

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA **GPC**

SEDENA

SEMAR

Tratamiento Médico y Quirúrgico del **CÁNCER EPITELIAL DEL OVARIO**

Evidencias y Recomendaciones

Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: **IMSS-468-11**

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



Vivir Mejor

Av. Paseo de La Reforma #450, piso 13,
Colonia Juárez, Delegación Cuauhtémoc, CP 06600, México, D. F.
www.cenetec.salud.gob.mx

Publicado por CENETEC
© Copyright CENETEC

Editor General
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

Esta Guía de Práctica Clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse que la información aquí contenida sea completa y actual, por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, que incluye evidencias y recomendaciones, y declaran que no tienen conflicto de intereses.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud.

Deberá ser citado como: **Tratamiento Médico y Quirúrgico del Cáncer Epitelial de Ovario**. México: Secretaría de Salud, 2010.

Esta guía puede ser descargada de Internet en: www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html

CIE-10: C56 Tumor maligno del ovario
 GPC: Tratamiento Médico y Quirúrgico del Cáncer Epitelial de Ovario

AUTORES Y COLABORADORES

Coordinadores:

| | | | |
|--------------------------------|-------------------|--------------------------------------|--|
| Dra. Ma. Luisa Peralta Pedrero | Medicina Familiar | Instituto Mexicano del Seguro Social | Coordinadora de Programas Médicos Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad División de Excelencia Clínica |
|--------------------------------|-------------------|--------------------------------------|--|

Autores :

| | | | |
|------------------------------|----------------------|--|--|
| Dra. Lisbeth Bautista Aragón | Oncología Médica | | Médico no Familiar Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI Delegación, Sur Distrito Federal |
| German Maytorena Córdova | Oncología Quirúrgica | | Médico no Familiar Hospital de Ginecología No. 4 "Luis Castelao Ayala" Delegación, Sur México, Distrito Federal |

Validación interna:

| | | | |
|-----------------------------|------------------|--------------------------------------|---|
| Dr. Carlos Mariscal Ramírez | Oncología Médica | Instituto Mexicano del Seguro Social | Médico no Familiar UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente Delegación Jalisco |
| Dr. Gonzalo Pol Kippes | Gineco-Oncología | Instituto Mexicano del Seguro Social | Médico no Familiar Hospital de Gineco-obstetricia No. 60, Delegación Estado de México, Oriente |

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| AUTORES Y COLABORADORES..... | 3 |
| 1. CLASIFICACIÓN..... | 5 |
| 2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA..... | 6 |
| 3. ASPECTOS GENERALES..... | 7 |
| 3.1 ANTECEDENTES..... | 7 |
| 3.2 JUSTIFICACIÓN..... | 8 |
| 3.4 OBJETIVO DE ESTA GUÍA..... | 9 |
| 3.5 DEFINICIÓN..... | 10 |
| 4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES..... | 11 |
| 4.1 QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA PARA CEO..... | 12 |
| 4.1.1 PRINCIPIOS GENERALES DE TRATAMIENTO..... | 12 |
| 4.2 UTILIDAD DE LA QUIMIOSENSIBILIDAD Y ENSAYOS DE RESISTENCIA..... | 15 |
| 4.3 QUIMIOTERAPIA COMBINADA BASADA EN PLATINO..... | 16 |
| 4.3.1 COMPUESTOS DE PLATINO..... | 16 |
| 4.4 EQUIVALENCIA DE CISPLATINO Y CARBOPLATINO..... | 16 |
| 4.5 CÁLCULO DE LA DOSIS DE CARBOPLATINO..... | 18 |
| 4.6 CISPLATINO O CARBOPLATINO MÁS PACLITAXEL..... | 20 |
| 4.7 CARBOPLATINO MÁS DOCETAXEL Y BENEFICIO DE AGREGAR UN TERCER AGENTE..... | 24 |
| 4.8 TERAPIA DE CONSOLIDACIÓN Y MANTENIMIENTO..... | 25 |
| 4.8.1 TERAPIA DE MANTENIMIENTO..... | 25 |
| 4.9 ADYUVANCIA EN ETAPA TEMPRANA (I/IIA)..... | 27 |
| 4.10 ADYUVANCIA EN ETAPA AVANZADA (IIB A IV)..... | 29 |
| 4.11 MANEJO DE PACIENTES EN ETAPA III DE CEO CON CITORREDUCCIÓN NO ÓPTIMA Y ETAPA IV..... | 32 |
| 4.12 QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL (IP)..... | 33 |
| 4.12.1 CISPLATINO INTRAPERITONEAL, PACLITAXEL INTRAPERITONEAL..... | 33 |
| 4.13 MANEJO TERAPIA IP POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE..... | 34 |
| 4.14 UTILIDAD DEL ÍNDICE DE CARCINOMATOSIS PERITONEAL (ICP) Y QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL..... | 34 |
| 4.15 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO..... | 36 |
| 4.15.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN CEO EN ETAPA APARENTEMENTE TEMPRANA..... | 36 |
| 4.16 EVALUACIÓN PREOPERATORIA DE LA RESECABILIDAD EN PACIENTES CON SOSPECHA DE ENFERMEDAD AVANZADA PARA DECIDIR LAPAROTOMÍA CONTRA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANCIA..... | 37 |
| 4.17 CITORREDUCCIÓN TRANSCELÓMICA Y GANGLIONAR EN ETAPA AVANZADA..... | 38 |
| 4.18 PRONÓSTICO DERIVADO DE LA CITORREDUCCIÓN..... | 39 |
| 4.19 PRONÓSTICO CIRUGÍA CONSERVADORA CEO INVASOR..... | 40 |
| 4.20 PAPEL DE LA LAPAROSCOPIA EN CÁNCER DE OVARIO..... | 41 |
| 4.21 TUMORES LÍMITROFOS (TOL)..... | 42 |
| 4.22 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO..... | 44 |
| 4.22.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN CEO EN ETAPA APARENTEMENTE TEMPRANA..... | 44 |
| 4.23 CRITERIOS DE REFERENCIA..... | 46 |
| 4.23.1 DEL PRIMER AL SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN..... | 46 |
| 4.24 DÍAS DE INCAPACIDAD..... | 47 |
| 4.24.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN CEO EN ETAPA APARENTEMENTE TEMPRANA..... | 47 |
| 5. ANEXOS..... | 48 |
| 5.1. PROTOCOLO DE BÚSQUEDA..... | 48 |
| 5.2. SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN..... | 50 |
| 5.3. CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD..... | 52 |
| 5.4. MEDICAMENTOS..... | 57 |
| 5.5. DIAGRAMAS DE FLUJO..... | 60 |
| 6. GLOSARIO..... | 61 |
| 7. BIBLIOGRAFÍA..... | 64 |
| 8. AGRADECIMIENTOS..... | 69 |
| 9. COMITÉ ACADÉMICO..... | 70 |
| 10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR..... | 71 |
| 11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA..... | 72 |

1. CLASIFICACIÓN.

| Catálogo maestro: IMSS-468-11 | |
|---|---|
| Profesionales de la salud. | Médico Oncólogo, Médico Oncólogo quirúrgico, Médico Gineco-oncólogo, Médico Gineco-Obstetra |
| Clasificación de la enfermedad. | CIE-10: C56 Tumor maligno del ovario |
| Categoría de GPC. | Tratamiento Vigilancia Seguimiento |
| Usuarios potenciales. | Médico Oncólogo, Médico Oncólogo quirúrgico, Médico Gineco-oncólogo, Médico Gineco-Obstetra, Personal de Salud en formación |
| Tipo de organización desarrolladora. | Instituto Mexicano del Seguro Social |
| Población blanco. | Mujeres adultas con cáncer epitelial de ovario. No incluye cáncer de ovario recurrente (terapia de segunda línea), ni considera grupos especiales como pacientes obesas o embarazadas. |
| Fuente de financiamiento / patrocinador. | Instituto Mexicano del Seguro Social |
| Intervenciones y actividades consideradas. | Terapia adyuvante Terapia neoadyuvante Citorreducción Linfadenectomía Omentectomía Quimioterapia |
| Impacto esperado en salud. | Determinar los factores que influyen en el resultado del tratamiento de pacientes con Cáncer Epitelial de Ovario (CEO) Determinar los parámetros para elegir entre la quimioterapia neoadyuvante o tratamiento quirúrgico inicial Analizar la utilidad clínica los estudios de quimiosensibilidad y de resistencia a la quimioterapia Comparar el cisplatino y el carboplatino en relación al resultado del tratamiento del CEO Definir cómo se calcula la dosis de Carboplatino Enumerar las indicaciones de paclitaxel Describir las indicaciones del tratamiento adyuvante y de la citorreducción Definir la conducta terapéutica a seguir con las pacientes en que se realiza citorreducción óptima y en las que es subóptima Definir la utilidad clínica del índice de carcinomatosis Definir los criterios de reseccabilidad en pacientes con sospecha de CEO avanzado Definir en qué pacientes se debe realizar citorreducción transcelómica y ganglionar Identificar los factores asociados al pronóstico derivado de la citorreducción Describir los parámetros pronóstico de cirugía conservadora en CEO invasor Analizar el papel de la laparoscopia en cáncer de ovario Analizar la utilidad de la quimioterapia intraperitoneal en CEO |
| Metodología^a. | Desalentar la utilización clínica de estudios de quimiosensibilidad o resistencia a quimioterapia Incremento del porcentaje de oncólogos que indican tratamiento adyuvante y neoadyuvante guiados por parámetros basados en la mejor evidencia actual. Incremento en el número de cirujanos oncólogos que utilicen el índice de carcinomatosis |
| Método de validación y adecuación. | Enfoque de la GPC: <enfoque a responder preguntas clínicas mediante la adopción de guías y/o enfoque a preguntas clínicas mediante la revisión sistemática de evidencias en una guía de nueva creación> Elaboración de preguntas clínicas. Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia. Protocolo sistematizado de búsqueda. De las cuáles se utilizaron, de las siguientes: Revisión sistemática de la literatura. Búsquedas mediante bases de datos electrónicas. Búsqueda de guías en centros elaboradores o de compiladores. Búsqueda en páginas Web especializadas Búsqueda manual de la literatura.> Número de fuentes documentales revisadas: 117 Guías seleccionadas: 03 del periodo 2004 al 2009 Metaanálisis 03 Revisiones sistemáticas 11 Ensayos controlados aleatorizados 37 Estudios de cohortes 11 Estudios longitudinales 12 Estudios de casos y controles 10 Estudios de pruebas diagnósticas 02 Transversales 5 Reporte de casos 1 Revisión Clínicas 19 Diccionario especializado 01 Registros 02 |
| Método de validación | Validación del protocolo de búsqueda: institución que validó el protocolo de búsqueda.> Método de validación de la GPC: validación por pares clínicos. Validación interna: <institución que validó por pares> Revisión institucional: <institución que realizó la revisión> Validación externa: <institución que realizó la validación externa> Verificación final: <institución que realizó la verificación> |
| Conflicto de interés | Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés. |
| Registro y actualización | Catálogo maestro IMSS-468-11 |

PARA MAYOR INFORMACIÓN SOBRE LOS ASPECTOS METODOLÓGICOS EMPLEADOS EN LA CONSTRUCCIÓN DE ESTA GUÍA, PUEDE DIRIGIR SU CORRESPONDENCIA A LA DIVISIÓN DE EXCELENCIA CLÍNICA, CON DOMICILIO EN DURANGO No. 289 Piso 2^a, COL. ROMA, MÉXICO, D.F., C.P. 06700, TELÉFONO 52 86 29 95.

2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA

1. ¿Cuáles son los factores que influyen en el resultado del tratamiento de pacientes con Cáncer Epitelial de Ovario (CEO)?
2. ¿Cuáles son los parámetros para elegir entre la quimioterapia neoadyuvante o tratamiento quirúrgico inicial?
3. ¿Han mostrado utilidad clínica los estudios de quimiosensibilidad y de resistencia a la quimioterapia?
4. ¿Existen diferencias clínicas entre el cisplatino y el carboplatino que influyan en el resultado del tratamiento del CEO?
5. ¿Cómo se calcula la dosis de carboplatino?
6. ¿Cuáles son las indicaciones de paclitaxel?
7. ¿Cuándo está indicada el tratamiento adyuvante?
8. ¿Cuáles son las indicaciones para citorreducción?
9. ¿Cuál es la conducta terapéutica a seguir con las pacientes en que se realiza citorreducción óptima y en las que es subóptima?
10. ¿Qué es y qué utilidad clínica tiene el índice de carcinomatosis?
11. ¿Está indicada la terapia de consolidación y mantenimiento?
12. ¿Cuáles son los criterios de reseabilidad en pacientes con sospecha de CEO avanzado?
13. ¿En qué pacientes se debe realizar citorreducción transcelómica y ganglionar?
14. ¿Cómo se establece el pronóstico derivado de la citorreducción?
15. ¿Cuál es el pronóstico de cirugía conservadora en CEO invasor?
16. ¿Qué papel tiene la laparoscopia en cáncer de ovario?
17. ¿Cuál es la utilidad de la quimioterapia intraperitoneal en CEO?

3. ASPECTOS GENERALES

3.1 ANTECEDENTES

El riesgo de por vida de desarrollar cáncer de ovario es de 1,4 a 1,8 por ciento para las mujeres que viven en los Estados Unidos.^{Chen L, 2009} Los estudios epidemiológicos han identificado la ausencia de gestaciones como factor de riesgo de Cáncer epitelial de ovario (CEO)^{Mink P, 2002.}

La incidencia de CEO varía entre las razas y de acuerdo con la ubicación geográfica. Los países occidentales, incluido Estados Unidos, tienen incidencias aproximadamente tres a siete veces mayor que la de Japón, aunque la incidencia es mayor en inmigrantes japoneses en los Estados Unidos. Las mujeres caucásicas desarrollan EOC casi 1,5 veces más frecuentemente que las mujeres afroamericanas.^{Chen L, 2009.}

La edad temprana de la menarquia (antes de los 12 años) o la edad tardía de la menopausia (después de los 50 años) se asocian con un mayor riesgo de cáncer de ovario. La terapia posmenopáusica con estrógeno parece aumentar el riesgo.

En un estudio epidemiológico prospectivo se reportó que el uso de dispositivo intrauterino incrementa el riesgo de cáncer de ovario (RR 1.76, IC 95% 1.08-2.85)^{Tworoger SS, 2007.}

Los estudios epidemiológicos han mostrado consistentemente que el uso prolongado de anticonceptivos orales (AO) reduce el riesgo de cáncer de ovario. Un análisis de 45 estudios epidemiológicos de 21 países encontró que, en comparación con las mujeres que nunca habían usado AO, el uso de estos se asoció con una reducción significativa en el riesgo de desarrollar cáncer de ovario (RR 0,73; IC 95% 0,70-0,76)^{Beral V, 2008.}

La mayor reducción en el riesgo de cáncer de ovario se produjo al aumentar la duración del uso de AO (RR disminuyó en un 20% por cada cinco años de uso; por 15 años, el riesgo de cáncer de ovario se redujo a la mitad). Es importante destacar que el efecto protector persistió durante 30 años después de suspender los anticonceptivos orales, aunque el efecto se fue atenuando con el tiempo (para las mujeres con cinco años de uso de AO). Es de destacar que la reducción del riesgo fue menos robusta para los tumores mucinosos. Dosis bajas de anticonceptivos orales (35 mcg de etinil estradiol) son tan o más eficaces que la dosis más alta de AO utilizados en los primeros estudios^{Lurie G, 2007.} No hay datos sobre el uso de anticonceptivos con progestina-estrógeno no orales para la prevención del cáncer de ovario.

Los datos epidemiológicos sugieren un efecto protector de la multiparidad sobre el riesgo de CEO^{Ness RB, 2000; Titus-Ernstoff L, 2001; Hinkula M, 2006} y la nuliparidad es un factor de riesgo para la enfermedad. La relación entre la edad de embarazo y el riesgo de EOC es claro^{Pike MC, 2004, Whiteman DC, 2003.}

Predominantes hipótesis sobre las causas de la carcinogénesis ovárica predicen que las mujeres con antecedentes de partos múltiples (gemelos, trillizos, etc) deben tener un mayor riesgo de CEO porque tienen mayores niveles de gonadotropinas durante sus años fértiles y tienen una mayor incidencia de doble ovulación por ciclo menstrual. Sin embargo, en un estudio de casos y controles que participaron 2 859 mujeres con CEO y 7434 mujeres sin cáncer de ovario, las que tuvieron CEO no mucinoso no fueron más propensas a tener antecedentes de partos múltiples^{Whiteman DC, 2000.} Por el contrario, las mujeres con partos múltiples parecen tener un riesgo ligeramente menor de CEO, un hallazgo que ha sido señalada por otros^{Chen L, 2009.}

Por otra parte, un estudio de casos y controles no han demostrado una relación entre los niveles séricos de hormona luteinizante y el riesgo de cáncer de ovario^{Akhmedkhanov A, 2001.}

La mayoría de estudios informan que la ligadura de trompas e histerectomía, reducen el riesgo de CEO en al menos una tercera^{Tworoger SS, 2007, Chiaffarino F, 2005, Whiteman DC, 2000.} Un estudio de casos y controles determinó que la ligadura de trompas redujo la tasa de cáncer de ovario entre las portadoras de BRCA1 en 60% (RM 0,39), después de ajustar por uso de anticonceptivos orales, paridad, antecedentes de cáncer de mama y

grupo étnico ^{Narod SA, 2001.} Antecedente del uso de anticonceptivos orales y la ligadura de trompas fue más protector (RM 0,28). Un mecanismo posible es que estos procedimientos limiten la posibilidad de migración hacia arriba de los carcinógenos a través de la vagina, cuello del útero y trompas de Falopio hacia la cavidad peritoneal ^{Chen L, 2009.} Otro mecanismo es que los dos procedimientos quirúrgicos pueden afectar la irrigación del ovario. También se ha reportado tendencia hacia un efecto protector de la lactancia materna ^{Chen L, 2009.}

Mediante estudios de cohorte se ha identificado a la endometriosis como factor de riesgo independiente para CEO ^{Van Gorp T, 2004.} El riesgo de transformación maligna de la endometriosis ovárica se estimó en 2,5%.

Cáncer de ovario asociado a endometriosis suele ocurrir en pacientes más jóvenes y nulíparas, ^{Orezzoli JP, 2008.}

Fumar parece aumentar el riesgo de cáncer de ovario mucinoso, pero no otros tipos de CEO ^{Jordan SJ, 2006.}

^{Tworoger SS, 2008.} La mayor revisión sistemática encontró que el tabaquismo actual aumentó significativamente el riesgo de cáncer de ovario mucinoso sobre la de los no fumadores (RR 2.1; IC 95% 1.7 a 2.7), pero no aumentó el riesgo de cáncer de ovario seroso (RR 1.0; IC 95% 0,8 -1,2) [53]. Para los cánceres mucinosos, el riesgo se incrementa con niveles crecientes de consumo de cigarrillos.

Alto índice de masa corporal (IMC) parece aumentar el riesgo de cáncer de ovario (IMC de 30 kg/m² o más) y cáncer de ovario (OR 1.3; IC 95% 1.1 a 1.5) Olsen CM; ,2007 El riesgo relativo de muerte por cáncer de ovario entre las mujeres con el mayor índice de masa corporal (35 a 40 kg/m²) fue de 1.51 (IC 95% 1.12 a 2.2) en comparación con los de peso normal (IMC 18,5 a 24,9 kg / m²) ^{Calle EE, 2003.}

3.2 JUSTIFICACIÓN

El Carcinoma Epitelial de Ovario (CEO) representa aproximadamente el 85% de los tumores malignos del ovario. De acuerdo a su subgrupo histológico son serosos, endometrioides, mucinosos, mixtos e indiferenciados. (Anexo 5.3 Cuadro 1)

Existe una variedad histológica llamada tumor de ovario limítrofe (TOL) o también de bajo potencial maligno, que representa del 15 al 20% de las neoplasias epiteliales. La peculiaridad en la conducta biológica de este tumor es que a pesar de no reunir características histológicas de cáncer invasor, se puede comportar como metastásico con recurrencia a más largo plazo que el invasor ^{Cadron I, 2006.}

Para 2009, en los Estados Unidos de Norteamérica se esperaban 21,550 casos nuevos por año, y 14,600 defunciones. Esto nos traduce los pobres resultados en curación que se pueden lograr en estos pacientes, ya que 60% se encuentran en etapas avanzadas. Jemal A, 2009. A nivel nacional, las estadísticas más recientes se reportan 2 907 registros de cáncer de ovario nuevos en el año 2003, con mayor número de casos entre los 45 a 59 años ^{SSA, 2003.}

El diagnóstico definitivo del (CEO) se establece con el análisis de tejido, obtenido la mayoría de las veces durante una laparotomía diagnóstica idealmente en transoperatorio (ETO) para poder realizar en una sola cirugía el tratamiento quirúrgico completo que es la etapificación/citorreducción ^{Geomini P, 2005.}

Cabe mencionar que esta GPC se enfoca al tratamiento posterior al diagnóstico de CEO que se hace con el ETO. Pero es importante aclarar que todo paciente con sospecha de cáncer de ovario epitelial debe realizarse preoperatoriamente la medición de marcadores tumorales, siendo los más útiles el CA 125 en los serosos y el CA 19.9 en los mucinosos. El manejo estándar convencional del cáncer epitelial de ovario consiste en la etapificación quirúrgica, y citorreducción del volumen tumoral microscópico transcelómico.

En general al momento de la laparotomía se encuentran 2 grupos de pacientes: los que presentan enfermedad aparentemente limitada a la pelvis (o estadio aparentemente temprano y pacientes con

enfermedad diseminada transcelómica (carcinomatosis) y/o ganglionar voluminosos. El primer grupo requiere una cirugía estadificadora (histerectomía total abdominal, salpingooforectomía bilateral, omentectomía infracólica, linfadenectomía pélvica bilateral y retroperitoneal, lavado peritoneal y biopsias de lesiones sospechosas en el peritoneo) (Anexo 5.3 cuadro II, III, IV) El segundo grupo requiere lo mismo que el primer grupo pero además de reseca todas las lesiones macroscópicas que se identifiquen en la cavidad peritoneal^{Hennessy BT, 2009.}

Desde la perspectiva del ginecólogo-oncólogo, se considera que en la mayoría de los pacientes con cáncer de ovario, la resección de todo el tumor visible puede ser removido sin complicaciones, sin perjudicar a la paciente y alcanzando índices de sobrevida óptimos. En la realidad, las restricciones en la extensión de la cirugía frecuentemente se presentan debido a características de la enfermedad o de la paciente tales como la invasión a órganos vitales o enfermedades asociadas, pero también debido a las habilidades técnicas del cirujano.

Tratando de hacer más objetiva, homogénea y uniforme la descripción de los hallazgos transoperatorios y las decisiones quirúrgicas y médicas, (como la quimioterapia intraperitoneal), en algunas instituciones oncológicas se ha tratado de establecer escalas objetivas de carcinomatosis, siendo la más aceptada y reproducible o el Índice de Carcinomatosis Peritoneal (ICP)^{Sugarbaker PH, 2005} (Anexo 5.3 cuadro V).

3.4 OBJETIVO DE ESTA GUÍA

La guía de práctica clínica: **Tratamiento Médico y Quirúrgico del Cáncer Epitelial del Ovario**, forma parte de las guías que integrarán el catálogo maestro de guías de práctica clínica, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2007-2012.

La finalidad de este catálogo, es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del primer nivel de atención, las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales sobre:

1. Determinar los factores que influyen en el resultado del tratamiento de pacientes con Cáncer Epitelial de Ovario (CEO)
2. Determinar los parámetros para elegir entre la quimioterapia neoadyuvante o tratamiento quirúrgico inicial
3. Analizar la utilidad clínica los estudios de quimiosensibilidad y de resistencia a la quimioterapia
4. Comparar el cisplatino y el carboplatino en relación al resultado del tratamiento del CEO
5. Definir cómo se calcula la dosis de Carboplatino
6. Enumerar las indicaciones de paclitaxel
7. Describir las indicaciones del tratamiento adyuvante y de la citorreducción
8. Definir la conducta terapéutica a seguir con las pacientes en que se realiza citorreducción óptima y en las que es subóptima
9. Definir la utilidad clínica del índice de carcinomatosis
10. Definir los criterios de resecabilidad en pacientes con sospecha de CEO avanzado

11. Definir en qué pacientes se debe realizar citorreducción transcelómica y ganglionar
12. Identificar los factores asociados al pronóstico derivado de la citorreducción
13. Describir los parámetros pronóstico de cirugía conservadora en CEO invasor
14. Analizar el papel de la laparoscopia en cáncer de ovario
15. Analizar la utilidad de la quimioterapia intraperitoneal en CEO

Lo anterior favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

3.5 DEFINICIÓN

El cáncer epitelial de ovario (CEO) es la neoplasia maligna que se origina en las superficies epiteliales del ovario. National Cancer Institute, Dictionary of Cancer Terms. <http://www.cancer.gov/diccionario/?CdrID=445074>

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

La presentación de la evidencia y recomendaciones en la presente guía corresponde a la información obtenida de GPC internacionales, las cuales fueron usadas como punto de referencia. La evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas, corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron. Las evidencias en cualquier escala son clasificadas de forma numérica o alfanumérica y las recomendaciones con letras, ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una de las GPC. En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación el número y/o letra representan la calidad y fuerza de la recomendación, las siglas que identifican la GPC o el nombre del primer autor y el año de publicación se refieren a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información como en el ejemplo siguiente:

| Evidencia / Recomendación | Nivel / Grado |
|--|----------------------|
| E. La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP, a través de la escala de Braden tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud | 2++ (GIB, 2007) |

En el caso de no contar con GPC como documento de referencia, las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis de la información obtenida de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales. La escala utilizada para la gradación de la evidencia y recomendaciones de estos estudios fue la escala Shekelle modificada.

Cuando la evidencia y recomendación fueron gradadas por el grupo elaborador, se colocó en corchetes la escala utilizada después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación, y posteriormente el nombre del primer autor y el año como a continuación:

| Evidencia / Recomendación | Nivel / Grado |
|--|---------------------------------------|
| E. El zanamivir disminuyó la incidencia de las complicaciones en 30% y el uso general de antibióticos en 20% en niños con influenza confirmada | 1a [E: Shekelle] Matheson, 2007 |

Los sistemas para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se describen en el Anexo 5.2.

Tabla de referencia de símbolos empleados en esta Guía:

| | |
|---|-------------------------|
|  | EVIDENCIA |
|  | RECOMENDACIÓN |
|  | PUNTO DE BUENA PRÁCTICA |

4.1 QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA PARA CEO

4.1.1 PRINCIPIOS GENERALES DE TRATAMIENTO

4.1.1.1 DETERMINANTES DEL RESULTADO

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado



El tratamiento del CEO está determinado principalmente por la etapa de la enfermedad al momento del diagnóstico. (Anexos 5.3 cuadro II, IV)

Aproximadamente 75% de las mujeres tienen estadio III (enfermedad que se ha extendido por toda la cavidad peritoneal o que afecta los ganglios linfáticos) o IV (extendido a más zonas distantes) al momento del diagnóstico. El estándar de cuidado para estas pacientes es máxima citorreducción quirúrgica seguida de quimioterapia basada en taxanos y platino.

El restante 25 por ciento de las mujeres se presentan con estadio I (enfermedad confinada al ovario) o II de la enfermedad (tumor más allá del ovario, pero limitado a pelvis). Estos pacientes son tratados inicialmente con cirugía. Tratamiento posterior no se recomienda para las mujeres con tumores estadio I bien o moderadamente bien diferenciados ya que las tasas de supervivencia global y libre de enfermedad a cinco años son mayores de 90%. Para las mujeres con alto riesgo estadio I y II, agregar quimioterapia basado taxano y platino reduce significativamente la probabilidad de recaída de la enfermedad

V
[E: ASCO]
Heintz , 2006

E

El manejo inicial de primera elección para las mujeres con estadio III o IV CEO es la cito reducción quirúrgica primaria seguida de quimioterapia sistémica. Sin embargo, la cito reducción inicial puede no ser factible por varias razones por ejemplo enfermedades asociadas, ascitis masiva, mal estado general, alto riesgo de mortalidad perioperatoria.

Un enfoque alternativo es la quimioterapia neoadyuvante en pacientes sensibles con citorreducción quirúrgica posterior. Una ventaja potencial de este enfoque es evitar la cirugía agresiva en mujeres con enfermedad quimiorresistente, que tienen un mal pronóstico independientemente del tratamiento. La quimioterapia neoadyuvante también podría aumentar la proporción de mujeres para quienes la cirugía de citorreducción óptima es posible.

III

[E: ASCO]

Ansquer, 2001

E

En los pacientes con enfermedad avanzada, los hallazgos sugieren que la quimioterapia neoadyuvante proporciona una mayor probabilidad de reducción óptima y morbilidad quirúrgica menor en comparación con citorreducción inicial, siempre y cuando la quimioterapia preoperatoria se limite a tres o menos.

La cirugía puede ser menos difícil, con una menor probabilidad de complicaciones, especialmente en pacientes frágiles

I

[E: ASCO]

Bristow, 2006

Kumar, 2007

Hou, 2007

E

Los datos más convincentes en apoyo de la equivalencia y las posibles ventajas de la quimioterapia neoadyuvante en la cirugía de citorreducción inicial provienen de un informe preliminar de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC). En este ensayo, 700 pacientes con estadio IIIC/IV fueron asignados al azar a cirugía inicial de citorreducción seguida de seis ciclos de quimioterapia basada en platino o cirugía de intervalo de citorreducción precedido y seguido de tres ciclos de quimioterapia.

En un informe preliminar, con una mediana de seguimiento de 4,8 años, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) fue similar en ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, la cirugía de citorreducción de intervalo redujo significativamente las complicaciones en comparación con el grupo de la cirugía inicial, incluyendo un número significativamente menor muertes postoperatorias (2,7 y 6% respectivamente), fiebre postoperatoria (dos versus 8%), hemorragia (1 frente a 7%), y coágulos de sangre (0,3 frente a 2,4%).

II b
(E. Shekelle)

Johnson, 2007.

|

[E: ASCO]

Vergote, 2008.

E

El manejo inicial de primera elección para las mujeres con estadio III o IV CEO es la citorreducción quirúrgica primaria seguida de quimioterapia sistémica. Sin embargo, la cito reducción inicial puede no ser factible por varias razones por ejemplo enfermedades asociadas, ascitis masiva, mal estado general, alto riesgo de mortalidad perioperatoria.

Un enfoque alternativo es la quimioterapia neoadyuvante en pacientes sensibles con citorreducción quirúrgica posterior. Una ventaja potencial de este enfoque es evitar la cirugía agresiva en mujeres con enfermedad quimiorresistente, que tienen un mal pronóstico independientemente del tratamiento La quimioterapia neoadyuvante también podría aumentar la proporción de mujeres para quienes la cirugía de citorreducción óptima es posible.

III
[E: ASCO]

Ansquer, 2001

R

No se ha establecido con certeza cuales pacientes se tratan mejor con quimioterapia inicial. La mediana de la SLP y SG reportados son más bajos que los que se han observado en otros ensayos clínicos de citorreducción y quimioterapia inicial, y suscita preocupación a la hora de interpretar los resultados. Nos reservamos este enfoque para las pacientes que no son buenas candidatas para soportar un procedimiento de citorreducción agresiva inicial o para aquellas con enfermedad extensa que no pueda realizarse citorreducción óptima (por ejemplo metástasis pulmonares o en hígado y las enfermedades en pedículo hepático).

B
[E: ASCO]
Ansquer Y, 2001
A
[E: ASCO]
Bristow, 2006
Kumar, 2007
Vergote, 2008.
Hou JY, 2007

4.2 UTILIDAD DE LA QUIMIOSENSIBILIDAD Y ENSAYOS DE RESISTENCIA

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

La utilidad de los ensayos *in vitro* de quimiosensibilidad o resistencia no se han validado de manera prospectiva, y los beneficios y costos no se han demostrado con claridad.

Una revisión sistemática sobre la sensibilidad a la quimioterapia y los ensayos de resistencia en una variedad de neoplasias malignas concluyó que el aumento de las tasas de respuesta fueron observados durante la terapia guiada por ensayo, pero que las diferencias podrían atribuirse a factores de confusión o sesgo

IV
[E: ASCO]
Gallion, 2006
I
[E: ASCO]
Samson, 2004

R

No existe evidencia científica suficiente para recomendar estudios de quimiosensibilidad o resistencia.

D
[E: ASCO]
Samson, 2004

4.3 QUIMIOTERAPIA COMBINADA BASADA EN PLATINO

4.3.1 COMPUESTOS DE PLATINO

| Evidencia / Recomendación | Nivel / Grado |
|---|---|
| <p data-bbox="164 789 329 915">E</p> <p data-bbox="367 569 1049 636">Un meta-análisis incluyó 8763 mujeres tratadas en 49 ensayos y llegó a las siguientes conclusiones:</p> <p data-bbox="367 657 1049 758">Para la quimioterapia combinada con platino en comparación con la monoterapia sin platino, el HR para la supervivencia fue de 0,93 (IC 95% 0.83-1.05).</p> <p data-bbox="367 779 1049 879">Para la quimioterapia combinada con platino en comparación con la monoterapia con platino, el HR para la supervivencia fue de 0,91 (IC 95% 0.79-1.05).</p> <p data-bbox="367 900 1049 1001">Para quimioterapia combinada con platino en comparación con el mismo régimen, sin cisplatino, El HR para la supervivencia fue de 0,88 (IC 95%: 0,79 a 0,98).</p> <p data-bbox="367 1022 1049 1224">En prácticamente todos los ensayos aleatorios, la terapia de rescate de platino fue ofrecido a las mujeres en los grupos sin platino en el momento de la recaída, lo que probablemente oscureció la verdadera mejora en la supervivencia derivadas de medicamentos del tipo de platino.</p> | <p data-bbox="1187 726 1317 789">I [E: ASCO]</p> <p data-bbox="1073 810 1430 978"><i>Chemotherapy for advanced ovarian cancer. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. Cochrane Database Syst Rev 2000</i></p> |

4.4 EQUIVALENCIA DE CISPLATINO Y CARBOPLATINO

| Evidencia / Recomendación | Nivel / Grado |
|--|---|
| <p data-bbox="164 1661 329 1787">E</p> <p data-bbox="367 1629 1049 1766">Diferentes estudios han concluido que cisplatino y carboplatino son terapéuticamente equivalentes en mujeres con CEO avanzado, tanto sólo, como en combinación con paclitaxel.</p> | <p data-bbox="1187 1566 1317 1629">I [E: ASCO]</p> <p data-bbox="1073 1640 1430 1837"><i>Chemotherapy for advanced ovarian cancer. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. Cochrane Database Syst Rev 2000</i></p> |

E

Un ECA incluyó 208 mujeres con estadios IIB a IV y se asignaron aleatoriamente a paclitaxel (175 mg /m² en 3 horas) seguido de cisplatino (75 mg/m²) o carboplatino. En un seguimiento de 37 meses en promedio, se observó tasa de respuesta global (64 frente 74%), la SLP, y la SG fueron similares. Como era de esperar, en el grupo de paclitaxel / carboplatino se presentaron significativamente menos náuseas, vómitos, y neuropatía, pero más mielosupresión.

I
[E: ASCO]
Neijt , 2000

E

Se compararon seis ciclos de paclitaxel (135 mg/m² para 24 horas) más cisplatino(75 mg/m²) con paclitaxel (175 mg/m² más de tres horas), además de carboplatino; en 840 mujeres con citorreducción óptima en estadio III CEO No hubo diferencias significativas la SLP (20,7 frente a 19,4 meses para carboplatino y cisplatino, respectivamente) ni en la supervivencia (57,4 frente a 48,7 meses, respectivamente). La incidencia de toxicidad gastrointestinal, renal y metabólico fue peor con el cisplatino, aunque la tasa de neuropatía de grado 3 ó 4 fue similar en los dos brazos.

I
[E: ASCO]
Ozols, 2003

E

En 798 mujeres con diagnóstico reciente de CEO avanzado se compararon seis ciclos de paclitaxel (185 mg / m²) ya sea con cisplatino(75 mg / m²) o carboplatino. La proporción de pacientes que estaban libre de progresión a los dos años no fue significativamente diferente (40 frente a 37,5% para el cisplatino y carboplatino respectivamente) y el carboplatino se asoció con más toxicidad hematológica, pero menos gastrointestinales y neurológicos. Como era de esperar, la calidad de vida de los resultados fue mejor con carboplatino en comparación con cisplatino

I
[E: ASCO]
Du Bois , 2003
Greimel , 2006

R

Antes de prescribir la quimioterapia recordar que el Cisplatino se asocia con más neurotoxicidad, nefrotoxicidad, ototoxicidad y toxicidad gastrointestinal, pero menos mielosupresión que el carboplatino. El carboplatino es más fácil de administrar, pero provoca más mielosupresión (especialmente trombocitopenia) es acumulativo y puede limitar la dosis, especialmente cuando carboplatino es combinado con otros agentes (por ejemplo, paclitaxel)

B
[E: ASCO]
Herzog , 2010

4.5 CÁLCULO DE LA DOSIS DE CARBOPLATINO

| Evidencia / Recomendación | Nivel / Grado |
|---------------------------|---|
| <p>E</p> | <p>Se realizó un estudio para evaluar si la administración prolongada de paclitaxel en combinación con cisplatino mejoraba la SG. Los pacientes con CEO avanzado tienen un pronóstico malo. Los resultados del tratamiento con cisplatino y paclitaxel no mejoran, de forma significativa, cuando se prolonga la infusión de paclitaxel de 24 a 96 horas.</p> <p style="text-align: right;">I [E: ASCO] Spriggs, 2007</p> |
| <p>E</p> | <p>La dosis óptima de paclitaxel en combinación con carboplatino se estudió con 502 pacientes con CEO avanzado no tratados previamente comparando seis ciclos de tres semanas de carboplatino con 175 mg/m² paclitaxel ó con 225 mg/m² de paclitaxel. No hubo diferencias significativas en la tasa de respuesta a la enfermedad, a cuatro años, entre los grupos que recibieron la dosis más alta comparada con la menor. Sin embargo, el perfil de toxicidad (en particular el grado de neurotoxicidad) disminuyó significativamente a la dosis más baja.</p> <p style="text-align: right;">I [E: ASCO] Bolis G, 2004</p> |
| <p>E</p> | <p>Aunque los primeros ensayos clínicos que demuestran la eficacia de la terapia combinada utilizaron una infusión de 24 horas de paclitaxel, horarios de infusión de tres horas, son ahora mucho más comunes. Un ensayo aleatorio mostró tasas de respuesta similares con ambas, y la infusión de tres horas produjo más neurotoxicidad, pero menos mielosupresión.</p> <p>El cisplatino se asocia con más neurotoxicidad y menos mielosupresión que el carboplatino.</p> <p style="text-align: right;">V [E: ASCO] Herzog, 2010</p> |

R

Con el fin de reducir al mínimo toxicidad, se puede combinar paclitaxel 24-horas con cisplatino o paclitaxel de tres horas con el carboplatino.

B
[E: ASCO]
Herzog, 2010

E

Paclitaxel semanal puede ser más eficaz que la administración de fármacos cada tres semanas, pero a costa de mayor toxicidad. Un ensayo fase III con 631 pacientes comparó semanalmente ("dosis densas") paclitaxel (80 mg/m² los días 1, 8 y 15), con carboplatino día 1 cada tres semanas) en comparación con paclitaxel cada tres semanas (180 mg/m² el día 1) más carboplatino (día 1), con ambos regímenes repite cada 21 días durante seis a nueve ciclos. En un seguimiento promedio de 29 meses, el uso de paclitaxel de dosis semanal con carboplatino cada tres semanas, en comparación con paclitaxel y carboplatino cada tres semanas se asoció con una mejoría estadísticamente significativa en ambos SLP (28 frente a 17 meses) y SG (en dos años, el 84 frente al 78%). Estos beneficios se observaron a pesar de la mayor tasa de interrupción del tratamiento por toxicidad y la mayor proporción de pacientes que tenían al menos un ciclo de retraso por toxicidad en el tratamiento (76 frente a 67%) en el brazo de dosis frecuentes.

Aunque la frecuencia de toxicidad no hematológica grave (grado de 3 o 4) (incluyendo neurotoxicidad) fue similar con ambos regímenes, anemia grave se informó con mayor frecuencia con paclitaxel semanal (69 frente a 44 por ciento). Neutropenia grado 3 o 4 fue prominente en ambos grupos (88 y 92% con el tratamiento convencional y dosis densa respectivamente), pero la incidencia de neutropenia febril fue sólo un 9% en ambos grupos. (cuadro 4)

I
[E: ASCO]
Safra, 2009
Katsumata, 2009

4.6 CISPLATINO O CARBOPLATINO MÁS PACLITAXEL

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

En un ensayo con mujeres con CEO estadio IIb a IV (óptimo o subóptimo) se asignaron al azar a nueve ciclos de cisplatino (75mg/m²) con una dosis de paclitaxel (175 mg/m² en tres horas), o cisplatino (75mg/m²) más ciclofosfamida (750mg/m²). El 48% de las pacientes en el grupo de ciclofosfamida pasaron a paclitaxel en el momento de la primera progresión.

El régimen que contenía paclitaxel se asoció con mejoras significativas en la respuesta global (59 frente al 45%), respuesta clínica completa (41 frente a 27%), con una mediana de seguimiento de 39 meses, mediana de SLP (16 frente 12 meses), y en la SG (36 contra 26 meses) a pesar de la elevada tasa de cruce.

I
[E: ASCO]

Piccart , 2000

Se asignaron aleatoriamente a 648 mujeres con mayor volumen (estadio IV con citorreducción subóptima, o estadio III) CEO a seis ciclos de uno de los siguientes regímenes:

Cisplatino 75mg/m² más paclitaxel 135mg/kg en 24 horas

El cisplatino en monoterapia (100 mg /m², una dosis más alta que con la terapia combinada)

Paclitaxel como agente único (200 mg/m² en 24 horas).

En comparación con el régimen que contiene cisplatino, la monoterapia con paclitaxel se asoció con una tasa de respuesta global significativamente menor (42 frente a 67%) y mediana de supervivencia libre de enfermedad (11 frente a 14% a 16 meses), el riesgo relativo (RR), ya sea para la progresión o muerte fue significativamente mayor con paclitaxel en monoterapia (RR 1,41, IC 95% 1.15-1.73).

La monoterapia con cisplatino comparada con paclitaxel más cisplatino resultó en tasas de respuesta y supervivencia similares. Después de un seguimiento promedio de 61 meses, mediana de supervivencia global no difirió (26 a 30 meses).

Estos resultados difieren de ensayos anteriores en que la mediana de supervivencia con cisplatino más paclitaxel fue más corto (26 frente a 38 meses). Se han propuesto posibles explicaciones: La más importante se refiere a terapia de segunda línea. Casi la mitad de los pacientes en cada grupo comenzó la quimioterapia sin protocolo antes de documentar la progresión de la enfermedad radiográficamente, por lo general se con base en evidencia clínica o quirúrgica de la persistencia de la enfermedad. Este cruce a otra terapia antes de progresión de la enfermedad objetivo puede haber oscurecido diferencias de supervivencia y dio lugar a una comparación no intencional de la quimioterapia concurrente frente a la secuencial.

Los pacientes que recibieron monoterapia con cisplatino presentaron más frecuentemente retrasos en el tratamiento o terminación anticipada, y una mayor tasa de rechazo o contraindicación a la cirugía de segunda vista. Los eventos adversos característicos de cisplatino (toxicidad gastrointestinal y renal) se produjo con mayor severidad con cisplatino solo que con el régimen combinado.

E

I
[E: ASCO]

Muggia, 2000

Diversos estudios apoyan la equivalencia de carboplatino y cisplatino cuando se combina con paclitaxel.

La International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) incluyó 2074 mujeres con todas las etapas del CEO (20 por ciento en estadio I o II). Comparo carboplatino mas paclitaxel con 2 grupos control que no incluían paclitaxel:

Carboplatino más paclitaxel

Carboplatino en monoterapia

Régimen de 3 fármacos (ciclofosfamida, doxorubicin y cisplatino).

Un tercio de los pacientes del grupo control recibieron paclitaxel de segunda línea, a menudo antes de la progresión clínica. Con una mediana de seguimiento de 51 meses, el carboplatino/paclitaxel y el grupo control tuvieron HR similar para sobrevida libre de progresión (0,93) y supervivencia global (0,98). La mediana de supervivencia para el paclitaxel/ carboplatino y el grupo control fue 36 frente 35 meses, respectivamente, mientras que la duración promedio de la sobrevida libre de progresión fue de 17 frente a 16 meses, respectivamente.

Los autores concluyeron que un solo agente carboplatino o régimen de 3 fármacos (ciclofosfamida, doxorubicin y cisplatino) son tan eficaces como paclitaxel y carboplatino como tratamiento de primera línea; (ICON3) además, el perfil de toxicidad favorable de la monoterapia con carboplatino, así como la supervivencia similares (33 meses para cada grupo) que se muestra en un ensayo previo (ICON 2) que compara directamente en primera línea de carboplatino y régimen de 3 fármacos (ciclofosfamida, doxorubicin y cisplatino) los llevó a favorecer a carboplatino sólo. Por otra parte, un análisis posterior de los resultados del ensayo ICON 2 mediante un modelo de pronóstico que considera extensión de la enfermedad residual, edad, grado histológico y estadio FIGO, concluye que la curva de supervivencia observada para el carboplatino fue realmente superior a lo esperado para la régimen de 3 fármacos (ciclofosfamida, doxorubicin y cisplatino). (Buyse M;)

La interpretación de esta prueba está limitada por su diseño, se incluyeron mujeres con estadio I a IV de la FIGO, la extensión de la cirugía primaria no se definió o restringió, y el juicio no fue auditado por un comité independiente de control de datos. Dado que los pacientes cuyos tumores recidivaron tras la monoterapia con carboplatino o paclitaxel, recibieron posteriormente otro fármaco, la mayoría (85%) de los pacientes

E

I
[E: ASCO]

ICON3 2002
Buyse, 2003.

recibieron la terapia secuencial. La mayoría de los líderes en el campo del tratamiento del cáncer de ovario creen que los taxanos concomitantes más un fármaco de platino ofrecen el mejor tratamiento para los pacientes con CEO

Con base en el perfil de seguridad favorable de derivados de platino (especialmente carboplatino) más paclitaxel, los beneficios de supervivencia demostrada y las pruebas que apoyan la eficacia equivalente de carboplatino y cisplatino; Carboplatino más paclitaxel es el estándar actual de cuidado para pacientes con citorreducción subóptima. Se recomiendan seis ciclos. Comenzar con una dosis de carboplatino más alta, en aquellas pacientes con un buen estado general. Docetaxel es un sustituto razonable de paclitaxel, sobre todo si la neuropatía se convierte en una preocupación fundamental.

El paclitaxel semanal (dosis densa) en combinación con carboplatino cada tres semanas es una opción que puede estar asociado con mejores resultados en lugar de la terapia convencional cada tres semanas de ambos fármacos. Sin embargo, la toxicidad relacionada con el tratamiento (toxicidad hematológica en particular) puede ser más pronunciada.

Para las pacientes que son reducidas de forma óptima, considerar el platino / taxanos intraperitoneal (IP) son recomendables, siempre y cuando el paciente tenga un favorable estado general.

Para las mujeres con enfermedad avanzada (estadios III y IV ya sea con pequeño o gran volumen de la enfermedad), las tasas de respuesta se aproximan a 90%, con 75% de respuesta clínica completa. Sin embargo, hasta tres cuartas partes de las personas con una respuesta clínica completa presentan recaída y finalmente, mueren a causa de su enfermedad. La mediana de supervivencia varía de 26 meses para las mujeres con enfermedad residual voluminosa hasta más de 66 meses para aquellas con volumen pequeño residual tratado por la vía IP.

La quimioterapia debe iniciarse dentro de cuatro a seis semanas de la cirugía cuando la paciente se ha recuperado totalmente de su operación. No parece haber ningún beneficio claro para la iniciar antes, aunque la fracción de crecimiento tumoral es mayor inmediatamente después de la citorreducción.

R

A
[E: ASCO]

Gadducci A, 2005

4.7 CARBOPLATINO MÁS DOCETAXEL Y BENEFICIO DE AGREGAR UN TERCER AGENTE

| Evidencia / Recomendación | Nivel / Grado |
|---------------------------|--|
| <p>E</p> | <p>El Docetaxel puede representar una alternativa menos tóxica que el paclitaxel. Se asignó aleatoriamente a 1077 mujeres con CEO fase IV carboplatino con paclitaxel o docetaxel. En un seguimiento medio de 23 meses, la eficacia fue comparable (mediana de SLP de 15 meses en ambos grupos, la supervivencia de dos años 69 contra 64%). El grupo de docetaxel reportó menos toxicidad general y mayor o igual neurotoxicidad de grado 2, menos artralgias, mialgias y debilidad de las extremidades. Sin embargo, el régimen de carboplatino más docetaxel se asoció a vómitos, diarrea y reacciones de hipersensibilidad, así como grado 3 a 4 neutropenia (94 frente a 84%), y sus consecuencias (fiebre neutropénica, 11 frente al 2%).</p> <p style="text-align: right;">I [E: ASCO] <i>Vasey, 2004</i></p> |
| <p>R</p> | <p>No existe evidencia suficiente para considerar el Docetaxel como una alternativa al paclitaxel. Sin embargo, la sustitución de paclitaxel por docetaxel parece adecuada en algunas circunstancias como cuando existe neuropatía significativa.</p> <p style="text-align: right;">B [E: ASCO] <i>Vasey, 2004</i></p> |
| <p>E</p> | <p>Los ensayos de fase III no han demostrado beneficio en la supervivencia con la adición de un tercer agente (gemcitabina, doxorubicina, epirubicina, topotecan, interferon gamma) al tratamiento de primera línea (paclitaxel/carboplatino)</p> <p style="text-align: right;">I [E: ASCO] <i>Du Bois, 2006</i> <i>Scarfone, 2006</i> <i>Bookman, 2009</i> <i>Alberts, 2008</i> <i>Aravantis, 2008</i> <i>Herrstedt, 2009</i></p> |

R

No existe suficiente evidencia para recomendar agregar un tercer agente al tratamiento de primera línea

D
[E: ASCO]

Du Bois , 2006
Scarfone, 2006
Bookman, 2009
Alberts , 2008
Aravantinos , 2008
Herrstedt, 2009

4.8 TERAPIA DE CONSOLIDACIÓN Y MANTENIMIENTO

4.8.1 TERAPIA DE MANTENIMIENTO

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

Aunque la mayoría de los pacientes con CEO logran una remisión clínica completa con quimioterapia de primera línea, la mayoría recurrirán; el tratamiento suele ser paliativo y no curativo. Hasta el 25% de las mujeres con CEO avanzado (estadio III o IV,) disfrutan de la supervivencia libre de progresión a largo plazo con la quimioterapia combinada basada en platino. Esto ha llevado a ensayos de mantenimiento o consolidación de terapia para mejorar el porcentaje de mujeres que permanecen sin recaídas. Estos esfuerzos se han centrado en:

Extender la duración de la inducción de quimioterapia (UP)

Prolongar la administración de un agente de quimioterapia

Quimioterapia IP agentes hormonales

Inmunoterapia

Ninguna de estas estrategias ha demostrado mejorar los resultados.

I
[E: ASCO]

Scarfone, 2002
Markman , 2003
Pfisterer J, 2006
Perez-Gracia, 2002
Hall , 2004
Berek , 2004
Wagner , 2001
Verheijen , 2006

III
[E: ASCO]

Barakat , 2002

E

En 277 mujeres con CEO avanzado con remisión clínica completa con quimioterapia de primera línea fueron asignados aleatoriamente a 3 ó 12 ciclos de monoterapia IV con paclitaxel (175 o 135 mg/m² cada 28 días). Mostró una prolongación significativa de siete meses en la mediana de la supervivencia libre de progresión (28 versus 21 meses) con 12, en comparación con tres meses de mantenimiento. Como era de esperar, la neuropatía relacionada con el tratamiento fue más frecuente con un tratamiento más prolongado.

El riesgo de progresión de la enfermedad aumentó notablemente después que la terapia de mantenimiento se detuvo, lo que sugiere que la enfermedad residual persiste.

I
[E: ASCO]

Markman , 2003

E

La falta de beneficio por un período adicional de cuatro ciclos de monoterapia con topotecan después de seis ciclos de carboplatino y paclitaxel se sugirió en dos ensayos clínicos aleatorios. En el mayor de los dos ensayos, 1308 mujeres fueron asignadas al azar a seis ciclos de paclitaxel (175 mg/m² en tres horas) y carboplatino con o sin cuatro ciclos adicionales de topotecán (1,25 mg / m² IV días 1 a 5 cada tres semanas). No hubo diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión o general.

I
[E: ASCO]

Pfisterer , 2006

De Placido , 2004

R

El beneficio de la quimioterapia de mantenimiento sigue siendo incierto. No ha cambiado el estándar de cuidado en la ausencia de una prueba confirmatoria.

Se utiliza la quimioterapia de mantenimiento solo con fines experimentales.

A
[E: ASCO]

Scarfone, 2002

Markman , 2003

Pfisterer , 2006

Perez-Gracia , 2002

Hall , 2004

Berek , 2004

Wagner , 2001

Verheijen , 2006

De Placido , 2004

B
[E: ASCO]

Barakat , 2002

4.9 ADYUVANCIA EN ETAPA TEMPRANA (I/IIA)

| Evidencia / Recomendación | Nivel / Grado |
|--|---|
| <p data-bbox="240 758 269 800">E</p> <p data-bbox="367 562 1049 1045">En el meta-análisis de Cochrane 2009 que incluyeron 1 277 mujeres con los siguientes resultados: De tres ensayos se concluyó que las mujeres que recibieron quimioterapia adyuvante basada en platino presentaron mayor supervivencia global (SG) que las que no la recibieron; beneficio en SG (HR 0.71 IC 95% 0.53-0.93; p=0.015). En cuatro ensayos se reportó que las mujeres que recibieron quimioterapia adyuvante tuvieron mejor SLP que los que no lo hicieron; HR 0.67 (IC95% 0.53-0.84) Un análisis de subgrupo mostró beneficio de la quimioterapia adyuvante entre mujeres con alto riesgo de recurrencia RR 0.48 (0.32-0.72) pero no entre aquellas de bajo riesgo RR 0.95 (0.54-1.66)</p> | <p data-bbox="1247 701 1260 722">I</p> <p data-bbox="1182 730 1317 762">[E: ESMO]</p> <p data-bbox="1073 768 1325 800"><i>Winter-Roach , 2009</i></p> |
| <p data-bbox="240 1188 269 1230">E</p> <p data-bbox="367 1098 1049 1335">Meta análisis Ontario 2004 que incluyeron 25 ECA de pacientes con etapa I sus conclusiones fueron: El estadio del cáncer de ovario es un importante factor pronóstico que influye en la supervivencia y la elección de la terapia. La calidad de la estadificación quirúrgica es un factor determinante de las recomendaciones de tratamiento</p> | <p data-bbox="1247 1115 1260 1136">I</p> <p data-bbox="1182 1144 1317 1176">[E: ESMO]</p> <p data-bbox="1073 1182 1195 1213"><i>Elit ,2004</i></p> |
| <p data-bbox="240 1556 269 1598">E</p> <p data-bbox="367 1388 1049 1803">En un ensayo clínico fase III para probar la eficacia de la quimioterapia adyuvante en pacientes con Ca de ovario etapa temprana con énfasis en la estadificación quirúrgica, 224 pacientes con quimioterapia adyuvante basada en platino y 224 observación; seguimiento de 5.5 años. La quimioterapia adyuvante se asoció con mejoría estadísticamente significativa en la SLP. El beneficio de la quimioterapia adyuvante parece limitarse a los pacientes con estadificación quirúrgica no óptima, es decir, las pacientes con más riesgo de enfermedad residual no apreciada.</p> | <p data-bbox="1247 1545 1260 1566">I</p> <p data-bbox="1182 1575 1317 1606">[E: ESMO]</p> <p data-bbox="1073 1612 1256 1644"><i>Trimbos , 2003</i></p> |

Las mujeres que tengan estadificación quirúrgica óptima, incluidos el muestreo de ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos, y tienen enfermedad en estadio I puede o no beneficiarse de la quimioterapia adyuvante basada en platino.

A las mujeres sin estadificación quirúrgica óptima se puede ofrecer dos opciones. La primera opción es que se someten a una nueva intervención para definir de manera óptima el estadio del tumor y, a continuación se ofrecerá terapia adyuvante basada en los resultados. La otra opción ofrecer quimioterapia basada en platino para disminuir el riesgo de recurrencia y mejorar la supervivencia.

No hay pruebas suficientes para hacer una recomendación sobre el papel de la radiación pélvica adyuvante, radioterapia abdominal-pélvica, intraperitoneal o fosfato crómico radiactivo.

R

A
[E: ESMO]

Elit ,2004

En 457 pacientes con cáncer de ovario en donde se evaluó la administración de quimioterapia adyuvante 3 ciclos vs. 6 ciclos con los siguientes resultados: SG a 5 años 81 vs 83% (3 ciclos vs 6 ciclos) HR 1.02 (p: 0.94).

Sin diferencia en la tasa de recurrencia.

E

I
[E: ESMO]

Bell , 2006

Se recomienda en etapas Ia, Ib grado 3 histológico, así como IC a IIA quimioterapia adyuvante a base paclitaxel y carboplatino 6 ciclos.

R

A
[E: ESMO]

Bell . 2006

En caso de cáncer de ovario etapa temprana no seroso se deberá considerar 3 ciclos de quimioterapia de paclitaxel carboplatino

R

A
[E: ESMO]

Bell . 2006

4.10 ADYUVANCIA EN ETAPA AVANZADA (IIB A IV)

| Evidencia / Recomendación | Nivel / Grado | |
|---------------------------|---|--|
| <p>E</p> | <p>En un meta-análisis con 2219 pacientes demostró que no hay diferencia entre carboplatino y cisplatino HR 1.02 (IC 0.93 a 1.12). En 2 ECA se comparó cisplatino y paclitaxel contra ciclofosfamida y cisplatino con mejoría en la sobrevida RR 0.6 (IC 0.5 a 0.8) a favor de cisplatino paclitaxel.</p> | <p>I [E: ESMO] Covens , 2004</p> |
| <p>E</p> | <p>Paclitaxel en combinación con carboplatino, está asociado con una mayor neurotoxicidad que el docetaxel y carboplatino, sin embargo, la combinación de docetaxel y carboplatino se asocia con más mielosupresión que el paclitaxel y carboplatino.</p> | <p>I [E: ESMO] Covens , 2004</p> |
| <p>R</p> | <p>Carboplatino EV con o sin paclitaxel o docetaxel se recomienda para quimioterapia postoperatoria en CEO II-IV.</p> | <p>A [E: ESMO] Covens , 2004</p> |
| <p>R</p> | <p>Las diferencias en los perfiles de toxicidad se deben discutir con los pacientes para elegir el régimen más apropiado. Cisplatino más paclitaxel EV también puede ser considerado como una opción de tratamiento.</p> | <p>A [E: ESMO] Covens , 2004</p> |
| <p>E</p> | <p>La adición de doxorrubicina a la quimioterapia aumenta la toxicidad, y la magnitud del beneficio en la supervivencia no es clara</p> | <p>I [E: ESMO] Covens , 2004</p> |

R

La incorporación de las antraciclinas, como parte de la primera línea de tratamiento no se recomienda en la actualidad

A
[E: ESMO]
Covens , 2004

E

Al menos un estudio ha demostrado un beneficio estadísticamente significativo de supervivencia asociada a la quimioterapia intraperitoneal, pero este hallazgo no es consistente en todos los ensayos

I
[E: ESMO]
Covens , 2004

R

Cuando la morbilidad potencial asociada con la quimioterapia intraperitoneal es considerado, el beneficio global es probable que sea pequeño. Por lo tanto, su uso no se recomienda

A
[E: ESMO]
Covens , 2004

E

La recomendación de que el paclitaxel o docetaxel es aceptable para ser utilizado en combinación con carboplatino, está basado en los resultados de un ensayo aleatorio que comparó docetaxel y carboplatino con paclitaxel y carboplatino. Los datos de supervivencia indican que no hay una diferencia significativa en la supervivencia libre de progresión y global entre los dos grupos de tratamiento. Hubo mayor mielosupresión con el docetaxel y carboplatino en comparación con el brazo el paclitaxel y carboplatino. Se reportó mayor neurotoxicidad con el paclitaxel y carboplatino que el brazo de docetaxel y carboplatino.

I
[E: ESMO]
Covens , 2004

R

La recomendación de que el carboplatino se puede utilizar sin paclitaxel se basa en los resultados de un amplio estudio aleatorizado (ICON3).

A
[E: ESMO]
Covens , 2004

E

En el meta análisis de Cochrane 1999 se incluyeron 49 EC que incluyeron 8763 pacientes. Los datos obtenidos fueron:

Mono terapia vs, combinación basado en platino: SG HR de 0.93, (IC 95% de 0.83 to1.05) favoreciendo la combinación.

Para regímenes no basados en platino vs. combinación con cisplatino: SG HR 0.88, 95% IC 0.79 a 0.98 a favor de esquemas basados en platino.

Mono terapia con platino comparado con combinación: SG HR de 0.91, 95% IC 0.79 a 1.05 favoreciendo la combinación.

Cisplatino contra carboplatino:

SG HR de 1.02, 95% IC 0.93 a 1.12. Sin una diferencia observada entre ambos.

I
[E: ESMO]
Covens , 2004

E

Se evaluaron 792 pacientes con cito reducción óptima con los siguientes resultados:

En donde se demostró que el esquema de CBP- Paclitaxel no fue inferior a Cisplatino Paclitaxel con RR para progresión de 0.88 (IC 0.75 a 1.03) y RR de mortalidad de 0.84 (IC 0.70 a 1.02).

I
[E: ESMO]
Ozols , 2003

R

Se recomienda quimioterapia basada en paclitaxel carboplatino 6 ciclos posterior a cito reducción óptima en etapa avanzada

A
[E: ESMO]
Ozols , 2003

E

Se incluyeron 3 ECA y 6 estudios no aleatorizados con 1336 pacientes en los cuales se concluye que la quimioterapia neo adyuvante debe limitarse a pacientes que son considerados irsecables ya que se observó disminución en la SG respecto al manejo quirúrgico.

I
[E: ASCO]
Bristow ; 2007

R

En caso de no ser posible la cito reducción se recomienda iniciar con quimioterapia neoadyuvante.

A
[E: ASCO]
Bristow ; 2007

E

Se evaluaron 277 pacientes con cáncer de ovario en etapa avanzada con respuesta completa a paclitaxel carboplatino aleatorizados a continuar con 3 vs. 12 ciclos de quimioterapia de mantenimiento con los siguientes resultados:

SLP 21 vs 28 meses (3 ciclos vs 12 ciclos) p: .0035 sin beneficio en sobrevida global y con mayor toxicidad con 12 ciclos.

I
[E: ASCO]
Markman , 2003

R

El manejo de la quimioterapia después de la remisión se debe considerar solo en casos seleccionados.

C

[E: ASCO]

Markman , 2003

4.11 MANEJO DE PACIENTES EN ETAPA III DE CEO CON CITORREDUCCIÓN NO ÓPTIMA Y ETAPA IV

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

Se ha descrito el perfil de seguridad, los beneficios de supervivencia de paclitaxel en comparación con un régimen sin paclitaxel y la eficacia equivalente de carboplatino y cisplatino en varios ECA

I

[E: ASCO]

Piccart , 2000

Muggia , 2000

R

Se sugiere seis ciclos de carboplatino más paclitaxel intravenoso para las mujeres con CEO en etapa IV o con citorreducción subóptima (enfermedad residual 1cm) en estadio III. Una Alternativa puede ser cisplatino más paclitaxel

Un método estándar se describe en el cuadro 4.

Se puede usar dosis alta densidad (semanal paclitaxel más cada tres semanas carboplatino).

Comentar los riesgos, los beneficios potenciales, y posibles inconvenientes de la terapia de dosis frecuentes con los pacientes, pero no necesariamente favor de esta opción hasta que se disponga de más datos que confirmen la eficacia y aclarar el impacto sobre la toxicidad. Docetaxel es un sustituto razonable de la paclitaxel, sobre todo si la neuropatía se convierte en una preocupación fundamental.

B

[E: ASCO]

Piccart , 2000

Muggia , 2000

Katsumata, 2009

4.12 QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL (IP)

4.12.1 CISPLATINO INTRAPERITONEAL, PACLITAXEL INTRAPERITONEAL

| Evidencia / Recomendación | Nivel / Grado |
|---------------------------|---|
| <p>E</p> | <p>En un subgrupo de mujeres con citorreducción óptima (a <0,5 cm), pero a costa de toxicidad significativa, varios ensayos de gran tamaño sugieren un beneficio significativo de supervivencia con la quimioterapia intraperitoneal (IP) en comparación con la quimioterapia intravenosa. Una conclusión similar se dio a conocer mediante dos metaanálisis de ensayos aleatorios que comparan la terapia intravenosa convencional con quimioterapia que incluía un componente de administración IP.</p> <p style="text-align: right;">I [E: ASCO] <i>Rothenberg , 2003</i> <i>Armstrong , 2006</i> <i>Jaaback , 2006</i> <i>Hess LM,2007</i></p> |
| <p>R</p> | <p>Considerar IP para mujeres con enfermedad en estadio III, con un tumor con pequeño volumen residual después de la citorreducción quirúrgica máxima. Es obligatorio informar a la paciente sobre los posibles beneficios y las toxicidades asociadas con este tratamiento.</p> <p>Al menos por ahora, un régimen estándar intravenoso de paclitaxel más carboplatino es una alternativa aceptable a la terapia de IP para estas pacientes debido a los problemas de toxicidad.</p> <p>Los estudios en curso tratarán de identificar los regímenes IP efectivos pero más tolerables en estudios de fase III. Las mujeres con citoreducción óptima en estadio III CEO y un buen estado general deberán al menos ser informados respecto a esta opción.</p> <p style="text-align: right;">A [E: ASCO] <i>Rothenberg , 2003</i> <i>Armstrong , 2006</i> <i>Jaaback , 2006</i> <i>Hess, 2007</i></p> |
| <p>E</p> | <p>Se incluyeron 429 pacientes etapa III con los siguientes resultados:</p> <p>SLP 23.8 vs. 18.3 meses (p.005) SG 65.6 vs. 49.7 meses (p.03) a favor de la quimioterapia intraperitoneal.</p> <p style="text-align: right;">I [E: ASCO] <i>Armstrong , 2006</i></p> |
| <p>R</p> | <p>La quimioterapia intraperitoneal debe administrarse posterior a citorreducción óptima en pacientes con EC III en centros especializados.</p> <p style="text-align: right;">A [E: ASCO] <i>Armstrong , 2006</i></p> |

4.13 MANEJO TERAPIA IP POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

| Evidencia / Recomendación | Nivel / Grado |
|---|--|
| <p>E El papel de la terapia IP en los pacientes que recibieron quimioterapia antes de la cirugía es incierto.</p> | <p>V [E: ASCO] <i>Marth , 2007</i></p> |
| <p>R Por consenso Internacional se concluye que a pesar de la falta de datos en este entorno, estas mujeres no deben quedar excluidas del tratamiento con IP después de la cirugía citorrreductora óptima.</p> | <p>B [E: ASCO] <i>Marth , 2007</i></p> |

4.14 UTILIDAD DEL ÍNDICE DE CARCINOMATOSIS PERITONEAL (ICP) Y QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL

| Evidencia / Recomendación | Nivel / Grado |
|--|---|
| <p>E Se describió la experiencia del uso de ICP como pronóstico en 60 pacientes con COE avanzado. Se sometieron a laparotomía citorrreductora observando enfermedad residual de 0 en 51%. Se encontró entre los otros factores pronósticos convencionales que un ICP > 10 se relaciona con 25% de sobrevida a 60 meses; ICP <10 se relaciona con 60% de sobrevida a 60 meses.</p> | <p>III [E: ESMO] <i>Tentes , 2003</i></p> |
| <p>E Se revisó sistemáticamente el uso de citorreducción con quimioterapia intraperitoneal con hipertermia en pacientes con cáncer de ovario avanzado o recurrente, encontrando 14 estudios, todos con nivel de evidencia III, documentando en 7 de ellos que el paciente que se beneficia de la QT IP es en el que se logra citorreduccion óptima. La sobrevida global fue de 22 a 54 meses y la sobrevida libre de recurrencia fue de 10 a 26 meses. Mortalidad de 3% y morbilidad de 5 al 36%.</p> | <p>I [E: ESMO] <i>Bijeli , 2007</i></p> |

E

Se revisaron en un periodo de 12 años, 56 pacientes con citorreducción y QT IP con hipertermia con CEO avanzado y recurrente, con doxorubicina intraoperatorio y cisplatino en los primeros 5 días de PO en 92% se logró citorreducción óptima con una puntuación de citorreducción completa de Sugarbaker (cuadro 6) de 0-1, y 8 % con puntuación de citorreducción completa de 2-3 (citorreducción no óptima). El promedio de ICP fue 13.4. Encontrando una diferencia en sobrevida de acuerdo al ICP >12: 40% a 60 meses. y <12: 82% a 60 meses. Con una morbilidad de 17.8% y una mortalidad del 1.8%

III
[E: ESMO]
Pavlov , 2009

E

El Instituto Nacional del Cáncer recomienda la QT IP como primera línea sin embargo la literatura existente concluye lo siguiente:

No se encontró consistencia en datos respecto al fármaco ya que se utilizó platino, doxorubicina, paclitaxel transoperatoria, otros con QT a través de catéter en el postoperatorio, en algunos casos en combinación con QT intravenosa, unos con hipertermia, otros sin hipertermia. Sin poder concluir cual sería la dosis, combinación y detalles técnicos de la hipertermia y tipos de catéter adecuados como tratamiento estándar

I
[E: ESMO]
Swart ,2008

R

El manejo objetivo de la carcinomatosis debe ser lo más homogéneo posible para estandarizar tratamientos y resultados, y el índice de carcinomatosis peritoneal (ICP) de Sugarbaker así como su puntuación de citorreducción completa (CC) es de los métodos más objetivos y reproducibles

C
[E: ESMO]
Tentes , 2003
Pavlov , 2009

R

La utilización de la QT IP, si bien en resultados preliminares parece que se beneficia a las pacientes con citorreducción óptima, debe ser bajo protocolo de ensayo clínico con las especificaciones de fármacos, dosis, con o sin hipertermia, esquema, forma de entrega entre los aspectos a definir como la mejor opción.

B
[E: ESMO]
Bijeli , 2007
Pavlov ,2009

4.15 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

4.15.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN CEO EN ETAPA APARENTEMENTE TEMPRANA

| Evidencia / Recomendación | Nivel / Grado |
|---------------------------|---|
| <p>E</p> | <p>En un estudio retrospectivo (SEER) de 6 686 pacientes en estadio I con y sin linfadenectomía se observó lo siguiente: El procedimiento mejoró la sobrevida global en pacientes con carcinoma epitelial de ovario (no de células claras) 85.9 a 93.3%. La extensión de la linfadenectomía (0 ganglios, menos de 10 ganglios y 10 o más ganglios) incremento la sobrevida de 87%, 91.9% y 93.8% respectivamente (p <0.01)</p> <p style="text-align: right;">IV [E: ESMO] Chan , 2007</p> |
| <p>R</p> | <p>En un estudio retrospectivo de 276 pacientes con cáncer epitelial de ovario y linfadenectomía pélvica y retroperitoneal sistemática para documentar topográficamente los sitios de metástasis se encontró una incidencia de metástasis de 44% y la frecuencia de metástasis pélvicas fue 30% y para-aórtica de 40 %. En estadios I, II, III y IV transcelómicos se documentaron a la linfadenectomía 20% con 40% y 55% con metástasis respectivamente. En retroperitoneo 63% tuvieron metástasis por arriba de la mesentérica inferior</p> <p style="text-align: right;">B [E: ESMO] Morice , 2003</p> |
| <p>R</p> | <p>Toda paciente con diagnóstico transoperatorio de cáncer de ovario deberá ser sometida a etapificación quirúrgica (cuadro 5)</p> <p style="text-align: right;">B [E: ESMO] Morice , 2003</p> |

Cáncer epitelial de ovario en estadio aparentemente temprano (macroscópicamente confinado a pelvis). En un ECA de 138 en el grupo de linfadenctomía y 130 en el grupo control que solo se realizó muestreo de ganglios se observó:

E

En el primero se incrementó el tiempo quirúrgico en promedio con un promedio de 90 minutos, 7% de los pacientes requirieron transfusión, con un sangrado promedio de 300 ml, no habiendo diferencias en la estancia hospitalaria.

Se detectaron metástasis 22% con la linfadenectomía formal y en el grupo control solo 9%

La recurrencia se presentó en 30% del grupo control y 22 % en el de estudio.

La sobrevida libre de progresión a 5 años fue de 71.3% en comparación de un 78.3%

La sobrevida global a 5 años fue de 81.3 contra 84.2%, no se logró demostrar significancia estadística.

I
[E: ESMO]
Maggioni , 2006

R

En las pacientes en estadio aparentemente temprano se debe realizar linfadenectomía sistemática para identificar metástasis ganglionares ocultas, identificando etapas reales e indicando adecuada adyuvancia.

B
[E: ESMO]
Maggioni , 2006

4.16 EVALUACIÓN PREOPERATORIA DE LA RESECABILIDAD EN PACIENTES CON SOSPECHA DE ENFERMEDAD AVANZADA PARA DECIDIR LAPAROTOMÍA CONTRA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANCIA

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

Se revisaron retrospectivamente 180 pacientes cuando menos con 1 criterio de irresecabilidad (ascitis >1000ml, extensión omental al bazo >1cm, enfermedad >1cm hepática, afección de pedículo hepático >1cm, enfermedad diafragmática >1cm, carcinomatosis con nódulos >1cm, adenopatía suprarrenal >1cm). Se sometieron a laparotomía con intento citorreductor, logrando citorreducción óptima <1cm en 92.2%. Cuando se identificaron 5 signos de los descritos, se disminuyó la citorreducción óptima al 80%.

III
[E: ESMO]
Salani , 2008

E

Radiólogos experimentados pertenecientes a 4 centros oncológicos con base en 14 criterios tomográficos de irreseabilidad identificaron 65 pacientes en etapa avanzada que posteriormente se sometieron a laparotomía logrando citorreducción en 78%.

III
[E: ESMO]
Axtell, 2007

E

Cuatro radiólogos identificaron, 123 TAC de pacientes en etapa avanzada considerándose irreseables 65 a 70% mediante 4 criterios (de Dowdy, de Nelsn, de Bristol y de Qayyumm), se logró citorreducción óptima 1 cm en 73.2%

III
[E: ESMO]
Gemer, 2009

R

En los pacientes con etapa clínicamente avanzada, la decisión de laparotomía con intento citorreductorio contra neoadyuvancia no debe basarse en la TAC como parámetro absoluto. Debe tomarse la decisión por un equipo quirúrgico con experiencia tomando en cuenta las condiciones generales de la paciente.

B
[E: ESMO]
Salani, 2008;
Axtell A, 2007
Gemer, 2009

4.17 CITORREDUCCIÓN TRANSCELÓMICA Y GANGLIONAR EN ETAPA AVANZADA

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

En un estudio de pacientes con Cáncer avanzado (etapas III y IV) se compara entre linfadenectomía sistemática pélvica y retroperiotneal contra resección de ganglios macroscópicamente afectados con citorreducción óptima peritoneal. Un ECA de 216 pacientes para linfademectomía y 211 para resección de ganglios macroscópicamente afectados se observó lo siguiente:
En los de linfadenectomía se incrementó en promedio, 90 minutos el tiempo de la cirugía, 350 mililitros más de sangrado y 11% más requirieron transfusión. La estancia intra-hospitalaria fue similar en ambos brazos.
La sobrevida global a 5 años fue similar en ambos grupos 48.5% contra 47%.
La progresión de la enfermedad se observó en 29.4 meses contra 22.4 meses en promedio.
La sobrevida libre de progresión a 5 años fue de 31.2% contra 21.6%

I
[E: ESMO]
Panici, 2005

R

En pacientes con estadio avanzado de cáncer de ovario (etapa III) se deberá realizar linfadenectomía sistemática considerando que se incrementarán los requerimientos de transfusión, el sangrado y el tiempo quirúrgico, para mejorar el periodo libre de enfermedad.

A
[E: ESMO]

Panici, 2005

E

En un estudio retrospectivo de 276 pacientes con cáncer epitelial de ovario y linfadenectomía pélvica y retroperitoneal sistemática para documentar topográficamente los sitios de metástasis se encontró una incidencia de metástasis de 44% y la frecuencia de metástasis pélvicas fue 30% y paraaórtica de 40 %
En estadios I, II, III/IV transcelómicos se documentaron a la linfadenectomía 20% con 40% y 55% con metástasis respectivamente. En retroperitoneo 63% tuvieron metástasis por arriba de la mesentérica inferior

IV
[E: ESMO]

Morice, 2003

R

La linfadenectomía debe ser realizada aun en pacientes con estadio Ia y debe ser sistemática hasta los vasos renales.

B
[E: ESMO]

Morice, 2003

4.18 PRONÓSTICO DERIVADO DE LA CITORREDUCCIÓN

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

En una revisión clínica que incluyó varios meta análisis, sobre el efecto de la citorreducción primaria óptima (enfermedad residual de 1 a 2 cm) comparada con citorreducción subóptima en la sobrevida en cáncer de ovario avanzado. Se incrementaron los meses de sobrevida, dos veces o más cuando se realizó citorreducción óptima en comparación con la subóptima.

V
[E: ESMO]

Bola, 2006

E

Un estudio retrospectivo que incluyó 1895 pacientes con etapa III tratadas con cirugía y quimioterapia adyuvante para establecer los factores pronósticos para recurrencia y sobrevida global a 5 años concluyó lo siguiente:

Los factores de mal pronóstico para sobrevida global y sobrevida libre de progresión son: edad mayor de 60 años, ECOG mayor de 0, histología de células claras y mucinosas, cualquier volumen de enfermedad residual. A mayor volumen de enfermedad residual peor pronóstico.

I
[E: ESMO]
Winter , 2007

R

En los pacientes con etapa IIIC de cáncer epitelial de ovario la meta de la cirugía es lograr la citorreducción de máximo esfuerzo hasta donde sea posible.

A
[E: ESMO]
Bola S, 2006
Winter , 2007

4.19 PRONÓSTICO CIRUGÍA CONSERVADORA CEO INVASOR

| Evidencia / Recomendación | Nivel / Grado | |
|---------------------------|---|--|
| E | En un estudio retrospectivo del Programa de vigilancia, epidemiología y resultados finales (SEER) mediante análisis multivariado de 1186 pacientes menores de 50 años, en estadio IA y C. A 36% se les había realizado cirugía conservadora de un ovario y del útero, comparado con histerectomía con ooforectomía bilateral. No se encontró diferencia en sobrevida ni recurrencia de enfermedad | V [E: ESMO] <i>Wright , 2009</i> |
| E | Una revisión retrospectiva de 123 pacientes en estadio I, se identificaron 20 pacientes con cirugía conservadora comparada con histerectomía con ooforectomía bilateral no se observó diferencia significativa en sobrevida libre de recurrencia ni sobrevida global | I [E: ESMO] <i>Schlaerth , 2009</i> |
| R | La cirugía conservadora en cáncer de ovario epitelial está indicada en pacientes con paridad no satisfecha, sin sacrificar el resultado oncológico, cumpliendo con los criterios de enfermedad en etapa I | A [E: ESMO] <i>Wright , 2009</i> <i>Schlaerth , 2009</i> |

4.20 PAPEL DE LA LAPAROSCOPIA EN CÁNCER DE OVARIO

| Evidencia / Recomendación | Nivel / Grado | |
|---------------------------|--|---|
| <p>E</p> | <p>En una revisión de reporte de casos de laparoscopia en cáncer de ovario se demostró, en 107 pacientes con tumor de ovario limítrofe, que tuvieron la misma sobrevida que en la cirugía convencional. En cáncer invasor la serie que incluyó mayor número de pacientes (36 pacientes) en estadio temprano no se demostraron diferencias de sobrevida y recurrencia con la cirugía abierta.</p> | <p>IV [E: ESMO] <i>Cho , 2009</i></p> |
| <p>E</p> | <p>Se reportó que en 173 pacientes con etapa avanzada bajo laparoscopia diagnóstica 17% presentó metástasis en los puertos</p> | <p>IV [E: ESMO] <i>Vergote , 2005</i></p> |
| <p>E</p> | <p>En cáncer avanzado no se recomienda para citorreducción; sólo para laparoscopia de decisión (citorreducción óptima contra biopsia), por la incidencia de implantes de tumor en los puertos</p> | <p>B [E: ESMO] <i>Vergote , 2005</i></p> |
| <p>R</p> | <p>Se recomienda que, en caso de que se traten pacientes con cáncer de ovario mediante laparoscopia, se realice bajo ensayo clínico y siguiendo los principios de la etapificación abierta</p> | <p>C [E: ESMO] <i>Cho , 2009</i></p> |

4.21 TUMORES LIMÍTROFES (TOL)

| Evidencia / Recomendación | Nivel / Grado | |
|---------------------------|---|---|
| <p>E</p> | <p>En un estudio retrospectivo, se revisaron 101 pacientes con TOL, en etapa I aparente; 48% con etapificación completa (excepto linfadenectomía) en el grupo 1, y 52% con etapificación incompleta en el grupo 2. En los pacientes con etapificación completa se documentó 17% de enfermedad extraovarica incrementando la etapa a IIIA. Recurrieron 8% en el grupo 1, y 0% en grupo 2. Todas las recurrencias fueron en cirugía conservadora (recurrieron en ovario preservado). Todas se rescataron con cirugía. Sobrevida del 100% con seguimiento promedio de 75 meses (10 a 351 meses). Sugiriendo que en estadio aparente temprano, si se reportó el peritoneo claramente "normal", ausencia de patrón micropapilar, y es posible la vigilancia estrecha, se puede obviar la etapificación sin sacrificar la sobrevida</p> | <p>III [E: ESMO] <i>Camatte, 2004</i></p> |
| <p>R</p> | <p>En los pacientes con tumores de ovario limítrofe incidentales, se pudiera omitir la etapificación sin sacrificar el resultado en sobrevida. Siempre y cuando se reporte el peritoneo claramente "normal", ausencia de patrón micropapilar, y es posible la vigilancia estrecha, se puede obviar la etapificación sin sacrificar la sobrevida</p> | <p>B [E: ESMO] <i>Camatte, 2004</i></p> |
| <p>E</p> | <p>Se revisaron 276 pacientes con diagnóstico de TOL seroso, seguidos por 5 o más años. La sobrevida global fue de 95% (etapa I: 98%, etapas II-III: 91%), y la sobrevida libre de enfermedad de 78% (etapa I: 87%, etapa II-III: 65%). Los factores de mal pronóstico identificados fueron enfermedad irreseccable, implantes invasores así como el patrón micropapilar y microinvasión. Presentaron transformación a invasor bien diferenciado 6.8%</p> | <p>III [E: ESMO] <i>Longacre, 2005</i></p> |
| <p>R</p> | <p>El TOL en general es de buen pronóstico. El subgrupo con riesgo de recurrencia y el de mal pronóstico se identifica con una adecuada etapificación y seguimiento.</p> | <p>B [E: ESMO] <i>Longacre, 2005</i></p> |

E

En una revisión (SEER), se compararon 8 462 TOL (serosos y mucinosos) contra 8 462 invasores. La sobrevida global a 10 años fue para seroso: 96.9% en limítrofes contra 30.4% invasores. Para mucinosos fue 94% limítrofes contra 64.7% en invasores. Se identificó una mayor frecuencia de segundos primarios en tubo digestivo en las histologías mucinosas. Se identificó la enfermedad multicéntrica como probable patogénesis diferente de etapas localizadas.

III
[E: ESMO]
Sherman , 2004

R

En el caso de TOL tipo mucinoso investigar y vigilar la presencia de segundos primarios.

B
[E: ESMO]
Sherman , 2004

E

Se revisaron retrospectivamente 193 pacientes con TOL tratados con cirugía conservadora 97% en etapa I aparente. Con promedio de seguimiento de 6.9 años. En promedio a los 4.7 años de la cirugía inicial, en 11% se presentaron recurrencias, las cuales se rescataron en su totalidad con cirugía. Sobrevida del 100%.

III
[E: ESMO]
Shu-Burgman , 2006

E

Se revisaron 8 series de cirugía conservadora contra radical en pacientes con TOL. Se identificaron 5% de recurrencias en 860 pacientes con cirugía radical contra 13% de 729 pacientes con cirugía conservadora. Sin impacto en sobrevida en ninguno de los 2 grupos.

III
[E: ESMO]
Koskas , 2009

R

Cuando no hay forma de salvar parénquima ovárico, se sugiere intentar criopreservación ovárica para intentar obtener embriones a futuro.

A
[E: ESMO]
Koskas , 2009

R

La cirugía conservadora es válida en la paciente con paridad no satisfecha, incrementando ligeramente la recurrencia pero sin sacrificar la sobrevida global. En caso de documentarse tumor anexial bilateral, siempre deberán participar en el tratamiento los especialistas de biología de la reproducción, idealmente desde el preoperatorio

B
[E: ESMO]
Shu-Burgman E, 2006
Koskas , 2009

E

Se revisaron retrospectivamente 41 pacientes con etapas avanzadas de TOL tratados con cirugía conservadora. La mediana de seguimiento fue 57 meses, 56% de recurrencia pero con sobrevida de 100% a 5 años y de 92% a 10 años. Se lograron 18 embarazos (9 espontáneos) en 14 pacientes.

III
[E: ESMO]
Uzan , 2009

R

En pacientes con TOL avanzado, se puede lograr embarazo con buenos resultados oncológicos. Pero debe ser bien explicado a la paciente las posibilidades de fertilidad en ocasiones asistido por biología de la reproducción y explicando siempre riesgo beneficioso.

B

[E: ESMO]

Uzan , 2009

4.22 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

4.22.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN CEO EN ETAPA APARENTEMENTE TEMPRANA

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

En un estudio retrospectivo, se revisaron 101 pacientes con TOL, en etapa I aparente; 48% con etapificación completa (excepto linfadenectomía) en el grupo 1, y 52% con etapificación incompleta en el grupo 2. En los pacientes con etapificación completa se documentó 17% de enfermedad extra ovárica incrementando la etapa a IIIA. Recurrieron 8% en el grupo 1, y 0% en grupo 2. Todas las recurrencias fueron en cirugía conservadora (recurrieron en ovario preservado). Todas se rescataron con cirugía. Sobrevida del 100% con seguimiento promedio de 75 meses (10 a 351 meses). Sugiriendo que en estadio aparente temprano, si se reportó el peritoneo claramente "normal", ausencia de patrón micropapilar, y es posible la vigilancia estrecha, se puede obviar la etapificación sin sacrificar la sobrevida

III

[E: ESMO]

Camatte , 2004

R

En los pacientes con tumores de ovario limítrofe incidentales, se pudiera omitir la etapificación sin sacrificar el resultado en sobrevida. Siempre y cuando se reporte el peritoneo claramente "normal", ausencia de patrón micropapilar, y es posible la vigilancia estrecha, se puede obviar la etapificación sin sacrificar la sobrevida

B

[E: ESMO]

Camatte , 2004

E

Se revisaron 276 pacientes con diagnóstico de TOL seroso, seguidos por 5 o más años. La supervivencia global fue de 95% (etapa I: 98%, etapas II-III: 91%), y la supervivencia libre de enfermedad de 78% (etapa I: 87%, etapa II-III: 65%). Los factores de mal pronóstico identificados fueron enfermedad irrecusable, implantes invasores así como el patrón micropapilar y microinvasión. Presentaron transformación a invasor bien diferenciado 6.8%

III
[E: ESMO]
Longacre, 2005

R

El TOL en general es de buen pronóstico. El subgrupo con riesgo de recurrencia y el de mal pronóstico se identifica con una adecuada etapificación y seguimiento.

B
[E: ESMO]
Longacre TA, 2005

E

En una revisión (SEER), se compararon 8 462 TOL (serosos y mucinosos) contra 8 462 invasores. La supervivencia global a 10 años fue para seroso: 96.9% en límites contra 30.4% invasores. Para mucinosos fue 94% límites contra 64.7% en invasores. Se identificó una mayor frecuencia de segundos primarios en tubo digestivo en las histologías mucinosas. Se identificó la enfermedad multicéntrica como probable patogénesis diferente de etapas localizadas.

III
[E: ESMO]
Sherman ME, 2004

R

En el caso de TOL tipo mucinoso investigar y vigilar la presencia de segundos primarios.

B
[E: ESMO]
Sherman ME, 2004

E

Se revisaron retrospectivamente 193 pacientes con TOL tratados con cirugía conservadora 97% en etapa I aparente. Con promedio de seguimiento de 6.9 años. En promedio a los 4.7 años de la cirugía inicial, en 11% se presentaron recurrencias, las cuales se rescataron en su totalidad con cirugía. Supervivencia del 100%.

III
[E: ESMO]
Shu-Burgman E, 2006

E

Se revisaron 8 series de cirugía conservadora contra radical en pacientes con TOL. Se identificaron 5% de recurrencias en 860 pacientes con cirugía radical contra 13% de 729 pacientes con cirugía conservadora. Sin impacto en supervivencia en ninguno de los 2 grupos.

III
[E: ESMO]
Koskas P, 2009

R

Cuando no hay forma de salvar parénquima ovárico, se sugiere intentar criopreservación ovárica para intentar obtener embriones a futuro.

A
[E: ESMO]
Koskas P, 2009

R

La cirugía conservadora es válida en la paciente con paridad no satisfecha, incrementando ligeramente la recurrencia pero sin sacrificar la sobrevida global. En caso de documentarse tumor anexial bilateral, siempre deberán participar en el tratamiento los especialistas de biología de la reproducción, idealmente desde el preoperatorio

B
[E: ESMO]

Shu-Burgman E, 2006
Koskas P, 2009

E

Se revisaron retrospectivamente 41 pacientes con etapas avanzadas de TOL tratados con cirugía conservadora. La mediana de seguimiento fue 57 meses, 56% de recurrencia pero con sobrevida de 100% a 5 años y de 92% a 10 años. Se lograron 18 embarazos (9 espontáneos) en 14 pacientes.

III
[E: ESMO]

Uzan C, 2009

R

En pacientes con TOL avanzado, se puede lograr embarazo con buenos resultados oncológicos. Pero debe ser bien explicado a la paciente las posibilidades de fertilidad en ocasiones asistido por biología de la reproducción y explicando siempre riesgo beneficioso.

B
[E: ESMO]

Uzan C, 2009

4.23 CRITERIOS DE REFERENCIA

4.23.1 DEL PRIMER AL SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

✓/R

Criterio de referencia a segundo nivel

Aquellas pacientes con enfermedad recurrente o persistente que no son candidatas a continuar con manejo quirúrgico o sistémico.

Punto de buena práctica.

✓/R

Criterio de referencia al tercer nivel

Toda paciente con sospecha clínica y/o por imagen de cáncer de ovario

Punto de buena práctica.

✓/R

Las pacientes que acuden a primer o segundo nivel de Atención con diagnóstico histopatológico de Cáncer de ovario para atención de primera vez en la Institución deberán enviarse con laminillas y bloques de parafina, resumen clínico detallado del centro hospitalario en donde fue diagnosticada

Punto de buena práctica.

4.24 DÍAS DE INCAPACIDAD

4.24.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN CEO EN ETAPA APARENTEMENTE TEMPRANA

| Evidencia / Recomendación | Nivel / Grado | |
|---------------------------|--|---------------------------------|
| ✓/R | Incapacidad por 21 a 28 días. | Punto de buena práctica. |
| ✓/R | Aquellas pacientes sometidas a cirugía oncológica ameritan incapacidad por 21 a 28 días para el postoperatorio. | Punto de buena práctica. |
| ✓/R | Aquellas pacientes que se encuentren bajo tratamiento de quimioterapia y solo durante el tiempo de administración. | Punto de buena práctica. |
| ✓/R | Incapacidad por 21 a 28 días. | Punto de buena práctica. |
| ✓/R | Aquellas pacientes que por deterioro de su estado funcional como consecuencia de una enfermedad recurrente o persistente son enviadas a Medicina del Trabajo para valorar pensión. | Punto de buena práctica. |

5. ANEXOS

5.1. PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

Ejemplo de un protocolo de Búsqueda

PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.

Tratamiento Médico y Quirúrgico del Cáncer epitelial de Ovario

La búsqueda se realizó en los sitios específicos de Guías de Práctica Clínica, la base de datos de la biblioteca Cochrane y PubMed.

Criterios de inclusión:

Documentos escritos en idioma inglés o español.

Publicados durante los últimos 5 años.

Documentos enfocados a diagnóstico o tratamiento.

Criterios de exclusión:

Documentos escritos en idiomas distintos al español o inglés.

Estrategia de búsqueda

Primera etapa

Esta primera etapa consistió en buscar guías de práctica clínica relacionadas con el tema:

Diagnóstico y Tratamiento de Ansiedad en el Adulto mayor en PubMed.

La búsqueda fue limitada a humanos, documentos publicados durante los últimos 5 años, en idioma inglés o español, del tipo de documento de guías de práctica clínica y se utilizaron términos validados del MeSh. Se utilizó el término MeSh: Ovarian Cancer or Epithelial Ovarian Cancer and treatment, and Intraperitoneal chemotherapy, and Neoadjuvant chemotherapy; and adjuvant chemotherapy and cytoreductive surgery

En esta estrategia de búsqueda también se incluyeron los subencabezamientos (subheadings): drug effects, drug therapy, se limitó a la población mujeres de cualquier edad. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio 11 resultados, de los cuales se utilizaron 3 guías por considerarlas pertinentes y de utilidad en la elaboración de la guía.

Protocolo de búsqueda de GPC.

Resultado Obtenido

Ovarian Cancer or Epithelial Ovarian Cancer and treatment, and Intraperitoneal chemotherapy, and Neoadjuvant chemotherapy; and adjuvant chemotherapy and cytoreductive surgery] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp])) AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND ("aged"[MeSH Terms] OR "aged, 80 and over"[MeSH Terms]) AND ("2004/01/01"[PDAT] : "2009/01/30"[PDAT]))

Algoritmo de búsqueda

1. Ovarian Cancer or Epithelial OR Ovarian Cancer and treatment, and Intraperitoneal chemotherapy, and Neoadjuvant chemotherapy; and adjuvant chemotherapy and cytoreductive surgery Anxiety Disorder [Mesh]
- 2.-Therapy [Subheading]
4. #2 OR #3 OR #4
8. #1 And #7
9. 2004[PDAT]: 2009[PDAT]
10. Humans [MeSH]
11. #8 and # 10
12. English [lang]
13. Spanish [lang]
14. #12 OR # 13
15. #11 AND # 14
16. Guideline [ptyp]
17. #15 AND #12
18. Aged 80 and over [MesSH]
19. #17 AND #18
20. - # 1 AND (# 2 OR # 3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #9 AND #10 AND (#12 OR #13) and (#16) and #18

Segunda etapa

Una vez que se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica en PubMed y al haberse encontrado pocos documentos de utilidad, se procedió a buscar guías de práctica clínica en sitios Web especializados.

En esta etapa se realizó la búsqueda en 6 sitios de Internet en los que se buscaron guías de práctica clínica, en 6 de estos sitios se obtuvieron 40 documentos, de los cuales se utilizaron 8 documentos para la elaboración de la guía.

| No. | Sitio | Obtenidos | Utilizados |
|----------------|--------------|-----------|------------|
| 1 | NCCN | 1 | 1 |
| 2 | Cancercare | 2 | 2 |
| 3 | Triptdatabes | 120 | 110 |
| Totales | | 3 | 113 |

Tercera etapa

Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas en la biblioteca Cochrane, relacionadas con el tema de Ovarian Cancer or Epithelial. Se obtuvieron 14 RS, los cuales tuvieron información relevante para la elaboración de la guía

5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Criterios para Gradar la Evidencia

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos, liderados por Gordon Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster de Canadá. En palabras de David Sackett, *“la MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales”* (Evidence-Based Medicine Working Group 1992, Sackett DL et al, 1996).

En esencia, la MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible -la evidencia- para aplicarla a la práctica clínica (Guerra Romero L, 1996).

La fase de presentación de la evidencia consiste en la organización de la información disponible según criterios relacionados con las características cualitativas, diseño y tipo de resultados de los estudios disponibles. La clasificación de la evidencia permite emitir recomendaciones sobre la inclusión o no de una intervención dentro de la GPC (Jovell AJ et al, 2006) .

Existen diferentes formas de gradar la evidencia (Harbour R 2001) en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria (Guyatt GH et al, 1993). Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

A continuación se presentan las escalas de evidencia de cada una de las GPC utilizadas como referencia para la adopción y adaptación de las recomendaciones.

LA ESCALA MODIFICADA DE SHEKELLE Y COLABORADORES

Clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

| Categoría de la evidencia | Fuerza de la recomendación |
|---|---|
| Ia. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios | A. Directamente basada en evidencia categoría I |
| Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio | |
| IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad | B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I |
| IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte | |
| III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas | C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II |
| IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas | D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III |

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-59

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN DE LA "AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY"

Nivel de evidencia

| Nivel | Tipo de evidencia |
|-------|--|
| I | Meta-análisis o múltiples estudios bien diseñados y controlados. Ensayos aleatorizados con alto poder. |
| II | Al menos un estudio experimental bien diseñado. Ensayos aleatorizados con bajo poder |
| III | Estudios bien diseñados, cuasiexperimentales, pre-experimentales (antes- después), cohortes; casos y controles |
| IV | Transversales comparativos, estudios correlacionales y estudios descriptivos, |
| V | Reporte de casos, ejemplos clínicos, opinión de expertos |

Grado de recomendación

| Grado | Tipo de recomendación |
|-------|--|
| A | Evidencia tipo I o hallazgos consistentes con múltiples estudios II, III, o IV |
| B | Evidencia de tipo II, III, o IV y hallazgos que son consistentes. |
| C | Evidencia de tipo II, III, o IV y pero los hallazgos que son inconsistentes |
| D | Existe escasa o nula evidencia empírica sistemática. |

Nota: Las recomendaciones en las guías ESMO sin grado fueron consideradas como práctica clínica estándar justificada por consenso de expertos de ESMO

5.3 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD

CUADRO I: VARIANTES HISTOLÓGICAS Y FRECUENCIAS APROXIMADAS EN EL CEO

| Tipo celular | Carcinomas invasores (%) |
|------------------|--------------------------|
| Serosos | 60 |
| Endometrioides | 10 |
| Células claras | 10 |
| Carcinosarcoma | 10 |
| Mucinosos | 3 |
| Mixtos | 5 |
| No diferenciados | 1 |
| Transicionales | <1 |
| Otros | <1 |

CUADRO II. ESTADIFICACIÓN DE LA FIGO PARA CÁNCER DE OVARIO

| Estadio | Localización |
|-------------|---|
| Estadio I | Crecimiento limitado a los ovarios |
| IA | Limitado a un ovario con cápsula intacta, sin tumor en superficie del ovario, sin células malignas en el lavado peritoneal ni en ascitis |
| IB | Tumor limitado a ambos ovarios, cápsula intacta, si tumor en superficie ovárica, sin células malignas en lavado peritoneal ni en ascitis |
| IC | Tumor limitado a uno o ambos ovarios, con infiltración de la cápsula o tumor en superficie ovárica, con células malignas en lavado peritoneal o en ascitis. |
| Estadio II | Tumor que afecta uno o ambos ovarios con extensión pélvica |
| IIA | Extensión o implantes en útero o trompas, o ambos; sin células malignas en lavado peritoneal ni en ascitis |
| IIB | Extensión a otros tejidos pélvicos, sin células malignas en lavado ni en ascitis |
| IIC | Extensión pélvica con células malignas en lavado peritoneal o en ascitis |
| Estadio III | Tumor que afecta uno o ambos ovarios con metástasis peritoneales fuera de la pelvis o metástasis ganglionares pélvicas o retroperitoneales. |
| IIIA | Metástasis peritoneales microscópicas fuera de la pelvis |
| IIIB | Metástasis peritoneales macroscópicas fuera la pelvis, de 2cm o menores en su diámetro mayor. |
| IIIC | Metástasis peritoneales fuera de la pelvis mayor de 2cm en su diámetro mayor o metástasis ganglionares pélvicas y/o retroperitoneales o ambas |
| Estadio IV | Metástasis a distancia (incluyendo metástasis intraparenquimatosas hepáticas y derrame pleural con citología de células malignas) |

CUADRO III. PRINCIPIOS DE CIRUGÍA PRIMARIA

EN GENERAL SE UTILIZA INCISIÓN MEDIA INFRAUMBILICAL CUANDO SE SOSPECHA DE PROBABLE LESIÓN MALIGNA

Procedimientos que deben ser considerados parte del manejo quirúrgico en una etapa aparentemente limitado al ovario o a la pelvis:

- 1) Al entrar a la cavidad abdominal, se procederá a aspirado de ascitis en caso de existir, o se realizara lavado peritoneal para enviar a estudio citológico.
- 2) La resección del tumor anexial, debe ser resecada sin ruptura incidental del mismo para enviarse a estudio transoperatorio para documentar el diagnóstico de certeza.
En caso de documentar malignidad se procede a completar la etapificación:
- 3) Todas las superficies peritoneales deben ser visualizadas y palpadas, así como las adherencias sospechosas deben ser biopsiadas.
- 4) Histerectomía total, salpingooforectomía contralateral
- 5) Omentectomía infracólica
- 6) Linfadenectomía pélvica bilateral removiendo toda el tejido graso con sus respectivos ganglios linfáticos perivasculares y medialmente desde el nervio genitocrural, incluyendo vasos iliacos comunes externos, internos y disección de fosa obturatriz con identificación del nervio obturador.
- 7) Linfadenectomía retroperitoneal removiendo todo el tejido graso con sus respectivos ganglios linfáticos. Por lo menos hasta la arteria mesentérica inferior, idealmente hasta los vasos renales.

En general los siguientes procedimientos deben de realizarse en los pacientes con evidencia macroscópica de enfermedad fuera de la pelvis, para lograr citorreducción óptima con residual <1cm en circunstancias apropiadas, que puede incluir:

- 1) Todos los procedimientos descritos previamente más:
- 2) Disecciones pélvicas radicales incluyendo peritonectomía pélvica de acuerdo a la diseminación encontrada.
- 3) Resecciones intestinales
- 4) Esplenectomía
- 5) Peritonectomía diafragmática derecha o peritonectomía de cualquier otro sitio con enfermedad macroscópica.

Consideraciones especiales:

- a) En pacientes con estadio I aparente, el abordaje laparoscópico se puede considerar, siempre y cuando se alcancen los mismos principios que en los descritos en la laparotomía y debe ser realizado por ginecólogo oncólogo con experiencia y en pacientes seleccionados, idealmente bajo protocolo de ensayo clínico
- b) En pacientes con paridad no satisfecha, que se identifica enfermedad aparentemente limitada al ovario, se puede preservar el útero y ovario contralateral, pero se debe realizar el resto de la etapificación para descartar enfermedad oculta que pueda elevar la etapa de la enfermedad.
- c) En pacientes con reporte en el estudio histológico transoperatorio de mucinosos, se debe explorar minuciosamente toda la cavidad peritoneal con énfasis en tubo digestivo para descartar lesión sincrónica o primaria de otras neoplasias mucionosas que pueden nacer en el tubo digestivo y/o anexos como el páncreas.
- d) La apendicectomía se debe realizar en los pacientes con reporte de tumores mucinosos o en cualquiera que se evidencia actividad tumoral macroscópica en su superficie.
- e) En los pacientes con bajo volumen residual, se debe considerar la utilización de quimioterapia intraperitoneal, idealmente con colocación de cateter para quimioterapia intraperitoneal bajo protocolo de ensayo clínico

Fuente: Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer. NCCN. V2.2009

Chi D, Bristol RE, Gallup DG, Surgical Principles in Gynecology Oncology, in principles and practice of gynecologic oncology, 2009,5th Ed, 269-287.

CUADRO IV. CARCINOMA DE OVARIO: ESTATIFICACIÓN FIGO Y SOBREVIDA DE PACIENTES TRATADOS EN 1999-2001

| Estadio FIGO | Número de pacientes | Porcentaje de supervivencia | | |
|--------------|---------------------|-----------------------------|----------|------------|
| | | Un año | Dos años | Cinco años |
| IA | 632 | 98.4 | 96.2 | 89.6 |
| IB | 69 | 100 | 93.9 | 86.1 |
| IC | 663 | 96.3 | 91.4 | 83.4 |
| IIA | 72 | 93.0 | 87.2 | 70.7 |
| IIB | 93 | 93.4 | 84.5 | 65.5 |
| IIC | 241 | 93.6 | 85.6 | 71.4 |
| IIIA | 128 | 88.1 | 72.6 | 46.7 |
| IIIB | 271 | 85.7 | 70.6 | 41.5 |
| IIIC | 2030 | 84.8 | 64.5 | 32.5 |
| IV | 626 | 72.4 | 48.4 | 18.6 |

Modificado de Heintz, AP, Odicino, F, Maisonneuve, P, et al. Carcinoma of the ovary. Int J Gynaecol Obstet 2006; 95:S161. Illustration used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.

CUADRO V. ÍNDICE DE CARCINOMATOSIS PERITONEAL (ICP) DE SUGARBAKER.

A) Posterior a tener el abdomen expuesto, se divide el abdomen en 13 regiones. Se identifica y mide volumen tumoral en cada región y se califica con puntos:

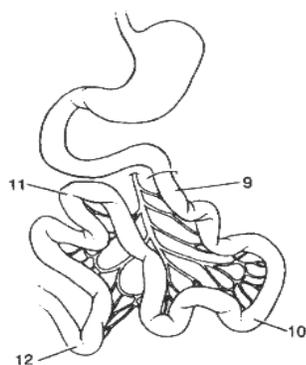
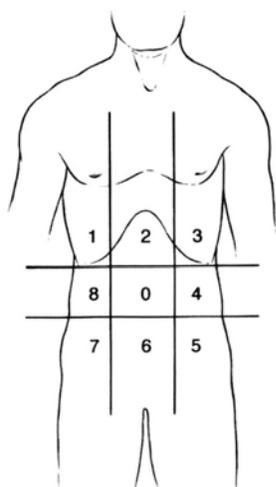
Tumor no visible: 0 puntos

Tumor hasta de .5cm: 1 punto

Tumor hasta de 5cm: 2 puntos

Tumor mayor de 5 cm o confluyente: 3 puntos

Se asigna la puntuación de 0-3 en cada una de las 13 zonas y se suman cada una de las zonas para obtener el ICP.



| Regiones | | Volumen Tumoral (puntos) | Grado de Citorreducción (puntos) |
|----------|--------------------|--------------------------|----------------------------------|
| 0 | Central | | |
| 1 | Superior derecho | | |
| 2 | Superior central | | |
| 3 | Superior izquierdo | | |
| 4 | Flanco izquierdo | | |
| 5 | Inferior izquierdo | | |
| 6 | Inferior central | | |
| 7 | Inferior derecho | | |
| 8 | Flanco derecho | | |
| 9 | Yeyuno alto | | |
| 10 | Yeyuno bajo | | |
| 12 | Ileon alto | | |

Puntuación de citorreducción completa (pcc)

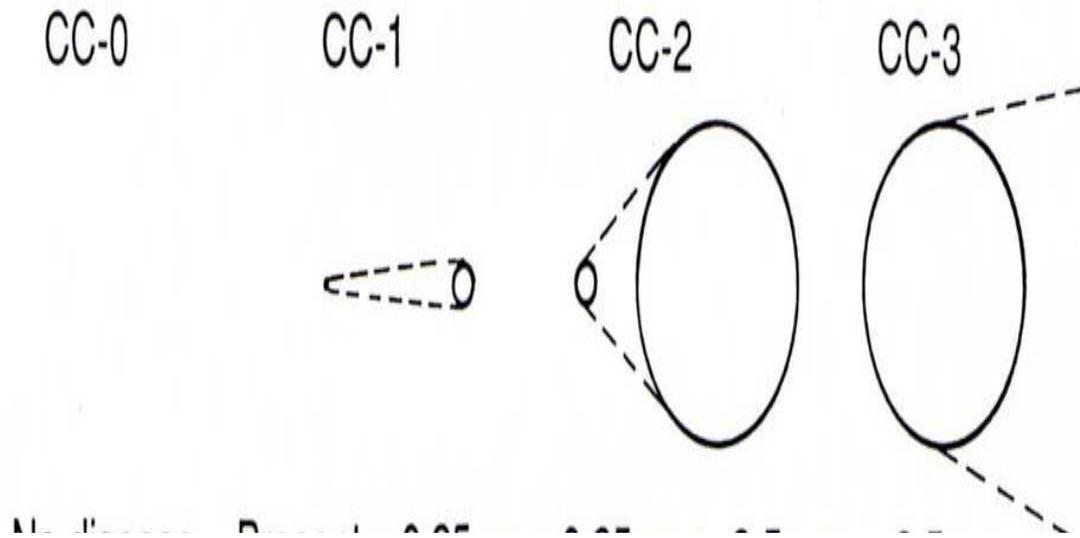
Posterior a la citorreducción se asigna a cada una de las zonas, de acuerdo al tamaño del residual, la puntuación de citorreducción completa (PCC):

Sin enfermedad: 0 puntos

Hasta 0.25cm: 1 punto

Mayor de .25 a 2.5cm: 2 puntos

Mayor de 2.5cm: 3 puntos



5.4 MEDICAMENTOS

CUADRO I. MEDICAMENTOS INDICADOS PARA CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO

| Clave | Principio Activo | Dosis recomendada | Presentación | Tiempo (período de uso) | Efectos adversos | Interacciones | Contraindicaciones |
|-------|------------------|--|--|-------------------------|--|--|--|
| 5435 | Paclitaxel | Infusión intravenosa. Adultos: 135 a 250 mg/m ² de superficie corporal, en 24 horas, cada tres semanas. (Ver especificaciones en GPC) | Frasco ampola con 50 ml, con equipo para venoclisis libre de polivinilcloruro (PVC) y filtro con membrana no mayor de 0.22 µm Solución inyectable 300 mg/50 ml | Ver GPC | Anemia, trombocitopenia, leucopenia, hepatotoxicidad, bradicardia, hipotensión, disnea, náusea, vómito, alopecia y neuropatía periférica | Con cisplatino, etopósido, carboplatino y fluorouracilo incrementa la mielotoxicidad. Con ketoconazol disminuye su efecto | Riesgo en el embarazo. Hipersensibilidad al fármaco o a los antidepresivos tricíclicos. Uso no aconsejado en pacientes con: Retención urinaria y estreñimiento Con alto riesgo suicida (por toxicidad en sobredosis) Cardiopatas Múltiples medicaciones |
| 4431 | Carboplatino | Infusión intravenosa. Adultos: 400 mg/m ² de superficie corporal /día, se puede repetir cada mes. (Ver especificaciones en GPC) | Solución inyectable, Frasco ampola 150 mg | Ver GPC | Mielosupresión, nefrotóxico, ototóxico; náusea y vómito, reacciones anafilácticas, alopecia, hepatotoxicidad, neurotoxicidad central. | Potencia el efecto de otros medicamentos oncológicos y la radioterapia. Agentes nefrotóxicos o depresores de la médula ósea, potencian estos efectos tóxicos | Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco, al cisplatino, o compuestos que contienen platino o manitol, depresión de médula ósea, insuficiencia renal. Precauciones: No utilizar equipos que contengan aluminio para su administración. |

CUADRO I. PACLITAXEL Y QUIMIOTERAPIA CON CARBOPLATINO PARA EL CÁNCER OVÁRICO EPITELIAL AVANZADO (BOLIS G, 2004)

Este régimen de quimioterapia se compone de dos agentes: paclitaxel y carboplatino, que se administran cada 21 días.

| Fármaco | Dosis y vía | Forma de administración | Días |
|--|--|---|-------|
| Paclitaxel | 175 mg/m ² IV | Mezclar con 1000 ml de solución salina normal o dextrosa al 5 % en agua (D5W) y administrar durante tres horas, tubos especiales necesarios*. | Día 1 |
| Carboplatino | AUC Δ = 6 mg \diamond / ml x min IV | Mezclar con 250 ml de solución salina normal o D5W y administrar más de 30 minutos (administrar después de la finalización de la infusión de paclitaxel). | Día 1 |
| <p>Profilaxis de náusea y vómito: carboplatino más paclitaxel es un régimen de quimioterapia moderadamente emetógena (30 a 90% la frecuencia del vómito)[2]. Por lo tanto, se recomienda la profilaxis con una combinación de un antagonista del receptor 5-HT₃ y dexametasona.</p> | | | |
| <p>Profilaxis de las reacciones a la perfusión: Paclitaxel puede causar reacciones graves de hipersensibilidad. Se debe incluir régimen de premedicación dexametasona (20 mg por vía oral doce y seis horas antes ó 20 mg IV 30 minutos antes de la administración del medicamento), agregar un antagonista de receptores H₁ (difenhidramina 25 a 50 mg EV o un bloqueador equivalente H1) y un antagonista de los receptores H₂ (ranitidina 50 mg ó famotidina 20 mg de IV) 30 a 60 minutos antes de administración de paclitaxel. Las reacciones severas de infusión (por ejemplo, erupción cutánea, sofocos, disnea, urticaria, dolor de espalda, hipotensión, dolor de pecho, taquicardia) se producen principalmente durante la primera y segunda infusión; por lo general en la primera hora después del inicio de la infusión.</p> <p>El carboplatino también se asocia con reacciones a la perfusión. Sin embargo, generalmente se producen después de seis ciclos, y no se recomienda algo específico para premedicación.</p> | | | |
| <p>Propiedades irritantes Vesicales: Paclitaxel está clasificado como un irritante en las diluciones más utilizadas. Sin embargo, la descamación o necrosis del tejido se ha comunicado con extravasaciones soluciones concentradas de gran volumen</p> | | | |
| <p>Soporte de factor de crecimiento Hematológico: con este régimen el riesgo de neutropenia febril es menos del 5% (Bolis G, 2004; Ozols RF 2003) ; La profilaxis primaria con factores de crecimiento hematopoyético no está justificada.</p> | | | |
| <p>Ajuste de dosis para la disfunción hepática o renal: puede ser necesario el ajuste de la dosis inicial de paclitaxel para la disfunción hepática preexistente. El ajuste de la dosis no es necesario para disfunción renal preexistente. La dosis de carboplatino se calcula según la función renal, el ajuste de la dosis no es necesaria para la disfunción del hígado.</p> | | | |
| <p>Parámetros para seguimiento:</p> | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • CBC con diferencial semanal durante el tratamiento | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Electrolitos séricos y el hígado y pruebas de función renal antes de cada ciclo de tratamiento | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Evaluar los cambios en la función neurológica antes de cada ciclo de tratamiento | | | |
| <p>Sugerencias para modificación de dosis en función de la toxicidad:</p> | | | |

- Mielotoxicidad / toxicidad neurológica: El tratamiento con paclitaxel y carboplatino debe retrasarse hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea superior a 1500/mm³ y recuento de plaquetas sea superior a 100.000 / mm³ (Paraplatin; Taxol; Du Bois A, 2003). Si un paciente desarrolló neutropenia grave (<500/mm³) durante una semana o más, o neutropenia febril en el curso anterior, entonces el paclitaxel y carboplatino dosis debe reducirse un 20 y un 25% para los cursos posteriores. Una alternativa a la reducción de la dosis es la institución de apoyo del factor de crecimiento hematopoyético. Tanto el carboplatino y paclitaxel dosis deberá reducirse en un 25% en los pacientes cuyo punto más bajo es el recuento de plaquetas <25.000 / mm³ durante más de cinco días. Para los pacientes que desarrollan una neuropatía severa (grado 3 ó 4) para una semana o más, entonces la dosis de paclitaxel debe reducirse un 20% de los cursos subsiguientes (Taxol).
- Insuficiencia renal/toxicidad hepática: Las alteraciones en la función renal durante el tratamiento puede requerir un nuevo cálculo de la dosis de carboplatino. La dosis de paclitaxel se debe ajustar en caso de insuficiencia hepática en el día 1 de cada ciclo.
- Si se produce un cambio en el peso corporal de al menos 10%, se debe calcular nuevamente la dosis para ambos fármacos. Como los lineamientos formales no se han generado, la reducción de la dosis queda a criterio del médico

Esta tabla se proporciona un ejemplo de cómo administrar este régimen, puede haber otros métodos aceptables. Este régimen debe ser administrado por un médico entrenado en el uso de la quimioterapia.

* El paclitaxel se puede administrar en solución salina normal, D5W o salina/D5W normales en concentraciones variables entre 0,3 a 1,2 mg/ml. El uso de vidrio o polipropileno botellas o bolsas de polipropileno o poliolefina de plástico, y administrar a través de polietileno sets de administración con una membrana microporosa 0,22 micrones o menos.

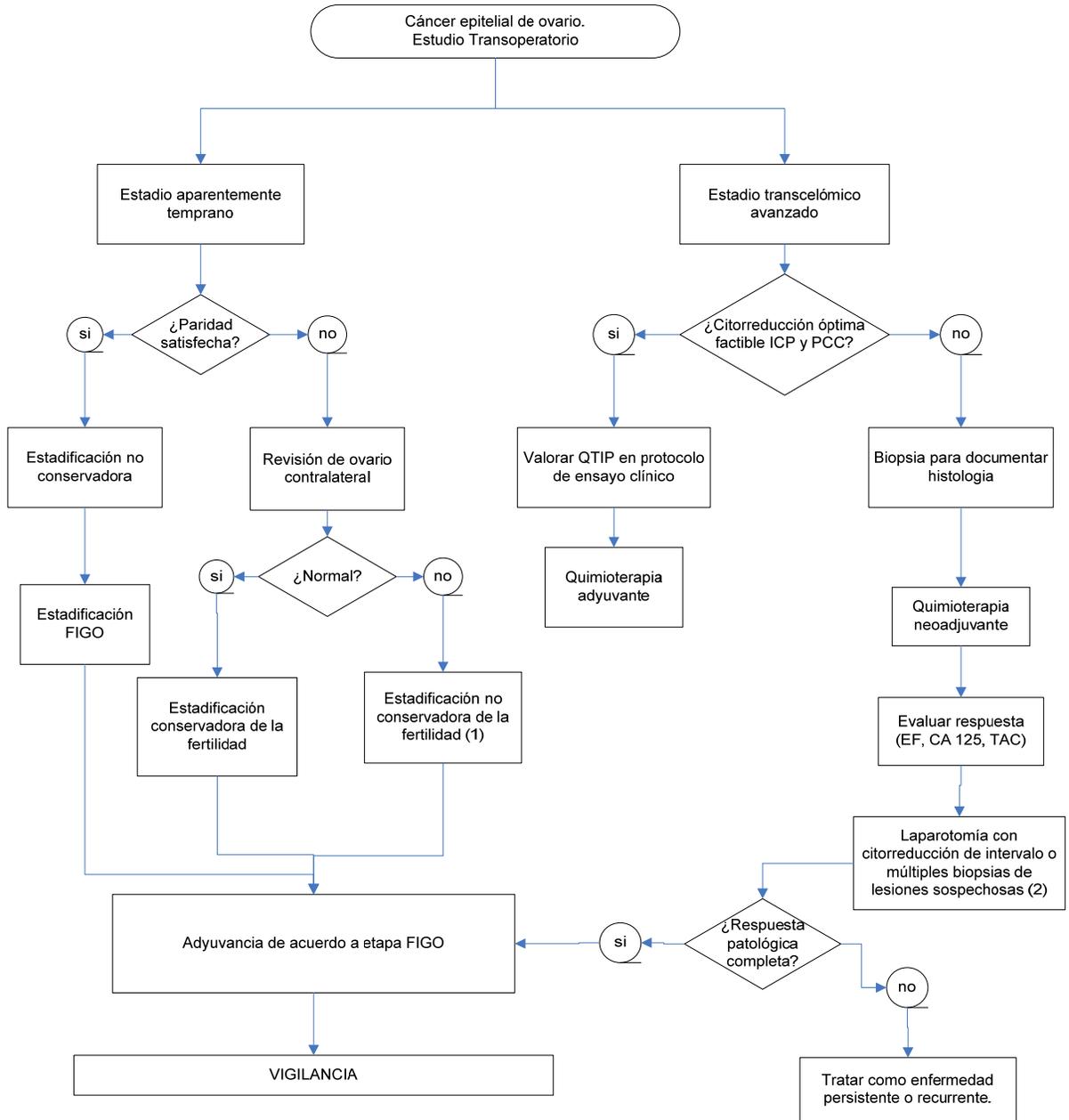
Δ AUC (área bajo la curva de concentración de X tiempo) se convierte en una dosis de carboplatino específica para cada paciente (en mg) de acuerdo con la función renal mediante la fórmula de Calvert. La fórmula de Calvert de la dosis total (mg) = (meta AUC) x (FG + 25). \diamond Muchos clínicos usan una dosis de carboplatino ligeramente superior (7,5 mg AUC / ml x min) para los pacientes con un buen estado general.

Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyrer P, Clark-Snow R, Koeller Jm, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. J Clin Oncol. 2006;24: 2932- <http://www.jco.org/cgi/reprint/24/18/2932>

Paraplatin (carboplatino para inyección). Producto aprobado por la FDA la información. EE.UU. Biblioteca Nacional de Medicina. (Disponible en línea en: www.dailymed.nlm.nih.gov, visitado el 10 de julio de 2009).

Taxol (paclitaxel inyectable). producto aprobado por la FDA la información. EE.UU. Biblioteca Nacional de Medicina. (Disponible en línea en: www.dailymed.nlm.nih.gov, visitado el 10 de julio de 2009).

5.5 DIAGRAMAS DE FLUJO



(1) En histología limítrofe bilateral, se puede intentar cistectomía, (Nivel de evidencia IIIB)

(2) En los pacientes con respuesta clínica completa (EF, CA 125; TAC negativa) se pueden quedar en vigilancia bajo protocolo de ensayo clínico

6. GLOSARIO DE TERMINOS Y ABREVIATURAS.

Inducción: período de tratamiento intensivo que tiene el objetivo de alcanzar mejoría clínica
Cáncer Epitelial de Ovario, avanzado: Desde el punto de vista quirúrgico se considera las etapas III y IV de la FIGO. En relación a las Normas del ESMO y NCCN la etapa avanzada se considera a partir de etapa IIB en adelante.

Cáncer de ovario recurrente Cuando se documenta que la enfermedad a regresado, sea por marcador tumoral o por volumen tumoral, a la EF y/o estudio de imagen.

Cáncer Epitelial de Ovario (CEO) aparentemente temprano: Paciente con hallazgos de enfermedad confinada al ovario y/o pelvis, e implica que se requiere cirugía etapificadora sin resección de ningún otro órgano fuera de los que incluye la etapificación (HTA, SOB, omentectomía, linfadenectomía pélvica bilateral y retroperitoneal, lavado peritoneal)

Cáncer Epitelial de Ovario aparentemente temprano: Paciente con hallazgos de enfermedad confinada al ovario y/o pelvis, e implica que se requiere cirugía etapificadora sin resección de ningún otro órgano fuera de los que incluye la etapificación (HTA, SOB, omentectomía, linfadenectomía pélvica bilateral y retroperitoneal, lavado peritoneal)

Citorreducción de intervalo: Cuando se realiza la citorreducción posterior a 3 a 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante.

Citorreducción Óptima: Cuando en el abdomen de la paciente quedan nódulos menores de 1cm de diámetro mayor.

Citorreducción primaria: Cuando se realiza resección de volumen tumoral macroscópico en la cirugía etapificadora inicial.

Citorreducción secundaria: Cuando se realiza resección de volumen tumoral microscópico en una paciente que se documentó recurrencia de la enfermedad por primera vez.

Citorreducción subóptima: Cuando en el abdomen de la paciente quedan nódulos residuales mayores de 1 cm de diámetro mayor.

ECA: Ensayo clínico controlado aleatorizado

Enfermedad persistente: Se define como la presencia de actividad neoplásica a pesar de tratamiento quirúrgico o sistémico.

Enfermedad recurrente: Se define como la evidencia de actividad neoplásica después de un período libre de enfermedad que puede ser localizada o sistémica.

ETO: Estudio transoperatorio

Factor de riesgo: Característica, condición, circunstancia, etcétera. Que condiciona una mayor probabilidad de que ocurra un evento.

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia

HT: Histerectomía

HR: Riesgo relativo que mide desenlaces como muerte.

HTA: Histerectomía Total abdominal

IC_{95%}: Intervalo de Confianza al 95%

ICP: Índice de carcinomatosis peritoneal

Laparotomía de segunda vista: Se realiza cuando posterior a la quimioterapia no hay evidencia de enfermedad a la exploración física, marcador tumoral normal y TAC sin evidencia de residual.

OR: Razón de momios

Quimioterapia adyuvante: es aquella que se administra a pacientes con alto riesgo de recurrencia o con enfermedad microscópica residual luego de una citorreducción quirúrgica primaria

Quimioterapia primaria: es aquella que se aplica de manera inmediata luego de una citorreducción quirúrgica primaria, óptima o subóptima.

Quimioterapia neoadyuvante: es la que se utiliza como primera opción de tratamiento sistémico, previo a la cirugía.

Recurrencia: presencia de la neoplasia

Persistencia: Presencia de la neoplasia después de haber recibido tratamiento con fines curativos.

Quimioterapia: uso de medicamentos citotóxicos utilizados en el tratamiento del cáncer.

PCC: Puntuación de citorreducción completa.

Resecabilidad: Posibilidad de que el tumor sea extirpado en su totalidad, resultando en un beneficio pronóstico muy probable o conocido (pronóstico a su vez se refiere a predecir, según evidencia recopilada en trabajos científicos y también según la propia experiencia del médico, la forma en que va a evolucionar ese paciente, o sea bien o mal

RR: Riesgo Relativo

SEER: Surveillance, Epidemiology, and Results (Programa de vigilancia, epidemiología y resultados finales)

SG: Supervivencia Global

SOB. Salpingo-forectomía bilateral

TOL: Tumor de ovario limítrofe

Supervivencia global: Es el porcentaje de pacientes dentro de un ensayo clínico que se encuentran vivos a cierto período de tiempo después de su diagnóstico generalmente determinado a 5 años.

Supervivencia libre de enfermedad: Período de tiempo después del tratamiento de una enfermedad específica durante el cual un paciente sobrevive sin signos de la enfermedad.

Supervivencia libre de progresión: Período de tiempo después del tratamiento en que el paciente de una enfermedad o afección permanece vivo y la enfermedad o afección no empeora.

TAC: Tomografía axial computada

Tasa de respuesta: Porcentaje de pacientes en donde los sitios medibles de enfermedad disminuye de tamaño o desaparece después del tratamiento.

Tratamiento paliativo: modalidades de manejo dirigidas a mejorar el tiempo y la calidad de vida del paciente oncológico con enfermedad no

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Akhmedkhanov A, Toniolo P, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. Luteinizing hormone, its beta-subunit variant and epithelial ovarian cancer: the gonadotropin hypothesis revisited. *Am J Epidemiol* 2001;154(1):43-49
2. Alberts DS, Marth C, Alvarez RD, et al. Randomized phase 3 trial of interferon gamma-1b plus standard carboplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel alone for first-line treatment of advanced ovarian and primary peritoneal carcinomas: results from a prospectively designed analysis of progression-free survival. *Gynecol Oncol* 2008;109(2):174-181
3. Ansquer Y, Leblanc E, Clough K, et al. Neoadjuvant chemotherapy for unresectable ovarian carcinoma: a French multicenter study. *Cancer* 2001;91(12):2329-2334
4. Aravantinos G, Fountzilas G, Bamias A, et al. Carboplatin and paclitaxel versus cisplatin, paclitaxel and doxorubicin for first-line chemotherapy of advanced ovarian cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study. *Eur J Cancer* 2008;44(15):2169-177
5. Armstrong D, Bundy B, Wenzel I, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer *NEJM* 2006; 354:34-43
6. Axtell A, Lee Mh, Bristow R. Multi-Institutional Reciprocal Validation Study of Computed Tomography Predictors of Suboptimal Primary Cytoreduction in Patients With Advanced Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2007, 25:384-389
7. Barakat RR, Sabbatini P, Bhaskaran D, et al. Intraperitoneal chemotherapy for ovarian carcinoma: results of long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2002;20(3):694-698
8. Bell J, Brady MF, Young RC, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;102(3):432-439.
9. Beral V, Doll R, Hermon C, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. *Lancet* 2008;371(9609):303-314
10. Berek JS, Taylor PT, Gordon A, et al. Randomized, placebo-controlled study of oregovomab for consolidation of clinical remission in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2004 Sep 1;22(17):3507-3516
11. Bijeli C, Jonson A, Sugarbaker PH. Systematic review of cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis in primary and recurrent ovarian cancer. *Annals Oncol* 2007;18:1943-1950
12. Bola S, Hoskins WJ. Diagnosis and Management of Epithelial Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol* 2006;107:1399-1410
13. Bolis G, Scarfone G, Polverino G, et al. Paclitaxel 175 or 225 mg per meters squared with carboplatin in advanced ovarian cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22 (4):686-690
14. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol* 2009;27(9):1419-1425
15. Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2006;103(3):1070-1076
16. Bristow RE, Eisenhauer EL, Santillan A, et al. Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: a systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. *Gynecol Oncol* 2007;104: 480-490
17. Buyse M, Burzykowski T, Parmar M, et al. Using the expected survival to explain differences between the results of randomized trials: a case in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(9):1682-1687
18. Cadron I, Amant F, Van Gorp T. Management of borderline tumors of the ovary. *Current Opinion Oncol* 2006;18: 488-493
19. Calle EE, Rodríguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348(17):1625-1638
20. Camatte S, Morice P, Tohury A. Impact of surgical staging in patients with macroscopic "stage I" ovarian border line tumors: analysis of continuous series of 101 cases. *Eur J Cancer* 2004;40:1842-1849
21. Cass I, Baldwin RL, Varkey T et al. Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma. *Cancer* 2003;97(9):2187-195

22. Chan JK, Munro EG, Cheung MK et al. Association of Lymphadenectomy and Survival in Stage I Ovarian Cancer Patients. *Obstet and Gynecol* 2007;109:12-19
23. Chemotherapy for advanced ovarian cancer. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001418
24. Chen L, Berek JS. Epithelial ovarian cancer: Pathogenesis, epidemiology, and risk factors. 2009. [acceso junio de 2010]. Disponible en:
25. http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=gyne_onc/6470&selectedTitle=5%7E150&source=search_result#
26. Chiaffarino F, Parazzini F, Decarli A, et al. Hysterectomy with or without unilateral oophorectomy and risk of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97(2):318-322
27. Cho JE, Liu C, Gossner G, et al. Laparoscopy and Gynecologic Oncology. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2009;52(3):313-326
28. Covens A, Carey M, Bryson, P et al. First-line chemotherapy for postoperative patients with stage II, III or IV epithelial ovarian cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cancer. Practice Guideline Report #4-1-2 pages 1-37.2004 . [Acceso junio de 2010]. Disponible en: <http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?serverId=6&path=/File%20Database/CCO%20Files/PEBC/pebc4-1-2f.pdf>
29. De Plácido S, Scambia G, Di Vagno G, et al. Topotecan compared with no therapy after response to surgery and carboplatin/paclitaxel in patients with ovarian cancer: Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO-1) randomized study. *J Clin Oncol* 2004;22(13):2635-2642
30. Du Bois A, Luck HJ, Meier W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(17):1320-1329
31. Du Bois A, Weber B, Rochon J, et al. Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovarian. *J Clin Oncol* 2006;24(7):1127-1135
32. Ekhardt C, Rod
33. enhuis S, Schellens JH, et al. Carboplatin dosing in overweight and obese patients with normal renal function, does weight matter? *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64:115-122
34. Elit L, Fyles A, Chambers M, et al. Adjuvant Care for Stage I Ovarian Cancer Practice Guideline Report #4-13.2004 p1-32. [Acceso junio de 2010]. Disponible en:
35. <http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?serverId=6&path=/File%20Database/CCO%20Files/PEBC/pebc4-1.3s.pdf>
36. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992;268:2420-2425
37. Gadducci A, Sartori E, Landoni F, et al. Relationship between time interval from primary surgery to the start of taxane- plus platinum-based chemotherapy and clinical outcome of patients with advanced epithelial ovarian cancer: results of a multicenter retrospective Italian study. *J Clin Oncol* 2005;23(4):751-758
38. Gallion H, Christopherson WA, Coleman RL, et al. Progression-free interval in ovarian cancer and predictive value of an ex vivo chemoresponse assay. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16(1):194-201
39. Geomini P, Bremer G, Kruitwagen R, Diagnostic accuracy of frozen section diagnosis of the adnexal mass: a metaanalysis. *Gynecol Oncol* 2005;96:1-9
40. Geomini P, Bremer G, Kruitwagen R, Diagnostic accuracy of frozen section diagnosis of the adnexal mass: a metaanalysis. *Gynecol Oncol* 2005;96:1-9
41. Greimel ER, Bjelic-Radicic V, Pfisterer J, et al. Randomized study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group comparing quality of life in patients with ovarian cancer treated with cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel. *J Clin Oncol* 2006;24(4):579-586
42. Guerra Romero L. La medicina basada en la evidencia: un intento de acercar la ciencia al arte de la práctica clínica. *Med Clin (Barc)* 1996;107:377-382
43. Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, et al. Users' Guides to the Medical Literature: IX. *JAMA* 1993; 270 (17); 2096-2097
44. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*. 2001; 323 (7308):334-336. [acceso 26 de junio de 2006] Disponible en: <http://bmj.com/cgi/content/full/323/7308/334>

45. Hall GD, Brown JM, Coleman RE, et al. Maintenance treatment with interferon for advanced ovarian cancer: results of the Northern and Yorkshire gynaecology group randomised phase III study. *Br J Cancer* 2004;91(4):621-626
46. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95(S1):S161-192
47. **Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95(S1):S161-192**
48. Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian Cancer. *Lancet* 2009;374:1371-1382
49. Herrstedt J, Huober J, Priou F, et al. A randomized, phase III study (AGO-OVAR-9, GINECO-TCG, NSGO-OC-0102): Gemcitabine-paclitaxel-carboplatin (TCG) versus paclitaxel-carboplatin (TC) as first line treatment of ovarian cancer: Survival of FIGO stage I-IIIa patients. *J Clin Oncol* 2009;27:799s [Acceso junio de 2010]. Disponible en: www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=32103, accessed August
50. Herzog TJ. First-line chemotherapy for epithelial ovarian cancer. 2010 [Acceso junio de 2010]. Disponible en:
51. http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=gyne_onc/6107&selectedTitle=2%7E150&source=search_result
52. Hess LM, Benham-Hutchins M, Herzog TJ, et al. Meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(3):561-570
53. Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P, et al. Incidence of ovarian cancer of grand multiparous women a population-based study in Finland. *Gynecol Oncol* 2006;103(1):207-211
54. Jaaback K, Johnson N. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD005340. DOI: 10.1002/14651858.CD005340.pub2 [Acceso junio de 2010]. Disponible en: <http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab005340.html>
55. Jemal A, Siegel R, Ward D, Cancer Statistics 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225-249
56. Jordan SJ, Whiteman DC, Purdie DM, et al. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecol Oncol* 2006;103(3):1122-1129
57. Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin (Barc)* 1995;105:740-743
58. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial *Lancet* 2009;374:1331-1338
59. Koskas P, Madelenat P, Yazbeck C. Ovarian low malignant potential tumor: How to preserve fertility? *Gynecol Obstet Fertil* 2009;37:942-950
60. Kumar L, Hariprasad R, Kumar S, et al. Neoadjuvant chemotherapy (NACT) followed by interval debulking surgery versus upfront surgery followed by chemotherapy in advanced epithelial ovarian carcinoma (EOC): a prospective randomized study- interim results (abstract). *J Clin Oncol* 2007;25:281s. [Acceso junio de 2010] Disponible en: www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vmview=abst_detail_view&confID=47&abstractID=31293.
61. Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD. Ovarian Serous Tumor of Low Malignant Potential (Border Line tumors) Outcome-based study of 276 patients with longterm (>5 years) follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005;29:707-723
62. Lurie G, Thompson P, McDuffie KE, et al. Association of estrogen and progestin potency of oral contraceptives with ovarian carcinoma risk. *Obstet Gynecol* 2007;109(3):597-607
63. Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell Anna T et al. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *British Journal of Cancer* 2006;95:699-704
64. Marth C, Walker JL, Barakat RR, et al. Results of the 2006 Innsbruck International Consensus Conference on intraperitoneal chemotherapy in patients with ovarian cancer. *Cancer* 2007;109:645-649
65. **Mink PJ, Sherman ME, Devesa SS. Incidence patterns of invasive and borderline ovarian tumors among white women and black women in the United States. Results from the SEER Program, 1978-1998. *Cancer* 2002;95(11):2380-2389**
66. Morice P, Joulie F, Camatte S, et al. Lymph Node Involvement in Epithelial Ovarian Cancer: Analysis of 276 Pelvic and Paraaortic Lymphadenectomies and Surgical Implications. *J Am Coll Surg* 2003;197:198-205
67. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2000;18(1):106-115
68. Nagao S, Ohishi R, Iwasa N, et al. Is the adjustment of serum creatinine? *Clinical Ovarian Cancer* 2009; 2:48. [Acceso junio de 2010]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~AsBYToGVbCG0mn>
69. Nagao S, K Fujiwara, N Imafuku, et al. Diferencia de la remoción de carboplatino estimado por el Cockcroft-Gault, Jelliffe, Modificado Jelliffe, Wright o fórmula Chatelut. *Gynecol Oncol.* 2005 Nov; 99 (2) :327-333
70. Narod SA, Sun P, Ghadirian P, et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet* 2001;357(9267):1467-1470
71. National Cancer Institute, Dictionary of Cancer Terms. [Acceso junio de 2010]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/diccionario/?CdrID=445074>
72. National Comprehensive Cancer Network (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer). NCCN. V2.2009 [Acceso junio de 2010]. Disponible en:

73. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
74. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3084-3092
75. Ness RB, Grisso JA, Cottreau C, et al. Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer. *Epidemiology* 2000;11(2):111-117
76. Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, et al. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2007;43(4):690-709
77. Orezzoli JP, Russell AH, Oliva E, et al. Prognostic implication of endometriosis in clear cell carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2008;110(3):336-344
78. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3194-3200
79. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, et al. Systematic Aortic And Pelvis Lymphadenectomy versus resection of Bulky Nodes Only in Optimally Debulked Advanced Ovarian Cancer: A Randomized Clinical Trial. *N Natl Cancer Inst* 2005;97:560-566
80. Pavlov MJ, Kovacevik PA, Ceranic MS. Cytoreductive surgery and modified heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced and recurrent ovarian cancer e 12-year single center experience. *EJSO* 2009;35:1186-1191
81. Perez-Gracia JL, Carrasco EM. Tamoxifen therapy for ovarian cancer in the adjuvant and advanced settings: systematic review of the literature and implications for future research. *Gynecol Oncol* 2002;84(2):201-209
82. Pfisterer J, Weber B, Reuss A, et al. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(15):1036-1045
83. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(9):699-708
84. Pike MC, Pearce CL, Peters R, et al. Hormonal factors and the risk of invasive ovarian cancer: a population-based case-control study. *Fertil Steril* 2004;82(1):186-195
85. Quinn JE, Carser JE, James CR, et al. BRCA1 and implications for response to chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2009;113(1):134-142
86. Rothenberg ML, Liu PY, Braly PS, et al. Combined intraperitoneal and intravenous chemotherapy for women with optimally debulked ovarian cancer: results from an intergroup phase II trial. *J Clin Oncol* 2003;21(7):1313-1319
87. Safra T, Menczer J, Bernstein RM, et al. Combined weekly carboplatin and paclitaxel as primary treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2009;114(2):215-218
88. V Sackett DL, Rosenberg WMC, Gary JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what is it and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-72
89. Salani R, Axtell A, Gerardi M. Limited utility of conventional criteria for predicting unresectable disease in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108: 271-275
90. Samson DJ, Seidenfeld J, Ziegler K, et al. Chemotherapy sensitivity and resistance assays: a systematic review. *J Clin Oncol* 2004;22(17):3618-3630
91. Scarfone G, Merisio C, Garavaglia E, et al. A phase III trial of consolidation versus NIHIL for advanced epithelial ovarian cancer after complete remission. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:204a [Acceso junio de 2010]. Disponible en:
92. <http://www.asco.org/ascov2/meetings/abstracts>
93. Scarfone G, Scambia G, Raspagliesi F, et al. A multicenter, randomized, phase III study comparing paclitaxel/carboplatin versus topotecan/paclitaxel/carboplatin in patients with stage III (residual tumor ≥ 1 cm after primary surgery) and IV ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:256s. [Acceso junio de 2010]. Disponible en: www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD, accessed July 19, 2006]
94. Schlaerth AC, Chi DS, Poynor EA, et al. Long-Term Survival Alter Fertility-Sparing Surgery for Epithelial Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1199-1204
95. Sherman ME, Pink MJ, Curtis R. Survival among Women with Borderline Ovarian Tumors and Ovarian Carcinoma A Population-Based Analysis. *Cancer* 2004;100: 1045-1052
96. Shu-Burgman E. Long-term outcomes following conservative surgery for borderline tumor of the ovary: A large population-based study. *Gynecol Oncol* 2006;103: 841-847
97. Spriggs DR, Brady MF, Vaccarello L, et al. Phase III randomized trial of intravenous cisplatin plus a 24- or 96-hour infusion of paclitaxel in epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25 (28):4466-4471
98. SSA, 2003: Secretaria de Salud. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, 2003
99. Stumpf M, Hasenburg A, Riener MO, et al. Intraepithelial CD8-positive T lymphocytes predict survival for patients with serous stage III ovarian carcinomas: relevance of clonally selection of T lymphocytes. *Br J Cancer* 2009;101(9):1513-1521
100. Sugarbaker PH. Technical Handbook for the Integration of Cytoreductive Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy into the Surgical Management of Gastrointestinal and Gynecologic Malignancy 4th Edition, 2005 <http://www.surgicaloncology.com/Technical%20Handbook%20for%20Prevention%20and%20Treatment%20of%20Peritoneal%20Surface%20Malignancy%20-%20No%20Appendix.pdf>

101. Swart AM, Burdet S, Ledermann J. Why IP therapy cannot yet be considered as a standard of care for the first-line treatment of ovarian cancer: a systematic review *Ann Oncol* 2008;19:688-695
102. Tan DS, Rothermundt C, Thomas K, et al. "BRCAness" syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Clin Oncol* 2008;26(34):5530-5536
103. Tentes AK, Tripsianis G, Markakidis SK. Peritoneal cancer index: a prognostic indicator of survival in advanced ovarian cancer. *EJSO* 2003;29:69-73
104. The International Collaborative Ovarian Neoplasm Group (ICON). Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet* 2002;360(9332):505-515
105. Titus-Ernstoff L, Perez K, Cramer DW, et al. Menstrual and reproductive factors in relation to ovarian cancer risk. *Br J Cancer* 2001;84(5):714-21
106. Trimbos BJ, 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;95:113-125
107. Tworoger SS, Fairfield KM, Colditz GA, et al. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol* 2007;166(8):894-901
108. Tworoger SS, Gertig DM, Gates MA, et al. Caffeine, alcohol, smoking, and the risk of incident epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2008;112(5):1169-1177
109. Uzan C, Cane A, Rey A. Outcomes after conservative treatment of advanced stage serous borderline tumors of the ovary. *Ann Oncol* 2010;21(1):55-60
110. Van Gorp T, Amant F, Neven P, et al. Endometriosis and the development of malignant tumors of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18(2):349-371
111. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Fase III randomizado de docetaxel-carboplatino frente a paclitaxel-carboplatino como quimioterapia de primera línea para el carcinoma de ovario. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96 (22) :1682-1691
112. Vergote I, Marquette S, Amant F, et al. Port-site metastases after open laparoscopy: a study in 173 patients with advanced ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:776-779
113. Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. EORTC_GCG/NCIC-CTG randomized trial comparing primary debulking surgery with neoadjuvant chemotherapy in stage IIIc-IV ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer (OVCA). Proceedings of the 12th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society, Bangkok, Thailand, October 25-28, 2008 . [Acceso junio de 2010]. Disponible en: <http://www.multiwebcast.com/igcs/2008/12th/2717/ignace.b.vergote.eortc-gcg.ncic-ctg.randomised.trial.comparing.primary.html>
114. Verheijen RH, Massuger LF, Benigno BB, et al. Phase III trial of intraperitoneal therapy with yttrium-90-labeled HMFG1 murine monoclonal antibody in patients with epithelial ovarian cancer after a surgically defined complete remission. *J Clin Oncol* 2006;24(4):571-578
115. Wagner U, Kohler S, Reinartz S, et al. Immunological consolidation of ovarian carcinoma recurrences with monoclonal anti-idiotypic antibody ACA125: immune responses and survival in palliative treatment. *Clin Cancer Res* 2001;7(5):1154-1162
116. Whiteman DC, Murphy MF, Cook LS, et al. Multiple births and risk of epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(14):1172-1177
117. Whiteman DC, Siskind V, Purdie DM, et al. Timing of pregnancy and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12(1):42-46
118. Winter W, Maxwell L, Tian C et al. Prognostic Factors for Stage III Epithelial Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:3621-3627
119. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD004706. DOI: 10.1002/14651858.CD004706.pub3 [Acceso junio de 2010]. Disponible en: <http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab004706.html>
120. Wright JD, Shah M, Mathew L, et al. Fertility Preservation in Young Women With Epithelial Ovarian Cancer. *Cancer* 2009;115(18):4118-4126
121. Zhang L, Conejo-García JR, Katsaros D, et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003;348(3):203-213

8. AGRADECIMIENTOS.

Se agradece a las autoridades de Instituto Mexicano del Seguro Social las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por el Instituto Mexicano del Seguro Social y el apoyo, en general, al trabajo de los expertos.

Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

Lic. Francisco García

Licenciado e Bibliotecología adscrito al CENAIDS.
Instituto Mexicano del Seguro Social

Srita. Martha Alicia Carmona Caudillo

Secretaria
División de Excelencia Clínica. Coordinación de
UMAЕ

Sr. Carlos Hernández Bautista

Mensajería
División de Excelencia Clínica. Coordinación de
UMAЕ

9. COMITÉ ACADÉMICO.

Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad / CUMAE

| | |
|--|--|
| Dr. José de Jesús González Izquierdo | Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad |
| Dr. Arturo Viniegra Osorio | Jefe de División |
| Dra. Laura del Pilar Torres Arreola | Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica |
| Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores | Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica Clínicos |
| Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez | Jefa de Área de Innovación de Procesos |
| Dra. Rita Delia Díaz Ramos | Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos |
| Dr. Rodolfo de Jesús Castaño Guerra | Je fe de área |
| Dra. María Luisa Peralta Pedrero | Coordinadora de Programas Médicos |
| Dr. Antonio Barrera Cruz | Coordinador de Programas Médicos |
| Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro | Coordinadora de Programas Médicos |
| Dra. Aidé María Sandoval Mex | Coordinadora de Programas Médicos |
| Dra. Yuribia Karina Millán Gámez | Coordinadora de Programas Médicos |
| Dr. Carlos Martínez Murillo | Coordinador de Programas Médicos |
| Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez | Coordinadora de Programas Médicos |
| Dr. Juan Humberto Medina Chávez | Coordinador de Programas Médicos |
| Dra. Gloria Concepción huerta García | Comisionada a la División de Excelencia Clínica |
| Lic. María Eugenia Mancilla García | Coordinadora de Programas de Enfermería |
| Lic. Héctor Dorantes Delgado | Analista Coordinador |
| Lic. Abraham Ruiz López | Analista Coordinador |

10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR

Directorio sectorial.

Secretaría de Salud

Dr. José Ángel Córdova Villalobos

Secretario de Salud

Instituto Mexicano del Seguro Social / IMSS

Mtro. Daniel Karam Toumeh

Director General

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado / ISSSTE

Lic. Jesús Villalobos López

Director General

Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia / DIF

Lic. María Cecilia Landerreche Gómez Morín

Titular del organismo SNDIF

Petróleos Mexicanos / PEMEX

Dr. Juan José Suárez Coppel

Director General

Secretaría de Marina

Almirante Mariano Francisco Saynez Mendoza

Secretario de Marina

Secretaría de la Defensa Nacional

General Guillermo Galván Galván

Secretario de la Defensa Nacional

Consejo de Salubridad General

Dr. Enrique Ruelas Barajas

Secretario del Consejo de Salubridad General

Directorio institucional.

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Santiago Echevarría Zuno

Director de Prestaciones Médicas

Dr. Fernando José Sandoval Castellanos

Titular de la Unidad de Atención Médica

Dr. José de Jesús González Izquierdo

Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Dra. Leticia Aguilar Sánchez

Coordinadora de Áreas Médicas

Dr. Arturo Viniegra Osorio

División de Excelencia Clínica

11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

| | |
|--|---|
| Dra. Maki Esther Ortiz Domínguez Subsecretaria de Integración y Desarrollo del Sector Salud | Presidenta |
| M en A María Luisa González Rétiz Directora General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud | Titular y Suplente del presidente del CNGPC |
| Dr. Esteban Hernández San Román Director de Evaluación de Tecnologías en Salud, CENETEC | Secretario Técnico |
| Dr. Mauricio Hernández Ávila Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud | Titular |
| Dr. Romeo Rodríguez Suárez Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad | Titular |
| Mtro. Salomón Chertorivski Woldenberg Comisionado Nacional de Protección Social en Salud | Titular |
| Dr. Jorge Manuel Sánchez González Secretario Técnico del Consejo Nacional de Salud | Titular |
| Dr. Pedro Rizo Ríos Director General Adjunto de Priorización del Consejo de Salubridad General | Titular |
| General de Brigada M. C. Ángel Sergio Olivares Morales Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional | Titular |
| Vicealmirante Servicio de Sanidad Naval, M. C. Rafael Ángel Delgado Nieto Director General Adjunto de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina, Armada de México | Titular |
| Dr. Santiago Echevarría Zuno Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social | Titular |
| Dr. Gabriel Ricardo Manuell Lee Director Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado | Titular |
| Dr. Víctor Manuel Vázquez Zárate Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos | Titular |
| Lic. Guadalupe Fernández Vega Albafull Directora General de Rehabilitación y Asistencia Social del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia | Titular |
| Dr. Germán Enrique Fajardo Dolci Comisionado Nacional de Arbitraje Médico | Titular |
| Dr. Rafael A. L. Santana Mondragón Director General de Calidad y Educación en Salud | Titular |
| Dr. Francisco Garrido Latorre Director General de Evaluación del Desempeño | Titular |
| Dra. Gabriela Villarreal Levy Directora General de Información en Salud | Titular |
| Dr. James Gómez Montes Director General de los Servicios de Salud y Director General del Instituto de Salud en el Estado de Chiapas | Titular 2011-2012 |
| Dr. José Armando Ahued Ortega Secretario de Salud del Gobierno del Distrito Federal | Titular 2011-2012 |
| Dr. José Jesús Bernardo Campillo García Secretario de Salud Pública y Presidente Ejecutivo de los Servicios de Salud en el Estado de Sonora | Titular 2011-2012 |
| Dr. David Kershenobich Stalnikowitz Presidente de la Academia Nacional de Medicina | Titular |
| Acad. Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía | Titular |
| Dra. Mercedes Juan López Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud | Asesor Permanente |
| Dr. Jesús Eduardo Noyola Bernal Presidente de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina | Asesor Permanente |
| Dr. Francisco Bañuelos Téllez Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales | Asesor Permanente |
| Dr. Sigfrido Rangel Fraustro Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud | Asesor Permanente |