



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**RESULTADOS DE LA CIRUGÍA DE
INTERVALO PARA CÁNCER EPITELIAL DE
OVARIO AVANZADO DE LOS ÚLTIMOS 5
AÑOS EN UN CENTRO ONCOLÓGICO
ACADÉMICO**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:
CIRUGÍA ONCOLÓGICA (ADULTO)**

PRESENTA:

DR LESTHER ANTONIO MENDOZA ALFARO

DIRECTOR DE TESIS:

DR ERIK EFRAIN SOSA DURAN

ASESOR DE TESIS:

DR FRANCISCO VARELAS ROJANO

ASESOR DE TESIS:

DR ARMANDO RAMIREZ RAMIREZ



CIUDAD DE MÉXICO 2021



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**RESULTADOS DE LA CIRUGÍA DE INTERVALO PARA CÁNCER EPITELIAL
DE OVARIO AVANZADO DE LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS EN UN CENTRO
ONCOLÓGICO ACADÉMICO.**

**DRA. ERIKA GOMEZ ZAMORA
TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL JUÁREZ E MÉXICO**

**DR. ERIK EFRAIN SOSA DURAN
JEFE DE LA UNIDAD DE POSGRADO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE CIRUGÍA
ONCOLÓGICA
DIRECTOR DE TESIS
HOSPITAL JUÁREZ E MÉXICO**

**DR. JOSE FRANCISCO VARELAS ROJANO
ASESOR DE TESIS
HOSPITAL JUÁREZ E MÉXICO**

**DR. ARMANDO RAMIREZ RAMIREZ
ASESOR DE TESIS
HOSPITAL JUÁREZ E MÉXICO**

**DR. LESTHER ANTONIO MENDOZA ALFARO
RESIDENTE DE TERCER AÑO CIRUGÍA ONCOLÓGICA
HOSPITAL JUÁREZ E MÉXICO**

DEDICATORIA

- ✓ **A Dios nuestro padre y creador:** Por darme la sabiduría y fuerza necesaria para culminar esta fase de mi formación como profesional, fortaleciendo y enriqueciendo mis conocimientos y desarrollando habilidades en mi desempeño.

- ✓ **A mis padres:** María Estela Alfaro R y Manuel Ángel Mendoza M (Q. E. P. D.) por su apoyo incondicional en garantizarme y ayudarme en mis estudios, guiarme y concientizarme en el buen camino para darle valor y sentido a la vida, con el fruto de este logro más en vida seguiré comprometido a que nunca le falte nada y que siempre sea una mujer feliz y amada.

- ✓ **A mi esposa: Yelitza Junieth Tinoco Navarrete,** e hijos: **Lesther Asael Mendoza Tinoco, Lucas Abdiel Mendoza Tinoco y Esther Abigail Mendoza Tinoco:** Por ser fuente de luz e inspiración para emprender y enfrentar los nuevos retos que impondrá el destino en la constante lucha, por ser mejor cada día y alcanzar nuevos logros en mi profesión. Por su fortaleza en cristo para soportar el distanciamiento y soledad solventando absolutamente la tutela de nuestras 3 bendiciones, son dignos y merecedores de este título en Cirugía Oncológica que cambiara el futuro de nuestras vidas y generaciones Mendoza Tinoco.

- ✓ **A mis hermanos: David, Manuel, Eddy José, Denis y Esthelita:** Por su gran apoyo emocional y a la misma vez por ser testigo y participe de todas las limitaciones que acontecieron durante este largo camino de mi carrera universitaria en México y ayudarme a superarlas con éxito.

AGRADECIMIENTO

- ✓ **A Dios:** Por darnos fuerza y la vida así como la posibilidad de llevar a término esta tarea emprendida, ya que sus tiempos son tan perfectos que me envió bajo un legado de postración, ayuno y oración de más 42 días, cumpliéndolo tal como se lo había pedido en el año 2015, sobre todo estabilidad espiritual, estabilidad emocional y estabilidad económica, porque su palabra dice en Proverbios 16.6: Encomienda a Jehová tus obras y proyectos, y tus pensamientos serán afirmados.

- ✓ **A mi Familia:** Esposa e hijos por ser fuente de sostén, inspiración, superación y luz en cada amanecer, por confiar 100% en mis capacidades intelectuales y emocionales sobre todo cuando estaba por expirarse, a mi Madre por seguir siendo el pilar fundamental en cada logro y mis hermanos por su granito de arena sumado a construir este pedlaño más en mi vida.

- ✓ **A nuestros docentes:** Que como laboriosos artesanos aportaron desde el principio hasta el final de nuestra formación, valiosos aportes y guías que serán útiles e irán con nosotros por siempre. Especial agradecimiento al **Dr Ziad Abo Harp Hasan y Dr Erik Efraín Sosa Duran**, que con su notable experiencia y vastos conocimientos metodológicos, científicos y técnicos, contribuyeron a enriquecer y fortalecer mi formación de una manera desinteresada, además que sus ayudantías externas solventaron mis necesidades económicas personales y educativos, también a **Dr Francisco Várelas Rojano y Dr Armando Ramírez Ramírez** por su gran paternalidad y confianza inspirada cada instante de la residencia, **Dra Ángela Hernández Rubio** por ser tutora, profesora y mentora, por tomar mi mano como una madre lo hace con sus hijos para instruirme en el buen camino quirúrgico y juicio clínico de nuestros pacientes, **Dr Oscar Zenón Rosas Guerra** por ser un amigo y confidente maestro, depositando toda su naturaleza médico-quirúrgica en cada paciente forjando conocimientos en nuestro interior y traspolarlo a futuro como oncólogos, y resto de profesores: Dr Xicotencalt Jiménez, Dra Denis Delgado, Dra Rebeca Gill, Dr Sánchez, Dr Otoniel López, Dra Cristina Alvarado y Dra Delma Domínguez.

- ✓ **A mis Amigos, Colegas y Hermanos de Generación 2019, 2020 y 2021:** Carla Vanessa Morales, Luis Carlos Howlet, Roxana Vidal y Daniela Villota por su trabajo en equipo de r5 y especial a: **Armando Álvarez Moreno** (México) y **Paola Andrea Osorio Vera** (Colombia) que fueron sostén de sobrevivencia día a día tanto en el hospital como fuera del mismo, logrando en conjunto trabajo exitoso, momentos difíciles llenos de tristeza pero también llenos de felicidad, siendo el pañal de lágrimas derramadas en mis angustia y soledad, siendo dignos en llevarlos en mi mente y mi corazón hasta el fin de mis tiempos, sin dejar de menos a mí gordito bello **Luis Eduardo León Calderón** (Mexico) por su bondad, generosidad, cortesía y liderazgo, marcando irreversiblemente mi corazón ofreciendo su amistad, empatía, lealtad y protector de los derecho humanos, y sobre todo sus finanzas para emprender mis viajes durante todo este tiempo.

- ✓ **A todas las personas:** Que de una u otra manera colaboraron con la ejecución de este estudio y que sin su apoyo no hubiese sido posible llevar a feliz término el mismo

ÍNDICE

DEDICATORIA.....	3
AGRADECIMIENTO.....	4
INDICE.....	6
I. Resumen.....	7
II. Introducción.....	8
III. Marco Teórico.....	10
IV. Justificación.....	22
V. Pregunta de investigación.....	23
VI. Objetivos.....	24
VII. Metodología.....	25
VIII. Descripción de variables.....	27
IX. Consideraciones éticas.....	32
X. Riesgo de estudio.....	32
XI. Resultados.....	33
XII. Discusión.....	49
XIII. Conclusiones.....	52
XIV. Bibliografía.....	53
XV. Anexos.....	59

I. RESUMEN

Introducción: El cáncer epitelial de ovario es un problema de salud pública, siendo la neoplasia ginecológica con un comportamiento biológico agresivo y pronóstico malo a pesar de los avances en medicina, existiendo varias entidades histopatológicas que enmarca su tratamiento de forma distinta. Esta corresponde a la mayoría de neoplasia malignas de ovario en 90% casos, el 85-90% es de tipo esporádico, 10-15% se deben a causas genéticas y generalmente está asociado a múltiples factores de riesgo, siendo las mutaciones en la línea germinal BRCA las más frecuente, ya que tiene importancia clínica en evaluar el riesgo y manejo médico, confiriéndole un riesgo promedio de 20-50% para BRCA1 y de 5-23% para BRCA2, aunque dependerá de la población estudiada.

A nivel mundial para el 2020 el cáncer de ovario se encuentra en la posición 20 de incidencia (1.6%) y en la posición 15 de mortalidad (2.1%), representando una tasa de mortalidad del 66%, además dentro de los canceres femeninos se encuentra en la posición 8 tanto para incidencia como mortalidad en un 3.4% y 4.7% respectivamente, sin duda alguna de los canceres ginecológicos es el más letal de todos pero se encuentra en 4to lugar de incidencia y 3ro de mortalidad.

En México para el 2020 es la 4ta neoplasia causa más común de cáncer ginecológico, 3ra más común de muertes y el principal cáncer más mortal representando tasas mayores del 60%.

La incidencia del cáncer de ovario incrementa con la edad y su principal prevalencia es en la 6ta y 7ma década de la vida, pero esta varía según subtipos histológicos, con mediana de edad al momento del diagnóstico de 63 años y más del 70% de los pacientes presentan enfermedad avanzada.

Métodos: Es un Estudio Observacional, Descriptivo, Retrospectivo, de Corte transversal y Unicentro. Se evaluó un total de 29 pacientes con cancer epitelial de ovario avanzado, que recibieron quimioterapia neoadyuvante y luego llevados a cirugía de intervalo, en el servicio de oncología del Hospital Juárez de Mexico periodo comprendido de Enero 2016 a Diciembre del 2020.

Resultados: De la población estudiada (29 pacientes) que cumplieron los criterios de inclusión, se observó media de edad de 50.6 años, el 69% tenían ECOG 0 a 1, el 55.1% estaban en sobrepeso, el 96.6% tenían índice de Charlson menor 1 categorizado como ausente, el 79.3% tenía estirpes histológicas de seroso, y el 93.1% son pobremente diferenciados o alto grado, el 75.9% tuvieron niveles séricos de Ca 125 mayor a 500 U/ml, el principal método diagnóstico fue laparotomía exploradora en el 69%, el 86.2% recibió 6 ciclos de quimioterapia neoadyuvante a base de carboplatino y paclitaxel en 96.6%, el 79.3% presento algún grado de toxicidad, el 72.4% respuesta tumoral completa según criterios de RECITS, y se logró Cirugía Optima en el 75.9%. RPC posterior a quimioterapia neoadyuvante fue de 41.4%, el 79.3% presento sangrado menor a 500ml, la media de tiempo operatorio de 195 minutos, solo el 3.4% de la población tuvo complicación temprana y 13.7% complicación tardía, el 55% se encontraron fallecidos, 31% vivos con enfermedad y 14% vivos sin enfermedad, con tasa de recurrencia del 58.6% y progresión del 27.6%, la media sobrevivida global fue de 28 meses, supervivencia libre de recurrencia de 17 meses y supervivencia libre de progresión de 3.0 meses.

II. INTRODUCCIÓN

El cáncer epitelial de ovario es un problema de salud pública, dado que es una neoplasia ginecológica con un comportamiento biológico agresivo y pronóstico malo a pesar de los avances en médicos, expresándose como varias entidades histopatológicas cuyo abordaje terapéutico es diferente para cada uno de ellos.²⁴

Esta forma de presentación corresponde a la mayoría de neoplasias malignas de ovario en 90% casos,⁸ tal que el 85-90% es de tipo esporádico y, del 10-15% se deben a causas genéticas que generalmente están asociados a múltiples factores de riesgo, siendo las mutaciones en la línea germinal BRCA las más frecuentes y, cobrando mayor importancia clínica para evaluar el riesgo y decidir el manejo médico, asignándose un riesgo promedio de 20-50% para BRCA1 y de 5-23% para BRCA2, en dependencia de la población estudiada.²

A nivel mundial, para el 2020 el cáncer de ovario se encuentra en la posición 20 de incidencia, con aproximadamente 313,959 casos nuevos (1.6%) y, en la posición 15 de mortalidad con aproximadamente 207,252 fallecidos (2.1%), siendo la tasa de mortalidad del 66%. Además, entre los cánceres femeninos, se encuentra en la posición 8 tanto para incidencia como mortalidad, con un 3.4% y 4.7% respectivamente; sin duda alguna, de los cánceres ginecológicos es el más letal de todos, pero se encuentra en 4to lugar de incidencia y 3ro de mortalidad.³

En Estados Unidos, el cáncer epitelial de ovario es la principal causa de muerte de cáncer ginecológico y, la 5ta más común del país en mujeres. Para el 2020 su incidencia fue de 21,750 nuevos casos diagnosticados y 13,940 muertes asociadas a la misma causa, con sobrevivida a los 5 años de 48%.⁴

En México, para el 2020 fué la 4ta neoplasia más común de cáncer ginecológico y, la 3ra causa más común de muerte, siendo el principal cáncer más mortal, reportándose tasas mayores al 60%.⁵

La incidencia del cáncer de ovario incrementa con la edad, alcanzando mayor prevalencia en la 6ta y 7ma década de la vida, teniendo variaciones según subtipos histológicos, con una mediana de edad al momento del diagnóstico de 63 años y, con más del 70% de los pacientes con estadios de enfermedad avanzada.^{6,7,8}

La mayoría de las pacientes desarrollan la enfermedad de forma subclínica, con escasa sintomatología, con manifestaciones tardías, lo que retrasa una detección temprana y oportuna, lo que genera un diagnóstico en etapas clínicas avanzadas.⁷ El tratamiento es multidisciplinario e implica la participación del oncólogo médico, radioncólogo, cirujano oncólogo y ginecólogo oncólogo, con lo que se persigue obtener el mejor resultado oncológico en cuanto a sobrevivida global (OS) y periodo libre de enfermedad (SLP), incluyendo desde la cirugía primaria con fines de diagnóstico, etapificación (o estadificación) y citorreducción óptima, seguido de quimioterapia adyuvante según la etapa. El manejo multidisciplinario es lo ideal,

dado que se han obtenido peores resultados, con menor sobrevida, en pacientes que se tratan por médicos no oncólogos.

El tratamiento que aporta mayor sobrevida es la cirugía citoreductora primaria, seguida de quimioterapia adyuvante, sin embargo, hay factores clínicos, biológicos e imagenológicos que nos predicen un resultado quirúrgico desfavorable, sobre todo en etapas clínicas avanzadas, por lo que una adecuada evaluación inicial es de gran importancia, para no someter al paciente a cirugías innecesarias sin garantizar resecciones completas.²³

III. MARCO TEORICO

EPIDEMIOLOGIA

El cáncer es un problema de salud pública a nivel mundial, representando la carga clínica, social y económica más alta en término de años de vida ajustada por discapacidad, siendo la principal causa de morbilidad (244.6 millones de casos, 9.2%) y la segunda causa de muerte (8.97 millones, 15.8%) después de las cardiopatías isquémicas (9.43 millones, 16.6%), pero probablemente se convertirá en la primera causa para el año 2060 (+/- 18.63 millones). El riesgo general de desarrollar cáncer es del 20.2%, siendo más elevado en hombres que mujeres (22.4% vs 18.2%) y riesgo de morir por esta causa entre los 0 a 74 años es del 18.6% que de igual manera es más elevado en hombres.¹

A nivel mundial para el 2020 el cáncer de ovario se encuentra en la posición 20 de incidencia, con aproximadamente 313,959 casos nuevos (1.6%) y en la posición 15 de mortalidad con aproximadamente 207,252 fallecidos (2.1%), representando una tasa de mortalidad del 66%, además dentro de los cánceres femeninos es la 8va causa tanto para incidencia como mortalidad en un 3.4% y 4.7% respectivamente, sin duda alguna de los cánceres ginecológicos es el más letal de todos, pero se encuentra en 4to lugar de incidencia y 3ro de mortalidad.³

El cáncer epitelial de ovario es la principal causa de muerte de cáncer ginecológico en los estados unidos y la 5ta más común del país en mujeres, para el 2020 se estimó 21,750 nuevos casos diagnosticados (3%) y 13,940 muertes (5%), con sobrevivida a los 5 años de 48%.⁴

En México el cáncer es uno de los mayores retos y problemas de salud pública, con un riesgo general de desarrollar cáncer antes de los 75 años del 14.3% para ambos sexos y riesgo de morir del 6.7%, siendo mayor en hombres que en mujeres (6.9%). El cáncer de ovario es la 4ta neoplasia más común de cáncer ginecológico, 3ra más común de muertes y el principal cáncer más mortal representando tasas mayores del 60%.⁵

La incidencia del cáncer epitelial de ovario varía según la raza y la etnia, siendo el seroso más frecuente en 61% independientemente de la raza y etnia, con tasas de incidencia significativamente altas en mujeres blancas no hispana (75%) en casi todos los subtipos histológicos, excepto en el carcinoma de células claras que es más frecuente en mujeres asiáticas (12%), manteniendo estas últimas incidencias estables. Las mujeres blancas y negras no hispanas experimentan supervivencia a 5 años más pobre en cada etapa en todos los subtipos histológicos, mientras que las mujeres hispanas y asiáticas tienen supervivencia similar o mejor en comparación a mujeres blancas no hispanas.⁶

La incidencia general de cáncer de ovario está disminuyendo en las últimas 3 décadas (1983 – 2012), con incidencia máxima en mayores de 70 años, la mediana de supervivencia mejoró de 34 meses a 46 meses a 52 meses durante dicho periodo y de igual manera tasas de supervivencia a 5 años, donde las

mujeres blancas tienen mejor tasa de supervivencia que las negras hasta 16 meses en la última década. Además en los subgrupos de nivel socio económico también disminuyó con índice de incidencia más baja en el grupo de alta pobreza, siendo más frecuente en pobreza baja y media.⁷

FACTORES DE RIESGO

El cáncer epitelial de ovario (CEO) representa el 90% de los casos, seguido el cáncer no epitelial en 10% casos (células germinales y cordones sexuales), el CEO aumenta con la edad, con media de 63 años al momento del diagnóstico.⁸ En un análisis de los datos del Nurses' Health Study encontró que el riesgo aumentaba aproximadamente un 2% por cada año adicional de edad en pacientes <50 años y un 11% en pacientes ≥ 50 años,⁹ siendo los tumores células germinales más frecuente en pacientes menores de 20 y 30 años, limfomas en pacientes entre 30 y 40 años y los epiteliales en mayores de 50 años.¹⁰

La edad promedio al momento del diagnóstico del cáncer de ovario es más temprano en pacientes con un síndrome de cáncer de ovario hereditario que en los casos esporádicos, siendo los portadores de BRCA 1 y BRCA 2 a las edades 54 y 59 años respectivamente, con riesgo acumulado de cáncer de ovario hasta los 80 años, de 44% para BRCA1 y 17% para BRCA2.¹¹

Tanto la menarca precoz (antes 12 años) como menopausia tardía (después 52 años) se asocian mayor riesgo de cáncer epitelial de ovario, aumentando entre 2 y 7% por cada año adicional de ovulación, esta hipótesis deriva de la observación de que los pacientes con supresión periódica de la ovulación como resultado del uso de anticonceptivos orales (ACO), el embarazo o lactancia tienen una menor incidencia de cáncer epitelial de ovario (ACO reducen el riesgo de cáncer de ovario hasta 45%, Múltiparas hasta 50% y lactancia hasta 8% por cada embarazo).^{12,17}

El 85-90% del cáncer epitelial de ovario es de tipo esporádico, 10-15% se deben a causas genéticas y generalmente está asociado a múltiples factores de riesgo, siendo las mutaciones en la línea germinal BRCA las más frecuente, ya que tiene importancia clínica en evaluar el riesgo y manejo médico, confiriéndole un riesgo promedio de 20-50% para BRCA1 y de 5-23% para BRCA2, aunque dependerá de la población estudiada.^{2,11,13}

Los estudios actuales sugieren que una paciente que tiene un pariente de primer grado con cáncer de ovario tiene un riesgo 5% de cáncer de ovario, un riesgo de 3.5% si el paciente tiene un pariente de segundo grado y 7% si el paciente tiene 2 familiares afectados. Además hay otros genes asociados a cáncer de ovario como el síndrome de Lynch quien le confiere el riesgo de por vida hasta de 38% en comparación a 1.5% en la población general, sin embargo el síndrome de Lynch representa el 1% de los cánceres de ovario.¹⁴

La exposición asbesto y radioterapia (RT) se asocia a un riesgo de desarrollar cáncer epitelial de ovario de 1.77 y 2.08 respectivamente, sobre todo aquello

pacientes con cancer de recto que fueron tratados con RT en un periodo de latencia de 5 años.^{15,16}

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) en menopáusicas se ha relacionado a mayor riesgo de cancer de ovario en 50% durante 5 años de uso, con RR 1.34, mientras que la ligadura de trompas de Falopio y salpingectomia reducen el riesgo del 13 al 50%.¹⁷

En la actualidad hay revisiones y meta análisis recientes publicado en cirugía reductora de riesgo así como quimioprevención, en población general y pacientes con mutaciones en línea germinal BRCA, que han logrado reducir el riesgo de padecer cancer de ovario u otro cancer genéticamente asociado²³, la Salpingooforectomía bilateral reductora de riesgo (RRSO) han mostrado una reducción significativa del riesgo de cáncer de ovario de aproximadamente 80% (RR 0.19) y una reducción de mortalidad por todas las causas del 70% (RR 0.32) en portadoras de mutaciones BRCA e incluso reduciendo el riesgo de cancer de mama hasta un 50% (RR 0.29 y 0.32) posterior al procedimiento y con las mismas características genéticas.^{18,19}

CLASIFICACION HISTOLOGICA

La clasificación de los tumores epiteliales de ovario comunes ha sido aceptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS-WHO) y la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), siendo la nomenclatura para estos tumores el tipo de celular, localización del tumor y grado de malignidad, con esta nueva clasificación elimina el foco de superficie mesotelial como punto de origen del CEO, remueve el tumor de células transicionales y agrega el tumor seromucinoso como entidad nueva.²⁴

Hay 7 tipos y subtipos de cada uno que corresponde a:

- Tumor seroso: cistoadenoma, adenofibroma, papiloma de superficie, tumor seroso borderline (proliferación atípica), carcinoma seroso de bajo y alto grado.
- Tumor mucinoso: cistoadenoma, tumor mucinoso borderline (proliferación atípica) y carcinoma mucinoso.
- Tumor Endometrioide: quistes, cistoadenoma, cistoadenofibroma, tumor Endometrioide borderline (proliferación atípica) y carcinoma Endometrioide.
- Tumor de células claras: cistoadenoma, adenofibroma, tumor borderline de células claras (proliferación atípica) y carcinoma de células claras.
- Tumor de Brenner: benigno, borderline y maligno.
- Tumor seromucinoso: cistoadenoma, adenofibroma, borderline y carcinoma seromucinoso.
- Carcinomas indiferenciados

DIAGNOSTICO Y CUADRO CLINICO

La mayoría de los pacientes con CEO carecen de síntomas debido a que sus manifestaciones son tardías y carecen de detección efectiva, su diagnóstico es etapas avanzadas hasta en 70% casos.⁷

Ocasionalmente se descubre una masa en el examen pélvico de rutina o al dolor pélvico causado por la torsión ovárica, además puede presentar malestar abdominal, urgencia o frecuencia urinaria, aumento del tamaño o distensión abdominal y saciedad temprana o dificultad para comer como síntomas más comunes, en estadios avanzados puede presentar ascitis, metástasis ganglionar umbilical (ganglio de la hermana Maria Joseph) y derrame pleural.²⁰

Los métodos de detección y diagnóstico del cáncer de ovario incluyen examen pélvico, Antígeno del cáncer 125 (CA 125) como marcador tumoral, ecografía transvaginal (UTV) y paneles potencialmente multimarcadores. La sensibilidad y especificidad del examen pélvico para la detección de cáncer de ovario asintomático son deficientes y no respaldan el examen físico como método de detección. El UTV es capaz de detectar pequeñas masas ováricas y puede distinguir algunas masas benignas de algunas malignas, sin embargo todavía las predice mal, como prueba independiente, la ecografía ha mostrado un bajo rendimiento en la detección de cáncer de ovario en mujeres de riesgo medio o alto.²¹

Los niveles séricos de Ca 125 tiene sensibilidad y especificidad muy limitada, sin embargo esta elevado en >80% CEO seroso (50% en etapas tempranas) teniendo gran valor para monitorear la respuesta al tratamiento y el desarrollo de recurrencias, sin embargo esta no es prueba diagnóstica fiable ya que puede elevarse en condiciones benignas como endometriosis, enfermedad inflamatoria pélvica y embarazo, así como malignas no ginecológicas como cancer de mama, cancer de pulmón y cánceres gastrointestinales. La literatura no recomienda rutinariamente el screening para cancer de ovario en población general, pero si para mujeres con riesgo alto de cancer de ovario (mutación de BRCA e historia familiar) con Ca 125 y UTV.²¹

Los paneles de biomarcadores tales como OVA1 (apolipoproteína A1, transferrina, microglobulina B2, transtiretina y Ca 125) y OvaSure (leptina, prolactina, osteopontina, factor de crecimiento insulínico II, factor inhibitorio de macrófagos y Ca 125) no deberían ser usados para detectar cancer de ovario según la sociedad de oncología ginecológica (SGO), la FDA, clínica mayo y la NCCN.²²

La tomografía computarizada es un método preciso para la predicción de una citorreducción quirúrgica exitosa y tener gran utilidad en la decisión de ofrecer quimioterapia neoadyuvante, Nelson (1993) detallo criterios Tomográfico preoperatorios de irresecabilidad o incapacidad para lograr una cirugía citoreductora optima (omental cake con involucro del bazo; enfermedad >2cm en mesenterio del intestino, superficie o parénquima hepático, diafragma, fosa vesicular y transcavidad de epiplones; ganglios retroperitoneales suprarrenales >2cm; implantes pericárdicos, pleurales y porta hepatis; ascitis masiva y Ca 125 >1000 U/ml), con sensibilidad 92.3%, especificidad 79.3%%, VPP 67% y VPN 96%.²⁵

También hay criterios transoperatorio asociados a incapacidad de lograr cirugía citoreductora optima tales como infiltración de los vasos mesentéricos, trígono vesical y linfadenopatias con infiltración mural de los vasos iliacos, cavo y aórtico y entre otros, la utilidad de laparoscopia es en forma de abordaje diagnóstico de enfermedad irresecable con el fin de evitar una laparotomía, ya que esta no es el abordaje de elección para cancer de ovario.^{26,27}

El índice de Fagotti permite una tasa de precisión global o certeza hasta 90% (77.3% y 100%) para citoreducción optima adecuada (índice <4), pero con índice de valor >8 tiene probabilidad de resección de la enfermedad de manera óptima 0% y tasas de laparotomía exploratoria innecesaria 40.5%.²⁸

El punto de corte del Ca 125 como predictor de citoreducción optima es 500 U/ml, con tasa de sensibilidad y especificidad de 68.9% y 63.2% respectivamente, siendo >500 U/ml predictor fuerte para citoreducción subóptima y una razón de probabilidad (OR) 3.69.²⁹

La Resonancia Magnética (RM) solo está indicada en embarazada y alérgica al medio de contraste o con pobre función renal. Útil en diagnóstico diferencial de lesiones persistentes indeterminadas (sensibilidad 90% y especificidad 95%). El PET CT 18FDG incrementa la detección del COE metastásico, sin embargo, ante la falta de evidencia de proyectos comparativos como herramienta para la etapificación, en la actualidad no se recomienda como estudio preoperatorio.³⁰

Además hay que evaluar la operabilidad basada en la edad del paciente, actividades funcionales e instrumentales de la vida diaria, comorbilidades y estado nutricional, ya que se ha demostrado que estos factores predicen las complicaciones posoperatorias, estancia hospitalaria prolongada y mortalidad a los 6 meses. Uno de los marcadores de evaluación geriátrica de fragilidad, discapacidad y comorbilidad (deterioro cognitivo, caídas reciente, albúmina baja, dependencia funcional y comorbilidades) predijeron la mortalidad postoperatoria a los 6 meses (TM 15%), siendo el predictor más fuerte asociado la dependencia funcional (OR13.9), con sensibilidad y especificidad del 81% y 86% respectivamente, por lo que es necesario aplicarlo antes de iniciar la cirugía.^{31,32}

ESTADIFICACION

La estadificación se debe realizar con estudios preoperatorios que faciliten el mejor manejo, pero la laparotomía exploratoria cumple 3 propósitos principales en el manejo de pacientes con cancer de ovario.^{33,34}

- Confirmación histológica de la enfermedad.
- Determinar la extensión de la enfermedad.
- Reducir el volumen del tumor.

Según la FIGO 2014 el cancer de ovario se estadifica en 4 estadios.^{33,34}

Etapa clínica I: Tumor confinado a ovarios y/o salpinges (uno o ambos).

IA: Tumor limitado a un ovario (cápsula intacta) o salpínges, sin tumor en la superficie del ovario o salpínges, sin células malignas en ascitis o lavado peritoneal.

IB: Tumor limitado a ambos ovarios (cápsulas intactas) o salpínges, no tumor en la superficie de ovarios o salpínges, no células malignas en ascitis o lavado peritoneal.

IC: Tumor limitado a uno o ambos ovarios o salpínges con alguna de las siguientes condiciones:

IC1: Ruptura capsular transquirúrgica.

IC2: Ruptura capsular antes de la cirugía o tumor en la superficie ovárica o salpínges.

IC3: Presencia de células malignas en ascitis o en lavado peritoneal.

Etapa clínica II: El tumor afecta a uno o ambos ovarios o salpínges con extensión pélvica (por debajo del borde pélvico) o cáncer primario peritoneal.

IIA: Extensión y/o implantes a útero y/o salpínges y/u ovarios.

IIB: Extensión y/o implantes a otros tejidos pélvicos intraperitoneales.

Etapa clínica III: El tumor afecta a uno o ambos ovarios, salpínges o cáncer primario peritoneal, con diseminación citológica o histológica al peritoneo fuera de la pelvis y/o metástasis a ganglios linfáticos retroperitoneales.

IIIA1: Exclusivamente metástasis a ganglios linfáticos retroperitoneales (citológica o histológicamente corroborados).

IIIA1i: Metástasis ≤ 10 mm en su eje mayor.

IIIA1ii: Metástasis > 10 mm en su eje mayor.

IIIA2: Afección microscópica peritoneal extrapélvica (por arriba del borde pélvico) con o sin metástasis a ganglios linfáticos retroperitoneales.

IIIB: Metástasis macroscópicas peritoneales por arriba de la pelvis, ≤ 2 cm en su eje mayor, con o sin metástasis a ganglios linfáticos retroperitoneales.

IIIC: Metástasis macroscópicas peritoneales por arriba de la pelvis, > 2 cm en su eje mayor, con o sin metástasis a ganglios linfáticos retroperitoneales (incluye extensión tumoral a cápsula hepática y bazo sin afección al parénquima de estos órganos).

Etapa clínica IV: Metástasis en órganos distantes (se excluyen metástasis peritoneales).

IVA: Derrame pleural con citológico positivo a células malignas.

IVB: Metástasis parenquimatosas y metástasis a órganos extraabdominales (incluyendo ganglios linfáticos inguinales y ganglios linfáticos fuera de la cavidad abdominal).

TRATAMIENTO

De forma general, el pronóstico de las neoplasias epiteliales de ovario se ve afectado de forma independiente por el estadio del cáncer en el momento del diagnóstico, tipo y grado histológico y diámetro máximo de enfermedad residual tras cirugía citorreductora.³³

El enfoque de tratamiento de limita en 4 rubros según estadios y recurrencia.³³

- Cirugía primaria.
 - Laparotomía estadificadora.
 - Cirugía citoreductora para etapa avanzada
 - Cirugía primaria
 - Cirugía de intervalo
- Quimioterapia.
 - Quimioterapia para etapa temprana.
 - Quimioterapia para etapa avanzada.
 - Quimioterapia de mantenimiento.
 - Inhibidores PARP.
- Cirugía secundaria.
 - Cirugía de segunda vista.
 - Citorreducción secundaria.
- Quimioterapia para enfermedad recurrente.
 - Inhibidores de PARP como terapia

LAPAROTOMIA DE ESTADIFICACIÓN

Ante sospecha de malignidad se debe hacer los siguientes pasos para estadificación adecuada.³³

1. Laparotomía exploradora (LAPE).
2. Evaluación de superficies peritoneales.
3. Recuperación de cualquier líquido peritoneal o ascitis y si no hay ninguno, realizar lavados de la cavidad peritoneal.
4. Omentectomía infracólica.
5. Linfadenectomía selectiva de los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos, al menos ipsilateral si la malignidad es unilateral.
6. Biopsia o resección de cualquier lesión, masa o adherencia sospechosa.
7. Biopsias peritoneales aleatorias de superficies normales, incluso de la superficie inferior del hemidiafragma derecho, vejiga urinaria, fondo de saco, recesos paracólicos derecho e izquierdo y ambas paredes laterales pélvicas.
8. Histerectomía abdominal total (HTA) y salpingooforectomía bilateral (SOB) en la mayoría de los casos (salpiooforectomía unilateral en caso de hacer conservadora).
9. Apendicectomía por tumor mucinoso.

CIRUGIA CITOREDUCTORA PRIMARIA

El indicador pronóstico más importante en pacientes con cancer de ovario avanzado es el volumen de enfermedad residual después de la cirugía citoreductora por lo que debe someterse a una HTA + SOB + Omentectomía con intento al máximo de citorreducción optima (ausencia de enfermedad macroscópica o <1cm), esta puede ir acompañada con/sin resección parcial o completa de órganos adyacentes infiltrados o involucrados.³³

La linfadenectomía pélvica y paraaórticos sistemática debe realizarse según grados histológico o sospecha maligna transoperatorio, aunque no tiene impacto en la sobrevida global (OS) pero si hay mejoría significativa en periodo libre de enfermedad (PLE) o sobrevida libre de progresión (SLP) con diferencia hasta de 9.6% y 7 meses, sobre todo aquellos pacientes que realizan linfadenectomía pélvica y paraaórticos sistémica.³⁵

CIRUGIA CITOREDUCTORA DE INTERVALO

Está indicada en pacientes con cancer de ovario estadios clínicos avanzados irresecable de inicio o no son buenos candidatos quirúrgicos (IIIc y IV) llevados inicialmente a 3 o 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante (QT neo) seguidos de cirugía citoreductora de intervalo y quimioterapia adicional como se demuestró en el Ensayo EROTC 55971 y CHORUS, mostrando una supervivencia equivalente con menor morbilidad en comparación a cirugía citoreductora primaria.^{36,37}

Hay algunos pacientes seleccionados cuya citorreducción primaria se considera subóptima, en particular si un oncólogo ginecológico no realizó la operación inicial, se puede considerar la citorreducción de intervalo después de 2 a 3 ciclos de quimioterapia sistémica.^{36,37}

Existen datos recientes que indican que los pacientes que tienen una buena respuesta patológica tienen un mejor pronóstico. Bohm desarrollo y valido un sistema de puntuación histopatológica para medir la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante basado en un sistema de tres niveles (respuesta patológica completa, respuesta patológica parcial no respuesta patológica) asociándose a un mejor pronóstico.³⁸

QUIMIOTERAPIA EN ESTADIO TEMPRANO

El pronóstico de pacientes CEO estadios IA y IB grado 1-2 es muy bueno, la QT adyuvante no proporciona ningún beneficios y no está indicada. Para paciente IC y grado histológico superior (incluye IB G2/G3) se debe administrar QT adyuvante a base de platino a la mayoría de los pacientes.³⁹

Todos los pacientes con estadio II deben recibir QT adyuvante, no se ha establecido definitivamente el número óptimo de ciclos en pacientes con enfermedad en estadio I, pero típicamente se administran entre 3 y 6 ciclos. El estudio del Gynecologic Oncology Group (GOG) 157 sugirió que 3 ciclos de carboplatino y paclitaxel eran equivalentes a 6 ciclos, pero en el análisis de subgrupos, 6 ciclos parecían superiores en pacientes con cánceres serosos de alto grado.⁴⁰

QUIMIOTERAPIA EN ETAPAS AVANZADAS

Los pacientes que han tenido citorreducción primaria deben recibir quimioterapia después de la cirugía, el estándar aceptado son 6 ciclos de quimioterapia combinada a base de platino (carboplatino o cisplatino) y un taxano (paclitaxel o docetaxel). Docetaxel es una opción en pacientes que han tenido una reacción alérgica significativa al paclitaxel o que desarrollan neuropatía sensorial temprana ya que tiene menos neurotoxicidad, pero es más mielosupresor que el paclitaxel.³³

El estudio SCOT-ROC (Scottish Gynecological Cancer Trials Group) asignó al azar a 1077 mujeres con cáncer de ovario epitelial en estadios IC-IV a carboplatino/paclitaxel o docetaxel, la eficacia de docetaxel fue similar a la de paclitaxel, con mediana de SLP fue de 15,1 frente a 15,4 meses respectivamente.⁴¹

El ensayo MITO 2 asignó al azar a más de 800 pacientes para recibir carboplatino y doxorubicina liposomal (PLD) o carboplatino y paclitaxel, la mediana de SLP fue de 19,0 y 16,8 meses con carboplatino/PLD y carboplatino/paclitaxel respectivamente, la mediana de OS fue de 61,6 y 53,2 meses con carboplatino/PLD y carboplatino/paclitaxel respectivamente. El carboplatino / PLD produjo una tasa de respuesta similar pero una toxicidad diferente (menos neurotoxicidad y alopecia pero más efectos adversos hematológicos) y también podría considerarse como una opción en pacientes en los que no se puede usar paclitaxel.⁴²

Cuatro ensayos de fase III evaluaron si la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía citoreductora de intervalo es eficaz y segura en comparación con la cirugía citoreductora primaria seguida de quimioterapia basada en platino, los resultados de estos ensayos han formado la base de las guías de práctica clínica sobre quimioterapia neoadyuvante para cancer epitelial de ovario avanzado recién diagnosticado establecidos por SGO y ASCO, dos de estos ensayos mostraron la no inferioridad (EORTC 55971 Y CHORUS) de la QT neoadyuvante en comparación de la cirugía citoreductora primaria.^{37,43,44,45}

El estudio CHORUS mostro una tasa de respuesta a la QT neoadyuvancia seguido de cirugía citoreductora de intervalo sin enfermedad residual de 39% vs 17% cirugía citoreductora primaria (P:0.0001), enfermedad residual <1cm 73% vs 41% (P:0.0001), media de SLP 12 vs 10.7 meses, media de OS 24.1 vs 22.6 meses, complicaciones posoperatoria grado 3 y 4 de 14% vs 24% (P:0.007) y muerte posoperatoria de 1% vs 6% respectivamente (P:0.0001).^{37,46}

El estudios EORTC 55971 mostro una tasa de respuesta a la QT neoadyuvancia seguido de cirugía citoreductora de intervalo sin enfermedad residual de 51% vs 19% cirugía citoreductora primaria, enfermedad residual <1cm fue 80.6% vs 41.6%, media de SLP 10.6 vs 9.7 meses, media de OS 30 vs 29 meses, OS de 22% vs 20%, y mortalidad de 0.7 vs 0.6% respectivamente, además se observó un beneficio significativo en tasa SV a 5 años para etapa clínica IV a favor de QT neo seguido de cirugía citoreductora de intervalo de 22% vs 5% cirugía citoreductora primaria (P:0.016).^{36,43,46}

El estudio SCORPION mostro una tasa de respuesta a la QT neoadyuvancia seguido de cirugía citoreductora de intervalo sin enfermedad residual fue de 57.7% vs 45.5% cirugía citoreductora primaria (P:0.206) y complicaciones posoperatoria grado 3 y 4 de 5.7% vs 52.7% (P:0.0003) y mortalidad de 0% y 1.8% respectivamente (P:0.320).^{44,46}

El estudio JCOG0602 mostro una tasa de respuesta a la QT neoadyuvancia seguido de cirugía citoreductora de intervalo sin enfermedad residual de 63% vs 30% cirugía citoreductora primaria, enfermedad residual <1cm de 82% vs 37%, media de OS 44.3 vs 49 meses y complicaciones posoperatoria grado 3 y 4 de 4.6% vs 15.6%, muerte relacionado al tratamiento 0.7% vs 1.3% (P:0.62) respectivamente (P:0.003).^{45,46}

Se ha demostrado que la quimioterapia intraperitoneal (Ip) se asocia con una mejor SLP y OS en pacientes seleccionadas con cáncer de ovario estadio III citorreducidos de manera óptima y centros de gran experiencia, no se usa ampliamente fuera de los Estados Unidos por las preocupaciones que causa con respecto al aumento de la toxicidad.^{47,48}

El ensayo GOG 172 comparó paclitaxel/cisplatino intravenoso (Iv) vs paclitaxel Iv + cisplatino/paclitaxel Ip en pacientes con carcinoma de ovario o peritoneal estadio III sin enfermedad residual > 1 cm de diámetro, donde el 42% del grupo Ip completaron 6 ciclos de QT, sin embargo este grupo tuvo mejor SLP de 5.5 meses (23.8 vs 18.3 meses, P:0.05) y mejor OS de 15.9 meses (65.6 vs 49.7 meses, P:0.03), con una media SLP en pacientes sin enfermedad residual de 60 meses, pero los eventos adversos hematológicos, metabólicos, gastrointestinales y neurológicos grados III y IV en fueron mayores en grupo de terapia Ip con P:<0.001.^{33,47}

El ensayo GOG 252 estudio a 1560 pacientes con enfermedad optima estadio II y III, comparando carboplatino/paclitaxel Iv vs carboplatino Ip + paclitaxel Iv vs paclitaxel Iv + cisplatino/paclitaxel Ip, agregando a cada grupo bevacizumab Iv, obteniendo excelente resultados de SLP de 24.9 meses en el grupo carboplatino Iv, 27.3 meses en el grupo carboplatino Ip y 26.2 meses en el grupo cisplatino Ip, la mediana de SLP para los pacientes en estadio II / III y sin enfermedad residual fue de 35.9, 38.8 y 35.5 meses, respectivamente y OS de 75.5 meses en grupo carboplatino Iv, 78.9 meses grupo carboplatino Ip y 72.9 meses grupo cisplatino Ip y mediana de OS para el estadio II / III sin enfermedad residual macroscópica fue de 98.8 meses, 104.8 meses respectivamente, además los eventos adversos grado III y IV fueron mayores en los grupos de terapia Ip.^{33,48}

La QT combinada con carboplatino/paclitaxel Iv o cisplatino/paclitaxel Ip son las opciones de tratamiento estándar en CEO avanzado, que puede agregarse bevacizumab en pacientes seleccionados.

Van Driel recientemente realizo un ensayo aleatorizado de 245 pacientes con cáncer de ovario epitelial en estadio III que habían recibido 3 ciclos QT

neoadyuvante (carbo/pacli) se sometieron a cirugía citorreductora de intervalo, luego fueron aleatorizados para recibir 3 ciclos más de paclitaxel/carboplatino con o sin quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC). La adición de HIPEC a la cirugía citorreductora de intervalo dio como resultado una supervivencia sin recurrencia más prolongada (14,2 frente a 10,7 meses) y una mejor supervivencia global (45,7 frente a 33,9 meses) y no dio como resultado tasas más altas de efectos adversos.⁴⁹

QUIMIOTERAPIA DE MANTENIMIENTO

Casi el 80% de las mujeres con enfermedad en estadio avanzado que responden a la quimioterapia de primera línea recaen, en la actualidad los ensayos realizados para determinar si existe o no un beneficio de terapia de mantenimiento después de su tratamiento primario no mostró evidencias que apoye dicha conducta.³³

INHIBIDORES PARP PARA TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD RECURRENTE

Existe buena evidencia que respalda la función de los inhibidores PARP como terapia de mantenimiento después de la respuesta a la quimioterapia en pacientes con cáncer de ovario recurrente sensible al platino. Los pacientes con mutaciones BRCA (tanto de línea germinal como somáticas) tienen el mayor beneficio, aunque un subconjunto de pacientes con tumores con deficiencia de recombinación homóloga (HRD) también se beneficia del tratamiento.³³

Olaparib (SOLO2 trial) es el tratamiento de primera línea para mutaciones en línea germinal y somática de BRCA1/BRCA2, con SLP para g/sBRCAm de 19.1 mes vs 5.5 meses contra placebo (P:0.001) y para sBRCAwt de 7.4 meses vs 5.5 meses contra placebo (P:0.005).⁵⁰

Rucaparib (ARIEL trial) es el tratamiento de tercera línea para mutaciones gBRCA, sBRCA, BRCAwt y HRD, reportando SLP para g/sBRCAm de 16.6 vs 5.4 meses contra placebo (P:0.001) y para HRD de 13.6 vs 4.4 meses contra placebo.⁵¹

Niraparib (NOVA trial) de igual manera es tratamiento de tercera línea para mutaciones gBRCA, sBRCA, BRCAwt y HRD, reportando SLP para mutaciones gBRCA de 21 vs 5.5 meses contra placebo (P:0.001), para no BRCA 9.3 vs 3.9 meses (P:0.001) y para no BRCA HRD+ de 12.9 vs 3.8 meses (P:0.02).⁵²

LAPAROTOMIA DE SEGUNDA VISTA

Es un procedimiento de segundo examen en paciente que previamente se realizó una laparotomía (o laparoscopia) y sin evidencia clínica de enfermedad después de completar la quimioterapia de primera línea, se hacía con el fin de determinar la respuesta al tratamiento, aunque tiene valor pronóstico, no se ha demostrado que influya en la supervivencia y ya no se recomienda como parte del estándar de atención.³³

CITOREDUCCION SECUNDARIA

La citorreducción secundaria puede definirse como un intento de cirugía citorreductora en algún momento después de completar la quimioterapia de primera línea, beneficiándose aquello que si se puede eliminar toda la enfermedad macroscópica, lo que generalmente significa pacientes con una recurrencia solitaria. Los pacientes con un intervalo libre de enfermedad de más de 12 a 24 meses y aquellos con sólo 1 a 2 sitios de enfermedad parecen obtener el mayor beneficio.³³

IV. JUSTIFICACIÓN

La CIRUGIA DE INTERVALO POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER EPITELIAL DE OVARIO EN ETAPAS CLINICAS AVANZADAS constituye una alternativa en el abordaje terapéutico de esta enfermedad, con potenciales efectos beneficiosos para el paciente, redundando en mayor sobrevida y menor morbilidad.

El presente estudio se realiza con el objeto de conocer los resultados de este abordaje, que justifiquen el continuar el mismo, al identificar las ventajas para con el paciente; también se pretende generar una fuente de conocimiento que sirva de asidero para futuras investigaciones dirigidas a este campo, que persigan la mejora en cuanto a la intervención analizada, su ventajas en cuanto a reducción de la morbilidad y por ende, en reducción de hospitalizaciones, complicaciones y estancias prolongadas.

Siendo así, se puede identificar si hay impacto o no en la sobrevida global y, período libre de enfermedad, así como podrá incentivar la consecución de otros estudios, tanto institucionales como nacionales, según los resultados obtenidos.

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de ovario representa un problema de sustantiva importancia para la salud pública en México, ya que desafortunadamente las diferentes limitantes que existen para su reconocimiento, diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado, genera que: se diagnostique en etapas avanzadas de la enfermedad, lo que a su vez complica su abordaje terapéutico y, esto culmina en altas tasas de morbilidad y mortalidad global en este grupo de pacientes.

Todo esto ocurre a pesar de ser una enfermedad poco común en la población general (1.8%), no obstante es netamente letal; en la actualidad el manejo debe ser multidisciplinario con el fin de garantizar mejores resultados posibles, de tal manera que nace el interés de analizar los resultados de la CIRUGIA DE INTERVALO POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER EPITELIAL DE OVARIO EN ETAPAS CLINICAS AVANZADAS, con el objeto de conocer las posibles ventajas de este abordaje terapéutico, que redunde en una mejora en cuanto a resultados y sobrevida, con la menor morbilidad posible.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los resultados de la cirugía de intervalo posterior a quimioterapia neoadyuvante en últimos 5 años consecutivos de pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado en la Unidad de Oncología del Hospital Juárez de México y su impacto en la sobrevida global y periodo libre de enfermedad?

VI. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

1. Conocer los resultados de la cirugía de intervalo posterior a quimioterapia neoadyuvante en los últimos 5 años consecutivos de pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado en la Unidad de Oncología del Hospital Juárez de México en el periodo 2016 - 2020 y su impacto en la sobrevida global y periodo libre de enfermedad.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Caracterizar clinicopatológicamente a la población en estudio.
2. Identificar grado de respuesta tumoral a la quimioterapia neoadyuvante.
3. Conocer la morbimortalidad de la cirugía citoreductora de intervalo postquimioterapia neoadyuvante.
4. Evaluar la sobrevida global y periodo libre de enfermedad desde su diagnóstico tratamiento inicial hasta fallecimiento.

VII. DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio:

Observacional, Descriptivo, Retrospectivo, de Corte transversal.

Área de estudio:

Unidad de Oncología del Hospital Juárez de México.

Población de estudio:

Casos consecutivos con cáncer epitelial de ovario avanzado sometidos a cirugía citoreductora de intervalo que previamente recibieron quimioterapia neoadyuvante en el periodo enero 2016 a diciembre 2020, en la Unidad de Oncología del Hospital Juárez de México.

Muestra:

Se seleccionó 29 casos consecutivos de pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado sometidos a cirugía citoreductora de intervalo postquimioterapia neoadyuvante en la población de estudio.

Tipo de muestreo

No probabilístico, de casos consecutivos.

Criterios de inclusión:

- Pacientes que cumplan con la definición de la población en estudio (Diagnostico, Estadios, Quimioterapia Neoadyuvante, Cirugía Citoreductora de Intervalo, Periodo de estudio).
- Información de expediente clínico completo.
- Pacientes que acuden a controles posoperatorios.
- Seguimiento en consulta externa como mínimo 3 meses.
- Comorbilidades asociadas controladas.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con tumor recidivantes.
- Pacientes que desarrollen otro tumor (sincrónico o metacrónico) durante el periodo de seguimiento.
- Pacientes que fallezcan por otras causas no relacionadas al cancer de ovario.
- Que hayan iniciado quimioterapia en otra unidad asistencial.

Fuente de información:

Fuente primaria: Expediente clínico.

Método de recolección de la información:

Se obtuvo la lista de pacientes sometidos a cirugía de intervalo posterior a terapia neoadyuvante, del libro de registro de procedimiento de sala de operaciones que

cumplieron los criterios de inclusión, posteriormente se aplicó el instrumento de recolección de la información, se tuvo acceso a los expedientes clínicos en la estadísticas del Hospital Juárez de México de todos aquellos pacientes operados por cáncer de ovario avanzado EC IIIc quienes recibieron ciclos QT neoadyuvante y fueron llevados a cirugía de intervalo en el periodo de estudio, luego se seleccionaron según criterios de inclusión, se solicitaron los expedientes al archivo principal para su revisión y recolección de datos a través de ficha, que a su vez se desarrolló con múltiples variables según objetivo.

Análisis y procesamiento de la información:

Obtenida la base de datos, se procesó en el programa de estadística SPSS IBM versión 21.0. Las variables cualitativas se expresaron en términos de frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas se presentaron en frecuencias, medias y medianas. Se realizó asociaciones y correlaciones entre diferentes variables, curva de Kaplan-Meyer para evaluar sobrevida así como análisis de regresión logística para evaluar variables predictores sobre la evolución de la enfermedad.

VIII. VARIABLES

Operacionalización de variables

Variable	Definición	Tipo	Escala	Categoría
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo	Cuantitativa, discreta	Tiempo	Años cumplidos
Índice de Masa Corporal	Indicador nutricional del individuo que relaciona peso entre talla al cuadrado	Cuantitativa, discreta	Peso en Kg Talla en m ²	Normal (18.5-24.9) Sobrepeso (25-29.9) Obesidad I (30-34.9) Obesidad II (35-39.9) Obesidad III (>40)
Estado funcional	Nivel de actividad física y su capacidad para autocuidado	Cuantitativa, politómica	ECOG 0-5	0 1 2 3 4 5
Índice de Charlson	Instrumento que predice las complicaciones sumando ciertas enfermedades	Cualitativa, politómica	Puntuación: 1,2,3 y 6	0-1: Ausencia de comorbilidad 2: Baja comorbilidad >3: Alta comorbilidad
Grado histológico	Anormalidad celular microscópica del cancer, con capacidad de multiplicar y diseminar	Cualitativa, politómica	Grados de diferenciación	G1: Bien diferenciado G2: Moderadamente diferenciado G3: Pobremente diferenciado No conocido
Subtipo histológico	Patrones morfológicos del carcinoma	Cualitativa, politómica	Origen del carcinoma	Seroso Mucinoso Células claras Endometrioides Brenner Indiferenciado Mixto
Derrame pleural	Acumulación de líquido en	Cualitativa,	Derrame pleural	Ausente Presente

	el espacio pleural al momento del diagnostico	dicotómica	instaurado	
Etapa clínica	Extensión del cancer al momento del diagnóstico en base a exámenes médicos, imagen o biopsia	Cualitativa , dicotómica	Estadio clínico del paciente	IIIc IV
Marcador tumoral	Sustancia producida por células cancerosas o células normales	Cuantitativo, continuo	Valor sérico de Ca 125	<500 U/ml >500 U/ml
Método diagnostico	Método o prueba que ayudo a diagnosticar la enfermedad	Cualitativa , politémica	Hallazgos de estudios de extensión	Laparotomía, Laparoscopia, Imágenes, FNA (Aspiración por Aguja Fina), Biopsia guiada por imagen, Desconocido.
Índice de Fagotti	Criterios para diferenciar parámetros de resecabilidad o irresecabilidad	Cualitativo , dicotómica	Score de medición	<4 puntos 6-8 puntos >8 puntos
Quimioterapia neoadyuvante	Esquema de quimioterapia recibido previa a la cirugía	Cualitativa , dicotómica	Ciclos de quimioterapia recibidos	3 ciclos 4-5 ciclos ≥6 ciclos
Esquema de quimioterapia	Esquema de quimioterapia	Cualitativa ,	Ciclos de quimioterapia	Carboplatino/Paclitaxel

	recibido previa a la cirugía	dicotómica	ia recibidos	xel Carboplatino Paclitaxel Otro
Toxicidad de la quimioterapia	Capacidad de la quimioterapia para producir efectos perjudiciales no deseados	Cualitativa , politómica	Grados de efectos adversos	I II III IV V
Respuesta clínica del tumor	Reestadificaci ón clínica o imagenológic o del cancer posterior a quimioterapia	Cualitativa , politómica	Criterios RECIST	Respuesta completa Respuesta parcial Progresión Enfermedad estable Desconocido
Cirugía citorreductora	Citorreducci ón de máximo esfuerzo de carga tumoral	Cualitativa , politómica	Tejido residual durante la cirugía	Citorreducción optima Citoreducción subóptima Irresecabilidad
Respuesta patológica a QT	Reestadificaci ón patológica del cancer posterior a quimioterapia	Cualitativa , politómica	Criterios patológicos de observa residuo tumoral	Respuesta patológica completa Respuesta patológica parcial
Tamaño de enfermedad residual postquimiotera pia	Tamaño de la enfermedad residual posterior a la cirugía que haya recibido QT neoadyuvante	Cuantitativ o, continuo	Tamaño del tumor en centímetros	0 cm: sin enfermedad residual microscópica 0 – 1 cm: enfermedad

				residual microscópica < 1cm. >1cm: enfermedad residual macroscópica.
Eventualidades operatorias	Acontecimiento o inesperado durante la cirugía	Cuantitativo, continuo	Eventos ocurridos durante la cirugía	Sangrado <500 cc, Sangrado >500 cc Resección multiorganica Transfusiones Tiempo operatoria
Complicaciones operatorias tempranas	Cualquier desviación del curso operatorio normal durante y después de sus primeras 48hrs de intervención quirúrgica	Cualitativa, politómica	Escala de Clavien y Dindo	Grado I Grado II Grado III (a, b) Grado IV Grado V (a, b) d: disability
Complicaciones operatorias tardías	Cualquier desviación del curso operatorio normal, desde las 48hrs hasta 28 días de intervención quirúrgica	Cualitativa, politómica	Escala de Clavien y Dindo	Grado I Grado II Grado III (a, b) Grado IV Grado V (a, b) d: disability
Vigilancia de resultados posquirúrgicos	Observación periódica posquirúrgica hasta encontrar alguno signo de	Cualitativa, dicotómica	Tiempo que transcurre con o sin enfermedad posterior al manejo oncológico	Vivos sin enfermedad Progresión Recurrencia Muerte

	enfermedad			
Recurrencia	Reaparición de la enfermedad después del tratamiento oncológico pasado de 6 meses	Cualitativa , dicotómica	Presencia de enfermedad después de 6 meses	Local Distancia Local/Distancia Ninguno

IX. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Aspectos éticos:

El presente estudio es considerado como un estudio sin riesgo de acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Maestría de Investigación para la Salud (RLGSMIS), al ser un estudio no probabilístico, basado en revisión de expedientes clínicos. El estudio se llevara a cabo en apego a las normas institucionales en materia de investigación científica y al título segundo, capitulo primero, artículos 16 y 17 fracción I, II, III del RLGSMIS. La Ley General de Protección de Datos Personales en Posición de los Sujetos Obligados define como datos personales a cualquier información concerniente a una persona física identificada o identificable. También estipula que los datos personales sensibles son aquellos que se refieren a la esfera más íntima de su titular, o cuya utilización indebida puede dar origen a discriminación o conlleva un riesgo grave para este. Por lo anterior, la información obtenida de los expedientes clínicos de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión, se maneja de forma confidencial por parte del investigador principal, quien asignara un número de registro a cada paciente para evitar sus identificación y registrara en una base de datos electrónica únicamente los datos (variables) necesarios para dar cumplimiento al objetivo de la presente investigación.

X. RIESGO DEL ESTUDIO

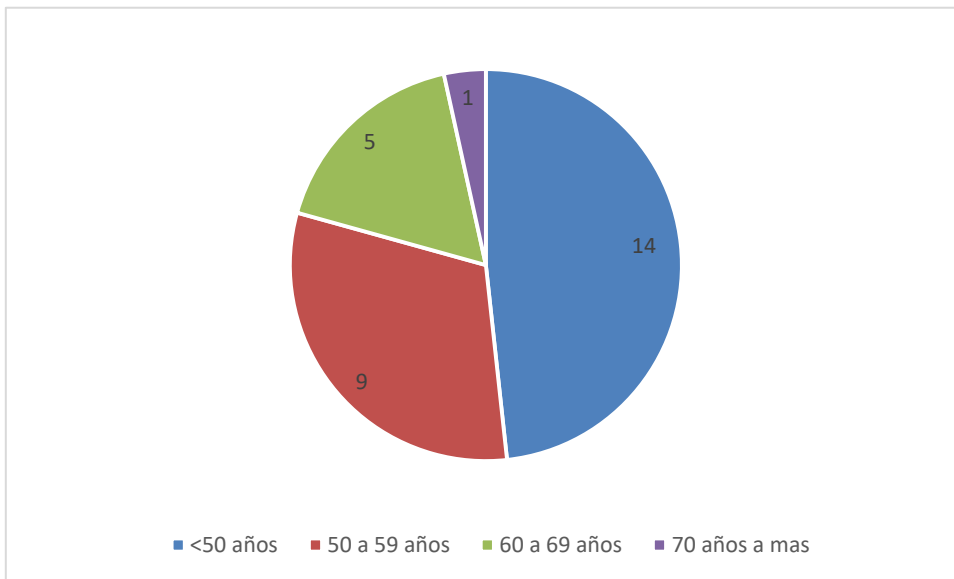
No existe riesgo del estudio debido a que la información fue obtenida del expediente clínico en físico, base de datos en electrónico y no se realizó ninguna intervención directa con el paciente.

XI. RESULTADOS

Se realizó una búsqueda de cirugía intervalo en pacientes con Cáncer Epitelial de Ovario avanzado que recibieron quimioterapia neoadyuvante, en pacientes ingresados en el servicio de oncología quirúrgica del Hospital Juárez de México en los últimos 5 años, periodo comprendido de Enero 2016 a Diciembre 2020.

De la población estudiada, se registraron 29 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, sometidos a cirugía de intervalo en pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado posterior a quimioterapia neoadyuvante, se puede observar en el gráfico 1 que el 48.3% corresponden a edades menores a 50 años, seguidos 31% edades de 50 a 59 años, 17.2% edades de 60 a 69 años y 3.4% mayores de 70 años, con una mediana de 50.6 años de edad.

GRAFICO 1. EDAD.



El 69% de los pacientes en estudios tenían ECOG 0 a 1 y solo el 31% tenían ECOG de 2 o más, en relación a su estado nutricional se observó que 55.1% estaban en sobrepeso, seguido del 34.5% y 10.3% en peso normal y obesidad grado I respectivamente.

GRAFICO 2. ECOG

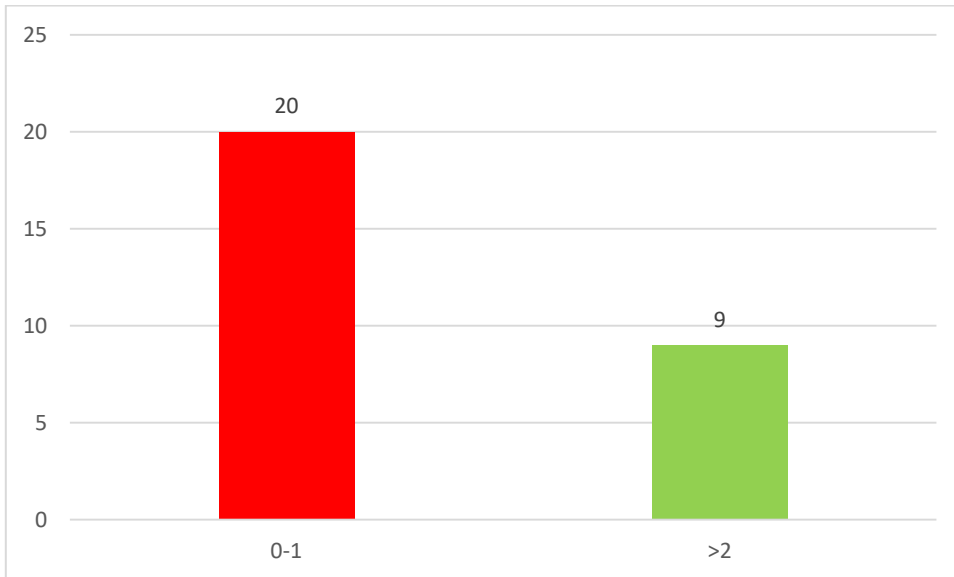
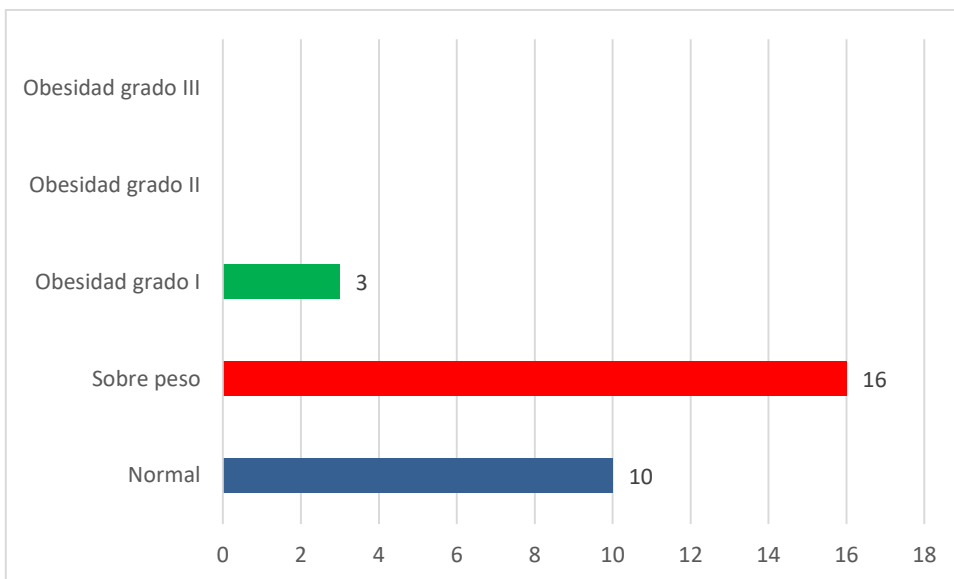
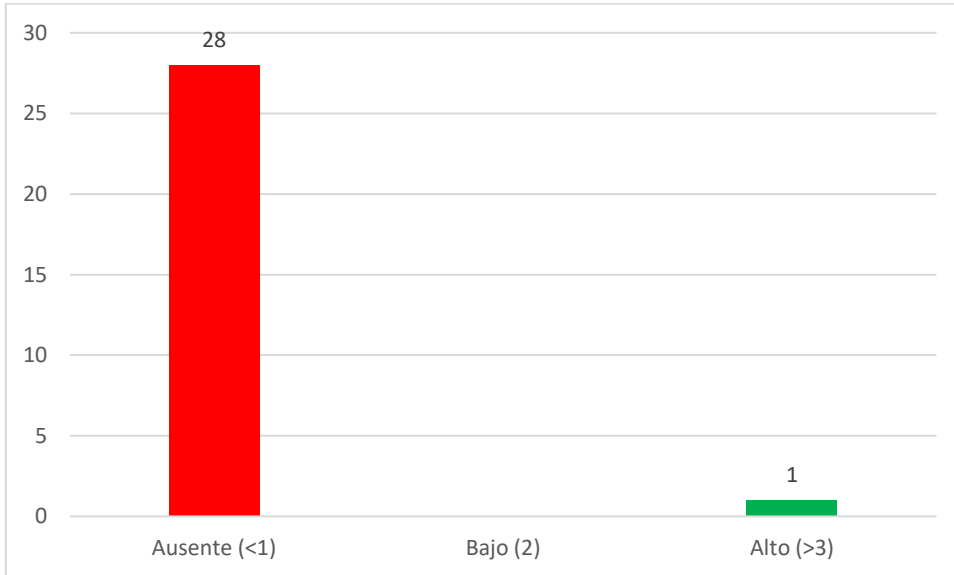


GRAFICO 3. IMC



En relación a las comorbilidades encontradas en el estudio, el 96.6% tenían índice de Charlson menor 1 categorizado como ausente, seguidos de 3.4% con índice de Charlson alto, caracterizado con hipertensión y diabetes mellitus.

GRAFICO 4. INDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON



Dentro de los tipos histológicos encontrados el 79.3% son estirpes Serosos, seguidos de Mixtos (Seroso y Endometriode) en 10.3%, Endometriode 3.4% y otras entidades en 7%. Además se logra observar que el 93.1% son pobremente diferenciados o alto grado, seguidos 3.4% con bien y moderadamente diferenciado respectivamente.

GRAFICO 5. TIPOS HISTOLOGICOS

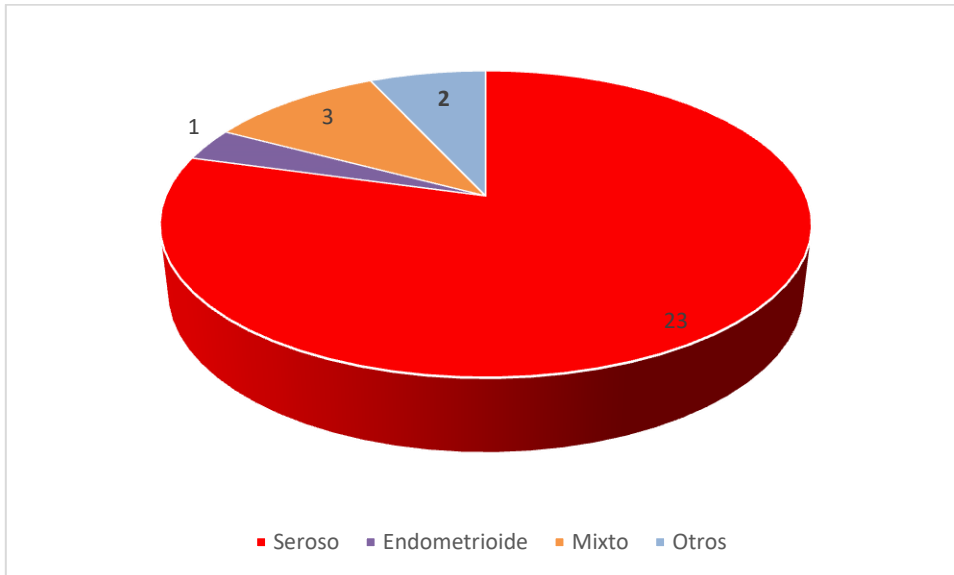
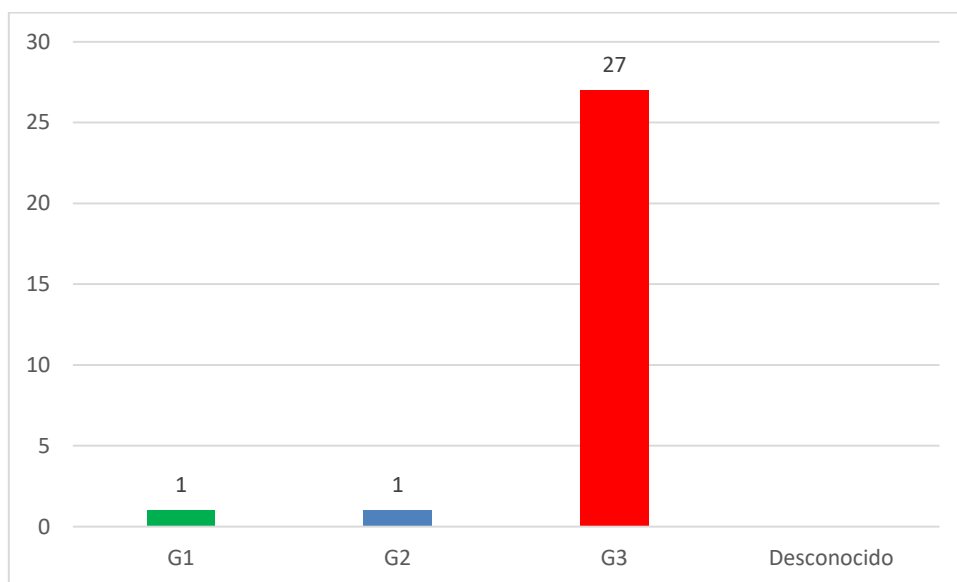


GRAFICO 6. GRADOS HISTOLOGICOS



El 100% de la población estudiada tenía ausencia de derrame pleural maligno y correspondían a etapas clínicas IIIC, ya que eran parte de los criterios de inclusión.

DERRAME PLEURAL MALIGNO	NUMERO	FRECUENCIA
Ausente	29	100%
Presente	0	0%
TOTAL	29	100%
ESTADIOS SEGÚN FIGO		
IIIC	29	100%
IV	0	0%
TOTAL	29	100%

El 75.9% de los pacientes tuvieron niveles séricos de Ca 125 mayor a 500 U/ml y 24.1% niveles menores a 500U/ml, el principal método diagnóstico fue laparotomía exploradora en el 69%, seguido de estudios de imagen y laparoscopia diagnóstica en el 20.7% y 10.3% respectivamente. Con índice predictivo de Nelson al menos 1 criterio positivo al diagnóstico en el 89.7%, índice de Fagotti alto e intermedio de 6.7% y 3.4% respectivamente.

GRAFICO 7. NIVELES SERICOS DE CA 125

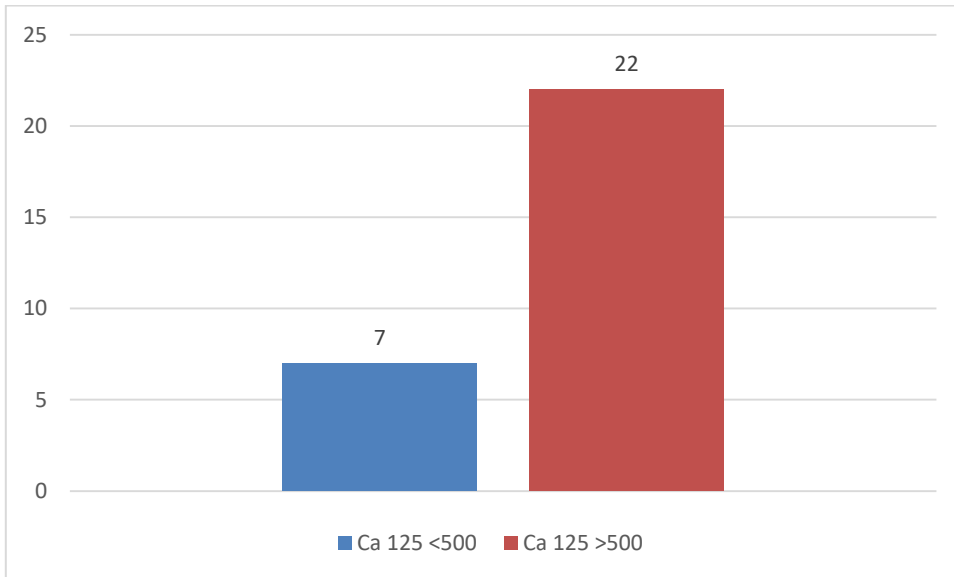


GRAFICO 8. MÉTODO DIAGNOSTICO

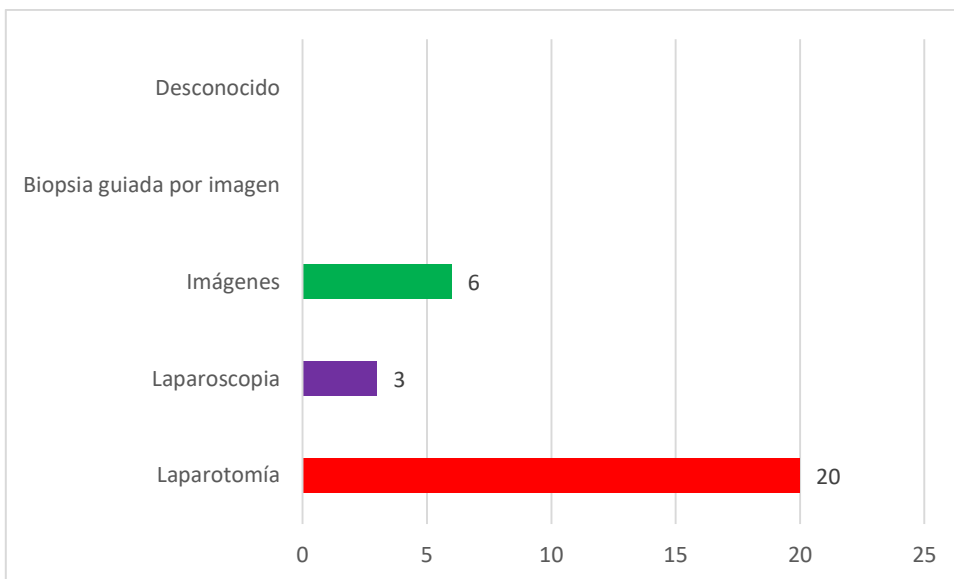
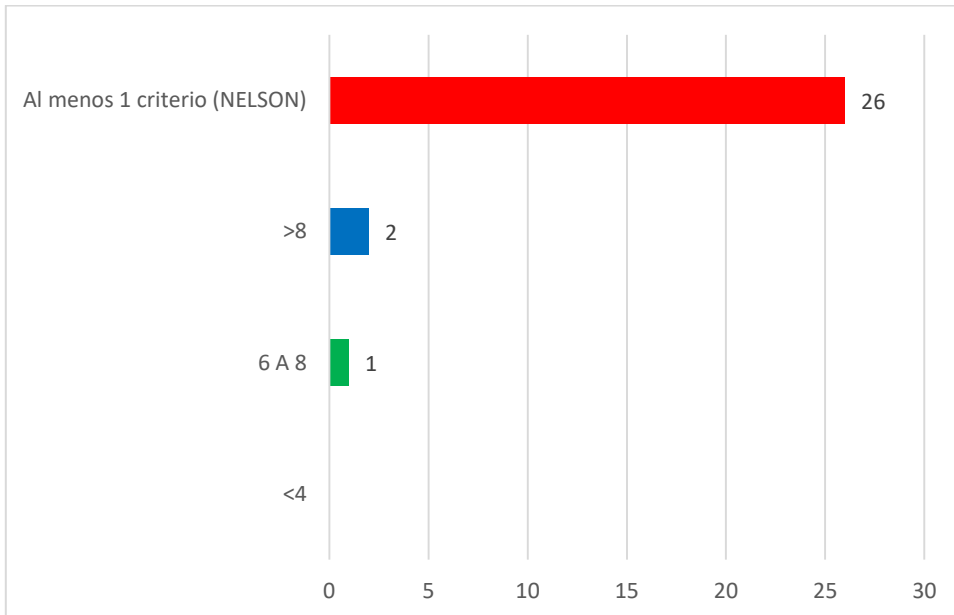


GRAFICO 9. INDICE PREDICTIVO DE FAGOTTI Y NELSON



En relación al número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante recibido fue más de 6 ciclos en 86.2% y 4-5 ciclos en 13.8%, con un esquema predominantemente recibido a base de Carboplatino + Paclitaxel en 96.6% y este último sumado a Bevacizumab en 3.4%.

GRAFICO 10. CICLOS DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

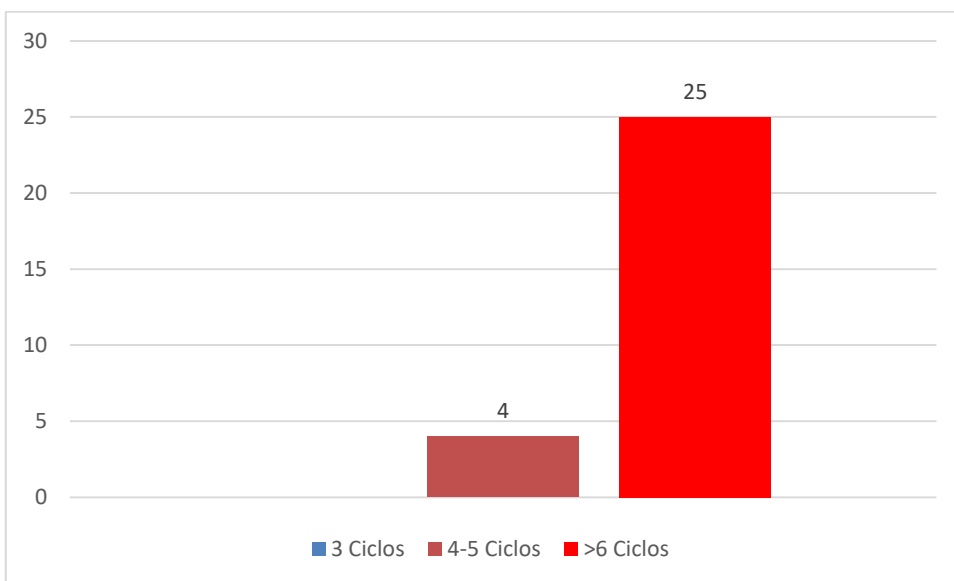
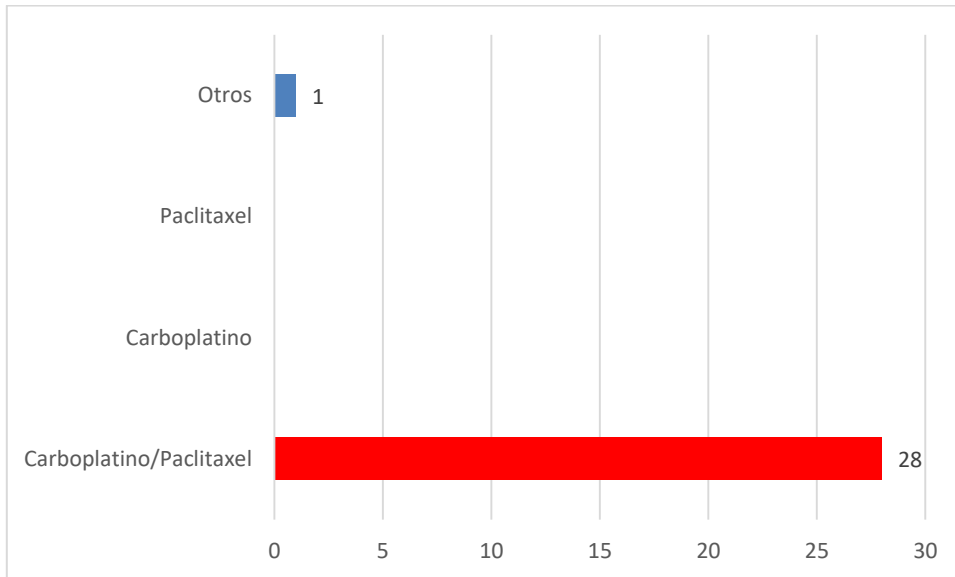
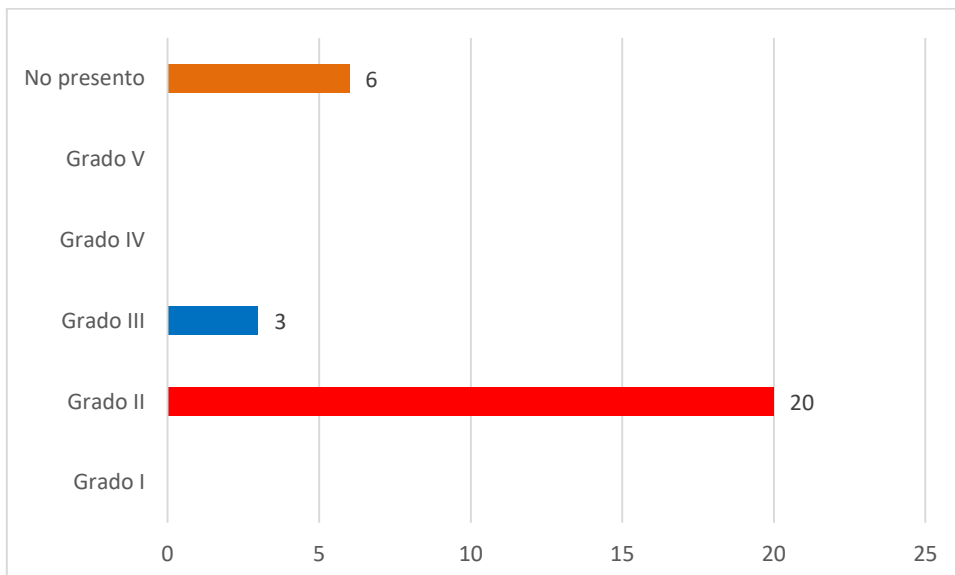


GRAFICO 11. ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE



La toxicidad estuvo presente en el 79.3% de los casos, el grado II represento el 69%, siendo la principal complicación fatiga 34.5%, seguido de neuropatía periférica 24.1%, diarrea, nauseas/vómitos y hematológica en 3.4% cada una, y toxicidad grado III el 10.3%, siendo la principal complicación nauseas/vómitos en 6.9% y hematológica 3.4% caracterizada por Bicitopenia.

GRAFICO 12. TOXICIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE



De la población en estudio todos se sometieron a Tomografía Axial Computada previo a la cirugía de intervalo con el fin de evaluar respuesta tumoral según criterios de RECITS, obteniendo que el 72.4% tuvieron respuesta completa y

27.6% respuesta parcial, llevándose a Cirugía Citoreducción Óptima el 75.9% de los casos y Subóptima el 24.1%.

GRAFICO 13. RESPUESTA TOMOGRAFICA SEGÚN RECIST

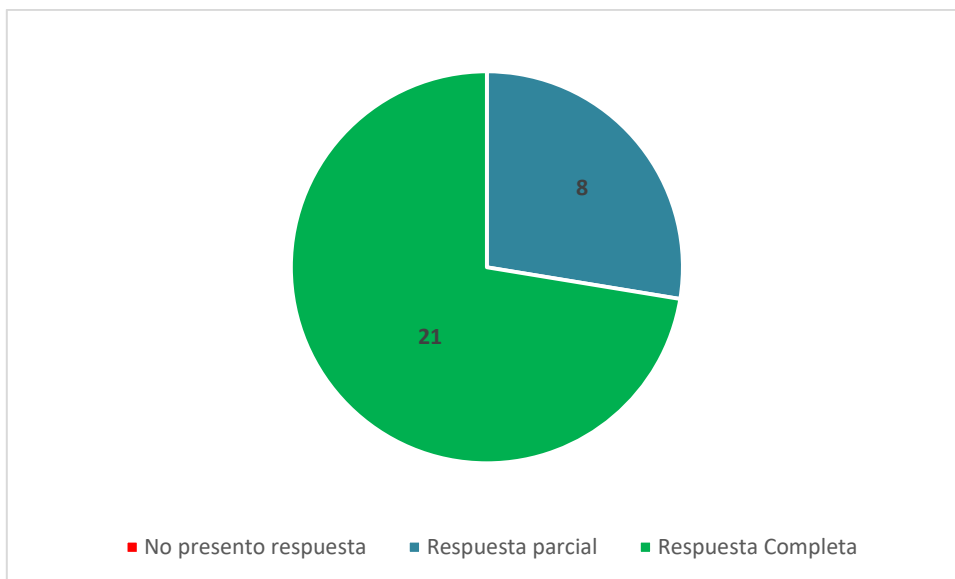
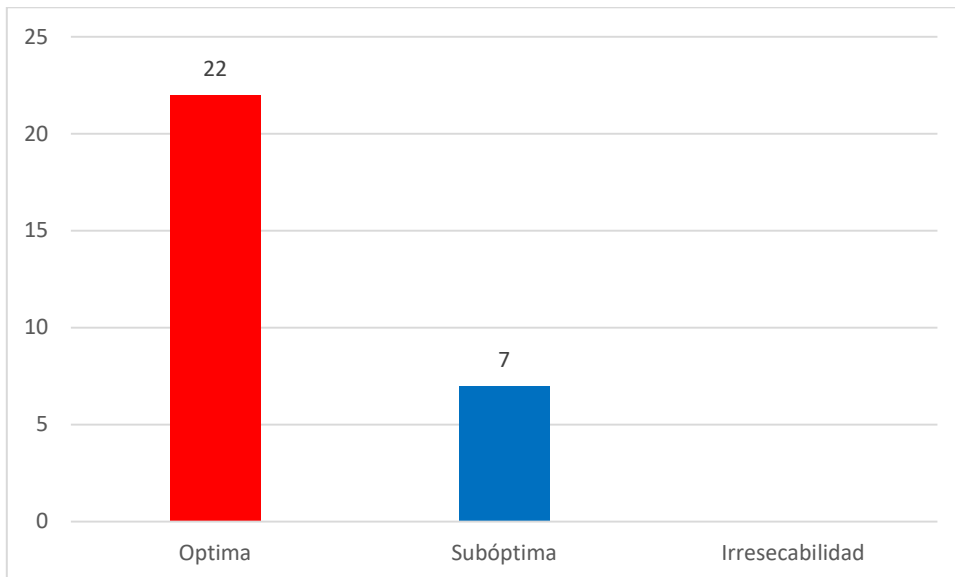


GRAFICO 14. INDICE DE CIRUGIA CITOREDUCTORA



La Respuesta Patológica Completa lograda posterior a quimioterapia neoadyuvante y cirugía de intervalo fue de 41.4% y Respuesta Patológica Parcial de 58.6%, siendo el tamaño de tumor residual patológico de 0cm el 41.4%, microscópico 0-1cm el 17.2% y macroscópico >1cm el 41.4%.

GRAFICO 15. RESPUESTA PATOLOGICA a QT NEOADYUVANTE

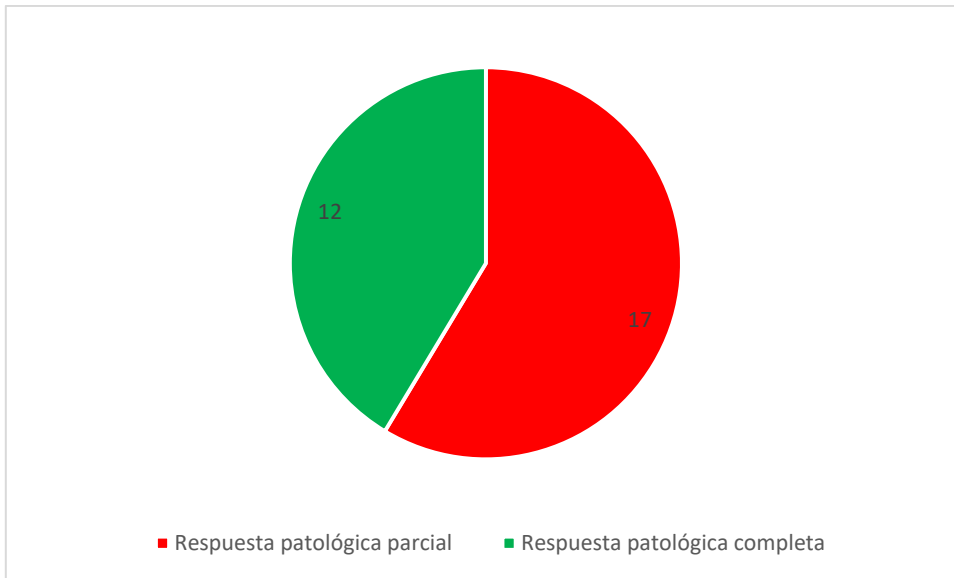
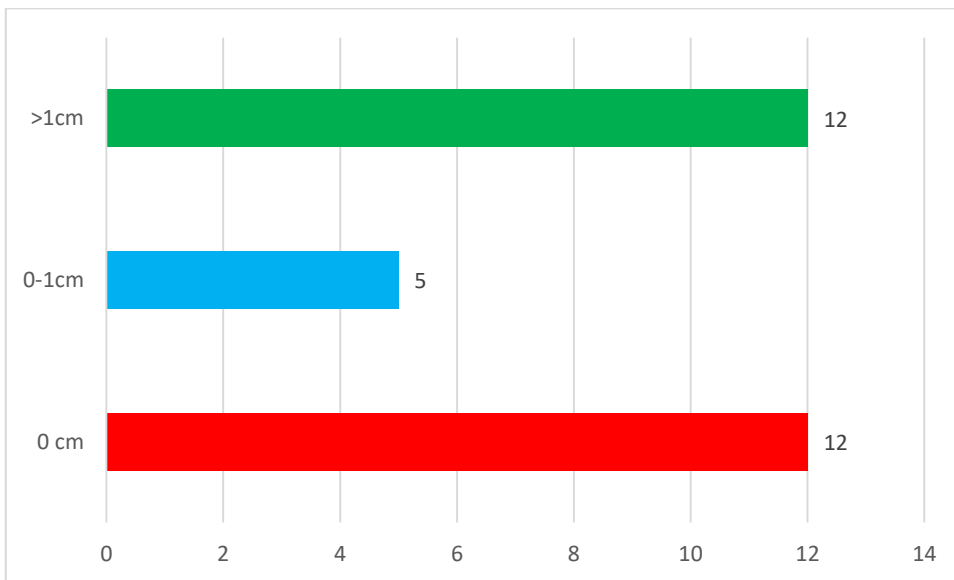


GRAFICO 16. TAMAÑO DE TUMOR RESIDUAL EN PIEZA DE PATOLOGIA



Dentro de los eventos operatorios llevados a cabo en la cirugía de intervalo se mostró que el 79.3% presentó sangrado menor a 500ml y 20.7% sangro más de 500ml durante la cirugía, solo el 6.7% se les realizó resección multiorgánica y el 10.3% requirió transfusión de concentrados eritrocitarios, además con una mediana de tiempo operatorio de 195 minutos, el 62% tuvo un promedio de 121 a 240 minutos, seguidos el 31% tiempo operatorio mayor a 240 minutos y 6.7% menor a 120 minutos.

GRAFICO 17. EVENTOS OPERATORIOS

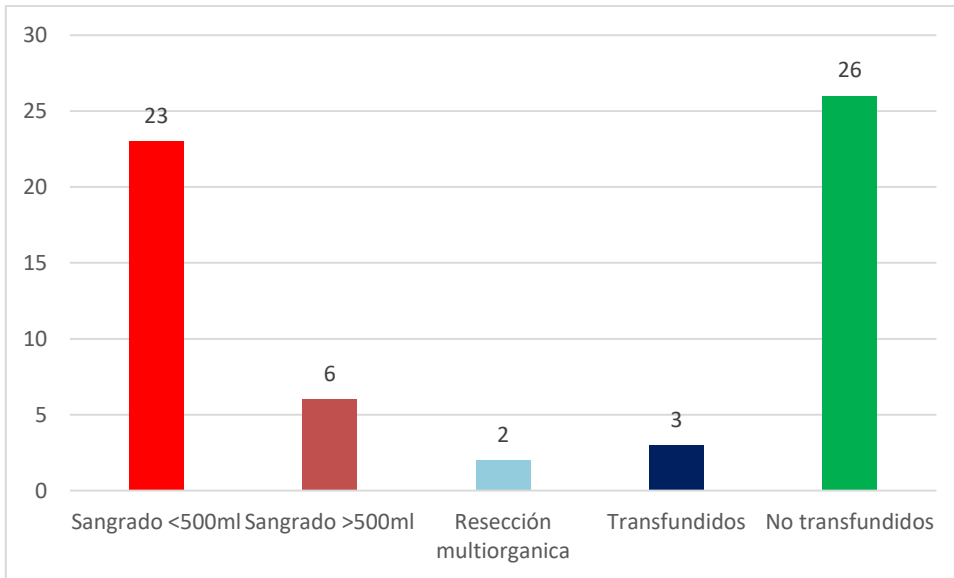
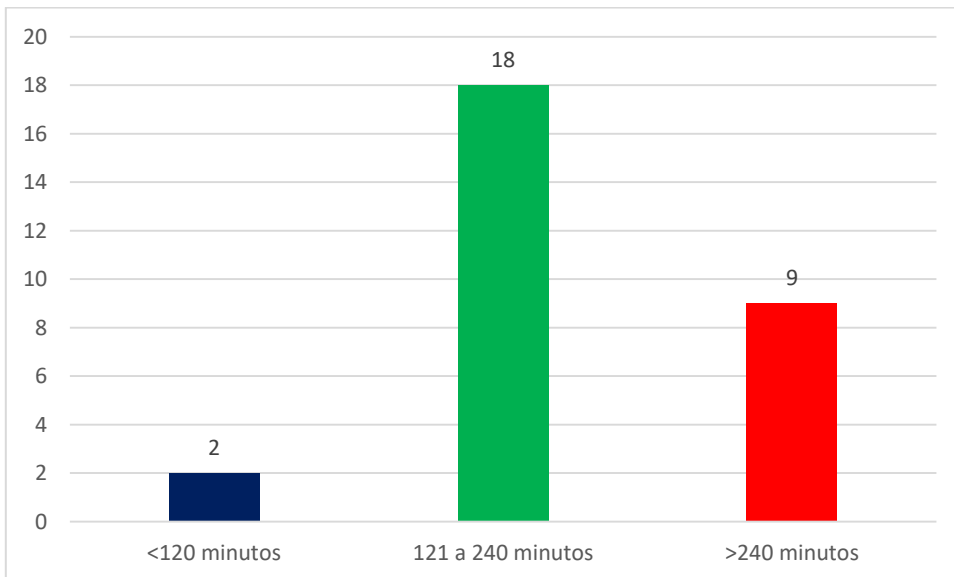


GRAFICO 18. TIEMPO OPERATORIO



Se observó que 3.4% de la población en estudio tuvo complicación temprana tipo Clavien Dindo IIIb, caracterizada sepsis intraabdominal secundaria a perforación de sigmoides y 13.7% complicación tardía, tipo Clavien Dindo II 10.3% caracterizada por sepsis de herida quirúrgica resuelta con curaciones y Clavien Dindo IIIb 3.4% caracterizada por linfocele retroperitoneal que resolvió con drenaje percutáneo.

GRAFICO 19. COMPLICACIONES POSOPERATORIAS TEMPRANAS

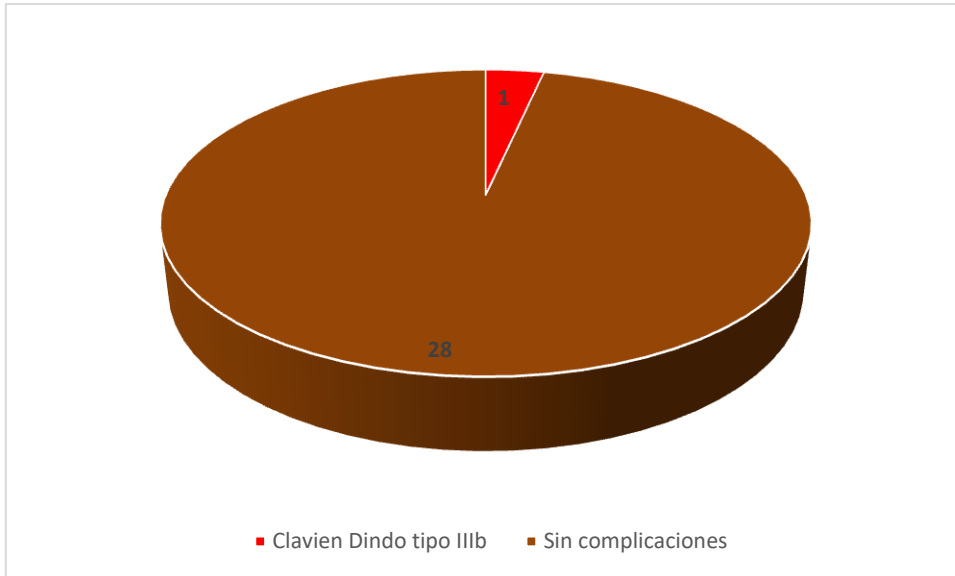
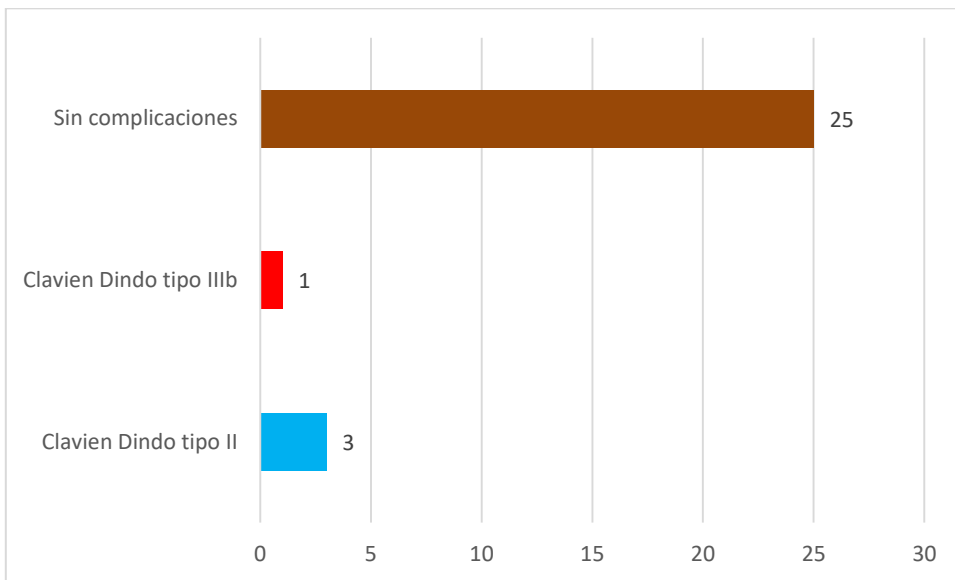


GRAFICO 20: COMPLICACIONES POSOPERATORIA TARDIA



En relación a los resultados oncológicos del estudio se encontró que el 55% están fallecidos, 31% vivos con enfermedad y 14% vivos sin enfermedad, con tasa de recurrencia del 58.6%, siendo la principal recurrencia loco regional en 41.2%, seguido de distante y loco regional y distante junto del 29.4% cada uno, y tasa de progresión del 27.6%, siendo la principal loco regional y distante junto en 62.5%, seguidos de loco regional y distante del 25% y 12.5% respectivamente.

GRAFICO 21: RESULTADOS ONCOLOGICOS DE LA CIRUGIA DE INTERVALO POSTQUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.

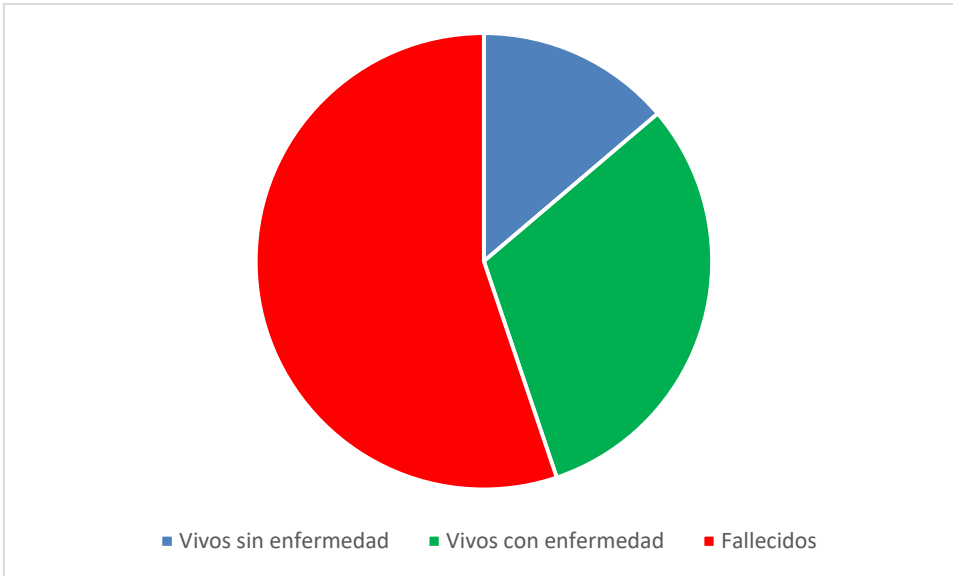


GRAFICO 22: PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD (PLE) HASTA APARICION DE RECURRENCIA Y PROGRESION

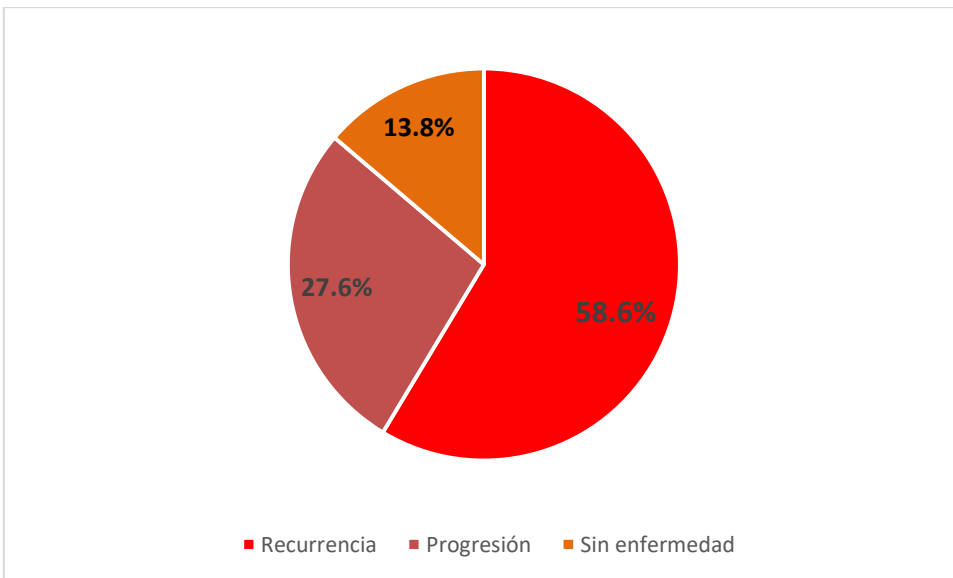


GRAFICO 23: TIPOS DE PROGRESION

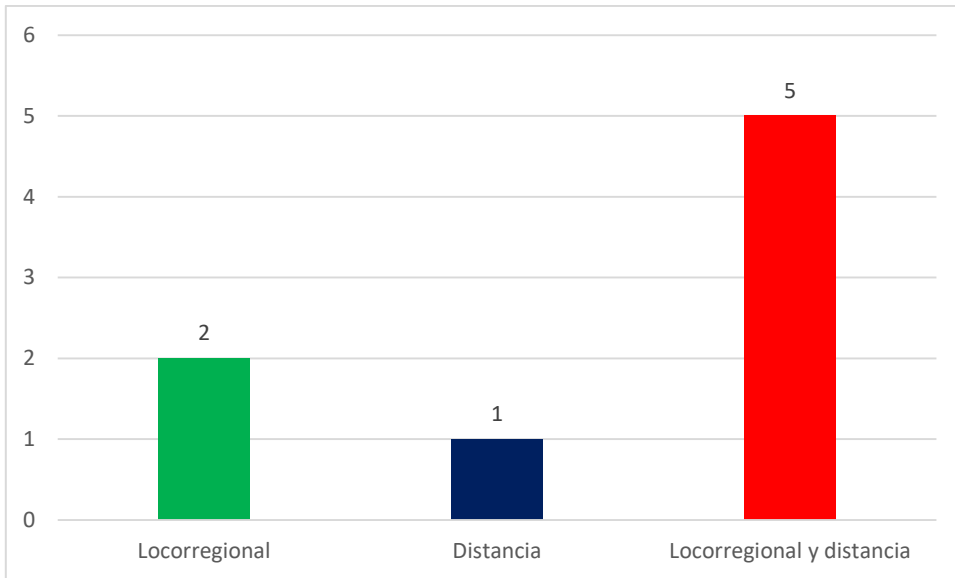
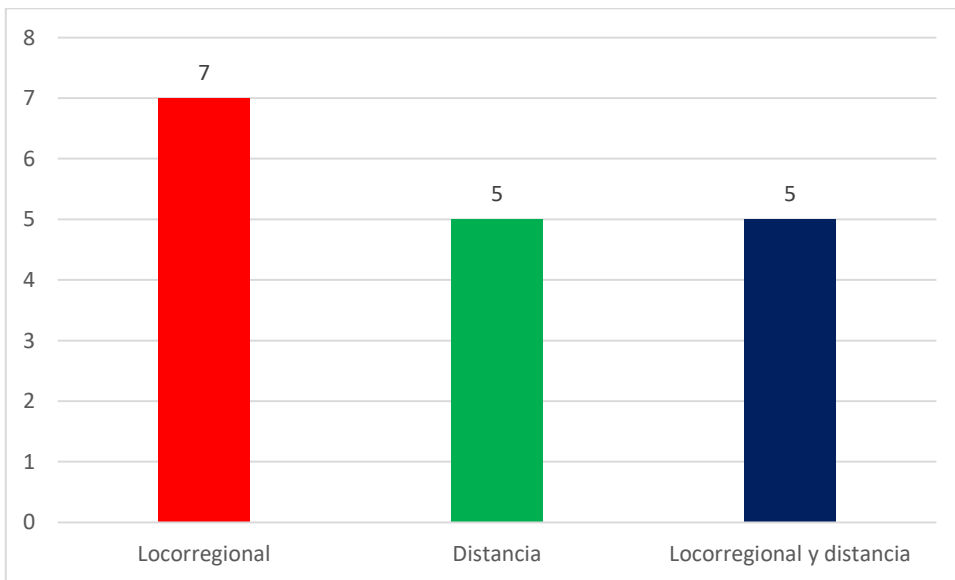


GRAFICO 24: TIPOS DE RECURRENCIA



La Reoperación se llevó a cabo solo en el 6.9% de los casos, siendo esta una de ellas obstrucción intestinal por síndrome adherencial y sepsis intraabdominal por perforación de sigmoides, retornando como reingreso hospitalario solo el 3.4% de los casos que fue la obstrucción intestinal secundaria a síndrome adherencial.

GRAFICO 25: RE-OPERACIONES POSTERIOR A CIRUGIA DE INTERVALO

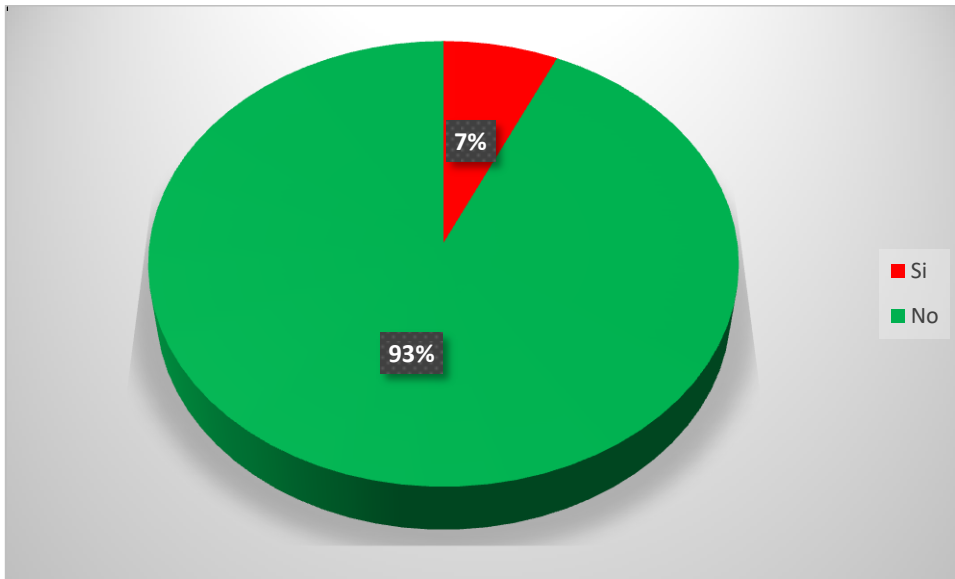
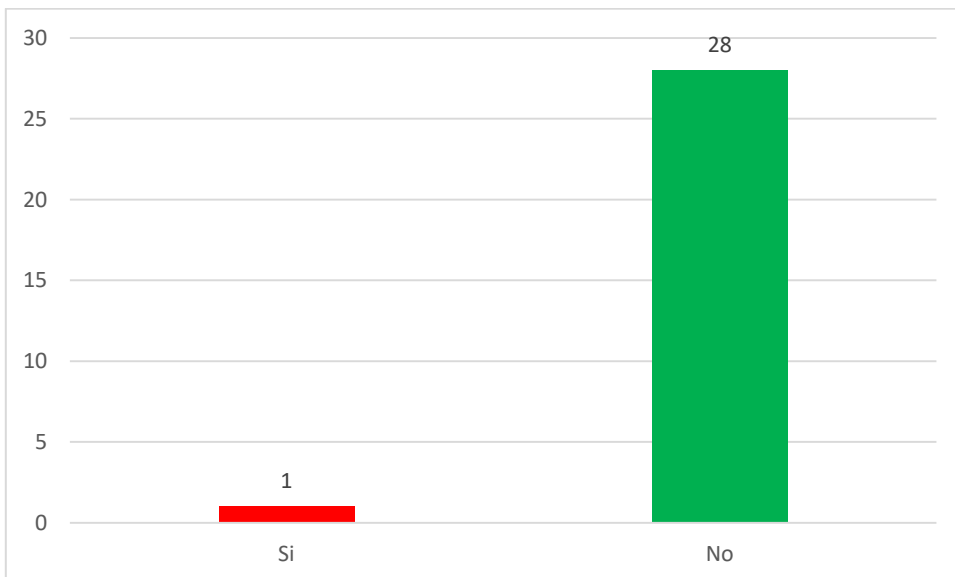


GRAFICO 26: RE-INGRESO HOSPITALARIO POSTERIOR A CIRUGIA DE INTERVALO



El estudio concluyo una mediana de sobrevida global de 27.7 meses, supervivencia libre de recurrencia de 16.9 meses y supervivencia libre de progresión de 3.0 meses.

GRAFICO 27. SOBREVIDA GLOBAL

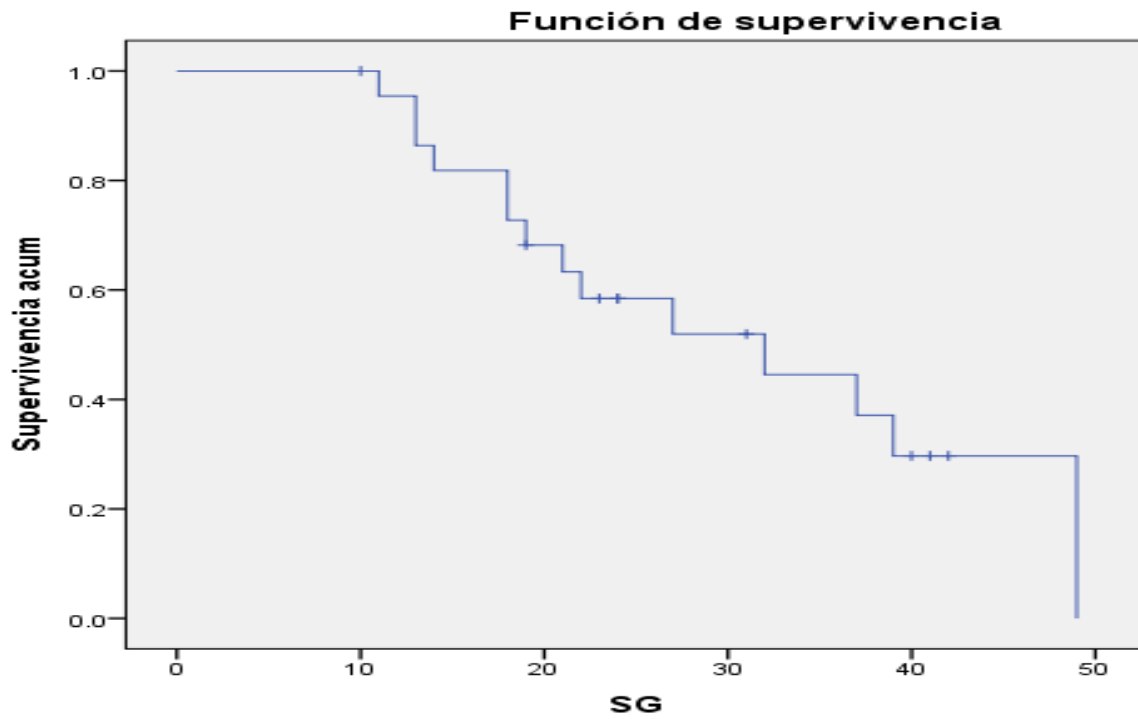


GRAFICO 28. SOBREVIDA LIBRE DE RECURRENCIA

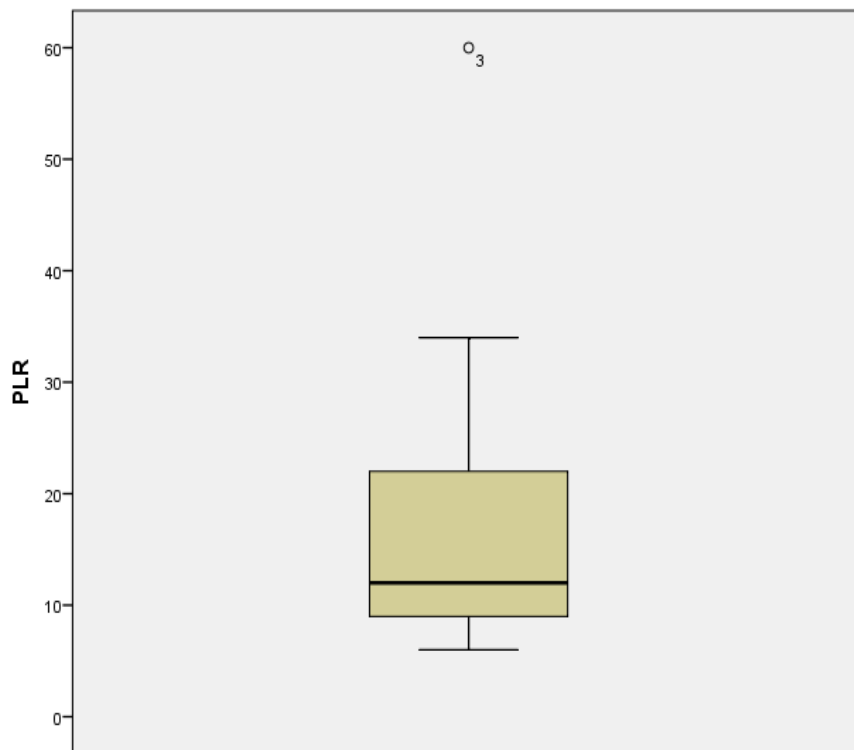
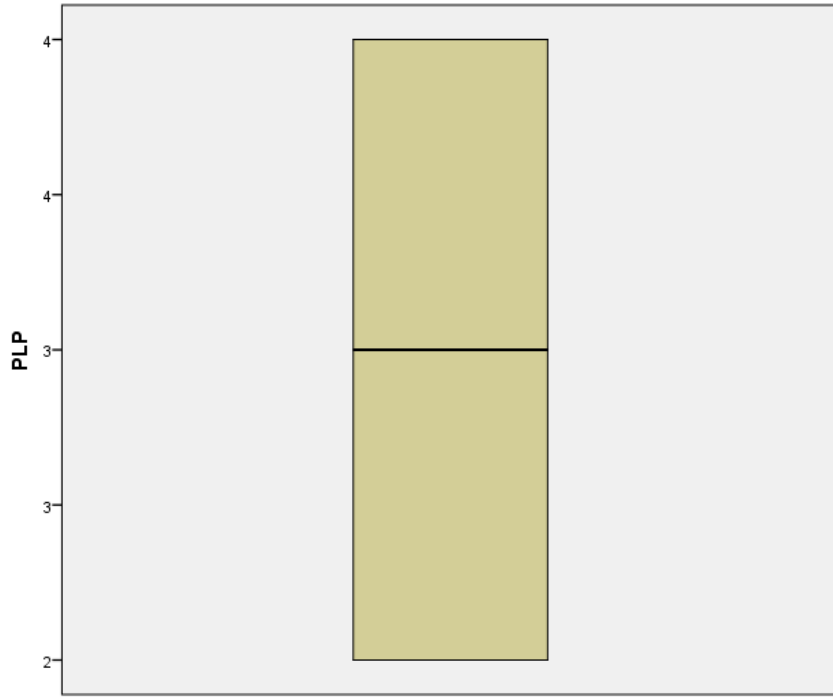


GRAFICO 29. SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN



XII. DISCUSIÓN

El presente estudio engloba los resultados de la cirugía intervalo para Cáncer Epitelial de Ovario avanzado que recibió quimioterapia neoadyuvante, en pacientes ingresados en el servicio de oncología quirúrgica del Hospital Juárez de México en los últimos 5 años, Enero 2016 a Diciembre 2020, comparado con la literatura internacional y nacional.

La población estudiada fue 29 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, observando que el 79.3% corresponden edades menores a 60 años, 48.3% menores a 50 años y 31% edad de 50 a 59 años, media de 50.6 años de edad, siendo datos muy atípicos de población joven en relación a la literatura internacional, sin embargo la media de edad muy semejante (media de 53 y 55 años) a un estudio nacional de Torres-Lobatón et al e Italiano SCORPION.^{37,43-45,55}

El 69% de los pacientes tenían ECOG 0 a 1, datos muy semejante en el estudio CHORUS y un estudio peruano realizado en el INEN,^{37,55} y en relación a su estado nutricional se observó que más del 65% presentaban sobrepeso y obesidad (55.1% y 10.3% respectivamente) guardando relación estrecha con los estudios internacionales como factor de riesgo para cáncer de ovario.⁵⁶

Múltiples estudios han demostrado que a mayor comorbilidades tienen un efecto negativo en morbilidad, evento adverso de tromboembolia a la quimioterapia, estancias hospitalarias prolongadas y costos mayores, encontrado en este estudio, que el 96.6% tenían índice de Charlson menor o igual a 1 categorizado como ausente, lo que traduce bajas tasas de complicaciones operatorias y sin ningún evento tromboembólico, semejante a lo publicado por Gary H Lyman et al en el año 2018.⁵⁸

El extirpe histológico más frecuente encontrado fue el Serosos en 79.3%, lo cual coincide con la literatura publicada, siendo el estudio de fase III JCOG0602 con una incidencia similar de 72% y el resto de extirpes varía entre un estudio y otro.^{36,37,43,45} Además se logra observar que el 93.1% son pobremente diferenciados o alto grado, siendo muy comparable a un estudio fase III CHORUS en 79%.³⁷

El 100% de la población estudiada tiene ausencia de derrame pleural maligno y correspondían a etapas clínicas IIIC, como parte de los criterios de inclusión, lo cual dicha población es semejante a la publicada en estudio fase III italiano (SCORPION) del 92.7%.⁴⁴

Los niveles séricos de Ca 125 mayor a 500 U/ml fue de 75.9% de los pacientes en estudio siendo datos superiores a los publicados por Fagotti et al y Torres-Lobatón et al (63% y 57% respectivamente).^{28,55}

El principal método diagnóstico fue laparotomía exploradora en el 69%, seguido de estudios de imagen y laparoscopia diagnóstica en el 20.7% y 10.3%

respectivamente, datos muy distinto al estudio Vergote et al, donde su principal método diagnóstico fue biopsia por aguja fina en 45%, seguido de laparoscopia 34.7%, guiada por imagen 15.9% y laparotomía en 3.6%.³⁶ Con índice predictivo de Nelson al menos 1 criterio positivo al diagnóstico en el 89.7%, índice de Fagotti alto e intermedio de 6.7% y 3.4% respectivamente, lo que traduce índice de irsecabilidad del 90-100%.²⁸

El 86.2% recibieron 6 ciclos o más de quimioterapia neoadyuvante previo a la cirugía de intervalo y solo 13.8% recibieron 4-5 ciclos, dados muy atípicos en relación a los estudios pivote fase III (Vergote, CHORUS, EORTC55971, SCORPION y JCOG0602),^{36,37,43-45} que recibieron 3 ciclos o 4 ciclos de neoadyuvancia, sin embargo hay un estudio Peruano realizado por Alcarraz et al, donde sus resultados muestran que el 56.1% recibieron 6 ciclos y el 39% recibieron 3 ciclos de quimioterapia neoadyuvante a la cirugía de intervalo.⁵⁶

El esquema básico de quimioterapia neoadyuvante que recibieron fue Carboplatino + Paclitaxel en 96.6%, datos semejantes a la literatura de los estudios pivote fase III y score de respuesta a quimioterapia neoadyuvante realizado por Steffen Bohm et al (89%).³⁸

La toxicidad estuvo muy alta en relación a otros estudios de gran volumen, representando el 79.3% de los casos, el grado II representa el 69% (fatiga 34.5%, neuropatía periférica 24.1%, diarrea, nauseas/vómitos y hematológica en 3.4% cada una), y toxicidad grado III el 10.3% (nauseas/vómitos en 6.9% y hematológica 3.4%), comparado con estudio SCORPION que se presentó 36% toxicidad grado III y IV, siendo la neutropenia el más frecuente 15.5%,⁴⁴ pero el estudio Peruano presento un 78% de toxicidad, siendo las más frecuente neutropenia grado III y IV el 24% y Neurológica el 16%.⁵⁶

La respuesta Tomográfico del tumor según RECIST posterior a quimioterapia neoadyuvante se observó respuesta tumoral completa en el 72.4% y respuesta parcial en el 27.6%, muy comparable con el estudio de fase III SCORPION donde presentaron respuesta completa y parcial en el 90.9% de los casos y solo un 9.1% sin cambios en la respuesta y/o progresión de la enfermedad.⁴⁴ Del índice de citorreducción lograda después de la quimioterapia neoadyuvante y cirugía de intervalo, se observó que el 75.9% se logra citorreducción óptima, muy comparable con CHORUS (73%), EORTC 55971 (80.6%), SCORPION (90%), JCOG0602 (82%) y estudio Peruano realizado en el INEN (82.9%), mientras que un estudio nacional realizada en el Hospital General de Mexico se obtuvo solo el 47.3% de citorreducción óptima.^{37,43-45,55,56}

La Respuesta Patológica Completa (RPC) lograda posterior a quimioterapia neoadyuvante y cirugía de intervalo fue de 41.4% y Respuesta Patológica Parcial (RPP) de 58.6%, siendo el tamaño de tumor residual patológico de 0cm de 41.4% (sin enfermedad residual), microscópico 0-1cm de 17.2% y macroscópico >1cm de 41.4%, muy similares al estudio CHORUS (RPC 39%), pero mayor al estudio

peruano realizado en el INEN con RPC del 14.7%, pero con RPP menor 1cm de 85.3%.^{37,56}

Los eventos operatorios llevados a cabo en la cirugía de intervalo se mostró que el 79.3% presento sangrado menor a 500ml y 20.7% sangrado más de 500ml durante la cirugía, solo el 6.7% se les realizo resección multiorgánica y el 10.3% requirió transfusión de concentrados eritrocitarios, datos que son muy bajo al estudio de fase III SCORPION que muestra una media de perdida hemática y ascítica de 787ml, requirió transfusiones el 53.9% y realizaron resección multiorgánica el 27.7%,⁴⁴ con una mediana de tiempo operatorio de 193 minutos, datos muy semejante al estudio de fase III EORTC 55971 de 180 minutos.⁴³

Los eventos adversos asociados a la cirugía de intervalo se observó que 3.4% de la población en estudio tuvo complicación temprana tipo Clavien Dindo IIIb, semejante al estudio SCORPION que también mostro complicaciones tempranas grados III-V en 1.9%;⁴⁴ y 13.7% de nuestro estudio presento complicación tardía, que de igual manera son datos semejantes al estudio CHORUS del 14%.³⁷

En relación a los resultados oncológicos del estudio se encontró que el 55% están fallecidos, 31% vivos con enfermedad y 14% vivos sin enfermedad, con tasa de recurrencia del 58.6%, y tasa de progresión del 27.6%, la media de sobrevida global (SG/OS) es de 28 meses, superior al estudio CHORUS (24.1 meses), semejante al estudio EORTC 55971, pero muy bajo en relación a los estudio SCORPION (47 meses) y JCGO0602 (44.3 meses), y la sobrevida libre de recurrencia (SLR) de 17 meses y sobrevida libre de progresión (SLP) de 3 meses, donde estudios antes mencionado no detallan SLR pero sin PLP, el cual nuestros datos son muy bajo a CHORUS (12 meses), EORTC 55971 (9.7 meses), SCORPION (16 meses) y JCGO0602 (14 meses).^{37,43-45}

XIII. CONCLUSIONES

El presente estudio caracterizo a los pacientes que se sometieron a cirugía de intervalo posterior a quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cancer epitelial de ovario avanzado realizado en el servicio de oncología del Hospital Juárez de Mexico en los últimos años consecutivos.

Las edades más afectadas son mujeres jóvenes, datos muy atípicos a la literatura internacional, siento la estirpe Seroso y pobremente diferenciado lo más frecuente encontrado en el estudio.

La mayoría de nuestros paciente recibió 6 ciclos de quimioterapia previo a la cirugía de intervalo a base de carboplatino + paclitaxel, con tasas de toxicidades muy alta pero fue muy bien tolerada por el hecho de ser grado II y III.

Se logró muy buenos resultados de respuesta clínica y Tomográfica del tumor previo a la cirugía de intervalo, con un RECIST mayor al 70% coincidiendo con el esfuerzo de citoreducción optima, sin embargo el grado de respuesta patológica tumoral a la quimioterapia fue del 41.4%, cifras equitativas con los primeros estudios que detalla el beneficio de quimioterapia neoadyuvante en cancer epitelial de ovario avanzado, pero en la actualidad existen estudios que presentan mejores tasas de RPC.

La mayoría de los pacientes presento sangrado menor a 500cc durante la cirugía, necesidad de transfusión eritrocitaria y resección multiorgánica muy baja, y con tiempos operatorio aceptable media de 195 minutos, datos alentadores en relación a lo descrito internacionalmente.

Presento morbilidad posoperatoria muy baja y sin mortalidad, encontrándose vivos con o sin enfermedad en el 45% de los casos, tasas de recurrencia del 58.6%, progresión del 27.6%, con media de sobrevida global de 28 meses, sobrevida libre de recurrencia de 17 meses y sobrevida libre de progresión de 3 meses.

XIV. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Camilla Mattiuzzi, Giuseppe Lippi, Current Cancer Epidemiology. Journal of Epidemiology and Global Health. 2019; 9(4):217-222
- 2.- Timothy R. Rebbeck, Tara M. Friebel, Eitan Friedman, et al. Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations. Hum Mutat. 2018; 39(5):593-620.
- 3.- Hyuna Sung, Jacques Ferlay, Rebecca L. Siegel, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA CANCER J CLIN 2021; 0:1-41.
- 4.- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2020; 70(1):7-30.
- 5.- México, Source; Globocan 2020.
- 6.- Park HK, Ruterbusch JJ, Cote ML. Recent Trends in ovarian cancer incidence and relative survival in the United States by race/ethnicity and histologic subtypes. Cancer epidemiol Biomarkers Prev 2017; 26(10):1511-1518.
- 7.- Wu J, Sun H, Yang L, et al. Improved survival in ovarian cancer, with widening survival gaps of race and socioeconomic status: a period analysis, 1983-2012. J Cancer 2018; 9(19):3548-3556.
- 8.- Liao CI, Chow S, Chen LM, et al, Trends in the incidence of serous fallopian tube, ovarian and peritoneal cancer in the US. Gynecol Oncol 2018; 149:318-323.
- 9.- Margaret A. Gates, Bernard A. Rosner, Jonathan L. Hecht, et al. Risk Factors for Epithelial Ovarian Cancer by Histologic Subtype. Am J Epidemiology 2010; 171(1):45-53.
- 10.- Jonathan S. Berek, Christopher Crum, Michael Friedlander. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. International Journal of Gynecology and Obstetrics 2015; 131(2):S111-S122.
- 11.- Karoline B. Kuchenbaecker, John L. Hopper, Daniel R. Barnes, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA 2017; 317(23):2402-2416.
- 12.- Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, Dossus L, Lukanova A, Bakken K, et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Br J Cancer. 2011; 105(9):1436-1442.

- 13.- Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutations carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105(11):812-822.
- 14.- Stephen C. Rubin, M. Anne Blackwood, Christina Bandera, et al. BRCA1, BRCA2, and hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene mutations in an unselected ovarian cancer population: Relationship to family history and implications for genetic testing. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178(4):670-677.
- 15.- Camargo MC, Stayner LT, Straif K, et al. Occupational Exposure to Asbestos and Ovarian Cancer: A Meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2011; 119(9):1211-1217.
- 16.- Guan X, Wei R, Yang R, et al. Association of Radiotherapy for Rectal Cancer and Second Gynecological Malignant Neoplasms. *JAMA Network Open* 2021; 4(1):1-13.
- 17.- Carlo La Vecchia, Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *European Journal of Cancer Prevention* 2017; 26(1):55-62.
- 18.- Hartmann LC, Lindor NM. The role of risk-reducing surgery in hereditary breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016; 374(5):454-468.
- 19.- Marchetti C, De Felice F, Palaia I, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *BMC Women`s Health* 2014; 14:1-6.
- 20.- Goff BA, Mandel LS, Drescher ChW, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *American Cancer Society* 2006; 109(2):221-227.
- 21.- Smith RA, Baptiste RM, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2015: a review of current American cancer society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(1):30-54.
- 22.- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primery Peritoneal Cancer. 2020.
- 23.- Usha Menon, Chloe Karpinskyj, Aleksandra GentryMaharaj, Ovarian Cancer Prevention and Screening. *Obstet Gynecol* 2018; 131(5):909-27.
- 24.- Ivo Meinhold-Heerlein, Christina Fotopoulou, Philipp Harter, et al. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet.* 2016; 293:695-700.

- 25.- Nelson B, Rosenfield A, Schwartz P. Preoperative abdominopelvic computed tomography prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol*. 1993; 11(1):166-172.
- 26.- Brun JL, Rouzier R, Uzan S, et al. External validation of a laparoscopic-based score to evaluate resectability of advanced ovarian cancers: Clues for a simplified score. *Gynecologic Oncology*. 2008; 110(3):354-359.
- 27.- Gomez-Hidalgo NR, Martinez-Cannon BA, Nick AM, et al. Predictors of optimal cytoreduction in patients with newly diagnosed advanced-stage epithelial ovarian cancer: Time to incorporate laparoscopic assessment into the standard of care. *Gynecologic Oncology*. 2015; 137(3):553-558.
- 28.- Anna Fagotti, Gabriella Ferrandina, Francesco Fanfani, et al. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in Advanced ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199(6):642.e1-642e6.
- 29.- Kang S, Kim T-J, Nam B-H, et al. Preoperative serum CA125 levels and risk of suboptimal cytoreduction in ovarian cancer: a meta-analysis. *J Surg Oncol* 2010; 101(1):13-17.
- 30.- Gaceta Mexica de Oncología. Cuarto Consenso Nacional de Cancer de Ovario 2018.
- 31.- Thomas N. Robinson, Ben Eiseman, Jeffrey I. Wallace, et al. Redefining Geriatric Preoperative Assessment Using Frailty, Disability and Co-Morbidity. *Ann Surg*. 2009; 250(3):449-455.
- 32.- Warren B Chow, Ronnie A Rosenthal, Ryan P Merkow, et al. Optimal Preoperative Assessment of the Geriatric Surgical Patient: A Best Practices Guideline from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program and the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg*. 2012; 215(4):453-466.
- 33.- Berek JS, Kehoe S, Kumar L, et al. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet* 2018; 143(2):59-78.
- 34.- Berek JS, Crum Ch, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet* 2015; 131(S2):S111-S122.
- 35.- Benedetti PP, Maggioni A, Hacker NF, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(8):560-566.
- 36.- Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363(10):943-953.

- 37.- Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, noninferiority trial. *Lancet Oncol* 2015; 386(9990):249-257.
- 38.- Bohm S, Faruqi A, Said I, et al. Chemotherapy response score: Development and validation of a system to quantify histopathologic response to neoadjuvant chemotherapy in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma. *J Clin Oncol* 2015; 33(22):2457-2463.
- 39.- Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm Trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(2):113-125.
- 40.- Chan JK, Tian C, Fleming GF, et al. The potential benefit of 6 vs 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: An exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2010; 116(3):301-306.
- 41.- Vasey PA, Paul J, Birt A, et al. Docetaxel and cisplatin in combination as first-line chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer. Scottish Gynaecological Cancer Trials Group. *J Clin Oncol* 1999; 17(1):2069-2080.
- 42.- Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: The MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(1):3628–3635.
- 43.- Hannah VM, Tajik P, Hof MH, et al. Which patients benefit most from primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC or IV ovarian cancer? An exploratory analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 55971 randomised trial. *Eur J Cancer* 2013; 49(15):3191-3201.
- 44.- Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *Eur J Cancer* 2016; 59:22-33.
- 45.- Onda T, Satoh T, Saito T, et al, Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Eur J Cancer* 2016; 64:22-31.
- 46.- Alexi A. Wright, Kari Bohlke, Deborah K. Armstrong, et al, Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016; 34(28):3460-3473.

- 47.- Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2006; 354(1):34-43.
- 48.- Walker JL, Brady MF, Wenzel L, et al. Randomized Trial of Intravenous Versus Intraperitoneal Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Ovarian Carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2019; 37(16):1380-90.
- 49.- Van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(3):230-240.
- 50.- Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov-21): A double-blind, randomised, placebocontrolled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(9):1274-1284.
- 51.- Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 390(10106):1949-1961.
- 52.- Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(22):2154-2164.
- 53.- Alejandro Mohar-Betancourt, Nancy Reynoso-Noverón, Daniel Armas-Texta, et al. Cancer Trends in Mexico: Essential Data for the Creation and Follow-Up of Public Policies. *J Glob Oncol*. 2017; 3(6): 740-748.
- 54.- Alejandro Mohar-Betancourt, Nancy Reynoso-Noverón, Epidemiology of cancer in México: global burden and projections 2000-2020. *Latin American Journal of Behavioral Medicine*. 2017; 8(1):9-15.
- 55.- Alfonso Torres-Lobatón, Gabriela Cifuentes, Juan Carlos Oliva-Posada, et al, Advanced ovarian cancer (Clinical stage IIIC). Results of surgical treatment in 100 patients. *GAMO* 2013; 12(1): 24-31.
- 56.- Alcarraz C, Muñoz J, Mas L, et al. Citorreducción óptima en Cáncer de ovario avanzado tratado con paclitaxel a dosis densa y carboplatino seguido de cirugía de intervalo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2018; 35(1): 46-54.
- 57.- Zhen Liu, Ting-Ting Zhang, Jing-Jing Zhao, et al. The association between overweight, obesity and ovarian cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol*, 2015; 45(12): 1107-1115.

58.- Lyman GH, Culakova E, Poniewierski MS, et al. Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *Thrombosis Research* 2018; 164: S112-S118.

XV. ANEXOS

FICHA DE RECOLECIÓN DE DATOS

Edad

- Mediana
- Edad cumplida

Índice de Masa Corporal

- Normal (18.5-24.9)
- Sobrepeso (25-29.9)
- Obesidad I (30-34.9)
- Obesidad II (35-39.9)
- Obesidad III (>40)

Estado funcional según ECOG

- 0-1
- >2

Comorbilidades según índice de Charlson

- 0-1 puntos: Ausencia de comorbilidad
- 2 puntos: Baja comorbilidad
- >3 puntos: Alta comorbilidad

Tipos histológicos

- Seroso
- Mucinoso
- Células claras
- Endometriode
- Indiferenciado
- Mixto
- Otros

Grados histológicos

- Bien diferenciado
- Moderadamente diferenciado
- Pobremente diferenciado
- Desconocido

Derrame pleural maligno

- Presente
- Ausente

Estadios según FIGO

- IIIc
- IV

Nivel Ca 125 a la entrada del hospital

- <500 U/ml
- >500 U/ml

Método diagnóstico

- Laparotomía
- Laparoscopia

- Imágenes
- FNA
- Biopsia guiada por imagen
- Desconocido

Índice de Fagotti

- <4
- 6-8
- >8

Ciclos de QT Neoadyuvante

- 3 ciclos
- 4-5 ciclos
- >6 ciclos

Esquema de quimioterapia

- Carboplatino / Paclitaxel
- Carboplatino
- Paclitaxel
- Otros

Toxicidad de la quimioterapia

- Grado I
- Grado II
- Grado III
- Grado IV
- Grado V

Respuesta a la quimioterapia según criterios de RECIST

- Respuesta completa
- Respuesta parcial
- Progresión
- Enfermedad estable
- Desconocido

Tipo de cirugía citoreductora

- Óptima
- Subóptima
- Irresecable

Respuesta patológica a la quimioterapia

- RPC
- RPP

Tamaño de tumor residual patológico posterior a QT y cirugía de intervalo

- 0 cm
- 0-1cm
- >1cm

Eventualidades operatorias

- Sangrado <500 cc

- Sangrado >500 cc
- Resección multiorganica
- Transfusiones
- Tiempo operatoria

Complicaciones posquirúrgicas temprana (Escala de Clavien y Dindo)

- Grado I
- Grado II
- Grado III (a, b)
- Grado IV
- Grado V (a, b)
- d: disability

Complicaciones posquirúrgicas tardias (Escala de Clavien y Dindo)

- Grado I
- Grado II
- Grado III (a, b)
- Grado IV
- Grado V (a, b)
- d: disability

Vigilancia de resultados posquirúrgicos

- Vivos sin enfermedad
- Progresión
- Recurrencia
- Muerte

Recurrencia

- Local
- Distancia
- Local/Distante
- Ninguno

Recurrencia

- Local
- Distancia
- Local/Distante
- Ninguno

Reoperación

- Si
- No

Reingreso hospitalario en los primeros 30 días posoperado

- Si

- No

Cronograma de actividades y fases de los estudios.

ACTIVIDADES		ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE
ESTUDIO	Propuesta de tema													
	Diseño de la investigación													
	Estudio piloto													
	Recolección de los datos.													
	Análisis de resultados													
	Informe final													