



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
FACULTAD DE MEDICINA

# TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

“Resultados oncológicos y seguridad de las resecciones hepáticas como parte de cirugía citorreductora en pacientes con cáncer de ovario en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre los años 2009 al 2017.”

Nombre del Autor: M.C. Jorge Christian Luna Abanto  
Nombre del Asesor: M.C. Vladimir Villoslada Terrones

LIMA – PERÚ  
2019

## RESUMEN

El cáncer de ovario es la principal causa de muerte por neoplasias ginecológicas en todo el mundo, con una incidencia estimada de 22 000 casos nuevos y 14 000 muertes en los Estados Unidos durante 2013(1). En el Perú, según el registro de cáncer de Lima Metropolitana 2004-2005, el cáncer de ovario es la octava neoplasia más frecuente y la segunda neoplasia ginecológica después del cáncer de cérvix, representando la segunda causa de muerte. Además, la mayoría de estas pacientes se diagnostican en etapas avanzadas, al no existir pruebas de detección efectivas ni síntomas específicos (1, 2).

El cáncer de ovario puede diseminarse a través de la vía intraperitoneal, linfática y hematológica. Los sitios más comunes de enfermedad metastásica son el peritoneo, hígado y ganglios linfáticos. Se sabe que los pacientes con cáncer de ovario avanzado independientemente del sitio de metástasis tienen pobre pronóstico (3). Winter y col. reportaron que las metástasis parenquimatosas hepáticas representan el 18% y fueron la segunda causa más frecuente de enfermedad en estadio IV (4). Además, otro estudio evidenció que las metástasis hepáticas se encuentran en hasta el 50% de los pacientes que mueren por cáncer de ovario (1, 5). Por lo tanto, las metástasis hepáticas son un hallazgo común en estas pacientes.

El estándar actual de tratamiento para el cáncer de ovario es la citorreducción seguida de quimioterapia con base de platino; un metaanálisis sistemático mostró que con cada 10% de aumento de la citorreducción óptima, hay un aumento del 5,5% en la supervivencia (5). En este contexto, algunos estudios han explorado la implementación de la cirugía abdominal superior para lograr una citorreducción macroscópica completa. La técnica quirúrgica, así como los cuidados postoperatorios han mejorado, logrando cirugías más extensas (resecciones multiviscerales) y seguras. Sin embargo, el manejo de las metástasis hepáticas todavía representa un límite para un tratamiento quirúrgico completo. Esto se evidencia en los pocos estudios que han evaluado la seguridad y beneficio de las resecciones hepática en pacientes con cáncer de ovario avanzado (1, 5, 6).

**Palabras clave: Cáncer de ovario, metástasis, hígado**

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario sigue siendo uno de los tumores malignos ginecológicos más agresivos, y es responsable del mayor número de muertes relacionadas con el cáncer ginecológico (7). Esto está especialmente relacionado con el hecho de que la mayoría de las mujeres son diagnosticadas en una etapa avanzada de la enfermedad, cuando ya hay metástasis a distancia (5, 7). Las diferentes formas de diseminación de cáncer de ovario al hígado pueden representar enfermedades con diferentes características biológicas inherentes, y pueden tener un pronóstico diferente (1). Inicialmente, se consideró que la presencia de afectación del abdomen superior es un signo de agresividad y peor pronóstico (7). Sin embargo, el avance de la técnica quirúrgica en el manejo de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal y tumores neuroendocrinos han abierto las puertas a citorreducciones optimas complejas.

De acuerdo con la clasificación FIGO para el cáncer de ovario, hay dos subtipos de metástasis hepáticas: el primero secundario a la siembra peritoneal y el segundo por siembra hematogena. Diversos estudios demostraron que en ambos casos se evidencia una ventaja significativa en términos de supervivencia si se aplican los principios de citorreducción completa (7). Bacalbasa y col. definió a las lesiones parenquimatosas como metástasis con origen hematógeno que se encuentran rodeadas de parénquima hepático y peritoneales como lesiones que se desarrollaron en la superficie del hígado con invasión parenquimatosa inferior a 2 cm (1). Este autor encontró un pronóstico diferente entre los pacientes con metástasis peritoneal y parenquimatosa e informó que la resección hepática para el cáncer de ovario avanzado es un procedimiento seguro, además esta puede aportar beneficios en términos de supervivencia (4, 6). Por otra parte, Gasparri y col. concluyó que la resección hepática para el cáncer de ovario metastásico es segura y se asocia con un resultado favorable en pacientes altamente seleccionados (5). Múltiples estudios han evaluado la seguridad de las resecciones hepáticas al evaluar la tasa de complicaciones, la mortalidad a los 30 días y la estancia hospitalaria (1, 5).

Se ha demostrado ampliamente que el único parámetro que influye de manera significativa y constante en la supervivencia a largo plazo es la resección completa en cáncer de ovario (7). En contraste se ha reportado que, sin intervención, la supervivencia esperada para una paciente con cáncer de ovario con metástasis visceral es de sólo 10.5 meses (8, 9, 10). La cirugía citorreductora es la piedra angular del tratamiento e incluir resecciones hepáticas para lograr cirugías R0 ha motivado algunos estudios (1, 4, 5). Un estudio con limitada cantidad de pacientes identificó que la resección hepática para las metástasis de cáncer de ovario es un procedimiento quirúrgico seguro y eficaz durante citorreducción para el cáncer de ovario avanzado. Además, la magnitud de la resección hepática no parece influir en los resultados (7). Cuando se compararon según el patrón de propagación, se logró un beneficio significativo en términos de supervivencia para los casos con lesiones tanto peritoneales como hematógenas (6, 7). Bacalbasa y col. realizó otro estudio retrospectivo en su institución. Al evaluar 31 casos concluyó que la resección hepática para el cáncer de ovario avanzado es un procedimiento seguro para la citorreducción

primaria hasta la cuaternaria y puede traer beneficios de supervivencia, lo cual evidencio mediante las curvas de sobrevida total y libre de enfermedad (1). Además, describieron que existe una diferencia en el pronóstico de la hepatectomía entre los pacientes con metástasis hepáticas peritoneales comparados con las de origen hematogena o parénquima (1). Existen escasos reportes acerca de este problema y estos incluyen una limitada cantidad de pacientes por lo tanto es necesario aportar conocimiento en el manejo de esta patología en nuestro medio (11-15).

En la literatura existen reportes cada vez más importantes sobre el valor de la metastasectomía hepática en términos de una mejor supervivencia en pacientes que se someten a cirugía citorreductora, independientemente de si esta es primaria, secundaria o terciaria. Sin embargo, las series reportadas tienen un número limitado de pacientes. La importancia del presente trabajo radica en la falta de investigaciones que aborden el problema en la literatura mundial, así como en nuestro medio. Con este trabajo se busca brindar el soporte teórico para guiar las decisiones que involucren resecciones hepáticas en el manejo multidisciplinario del cáncer de ovario y beneficien a nuestras pacientes.

## **OBJETIVOS**

- Objetivo General:
  - Describir los resultados oncológicos y la seguridad de las resecciones hepáticas como parte de la cirugía citorreductora en pacientes con cáncer de ovario en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre los años 2009 al 2017
- Objetivos específicos
  - Determinar y evaluar los resultados oncológicos en términos de sobrevida total y sobrevida libre de enfermedad desde el acto quirúrgico en pacientes sometidos a resección hepática por metástasis peritoneal y parenquimal por cáncer de ovario (1, 4).
  - Determinar y evaluar la seguridad de las resecciones hepáticas durante la citorreducción por cáncer de ovario, en términos de complicaciones postquirúrgicas según la escala de Dindo-Clavien, la estancia hospitalaria y la mortalidad a los 30 días post operatorios (1).
  - Determinar y comparar las características clínico-epidemiológicas de pacientes con metástasis hepática peritoneal y parenquimal por cáncer de ovario sometidos a resección hepática durante la citorreducción.
  - Determinar y comparar las características quirúrgicas de pacientes sometidos a resección hepática por metástasis peritoneal y parenquimal por cáncer de ovario.

## MATERIAL Y METODO

Diseño del estudio: Se realizará un estudio descriptivo y retrospectivo.

Población: Pacientes sometidos a citorreducción por cáncer de ovario en los que se realizó resección hepática durante el mismo acto quirúrgico entre enero del 2009 hasta diciembre del 2017.

Muestra: Pacientes sometidos a citorreducción por cáncer de ovario en los que se realizó resección hepática durante el mismo acto quirúrgico entre enero del 2009 hasta diciembre del 2017 que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión.

- Criterios de Inclusión: Pacientes sometidos a citorreducción por cáncer de ovario en los que se realizó resección hepática, con confirmación patológica durante el mismo acto quirúrgico en el periodo de estudio.
- Criterios de Exclusión: Historias incompletas para las variables de interés.

Definición operacional de variables:

Variable	Categoría	Definición
Edad	Variable numérica	Edad al diagnóstico
Estadio Clínico (FIGO)	IA	Tumor limitado a 1 ovario, cápsula intacta, sin tumor en lavados peritoneales.
	IB	El tumor afecta ambos ovarios. de lo contrario, como IA.
	IC	Tumor limitado a 1 o ambos ovarios, derrame quirúrgico.
	IIA	Extensión y / o implante en el útero y / o las trompas de Falopio.
	IIB	Extensión a otros tejidos pélvicos intraperitoneales.
	IIIA	Ganglios linfáticos retroperitoneales positivos y / o metástasis microscópicas más allá de la pelvis
	IIIB	Metástasis peritoneal macroscópica, extrapélvica $\leq 2$ cm $\pm$ positiva Ganglios linfáticos retroperitoneales. Incluye extensión a cápsula de hígado / bazo.
	IIIC	Metástasis peritoneal macroscópica, extrapélvica, $> 2$ cm $\pm$ positiva

		Ganglios linfáticos retroperitoneales. Incluye extensión a cápsula de hígado / bazo.
	IVA	Derrame pleural con citología positiva.
	IVB	Metástasis hepática y / o esplénica del parénquima, metástasis a órganos extraabdominales (incluidos ganglios linfáticos inguinales y ganglios linfáticos externos a la cavidad abdominal)
Tipo histológico de tumor primario	Epitelial	Tumores de origen epitelial
	Mesénquima	Tumores de origen mesénquima
	Células germinales	Tumores derivados de células germinales
Tipo de metástasis hepática	Peritoneal	Son lesiones que se desarrollaron en la superficie del hígado con invasión parenquimatosa inferior a 2 cm, se recolectarán datos de los reportes operatorios y de patología
	Parenquimal	Son metástasis con origen hematógeno que se encuentran rodeadas de parénquima hepático, se recolectarán datos de los reportes operatorios y patología.
Grado histológico	G1	Bien diferenciado
	G2	Moderadamente diferenciado
	G3	Poco diferenciado
Neoadyuvancia	Si	Paciente recibió quimioterapia neo adyuvante previa a la intervención quirúrgica
	No	Paciente no recibió quimioterapia neo adyuvante previa a la intervención quirúrgica
Complicaciones postoperatorias Escala Dindo-Clavien	Grado I	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico o intervenciones quirúrgicas, endoscópicas y radiológicas. Los regímenes terapéuticos permitidos son: fármacos como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos y electrolitos y

		fisioterapia. Este grado también incluye infecciones de heridas abiertas al lado de la cama.
	Grado II	Requerir tratamiento farmacológico con medicamentos distintos a los permitidos para complicaciones de grado I. Transfusión de sangre y nutrición parenteral total también se incluye.
	Grado III	Requerir intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica.
	Grado IV	Complicación que amenaza la vida (incluidas las complicaciones del SNC) * que requiere manejo de IC / UCI
	Grado V	Muerte del paciente
Estancia hospitalaria	Variable numérica	Número de días de hospitalización desde la intervención quirúrgica
Sobrevida libre de enfermedad	Variable numérica	Tiempo en meses hasta recurrencia de enfermedad documentada en historia clínica.
Sobrevida Total	Variable numérica	Se recolecta información del Registro Nacional de Identificación y Estado Civil (RENIEC) para identificar a los pacientes como vivos o fallecidos. Se cuantificará en meses.
Mortalidad 30 días	Variable numérica	Se recolecta información del Registro Nacional de Identificación y Estado Civil (RENIEC) para identificar a los pacientes como vivos o fallecidos.

Procedimientos y Técnicas: En coordinación con el departamento de Estadística del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas se solicitará la lista de historias clínicas del total de pacientes sometidos a citorreducción por cáncer de ovario en los que se realizó resección hepática durante el mismo acto quirúrgico. Dichos datos serán ingresados en una hoja de cálculo de Excel, donde serán ordenados de acuerdo al número de ubicación de la historia clínica. Una vez obtenida dicha información se procederá a la revisión de las historias clínicas y el llenado de los datos en las fichas de recolección de datos (Anexo 1). Se ingresarán las variables considerando la tabla de proceso de datos en la cual se especifica las categorías de

las variables de interés (Anexo 1). El análisis de mortalidad se realizará accediendo a los datos del Registro Nacional de Identificación y Estado Civil.

Plan de análisis: Una vez seleccionadas las historias clínicas se procederá a ingresar la información desde las fichas de recolección de datos hacia la base de datos confeccionada en el sistema estadístico SPSS 22.0 en el cual se organizará la información (Anexo 2). Se realizará primeramente un análisis descriptivo univariado de todas nuestras variables en estudio, estas se reportarán a para las cuantitativas con mediana y rango, y para las cualitativas con frecuencias y porcentajes. En el análisis bivariado se evaluarán las diferencias entre los grupos de pacientes con metástasis hepáticas resecaadas de origen parenquimal y peritoneal, para las variables cuantitativas se utilizará la prueba t para muestras independientes, o la prueba no paramétrica correspondiente (esta decisión se tomó previa evaluación de la normalidad a través de la prueba de Shapiro-Wilk); en las variables cualitativas se evaluaron con la prueba de Chi-cuadrado en caso de no cumplir los supuestos se utilizará la prueba de Fisher.

La seguridad de las resecciones hepáticas durante cirugía citorreductora se valorará de acuerdo a 3 parámetros reportado en la literatura<sup>1, 5</sup>. Los cuales incluyen la estancia hospitalaria la cual guarda relación directa con la presencia de complicaciones, El grado de complicaciones postoperatorias de acuerdo a la escala de valoración de Dindo-Clavien (Anexo 2) asimismo, se evaluará la mortalidad a los 30 días.

Para estimar la sobrevida global (SG), el tiempo de seguimiento será calculado desde la fecha de la cirugía hasta la fecha de la muerte (evento de interés) o fecha de último control. Para estimar la sobrevida libre de enfermedad (SLE), el tiempo de seguimiento será calculado desde la fecha de la cirugía hasta la fecha de la progresión o recurrencia (evento de interés, el cual será considerado como aumento del CA 125 y/o evidencia radiológica de progresión) o la fecha de muerte o la fecha de último control. Los pacientes que no presentaron el evento de interés serán considerados como censurados. Las curvas de sobrevivencia se estimarán con el método de Kaplan-Meier y las diferencias en la sobrevida según los resultados de metastasectomía hepática o no metastasectomía se evaluarán con la prueba de log-rank. El análisis multivariado o regresión de Cox se realizará para aquellas variables que fueron estadísticamente significativas en el bivariado. Se considerará un  $p < 0.05$  para que sea estadísticamente significativo.

Aspectos éticos: Se guardará estricta confidencialidad de los datos recolectados de acuerdo a las normas internacionales de CIOMS la cual protege los datos de las historias clínicas de los pacientes evaluados. Se le asignará un código de identificación a los casos incluidos y solo el investigador tendrá conocimiento de la codificación asignada a cada paciente.

Este trabajo será evaluado por el comité revisor institucional y contará con aprobación del comité de ética del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas



## REFERENCIAS

1. Bacalbasa N, Dima S, Brasoveanu V, David L, Balescu I, Purnichescu-Purtan R, Popescu I. Liver resection for ovarian cancer liver metastases as part of cytoreductive surgery is safe and may bring survival benefit. *World J Surg Oncol*. 2015 Aug 5;13:235.
2. Alcarraz C., Muñiz J., Mas, Olivera M., Morante Z., Alvarez M., Mantilla R., Araujo, Pinto J. Optimal cytoreduction in advanced ovarian cancer treated with dose-dense paclitaxel and carboplatin followed by interval surgery at the Peruvian National Institute of Neoplastic Diseases. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2018 Jan-Mar;35(1):46-54
3. Deng K, Yang C, Tan Q, Song W, Lu M, Zhao W, Lou G, Li Z, Li K, Hou Y. Sites of distant metastases and overall survival in ovarian cancer: A study of 1481 patients. *Gynecol Oncol*. 2018 Sep;150(3):460-465
4. Bacalbasa N, Balescu I, Dima S, Brasoveanu V, Popescu I. Hematogenous Splenic Metastases as an Independent Negative Prognosis Factor at the Moment of Primary Cytoreduction in Advanced Stage Epithelial Ovarian Cancer--A Single Center Experience. *Anticancer Res*. 2015 Oct;35(10):5649-54.
5. Gasparri ML, Grandi G, Bolla D, Gloor B, Imboden S, Panici PB, Mueller MD, Papadia A. Hepatic resection during cytoreductive surgery for primary or recurrent epithelial ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016 Jul;142(7):1509-20
6. Kolev V, Pereira EB, Schwartz M, Sarpel U, Roayaie S, Labow D, et al. The role of liver resection at the time of secondary cytoreduction in patients with recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Jan;24(1):70-4.
7. Bacalbaşa N, Balescu I, Dima S, Popescu I. Long-term Survivors After Liver Resection for Ovarian Cancer Liver Metastases. *Anticancer Res*. 2015 Dec;35(12):6919-23.
8. Fitzgerald TL, Brinkley J, Banks S, Vohra N, Englert ZP, Zervos EE. The benefits of liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine liver metastases: a systematic review. *Langenbecks Arch Surg*. 2014 Dec;399(8):989-1000.
9. Takemura N, Saiura A. Role of surgical resection for non-colorectal non-neuroendocrine liver metastases. *World J Hepatol*. 2017 Feb 18;9(5):242-251.
10. Gandy RC, Bergamin PA, Haghighi KS. Hepatic resection of non-colorectal non-endocrine liver metastases. *ANZ J Surg*. 2017 Oct;87(10):810-814.
11. Labgaa I, Slankamenac K, Schadde E, Jibara G, Alshebeeb K, Mentha G, Clavien PA, Schwartz M. Liver resection for metastases not of colorectal, neuroendocrine, sarcomatous, or ovarian (NCNSO) origin: A multicentric study. *Am J Surg*. 2018 Jan;215(1):125-130.
12. Sal V, Demirkiran F, Topuz S, Kahramanoglu I, Yalcin I, Bese T, et al. Surgical Treatment of Metastatic Ovarian Tumors From Extragenital Primary Sites. *Int J Gynecol Cancer*. 2016 May;26(4):688-96.
13. Xu YY, Lu X, Mao YL, Xiong JP, Bian J, Huang HC, et al. The surgical treatment of ovarian cancer metastasis between liver and diaphragm: a report of 83 cases. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2017 Nov 1;55(11):838-841.
14. Gao W, Guo Z, Zhang X, Wang Y, Zhang W, Yang X, et al. Percutaneous cryoablation of ovarian cancer metastasis to the liver: initial experience in 13 patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2015 Jun;25(5):802-8.

15. Kato K, Katsuda T, Takeshima N. Cytoreduction of diaphragmatic metastasis from ovarian cancer with involvement of the liver using a ventral liver mobilization technique. Gynecol Oncol. 2016 Mar;140(3):577-9.

## **PRESUPUESTO Y CRONGRAMA**

### **RECURSOS**

Financiamiento: Autofinanciado

Presupuesto  
Bienes

<b>Partida Específica</b>	<b>Nombre del Recurso</b>	<b>Cantidad (unidades)</b>	<b>Costo(S/.)</b>
<u>5.3.11.49</u> Material de escritorio y oficina	Papel A4	1000	100.00
	Bolígrafos	20	20.00
	Lápiz	15	15.00
	Borrador	5	5.00
	Corrector	4	4.00
	Resaltador	5	10.00
	Sobre Manila	5	12.00
	Fólder	5	7.00
<u>5.3.11.30</u> Informático	CDs RW	10	10.00
<b>SUBTOTAL Bienes</b>			<b>173.00</b>

Servicios

<b>Partida Específica</b>	<b>Nombre del Recurso</b>	<b>Costo (S/.)</b>
<u>5.3.11.39</u>	Impresión de artículos	150.00
Otros servicios de terceros	Fotocopiado Búsqueda Bibliográfica en Internet	150.00 100.00
	<b>SUBTOTAL Servicios</b>	<b>400.00</b>
<u>5.3.11.20</u>	Movilidad Local	130.00
SUBTOTAL de viáticos y movilidad local		530.00

**TOTAL:** Subtotal Bienes + Subtotal Servicios+subtotal de viáticos y movilidad local  
**TOTAL = s/. 703.00**

Personal:

- Investigadores.

Materiales y Equipos:

- 1 Equipo de computo
- Herramientas para toma de información: hoja de recolección de datos.

## Cronograma de Actividades

	Marzo 2019	Abril 2019	Mayo 2019	Junio 2019	Julio 2019
Aprobación del proyecto	X	X			
Recolección de datos		X	X		
Proceso de datos y redacción			X	X	
Publicación de resultados				X	X

## ANEXOS

Anexo 1: Tabla de recolección de datos

HC	EDAD	NOMBRE	OPERACIÓN	FI GO	TIPO HISTO- LOGICO TUMOR PRIO	TIPO HISTOL- OGICO RESECCION HEPTICA	QT NEAD YU- VANTE	NUMERO DE META- HEPATICA	#DE CITORED U- CCION	TIPO DE LESION: PERITO- NEAL O PARENQ UI- MAL	MARG EN	TIPO DE RESE- CCION	SEGMENT O HEPATICO COMPROM- ETIDO	RESEC CION DE OTRAS VISCER AS	TIPO DE RESECC ION	MORBILIDAD	ESTANCIA HOSPITALARIA	MORTALIDAD	FECHA CIRURGIA	FECHA RECURRENCIA	FALLECIMIENTO