

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LÉON FACULTAD DE MEDICINA



**Riesgo de recidiva en pacientes con
tratamiento conservador de la fertilidad para
cáncer de ovario. Una revisión sistemática y
meta-análisis.**

Por: Dr. Luis Humberto Sordia Piñeyro

Como requisito parcial para obtener el grado de
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Riesgo de recidiva en pacientes con tratamiento conservador de la fertilidad para cáncer de ovario. Una revisión sistemática y meta-análisis.

Aprobación de la tesis:



Dr. Med. Luis Humberto Sordia Hernández
Investigador principal



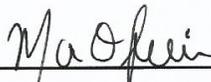
Dr. Med. Abel Guzmán López
Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia



Dr. Oscar Rubén Treviño Montemayor
Coordinador de Investigación



Dr. Lezmes Dionicio Valdés Chapa
Jefe de Enseñanza del Departamento de Ginecología y Obstetricia



Dra. María Ofelia Sordia Piñeyro
Co-investigador de Tesis



Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA

A mis padres, por ser mi guía y mi fortaleza, por su amor incondicional y por creer siempre en mí, aun y cuando yo dudaba. Su apoyo y sacrificio me han permitido llegar hasta donde estoy.

A mis hermanos, por ser mis compañeros de vida, por su cariño y por estar siempre a mi lado en los momentos difíciles y en los de alegría. Ustedes son mi inspiración constante.

A mis abuelos, por su sabiduría, sus enseñanzas y su amor eterno. Su ejemplo me ha impulsado a seguir adelante con perseverancia y gratitud.

A toda mi familia, por su cariño, por su apoyo incondicional y por ser el pilar sobre el que se ha construido mi vida. Gracias por estar siempre presentes.

A mis amigos, por las risas, el aliento en los momentos difíciles y por compartir este camino conmigo. Su amistad ha sido un tesoro invaluable durante esta travesía.

A mis maestros, por compartir su conocimiento, por su paciencia y por guiarme en mi formación académica y profesional. Sus enseñanzas han dejado una huella profunda en mi vida.

A todos ustedes, les dedico este logro, que no habría sido posible sin su amor, apoyo y confianza.

Gracias.

TABLA DE CONTENIDO

CONTENIDO

PÁGINA

CAPÍTULO I

RESUMEN.....7

CAPÍTULO II

ANTECEDENTES9

CAPÍTULO III

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA12

CAPÍTULO IV

JUSTIFICACIÓN.....13

CAPÍTULO V

HIPÓTESIS.....13

5.1 Hipótesis nula.....13

5.2 Hipótesis alterna.....13

CAPÍTULO VI

OBJETIVOS	14
6.1 Objetivo principal	14
6.2 Objetivos secundarios	14

CAPÍTULO VII

MATERIALES Y MÉTODOS	15
7.1 Estrategia de búsqueda	16
7.2 Procedimientos de identificación y selección	16
7.3 Extracción de datos	17
7.4 Síntesis de datos	17
7.5 Evaluación de la calidad y del sesgo	18

CAPÍTULO VIII

RESULTADOS	19
------------------	----

CAPÍTULO IX

DISCUSIÓN	28
-----------------	----

CAPÍTULO X

CONCLUSIÓN	32
------------------	----

CAPÍTULO XI

REFERENCIAS	33
-------------------	----

CAPÍTULO XII

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	37
------------------------------	----

CAPÍTULO XIII

ABSTRACT	38
----------------	----

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA	PÁGINA
Figura 1. Flujograma de selección de estudios.....	23
Figura 2. Diagrama de Bosque de la comparación del tiempo de seguimiento de las pacientes a las que se les realizó cirugía conservadora de la fertilidad y a las que se les realizó cirugía radical.....	25

Figura 3. Diagrama de Bosque de la comparación del riesgo de recurrencia de las pacientes a las que se les realizó cirugía conservadora de la fertilidad y a las que se les realizó cirugía radical.....26

Figura 4. Diagrama de Bosque de la comparación de tiempo libre de enfermedad de las pacientes a las que se les realizó cirugía conservadora de la fertilidad y a las que se les realizó cirugía radical.....26

Figura 5. Diagrama de Bosque de la comparación de mortalidad de las pacientes a las que se les realizó cirugía conservadora de la fertilidad y a las que se les realizó cirugía radical.....27

Figura 5. Diagrama de Bosque de la comparación de necesidad de quimioterapia adyuvante de las pacientes a las que se les realizó cirugía conservadora de la fertilidad y a las que se les realizó cirugía radical27

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA	PÁGINA
Tabla 1. Características de los estudios incluidos.....	24
Tabla 2. Resultados reproductivos.....	25

CAPÍTULO I

RESÚMEN

El cáncer de ovario, especialmente el carcinoma epitelial, es el más letal entre los cánceres ginecológicos, con una alta mortalidad. Su diagnóstico temprano mejora la supervivencia (92% a cinco años), mientras que en etapas avanzadas es mucho más baja (29%).

Aproximadamente el 12.1% de los casos afecta a mujeres en edad reproductiva, lo que genera preocupaciones sobre los efectos de los tratamientos en la fertilidad. Opciones como la cirugía conservadora de fertilidad deben considerarse cuando sea posible para evitar la infertilidad causada por los tratamientos tradicionales.

Objetivo: Evaluar y comparar el impacto que tiene la cirugía conservadora de la fertilidad en pacientes con cáncer de ovario y la cirugía radical en relación del riesgo de recidiva del cáncer.

Materiales y métodos: Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de artículos elegibles en varias bases de datos, desde el primer año disponible en cada una hasta diciembre de 2022. Se emplearon palabras clave y términos especializados para identificar estudios que analicen la recurrencia del cáncer en pacientes con cáncer de ovario que se hayan sometido a cirugía conservadora de la fertilidad.

Resultados: El seguimiento de los estudios varió entre 56 y 86 meses. El grupo de cirugía conservadora mostró un tiempo de seguimiento menor, siendo esta diferencia significativa ($p = 0.05$). En cuanto al riesgo de recurrencia, cuatro estudios lo reportaron, con menor riesgo en la cirugía conservadora, aunque no de manera significativa ($p = 0.35$). Dos estudios evaluaron el tiempo libre de enfermedad, pero no hubo diferencia significativa entre los grupos ($p = 0.60$), a pesar de los resultados contradictorios y alta heterogeneidad. La mortalidad fue menor en el grupo de cirugía conservadora (2.02%) frente al de cirugía radical (4.73%), sin ser significativa ($p = 0.48$). Finalmente, en tres estudios, la necesidad de quimioterapia adyuvante fue mayor en la cirugía conservadora, sin embargo, tampoco significativa ($p = 0.20$).

Conclusiones: Los resultados obtenidos en el presente estudio nos muestran que, en mujeres en edad fértil, con deseo genésico en quienes se diagnostique cáncer de ovario en etapas tempranas, es seguro realizar cirugía conservadora con la idea de preservar la fertilidad. Una vez concluido su embarazo se deberá de valorar la necesidad de algún otro tratamiento. Esto representa una gran esperanza para aquellas mujeres en edad reproductiva con deseo genésico, que, si bien no son la mayoría de los casos, si es un número importante de pacientes las cuales se podrán ver beneficiadas al realizarse este tipo de abordaje terapéutico.

CAPÍTULO II

ANTECEDENTES

El cáncer de ovario, principalmente el carcinoma epitelial de ovario, que constituye entre el 85 y 90% de los tipos de cáncer de ovario, es un problema de salud importante, si bien no tiene una incidencia elevada, si tiene una mortalidad elevada, es el cáncer ginecológico mas letal, anualmente a nivel mundial 230,000 mujeres son diagnosticadas con este cáncer y 150,000 morirán a causa de éste (1).

El cáncer de ovario representa el séptimo lugar en cáncer entre las mujeres a nivel mundial con una supervivencia del 46% a los 5 años despues del diagnóstico (2), en etapas avanzadas de la enfermedad, tiene una supervivencia de 29% comparado con un diagnóstico temprano que pueden tener una supervivencia del 92% a 5 años (3), por lo que la intención de esta revisión sistemática y metaanálisis sera dar información concisa y precisa sobre si hay mayor beneficio que riesgo un tratamiento conservador de la fertilidad contra un tratamiento radical en etapas tempranas del cáncer de ovario.

De acuerdo a la Sociedad Americana del Cáncer, una mujer tendrá el riesgo de 1 en 78 de tener cáncer de ovario en algún momento de su vida (4), si bien la mayoría de los casos de cáncer de ovario se diagnostican en mujeres postmenopausicas, un numero importante de casos se da en mujeres en edad reproductiva, cerca del 12.1% de pacientes diagnosticadas con cáncer de ovario tienen menos de 44 años (5), y si tomamos en cuenta que 230,000 mujeres serán

diagnosticadas al año, estamos hablando que 27,830 mujeres estarán en edad reproductiva al momento del diagnóstico.

En los últimos años ha surgido una preocupación sobre el tratamiento en estas mujeres ya que la mayoría de las opciones terapéuticas causan infertilidad, ya sea por la falla ovárica temprana causada por la citotoxicidad de la quimioterapia, o por los manejos quirúrgicos donde se incluye la ooforectomía unilateral o bilateral (5,6).

Las opciones que existen de preservación de la fertilidad para mujeres con cáncer de ovario, incluyen la criopreservación de óvulos, embriones, fertilización in vitro, sin embargo la cirugía conservadora de la fertilidad se debe de considerar si es posible (7,8,9).

Los tumores de ovario *Borderline* (BOT), que también se conocen como tumores de bajo potencial maligno, constituyen un subgrupo dentro de los tumores epiteliales de ovario (10).

Estos tumores representan entre el 10 % y el 15 % del total de los tumores ováricos y se caracterizan por poseer características histológicas similares a las de los tumores malignos, pero sin la invasión destructiva del estroma que los acompañe (10).

El tratamiento estándar para los BOT en mujeres perimenopáusicas o posmenopáusicas, así como en aquellas que han finalizado su maternidad o que no buscan preservar su fertilidad, es la histerectomía abdominal total junto con salpingooforectomía bilateral (11).

Debido a que los BOT suelen ser diagnosticados durante los años fértiles y tienen una excelente tasa de supervivencia a largo plazo, la preservación de la fertilidad se convierte en un aspecto crucial del tratamiento (12). Por ello, se ha propuesto que las pacientes con BOT en etapas tempranas que deseen mantener su capacidad reproductiva reciban un tratamiento quirúrgico que permita conservar el útero y al menos parte de un ovario. Con el tiempo, este enfoque ha ganado aceptación y se ha consolidado como una opción fundamental para aquellas pacientes que buscan preservar su fertilidad frente a esta patología (11,12).

CAPÍTULO III

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de ovario, especialmente el carcinoma epitelial, constituye entre el 85-90% de los casos y es el cáncer ginecológico más letal, con una alta mortalidad pese a su baja incidencia. Anualmente, 230,000 mujeres son diagnosticadas y 150,000 mueren a causa de este cáncer. Es el séptimo cáncer más común en mujeres, con una tasa de supervivencia del 46% a cinco años, pero esta disminuye al 29% en etapas avanzadas y aumenta al 92% cuando se diagnostica temprano.

Aunque la mayoría de los casos ocurren en mujeres postmenopáusicas, el 12.1% se da en mujeres en edad reproductiva, lo que genera preocupación por los efectos de los tratamientos en la fertilidad. Muchas terapias, como la quimioterapia o la ooforectomía, pueden causar infertilidad. Existen opciones para preservar la fertilidad, como la criopreservación de óvulos o la cirugía conservadora, especialmente en mujeres jóvenes.

Los tumores de ovario Borderline (BOT), que constituyen entre el 10-15% de los tumores ováricos, son de bajo potencial maligno y tienen una excelente tasa de supervivencia. En mujeres perimenopáusicas o que no desean preservar su fertilidad, el tratamiento estándar es la histerectomía y salpingooforectomía bilateral. Sin embargo, en mujeres jóvenes que desean mantener su fertilidad, la cirugía conservadora, preservando el útero y parte de un ovario, se ha convertido en una opción aceptada.

CAPÍTULO IV

JUSTIFICACIÓN

Debido a que el cáncer de ovario es la neoplasia maligna más letal en la mujer, y un porcentaje importante de mujeres son diagnosticadas en edad fértil es importante conocer las posibilidades de llevar a cabo un tratamiento conservador de la fertilidad tomando en cuenta el riesgo/beneficio que hay en esta decisión, pues si bien, es posible concebir un embarazo con técnicas de reproducción asistida, es importante saber el riesgo de recurrencia, o la necesidad de realizar una intervención posterior al tratamiento y evaluar la prevalencia de dichas intervenciones.

CAPÍTULO V

HIPÓTESIS

Hipótesis nula: El riesgo de recidiva en las pacientes con cáncer de ovario que son sometidas a cirugía radical, no es menor que en pacientes a las que se les realiza cirugía conservadora de la fertilidad.

Hipótesis alterna: El riesgo de recidiva en las pacientes con cáncer de ovario que son sometidas a cirugía radical, es menor que en pacientes a las que se les realiza cirugía conservadora de la fertilidad.

CAPÍTULO VI

OBJETIVOS

1.- Objetivo primario

Evaluar y comparar el impacto que tiene la cirugía conservadora de la fertilidad en pacientes con cáncer de ovario y la cirugía radical en relación del riesgo de recidiva del cáncer.

2.- Objetivos secundarios

- Evaluar la conservación de la fertilidad .
- Evaluar la necesidad de utilizar quimioterapia adyuvante.
- Evaluar la necesidad de ooforectomía bilateral.
- Evaluar la tasa de mortalidad.
- Evaluar las complicaciones y efectos adversos de las distintas intervenciones.

CAPÍTULO VII

MATERIALES Y MÉTODOS

La revisión se apegó a las pautas de elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metanálisis (PRISMA) y las recomendaciones de la colaboración Cochrane. La metodología se describe completamente en el protocolo, que se registró en el Registro prospectivo de revisiones sistemáticas (PROSPERO) con el número de registro: CRD420223435240

Este estudio fue exento de la aprobación de la junta de revisión institucional y comité de ética por tratarse de un metanálisis.

TIPOS DE ESTUDIOS

Se incluyeron únicamente estudios prospectivos, ya sea ensayos clínicos controlados aleatorizados o cohortes prospectivas, que incluyeran pacientes con cáncer de ovario en etapas tempranas a quienes se les practicara una cirugía conservadora de la fertilidad y que se comparara contra una cirugía tradicional radical. Que además reportaran la recurrencia del cáncer a 5 años. Se excluyeron aquellos estudios que no cumplieran con los requisitos previos.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda exhaustiva para encontrar artículos elegibles en diferentes bases de datos, desde el primer año disponible en la base de datos hasta diciembre del 2022. Se utilizaron palabras clave y términos especializados para identificar estudios que comparen la recurrencia del cáncer en pacientes con cáncer de ovario que se hayan sometido a cirugía conservadora de la fertilidad o radical. Las bases de datos incluidas fueron MEDLINE, EMBASE, PubMed, Web of Science y Scopus.

PROCEDIMIENTOS DE IDENTIFICACIÓN Y SELECCIÓN

Dos revisores trabajaron de manera independiente y revisaron individualmente todos los títulos de cada artículo. Los resúmenes fueron examinados para seleccionar los manuscritos que cumplieran con los criterios de inclusión. Posteriormente estos artículos fueron escogidos para determinar su elegibilidad. Cualquier discrepancia entre los dos autores se resolvió mediante un tercer revisor. Después de esto, se revisaron los artículos completos para confirmar si cumplían los criterios de inclusión, y cualquier desacuerdo en esta fase se resolvió nuevamente por un tercer revisor. Los revisores registraron las razones de exclusión de los estudios. La concordancia entre los revisores durante la selección de títulos, resúmenes y textos completos se midió utilizando la estadística Kappa. Antes de cada fase de selección, dos revisores independientes realizaron una fase piloto para

identificar posibles desacuerdos. El número total de artículos incluidos y excluidos, junto con las razones de exclusión, fué documentado antes y después de ambas fases de selección.

EXTRACCIÓN DE DATOS

Dos revisores trabajaron de manera independiente recopilando los datos de todos los artículos elegibles. Para la extracción de datos estandarizada, se diseñó un formulario de extracción de datos sobre la información general de cada artículo (autores, año de publicación, país), detalles de la muestra (edad media, tamaño de la muestra, características basales), diseño del estudio, tipo histológico, grado histológico, estadio del cáncer, tasa de recurrencia, tiempo de seguimiento, morbilidad, supervivencia, tiempo libre de enfermedad, necesidad de reintervención, tiempo quirúrgico, días de estancia intrahospitalaria, tasa de nacimientos, concepción natural, concepción asistida, tasa de abortos y tiempo hasta la concepción. Previo a la extracción de datos dos revisores que trabajaron de forma independiente y por duplicado realizaron una fase piloto. Los desacuerdos se resolvieron por medio de un tercer revisor.

SÍNTESIS DE DATOS

Se proporcionó un resumen de los resultados, considerando las características de la población objetivo, el tipo de intervención, la herramienta utilizada para la evaluación y los resultados obtenidos. Los análisis estadísticos se

realizaron utilizando el software Stata versión 18. Los resultados se analizaron siguiendo modelos de efectos aleatorios para abordar mejor la heterogeneidad prevista en las características de la población entre los estudios. La prueba de la χ^2 y la estadística I^2 se utilizaron para evaluar la heterogeneidad entre los estudios. Un valor de corte de χ^2 de $P < 0.10$ y un valor de $I^2 > 50\%$ se considerarán indicativos de una heterogeneidad considerable no explicada por el azar. Una $p < 0.05$ se considerará estadísticamente significativa. Todos los resultados se combinaron en un metaanálisis para evaluar el tamaño de los efectos.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD

Se evaluó la calidad general de la evidencia para cada resultado utilizando la calificación de recomendaciones, valoración, desarrollo y evaluaciones (GRADE) El desacuerdo se resolvió nuevamente por medio de un tercer revisor.

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO

El riesgo de sesgo en los estudios controlados aleatorizados incluidos se evaluó de acuerdo con la herramienta Rob 2 del Manual de Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones. El riesgo de sesgo de las cohortes prospectivas se evaluó utilizando la herramienta Robins-1. Incluyendo el método de aleatorización, de cegamiento, de asignación, de abandono de pacientes, el informe selectivo y otras desviaciones.

CAPÍTULO VIII

RESULTADOS

Selección de estudios

Encontramos en la búsqueda inicial 3,920 artículos para su revisión, de los cuales se eliminaron 3,726 artículos que no cumplieron con los criterios de inclusión. Se revisaron 194 artículos en fase de texto completo donde excluimos 189 artículos por ser duplicados, o no cumplir con los criterios de inclusión, por lo que quedaron finalmente 5 artículos para su análisis cuantitativo. (Figura 1).

Características de los estudios

Las características de los estudios se muestran en detalle en la Tabla 1.

Se incluyeron 5 artículos, tres de ellos son cohortes prospectivas, un ensayo clínico prospectivo no aleatorizado y un ensayo clínico aleatorizado, estos estudios procedían de Suecia (n=3), Egipto (n=1), Italia(n=1), y se publicaron entre los años 2006 y 2021.

Se incluyeron un total de 595 mujeres con una edad promedio de 31.3 años, con diagnóstico cáncer de ovario de las cuales a 386 se les practicó una cirugía conservadora de la fertilidad y a 209 se les realizó una cirugía radical.

Las intervenciones quirúrgicas de preservación de la fertilidad incluídas en el estudio fueron Salpingooforectomía unilateral con bipsia del ovario contralateral, preservación del útero y parte del ovario, así como quistectomía bilateral.

Las intervenciones quirúrgicas radicales fueron histerectomía con salpingooforectomía bilateral y ooforectomía con quistectomía contralateral.

Todos los estudios reportaron el tiempo de seguimiento y mortalidad, la mayoría de ellos reportaron también la tasa de recurrencia, la supervivencia a 5 años, necesidad de quimioterapia adyuvante y tasa de nacidos vivos. Algunos estudios reportaron tasas de aborto, tiempo hasta la concepción, tiempo quirúrgico, días de estancia intrahospitalaria y tiempo libre de enfermedad.

Tiempo de seguimiento

Todos los estudios reportaron el tiempo de seguimiento que varió desde los 56 hasta los 86 meses, el tiempo de seguimiento fue menor en el grupo de cirugía conservadora con un razón de -0.23 y un intervalo de confianza del 95 % de $[-0.46, -0.00]$ y una p de 0.05 , estadísticamente significativa. Se observó una baja heterogeneidad entre los estudios para este parámetro (Figura 2).

Riesgo de recurrencia

Cuatro estudios reportaron el riesgo de recurrencia, con una baja heterogeneidad (I^2 del 0.00%), se observó un menor riesgo de recurrencia en el grupo de la cirugía conservadora con una razón de probabilidades de -0.37 con un intervalo de confianza del 95 % de $[-1.15, 0.41]$ no siendo significativa esta

diferencia entre los grupos, con una $p=0.35$ por lo tanto podemos inferir que realizar una cirugía conservadora de la fertilidad no nos aumenta el riesgo de recurrencia de estas pacientes (Figura 3).

Tiempo libre de enfermedad

Sólo dos estudios reportaron el tiempo libre de enfermedad que varió desde los 16.48 meses hasta los 57.1 meses en pacientes a quienes se les realizó una cirugía conservadora de la fertilidad y desde los 46.6 meses a los 48 meses en pacientes a quienes se les realizó cirugía radical, los resultados entre los estudios fueron contradictorios y con una alta heterogeneidad ($I^2 = 99.29\%$), pero finalmente no se observó una diferencia significativa entre ambos grupos, $p=0.60$ (Figura 4).

Mortalidad

Todos los estudios reportaron la tasa de mortalidad, la cual fue del 2.02% en el grupo de pacientes a quienes se les realizó cirugía conservadora y del 4.73% en de las pacientes del grupo de cirugía radical. La tasa de mortalidad fue ligeramente menor en el grupo de cirugía conservadora, pero con una diferencia no estadísticamente significativa. Esto con una razón de probabilidades de -0.39 con un intervalo de confianza del 95% de [-1.47, 0.69] y una $p=0.48$. Se observó una baja heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 0.00\%$) (Figura 5).

Necesidad de quimioterapia adyuvante

Solo tres estudios reportaron la necesidad de administrar quimioterapia adyuvante, observando una leve pero mayor proporción de pacientes a quienes se les administró quimioterapia en el grupo de la cirugía conservadora, sin embargo este resultado no fue estadísticamente significativo, obteniendo una razón de probabilidades de de -1.31 con un intervalo de confianza del 95% de [-3.32, 0.71] y una $p= 0.20$. Se observó una alta heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 73.64\%$) (Figura 6).

Resultados reproductivos

Los resultados reproductivos de los cinco estudios que utilizamos, en donde se reportan según el estudio, las tasas de embarazo posterior a la cirugía, tasa de nacidos vivos, así como cuantos fueron por concepción natural y cuantos por concepción asistida por técnicas de fertilidad, si se reportan tasa de abortos e incluso el tiempo hasta la concepción, todos estos datos se muestran en manera gráfica en la Tabla 2.

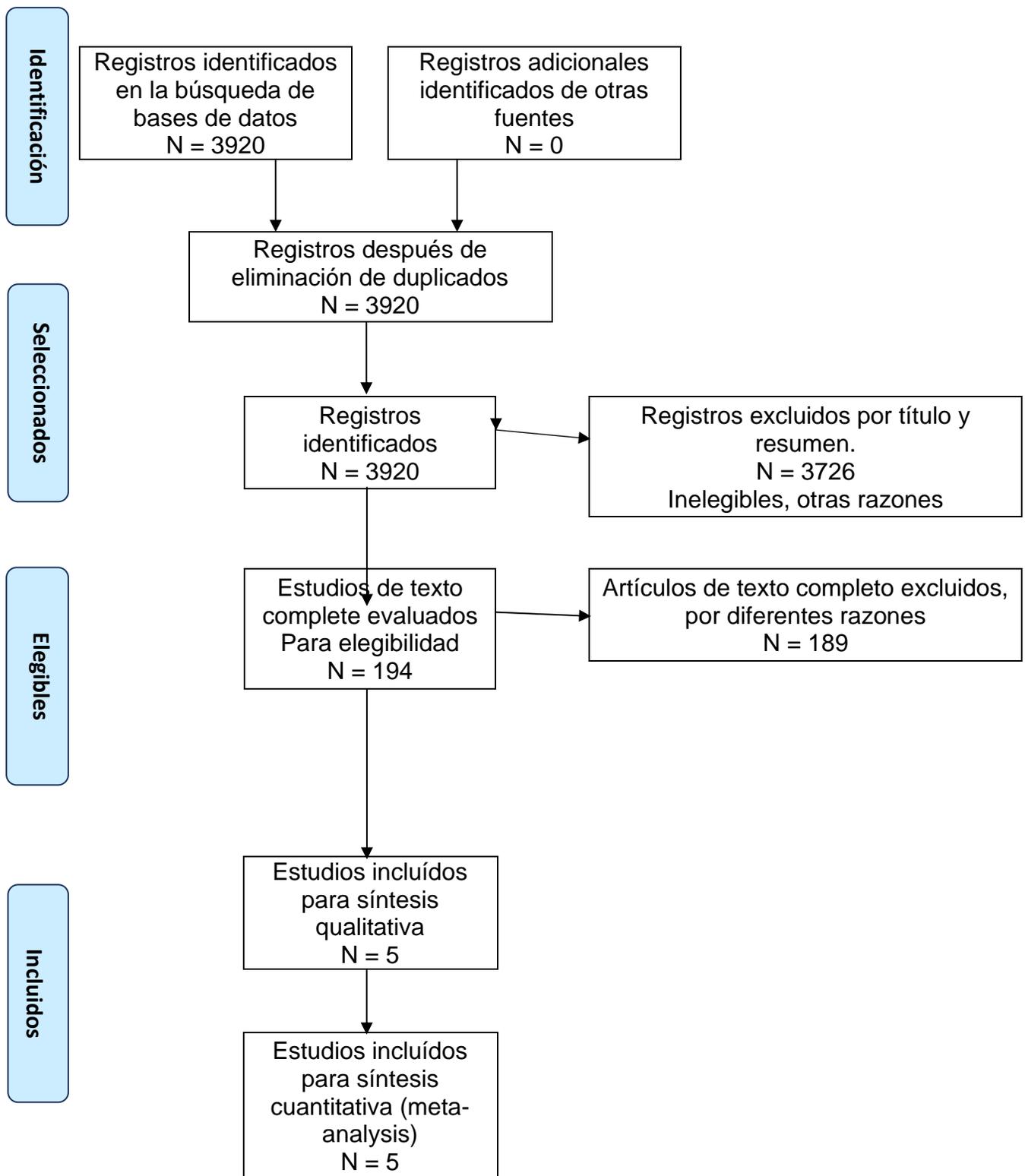


Figura 1. Flujograma de selección de estudios

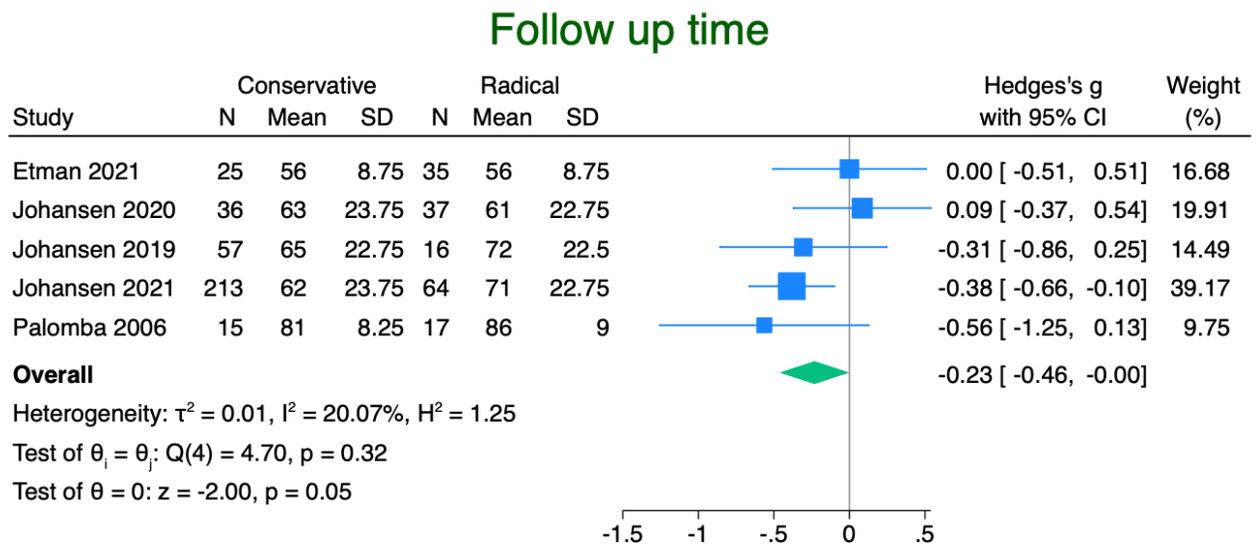
ESTUDIO	DISEÑO	PAIS	TIPOS HISTOLÓGICOS	GRADO HISTOLÓGICO	ESTADIO DE CANCER	NUMERO DE PACIENTES		EDAD MEDIA		TIPO DE CIRUGIA CONSERVADORA	TIPO DE CIRUGIA RADICAL
						TOTAL	CONSERVADORA	PACIENTES CIRUGIA CONSERVADORA	PACIENTES CIRUGIA RADICAL		
Erman et al. 2021	Clinico prospectivo no aleatorizado	Egipto	CC: Endometriode (12%) Mucinoso(28%) Seroso (60%) CR: Endometriode (11.4%) Mucinoso(17.1%) Seroso (71.4%)	CC: Bajo (76%) Alto (24%) CR: Bajo (57.1%) Alto (42.1%)	CC: IA 12 (48) IB 11 (44) IC 2 (0.08) CR: IB 14 (40) IC 20(57) IB 1 (0.02)	60	25	35	30	35	Histerectomía + SOB
Johansen et al. 2019	Cohorte prospectiva	Suecia	CC: [EPITELIALES] Seroso 3(9) Mucinoso 18 (50) Endometriode 10 (28) Celulas Claras 2(6) CR: [EPITELIALES] Seroso 8 (17) Mucinoso 12 (26) Endometriode 12 (26) Celulas Claras 13 (28)	NO REPORTADO	CC: IA 27 (75) IC 9(25) CR: IA 18 (38) IC 29 (62)	73	57	16	29	34	Salpingooforectomía unilateral + biopaa ovario contralateral Preservación del útero y una parte del ovario
Johansen et al. 2020	Cohorte prospectiva	Suecia	CC: [NO EPITELIALES] Teratoma Inmaduro 16(28) Disgerminoma 7(12) Celulas De La Granulosa 19(33) Saco De Yolk 2(5) Sertoli/Leydig 7(12) Struma Ovari 3(5) CR: [NO EPITELIALES] Teratoma Inmaduro 3(19) Disgerminoma 3(19) Celulas De La Granulosa 6(38) Saco De Yolk 1(6) Sertoli/Leydig 2(13)	NO REPORTADO	CC: IA 41 (72) IC 16(28) CR: IA 13 (81) IC 3(19)	73	36	37	29	37	Preservación del útero y una parte del ovario
Johansen et al. 2021	Cohorte prospectiva	Suecia	CC: Seroso 39(17) Mucinoso 99 (44) No Especificado 75 (39) CR: Seroso 12(19) Mucinoso 22 (34) No Especificado 30 (47)	NO REPORTADO	CC: IA 174 (82); IB 6 (3) ; IC 33(15) CR: IA 45 (70); IB 5 (8) ; IC 14 (22)	277	213	64	30	36	Preservación del útero y una parte del ovario
Pelambe et al. 2006	RCT	Italia	CC: Seroso 14 (63.3) Mucinoso 1 (6.7) CR: Seroso 15(68.2) Mucinoso 2 (11.8)	CC: 1: 13 (66.7) 2: 1 (6.7) 3: 1 (6.7) CR: 1: 14 (84.4) 2: 2 (11.8) 3: 1 (5.9)	CC: IB: 9 (60) IC5 (33.3) IIIA: 1 (67) CR: IB: 12 (70.6) IC 3 (17.6) IIA: 1(5.9) IIIB: 1 (5.9)	80/32	40/15	40/17	25	28	Quistectomía bilateral Ooforectomía + Quistectomía contralateral

CC: CIRUGÍA CONSERVADORA, CR: CIRUGÍA RADICAL

Tabla 1. Características de los estudios incluidos.

ESTUDIO	TASA DE EMBARAZO POSTERIOR	TASA DE NACIDOS VIVOS	CONCEPCION NATURAL	CONCEPCION ASISTIDA	ABORTOS	TIEMPO HASTA CONCEPCION
Etman et al. 2021	15 (83%)	13 (72.2%)	NR	NR	1 (6.6%)	NR
Johansen et al. 2019	NR	9 (25%)	NR	NR	NR	34 (DS 12.5)
Johansen et al. 2020	NR	11 (19%)	4 (7%)	7(12%)	NR	42 (DS 17.25)
Johansen et al. 2021	NR	50 (23%)	NR	20 (9%)	NR	NR
Palomba et al. 2006	14 (93.3%)	NR	NR	NR	1 (3.9%)	5 (DS 3)

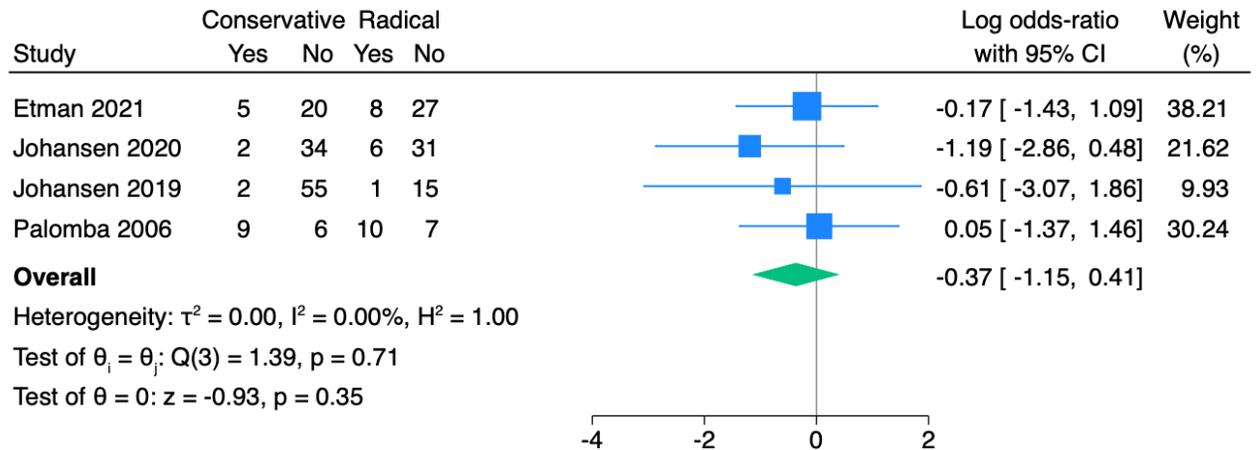
Tabla 2. Resultados reproductivos.



Random-effects REML model

Figura 2. Tiempo de seguimiento de las pacientes.

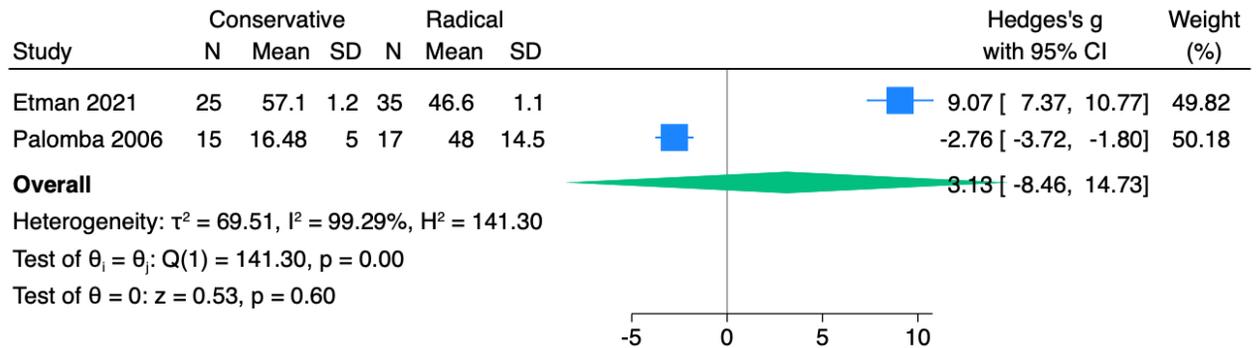
Recurrence



Random-effects REML model

Figura 3. Riesgo de recurrencia.

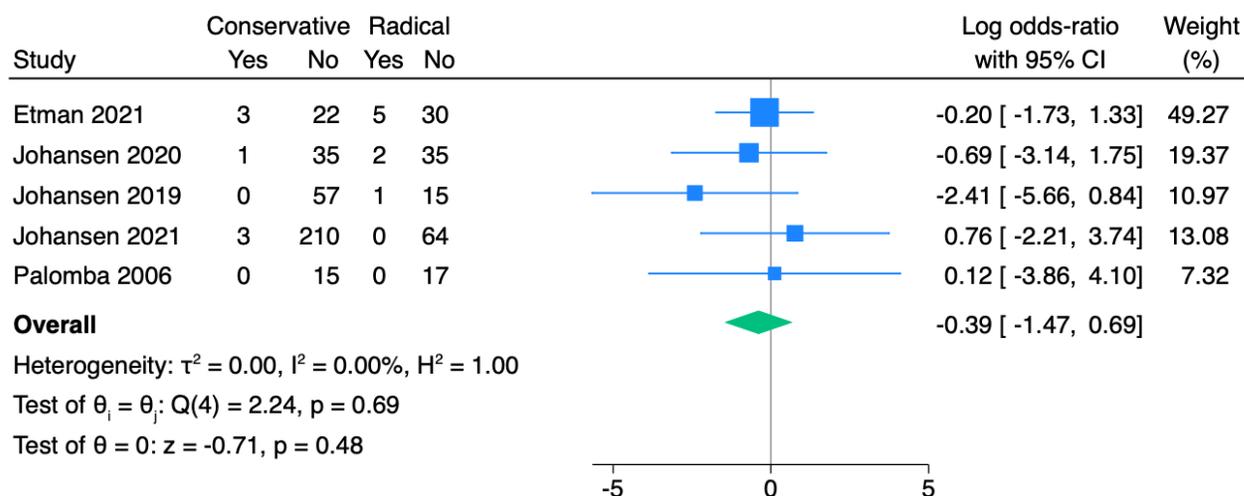
Disease-free survival



Random-effects REML model

Figura 4. Tiempo libre de enfermedad.

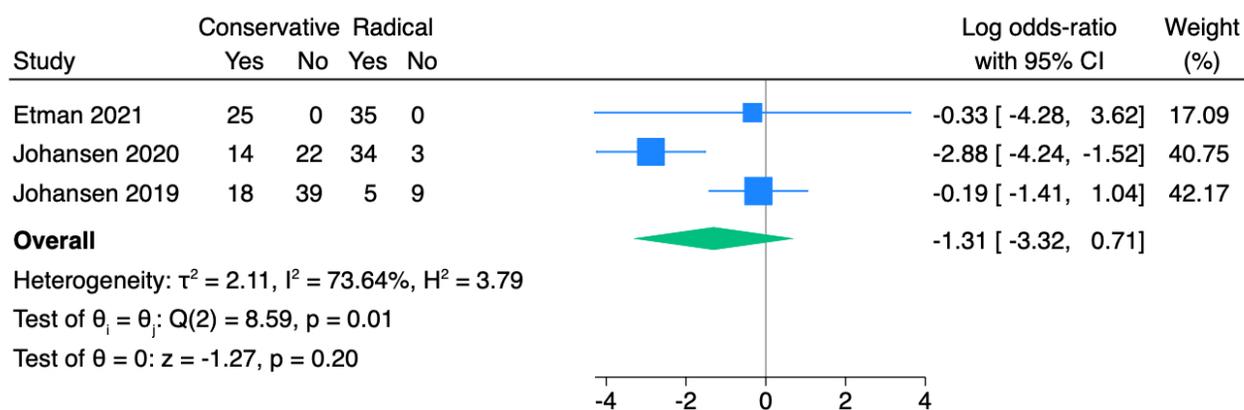
Mortality



Random-effects REML model

Figura 5. Mortalidad.

Need for adjuvant chemotherapy



Random-effects REML model

Figura 6. Necesidad de quimioterapia adyuvante.

CAPÍTULO IX

DISCUSIÓN

El presente estudio nos muestra que la cirugía conservadora de cáncer de ovario en pacientes en edad reproductiva con deseo de embarazo no aumenta de manera significativa las tasas de recurrencia al comparar las tasas de recurrencia de pacientes con el mismo diagnóstico tratadas con cirugía radical.

El riesgo de recidiva de cáncer de ovario está íntimamente relacionado con la etapa en la que se encuentra al momento de hacer el diagnóstico. Las tasas de recidiva reportadas en la literatura varían de un 20 % a un 80 % de acuerdo con el estadio en que se encuentre la neoplasia al momento del diagnóstico. (27). Por otra parte, el tipo de cirugía realizado también ha mostrado tener diferencias sobre las tasas de recidiva en estas pacientes. (19). Sin embargo, en el presente este estudio encontramos que no existe un incremento en el riesgo de recidiva en las pacientes a las que se les ofreció cirugía conservadora de la fertilidad en comparación con las pacientes que se sometieron a cirugía radical con diagnóstico de cáncer de ovario.

Así mismo la tasa de mortalidad está relacionada de manera directa con el estadio en el que se diagnostica la enfermedad, dicha tasa oscila del 20% en estadios iniciales (IA-IC) al 80% en estadios más avanzados (20, 27). Así mismo también existe diferencia en dichas tasas dependiendo de la naturaleza histológica del tumor reportándose tasas mayores de mortalidad en aquellas mujeres

portadoras de carcinosarcomas comparadas con aquellas mujeres con tumores con subtipos histológicos serosos y mucinosos.(28) En Nuestro estudio encontramos que aunque la tasa de mortalidad fue ligeramente menor en el grupo de pacientes a las que se les realizó cirugía conservadora de la fertilidad en comparación con las que fueron tratadas con cirugía radical, la diferencia no fue estadísticamente significativa, por lo cual podemos inferir que no hay un aumento del riesgo de mortalidad sin importar la cirugía que se elija, y esto a su vez puede ayudar a tomar una decisión más acertada sobre el futuro reproductivo de la mujer que fue diagnosticada recientemente con cáncer de ovario. La tasa de mortalidad de acuerdo con la extirpe histológica del cáncer de ovario no fue evaluada en el presente estudio.

Solo dos estudios (Etman 2021 y Palomba 2007). informaron sobre el tiempo libre de enfermedad, que varió entre 16.48 meses y 57.1 meses en pacientes que se sometieron a cirugía conservadora de la fertilidad, y entre 46.6 y 48 meses en aquellas que se sometieron a cirugía radical. Sin embargo, al final no se observó una diferencia significativa entre ambos grupos. (15, 19)

Solo tres estudios mencionaron la necesidad de aplicar quimioterapia adyuvante, (Etman 2021, Johansen 2019 y Johansen 2020). encontrando una proporción ligeramente mayor de pacientes que recibieron este tratamiento en el grupo de la cirugía conservadora. No obstante, este resultado no mostró una diferencia estadísticamente significativa, por lo que podemos decir que sea cual

sea la cirugía que se realice en la paciente, la necesidad de quimioterapia adyuvante no cambiará. (19,20,21)

Uno de los aspectos más importantes del presente estudio es evaluar el potencial reproductivo de las pacientes con cáncer de ovario en edad reproductiva, en este sentido encontramos que los resultados reproductivos fueron favorables para un número considerable de pacientes que fueron tratadas por medio de una cirugía conservadora. Los datos obtenidos nos muestran tasas de nacido vivo que oscilan entre el 19 y el 72% (Johansen 2020, Etman 2021 respectivamente) (20,19), de la misma manera las tasas de aborto reportadas oscilan entre el 3.9 y el 6.6% (Etman 2021, Palomba 2006). (20,19) Estos datos brindan esperanza a las pacientes en edad fértil con deseo genésico que se les diagnostique cáncer de ovario en etapas tempranas.

La decisión de realizar un procedimiento conservador para preservar la fertilidad debe de ser tomada por un equipo multidisciplinario que incluya las opiniones de los médicos especialistas en oncología y reproducción.

Al analizar los resultados de este estudio, podemos concluir que en mujeres en edad fértil con deseo de embarazo, a quienes se les diagnostique cáncer de ovario en etapas tempranas, es seguro realizar una cirugía conservadora de la fertilidad. Esta es una excelente noticia para ellas, ya que, aunque no representan la mayoría de los casos, es un grupo considerable de pacientes que podrían beneficiarse de este procedimiento.

Fortalezas

La principal fortaleza de este metaanálisis es que compara a la cirugía conservadora de la fertilidad con la cirugía radical para buscar y comparar el riesgo de recidiva entre ambos grupos de pacientes. Una fortaleza también muy importante fue que solo utilizamos estudios prospectivos para realizar el análisis. Por último, pero no menos importante otra fortaleza fue que empleamos una estricta metodología para realizar este estudio.

Limitaciones

En esta revisión, las limitaciones fueron que no todos los estudios compararon el riesgo de recurrencia, ni el tiempo libre de enfermedad, ni la necesidad de utilizar quimioterapia.

CAPÍTULO X

CONCLUSIÓN

En conclusión, existen diferentes tipo de cirugía conservadora de la fertilidad, pero en lo que todos coinciden es en la preservación del útero y por lo menos un ovario, y con los datos que obtuvimos si bien puede parecer mas seguro realizar esta cirugía que una cirugía radical por los número reportados, la verdad es que al no haber diferencia estadísticamente significativa podemos inferir que el riesgo de recidiva y el riesgo de mortalidad no cambia por la cirugía que se le realice a la paciente.

Sin embargo, se necesitan mas estudios prospectivos controlados aleatorizados de mayor calidad y con mejor metodología para obtener conclusiones mas certeras para poder tener la seguridad de ofrecer la cirugía conservadora de la fertilidad a toda mujer con cáncer de ovario en etapas tempranas que tenga deseo genésico.

CAPÍTULO XI

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359–86.
2. Doherty JA, Peres LC, Wang C, Way GP, Greene CS, Schildkraut JM. Challenges and opportunities in studying the epidemiology of ovarian cancer subtypes. *Curr Epidemiol Rep* 2017; 4: 211–20.
3. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med* 2017; 14: 9–32.
4. American Cancer Society. Ovarian cancer. <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8773.00.pdf>.
5. Kim S-Y, Lee JR. Fertility preservation option in young women with [29] ovarian cancer. *Future Oncol.* 2016;12(14):1695–1698.
6. American Cancer Society. Ovarian cancer - treatment. <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/treating/by-stage.html>
7. Mahajan N. Fertility preservation in female cancer patients: an over- [31] view. *J Hum Reprod Sci.* 2015;8(1):3–13.
8. Santos TA, Silva C. 2015. Oncofertilidade – Preservação Da [32] Fertilidade Em Doentes Oncológicos. Lisbon: LST Artes graficas.
9. Practice Committee of the American Society for Reproductive [33] Medicine.
10. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2019;112: 1022–1033.

11. Acs, G. (2005). Serous and mucinous borderline (low malignant potential) tumors of the ovary. *American Journal of Clinical Pathology*, 123(S1), S13–S57.
12. Tinelli, R., Tinelli, A., Tinelli, F. G., Cicinelli, E., & Malvasi, A. (2006). Conservative surgery for borderline ovarian tumours: A review. *Gynecologic Oncology*, 100(1), 185–191. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.12.003>
13. Morice, P., Camatte, S., Wicart-Poque, F., Atallah, D., Rouzier, R., Pautier, P., Pomel, C., Lhomme, C., Duvillard, P., & Castaigne, D. (2003). Results of conservative management of epithelial malignant and borderline ovarian tumours. *Human Reproduction Update*, 9(2), 185–192. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmg022>
14. Liu, Q., Ding, X., Yang, J., Cao, D., Shen, K., Lang, J., Zhang, G., Xin, X., Xie, X., Zhang, S., Wu, Y., Zhu, G., Wang, J., Chen, Y., Kong, B., & Zheng, J. (2013). Multicenter randomized controlled clinical study for the operative treatment of malignant ovarian germ cell tumors. *European Journal of Surgical Oncology*, 39(8), 783-788. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2013.04.010>
15. Palomba, S., Zupi, E., Russo, T., Falbo, A., Del Negro, S., Manguso, F., Marconi, D., Tolino, A., & Zullo, F. (2007). Comparison of two fertility-sparing approaches for bilateral borderline ovarian tumours: A randomized controlled study. *Human Reproduction*, 22(2), 578-585. <https://doi.org/10.1093/humrep/del381>
16. Morelli, M., Mocchiari, R., Venturella, R., Imperatore, A., Lico, D., & Zullo, F. (2012). Mesial side ovarian incision for laparoscopic dermoid cystectomy: A safe and ovarian tissue-preserving technique. *Fertility and Sterility*, 98(3), 1234-1240. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.07.1112>
17. Mohammed A, Malami SA, Calvin B, Abdullahi K (2010) A histopathological

study of ovarian neoplasms in children in a tertiary hospital of northern Nigeria. *Afr J Paediatr Surg* 7(2):75–77.

18. 2. Al Jama FE, Al Ghamdi AA, Gasim T, Al Dakhiel SA, Rahman J, Rahman MS (2011) Ovarian tumors in children and adolescents a clinical study of 52 patients in a university hospital. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 24(1):25–28
19. Etman, W. M., Abohashim, M. F., Ali, R. M., Abd-Elaziz, O., Mandour, D., Hemeda, R., & Harb, O. A., Abdelsalam, W. A. (2021). The value of fertility-sparing surgery for young females with epithelial ovarian cancer: A comparative study. *Journal of Gynecology and Obstetrics*, 9(3), 45-52.
<https://doi.org/10.11648/j.jgo.20210903.11>
20. Johansen, G., Dahm-Kähler, P., Staf, C., Flöter Rådestad, A., & Rodriguez-Wallberg, K. A. (2020). A Swedish nationwide prospective study of oncological and reproductive outcome following fertility-sparing surgery for treatment of early-stage epithelial ovarian cancer in young women. *International Journal of Gynecological Cancer*, 31(2), 242-250.
<https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001921>
21. Johansen, G., Dahm-Kähler, P., Staf, C., Flöter Rådestad, A., & Rodriguez-Wallberg, K. A. (2019). Fertility-sparing surgery for treatment of non-epithelial ovarian cancer: Oncological and reproductive outcomes in a prospective nationwide population-based cohort study. *Gynecologic Oncology*, 161(2), 517-523. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.12.028>
22. Johansen, G., Dahm-Kähler, P., Staf, C., Flöter Rådestad, A., & Rodriguez-Wallberg, K. A. (2021). Reproductive and obstetrical outcomes with the overall survival of fertile-age women treated with fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumors in Sweden: A prospective nationwide population-based study. *Fertility and Sterility*, 116(3), 736-743.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.06.041>

23. Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, et al. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol.* 2002;87:1–7.
24. Johansen G, Dahm-Kahler P, Staf C, et al. Fertility-sparing surgery for treatment of non-epithelial ovarian cancer: oncological and reproductive outcomes in a prospective nationwide population-based cohort study. *Gynecol Oncol.* 2019;155:287–93.
25. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al.: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394–424.
26. Kajiyama H, Yoshihara M, Tamauchi S et al.: Fertility-sparing surgery for young women with ovarian endometrioid carcinoma: a multicenteric comparative study using inverse probability of treatment weighting. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X* 2019; 4: 100071.
27. Garzon, S., Laganà, A. S., Casarin, J., Raffaelli, R., Cromi, A., Franchi, M., ... Ghezzi, F. (2020). Secondary and tertiary ovarian cancer recurrence: what is the best management? *Gland Surgery*, 9(4), 1118–1129.
doi:10.21037/gs-20-325
28. Gaitskell, K., Hermon, C., Barnes, I., Pirie, K., Floud, S., Green, J., Beral, V., & Reeves, G. K. (2022). Ovarian cancer survival by stage, histotype, and pre-diagnostic lifestyle factors, in the prospective UK Million Women Study. *Cancer Epidemiology*, 76, 102074. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2022.102074>

CAPÍTULO XII

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Luis Humberto Sordia Piñeyro

Candidato para el grado de Especialista en Ginecología y Obstetricia

Tesis: Riesgo de recidiva en pacientes con tratamiento conservador de la fertilidad para cáncer de ovario. Una revisión sistemática y meta-análisis.

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos Personales: Nacido en Monterrey, Nuevo León, México, el 21 de junio de 1993, hijo de Luis Humberto Sordia Hernández y María Ofelia Piñeyro Garza.

Educación:

- Egresado en el 2018 de la licenciatura Médico Cirujano y Partero de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Experiencia Profesional: Residente de cuarto año de la Especialidad de Ginecología y Obstetricia en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

ABSTRACT

Ovarian cancer, especially epithelial carcinoma, is the most lethal among gynecological cancers, with a high mortality rate. Early diagnosis improves survival (92% at five years), whereas in advanced stages, it is much lower (29%).

Approximately 12.1% of cases affect women of reproductive age, raising concerns about the effects of treatments on fertility. Options like fertility-sparing surgery should be considered when possible to avoid infertility caused by traditional treatments.

Objective: To evaluate and compare the impact of fertility-sparing surgery in ovarian cancer patients versus radical surgery concerning the risk of cancer recurrence.

Materials and Methods: An extensive search of eligible articles was conducted in various databases from their earliest available year to December 2022. Keywords and specialized terms were used to identify studies that analyzed cancer recurrence in ovarian cancer patients who underwent fertility-sparing surgery.

Results: The follow-up duration in the studies ranged from 56 to 86 months. The fertility-sparing surgery group showed a shorter follow-up time, and this difference was significant ($p = 0.05$). Regarding the risk of recurrence, four studies reported it, with a lower risk in the fertility-sparing surgery group, though not significantly ($p = 0.35$). Two studies evaluated disease-free survival, but no significant difference was found between the groups ($p = 0.60$), despite contradictory results and high heterogeneity. Mortality was lower in the fertility-sparing surgery group (2.02%) compared to the radical surgery group (4.73%), though not statistically significant ($p = 0.48$). Lastly, in three studies, the need for

adjuvant chemotherapy was higher in the fertility-sparing surgery group, but again, it was not significant ($p = 0.20$).

Conclusions: The results obtained in this study show that, in women of childbearing age who wish to conceive and are diagnosed with early-stage ovarian cancer, it is safe to perform conservative surgery with the aim of preserving fertility. Once their pregnancy is concluded, the need for additional treatment should be assessed. This represents great hope for women of reproductive age who wish to conceive, and while they may not represent the majority of cases, a significant number of patients could benefit from this type of therapeutic approach.