



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 006-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
SEGUIMIENTO EN PACIENTES ADULTAS SOBREVIVIENTES AL
CÁNCER DE OVARIO NO EPITELIAL**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Diciembre, 2017



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Luis Emmanuel Wong Espejo - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
6. Teófilo Livano Yberico – Médico Oncólogo – Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – ESSALUD.
7. Manuel Humberto Leiva Gálvez – Médico Oncólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los procedimientos indicados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - ESSALUD

CITACIÓN




IETSI-EsSalud. Seguimiento de pacientes sobrevivientes al cáncer de ovario no epitelial. Dictamen de Recomendación de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 006-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú, 2017.

LISTA DE ABREVIATURAS



ACR	American College of Radiology
AFP	Alfa Feto Proteina
ASCO	American Society of Clinical Oncology
b-HCG	Hormona Gonadotropina Coriónica Humana (subunidad beta)
BGCS	British Gynaecological Cancer Society
CADTH	The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DHL	Deshidrogenasa Láctica
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
ESMO	European Society of Medical Oncology
GPC	Guía de Práctica Clínica
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
PET-SCAN	Tomografía por emisión de positrones
S3	The German S3 Guideline
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TCG	Tumores de Células Germinales
TECS	Tumores Estromales de Cordón Sexual

CONTENIDO

	I. RESUMEN	5
	II. INTRODUCCIÓN.....	6
	III. METODOLOGÍA.....	8
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	8
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	8
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA.....	9
	IV. RESULTADOS.....	10
	A. GUIAS DE PRACTICA CLINICA	10
	V. DISCUSIÓN	16
	VI. CONCLUSIONES	18
	VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	19
	ANEXO N° 1: RECOMENDACIONES DEL PROCESO DE SEGUIMIENTO EN PACIENTES SOBREVIVIENTES AL CÁNCER DE OVARIO NO EPITELIAL	21

I. RESUMEN

Antecedentes: De la revisión de la evidencia científica y la experiencia clínica de los médicos tratantes se sabe que todo paciente que haya culminado un tratamiento oncológico debe ser monitorizado ante la posible recurrencia de la enfermedad. Sin embargo, EsSalud no cuenta con un proceso de seguimiento estándar para este tipo de pacientes, en este sentido, el objetivo de este documento es evaluar las principales Guías de Práctica Clínica (GPC) y Políticas de Cobertura (PC) para determinar un proceso de seguimiento estándar en pacientes adultos con cáncer de ovario no epitelial.



Metodología: Se realizó una búsqueda bibliográfica para identificar GPC y PC publicadas en los últimos cinco años en Pubmed y sitios web de instituciones que elaboran GPC y PC.

Resultados: Se identificaron 119 registros en la base de datos y ocho documentos de sitios web. Se incluyeron en la evaluación tres GPC las que basan el seguimiento en realizar controles periódicos, pruebas de laboratorio y exámenes imagenológicos. El seguimiento se debe realizar por cinco años, tiempo recomendado en las guías y adoptado en este documento. Dado que este dictamen se limita al seguimiento, se excluyeron indicaciones dirigidas a realizar diagnósticos de recurrencia.


Conclusiones: La revisión de la evidencia científica denota una alta variabilidad en recomendaciones en los documentos revisados. Los resultados fueron presentados y deliberados con el grupo de expertos con lo cual se elaboraron las recomendaciones planteadas en el Anexo N° 01.



II. INTRODUCCIÓN



De acuerdo al Registro Metropolitano de Cáncer del INEN, el cáncer de ovario tiene una prevalencia de 3.5 % en la población femenina general, esta prevalencia se ve incrementada entre las edades de 15 y 29 años, llegando al 6.6 % de la población femenina (INEN, 2012). A nivel mundial, datos de GLOBOCAN 2012 muestran que el cáncer de ovario tiene una incidencia de 3.6 %, una mortalidad de 4.3 % y una prevalencia a los cinco años de 3.4 % (WHO, 2012). Un estudio de Sandoval et al. realizado en un hospital nacional del Perú mostró la distribución según origen histológico de las neoplasias ováricas malignas. Se encontró una predominancia del origen epitelial (82.5 %), luego se observó presencia del origen germinal (7.5 %), estroma gonadal específico (5 %) y metastásico (5 %) (Sandoval, J. Sandoval, C. Jara, C. Sanz, M., 2016).



El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con los medicamentos oncológicos y además la institución brinda la posibilidad de realizar una intervención quirúrgica como parte del tratamiento del cáncer de ovario, permitiendo un tratamiento uniforme y personalizado según amerite el caso. Sin embargo, esto no necesariamente se da en el seguimiento de los pacientes con remisión clínica, debido a que en muchas ocasiones queda a discreción del médico tratante pudiendo representar un uso inadecuado de recursos de la institución al no tener protocolizado la frecuencia de las consultas médicas, el uso de imágenes y/o de biomarcadores como parte del seguimiento del paciente oncológico.

Para iniciar el seguimiento a un paciente, éste debe presentar remisión clínica completa, la cual está definida como: examen físico negativo, CA 125 negativo, TAC negativo (nodos linfáticos <1cm), entre otros signos clínicos (Morgan et al., 2016). El seguimiento de un paciente oncológico debe realizarse de manera ordenada e idealmente estandarizada. Esto no siempre se da, muestra de ello es la falta de consenso y el bajo número de guías sobre el seguimiento. Los beneficios que se obtendría al realizar este ordenamiento significarían respetar los tiempos entre los controles, cumplir con la secuencia de los exámenes auxiliares, y finalmente reducir posibles costos al evitar la realización de exámenes de manera reiterativa por incongruencias entre fechas de citas o falta de coordinación.

El cáncer de ovario no epitelial representa aproximadamente el 10 % de todos los cánceres de ovario. Se divide en tumores de células germinales (TCG), tumores estromales del cordón sexual (TECS) y tumores de células esteroideas. Los TCG se

detectan principalmente en las dos primeras décadas de vida, mientras que los TECS es más frecuente en mujeres adultas (tipo adulto granulosa se presenta a los 50 años, tumores de Sertoli-Leydig en mujeres menores de 40 años, y el tipo juvenil ocurre un 90% en pre púberes). Los tumores de células germinales a su vez se dividen en TCG primitivos (disgerminoma, tumor de saco vitelino, carcinoma embrionario entre otros), teratomas bifásicos o trifásicos (teratoma inmaduro y maduro) y teratomas monodermales o tumores tipo somáticos asociados a teratoma.



Los TECS se dividen en tumores estromales con elementos del cordón sexual (tumor de células granulosas del adulto y juvenil, ginandroblastoma, tumores del cordón sexual con túbulos anulares y otros), tumores estromales puros (fibroma con tecoma y fibrosarcoma), otros tumores estromales (tumor estromal con elementos mínimos de cordón sexual, mixoma ovárica, tumor de células estromales de Leydig, tumor estromal esclerosante, microcítica o de anillo de Signet), tumores de células esteroideas (luteoma estromal o tumor de célula de Leydig, tumor de célula esteroidea no específica) (Colombo, N. Peiretti, M. Garbi, A. et al., 2012).






Teniendo en cuenta que el seguimiento y la búsqueda de una posible recurrencia se basa en imágenes, a partir de una sospecha clínica o de elevación de biomarcadores; se debe tener en cuenta que los lugares más frecuentes de ocurrencia de metástasis son los siguientes órganos: pulmón, cerebro, hígado o abdomen, por lo que las imágenes deben estar enfocadas en esas áreas.

Así, el objetivo de este dictamen es revisar la evidencia disponible y llegar a un consenso sobre el mejor proceso de seguimiento que EsSalud puede brindarles a los asegurados, teniendo en cuenta el buen uso de los recursos de la institución.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la pregunta de investigación planteada en este documento: ¿Cómo es el seguimiento en el cáncer de ovario no epitelial? Se utilizó la base de datos PubMed empleando los términos de búsqueda mostrados en la siguiente subsección y los filtros correspondientes a guías de práctica clínica, meta-análisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos, en línea con los criterios de elegibilidad. Se amplió la búsqueda a páginas web de las sociedades o agencias gubernamentales como *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *National Guideline Clearinghouse (NGC)*, *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *European Society of Medical Oncology (ESMO)*, *European Society of Gynaecological Oncology (ESGO)*, *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, *The German S3 Guideline (S3)*, *Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)*, *The National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, *American College of Radiology (ACR)*, *British Gynaecological Cancer Society (BGCS)*.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para responder el objetivo del presente dictamen, se emplearon los siguientes términos de búsqueda:

Estrategia de búsqueda en PubMed

Búsqueda	PUBMED	Resultados
#01	"Ovarian Neoplasms"[Mesh] OR (ovarian[Tiab] AND (cancer[Tiab] OR tumor[Tiab] OR malignancy[Tiab] OR carcinoma[Tiab]))	101847
#02	Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[Tiab]	82135
#03	("2013"[Date - Publication]: "3000"[Date - Publication])	5327567
#04	#1 AND #2 AND #3	119

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Para la selección de la bibliografía se tomó en cuenta principalmente las GPC y Políticas de Cobertura que incluyeran evidencia sobre el seguimiento de pacientes sobrevivientes al cáncer de ovario no epitelial.

GPC empleados en el análisis del PICO oncológico

- NCCN. *Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer*. 2017
- SGO. *An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations*. 2017
- ESMO. *Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. 2012
- IGCS & ESGO. *Follow-up in Gynecological Malignancies. A State of Art*. 2015
- *S3-Guideline on Diagnostics, Therapy and Follow-up of Malignant Ovarian Tumours*. 2013
- *Cancer Agency Saskatchewan - Follow-up Guidelines Ovarian Cancer June 2009*.
- MOC 2013. *Manual de Oncología Clínica de Brasil, Tumores Sólidos*.

GPC no incluidas en el análisis del PICO oncológico

- ACR. *Appropriateness Criteria Staging and Follow-up of Ovarian Cancer*. 2013: no fue incluido porque no subdivide el cáncer de ovario según tipo histológico.
- SEGO. *Guías de Práctica Clínica en Cáncer Ginecológico y mamario*. 2014: porque basa sus recomendaciones en el cáncer de ovario epitelial.



IV. RESULTADOS

De la búsqueda se identificaron 119 registros en las bases de datos Pubmed, sin embargo, ninguno fue seleccionado por no responder a la pregunta de investigación planteado por este documento. Con respecto a otras fuentes (sociedades o agencias gubernamentales e instituciones especializadas), se revisaron e identificaron nueve registros, incluyéndose finalmente siete documentos que respondían al objetivo del presente dictamen. Finalmente, los resultados fueron presentados y deliberados en tres reuniones con un grupo de expertos en oncología para seleccionar y elaborar las recomendaciones planteadas en el Anexo N° 01. En las reuniones se contó con la participación de cinco médicos especialistas en oncología y tres residentes en oncología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud.

A. Guías de práctica clínica

NCCN. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer 2017 (NCCN, 2017)

La guía de la NCCN muestra los siguientes criterios y periodicidad de las evaluaciones a llevarse a cabo en el cáncer de ovario no epitelial, enfocándose por tipo histológico en tumores de células germinales (TCG) y tumores estromales del cordón sexual (TECS).

	< 1 año	1-2 años	>2 años
EXAMEN FÍSICO			
TCG	Cada 2-4 meses	Cada 2-4 meses	Anual
TECS			Cada 6 meses
MARCADORES TUMORALES			
TCG	Cada 2-4 meses	Cada 2-4 meses	No indicado
TECS			Cada 6 meses
IMÁGENES			
TCG	Según indicación clínica, a menos que en la presentación inicial el biomarcador sea normal	Según indicación clínica, a menos que en la presentación inicial el biomarcador sea normal	Según indicación clínica
TECS	No hay evidencia		

Se puede apreciar que el seguimiento de los cánceres de ovario no epitelial, el cual en la guía se presenta como tumores estromales del cordón sexual y tumores de células germinales, se mantiene relativamente uniforme entre los tipos histológicos, y que la utilidad del uso de imágenes es limitado o incluso no indicado.

Se debe tener en cuenta que la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) es un organismo abocado a brindar recomendaciones del diagnóstico y tratamiento de patologías oncológicas, y que no se encuentran limitados a un presupuesto establecido. Este aspecto es importante resaltar dado que puede presentarse el caso en que sus recomendaciones impliquen un incremento del costo o no se encuentren ajustados a la realidad peruana, siendo justamente manejo adecuado de los pacientes y el control del presupuesto uno de los objetivos del presente dictamen.



MOC. Manual de Oncología Clínica de Brasil. Tumores Sólidos. Centro Oncológico Antonio Ermirio de Moraes (Calabrich, A. Kruschewsky, A. Nogueira, A. et al., 2013)

El presente manual refiere como seguimiento posterior al tratamiento inicial para estadios del I al IV. Los exámenes a realizarse y la periodicidad de las evaluaciones dependen principalmente del tipo histológico del tumor, más que del estadio en que se encuentran.

En el caso de los tumores de células germinales, el seguimiento se basa en realizar examen físico y marcadores tumorales (AFP, b-HCG y DHL) cada cuatro a seis semanas y radiografía de tórax cada tres meses, en el primer año. Exámenes físicos y marcadores tumorales cada dos y tres meses en el segundo año, cada tres y cuatro meses en el tercer año, cada seis meses del cuarto al quinto año y anualmente en los años adicionales. En caso el seguimiento a través de los marcadores tumorales no sea confiable, se recomienda TAC de abdomen y pelvis cada tres y cuatro meses, en los dos primeros años, y cada seis meses del tercer al quinto año. En caso la paciente presente niveles normales de marcadores tumorales pretratamiento o en el caso éstos no sean evaluados antes de la cirugía y se revelan dentro de los niveles de normalidad en el postoperatorio, se recomienda el seguimiento por TAC abdominal y pélvico. En el caso de tumores estromales del cordón sexual, el seguimiento se basa en realizar examen físico, marcadores tumorales (inhibina B) y TAC abdominal y pélvica cada tres meses en los primeros dos años, luego cada 4 a 6 meses del tercer al quinto año y después anualmente. Se debe tener en cuenta que en este caso las recurrencias son tardías, sobrepasando los cinco años.



Salani, R. Khanna, N. Frimer, M. et al. - *An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations* (Salani, Khanna, Frimer, Bristow, & Chen, 2017)

La presente guía actualiza la evidencia sobre el seguimiento post tratamiento y el diagnóstico de recurrencias en mujeres con cánceres ginecológicos. Con respecto al cáncer de ovario refiere que la sobrevida global de los pacientes ha ido incrementándose desde los años 1970, por lo que la supervivencia media a los cinco años se da sólo en el 46.2 % de las pacientes, sin embargo, la tasa de recurrencia sigue alta presentándose en el 25 % de las pacientes en estadio temprano, y en más del 80 % en pacientes en estadio avanzado.

Con respecto a los tumores de células germinales (TCG), refiere que se debe realizar un seguimiento mediante examen físico y biomarcadores en cada visita de seguimiento programado cada dos a cuatro meses durante los dos primeros años, luego sólo examen físico anual. Mientras que en los tumores estromales del cordón sexual (TECS) el seguimiento depende del estadio. En estadio temprano o de bajo riesgo, se debería realizar visitas cada seis a 12 meses, mientras que en estadios avanzados o de alto riesgo se debería realizar cada cuatro a seis meses por un tiempo prolongado, el cual no fue especificado.

Colombo, N. Peiretti, M. Garbi, A. - *Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up* (Colombo, N. Peiretti, M. Garbi, A. et al., 2012)

La GPC está dirigida a evaluar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de ovario no epitelial. Se debe tener en cuenta que el cáncer de ovario no epitelial se divide en tumores de células germinales (TCG) y tumores estromales del cordón sexual (TECS). Teniendo en cuenta que los autores de la GPC brindan las recomendaciones para evaluación de respuesta y seguimiento, refieren el uso de biomarcadores como b-HCG, AFP, DHL, CA 125 e inhibina, siendo inhibina un marcador tumoral de recurrencia. Las visitas de seguimiento deben incluir historia clínica, examen físico y pélvico, y biomarcadores cada tres meses por los primeros dos años, luego cada seis meses hasta el quinto año o progresión tumoral.

En los pacientes que fueron sometidos a una cirugía preservadora de la fertilidad se debe realizar ecografías cada seis meses. El 75 % de las recurrencias de los de los TCG

ocurren dentro del primer año del tratamiento inicial, siendo el lugar más frecuente la cavidad peritoneal, mientras que la recurrencia generalmente asintomática en los TECS, principalmente en abdomen superior y pelvis ocurre entre los cuatro y seis años por lo que requieren un seguimiento a largo plazo pudiendo llegar de manera ocasional a presentarse luego de más de 20 años. La GPC de ESMO junta las recomendaciones sobre la evaluación del tratamiento y el seguimiento al paciente. Teniendo en cuenta el enfoque del presente dictamen, la GPC recomienda realizar visitas de seguimiento, las cuales deben incluir historia clínica, examen físico y pélvico y biomarcadores. Así mismo, recomienda el uso de ecografía en pacientes a los que les hicieron una cirugía preservadora de la fertilidad.

Zola, P. Macchi, Ch. Cibula, D. et al. - *Follow-up in Gynecological Malignancies. A State of Art* (Zola, P. Macchi, Ch. Cibula, D. et al., 2015)

Debido a la falta de evidencia de nivel I, el artículo se enfoca sobre las conclusiones obtenidas en la conferencia en Turín 2014 sobre el seguimiento de las malignidades ginecológicas, dentro de los cuales menciona cáncer de ovario no epitelial, y refiere que el tiempo de seguimiento generalmente son cinco años debido a que la supervivencia post tratamiento se mide en ese tiempo por consenso internacional y la mayoría de recurrencias ocurren en este periodo. En el caso de los TECS, estos presentan una recurrencia muy rara (10 %), generalmente dentro de los cuatro a seis años del fin del tratamiento y en abdomen superior (55 - 70 %) o pelvis (30 - 40 %), siendo generalmente incurables (>80 %). Como seguimiento se indica examen físico y biomarcadores (estrógeno sérico, beta-inhibina, proteína reguladora del folículo, sustancia inhibidora Mulleriana) cada dos a cuatro meses por dos años, luego cada seis meses posteriores a los cinco años del tratamiento y ecografía cada seis meses sólo en caso de antecedente de cirugía preservadora de fertilidad. En el caso de los TCG, son tumores muy agresivos y representan el 1 - 2 % de los cánceres de ovario. El teratoma y el disgerminoma en estadio I presentan un 25 - 50 % de recurrencia, generalmente entre los 12 y 24 meses del tratamiento.

Seguimiento en estadios avanzados de cáncer de ovario no epitelial

Se recomienda realizar un examen físico, biomarcadores (AFP, b-HCG) y ecografía cada seis meses sólo en caso de antecedente de cirugía preservadora de fertilidad.

Seguimiento en estadios iniciales de cáncer de ovario no epitelial

Los autores refieren que se debe realizar un examen físico y medición de biomarcadores (AFP, b-HCG) cada tres semanas durante los dos primeros meses, luego de manera mensual hasta los seis meses, y finalmente cada tres meses, hasta cumplir los dos años de seguimiento. Adicionalmente a ello, se debe complementar con imágenes del siguiente modo:

- Durante el primer año, realizar ecografía de pelvis cada dos meses, TAC a las tres a seis semanas posterior a la cirugía conservadora de fertilidad, al tercer mes y al año, y radiografía de tórax cada dos a cuatro meses.
- Durante el segundo año: ecografía de pelvis cada cuatro meses y radiografía de tórax cada dos a cuatro meses.
- Durante el tercer año: ecografía de pelvis cada seis meses y radiografía de tórax cada seis a ocho meses.
- Durante el cuarto año: radiografía de tórax cada seis a ocho meses.
- Del quinto al décimo año: radiografía de tórax anualmente.

Las recurrencias en los disgerminoma en estadio avanzado (>IB), teratoma inmaduro (>II), tumores no disgerminomatosos y no teratomas en todo estadio, ocurren a los 12 a 24 meses del tratamiento y generalmente son tratables. Teniendo en cuenta esto, el seguimiento es similar al del tumor de célula granulosa.

Este artículo muestra las diferencias en el seguimiento de los cánceres de ovario no epiteliales según el tipo histológico, en el caso de los TECS indica el uso de estrógeno sérico, beta-inhibina, proteína reguladora del folículo, sustancia inhibidora Mulleriana como biomarcadores, mientras que para los TCG son AFP y b-HCG. Sin embargo, los biomarcadores referidos para TECS no se realizan en la institución, y la utilidad de emplear imágenes no se encuentra consensuada en esta guía.

Wagner, U. Harter, P Hilpert, F. et al - S3-Guideline on Diagnostics, Therapy and Follow-up of Malignant Ovarian Tumours (Wagner, U. Harter, P Hilpert, F. Mahner, S., 2013)

La presente GPC evalúa el diagnóstico, la terapia y el seguimiento de los tumores malignos de ovario. Con respecto al seguimiento los pacientes deben ser informados acerca de las opciones que tienen y recibir consejería social.¹ El uso rutinario de CA 125

¹ CC. Consenso Clínico

no resulta en un aumento de la sobrevida.² El uso de biomarcadores o métodos diagnósticos de rutina no es requerido mientras el paciente no presente síntomas.³ El control de seguimiento debe incluir examen físico incluido ginecológico con espéculo y palpación, examen rectal y ecografía vaginal.⁴ Con respecto a los tumores de células germinales, recomienda incluir en el seguimiento marcadores tumorales específicos.

Esta GPC condiciona el seguimiento de acuerdo a la presentación de manifestaciones clínicas, y se muestra en contra del uso rutinario de biomarcadores e imágenes. Por último, no define una periodicidad en los controles de seguimiento. El control ginecológico depende del manejo anterior de la paciente, ya que estaría relacionado al antecedente de cirugía preservadora de la fertilidad, mas no en casos en que la paciente se le haya realizado una cirugía radical.

Cancer Agency Saskatchewan - Follow-up Guidelines Ovarian Cancer June 2009

Esta GPC recomienda que a pesar que el 50 % de los pacientes con cáncer avanzado presentan respuesta clínica completa, casi todos presentan recurrencias dentro de los tres años. Refiere que una elevación CA 125 generalmente precede tres a seis meses la detección clínica de una recurrencia. Sin embargo, la reiniciación de la quimioterapia por esta elevación sin haber manifestación clínica no mejora la sobrevida global.

LA GPC recomienda un control por ginecología oncológica cada tres a cuatro meses durante dos años, luego cada seis meses del tercer al quinto año post tratamiento. El control debe incluir examen físico y pélvico, Papanicolaou y el seguimiento mediante CA 125 dependerá de la discusión entre el especialista y el paciente sobre las ventajas y desventajas de la prueba. Recomienda realizar la prueba de Papanicolaou a los tres meses posteriores a la cirugía o radioterapia, dado su dificultad y nulo aporte antes de ese periodo.

Se pone en duda la utilidad de realizar Papanicolaou dado que el cáncer es de localización ovárica y que no hay otras GPC ni evidencia que soporte esta indicación. Así mismo, en la institución el manejo de las pacientes con cáncer de ovario es llevado a cabo por el oncólogo clínico, con ayuda del ginecólogo oncólogo.

² ST: estamento

³ Fuertemente recomendado

⁴ CC: Consenso Clínico

V. DISCUSIÓN

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la evidencia disponible en las GPC y PC hasta diciembre 2017, con respecto al seguimiento de pacientes sobrevivientes al cáncer de ovario no epitelial. Se excluyeron las recomendaciones con respecto al diagnóstico de recurrencia o manejo de los mismos, dado que el presente dictamen se enfoca en consensuar la evidencia sobre el seguimiento posterior a la remisión clínica.

Las GPC analizadas muestran en líneas generales que el seguimiento del cáncer de ovario no epitelial se basa en realizar controles periódicos, y el uso no rutinario de biomarcadores como el CA 125 y de imágenes para determinar la recurrencia de la patología y el reinicio del tratamiento. La elevación por sí sola de CA 125 no amerita el reinicio del tratamiento. Las GPC manifiestan que a los pacientes que recibieron terapia quirúrgica conservadora de la fertilidad, el uso de imágenes se limita a la ecografía para limitar la radiación recibida por el paciente.

Se debe tener en cuenta que el biomarcador de referencia según algunas guías es el CA 125, sin embargo, dista de ser el ideal y no basta su elevación para determinar la recurrencia de una neoplasia, por lo que se recomienda de manera consensuada su uso sólo si al inicio del diagnóstico se encontraba elevado o la paciente presente alguna sintomatología. Esto se debe a que los valores de CA 125 varían según el tipo histológico del tumor (Pepin, Carmen, Brown, & Dixon, 2014).

Una recomendación donde hay consenso es en el uso de ecografía. En lo que no hay uniformidad en las recomendaciones es en lo que debe implicar un control, donde algunas guías incluyen realizar tacto rectal, ecografía vaginal o Papanicolaou, mientras otros sólo refieren examen físico y pélvico. El seguimiento de una paciente con cáncer de ovario no epitelial se basa en su evolución clínica de manera integral, incluyendo examen físico y pélvico y otros exámenes complementarios como Papanicolaou, tacto rectal o examen vaginal según considere el especialista y la medición inicial del biomarcador CA 125. De acuerdo a los hallazgos clínicos o un valor elevado de CA 125, se realizará un seguimiento del biomarcador en cada control posterior. (Forstner, R. Sala, E. Kinkel, K. et al., 2010).

De toda la literatura revisada, no se encontró un estándar de proceso de seguimiento para pacientes sobrevivientes al cáncer de ovario epitelial, incluso se encontró controversia con respecto al uso del marcador CA 125 para el seguimiento de estos pacientes. Se consultó con los médicos especialistas en oncología de EsSalud, quienes con los insumos extraídos de la evidencia científica consultada y la experticia derivada

de su práctica clínica diaria; consensuaron un proceso de seguimiento para este tipo de pacientes, descrito en el Anexo 1 de este documento.



VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen expone la revisión y evaluación de las guías de práctica clínica y políticas o decisiones de cobertura acerca de cómo se realiza el seguimiento en pacientes sobrevivientes al cáncer de ovario no epitelial.
- La guía de la ESGO considera como parte del seguimiento de este tipo de pacientes la realización de evaluaciones médicas, pruebas bioquímicas de laboratorio, imágenes abdominales (TC, RMS y US), imágenes torácicas (rayos X y TC), imágenes pélvicas (TC y RMN), tanto periódicas y según indicación médica. Sin embargo, todas estas recomendaciones se sustentan en evidencia de baja calidad o mediante consenso de expertos.
- Por su parte, las guías de la ESMO, S3 y SGO demuestran que las recomendaciones son principalmente basadas en opinión de expertos, por lo que el seguimiento depende del riesgo de recurrencia según tipo histológico y estadio clínico.
- En resumen, la revisión de la evidencia científica no reporta evidencia a favor de un esquema estándar de seguimiento en pacientes con cáncer de ovario no epitelial, sin embargo, la mayoría consideran el seguimiento clínico, la medición periódica de acuerdo a los valores de biomarcadores y el uso de imágenes diagnósticas en forma seriada hasta cinco años después del tratamiento inicial.
- Dado a que se obtuvo evidencia con cierta discrepancia en la literatura revisada, especialmente con respecto a la frecuencia de los controles clínicos, para el proceso de seguimiento de pacientes sobrevivientes al cáncer de ovario no epitelial, junto con un grupo de expertos en oncología en base a su experiencia clínica y los hallazgos de la literatura revisada se consensuaron una serie de recomendaciones que se describen en el Anexo N° 01.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI, toma esto como una oportunidad importante para estandarizar el proceso de seguimiento en EsSalud para pacientes sobrevivientes a cáncer de ovario no epitelial; esto disminuiría la variabilidad de práctica clínica, con la consecuente disminución de exposición a pacientes a procedimientos innecesarios y contribuiría al uso eficiente y racional de los recursos de la institución.



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Calabrich, A. Kruschewsky, A. Nogueira, A. et al. (2013). Manual de Oncología Clínica de Brasil. Tumores Sólidos.
- Colombo, N. Peiretti, M. Garbi, A. et al. (2012). Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
- Forstner, R. Sala, E. Kinkel, K. et al. (2010). ESUR guidelines: ovarian cancer staging and follow-up. - PubMed - NCBI. Recuperado 20 de noviembre de 2017, a partir de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20839002>
- INEN. (2012). » Registro de Cáncer en Lima Metropolitana Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Recuperado 10 de noviembre de 2017, a partir de <http://portal.inen.sld.pe/registro-de-cancer-en-lima-metropolitana/>
- Morgan, R. J., Armstrong, D. K., Alvarez, R. D., Bakkum-Gamez, J. N., Behbakht, K., Chen, L.-M., ... Hughes, M. (2016). Ovarian Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 14(9), 1134-1163.
- NCCN. (2017). Ovarian Cancer including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer.
- Pepin, K., Carmen, M. del, Brown, A., & Dizon, D. S. (2014). CA 125 and Epithelial Ovarian Cancer: Role in Screening, Diagnosis, and Surveillance. *American Journal of Hematology / Oncology®*, 10(6). Recuperado a partir de <http://www.gotoper.com/publications/ajho/2014/2014dec/ca-125-and-epithelial-ovarian-cancer-role-in-screening-diagnosis-and-surveillance>
- Salani, R., Khanna, N., Frimer, M., Bristow, R. E., & Chen, L.-M. (2017). An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecologic Oncology*, 146(1), 3-10. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.03.022>
- Sandoval, J. Sandoval, C. Jara, C. Sanz, M. (2016). Características histopatológicas de las tumoraciones anexiales.
- Wagner, U. Harter, P Hilpert, F. Mahner, S. (2013). S3-Guideline on Diagnostics, Therapy and Follow-up of Malignant Ovarian Tumours.

- WHO. (2012). Fact Sheets by Population GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Recuperado 29 de noviembre de 2017, a partir de http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
- Zola, P. Macchi, Ch. Cibula, D. et al. (2015). Follow-up in Gynecological Malignancies. A State of Art.



ANEXO N° 01: RECOMENDACIONES DEL PROCESO DE SEGUIMIENTO EN PACIENTES SOBREVIVIENTES AL CÁNCER DE OVARIO NO EPITELIAL

Las siguientes recomendaciones/pautas están dirigidas a los médicos especialistas que participan en el seguimiento de pacientes sobrevivientes al cáncer de ovario en los hospitales del tercer nivel de EsSalud del ámbito nacional:

Diagnóstico / condición de salud (tipo histológico)	Cáncer de ovario no epitelial (germinal y cordón sexual).																		
Grupo etario	Adultas																		
Tiempo de seguimiento	El paciente será seguido* durante cinco años ¹ .																		
Recomendaciones específicas	<p>Evaluación con biomarcadores: Al inicio del diagnóstico y en caso de encontrarse elevado, en cada control según tipo histológico.</p> <table border="1" data-bbox="495 1048 1313 1429"> <thead> <tr> <th data-bbox="495 1048 921 1081">PROCEDIMIENTO</th> <th data-bbox="929 1048 1114 1081">1°-2° año</th> <th data-bbox="1122 1048 1313 1081">3°-5° año</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="495 1081 921 1149">Evaluación médica desde el estadio IA (examen físico, pélvico)</td> <td data-bbox="929 1081 1114 1149">Cada 3 meses</td> <td data-bbox="1122 1081 1313 1149">Anual</td> </tr> <tr> <td data-bbox="495 1149 921 1193">Marcador tumoral (DHL, hCG, AFP)</td> <td data-bbox="929 1149 1114 1193">Cada 3 meses</td> <td data-bbox="1122 1149 1313 1193">Cada 6 meses</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="495 1193 1313 1227">Evaluación con Imágenes</td> </tr> <tr> <td data-bbox="495 1227 921 1328">- Estadio inicial (estadio I): Ecografía de abdomen/pelvis + Rx tórax</td> <td data-bbox="929 1227 1114 1328" rowspan="2">Cada 4 meses</td> <td data-bbox="1122 1227 1313 1328" rowspan="2">Cada 6 meses</td> </tr> <tr> <td data-bbox="495 1328 921 1429">- Estadio avanzado (estadio II hasta IIIC): TAC de tórax, abdomen y pelvis</td> </tr> </tbody> </table>			PROCEDIMIENTO	1°-2° año	3°-5° año	Evaluación médica desde el estadio IA (examen físico, pélvico)	Cada 3 meses	Anual	Marcador tumoral (DHL, hCG, AFP)	Cada 3 meses	Cada 6 meses	Evaluación con Imágenes			- Estadio inicial (estadio I): Ecografía de abdomen/pelvis + Rx tórax	Cada 4 meses	Cada 6 meses	- Estadio avanzado (estadio II hasta IIIC): TAC de tórax, abdomen y pelvis
PROCEDIMIENTO	1°-2° año	3°-5° año																	
Evaluación médica desde el estadio IA (examen físico, pélvico)	Cada 3 meses	Anual																	
Marcador tumoral (DHL, hCG, AFP)	Cada 3 meses	Cada 6 meses																	
Evaluación con Imágenes																			
- Estadio inicial (estadio I): Ecografía de abdomen/pelvis + Rx tórax	Cada 4 meses	Cada 6 meses																	
- Estadio avanzado (estadio II hasta IIIC): TAC de tórax, abdomen y pelvis																			
Recomendaciones alternas	<ul style="list-style-type: none"> • Antecedente de cirugía preservadora de la fertilidad: ecografías cada 6 meses, y según indicación clínica TAC abdominal y pélvico. • No recomendamos de rutina otros exámenes de laboratorio e imágenes. 																		

¹ En base al consenso de la mayoría de guías y de acuerdo al consenso de evaluar mortalidad a los 5 años.

*Solo se considera en este proceso de seguimiento a los pacientes que ya terminaron su tratamiento oncológico y están asintomáticos del cáncer de ovario no epitelial. En caso de presentar síntomas, se debe iniciar el proceso diagnóstico según protocolo institucional.