nutricional relacionado a la Ascitis (23). Existen estudios predictores para definir que pacientes serán candidatas a una citorreducción óptima, el valor inicial del CA 125 menor de 500 se asocia a una tasa de citorreducción óptima hasta en 76% de los casos; cuando el valor del CA 125 sobrepasa 500 se logran tasas de citorreducción óptima de hasta 32%(24). Los estudios de imagen como la tomografía axial computarizada (TAC), son otro

factor predictor importante, existen criterios como los de Nelson que utilizan datos imagenológicos y bioquímicos con una sensibilidad del 92%, especificidad de 79% y valor predictivo positivo de 67% (25).

El cáncer epitelial de ovario es un tumor altamente quimio sensible con respuestas de hasta 80% con terapia basada en platino por lo que al día de hoy se ha documentado el beneficio de recibir 3 ciclos de quimioterapia previo a la intervención quirúrgica lo que aumenta el periodo libre de enfermedad y la sobrevida global. A pesar de una quimio sensibilidad inicial muy alta y frecuentes respuestas clínicas completas, la mayoría de las pacientes recaen y desarrollan resistencia progresiva a los diversos agentes quimioterapéuticos (26-27).

LINFADENECTOMÍA EN CÁNCER DE OVARIO

La diseminación linfática se ha documentado como una presentación común del cáncer de ovario en etapas tempranas y avanzadas de la enfermedad, reportando tasas de 44 a 53% de metástasis linfáticas ganglionares al realizar linfadenectomía sistemática. Un estudio prospectivo en cáncer de ovario limitado a la pelvis demostró una tasa de 22% de metástasis linfáticas ganglionares diagnosticadas por linfadenectomía pélvica y paraórtica sistematizada. En etapas avanzadas esta tasa aumenta hasta 70 %. Lo cual no solo sugiere una re-etapificación de la enfermedad sino también un impacto de la linfadenectomía en el pronóstico de los pacientes con nódulos linfáticos positivos, indicando un efecto terapéutico (28).

EL ROL DE LA LINFADENECTOMIA EN EL CANCER DE OVARIO ETAPA TEMPRANA

En 1998 la FIGO publicó un esquema para etapificación del cáncer de ovario que incluía el muestreo o linfadenectomía de nódulos linfáticos pélvicos y paraórticos. Sin embargo poco estudios han demostrado algún beneficio de la linfadenectomía en pacientes con enfermedad de etapa temprana. La linfadenectomía puede aumentar la morbilidad quirúrgica, aunque es necesaria para la etapificación precisa y tiene valor diagnóstico. En 2007 Chan y colaboradores condujeron un estudio retrospectivo a gran escala para evaluar el impacto de la linfadenectomía en la sobrevida de pacientes con cáncer epitelial de ovario etapa clínica I y sugirieron que la linfadenectomía mejoraba significativamente la sobrevida de dichas pacientes (29).

En adición, un estudio aleatorizado fue conducido para investigar el efecto de la linfadenectomía sistemática en pacientes con cáncer de ovario pT1 y pT2, el cual demostró que la linfadenectomía sistematizada no tenía influencia en el período libre de enfermedad o en la sobrevida global. El involucro de nódulos pélvicos se ha reportado en 5-14% de los pacientes con enfermedad pT1 y el de nódulos paraórticos en 4-12%. La diseminación linfática en cáncer de ovario sube la etapa clínica a FIGO III, haciéndolos candidatos apropiados a quimioterapia adyuvante después de la cirugía (30).

La evaluación precisa de las metástasis ganglionares y por lo tanto de la etapa clínica del tumor puede ser el valor principal de la linfadenectomía sistemática. Así también cuando la etapificación de etapas tempranas es correcta las pacientes con enfermedad de bajo riesgo pueden evitar llevar la quimioterapia citotóxica (31).

LINFADENECTOMIA PARA PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO EN TAPAS AVANZADAS.

La cirugía citorreductiva primaria (resecar tanto de tumor como sea posible en la operación inicial con resección de los nódulos linfáticos voluminosos) ha sido un parte integral del tratamiento del cáncer epitelial de ovario desde que se reportó que el tamaño del tumor residual postoperatorio es un factor pronóstico significativo. De cualquier manera, aún no está claro si la linfadenectomía sistemática debería ser parte de la cirugía de citorreducción máxima y el valor terapéutico de la linfadenectomía sistematizada en pacientes con cáncer de ovario avanzado permanece controversial. Estudios retrospectivos han sugerido que hay una mejoría significativa de la sobrevida después de la linfadenectomía sistemática en pacientes que sobrellevan cirugía citorreductiva máxima para enfermedad avanzada, pero no hay estudios prospectivos que reporten esto (29).

Panici y colaboradores realizaron el primer estudio multicéntrico aleatorizado, en el cual se demostró que la linfadenectomía sistémica se asociada con mejoría significativa en la sobrevida libre de progresión, aunque la sobrevida global fue similar en el brazo de linfadenectomía sistematizada y el brazo de la resección de nódulos voluminosos solamente. Se confirmó además que la cantidad de nódulos linfáticos metastásicos es un factor pronóstico estadísticamente significativo para la sobrevida (32).

Du bois y colaboradores en 2010, reportó que la linfadenectomía sistematizada podría beneficiar principalmente pacientes que se llevaron a detumorización completa para tratar la enfermedad avanzada en base al análisis de tres ensayos prospectivos aleatorizados de quimioterapia basada en platino/taxano. Comenta además que casi un tercio de los nódulos

linfáticos positivos no son detectables clínicamente y pueden ser omitidos en una linfadenectomía parcial (33).

La recomendación actual en base a la literatura internacional es la realización de linfadenectomía pélvica y para aórtica en pacientes que son probables de alcanzar una cito reducción óptima. Actualmente está por finalizar un ensayo clínico aleatorizado prospectivo en pacientes con cáncer de ovario avanzado que compara la resección intraperitoneal completa de tumor con o sin la resección de nódulos linfáticos sospechosos. (estudio LION), y los resultados pueden modificar el rol de la linfadenectomía en el cáncer de ovario. (36)

RELACIÓN DE LA LINFADENECTOMIA CON EL PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE OVARIO

De cualquier manera, y pese al rol controversial de la linfadenectomía, el estado de los ganglios linfáticos en pacientes con cáncer epitelial de ovario es actualmente determinado por el número de nódulos positivos(PNL)y es afectado por el número de nódulos linfáticos resecaados(RLN), y como ya se ha comentado esto puede causar migración en la etapa clínica de las pacientes.

La tasa de Nódulos linfáticos (LNR) es la razón del PNL con el número de RLN. Varios estudios han demostrado que un LNR menor es asociado con un mejor pronóstico en pacientes con cáncer de mama, cáncer de esófago, cáncer de colon, y cáncer pancreático incluso,

desafortunadamente la información en cáncer de ovario con respecto al LNR es aún limitada.

Zhou y colaboradores en 2016, demostraron que utilizar el LNR puede reducir el sesgo potencial de las variaciones entre diversos cirujanos y patólogos para evaluar el estado de los nódulos linfáticos y que el LNR es un factor pronóstico independiente para la supervivencia en pacientes con cáncer epitelial de ovario EC IIIIC ⁽³⁴⁾.

La asociación alemana de oncología ginecológica realizó el primer estudio de cáncer de ovario avanzado (linfadenectomía en Neoplasias de ovario) para comparar el valor de la linfadenectomía sistemática con la no resección de nódulos linfáticos en pacientes sin tumor residual visible, en este estudio la linfadenectomía sistemática se definió como la resección de al menos 30 ganglios (20 pélvicos y 10 paraórticos)⁽³⁵⁾.

Sin embargo, en estudios como el de Zhou y colaboradores se reporta que 39.3% de los pacientes tuvieron un total de 1-10 ganglios, 39.1% tuvo de 11-20 ganglios y solo 21.6% tuvieron más de 20 ganglios, encontrando una relevancia y valor estadístico al LNR para evaluar el estado ganglionar de forma más precisa que los PNL.

III: Planteamiento del problema

El cáncer de ovario representa un problema de salud pública en nuestro país y a nivel mundial, siendo la cuarta neoplasia ginecológica más frecuente y la segunda con mayor mortalidad tras el cáncer cervicouterino que se puede adjudicar a que el 80% de los casos se diagnostican en etapas avanzadas.

La variabilidad internacional, interinstitucional y las diferencias en recursos al alcance de los cirujanos oncológicos a nivel mundial ha llevado a cuestionar si la cantidad de ganglios positivos en la linfadenectomía pélvica y paraórtica es la forma ideal de evaluar la enfermedad ganglionar linfática como una variable asociada al pronóstico de la enfermedad. *Zhou y colaboradores* han descrito una relación importante de la proporción de nódulos linfáticos positivos con la supervivencia de pacientes con cáncer epitelial de ovario, demostrando que puede describir de mejor manera el pronóstico de las pacientes con cáncer epitelial de ovario.

Sin embargo hasta el momento no existe ningún estudio en población mexicana que haya encontrado una relación entre la proporción de ganglios positivos y la supervivencia cáncer-específica ante lo cual nos planteamos la siguiente pregunta de investigación: ¿Existe relación entre la proporción de ganglios linfáticos proporción de nódulos linfáticos positivos con la supervivencia de pacientes con cáncer epitelial de ovario etapas clínicas avanzadas?

IV: Justificación

El Centro médico nacional 20 de noviembre es un hospital de concentración a nivel nacional, punto de referencia para los padecimientos oncológicos del ISSSTE. Se reciben anualmente más de 30 casos de cáncer de epitelial de ovario para manejo multidisciplinario siendo la cirugía de citorreducción el pilar del tratamiento y la linfadenectomía pélvica y paraórtica sistematizada una parte importante de la estadiación de las pacientes con cáncer epitelial de ovario.

La necesidad de evaluar los resultados de la linfadenectomía pélvica y paraórtica sistematizada es un punto de controversia a nivel internacional, con estudios como *LION* que amenazan con cambiar el paradigma actual sobre el uso de la linfadenectomía en pacientes con cáncer de ovario pero también con suficiente literatura que documenta el impacto sobre el pronóstico de este procedimiento y la variabilidad de los resultados de la cantidad de ganglios resecados y la cantidad de ganglios positivos entre diferentes instituciones e incluso cirujanos por lo que en la actualidad hay estudios a nivel internacional demostrando que la proporción de nódulos linfáticos positivos es una variable con mayor impacto sobre la supervivencia de pacientes con cáncer epitelial de ovario que la cantidad de ganglios linfáticos resecados y la cantidad de ganglios positivos. Aún no existen estudios evaluando esta variable a nivel nacional o latinoamericanos.

El conocer la relación de la proporción de nódulos linfáticos positivos con la supervivencia de pacientes con cáncer epitelial de ovario permitiría evaluar de forma más precisa el pronóstico de las pacientes con esta enfermedad, una mejor estadiación asociada al pronóstico individualizado de cada paciente y por lo tanto un mejor planteamiento terapéutico que puede impactar sobre supervivencia global de la enfermedad.

V: Hipótesis

La proporción de nódulos linfáticos positivos tiene relación con la supervivencia de pacientes con cáncer epitelial de ovario en etapas avanzadas en el Centro médico nacional "20 de Noviembre".

VI: Objetivo general

Evaluar la relación de la proporción de nódulos linfáticos positivos con la supervivencia de pacientes con cáncer epitelial de ovario en etapas avanzadas operadas en el Centro médico nacional "20 de Noviembre" en el periodo 2011-2017.

VII: Objetivos específicos

-Conocer la proporción de ganglios linfáticos positivos en las pacientes con cáncer epitelial de ovario etapa clínica III en la linfadenectomía pélvica y paraórtica.

-Conocer la cantidad de ganglios linfáticos resecados en las pacientes con cáncer epitelial de ovario en etapas avanzadas en la linfadenectomía pélvica y paraórtica.

-Conocer la cantidad de ganglios linfáticos positivos en las pacientes con cáncer epitelial de ovario en etapas avanzadas en la linfadenectomía pélvica y paraórtica.

-Conocer la Supervivencia global (OS) de las pacientes con cáncer epitelial de ovario en etapas avanzadas cuando se realiza la linfadenectomía pélvica y paraórtica.

-Conocer el periodo libre de enfermedad de las pacientes con cáncer epitelial de ovario en etapas avanzadas en la linfadenectomía pélvica y paraórtica.

-Conocer la cantidad de ganglios linfáticos resecados en las pacientes con cáncer epitelial de ovario en etapas avanzadas en la linfadenectomía pélvica y paraórtica.

-Reportar los diferentes subtipos histológicos de las pacientes con cáncer epitelial de ovario en etapas avanzadas cuando reciben linfadenectomía pélvica y paraórtica

-Determinar cuales son los factores asociados a un mejor o peor pronóstico de las pacientes con cáncer epitelial de ovario en etapa clínica avanzada en la linfadenectomía pélvica y paraórtica.

VIII: Diseño del estudio

Observacional, Transversal, Retrospectivo

Población del estudio

Todos los expedientes de pacientes con cáncer epitelial de ovario de etapas clínicas avanzadas operadas de citorreducción más linfadenectomía pélvica y paraórtica de ovario en el Centro Medico Nacional “20 de Noviembre” en el periodo de 2011 a 2017.

Universo de trabajo

Todos los expedientes de pacientes con cáncer epitelial de ovario de etapas clínicas avanzadas operadas de citorreducción más linfadenectomía pélvica y paraórtica de ovario en el Centro Medico Nacional “20 de Noviembre” en el periodo de 2011 a 2017.

Definición de Grupo Control

Se seleccionaron todos los expedientes de con cáncer epitelial de ovario de etapas clínicas avanzadas operadas de citorreducción más linfadenectomía pélvica y paraórtica de ovario en el Centro Medico Nacional “20 de noviembre” en el periodo de 2011 a 2017.

Criterios de inclusión.

- Expedientes de pacientes con cáncer epitelial de ovario de etapas clínicas avanzadas mayores de 18 años
- Expedientes de pacientes con cáncer epitelial de ovario de etapas clínicas avanzadas que fueron operadas de citorreducción más linfadenectomía en el Centro Medico Nacional “20 de Noviembre” en el periodo de 2011 a 2017.

Criterios de exclusión.

- No haber recibido linfadenectomía en el el Centro Medico Nacional “20 de Noviembre”.
- Expedientes de pacientes con doble primario sincrónico
- Expedientes de pacientes sin reporte de patología completo

Criterios de eliminación.

- Expediente clínico incompleto
- Abandono del seguimiento

Definición de variables y unidades de medida

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Indicador
Edad	Cualquiera de los periodos de vida humana	Años cumplidos que se refieran en el expediente clínico al momento del estudio	Cuantitativa	años
Histología	Se incluyen los subtipos histológicos según la clasificación de la OMS	Estudio histopatológico realizado en el CMN 20 de noviembre	Categórica	0: Seroso papilar 1: Seroso papilar bajo grado 2: Endometrioide 3: Mucinoso 4: Células claras 5: Mixtos 6: Otros
Cirugía	Evento quirúrgico realizado con fines terapéuticos	Tipo de procedimiento quirúrgico realizado	Categórica	0: Citorreducción primaria 1: Citorreducción de intervalo
Resultado de cirugía	Resultado de la cirugía realizada con fines terapéuticos	Grado de citorreducción	Categórica	0: Citorreducción optima 1: Citorreducción subóptima
Complicaciones postquirúrgicas	Complicaciones que aparecen en los 30 días posteriores a procedimiento quirúrgico de citorreducción más Linfadenectomía	Presencia o ausencia de complicaciones	Categórica	0: Sin compliaciones 1: presentó complicaciones
Número de ciclos de quimioterapia	Tratamiento sistémico citotóxico proporcionado	Número de aplicaciones de quimioterapia	Cuantitativa	Numérica

		neoadyuvante o adyuvante		
Recurrencia	Reaparición de signos o síntomas posterior a un periodo libre de la misma	Datos clínicos, por imagen y comprobación histológica o imagenológica de recurrencia	Categórica	O: Si 1:No
Periodo libre de enfermedad	Es el intervalo de tiempo entre la finalización del tratamiento y la última cita o recurrencia.	Comprobación histológica o imagenológica documentada en expediente clínico	Cuantitativa	meses
Sobrevida Global	Es el intervalo de tiempo entre que finaliza el tratamiento y la última cita o muerte de la paciente.	Referido en el expediente clínico como fecha de cirugía a última cita o muerte	Cuantitativa	meses
Etaa Clínica	Se incluye la subclasificación de la etapa clínica III de la FIGO 2014	Etaa calificada en expediente clínico en base a reporte de patología	Categórica	IIIA IIIB IIIC IVA IVB
Nódulos linfáticos resecaos	Se incluye los cuantificados en reporte de patología	Cantidad de nódulos linfáticos reportados en reporte de patología	Cuantitativa	Numérica
Nódulos linfáticos positivos	Se incluye los cuantificados en reporte de patología	Cantidad de nódulos linfáticos positivos reportados en reporte de patología	Cuantitativa	Numérica
Proporción de nódulos linfáticos positivos (LNR)	Se calculará en base a los datos del reporte de patología	La razón de los nódulos linfáticos resecaos positivos y los	Categórica	1: 0-10 % 2:10-49% 3:>50%

		nódulos linfáticos resecados		
--	--	------------------------------------	--	--

Selección de fuentes, métodos, técnicas, y procedimientos de recolección de la información

A partir de la base de datos del servicio de Gineco-Oncología se revisó los expedientes de las pacientes que cumplan criterios de inclusión, se llenó la hoja de recolección de datos electrónico y se analizó de acuerdo al reporte de patología la proporción de ganglios positivos.

Definición del plan de procesamiento y presentación de datos

-Se utilizó SPSS en su versión 22 para el procesamiento y análisis de datos

-Se utilizaron comparaciones de porcentajes utilizando chi cuadrada, se compararon variables cualitativas pruebas paramétricas o no paramétricas dependiendo el análisis estadístico.

-Se calcularon OS y PLE con método de Kaplan Meier y se compararon con prueba de Long rank y de Breslow dependiendo de las curvas obtenidas

IX: Resultados

Se revisaron más de 200 expedientes de las pacientes con cáncer de ovario manejadas en este centro medico en el periodo entre enero de 2011 y enero de 2017 se encontraron 78 pacientes a las cuales se les realizó linfadenectomía pélvica y paraórtica sistematizada. Solo 23 casos cumplieron los criterios de este estudio.

En la tabla 1 se describen las características clínicas de los casos utilizados, así como las variables analizadas utilizando media para las variables cuantitativas y proporciones para las variables cualitativas o categóricas. Se subcategorizaron los resultados de acuerdo a los tres grupos de proporción de ganglios linfáticos positivos. Se compararon los resultados de cada variable a través de *chi* cuadrada (exacta de Fisher) en las variables categóricas y se utilizó ANOVA en las variables cuantitativas previo análisis de varianza. Solo se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los meses de sobrevida global entre los distintos grupos de proporción de ganglios linfáticos positivos.

Tabla 1. Variables clínico-quirúrgicas analizadas.

Variable/Grupo de acuerdo a proporción	0-25%	25-50%	>50%	Total	significancia
Edad	59.3	51.7	58.25	58.1	
Comorbilidades	75(12)	0(0)	25(1)	56.5(13)	
Quimioterapia Neoadyuvante(Qt neo)	75(12)	100(3)	100(4)	82.6(19)	
Ciclos Qtneo	5.1	6	5.5	5.3	
Tiempo quirúrgico	254	387	200	262	
Sangrado	547	600	312	511.5	
Ciclos Qtady	5.8	1.5	5	5.2	
Ganglios resecaados totales	14.4	12.7	8.5	13.1	
Ganglios positivos	0.6	6	6.3	2.3	
Quimioterapia Adyuvante(Qt ady)	93.8(15)	33.3(1)	100(4)	87(20)	
Periodo libre de Enfermedad	17.3	13	15.8	16.2	
Más de 10 ganglios totales resecaados	62.5(10)	66.7(2)	0(0)	52.2(12)	
Muertes	31.3(5)	33.3(1)	100(4)	43.5(10)	
Sobrevida Global	45.6	22.7	37.5	41.2	p=0.047
Ca 125 basal	2315.2	5083.5	1339	2389.4	
Ca125 pre quirúrgico	661.2	642.8	464.9	624.7	
Ca 125 post quirúrgico	83.24	1457.2	127.5	278.7	

Se expresan variables cuantitativas en media y variables categóricas en porcentaje(n)

El 82.6% del total de los casos recibió quimioterapia neo adyuvante , con un promedio de 5.2 ciclos .El tiempo quirúrgico promedio de los procedimientos fue de 262 minutos con un sangrado promedio de 511.5 ml. Posterior al procedimiento de citorreducción con linfadenectomía sistematizada el 87 % de los casos recibió quimioterapia adyuvante, en las tablas 3y 4 se especifican los esquemas de quimioterapia utilizados.

El promedio de ganglios linfáticos resecados fue de 13.1 ganglios y 2.3 ganglios positivos , observándose una cantidad menor a un ganglio positivo resecado promedio en el grupo de proporción de 0-25% de ganglios linfáticos positivos en el que sin embargo se promedia una mayor cantidad de ganglios totales resecados.

Las muertes presentadas durante el seguimiento de los casos se observaron en los 3 grupos de proporciones, sin embargo, en el grupo de mayor de 50% se observa un 100% de eventos registrados, aunque se muestra una mayor sobrevida global en este grupo que el grupo de proporción de 25-50%, observando una diferencia estadísticamente significativa($p < 0.05$) que en el análisis *post hoc* se evidencia es por la corta sobrevida del grupo 2 comparada con la del grupo 1.

En la tabla 2 se expresan la distribución de las etapas clínicas de acuerdo a la clasificación de la FIGO del total de los casos estudiados y de acuerdo a los grupos de proporciones estudiados. Se utilizó *chi* cuadrada sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, sin embargo, se observa un predominio importante de la etapa clínica IIIC que aparece en todos los grupos y domina en porcentaje con un total de 12 de los 23 casos que cumplieron los criterios del estudio.

Tabla 2. Distribución de las etapas clínicas de acuerdo a la clasificación FIGO

Etapa Clínica (EC)FIGO/Grupos de acuerdo a proporción	0-25%	25-50%	>50%	Total
IIIA	18.8(3)	0(0)	0(0)	13(3)
IIIB	6.3(1)	0(0)	0(0)	4.3(1)
IIIC	50(8)	33.3(1)	75(3)	52.2(12)
IVA	25(4)	33.3(1)	0(0)	21.7(5)
IVB	0(0)	33.3(1)	25(1)	8.7(2)
Total	69.6(16)	13(3)	17.4(4)	100(23)

%(n)

Tabla 3.

Esquema Qtneo/Grupos de acuerdo a proporción	0-25%	25-50%	>50%	Total
No recibió esquema	25(4)	0(0)	0(0)	17.4
Carboplatino+Paclitaxel	56.3(9)	66.7(2)	100(4)	65.2(15)
Carboplatino+Paclitaxel+ Bevacizumab	18.8(3)	33.3(1)	0(0)	17.4(4)

%(n)

Tabla 4.

Esquema QT ady/Grupos de acuerdo a proporción	0-25%	25-50%	>50%	Total
No recibió esquema	6.3(1)	66.7(2)	0(0)	13(3)
Carboplatino+Paclitaxel	43.8(7)	0(0)	0(0)	30.4(7)
Gemcitabine	6.3(1)	0(0)	25(0)	8.7(1)
Múltiples esquemas	12.5(2)	0(0)	50(2)	17.4(4)
carboplatino+Paclitaxel+ Bevacizumab	25(4)	33.3(1)	25(1)	26.1(6)
doxorubicina	6.3(1)	0(0)	0(0)	4.3(1)

%(n)

Las cirugías realizadas en los casos analizados fueron Citorreducción óptima, subóptima y la citorreducción óptima+ Quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC); en todos los

procedimientos se realizó la linfadenectomía pélvica y paraótrica. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Tabla 5.

Cirugía Realizada/Grupos de acuerdo a proporción	0-25%	25-50%	>50%	Total
Citorreducción óptima	81.3(13)	66.7(2)	50(2)	73.9(17)
Citorreducción subóptima	6.3(1)	0(0)	50(2)	13(3)
Citorreducción óptima+HIPEC	12.5(2)	33.3(1)	0(0)	13(3)

%(n)

Dentro de la histopatología de los casos estudiados se encontró predominantemente el cistadenocarcinoma papilar seroso en 91.3%(21) casos y el adenocarcinoma endometroide sólo en 2 casos. El grado de diferenciación en los reportes de patología se reportó como moderadamente diferenciado y poco diferenciado, sin encontrar casos de grado bajo. Los resultados se expresan en las tablas 6 y 7. No se reportaron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 6.

Histopatología/Grupos de acuerdo a proporción	0-25%	25-50%	>50%	Total
Cistadenocarcinoma papilar seroso	93.8(15)	100(3)	75(3)	91.3(21)
Adenocarcinoma endometroide	6.3(1)	0(0)	25(1)	8.7(2)

%(n)

Tabla 7.

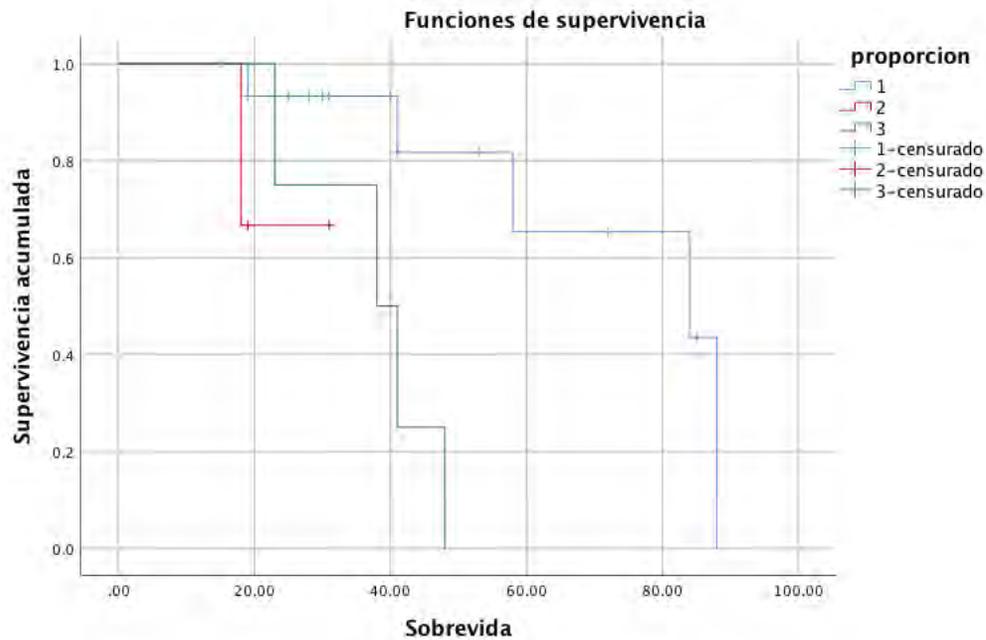
Grado/Grupos de acuerdo a proporción	0-25%	25-50%	>50%	Total
Moderadamente diferenciado	62.5(10)	66.7(2)	50(2)	60.9(14)
Poco diferenciado	37.5(6)	33.3(1)	50(2)	39.1(9)

%(n)

Supervivencia

Para el análisis de supervivencia se utilizó la prueba de Kaplan-Meier a través del SPSS statistics versión 22. Se reportó una mediana de 84 meses (34.1-133.9) en el grupo 1 de proporciones de ganglios linfáticos positivos, en el grupo 3 se reportó una mediana de 38 meses (20.4-55.6); en el grupo 2 no se obtuvo mediana pero se estimó una media de 26.7 meses (19.7-39.6). La supervivencia global tuvo una mediana de 58 meses (12.5-82.6). El resultado de la prueba de Kaplan Meier a través de log Rank y Breslow reportó una $p < 0.05$ evidenciando diferencias en el comportamiento de las curvas de supervivencia de los 3 grupos de proporciones establecidos. Ver la imagen 1.

Imagen 1.

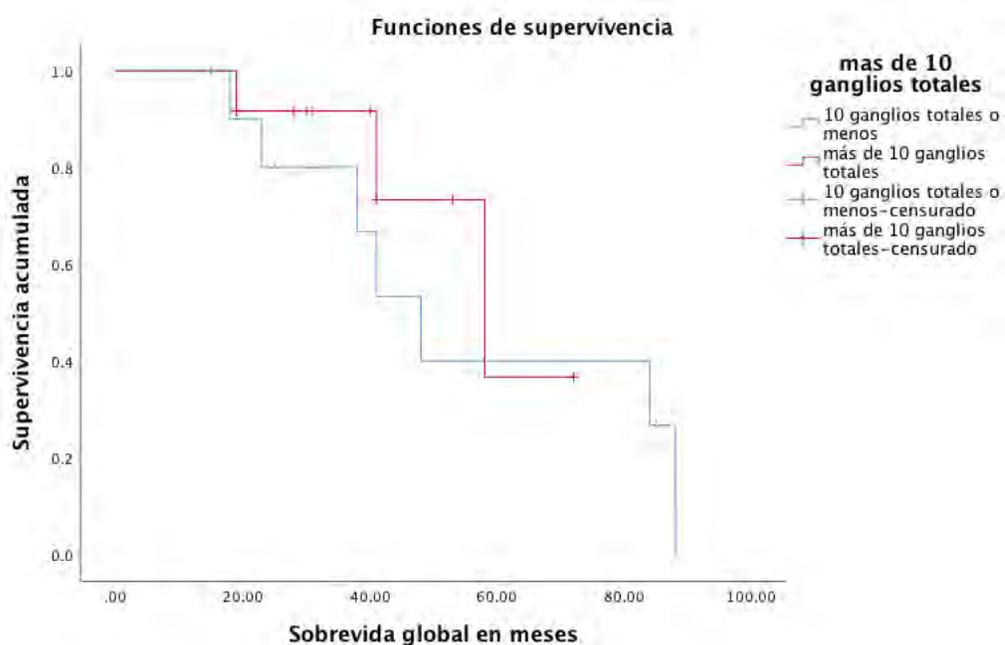


p<0.05

Debido a la n pequeña en los grupos de proporción de ganglios linfáticos positivos 2 y 3 no se pudieron realizar otras pruebas *post hoc* entre ellos pero es evidente la diferencia en el comportamiento de los grupos 2 y 3 con el grupo 1. Al realizar tablas cruzadas para obtener el riesgo de momios (OR) de muerte entre el grupo 1 y 2 se obtuvo una OR para el grupo 1 de 1.015 con un intervalo de confianza de 0.67 a 1.5 con p<0.05 y para el grupo 2 de 0.923 con un intervalo de confianza de 0.3 a 8.305 y p p<0.05. Al comparar el grupo 1 vs el grupo 3, el grupo 3 obtiene un OR de 7.6 con p<0.01 demostrando una relación directa con mayor mortalidad.

Se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en base a la cantidad de ganglios totales resecados, formando 2 grupos, el grupo 1(1-10 ganglios resecados) y el grupo 2 (>10 ganglios resecados). La mediana reportada para el grupo 1 fue de 48 meses, y la del grupo 2 de 58 meses. A diferencia de la comparación de las curvas por proporciones de ganglios linfáticos positivos las pruebas de log rank y breslow no resultaron estadísticamente significativas. Se aprecian las curvas en la imagen 2.

Imagen 2.



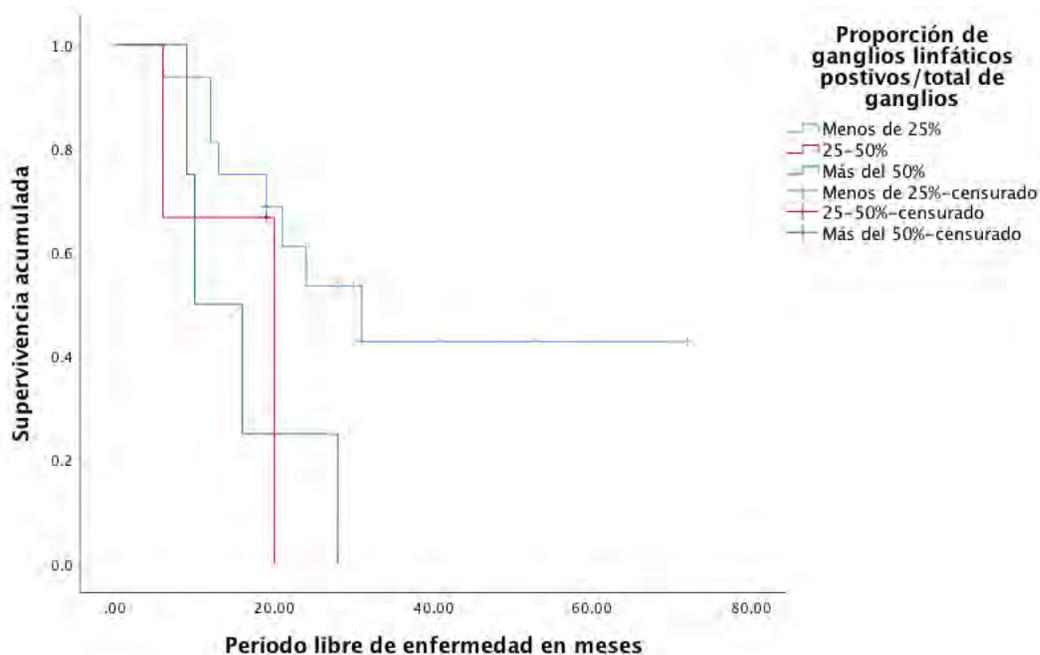
Breslow con $p= 0.371$

Periodo libre de enfermedad(PLE)

Se realizaron curvas de Kaplan-Meier para el análisis del periodo libre de enfermedad en función de los grupos de proporciones de ganglios linfáticos positivos y en función de la cantidad de ganglios resecaados (“1-10” y “más de 10”).

Las medianas para el periodo libre de enfermedad en los grupos de proporciones fueron de 31 , 20 y 10 meses , con un periodo libre de enfermedad global de 21 meses. El análisis de breslow para las curvas de supervivencia se reportó sin diferencias estadísticamente significativas, pero con una tendencia marcada a un mayor PLE de acuerdo a la proporción de ganglios linfáticos positivos como se observa en la Imagen 3.

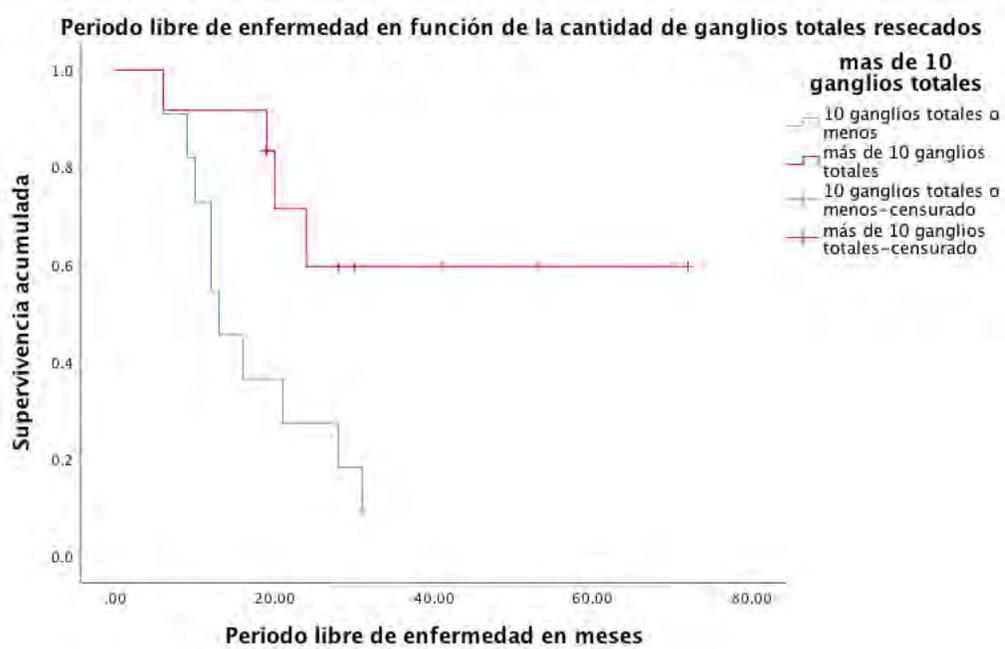
Imagen 3. Periodo libre de enfermedad de acuerdo a grupo de proporción de ganglios linfáticos positivos.



p=0.130

Las medias para el periodo libre de enfermedad en pacientes con menos 10 ganglios o menos resecaados fue de 17.18 meses, para el grupo de más de 10 ganglios resecaados la media observada fue de 50.2 meses; no se pudo calcular medianas por las características de la muestra. La diferencia evidente observada en la imagen 4. entre ambos grupos resulto estadísticamente significativa en la prueba de breslow.

Imagen 4



p=0.019

X: Discusión

Los hallazgos de este estudio permiten observar la proporción de ganglios linfáticos positivos como una variable independiente para predecir el riesgo de malignidad, observando una tendencia marcada a la muerte en el grupo 3 (más de 50% de ganglios positivos) y una mejor supervivencia en el grupo 1 (0-25%). Se observó una significancia estadística en las curvas de supervivencia global observando diferencias claves en el comportamiento de cada grupo. Que no se logran demostrar al calcular el OR para cada grupo pues pese a que resultan estadísticamente significativos los riesgos, los intervalos de confianza están por debajo y por delante de la unidad.

Al evaluar los mismos casos en base a la cantidad de ganglios linfáticos resecados totales comparando un grupo de 0 a 10 ganglios linfáticos con el grupo de más de 10 ganglios linfáticos se observa una tendencia a mejorar la supervivencia dependiendo de los ganglios linfáticos resecados pero no se encuentra significancia estadística.

Debido al diseño de este estudio y la N pequeña que se obtuvo, no se identifican las causas que puedan ocasionar estas diferencias en el comportamiento diferente con respecto a la supervivencia global de las pacientes con cáncer de ovario en etapas III y IV. Es una limitante que el estudio sea retrospectivo para poder hacer asociaciones de causalidad.

Con respecto al análisis del periodo libre de enfermedad no se encontró un impacto de la proporción de ganglios linfáticos con respecto al control de la enfermedad pero aquí sí se evidenció que los pacientes con más de 10 ganglios linfáticos resecados tenían un periodo libre de enfermedad más amplio con significancia estadística algo ya documentado en múltiples estudios previos.

Zhou y colaboradores en 2016, demostraron que utilizar el LNR puede reducir el sesgo potencial de las variaciones entre diversos cirujanos y patólogos para evaluar el estado de los nódulos linfáticos y que el LNR es un factor pronóstico independiente para la supervivencia en pacientes con cáncer epitelial de ovario ECIIC utilizando pacientes de la base de datos SEER con un volumen mucho mayor que nuestro estudio, y pese a esto no lograron establecer tampoco un valor numérico bien determinado a la cantidad de ganglios linfáticos positivos como un factor pronóstico misma situación que incluso en la FIGO o TMN de la AJCC no está bien determinada.

Nuestro estudio denota limitaciones técnicas también debido a la baja cantidad de ganglios linfáticos totales reportados y la presencia baja de ganglios linfáticos positivos comparado con la literatura antes descrita. Aún así consideramos que el impacto de la proporción de ganglios linfáticos positivos está presente en la supervivencia de las pacientes con cáncer epitelial de ovario en etapas avanzadas.

XI: Conclusiones

Este es el primer estudio que evalúa el efecto de la proporción de ganglios linfáticos positivos en pacientes con etapas avanzadas de cáncer epitelial de ovario en una población latinoamericana. Podemos encontrar un impacto sobre la supervivencia global en las pacientes con una proporción mayor a 50%, observando una supervivencia disminuida y el efecto inverso sobre la proporción menor a 25% como ya se había demostrado en estudios previos. No se encontró impacto de la proporción de ganglios linfáticos sobre el periodo libre de enfermedad y se corroboró la relación directamente proporcional entre la cantidad de ganglios resecados en la linfadenectomía y el periodo libre de enfermedad.

Nuestro estudio tiene limitaciones importantes al contar con una población muy pequeña comparado con las grandes bases de datos de los estudios multicéntricos previos. Nuestro estudio es un puente para iniciar un estudio multicéntrico entre las diversas unidades del ISSSTE y posteriormente interinstitucional a nivel nacional e idealmente un estudio prospectivo que aún no existe en el mundo sobre este tipo de pacientes.

XII. Aspectos éticos

El estudio realizado es descriptivo, se hizo sin incurrir en violaciones al Código de Ética Internacional delineado en la declaración de Helsinki, revisado por la 58a Asamblea de la Asociación Médica Mundial en Edimburgo, Escocia, en octubre de 2000. Debido a que esta investigación es considerada sin riesgos para los pacientes, en acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud y por ser un estudio retrospectivo descriptivo, se considera un estudio sin riesgos para los pacientes.

Se sometió a la aprobación a los comités de ética e Investigación del Centro médico nacional “20 de noviembre” previo a su realización.

Consentimiento informado

Todas las pacientes firmaron un consentimiento informado previo a la realización de los estudios de imagen y los procedimientos intervencionistas y quirúrgicos realizados en la Unidad y anexados al expediente clínico. No se realizó ninguna intervención, la información obtenida es través de la revisión del expediente clínico.

XIII. Aspectos de Bioseguridad

El presente estudio se realizó utilizando exclusivamente la revisión del expediente clínico, siguiendo La norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico.

XIV. Conflictos de intereses

Todas las pacientes firmaron un consentimiento informado previo a la realización de los estudios de imagen y los procedimientos intervencionistas y quirúrgicos realizados en la Unidad y anexados al expediente clínico. No hay ninguna participación física o económica de la industria farmacéutica o agentes externos a esta institución.

XVI.Cronograma de actividades

	Febrero 2018	Marzo 2018	Abril 2018	Mayo 2018	Junio 2018	Julio 2018
Delimitación del tema	++++					
Recuperación de Bibliografía	++	++				
Elaboración de protocolo	+	+++				
Presentación a comité de Investigación y ética		++++				
Recolección de información			++	++		
Análisis de Resultados					++++	
Escritura de Tesis y presentación de la misma						++++

XVI: Bibliografía

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61(2):69-90.
2. Prat J, Oncology FCoG. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Int J Gynaecol Obstet. 2014;124(1):1-5.
3. SEER. Mujeres de todas las razas 2007-2012 [<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>].
4. ACS. 2014 [<http://www.cancer.org/espanol/cancer/ovario/guiadetallada/cancer-de-ovario-what-is-key-statistics>].
5. Bian C, Yao K, Li L, Yi T, Zhao X. Primary debulking surgery vs. neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for patients with advanced ovarian cancer. Arch Gynecol Obstet. 2016;293(1):163-8.
6. Society AC. Global Cancer Fact & Figures. Edición n, editor2011.
7. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin. 2014;64(1):9-29.
8. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. Virchows Arch. 2012;460(3):237-49.
9. Jones MR, Kamara D, Karlan BY, Pharoah PDP, Gayther SA. Genetic epidemiology of ovarian cancer and prospects for polygenic risk prediction. Gynecol Oncol. 2017;147(3):705-13.

10. Risch HA. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(23):1774-86.
11. Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G, Cancer CGoESoO. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet.* 2008;371(9609):303-14.
12. Olsen CM, Nagle CM, Whiteman DC, Ness R, Pearce CL, Pike MC, et al. Obesity and risk of ovarian cancer subtypes: evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Endocr Relat Cancer.* 2013;20(2):251-62.
13. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med.* 2000;343(2):78-85.
14. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2654-63.
15. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003;72(5):1117-30.

16. du Bois A, Quinn M, Thigpen T, Vermorken J, Avall-Lundqvist E, Bookman M, et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIg OCCC 2004). *Ann Oncol.* 2005;16 Suppl 8:viii7-viii12.
17. Morrison J, Haldar K, Kehoe S, Lawrie TA. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(8):CD005343.
18. Goff BA, Matthews BJ, Larson EH, Andrilla CH, Wynn M, Lishner DM, et al. Predictors of comprehensive surgical treatment in patients with ovarian cancer. *Cancer.* 2007;109(10):2031-42.
19. Earle CC, Schrag D, Neville BA, Yabroff KR, Topor M, Fahey A, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(3):172-80.
20. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2002;20(5):1248-59.
21. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-

OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009;115(6):1234-44.

22. Winter WE, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2007;25(24):3621-7.

23. van der Burg ME, de Wit R, van Putten WL, Logmans A, Kruit WH, Stoter G, et al. Weekly cisplatin and daily oral etoposide is highly effective in platinum pretreated ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2002;86(1):19-25.

24. Gemer O, Lurian M, Gdalevich M, Kapustian V, Piura E, Schneider D, et al. A multicenter study of CA 125 level as a predictor of non-optimal primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31(9):1006-10.

25. Bristow RE, Duska LR, Lambrou NC, Fishman EK, O'Neill MJ, Trimble EL, et al. A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography. *Cancer*. 2000;89(7):1532-40.

26. Solmaz U, Mat E, Dereli ML, Turan V, Peker N, Tosun G, et al. Does neoadjuvant chemotherapy plus cytoreductive surgery improve survival rates in patients with advanced epithelial ovarian cancer compared with cytoreductive surgery alone? *J BUON*. 2015;20(3):847-54.

27. Colombo PE, Labaki M, Fabbro M, Bertrand M, Mourregot A, Gutowski M, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy cycles prior to interval surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;135(2):223-30.

28. Harter P, Gnauert K, Hils R, Lehmann TG, Fisseler-Eckhoff A, Traut A, et al. Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(6):1238-44.
29. Chan JK, Munro EG, Cheung MK, Husain A, Teng NN, Berek JS, et al. Association of lymphadenectomy and survival in stage I ovarian cancer patients. *Obstet Gynecol*. 2007;109(1):12-9.
30. Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell'Anna T, Landoni F, Lissoni A, Pellegrino A, et al. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer*. 2006;95(6):699-704.
31. Mikami M. Role of lymphadenectomy for ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2014;25(4):279-81.
32. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(8):560-6.
33. du Bois A, Reuss A, Harter P, Pujade-Lauraine E, Ray-Coquard I, Pfisterer J, et al. Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1733-9.

34. Zhou J, He ZY, Li FY, Sun JY, Lin HX, Wu SG, et al. Prognostic value of lymph node ratio in stage IIIC epithelial ovarian cancer with node-positive in a SEER population-based study. *Oncotarget*. 2016;7(7):7952-9.
35. Ataseven B, Grimm C, Harter P, Prader S, Traut A, Heitz F, et al. Prognostic value of lymph node ratio in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;135(3):435-40.
36. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5500 *Journal of Clinical Oncology* 35, no. 15_suppl (May 20 2017) 5500-5500. LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms—A prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial.