

Determinación del Beneficio ofrecido por la Quimioterapia Neoadyuvante en el Cáncer de Ovario Avanzado

*Departament de Pediatria, Ginecologia i Obstetrícia i Medicina
Preventiva*

Universitat Autònoma de Barcelona

M. Dolores Martí Cardona

Codirectores:

Jordi Ponce i Sebastià

Ramón Carreras Collado

Barcelona, 2015

Agradecimientos

***A mis hijos, José y Daniel
Y a toda mi familia....por estar siempre...ahí***

Nada de este trabajo habría sido posible sin la constante colaboración y eterna implicación del equipo al cual tengo el orgullo de pertenecer. A todos corresponde el mérito de que la tarea haya llegado a su fin y a todos les debo mi agradecimiento.

En primer lugar, a nuestras pacientes, nuestra razón de ser como profesionales. Por su abnegación, por su siempre buena predisposición a prestar su ayuda en pro del avance del conocimiento, por sus palabras de ánimo y por la sonrisa de agradecimiento a lo poco que hemos podido hacer por ellas.

Por supuesto, a todo el equipo asistencial y de soporte que constituyen el Servicio de Ginecología y la Unidad de Oncología Ginecológica. Son muchos, difícil citarlos a todos sin riesgo de dejarme a alguno: personal facultativo, equipos de enfermería y auxiliares, administrativos, residentes, colaboradores externos etc... todos y cada uno de ellos pieza clave de un trabajo en equipo bien hecho.

A mis directores de tesis, por su empuje e insistencia, por su apoyo, por su tiempo y, por supuesto, por sus ánimos.

Y a los míos. Por las horas de ocio y compañía perdidas, por los fines de semana de trabajo, por los ratos de malhumor y por otras tantas cosas que han soportado en silencio pero, siempre, con una sonrisa de complicidad en la mirada.

A todos..... gracias!

Índice



Índice

	Página
1. Índice	3
2. Introducción	7
2.1. Epidemiología del cáncer de ovario.....	7
2.2. Etiopatogenia. Factores de riesgo.....	10
2.3. Tipos histológicos. Grado tumoral.....	13
2.3.1. Clasificación histológica de la WHO.....	13
2.3.2. Grado tumoral.....	15
2.4. Nueva clasificación molecular del cáncer de ovario.....	16
2.4.1. Clasificación molecular.....	16
2.4.2. Implicaciones clínicas.....	20
2.5. Tratamiento estándar del cáncer de ovario: cirugía de citorreducción primaria	23
2.5.1. Evolución histórica	23
2.5.2. Morbi-mortalidad de la cirugía primaria	26
2.6. Quimioterapia neoadyuvante	29
2.6.1. Definición.....	29
2.6.2. Evolución histórica. Revisión de la literatura.....	30
2.6.3. Situación actual	36

	Página
3. Justificación del estudio	41
3.1. Controversias	41
3.2. Nuestro planteamiento	48
4. Objetivo e hipótesis	53
5. Material y método.....	57
5.1. Selección de las pacientes.....	57
5.2. Constitución de las cohortes	59
5.3. Recogida de datos	63
5.4. Definición de las variables analizadas	66
5.5. Metodología del estudio	68
5.6. Análisis estadístico.....	69
5.7. Descripción de la muestra.....	70
6. Resultados.....	73
6.1. Resultados globales.....	73
6.2. Análisis de las variables para cada uno de los grupos.....	74
6.3. Hipótesis principal: Grupo control vs Grupo estudio.....	77
6.4. Hipótesis secundarias: Grupo control vs Grupo estudio.....	79
7. Discusión.....	83
8. Conclusiones (y posibles implicaciones clínicas).....	113
9. Bibliografía	117
10. Índice de Abreviaturas	131
11. Índice de tablas, figuras y gráficas.....	135

Introducción

Introducción

2.1. Epidemiología del cáncer de ovario

La incidencia de cáncer epitelial de ovario se ha mantenido estable en los últimos 20 años, con un riesgo actual de desarrollar el cáncer a lo largo de la vida de 1,38%, o de un caso por cada 72 mujeres, con un riesgo de muerte por la enfermedad de una de cada 100 mujeres. La *American Cancer Society and National Cancer Institute* estimaron, para EEUU y año 2014, unos 21.980 nuevos casos de cáncer y unas 14.270 mujeres fallecidas por esta enfermedad (Siegel R, 2012). En Europa, la *International Agency for Research on Cancer in Lyon* estimó, para los 40 países que reportaron datos y para el año 2008, 66.734 nuevos casos de la enfermedad y 41.929 fallecimientos (Ferlay J, 2010).

Es la más letal de las neoplasias malignas de origen ginecológico. Después del cáncer de pulmón, mama, colon y endometrio, es el quinto tumor en frecuencia entre las mujeres en EEUU y supone la primera causa de muerte entre los tumores de origen ginecológico, falleciendo más mujeres por esta enfermedad que por el resto de neoplasias del tracto genital juntas (Jemal A, 2010).

En Europa el cáncer de ovario representa la sexta neoplasia en orden de frecuencia entre las mujeres, con una incidencia de 13.1x100.000 mujeres/año y una mortalidad de 7.6x100.000 mujeres/año. En España el cáncer de ovario

ocupa el quinto lugar en frecuencia entre las neoplasias en las mujeres, con una incidencia de 10.3x100.000 mujeres/año y mortalidad de 5.8x100.000 mujeres/año, lo que representa, anualmente, unos 3.300 nuevos casos que suponen el 5,1% de los cánceres entre las mujeres. Respecto a Europa, es uno de los países con menor incidencia de la enfermedad (*European Cancer Observatory* 2012).

Factores de riesgo reconocidos clásicamente incluyen historia familiar de cáncer de ovario, menarquia precoz, menopausia tardía, edad avanzada y nuliparidad. El factor de riesgo más potente es la historia familiar con parientes de primer grado afectados por la enfermedad y la presencia de predisposición genética conocida para el cáncer, grupo en el que el riesgo de padecerlo se eleva significativamente respecto a la población general. La edad ocupa el segundo lugar como factor de riesgo para la enfermedad y como factor de mal pronóstico, por la mayor incidencia de cáncer en las mujeres de más de 65 años y por la mayor incidencia de estadios avanzados e histologías de alto grado en el momento del diagnóstico. Aún más, en un estudio de la *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database*, la edad se mantuvo como factor de mal pronóstico una vez ajustados los resultados por tipo histológico, grado, estadio y tratamiento quirúrgico (Kosary CL, 2007).

El mal pronóstico del cáncer de ovario se ha relacionado siempre con la ausencia relativa de signos y síntomas específicos de la enfermedad en fases iniciales. Más de un 70% de los casos se diagnostican en estadios avanzados, es decir, estadios III y IV de la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) (Tabla 1), con tasas de supervivencia a 5 años que no superan el

20%. En contraposición, la supervivencia a 5 años en estadios iniciales (estadios FIGO I) (Tabla 1) es aproximadamente del 90% (Kosary CL, 2007).

Tabla 1. Sistema de Estadificación FIGO 2009

Estadio I. Tumor limitado a los ovarios	
IA	Tumor limitado a un ovario, con cápsula íntegra y ausencia de células malignas en el lavado peritoneal o ascitis
IB	Tumor limitado a ambos ovarios, con cápsula íntegra y ausencia de células malignas en el lavado peritoneal o ascitis
IC	Tumor limitado a los ovarios, con crecimiento en superficie ovárica o células malignas en la ascitis o lavado peritoneal
Estadio II. Extensión pélvica	
IIA	Extensión o implantes en útero y/o trompas de Falopio. Ausencia de células malignas en la ascitis o lavado peritoneal
IIB	Extensión a otros tejidos de la pelvis. Ausencia de células malignas en la ascitis o lavado peritoneal
IIC	Estadio IIA o IIB con presencia de células malignas en la ascitis o lavado peritoneal
Estadio III. Metástasis peritoneales confirmadas fuera de la pelvis y/o afectación ganglionar regional	
IIIA	Metástasis peritoneal microscópica en abdomen superior
IIIB	Metástasis peritoneal en abdomen superior inferior o igual a 2 cm
IIIC	Metástasis peritoneal en abdomen superior de más de 2 cm
Estadio IV. Metástasis a distancia (excluyendo las peritoneales) y/o derrame pleural positivo para células malignas	

FIGO: *International Federation of Gynecologic Oncology*. Fuente: Oncoguía SEGO: Cáncer Epitelial de Ovario 2014. Elaboración propia.

En las últimas décadas sólo las pacientes en estadios FIGO I y II han mostrado un cierto incremento en la supervivencia global. Las pacientes en estadios FIGO III y IV han mostrado un incremento en el tiempo de supervivencia que no ha supuesto una modificación significativa en la tasa de supervivencia global (Engel J, 2002). A lo largo de los años se han investigado e identificado diferentes

factores de riesgo implicados: la edad (como ya se ha citado), el estatus inicial de la paciente, el estadio de la enfermedad al diagnóstico, la exhaustividad de la cirugía de citorreducción inicial y la presencia de enfermedad residual han demostrado ser, hasta el momento actual, los principales factores pronóstico en términos de supervivencia (Du Bois A, 2009; Omura GA, 1991).

2.2. Etiopatogenia. Factores de riesgo

De entre los múltiples tumores susceptibles de desarrollarse en el ovario, aquellos de origen epitelial constituyen el 90% del total. Por este motivo es internacionalmente aceptada la equivalencia del término Cáncer de Ovario a Tumor Ovárico de Estirpe Epitelial.

La etiología del cáncer de ovario se desconoce, aunque hay datos que sugieren fuertemente la actuación de agentes carcinógenos ambientales, como costumbres alimentarias, hábitos personales u otras influencias que han ido cambiando gradualmente con la evolución cultural. Sin embargo, no existe evidencia ni de cuáles son estos agentes ni de cuál es el mecanismo específico a través del cual actúan como carcinógenos para el ovario.

La teoría patogénica hasta ahora más ampliamente aceptada ha sido la teoría de la “ovulación incesante” formulada por Fathalla en 1971 (Fathalla MF, 1971), según la cual los cambios inducidos por las sucesivas ovulaciones actuarían

como promotores del proceso carcinogénico. Así, aquellas condiciones que supusieran un aumento del número de ciclos ovulatorios a lo largo de la vida (menarquia precoz, nuliparidad, menopausia tardía...) serían factores de riesgo para desarrollar un cáncer de ovario. Y, por el contrario, esta teoría justificaría también el efecto protector conocido de los contraceptivos orales (ACO), de la paridad y de la lactancia, por el denominador común de estas condiciones de disminuir el número de ciclos ovulatorios. De esta forma, el uso de ACO durante al menos 5 años reduciría el riesgo de cáncer en, al menos, un 50%, y el nivel de protección se incrementaría con la duración del uso (Schildkraut JM, 2002). Se podría considerar que la protección frente al cáncer de ovario es, posiblemente, el beneficio no-contraceptivo más importante de los ACOs. Probablemente a través de mecanismos similares, la lactancia reduciría el riesgo de cáncer; las mujeres que han lactado por un período de tiempo superior a 12 meses tendrían una reducción substancial en el riesgo de cáncer de ovario, que se sumaría a la reducción de riesgo derivada de los embarazos (Jordan S, 2010). A través de diferentes mecanismos se produciría el efecto protector derivado de la salpinguectomía, de la ligadura tubárica y de la histerectomía. Posibles explicaciones serían la interrupción parcial del flujo sanguíneo al ovario y a la porción distal de la trompa, hecho que justificaría que muchas de estas mujeres vieran adelantada su menopausia con el consiguiente descenso de ciclos ovulatorios, o el efecto mecánico de la oclusión tubárica, que actuaría impidiendo el ascenso de productos carcinógenos y agentes infecciosos. Un estudio retrospectivo evaluó el efecto de la ligadura tubárica en pacientes portadoras de mutaciones BRCA; en este grupo de alto riesgo de cáncer de ovario las pacientes con ligadura de trompas vieron reducido el riesgo de forma significativa respecto

al grupo sin ligadura. Y se redujo aún más en las pacientes que además de la ligadura, habían sido usuarias de ACOs en el pasado (Narod SA, 2001).

Quizá relacionado y como posible justificación del efecto protector de la salpingectomía, recientemente ha habido nuevos avances acerca del origen del tipo histológico más frecuente del cáncer de ovario, el carcinoma seroso. La identificación de una posible lesión precursora en el epitelio del pabellón tubárico, el Carcinoma Seroso Intraepitelial de Trompa (STIC), ha llevado a considerar

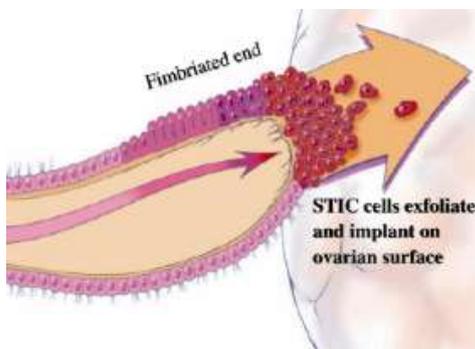


Figura 1. Esquema STIC (*Serous tubarian intraepithelial carcinoma*). Fuente: Kurman & Shih, A J Surg Pathol 2010.

que la mayoría de los tumores serosos tienen su origen en la trompa y se desarrollan sobre una lesión STIC (Medeiros F, 2006). Sería la descamación y posterior inclusión de estas células atípicas en la superficie epitelial del ovario o en la superficie peritoneal, el mecanismo inicial de desarrollo del cáncer. Este mecanismo

permitiría, también, dar explicación al hecho de que los carcinomas serosos se diagnostiquen en un 70% de los casos con diseminación peritoneal o que, hasta en un 10% de los casos de estadios avanzados, no llegue a identificarse enfermedad en el ovario.

2.3. Tipos histológicos de la Organización Mundial de la Salud (WHO). Grado tumoral

2.3.1. Clasificación histológica de la WHO

Al contrario de lo que sucede con tumores de otro origen, el carcinoma de ovario se caracteriza por presentar diferentes formas fenotípicamente muy heterogéneas. La clasificación histológica vigente de la WHO (Tavassoli FA, 2003), muy similar a la primera clasificación publicada en 1973, reconoce 5 tipos histológicos principales, responsables del 98% de todos los cánceres epiteliales de ovario: Carcinoma Seroso de Alto Grado (HGSC), Carcinoma de Células Claras (CCC), Carcinoma Endometriode (CEn), Carcinoma Mucinoso (CMu) y Carcinoma Seroso de Bajo Grado (LGSC). Formas mucho menos frecuentes, el Carcinoma transicional, Carcinoma indiferenciado y tumores mixtos, constituyen el 2-3% restante de casos.

Cada uno de estos tipos histológicos presenta unas características diferenciales que se traducen en un comportamiento clínico diferente. Así pues, el HGSC es el tipo más frecuente, siendo responsable del 70% de todos los casos de cáncer. En su historia natural se extiende rápidamente por la cavidad celómica, diagnosticándose, en un 80-90% de los casos en estadios avanzados (Tabla 2). Es el tipo histológico con mayor sensibilidad a la QMT y el de mayor tendencia a la diseminación linfática. Clásicamente se hablaba de tres formas diferentes del tumor en función de si se detectaba tumor en la superficie del ovario, en la trompa o únicamente en la cavidad peritoneal (carcinoma seroso de ovario, de trompa o

peritoneal primario), las tres formas indistinguibles desde el punto de vista fenotípico y con las mismas implicaciones pronósticas y terapéuticas. Desde el descubrimiento de la lesión precursora o STIC en el pabellón tubárico (Medeiros F, 2006) y la posibilidad de “descamación” de las células a la cavidad peritoneal, la tendencia se dirige a considerarla una entidad única denominada Carcinoma Seroso de Alto Grado.

Por el contrario, las otras formas histológicas, los carcinomas de células claras, endometriode, mucinoso y seroso de bajo grado, tienen tendencia al crecimiento local, se diagnostican habitualmente en estadios iniciales (excepto el LGSC) y raramente en estadios avanzados (Tabla 2), tienen menos tendencia a la diseminación ganglionar y escasa o nula sensibilidad a la QMT.

Por último, tipos histológicos poco frecuentes como el carcinoma indiferenciado y el transicional, por su comportamiento clínico y aspectos moleculares (como se detalla a continuación), se engloban en el grupo del HGSC.

Tabla 2. Distribución de los tipos histológicos de cáncer de ovario en función del estadio FIGO

Estadio FIGO	HGSC %	CCC %	CEn %	CMu %	LGSC %	Otros %	Total %
I/II	25,9	24,7	28,2	12,9	0	8,2	20,7
III/IV	82,5	5,5	3,1	0,6	5,2	3,1	79,3
Todos	70,7	9,5	8,3	3,2	4,1	4,1	100

Fuente: Köbel M et al. IJGP 2010. Cohorte de Washington. Elaboración propia.

Pero, a pesar del conocimiento de los tipos histológicos y las características de cada uno de ellos, clásicamente, y desde el punto de vista clínico, se ha

considerado el cáncer de ovario como una entidad única, compartiendo todos ellos el mismo sistema de estadificación y los mismos esquemas terapéuticos. El principal factor pronóstico de la enfermedad es el estadio en el momento del diagnóstico según el sistema de estadificación FIGO 2009 (Tabla 1), lo que concede máxima importancia al hecho de la “extensión” de la enfermedad, sin considerar tipo histológico ni grado tumoral. Y, además, el esquema terapéutico es el mismo para todos, basado en la cirugía de citorreducción primaria y la administración de quimioterapia adyuvante basada en Platino y Taxanos.

2.3.2. Grado tumoral

La WHO propuso el sistema de gradación en tres grados (G1, G2 y G3), desarrollado por Silverberg y colaboradores (Shimizu Y, 1998) como sistema de gradación universal de los tumores del ovario. Sin embargo, a pesar de que repetidamente demostraba correlación pronóstica significativa, la escasa reproductibilidad y la variabilidad inter-observador han limitado su uso. Actualmente la tendencia se dirige a utilizar sistemas de gradación específicos de tipo histológico, como es el sistema binario reproducible para los tumores serosos (Malpica A, 2007), o el sistema de gradación FIGO para los tumores endometrioides (de la misma forma que con los adenocarcinomas endometrioides de endometrio) (Malpica A, 2008).

La gradación actualmente más utilizada queda de la siguiente forma:

- HGSC (2 grados). Ambos se consideran de Alto Grado
- LGSC: Siempre Grado 1

- CEn (3 grados). Menos del 10% corresponden a G3.
- CCC: Grado 3 por definición
- TMu (3 grados). Menos del 10% corresponden a G3

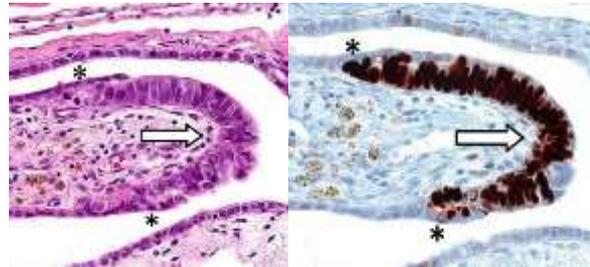
El grado tumoral, en referencia al grado de diferenciación celular, correlaciona con la respuesta del tumor a la quimioterapia, de forma que ésta es mayor en aquellos tumores más indiferenciados (G3).

2.4. Nueva clasificación molecular del cáncer de ovario. Implicaciones clínicas que se derivan

2.4.1. Clasificación molecular del cáncer de ovario

Muy recientemente ha quedado claro que la heterogeneidad del cáncer de ovario no es solamente una cuestión de “extensión” de la enfermedad, sino que comprende un grupo de enfermedades biológicamente distintas que justifican el comportamiento clínico diferente. Las características de cada tipo tumoral pueden apreciarse a lo largo de prácticamente todo el espectro de la enfermedad: en las lesiones precursoras, alteraciones moleculares, características morfológicas y comportamiento clínico (Köbel M, 2008).

Fue la identificación de mecanismos moleculares de predisposición al cáncer, como las mutaciones BRCA1/2, lo que permitió identificar la lesión precursora (STIC) del tipo más frecuente de cáncer de ovario, el carcinoma seroso de alto grado, derivada de la porción más distal (fimbrias) de las trompas de Falopio, en vez de hacerlo en la superficie ovárica como era esperado (Colgan TJ, 2001;



Crum CP, 2012) (Fig.2). Otros estudios demostraron que los tumores endometrioides y de

Figura 2. Microscopia STIC (Serous tubarian intraepithelial carcinoma). Tinciones Hematoxilina-Eosina (izq) y P53 (dcha). Fuente: Kurman & Shih, A J Surg Pathol 2010.

células claras se desarrollaban sobre lesiones de endometriosis previa (Wiegand KC, 2010) y que los tumores serosos de bajo grado y mucinosos probablemente no se originaban en la superficie del ovario (Kurman RJ, 2011). Estudios moleculares revelaron diferentes mutaciones para cada tipo de tumor: mutaciones de TP53, presentes en todos los carcinomas serosos de alto grado, pero ausentes en los de bajo grado; mutaciones de ARID1A, características de los tumores endometrioides y células claras (Wiegand KC, 2010). Había también evidencia de que la célula, en función de su origen, mostraba diferente susceptibilidad a mecanismos oncogénicos, pero que estos mecanismos no eran específicos de tipo tumoral. Así pues, una misma célula podía desarrollar tumores distintos a través de vías oncogénicas distintas, pero también que células de distinto origen, a través del mismo mecanismo oncogénico, podían desarrollar tumores diferentes. Todos estos estudios iban a favor de un modelo

en el que la célula de origen determinaba una vía preferencial de carcinogénesis y, con ello, un tipo histológico determinado (Fig.3).

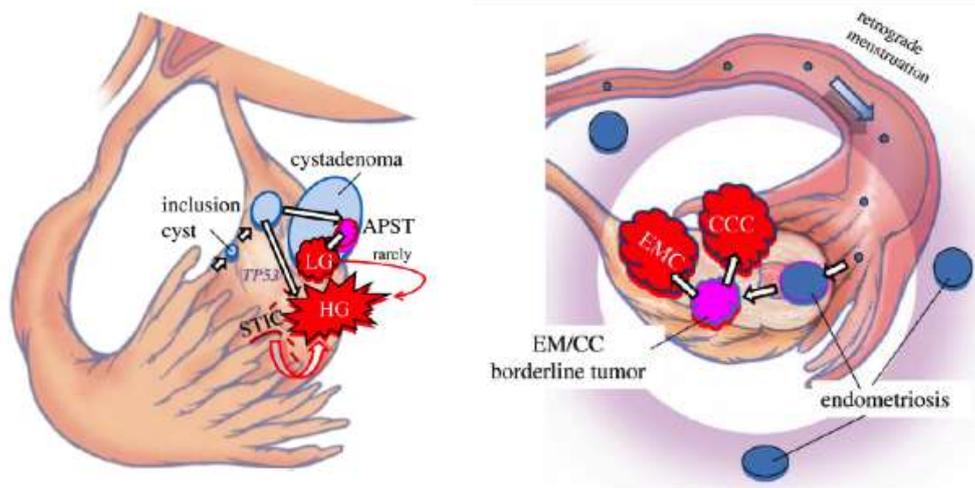


Figura 3. Vías de carcinogénesis en cáncer de ovario. Izq: Una misma célula, a través de mecanismos carcinogénicos distintos, desarrolla tumores diferentes (LG: tumor seroso de bajo grado; HG: tumor seroso de alto grado). Dcha: Lesión endometriósica como precursora de diferentes tumores (CCC: carcinoma de células claras; EMC: carcinoma endometrioide). Fuente: Kurman & Shih, A J Surg Pathol 2010.

De esta forma se llegó a la conclusión de que, considerando todos los factores de la enfermedad, factores epidemiológicos, célula de origen, alteraciones moleculares, características morfológicas, expresión de marcadores y comportamiento clínico, los diferentes tipos histológicos de cáncer de ovario correspondían, realmente, a enfermedades distintas, correspondiéndose con los 5 principales tipos histológicos mayores: Carcinoma Seroso de Alto Grado, Carcinoma Seroso de Bajo Grado, Carcinoma Endometrioide, Carcinoma Mucinoso y Carcinoma de Células Claras (Tabla 3).

Tabla 3. Características principales de cada tipo molecular del cáncer de ovario.

	HGSC	LGSC	CEn	CCC	CMu
Edad media (años)	61	55	56	57	56
Frecuencia (%)	70	4	10	11	3
Estadio FIGO	III/IV	III/IV	I	I	I
Alteraciones moleculares	TP53 BRCA 1/2	KRAS	ARID1A PTEN	ARID1API3K PI3K	ERBB2
Respuesta a la QMT	Buena	Mala	Media	Mala	Mala
Nuevas terapias	PARP	MEKinh	-	Temsirolimus	Trastuzumab

HGSC: Carcinoma seroso de alto grado; LGSC: Carcinoma seroso de bajo grado; CEn: Carcinoma Endometriode; CCC: Carcinoma de células claras; CMu: Carcinoma Mucinoso. Fuente: Kurman & Shih, A J Surg Pathol 2010. Elaboración propia.

Y, aún más recientemente, teniendo en consideración todas las cuestiones comentadas, tipo histológico, características patogénicas, moleculares y comportamiento clínico, se ha planteado la agrupación de estas 5 enfermedades en dos grandes grupos (Shih IM, 2004; Kurman RJ, 2011):

Tipo I: Incluye el carcinoma endometriode, carcinoma mucinoso, LGSC y probablemente muchos carcinomas de células claras. Clínicamente son tumores de lento crecimiento, de comportamiento clínico más favorable y con lesiones precursoras bien caracterizadas (endometriosis y tumores proliferativos atípicos). Comparten vías de carcinogénesis diferentes a la mutación de PT53 y otras características especificadas en la tabla 3. En general presentan escasa respuesta a la QMT.

Tipo II: Grupo constituido típicamente por el HGSC y sus variantes, carcinoma indiferenciado y carcinosarcoma. Clínicamente son tumores de rápido crecimiento, de progresión peritoneal precoz y responsables de la

mayoría de las muertes por cáncer de ovario. La evidencia actual apoya su origen sobre lesiones STIC previas. La vía molecular de carcinogénesis es la mutación de PT53. Se diagnostican en estadios avanzados y, en general, presentan buena respuesta a la QMT (Tabla 3).

2.4.2. Implicaciones clínicas que se derivan

Tanto en los sistemas de clasificación como desde el punto de vista clínico, es un hecho muy habitual considerar el órgano de origen como el primer punto de discriminación del tumor y ello rige la conducta seguida con los pacientes. Tal como ya hemos comentado, de esta forma ha sucedido, clásicamente, con el cáncer de ovario: el tratamiento estándar se ha centrado en el órgano de origen y en la extensión de la enfermedad, independientemente del tipo histológico y del comportamiento biológico del tumor. Los recientes avances en la correlación entre datos morfológicos y moleculares han desembocado en la nueva propuesta de modelo de patogénesis del cáncer de ovario (Shih IM, 2004) que permite, al menos, poner en duda los esquemas terapéuticos previos y aventurar que las futuras propuestas estarán más centradas en la biología del tumor.

Considerando el cáncer de ovario como grupo único, estas cuestiones quedan rápidamente patentes. Los carcinomas diagnosticados en estadio FIGO I-II tienden a no ser carcinomas de tipo seroso. Habitualmente son de tipo endometriode, de células claras y mucinosos (es decir, Tipo I), son significativamente más grandes en tamaño que los serosos (Yemelyanova AV, 2008), pero no han diseminado en la cavidad peritoneal. Sin embargo, los carcinomas en estadio FIGO III-IV son típicamente, de tipo seroso,

especialmente HGSC (es decir, Tipo 2). Muchos se presentan con afectación peritoneal extensa pero con tumores primarios pequeños o, incluso, sin lesiones ováricas. La consecuencia clínica de este hecho es que los HGSC son responsables del 90% de la mortalidad por cáncer de ovario, mientras que los tumores del Tipo 1 son responsables, únicamente, del 10% de las muertes por este tipo de cáncer.

Los tumores de Tipo I habitualmente son tumores de bajo grado, incluyendo el LGSC, el carcinoma endometriode de bajo grado y tumores mucinosos. Los carcinomas de células claras, también incluidos en este grupo por compartir los rasgos moleculares y forma de presentación clínica, típicamente son G3, por lo que pueden tener un pronóstico más desfavorable. Los tumores de Tipo 2 son G3, grupo representado casi exclusivamente por el HGSC que es, con mucha diferencia, el más común de todos los tipos de cáncer de ovario. Desde el punto de vista clínico se incluye también en este grupo el carcinoma endometriode G3 o carcinoma endometriode de alto grado.

Desde el punto de vista terapéutico las diferencias también quedan patentes. En general, los tumores de Tipo 1 muestran muy poca o nula sensibilidad a la QMT, por lo que la elección terapéutica principal debería basarse en la cirugía y en tratamientos adyuvantes diferentes a la QMT. Por el contrario, los tumores de tipo 2 (y de alto grado) son, en general, sensibles a la QMT. Por el mismo motivo, un esquema de QMT neoadyuvante sólo tiene sentido en estadios FIGO III/IV, en los que el 90% de los tumores van a ser HGSC y, por tanto, susceptibles de responder a la QMT. Pero aun así, queda un 10% restante de estadios

avanzados causados por otros tipos histológicos en los que la respuesta esperada a la QMT va a ser muy pobre y en los que un esquema de quimioterapia neoadyuvante pierde sentido.

Como conclusión, podemos resumir la situación confirmando que el cáncer de ovario que se manifiesta en estadios FIGO I-II y el que se manifiesta en estadios FIGO III-IV, corresponden a enfermedades distintas. De aquí podrían derivarse, al menos en parte, los resultados contradictorios a veces observados en la respuesta clínica de los tumores ante un protocolo terapéutico único. Y también de este hecho podrían derivarse los resultados no concluyentes y a veces también contradictorios, de los trabajos publicados respecto al tratamiento del cáncer de ovario, en su gran mayoría, series retrospectivas. En este último caso, quizá parte de la responsabilidad pueda recaer en el doble hecho de hacer la selección únicamente en base a criterios de “extensión” y no haber considerado los factores biológicos intrínsecos a la enfermedad, por lo que los datos podrían estar involuntariamente sesgados. Y, sin duda, la escasa prevalencia del tumor es responsable de una parte relevante de la culpa, al dificultar el diseño de estudios prospectivos y con muestra suficiente para extraer conclusiones definitivas.

2.5. Tratamiento estándar del cáncer de ovario: cirugía de citorreducción primaria

2.5.1. Evolución histórica

El tratamiento estándar del cáncer de ovario avanzado es la cirugía de citorreducción seguida de quimioterapia adyuvante basada en platino y taxanos. Fue en 1934 cuando Meigs propuso la citorreducción como tratamiento del cáncer de ovario avanzado (Meigs JV, 1934). En 1968 Munnell introdujo el concepto de “cirugía de máximo esfuerzo” (Munnell EW, 1968). Y Griffiths, en 1975, demostró una relación inversa entre el diámetro del tumor residual y la supervivencia de la paciente, considerando el punto de corte de 1,5cm como tamaño máximo de los nódulos residuales para definir la cirugía como óptima (Griffiths CT, 1975). Desde entonces la presencia de enfermedad residual es considerada, de forma universal, como el principal factor pronóstico en el cáncer de ovario avanzado, incluso ante la ausencia de estudios randomizados dirigidos a valorar el beneficio de la cirugía de citorreducción.

Pero aunque no existen estudios randomizados al respecto, la evidencia parte de múltiples estudios prospectivos y retrospectivos que han confirmado, repetidamente, la importancia de la enfermedad residual como factor pronóstico con impacto en la supervivencia. En 1983, un estudio de la Universidad de California-Los Angeles (UCLA) demostró que la enfermedad residual inferior o igual a 5mm se asociaba a mejor pronóstico; además, fue el primer estudio que

empezó a valorar la posible influencia de la biología del tumor al demostrar que la presencia de ascitis y el tamaño de los nódulos de tumor previamente a la cirugía tenían implicaciones negativas sobre la supervivencia (Hacker NF, 1983). Otro estudio posterior, también de la UCLA, aportó más información sobre la implicación de la biología del tumor al comprobar que, en las pacientes con citorreducción óptima, los tumores G1 tenían mejor supervivencia de forma significativa (Farias-Eisner R, 1994). Hoskins et al, en un análisis retrospectivo del protocolo GOG52 (*Gynecologic Oncology Group*), reportó dos conclusiones importantes: por una parte, que tanto la extensión del tumor previamente a la cirugía como el número y tamaño de los nódulos residuales tras la cirugía tenían implicaciones pronósticas; y, por otra, que el pronóstico de las pacientes con tumor residual inferior a 1cm tras la cirugía era significativamente peor que el de las que tenían nódulos inferiores a 1cm en el momento del diagnóstico, hecho probablemente también en relación con la biología del tumor (Hoskins WJ, 1992). Unido al valor pronóstico positivo de la enfermedad residual de pequeño tamaño (Hoskins WJ, 1992; Chi DS, 2001), quedó también demostrado que esfuerzos quirúrgicos con enfermedad residual superior a 2cm no tenían ningún impacto en la supervivencia (Hoskins WJ, 1994). Se definieron los conceptos de cirugía óptima y completa tal y como son definidos actualmente por la GOG: “cirugía completa” (R0), aquella con ausencia de tumor macroscópico residual al final del procedimiento quirúrgico, y “cirugía óptima” (R1), aquella con nódulos residuales al final del procedimiento de diámetro inferior a 1cm, considerándose ambas posibilidades como resultados finales correctos en la cirugía del cáncer de ovario avanzado. Por el contrario, se consideró como “cirugía subóptima”, aquella con

nódulos residuales superiores a 1cm, ya, sin ningún impacto en la supervivencia, a partir de los 2cm.

La primera persona que sugirió que el objetivo de la cirugía debía ser siempre conseguir cirugía completa, fue Eisenkop en 1998. Posteriormente, en su estudio prospectivo, comprobó que las pacientes con cáncer de ovario en estadio IIIc y IV en las que consiguió cirugía completa tuvieron una SG de 62 meses, frente a 20 meses de SG en las que quedó cualquier residuo de enfermedad ($p= 0.001$). En el estudio multivariable, la edad, la enfermedad residual y el tipo histológico demostraron ser factores con valor pronóstico independiente (Eisenkop SM, 1992). En 2002 Bristow publicó un metanálisis para evaluar el impacto de la cirugía de máximo esfuerzo en términos de supervivencia. Incluía 81 estudios con 6885 pacientes con cáncer de ovario en estadios FIGO III y IV, tratadas todas con quimioterapia basada en platino. Los resultados reportados fueron que las cohortes con >75% de cirugías óptimas tenían una supervivencia media de 33,9 meses frente a los 22,7 meses de las series con tasa de citorreducción óptima <25%. Demostró que cada incremento del 10% en la cirugía óptima se asociaba a un 5,5% de incremento en la supervivencia media (Bristow RE, 2002). En una revisión retrospectiva de tres estudios randomizados diseñados para evaluar resultados de quimioterapia (AGO-OVAR 3, 5 y 7), la citorreducción óptima fue factor pronóstico independiente en el análisis multivariable, además de la edad, grado tumoral, estadio FIGO y tipo histológico, con peor pronóstico para el tipo mucinoso (Du Bois, 2009). Finalmente, las series del grupo de la Clínica Mayo y del Memorial-Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) apoyaron estos resultados, añadiendo, además, que la preparación quirúrgica del cirujano y la

radicalidad de la cirugía con extensión a abdomen superior incrementaban significativamente la supervivencia de las pacientes (Chi DS, 2006; Aletti GD, 2006; Chi DS, 2009).

A pesar de que no ha sido demostrada en estudios prospectivos, la evidencia de la citorreducción como factor con valor pronóstico en supervivencia es tan fuerte que, a pesar de la definición de cirugía óptima de la GOG, actualmente el consenso general es que el objetivo del tratamiento quirúrgico debe ser siempre tumor residual cero, cirugía completa o R0.

2.5.2. Morbi-mortalidad de la cirugía primaria

Sin embargo, a pesar de que la citorreducción primaria completa es considerada el principal factor pronóstico con impacto en la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario avanzado, globalmente y a pesar de los avances en las técnicas quirúrgicas, se consigue, de forma general, en menos del 50% de los casos. Entre las variables que influyen en la posibilidad de citorreducción están aquellas dependientes de la paciente (edad, patología asociada, etc.), las intrínsecas a la biología del tumor (carga tumoral en abdomen superior, presencia de ascitis, diseminación ganglionar, DNA-ploidías, etc.) y la experiencia del equipo quirúrgico, consiguiéndose, en equipos multidisciplinares y manos “expertas”, tasas de citorreducción óptima que llegan al 75%, pero con tasas de cirugía completa que no superan el 25% (Heintz APM, 1986; Chi DS, 2004). Y todo ello a expensas de la aplicación de técnicas quirúrgicas agresivas que incluyen desperitonización diafragmática, pancreatometomía parcial,

resección hepática, esplenectomía, colecistectomía, etc., con el consiguiente aumento de la morbi-mortalidad derivada de estos procedimientos.

Evaluar la morbilidad y mortalidad quirúrgica derivadas de los tratamientos quirúrgicos primarios en caso de cáncer de ovario avanzado es complicado, principalmente porque no todos los estudios publican este dato.

Wright et al identificaron 28651 mujeres intervenidas por cáncer de ovario, a partir de la *Nationwide Inpatient Sample*, entre los años 1998-2007, con la finalidad de analizar las complicaciones quirúrgicas. La tasa de complicaciones incrementó con la edad de forma significativa ($p < 0.05$), desde un 17.1% en pacientes de menos de 50 años, a 31.5% en las de 80 años o más. Los procedimientos quirúrgicos añadidos, considerando como tales las resecciones intestinales de intestino delgado y colon, esplenectomía, resección hepática, resección de vejiga y diafragmática, fueron predictores de morbilidad, que incrementó de un 20.4% en pacientes sin procedimientos añadidos, a 34% ante un solo procedimiento y a un 44% cuando se practicaban dos o más. La edad, comorbilidad y número de procedimientos añadidos fueron los predictores más potentes de morbilidad (Wright JD, 2011). Los mismos autores a partir de otra base, la SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) database, sobre 3991 mujeres de más de 65 años sometidas a cirugía radical, analizaron las consecuencias de la morbilidad en el retraso del inicio de la quimioterapia adyuvante, considerando que la recomendación es el inicio a las 4 semanas. Un 12% de las pacientes no llegó a recibir quimioterapia; de las que sí iniciaron el tratamiento quimioterápico, un 72% lo hizo a las 6 semanas de la cirugía, un 24% entre la semana 6 y 12, y un 4% más allá de las 12 semanas después de la cirugía. La presencia de procedimientos quirúrgicos añadidos no se asoció a no

recibir quimioterapia, pero sí al retraso en el inicio. Y la suma de morbilidad y retraso en el inicio de la quimioterapia se asoció a una disminución de la supervivencia (Wright JD, 2012).

Otro análisis de la *SEER database* evaluó la mortalidad perioperatoria (hasta 30 días post-cirugía) relacionada con la cirugía de estadios avanzados FIGO III y IV, con un resultado de una mortalidad global del 8.2%, significativamente superior para las cirugías urgentes (20.1%) que para las cirugías programadas (5.6%) ($p < 0.001$) (Thrall MM, 2011). Y, después del análisis de 564 pacientes consecutivas de la Mayo Clinic, de la Johns Hopkins University y del MSKCC, Aletti et al confirmaron, entre otros, la complejidad de la cirugía y la edad como factores pronóstico independientes de morbilidad y mortalidad (Aletti GD, 2007).

2.6. Quimioterapia Neoadyuvante

Todos los factores citados, el elevado número de casos de cáncer de ovario diagnosticados en estadios avanzados, la baja tasa de consecución de cirugía completa (e incluso óptima), las implicaciones pronósticas desfavorables de estas dos condiciones y la alta morbilidad derivada de las cirugías ultrarradicales, han motivado la búsqueda de alternativas terapéuticas que mejoren el pronóstico global de estas pacientes. En este sentido, una de las propuestas en estudio desde hace más de 20 años es la administración de quimioterapia neoadyuvante.

2.6.1. Definición

El término de quimioterapia neoadyuvante hace referencia a la administración del tratamiento quimioterápico previamente al acto quirúrgico definitivo o terapéutico. En este caso, la cirugía con finalidad de citorreducción se intercala haciendo un paréntesis o intervalo entre los ciclos de quimioterapia (habitualmente tras el tercer o cuarto ciclo) y recibe el nombre de “cirugía de intervalo” (IDS). Los objetivos o ventajas que pretende ofrecer este esquema terapéutico son incrementar la tasa de cirugías completas conseguidas, disminuir la agresividad de la cirugía de citorreducción, mejorar el estado general de la paciente previamente a la intervención, disminuir la pérdida hemática intraoperatoria, disminuir la morbilidad quirúrgica y la estancia hospitalaria y, como ventaja adicional, podría tener valor como sistema de selección de los tumores platino resistentes.

A pesar de estas potenciales ventajas, de momento no existe evidencia científica definitiva ni consenso unánime sobre el beneficio de esta técnica frente al tratamiento estándar.

2.6.2. Evolución histórica. Revisión de la literatura

Dos de los primeros y principales estudios prospectivos respecto a la utilización de QMT neoadyuvante en cáncer de ovario fueron realizados por la *European Organization for the Research and Treatment of Cancer* (EORTC) (Van der Burg ME, 1995) y el *Gynecologic Oncology Group* (GOG) (Rose PG, 2002). Ambos tenían como objetivo principal valorar el beneficio (en supervivencia global e intervalo libre de enfermedad) de una segunda cirugía de citorreducción tras la quimioterapia adyuvante, en el grupo de pacientes con carcinoma de ovario avanzado (FIGO III-IV) y con resultado de cirugía primaria subóptima. Las pacientes se randomizaron en dos grupos: quimioterapia como tratamiento adyuvante único y quimioterapia seguida de una nueva cirugía de citorreducción. La EORTC concluyó una tasa de supervivencia a dos años e intervalo libre de enfermedad significativamente más altos para el grupo con quimioterapia seguida de cirugía frente al grupo que recibió quimioterapia como tratamiento adyuvante único. Por el contrario, la GOG no observó ningún tipo de diferencia (ni en supervivencia ni en intervalo libre) entre ambos grupos. Las discrepancias en los resultados podían deberse a varios factores: el grupo de la EORTC incluía mayor número de pacientes en estadio IV, peor estado general y mayor carga de tumor residual después de la cirugía primaria; y el grupo de la GOG incluía pacientes en las que el esfuerzo quirúrgico inicial era máximo y, en consecuencia, la carga de tumor residual después de la cirugía primaria era

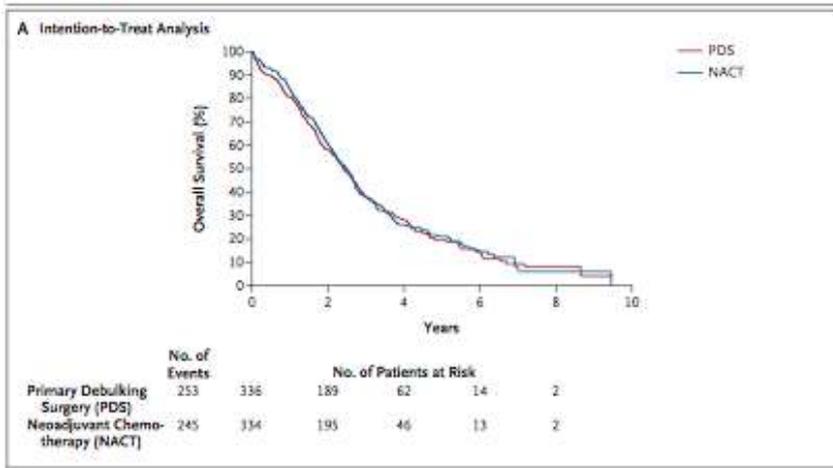
menor. Aunque la GOG concluyó que la cirugía postquimioterapia no ofrecía beneficio si el esfuerzo quirúrgico inicial era máximo, en ningún caso se observó peor resultado en supervivencia en el grupo de pacientes sometidas a cirugía después de la inducción con quimioterapia. Así pues, estas conclusiones fueron al menos alentadoras respecto al papel que la quimioterapia neoadyuvante podía tener en el tratamiento del cáncer de ovario avanzado.

Posteriormente se publicaron los resultados de muchos estudios sobre quimioterapia neoadyuvante como tratamiento primario de los estadios avanzados de cáncer de ovario, en su mayoría series cortas y retrospectivas. La mayoría observaban beneficio del tratamiento neoadyuvante en términos de aumento de las tasas de citorreducción óptima, disminución de la morbilidad quirúrgica asociada, mejoría en la calidad de vida y estado general etc., sin detrimento en la supervivencia global (Ansquer Y, 2001; Kuhn W, 2001; Chan YM, 2002). Pero, además de que el propio diseño de los estudios no permitía extraer conclusiones, en ocasiones éstas fueron discordantes entre unos y otros. En 2006, Bristow publicó un metanálisis incluyendo 22 de estas cohortes publicadas, con un total de 835 pacientes, correspondientes a los años 1989-2005. Las principales conclusiones del estudio fueron que la quimioterapia neoadyuvante se asociaba a menor supervivencia global que la cirugía de citorreducción primaria, que por cada 10% de incremento conseguido en la tasa de citorreducción óptima primaria se conseguía un incremento de 1,9 meses en la supervivencia media y que, por cada ciclo de quimioterapia neoadyuvante adicional, la supervivencia media decrecía en 4,1 meses. Además encontró asociación positiva (también en término de supervivencia) con el uso de la asociación carboplatino-paclitaxel y negativa con el número de pacientes en

estadio IV de la enfermedad (Bristow RE, 2006). Ante estas conclusiones desfavorables para la quimioterapia neoadyuvante, Kang cuestionó el método estadístico de Bristow y publicó, en 2009, los resultados de otro metanálisis de 21 series correspondientes a los años 1989-2008, prácticamente el mismo período de tiempo que Bristow y utilizando criterios de búsqueda equivalentes. Los resultados que reportó fueron un incremento significativo en supervivencia para la consecución de cirugía óptima pero de forma global, tanto para la cirugía primaria como la de intervalo, y, también, con el uso de carboplatino-paclitaxel. Sin embargo, no encontró ninguna relación con el número de ciclos de quimioterapia administrados. La conclusión de su metanálisis fue que la quimioterapia neoadyuvante disminuía el riesgo de cirugías subóptimas frente a la cirugía primaria en condiciones óptimas. Y que, una muy probable explicación a los resultados del metanálisis previo, era que las pacientes con enfermedad más avanzada y peor estado general tendían a ser dirigidas a neoadyuvancia, por lo que los resultados estaban sesgados “a priori” (Kang S, 2009).

En 2010 la EORTC-NCIC dio a conocer los esperados resultados del primer estudio randomizado diseñado con el objetivo de evaluar la quimioterapia neoadyuvante vs. cirugía primaria en el tratamiento de pacientes afectas de carcinoma de ovario en estadios FIGO IIIC/IV (Vergote I, 2010). 670 mujeres fueron randomizadas en dos grupos: Cirugía primaria seguida de quimioterapia adyuvante vs. Quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía de intervalo y quimioterapia adyuvante posterior. Las conclusiones reportadas, por intención de tratar, fueron:

- No hubo diferencias significativas en supervivencia global ni periodo libre de enfermedad entre ambos grupos (Gráfica 1).



Gráfica 1. Supervivencia global por intención de tratar entre las ramas de Cirugía y Neoadyuvancia (p= 0.01). Fuente: N Engl J Med, 2010; 2: 943-953 (Vergote I, 2010).

- Mayor tasa de citorreducción óptima en el grupo de neoadyuvancia vs. el grupo de cirugía primaria (80,6% vs. 41,6%).
- Menor tasa de complicaciones quirúrgicas en el grupo de neoadyuvancia (incluyendo fiebre, éxitus, infecciones, sangrados y trombosis).
- La resección completa del tumor, tras la cirugía primaria o tras la cirugía de intervalo, fue la variable independiente más potente como predictor de supervivencia.

Los mismos autores advirtieron sobre los posibles riesgos que entrañaba un protocolo de neoadyuvancia, como era la progresión de la enfermedad (10% de las pacientes del grupo progresaron y no llegaron a la cirugía) y la falta de precisión en el diagnóstico en caso de ausencia de biopsia y/o diagnóstico basado en el estudio citológico del líquido ascítico o pleural (3% de diagnósticos erróneos).

Críticas que rápidamente se hicieron al estudio fueron, por una parte, la baja tasa de citorreducción conseguida en el grupo de cirugía primaria (42 %) y muy diferente en función de cada país, lo que permitía entrever un esfuerzo quirúrgico escaso y no uniforme (las pacientes con enfermedad residual >1cm constituían

el grupo mayoritario) (Chi DS, 2011; Du Bois A, 2012). Y, por otra parte, la falta de uniformidad en los esquemas quimioterápicos utilizados, cuando el uso de carboplatino-paclitaxel ya había demostrado una clara asociación con la supervivencia en otros estudios (Kuhn W, 2001; Chan YM, 2002).

También en respuesta al estudio de EORTC-NCIC, Chi et al revisaron y publicaron los resultados de su serie de pacientes con carcinoma de ovario avanzado correspondientes al mismo intervalo de tiempo. Con un total de 316 casos y un 90% de cirugías primarias, reportaron una tasa de citorreducción óptima superior al 75% y supervivencia a 5 años claramente superior a la reportada por la EORTC-NCIC (Chi D, 2012). Pero, sin duda, los estudios no eran comparables: el estudio de Chi, retrospectivo y sobre una serie de pacientes tratadas en un centro terciario de referencia, frente a un internacional, multicéntrico, prospectivo y randomizado de la EORTC-NCIC. Probablemente la serie de Chi, evidentemente seleccionada, reflejaba la “situación ideal” en que debían ser tratadas las pacientes afectas de carcinoma de ovario avanzado, mientras que el de EORTC-NCIC, correctamente randomizado, reflejaba la “situación real” en que eran tratadas estas pacientes. Y, aún a pesar de todo ello, la tasa de citorreducción completa conseguida por el equipo de Chi fue del 25%, no muy superior al 19% reportado por Vergote en la rama de pacientes de cirugía primaria.

Posteriormente un estudio multicéntrico francés evaluó los resultados de 527 cirugías de citorreducción (incluyendo cirugías primarias y de intervalo) realizadas entre los años 2003 y 2007. En manos de equipos expertos la tasa de cirugías completas alcanzó un 65% en el grupo de cirugía primaria y un 74% en el grupo de neoadyuvancia. La citorreducción completa se asoció con mejor

supervivencia e intervalo libre al compararla con las pacientes en que quedó cualquier residuo de enfermedad. Entre las pacientes en que se consiguió cirugía completa, se observó beneficio en intervalo libre de enfermedad para el grupo de cirugía primaria respecto al de neoadyuvancia, pero ninguna diferencia en supervivencia global. El intervalo libre también fue significativamente mejor en aquellas pacientes que sólo requirieron del procedimiento quirúrgico estándar (sin cirugía intestinal ni de abdomen superior), lo que probablemente reforzaba la importancia de la magnitud de la respuesta a la QMT y de los factores pronóstico intrínsecos al tumor (Luyckx M, 2012).

Los resultados de otros dos estudios randomizados entre cirugía primaria y neoadyuvancia se publicaron posteriormente a los de la EORTC-NCIC, ambos con resultados muy similares y apoyando las conclusiones del primero. Los dos estudios concluyeron que la neoadyuvancia demostró incremento en la tasa de cirugía óptima con menor tasa de complicaciones quirúrgicas y menor estancia hospitalaria, sin variaciones significativas en la supervivencia global ni período libre de enfermedad respecto a la cirugía primaria (Kehoe S, 2013; Kumar L, 2010). Y los resultados provisionales de otro estudio randomizado del grupo japonés (*JCO trial*) se presentaron en el *American Society of Clinical Oncology Meeting 2014*, demostrando, de forma significativa, menor morbilidad quirúrgica y menor extensión de las cirugías para la rama de neoadyuvancia. Se esperan los resultados en supervivencia para el año 2016 (Onda T, 2014).

2.6.3. Situación actual

A pesar del volumen de literatura al respecto, actualmente no existe evidencia franca ni, especialmente, consenso generalizado sobre el beneficio que puede ofrecer un esquema de quimioterapia neoadyuvante en cáncer de ovario avanzado. En la *Fourth Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) Consensus Conference* (Stuart GC, 2011), el 82% de los miembros de la *American Society of Gynecologic Oncologist (SGO)* consideraron que no había evidencia suficiente para recomendar la quimioterapia neoadyuvante (Dewdney SB, 2010), mientras que el 70% de los miembros de la *European Society of Gynecological Oncology (ESGO)* consideraron que sí la había (Cornelis S, 2012).

Lo transcrito a continuación refleja las recomendaciones del consenso y la opinión más probablemente aceptada.

Actualmente las indicaciones clínicas aceptadas para indicar quimioterapia neoadyuvante en cáncer de ovario avanzado se pueden resumir en dos:

1. Enfermedad irreseccable. Considerando como tal la enfermedad que, por su extensión o localización, cumple criterios de irreseccabilidad con objetivo de resección óptima o completa (Tabla 4). En caso de ausencia de criterios de irreseccabilidad el tratamiento de elección es la cirugía de citorreducción primaria. La neoadyuvancia no debe ser una estrategia terapéutica para paliar déficits de los equipos quirúrgicos y/o oncológicos.
2. Pacientes con cáncer de ovario avanzado y con comorbilidad o estado general deteriorado que contraindiquen la práctica de una cirugía de citorreducción primaria. En este sentido hay que considerar aquellos factores no directamente relacionados con la enfermedad (edad y otras

patologías o factores de riesgo asociados) y aquellos causados por la propia enfermedad (deterioro del estado general, hipoproteinemia, etc.). La extensión y morbilidad de la cirugía debería ser evaluada teniendo en cuenta la situación individual de la paciente.

Tabla 4. Criterios de irresecabilidad quirúrgica en cáncer de ovario avanzado

Criterios de irresecabilidad quirúrgica en cáncer de ovario avanzado
Afectación difusa y/o profunda de la raíz del mesenterio
Carcinomatosis diseminada con afectación del estómago y/o el intestino delgado o grueso de forma extensa
Infiltración del duodeno y/o páncreas
Afectación de grandes vasos (arteria mesentérica superior, tronco celíaco, <i>porta hepatis</i>)
Afectación hepática parenquimatosa
Enfermedad extra-abdominal (no incluye citología positiva en derrame pleural)

Fuente: Oncoguía SEGO del Cáncer de Ovario, 2014. Elaboración propia.

Próximos estudios deberían ir dilucidando otros criterios a considerar, tanto propios de la paciente como intrínsecos al tumor, que permitieran una selección más adecuada del grupo de pacientes candidatas a este esquema terapéutico. En este sentido, un análisis secundario del estudio EORTC-NCIC mostró que las pacientes en estadio FIGO IIIC y con menor extensión y volumen de tumor (nódulos < 45mm) se beneficiaban más del tratamiento quirúrgico primario, mientras que las pacientes en estadio FIGO IV o con volumen superior de tumor (nódulos > 45mm) se beneficiaban más de la quimioterapia neoadyuvante. En pacientes que no cumplían ninguno de los dos criterios ambas opciones de tratamiento ofrecían tasas de supervivencia equiparables. Otros marcadores como la edad, *WHO performance status*, niveles de Ca125 o la histología del tumor no fueron predictivos de supervivencia a 5 años (Van Meurs HS, 2013).

Justificación

3

Justificación del estudio

3.1. Controversias

A pesar de toda la literatura existente al respecto, actualmente no existe consenso unánime acerca del beneficio de la QMT neoadyuvante en el tratamiento del cáncer de ovario avanzado.

La opinión está dividida en dos posiciones muy bien definidas: aquella que defiende que la cirugía de citorreducción primaria sigue siendo el tratamiento de elección en todos los casos, salvo un pequeño porcentaje de pacientes (<10%) en las que la radicalidad de la cirugía implicaría excesiva mortalidad (ya sea por la extensión de la enfermedad o por el estado general precario); y aquella que considera que existe evidencia suficiente para recomendar la quimioterapia neoadyuvante, con la finalidad de disminuir la morbilidad quirúrgica y, sobre todo, de disminuir la alta tasa de cirugías subóptimas que repercuten negativamente en el pronóstico y evolución de las pacientes.

Todos los argumentos esgrimidos por ambos grupos pueden ser rebatidos debido a la heterogeneidad de las series comparadas o a las críticas emitidas contra los diferentes estudios. Debido a ello, sigue sin establecerse el consenso.

Los principales puntos en debate entre los que defienden los partidarios de cada opción terapéutica son los que se discuten a continuación:

1. Una mayor agresividad quirúrgica inicial repercute en el incremento de la supervivencia

vs.

La NACT ofrece los mismos resultados en supervivencia global que la cirugía primaria pero con menor agresividad quirúrgica, menor morbilidad y menor número de intervenciones quirúrgicas.

La necesidad de radicalidad quirúrgica inicial queda justificada por los resultados de los estudios clásicos, según los cuales la supervivencia se correlaciona con el volumen de enfermedad residual (Hoskins WJ, 1992; Chi DS, 2001; Hoskins WJ, 1994). Desde entonces, todos los estudios retrospectivos han apoyado el beneficio de la citorreducción óptima. Y la correlación entre enfermedad residual y supervivencia es tan potente, que, actualmente, el consenso es que el residuo de enfermedad debe ser cero, es decir, ausencia de enfermedad macroscópica residual al final de la cirugía. Los supuestos mecanismos de acción a través de los cuales la cirugía ofrecería este beneficio serían que, a menor tamaño de enfermedad residual, se facilita la acción y efecto de la quimioterapia y disminuye el riesgo de desarrollar quimiorresistencias.

Pero la cirugía primaria como tratamiento de elección conlleva diferentes problemas. Y el principal no se deriva de las pacientes en las que se consigue cirugía completa sino de aquellas en las que no se consigue. La alta tasa de cirugías no óptimas, muy variable según las series (30%-80%), repercute en una elevada morbilidad e implicaciones negativas sobre el pronóstico de muchas pacientes. Otro problema es la agresividad quirúrgica que se requiere para conseguir R0, muchas veces extendida a abdomen superior, con el consiguiente

alargamiento de los tiempos quirúrgicos, periodos postoperatorios, complicaciones y retrasos en el inicio de la quimioterapia adyuvante.

Uno de los grupos que más apoya el tratamiento quirúrgico primario es el del MSKCC (Chi DS, 2012), que reportó un 71% de cirugías óptimas (R1) frente al 43% y 23% de dos estudios randomizados (Vergote I, 2010; Kumar L, 2010). Sin embargo, la tasa de cirugías completas (R0) fue muy similar entre Chi y Vergote (25% vs. 19%), a pesar de las enormes diferencias existentes en la selección de las pacientes, constitución de los grupos quirúrgicos y diseño de los estudios. La rama de pacientes quirúrgicas del randomizado de Vergote, incluía un 23.5% de estadios FIGO IV, con una media de Ca125 inicial de 1130. La de Chi, retrospectivo, una vez excluidas el 16.6% de las pacientes inicialmente seleccionadas, por enfermedad muy avanzada o estado general deteriorado, incluía un 13% de estadios FIGO IV, con una media de Ca125 de 610. Es evidente que las series no son comparables y que la del MSKCC probablemente tenía mayor número de pacientes con menor volumen y menor extensión de enfermedad. En esta serie Chi reporta un 33% de cirugías extendidas en abdomen superior, incluyendo resecciones del peritoneo diafragmático, esplenectomía, pancreatometomía distal, colecistometomía, resección hepática parcial y resección de tumor de la *porta hepatis*. Y, a pesar de todos estos procedimientos, el porcentaje de R0 conseguido fue similar al de Vergote, con lo que es muy lícito considerar que otros factores ajenos al procedimiento o a las manos quirúrgicas influyan en la posibilidad de citorreducción completa.

De la misma forma sucede al evaluar los resultados en supervivencia: la SG reportada por Chi (50 meses) corresponde a un análisis por protocolo de este grupo seleccionado de pacientes, mientras que la de Vergote (29 meses), mucho

más baja, corresponde al total de la rama quirúrgica y por intención de tratar, es decir, sin excluir ninguna ni por volumen ni por extensión de enfermedad.

Que la quimioterapia neoadyuvante ofrece los mismos beneficios en supervivencia que la cirugía primaria, pero con menor radicalidad y menos complicaciones quirúrgicas, ha sido reportado y defendido por la mayoría de estudios retrospectivos y los tres randomizados que han evaluado este objetivo. Incluso dentro de un mismo estudio se pueden comprobar las diferencias entre ambas opciones terapéuticas. En el randomizado de la EORTC-NCIC un 90% de las pacientes de la rama de neoadyuvancia llegaron a cirugía, mientras que un 10% progresó con la QMT; y un 19% de las pacientes de la rama quirúrgica fueron sometidas a una segunda cirugía con intención de citorreducción de intervalo, tal como había demostrado efectividad la EORTC en un estudio previo (Van den Burg ME, 1995). Ésta es, además, una conducta aceptada y practicada entre los partidarios de la cirugía primaria. Mirándolo de otra forma, por cada 100 pacientes y para obtener los mismos resultados en supervivencia, se requerirían 119 intervenciones quirúrgicas en el grupo de cirugía primaria vs. 90 intervenciones en el grupo de neoadyuvancia, lo que permitiría, también, plantearse la evaluación de las alternativas terapéuticas en términos económicos (Hoskins P, 2011).

Sobre la posibilidad de que la quimioterapia neoadyuvante contribuya a seleccionar clonas celulares resistentes, simplemente decir que las hipótesis existentes al respecto, de momento, son simplemente hipótesis y basadas en modelos matemáticos, pero sin que ningún estudio haya contribuido a dilucidar su veracidad (Skipper HE, 1978; Goldie JH, 1979).

2. La cirugía de citorreducción primaria en manos de expertos consigue tasas de cirugía óptima (R1) superiores al 70%

vs.

La NACT permite conseguir tasas de cirugía completa (R0) más altas en la cirugía de intervalo.

El escaso esfuerzo quirúrgico inicial ha sido una de las principales críticas que ha recibido el estudio randomizado de la EORTC-NCIC (Vergote I, 2010). Como dicen Chi et al (Chi DS, 2011), el objetivo debería ser que las pacientes con cáncer de ovario fueran tratadas en centros terciarios y por equipos multidisciplinares altamente entrenados en la cirugía de esta patología y no por ginecólogos generales u otros especialistas quirúrgicos. Pero los malos resultados en la consecución de cirugía completa de forma primaria son un problema prácticamente universal. Él mismo, como persona de referencia, consigue un 71% de R1, pero con un 25% de R0 (Chi DS, 2012); Aletti et al reportan un 67.5% de R1, con un 23.7% de R0 (Aletti GD, 2006); pero, de forma general, los resultados ofrecidos por las diferentes series muestran tasas de R1 no superiores al 50% con tasas de R0 que no superan el 20%, resultados difícilmente achacables únicamente a la pericia del cirujano.

Las series retrospectivas que evalúan las tasas de consecución de cirugía óptima tras la neoadyuvancia, coinciden mayoritariamente en concluir que la neoadyuvancia permite tasas de cirugía óptima superiores a la cirugía primaria. El metanálisis de Kang, analizando 21 de estas series, concluyó que la quimioterapia neoadyuvante disminuía el riesgo de cirugías subóptimas frente a la cirugía primaria en condiciones óptimas, teniendo en cuenta, además, que las

pacientes con enfermedad más avanzada y peor estado general tendían a ser dirigidas a neoadyuvancia (Kang S, 2009).

Es evidente que la neoadyuvancia no debe ser un recurso para cirujanos con poca experiencia y que las pacientes deberían ser tratadas, todas, en centros de excelencia. Pero, tal y como responde Robinson a un artículo en contra de los resultados de la neoadyuvancia publicados por EORTC-NCIC, “es difícil entender esta resistencia a aceptar cambios en la estrategia terapéutica basándose únicamente en un estudio por sus malos resultados en la cirugía primaria, cuando la evidencia que sustenta la cirugía extendida en abdomen superior no es randomizada, ni prospectiva, ni multicéntrica, sino que está basada en resultados retrospectivos de series de un solo centro” (Robinson R, 2012).

3. La cirugía primaria consigue mejoría más rápida de las condiciones y calidad de vida de la paciente

vs.

La NACT permite mejorar el estado general de pacientes muy deterioradas y de alto riesgo para el procedimiento quirúrgico.

Probablemente en las pacientes con menor carga tumoral y en las que se consigue citorreducción completa, la cirugía primaria ofrezca ventajas. Es evidente que, en las pacientes con enfermedad irreseccable y sometidas a una laparotomía sólo para hacer biopsias, esto no es así. En dos estudios fase III randomizados y ya citados (Vergote I, 2010; Kumar L, 2010), uno de los parámetros evaluados fue la calidad de vida (QoL), sin observarse diferencias

entre ambas ramas. Incluso, en el estudio de Kumar, los números parecían ir a favor de la neoadyuvancia.

4. La cirugía primaria evita errores en el diagnóstico histológico mientras que la NACT entraña cierto riesgo de error en el diagnóstico inicial.

Con el estudio citológico y de pequeña biopsia existe posibilidad de error, que el randomizado de EORTC cifra en 3.8% (Vergote I, 2010). Otro estudio confirmó el diagnóstico de carcinoma invasor de ovario después de la cirugía de intervalo en el 96% de los casos, con un 4% de error (Freedman OC, 2010). Considerando que en los casos de cambio en el diagnóstico definitivo un 65% de los diagnósticos corresponden a patología del tracto genital (cáncer de endometrio, cáncer de cérvix, etc.) y que el esquema con Carbo-taxol en estas patologías es razonable, probablemente las consecuencias no sean graves. Aun así, por supuesto, es muy recomendable la confirmación histológica previamente a la administración de la QMT.

3.2. Nuestro planteamiento

Nosotros argumentamos que el éxito del tratamiento y/o los mejores resultados en supervivencia, con menor morbilidad quirúrgica, se obtienen mediante la correcta selección de las pacientes, a fin de ofrecer, en cada caso, la mejor alternativa terapéutica. Y que esta selección debe hacerse en función de los criterios que han demostrado implicación en el pronóstico:

- Correcta filiación del tumor, de tipo histológico y grado tumoral. En principio, solamente los tumores del tipo II y grado tumoral alto (G3) son susceptibles de beneficiarse de un esquema de quimioterapia neoadyuvante. Tumores de otra estirpe y grados tumorales bajos, por la escasa sensibilidad que demuestran a la QMT, son candidatos a beneficiarse de la cirugía primaria. Incluirlos en neoadyuvancia, además de estar destinado al fracaso, sesga los resultados de las series.
- Evaluación de la extensión de la enfermedad siempre con criterio de cirugía de citorreducción completa (R0), que es la que realmente ha demostrado un beneficio altamente significativo en supervivencia) pero con agresividad quirúrgica limitada, a fin de disminuir morbilidad y no retrasar el inicio de la quimioterapia adyuvante.
- Evaluación de la paciente en función de la edad, comorbilidad y estado general. Aquellas de más edad, peor estado general y mayor comorbilidad asociada son las más susceptibles de beneficiarse de la quimioterapia

neoadyuvante, por ser el grupo que mayor morbilidad quirúrgica acumula.

Y además, nos planteamos otra cuestión que debería ser evaluada para poder recomendar un régimen de quimioterapia neoadyuvante sin ningún género de dudas: conocer la quimiosensibilidad del tumor o, lo que es lo mismo, conocer, previamente a la decisión terapéutica, cuáles son las pacientes que van a responder correctamente a la quimioterapia y se pueden beneficiar de la neoadyuvancia.

Ese fue el motivo del estudio. Para ello era necesario, en primer lugar, determinar qué grupo de pacientes se beneficiaba especialmente de la quimioterapia neoadyuvante y demostrarlo. Y, en segundo lugar, comprobar el valor de esta “quimiosensibilidad” como factor pronóstico.

Planteamos el estudio partiendo de dos premisas:

- Eliminar al máximo los sesgos y limitaciones que se han atribuido a las series de los trabajos publicados. Es decir, delimitar una serie homogénea en función del diagnóstico histológico, criterios quirúrgicos y esquema quimioterápico.
- Buscar un parámetro que nos definiera lo que consideramos buena sensibilidad del tumor a la QMT, que debería corresponder a las pacientes en las que podemos demostrar que con la QMT disminuyen la carga tumoral de forma objetiva.

De esta forma se restringieron los criterios de inclusión: pacientes con cáncer de ovario en estadio FIGO IIIC/IV (todas con enfermedad peritoneal demostrada

superior a 2 cm), con tipos histológicos comprobados y todos grado 3, totalmente tratadas en nuestro centro por el mismo equipo quirúrgico y asistencial y, finalmente, con quimioterapia basada en platino y taxanos.

Existía una limitación inicial e intrínseca al estudio que íbamos a plantear: era un estudio de cohortes no randomizado. Pero, dado que la cohorte objeto de estudio iba a ser la de peor pronóstico inicial, los sesgos irían en contra de nuestras hipótesis, por lo que fueron asumidos.

Objetivo e hipótesis

O

bjetivo e hipótesis

4

4.1. Objetivos del estudio

El **objetivo principal** es identificar un subgrupo de pacientes afectas de carcinoma de ovario avanzado (estadios FIGO IIIC/IV) que, por su buena respuesta a la quimioterapia, puede beneficiarse especialmente de un protocolo de Quimioterapia Neoadyuvante frente al tratamiento estándar actual (Cirugía de Citorreducción Primaria), evaluado en términos de supervivencia global e intervalo libre de enfermedad.

Como **objetivo secundario** planteamos comparar los resultados quirúrgicos obtenidos en dicho subgrupo “estudio” (de buena respuesta a la quimioterapia) frente a los ofrecidos por la cohorte de tratamiento estándar (cirugía de citorreducción primaria).

4.2. Hipótesis del estudio

Para comprobar el objetivo principal, planteamos el estudio partiendo de una hipótesis de no inferioridad respecto a supervivencia global e intervalo libre de enfermedad para la cohorte de estudio, identificada por su buena respuesta a la quimioterapia:

Hipótesis principal: Mediante la respuesta a la quimioterapia identificamos una cohorte de pacientes (Grupo Estudio -GE-) que, en un protocolo de Quimioterapia Neoadyuvante, demuestran una supervivencia global e intervalo libre de enfermedad equivalentes a los de la cohorte sometida al tratamiento estándar de cirugía de citorreducción primaria (Grupo Control -GC-).

Para comprobar el objetivo secundario, planteamos una hipótesis de superioridad para la cohorte objeto de estudio (GE):

Hipótesis secundarias: respecto a la cohorte de tratamiento estándar, el grupo estudio se beneficia de la quimioterapia neoadyuvante, puesto que demuestra:

1. Una tasa de citorreducción completa (R0) superior.
2. Unos resultados quirúrgicos más favorables, evaluados en:
 - a. Menor extensión quirúrgica
 - b. Menor morbilidad quirúrgica
 - c. Menores requerimientos transfusionales
 - d. Menor estancia hospitalaria

Material y método

M

aterial y método

5

5.1. Selección de las pacientes

Se incluyeron consecutivamente todas las pacientes diagnosticadas de adenocarcinoma de ovario en estadios FIGO IIIC/IV entre los años 2000-2008, en función de los siguientes criterios de inclusión y exclusión estrictos, con la finalidad de conseguir una muestra homogénea respecto a tipo de tumor y tratamiento recibido.

Criterios de inclusión:

- Tratamiento recibido íntegramente en la Unidad de Ginecología Oncológica de *l'Hospital Universitari de Bellvitge* (HUB).
- Confirmación cito y/o histológica de Adenocarcinoma de Ovario Grado 3 (tipos histológicos Seroso Papilar, Células Claras, Endometrioides e Indiferenciado).
- Enfermedad peritoneal en abdomen superior mayor a 2cm (demostrado por laparoscopia y/o Tomografía Computerizada -TAC-): FIGO IIIC por afectación peritoneal y FIGO IV con enfermedad peritoneal en abdomen superior >2cm.
- Quimioterapia intravenosa basada en Platino y Taxanos.

Criterios de exclusión:

- Pacientes tratadas parcialmente en otro centro.
- Afectación tumoral de abdomen superior inferior o igual a 2cm (comprobada por laparoscopia o TAC). Quedaron excluidos los estadios FIGO IIIC por afectación ganglionar exclusivamente y los FIGO IV con enfermedad peritoneal en abdomen superior ≤ 2 cm.
- Tipos histológicos de tipo Mucinoso, de escasa frecuencia de presentación y grados de diferenciación bajos (G1, G2).
- Esquema quimioterápico no basado en Platino y Taxanos o vías de administración diferentes a la intravenosa.

Finalmente quedaron incluidas un total de 182 pacientes, distribuidas en estadio FIGO IIIC un 77% (n=140) y estadio FIGO IV un 23% (n=42).

Antes de iniciar el tratamiento todas las pacientes firmaron el correspondiente consentimiento informado.

5.2. Constitución de las cohortes

Siguiendo el protocolo del centro, las pacientes fueron evaluadas mediante laparoscopia para confirmación histológica (de tipo histológico y grado) y evaluación de resecabilidad primaria con objetivo de citorreducción completa (R0). Aquellas con enfermedad muy extensa y/o mal estado general fueron evaluadas únicamente mediante TAC, confirmándose el diagnóstico histológico mediante citología de líquido ascítico y/o punción de masa tumoral.

El protocolo terapéutico se estableció en función de la evaluación de resecabilidad: aquellas en las que se excluyeron criterios de irresecabilidad con objetivo ausencia de tumor macroscópico residual -R0- (Tabla 5) entraron en la rama de tratamiento estándar, Cirugía de Citorreducción Primaria (PDS -*Primary Debulking Surgery*-) seguida de QTP adyuvante (6 ciclos). El resto de pacientes, consideradas como irresecables de forma primaria, entraron en protocolo de Quimioterapia Neoadyuvante (NACT -*Neoadjuvant Chemotherapy*-).

Tabla 5. Criterios de irresecabilidad quirúrgica considerados en el estudio, con finalidad de Citorreducción Completa (R0).

Criterios de irresecabilidad quirúrgica
Afectación difusa y/o profunda de la raíz del mesenterio
Carcinomatosis diseminada con afectación masiva de cúpulas diafragmáticas, afectación del estómago y/o el intestino delgado o grueso de forma extensa
Infiltración del duodeno y/o páncreas
Afectación de grandes vasos (arteria mesentérica superior, tronco celíaco, <i>porta hepatis</i>)
Afectación hepática parenquimatosa

Fuente: Oncoguía SEGO del Cáncer de Ovario, 2014. Elaboración propia.

Quedaron constituidos dos grupos (Figura 4):

1. **Grupo Control o GC (n= 41)**: tratamiento estándar: PDS seguida de QMT adyuvante (estándar de 6 ciclos).
2. **Grupo Neoadyuvancia o GNACT (n= 141)**: protocolo de neoadyuvancia: 4 ciclos de QMT seguida de Cirugía de Intervalo (IDS -*Interval Debulking Surgery*-) y QMT adyuvante hasta completar los 6 ciclos.

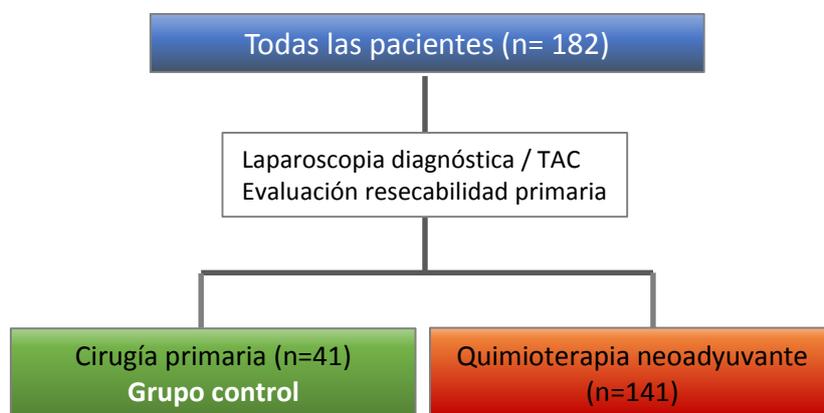


Figura 4. Constitución del Grupo de cirugía primaria (Grupo control) y Grupo de Neoadyuvancia (GNACT) en función de la evaluación de reseccabilidad primaria. Fuente y elaboración propias.

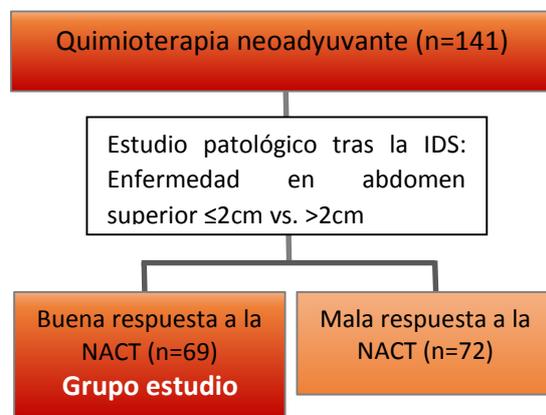
Seleccionar el grupo de pacientes que, supuestamente, podía obtener mayor beneficio de este esquema terapéutico, requería cuantificar la respuesta del tumor a la QMT. Decidimos utilizar un criterio objetivo, cuantificable numéricamente y reproducible, que, además, es el criterio consensuado internacionalmente para la estadificación del cáncer de ovario y el utilizado con las pacientes sometidas a cirugía primaria: criterios FIGO patológicos. Es decir, dado que todas las pacientes inicialmente tenían enfermedad en abdomen superior mayor a 2cm, se consideró “buena respuesta a la QMT” la constatación patológica de enfermedad en abdomen superior inferior a 2cm después de la

QMT, o sea, aquellas pacientes en las que, después de 4 ciclos de NACT, el estadio FIGO tras la cirugía de intervalo fue inferior o igual a FIGO IIIB.

Siguiendo este criterio, el GNACT, después de la IDS, quedó estratificado en dos subgrupos (Figura 5):

- Buena respuesta a la NACT (Grupo Estudio): 69 (48,9%) pacientes en las que se demostró enfermedad peritoneal en abdomen superior $\leq 2\text{cm}$ (FIGO IIIB o inferior).
- Mala respuesta a la NACT (MR-NACT). 72 (51,1%) pacientes en las que se constató persistencia de enfermedad peritoneal en abdomen superior $> 2\text{cm}$ (FIGO IIIC o superior).

Figura 5. Estratificación de las pacientes en neoadyuvancia en función del estadio FIGO post-quimioterapia, tras la cirugía de intervalo (IDS). Delimitación de las pacientes con buena respuesta a la quimioterapia (enfermedad en abdomen superior $\leq 2\text{cm}$). Fuente y elaboración propias.



Las cohortes finales de nuestro estudio quedaron definitivamente constituidas: GC (Grupo Control) y GE (Grupo Estudio). Ambas constituían dos grupos seleccionados de “pronóstico favorable”: el GC por incluir las pacientes sometidas al tratamiento considerado de elección y con impacto reconocido en

supervivencia global (citorreducción primaria); y el GE por incluir las pacientes en las cuales habíamos demostrado la sensibilidad del tumor a la QMT estándar (Figura 6).

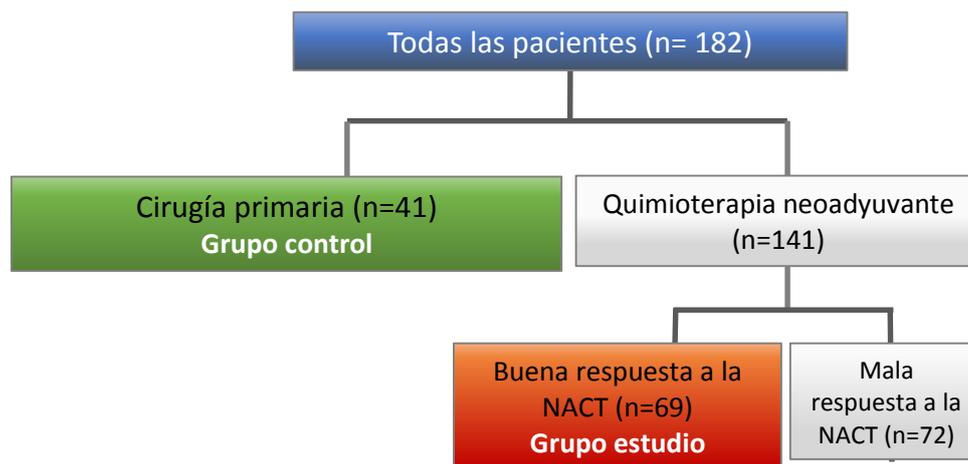


Figura 6. Constitución de los grupos de estudio: Grupo Control (cirugía primaria o tratamiento estándar) y Grupo Estudio (grupo neoadyuvancia con buena respuesta a la quimioterapia). Fuente y elaboración propias.

Aun así, persistía un sesgo importante entre ambos grupos: el grupo estudio incluía un porcentaje mayor de estadios inicialmente avanzados y de pacientes con peor estado general inicial.

- GC: 7% de estadios FIGO IV
- GE: 26% de estadios FIGO IV

Dado que el sesgo estaba en contra de nuestras hipótesis, asumimos el planteamiento como válido en caso de resultado positivo.

5.3. Recogida de datos

De cada una de las pacientes se recogieron datos clínicos, patológicos, quirúrgicos y de seguimiento.

Se recogió la fecha de todos los procedimientos practicados (diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento). Como fecha de diagnóstico de la enfermedad se consideró la de la confirmación del diagnóstico patológico. Y, como fecha de fin de tratamiento, el día de administración del último ciclo de QMT en las pacientes que cumplieron la totalidad del protocolo, y el día del último procedimiento terapéutico practicado en aquellas que no llegaron al final del protocolo. Respecto a la enfermedad, se recogió tipo histológico y grado (criterio de inclusión) y estadio FIGO en el momento del diagnóstico, considerando el volumen de enfermedad peritoneal (como criterio de inclusión) mediante laparoscopia y/o TAC abdominal y la presencia de enfermedad metastásica mediante pruebas de imagen (TAC/RM). Se evaluó la posibilidad de practicar laparoscopia diagnóstica en todas las pacientes, pero aquellas en las que se consideró un riesgo de morbilidad no asumible por volumen de tumor y/o por mal estado general, la evaluación de volumen de enfermedad se hizo mediante TAC y el resultado patológico se obtuvo mediante PAAF de líquido ascítico y/o del tumor.

El procedimiento quirúrgico principal fue el programado con finalidad de citorreducción, y la citorreducción completa (R0) fue definida como el resultado de NO enfermedad macroscópica residual al final de esta cirugía. El objetivo final en todos los procedimientos quirúrgicos fue siempre conseguir R0. En los casos

del grupo GNAC en los que había reducido la carga tumoral, se practicaron los procedimientos quirúrgicos marcados por la FIGO para una correcta estadificación del cáncer (Tabla 6).

Tabla 6. Procedimientos quirúrgicos marcados por la FIGO para una correcta estadificación del cáncer de ovario. Fuente: Oncoguía SEGO del Cáncer de Ovario, 2014. Elaboración propia.

Procedimientos quirúrgicos marcados por la FIGO para una correcta estadificación del cáncer de ovario
Histerectomía con anexectomía bilateral
Omentectomía
Linfadenectomía pélvica y paraórtica
Estudio de los recesos peritoneales. Biopsias peritoneales
Apendicectomía (opcional)

Se practicó linfadenectomía en caso de sospecha de enfermedad ganglionar por prueba de imagen o por sospecha del cirujano. En los casos en que no existió sospecha de enfermedad ganglionar la decisión de practicar linfadenectomía se dejó a criterio del cirujano. Las resecciones intestinales, las hepáticas, esplénicas y gástricas se consideraron procedimientos quirúrgicos asociados.

Se recogieron todas las complicaciones, desde pequeños hematomas de pared abdominal hasta el fallecimiento de la paciente y el número de concentrados de hemáties transfundidos durante el acto quirúrgico y periodo postoperatorio (hasta el alta hospitalaria). Las complicaciones se agruparon siguiendo la “Clasificación de las Complicaciones Quirúrgicas” de Clavien-Dindo, versión modificada en cinco grados (Dindo D, 2004). Para el análisis se estratificaron en complicaciones mayores, Dindo G3-G5 (aquellas que prolongaron la estancia hospitalaria más de 15 días, que requirieron reintervención o que causaron el fallecimiento de la paciente) y menores, Dindo G1-G2 (resto de complicaciones).

El marcador tumoral utilizado fue el Ca125 (Antígeno Carbohidratado 125). Se determinaron los niveles en el momento del diagnóstico y antes de cada procedimiento terapéutico (cirugía o ciclo de QMT). Se recogió el valor mínimo alcanzado una vez finalizado el protocolo (nadir).

El seguimiento incluyó un control clínico cada cuatro meses los tres primeros años, cada 6 meses hasta los 5 años y, posteriormente, una vez al año hasta completar 10 años. Se determinó el nivel de Ca125 en cada control y se practicó una TAC anual en caso de ausencia de sospecha de recidiva. La fecha de recidiva se estableció en la primera constatación de una o más nuevas lesiones en el TAC. El periodo libre de enfermedad (ILE) se definió como el intervalo comprendido desde el final del tratamiento primario (fecha de último ciclo de QMT) hasta la fecha de la primera recidiva o fecha de último control (o muerte por otras causas) en caso de no detectarse recidiva. Y, para el cálculo de supervivencia global, se estableció el periodo entre la fecha de diagnóstico de la enfermedad hasta la fecha de éxitus por enfermedad o fecha de último control (o muerte por otras causas) en caso de no detectarse progresión de la enfermedad.

5.4. Definición de las variables analizadas

- **Supervivencia global (SG):** periodo de tiempo, en meses, comprendido entre la fecha de diagnóstico de la enfermedad y la fecha de éxitus por enfermedad o fecha de último control (o de muerte por otras causas).
- **Periodo libre de enfermedad (ILE):** periodo de tiempo, en meses, comprendido desde la fecha de fin del tratamiento primario hasta la fecha de primera recidiva o fecha de último control (en caso de no recidiva o fallecimiento por otras causas).
- **Tasa de citorreducción completa:** porcentaje de consecución de citorreducción R0 (ausencia de tumor macroscópico residual al final del procedimiento quirúrgico), sobre el total de cirugías practicadas.
- **Extensión quirúrgica:** todos aquellos procedimientos quirúrgicos considerados no estándar, por la FIGO, en la cirugía del cáncer de ovario. En la tabla 6 quedan recogidos los procedimientos considerados estándar. Entre los no estándar se incluyen resecciones intestinales, las más frecuentes de rectosigma como procedimientos pélvicos, y extensiones quirúrgicas en abdomen superior con resecciones de delgado, esplénicas, hepáticas, gástricas y desperitonización de cúpulas diafragmáticas.

- **Complicaciones quirúrgicas:** se recogieron todas las complicaciones, desde el seroma de herida hasta el fallecimiento de la paciente. Se agruparon siguiendo la “Clasificación de las Complicaciones Quirúrgicas” de Clavien-Dindo, versión modificada en cinco grados (Dindo D, 2004). Para el análisis se estratificaron en complicaciones mayores, Dindo G3-G5 (aquellas que prolongaron la estancia hospitalaria más de 15 días, que requirieron reintervención o que causaron el fallecimiento de la paciente) y menores, Dindo G1-G2 (resto de complicaciones).
- **Requerimientos transfusionales:** número de concentrados de hematíes transfundidos durante el acto quirúrgico y postoperatorio (durante el periodo de ingreso hospitalario).
- **Estancia hospitalaria:** días de estancia hospitalaria, desde la fecha del procedimiento quirúrgico hasta la fecha del alta. Dado que el ingreso hospitalario está establecido en el mismo día de la cirugía, asumimos una estancia hospitalaria preoperatoria de 0 días.

5.5. Metodología del estudio

1º- Estadística descriptiva de las variables definidas en cada uno de los grupos constituidos:

- a. Grupo Control (GC): SG, ILE, Tasa R0, Extensión quirúrgica, Complicaciones, Requerimientos transfusionales y Estancia hospitalaria.
- b. Grupo Estudio (GE): SG, ILE, Tasa R0, Extensión quirúrgica, Complicaciones, Requerimientos transfusionales y Estancia hospitalaria.

2º- Estudio inferencial entre las dos cohortes definidas (GC vs GE), para cada una de las variables analizadas (Figura 7).

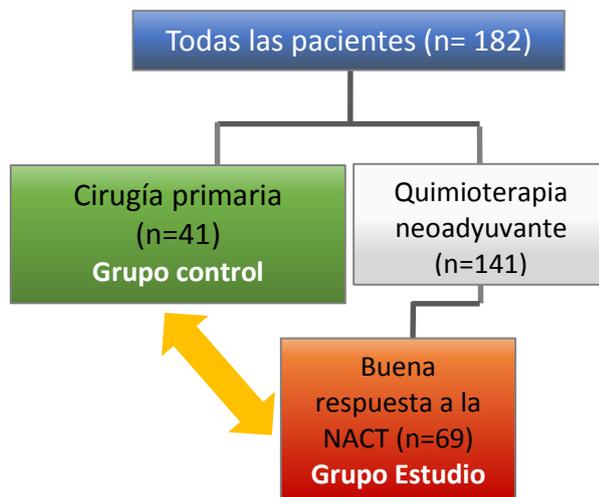


Figura 7. Estudio inferencial entre los dos grupos del estudio (GC vs. GE) para comprobación de la hipótesis principal. Fuente y elaboración propias.

5.6. Análisis estadístico

El análisis se hizo por intención de tratar. Todas las pacientes que cumplieron criterios fueron incluidas, incluso aquellas con muy mal estado general o *performance status* muy bajo. Y las pacientes que no finalizaron el protocolo terapéutico (por cualquier motivo) también fueron incluidas en el análisis.

Procesamiento de los datos mediante el *SPSS statistical software (version 22.0 for Windows; SPSS Inc., Chicago, IL, USA)*. Se utilizó el método de regresión de Kaplan-Meier para los análisis de supervivencia y el test Chi-Cuadrado o Fisher exacto (dependiendo de si demostraron previamente una distribución normal en el test de Kolmogorof-Smirnof) para las tasas de R0, procedimientos quirúrgicos adicionales y complicaciones quirúrgicas. Los requerimientos transfusionales y estancia hospitalaria fueron analizados mediante el test de “t” de Student demostrada su distribución cercana a la normal. El límite de significación se estableció en todos los casos asumiendo un error estándar del 5% ($p < 0.05$).

5.7. Descripción de la muestra

Características de las pacientes

Del total de 182 pacientes, 41 (22,5%) cumplieron criterios de reseccabilidad primaria (CG) y 141 (77,5%) pasaron a NACT (NACGT). La distribución por grupos, características de las pacientes, distribución de tipos histológicos, distribución por estadios FIGO, niveles de Ca125 y ciclos de NACT administrados están recogidos en la tabla 7.

Tabla 7. Descripción de la muestra. Características de las pacientes.

	GC	GNACT	“p”
Casos incluidos, n	41	141	
Edad media, años (SD)	58.8 (11.68)	62.8 (9.89)	0.031
Laparoscopia, n (%)	36 (87.8)	89 (63.1)	0.002
FIGO estadio, n (%)			0.004
• IIIC	38 (92,7)	102 (72,3)	
• IV	3 (7,3)	39 (27,7)	
Histología, n (%)			0.085
• Seroso papilar	29 (70.8)	108 (76.5)	
• Células claras	3 (7.3)	3 (2.1)	
• Endometrioide	3 (7.3)	1 (0.8)	
• Indiferenciado	6 (14.6)	29 (20.6)	
Ca125 medio, U/dL			0.970
• Diagnóstico	2365.1	2336.2	
• Pre-IDS		102.8	
Media de ciclos NACT (pre-IDS), n	N/A	4.75	

Tabla 7. GC: Grupo control. GNACT: Grupo Neoadyuvancia. FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics. SD: desviación estándar. N/A: no aplicable. Fuente y elaboración propias.

Resultados

R

esultados

6

6.1. Resultados globales: tabla 8

Tabla 8. Resultados globales: resultados del análisis de las variables por grupos y estudio inferencial entre GC y GE (“p”).

	Grupo Control	Grupo Estudio	“p”
SG (mediana, meses)	53	65	0.762
ILE (mediana, meses)	18	18	0.743
R0 n (%)	33 (80.5)	69 (100)	0.0001
Extensión cirugía n (%)	17 (41.5)	8 (11.6)	0.0001
Complicaciones, n (%)			
• todas	17 (41.5)	18 (26.1)	0.041
• mayores	8 (21)	11 (16.1)	0.341
Transfusiones	4 (0-14)	2 (0-17)	0.397
Días ingreso, m (sd)	14.7 (20.6)	8.7 (6.4)	0.030

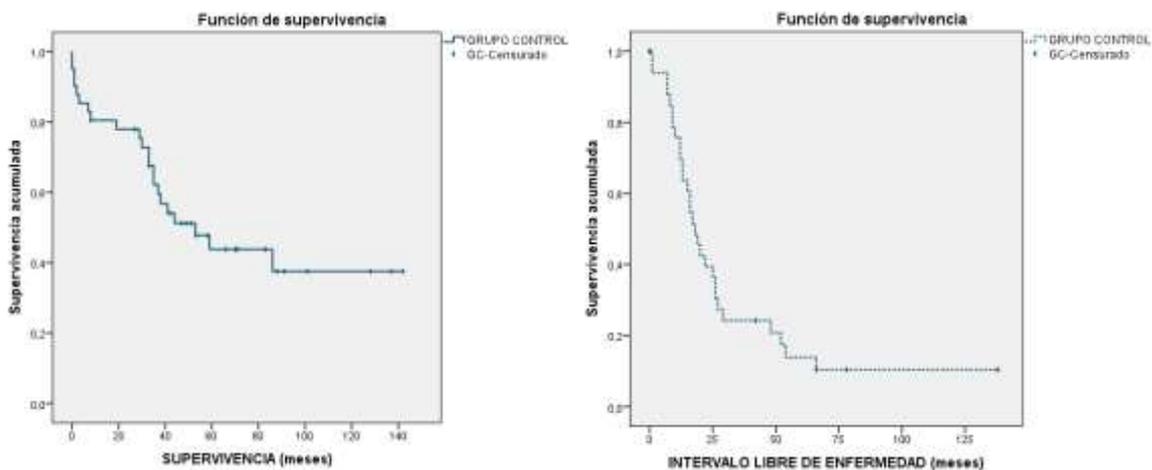
SG: supervivencia global. ILE: intervalo libre de enfermedad. R0: citorreducción completa (ausencia de tumor residual macroscópico al final de la cirugía). m: media aritmética. SD: desviación estándar. Fuente y elaboración propias.

6.2. Análisis de las variables para cada uno de los grupos constituidos

a) Grupo Cirugía Primaria (Grupo Control)

Todos los resultados quedan recogidos en la Tabla 8.

La mediana de supervivencia global fue de 53 (26.7-79.2) meses, con un intervalo libre de enfermedad de 18 (13.3-22.7) meses (Gráfica 2).



Gráfica 2. Curva de supervivencia (izquierda) e intervalo libre de enfermedad (derecha) del grupo de pacientes de cirugía primaria (grupo control). Fuente y elaboración propias.

De las 41 pacientes, en 8 de ellas la cirugía obtuvo un resultado de presencia de enfermedad residual macroscópica al final del procedimiento, con lo que la tasa de R0 fue del 80,5%. El 41,5% (n= 17) requirió de algún tipo de procedimiento quirúrgico adicional, siendo la resección colorectal el único requerido.

El 41.1% (n= 17) presentó algún tipo de complicación intra o postquirúrgica, con un 21% (n= 8) de complicaciones mayores.

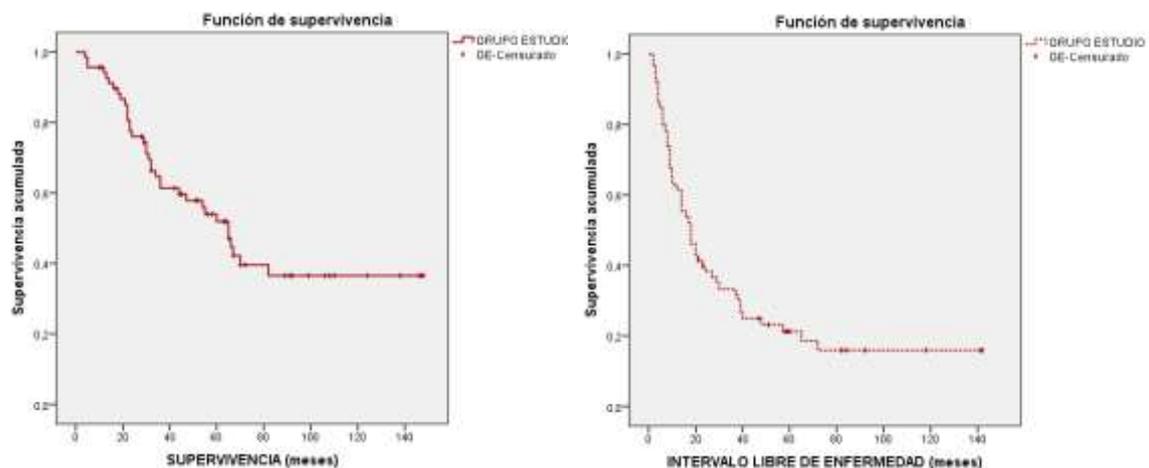
34 de 38 (89,5%) pacientes requirieron algún tipo de transfusión, con una media de 4,3 y una mediana de 4 (1-14) concentrados de hemáties. En tres pacientes no fue posible recoger este dato con fiabilidad.

La estancia hospitalaria media fue de 14,7 días, con una mediana de 8 días.

b) Grupo con Buena Respuesta a la quimioterapia (Grupo Estudio)

Todos los resultados quedan recogidos en la Tabla 8.

En el grupo estudio (n=69), la supervivencia global fue de 65 (50.9-79.0) meses, con un intervalo libre de enfermedad de 18 (12.1-23.9) meses de mediana (Gráfica 3).



Gráfica 3. Curva de supervivencia (izquierda) e intervalo libre de enfermedad (derecha) del grupo de pacientes con buena respuesta a la NACT (Grupo Estudio). Fuente y elaboración propias.

En las 69 (100%) pacientes se consiguió ausencia de enfermedad macroscópica al final de la cirugía, con lo que la Tasa de R0 fue del 100%. El 11.6% de las pacientes (n= 8) requirió de algún tipo de procedimiento quirúrgico adicional, practicándose 6 resecciones colorectales y 2 resecciones hepáticas.

El 26.1% (n= 18) de las pacientes presentó algún tipo de complicación intra o postquirúrgica, con un 16.1% (n= 11) de complicaciones mayores.

59 de 69 (85,5%) pacientes requirieron algún tipo de transfusión, con una media de 3,5 y una mediana de 2 concentrados de hematíes.

La estancia hospitalaria media fue de 8,7 días, con una mediana de 7 días.

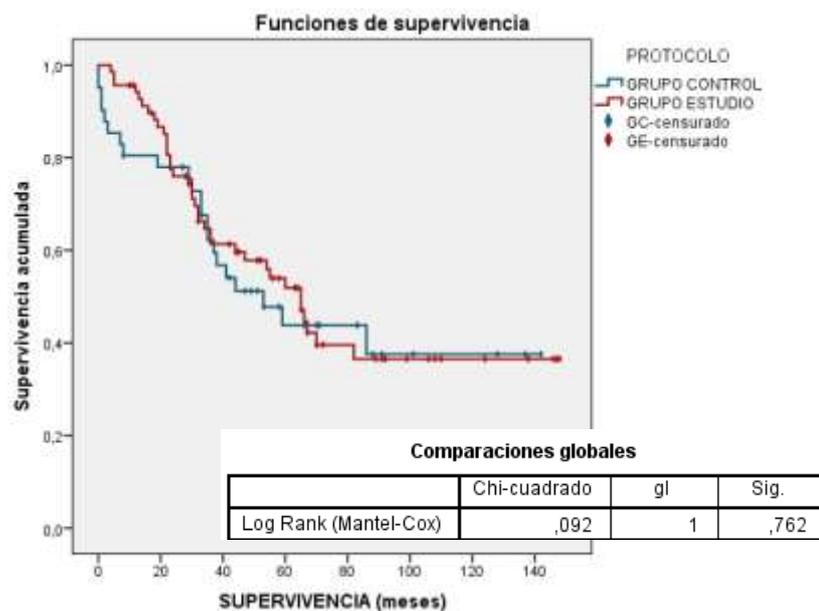
6.3. Hipótesis principal: Grupo Control vs. Grupo Estudio

6.3.1. Estudio de Supervivencia (GC vs. GE)

Todos los resultados quedan recogidos en la Tabla 8.

No hubo diferencias significativas en supervivencia global ($p= 0.762$) entre los dos grupos del estudio, el de tratamiento estándar y el de buena respuesta a la quimioterapia (Gráfica 4), aunque, en números absolutos, la tendencia se mostró a favor del Grupo Estudio (53 vs. 65 meses).

Gráfica 4. Supervivencia entre el Grupo Control (GC) y el Grupo de buena respuesta a la quimioterapia (Grupo Estudio - GE-) ($p=0.762$). Fuente y elaboración propias.



Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

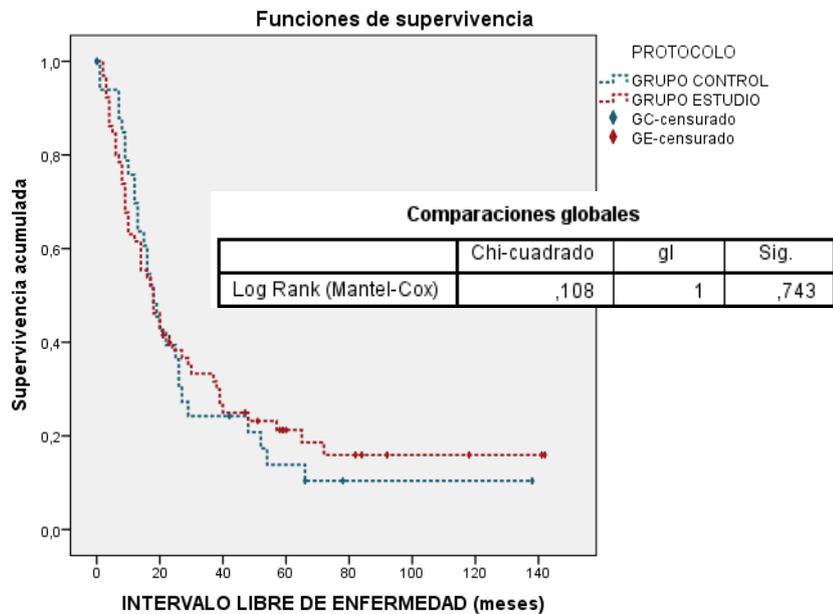
PROTOCOLO	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
GRUPO CONTROL	73,419	9,680	54,446	92,391	53,000	13,371	26,794	79,206
GRUPO ESTUDIO	78,432	7,505	63,722	93,142	65,000	7,160	50,967	79,033
Global	77,525	6,045	65,676	89,374	60,000	8,932	42,493	77,507

6.3.2. Estudio del intervalo libre de enfermedad (GC vs. GE)

Todos los resultados quedan recogidos en la Tabla 8.

Tampoco se observaron diferencias significativas en el Intervalo libre de enfermedad entre ambos grupos ($p=0,743$): la mediana fue de 18 meses para ambos y la media mostró una muy discreta tendencia en favor del Grupo Estudio (Gráfica 5).

Gráfica 5. Intervalo libre de enfermedad entre el Grupo Control (GC) y el Grupo de buena respuesta a la quimioterapia (Grupo Estudio - GE-) ($p=0.743$). Fuente y elaboración propias.



Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

PROTOCOLO	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
GRUPO CONTROL	33,411	6,886	19,914	46,908	18,000	2,392	13,311	22,689
GRUPO ESTUDIO	39,527	6,211	27,355	51,700	18,000	3,014	12,092	23,908
Global	37,360	4,747	28,056	46,665	18,000	1,764	14,542	21,458

6.4. Hipótesis secundarias: Grupo Control vs. Grupo Estudio

6.4.1. Tasa de citorreducción completa (R0) (Tabla 8)

La tasa de R0 fue del 80,5% en el GC y del 100% en el grupo GE, lo que mostró una potente significación estadística ($p < 0.0001$).

6.4.2. Resultados quirúrgicos

a) Extensión quirúrgica (Tabla 8)

Se requirió mayor extensión quirúrgica, con procedimientos quirúrgicos adicionales, en el 41,5% del GC vs el 11,6% del GE ($p < 0.0001$), altamente significativo. En ambos grupos la resección colorectal fue el procedimiento más frecuente. Pero éste fue el único requerido en el GC, mientras que en el GE se practicaron dos resecciones hepáticas.

b) Complicaciones quirúrgicas (Tabla 8)

El 41.5% de las pacientes del GC presentó algún tipo de complicación, frente al 26.1% del GE ($p = 0,041$). Esta diferencia fue debida, principalmente, a la mayor incidencia de complicaciones menores en el GC. Analizando las complicaciones mayores, éstas se produjeron en el 21% del GC frente al 16,1% del GE, perdiéndose la significación estadística ($p = 0,341$).

c) Requerimientos transfusionales (Tabla 8)

No obtuvimos diferencias en cuanto al número de pacientes que requirió algún tipo de transfusión: un 89,5% de las pacientes del GC frente al 85,5% de las pacientes del GE ($p= 0,397$). Sin embargo, sí hubo diferencias en la distribución y requerimientos individuales en función del grupo: a solo 5 (14,7%) pacientes del GC se les transfundió 1 ó 2 CH, frente a 27 pacientes (45,7%) del GE. Por el contrario, un 70% del GC requirió de la transfusión de 4 ó más CH, frente al 44% del GE.

d) Días de estancia hospitalaria (Tabla 8)

Los días totales de ingreso hospitalario sumaron 546 en el GC (41 pacientes) y 584 en el GE (69 pacientes), con una diferencia claramente significativa a favor del GE ($p= 0,030$). Aunque la mitad de las pacientes de cada grupo tuvo una estancia de 8 y 7 días (para el GC y GE respectivamente), el GC concentró mayor número de pacientes con largas estancias derivadas de complicaciones y/o de periodos de recuperación largos.

La media de estancia hospitalaria fue de 14.7 (20.6) días para el GC y de 8.7 (6.4) días para el GE ($p=0.030$). En ambos grupos estuvo relacionada a la presencia o no de complicaciones (Tabla 9).

Tabla 9. Estancia hospitalaria media en días (SD) para cada grupo en función de la presencia de complicaciones.

	GRUPO CONTROL	GRUPO ESTUDIO
NO	7.0 (1.8)	6.8 (1.9)
SI	24 (28.7)	19.5 (11.1)

Discusión

Discusión

7

7.1. Hipótesis principal:

Mediante la respuesta a la quimioterapia identificamos una cohorte de pacientes (Grupo Estudio -GE-) que, en un protocolo de Quimioterapia Neoadyuvante, demuestran una supervivencia global e intervalo libre de enfermedad equivalentes a los de la cohorte sometida al tratamiento estándar de cirugía de citorreducción primaria (Grupo Control -GC-).

Los resultados confirmaron la hipótesis principal del estudio: **mediante la evaluación de la respuesta del tumor a la QMT identificamos un grupo de pacientes en protocolo de neoadyuvancia (inicialmente de peor pronóstico), en las que la supervivencia global y el intervalo libre de enfermedad se equiparan a los del grupo de cirugía primaria o de tratamiento estándar.**

Respecto a la supervivencia global, fueron 65 meses para el GE vs. 53 meses para el GC ($p= 0.762$). Y, aunque no hubo diferencias significativas, la tendencia fue a favor de la neoadyuvancia (Gráfica 5).

La validación de la hipótesis con estos resultados nos permite afirmar que existe un grupo de pacientes, inicialmente de mal pronóstico por lo avanzado de la enfermedad y/o estado general, que se benefician especialmente de la quimioterapia neoadyuvante, ya que los resultados obtenidos en supervivencia global son los mismos (o incluso mejores) que los observados en el grupo estándar o control.

No es fácil encontrar datos en la literatura para contrastar nuestros resultados. Hay estudios que concluyen sobre el valor pronóstico de la respuesta del tumor a la QMT, o que ya avanzan la posibilidad de determinar esta sensibilidad para planificar el tratamiento, pero se basan todos en los resultados globales de las pacientes en neoadyuvancia y no en una selección de las mismas. Dado que el criterio utilizado para definir la “respuesta a la QMT” fue definido por nosotros mismos, no existen series similares con las que comparar los resultados en SG e ILE de nuestro grupo estudio. Por ello, el contrastar los resultados y determinar el posible beneficio clínico derivado de ellos, requiere tener en consideración el diseño de los propios estudios y los criterios de selección considerados para la inclusión de las pacientes.

En primer lugar, nuestro GE es un grupo “favorable” seleccionado del total de las pacientes en neoadyuvancia, con lo que los resultados en supervivencia, respecto a los resultados de las series de neoadyuvancia publicadas, deberían ser superiores. Pero también, para ser estrictos y dar valor a nuestros resultados del GE, la SG de la totalidad de nuestras pacientes en neoadyuvancia debería ser, al menos, equiparable a los datos reportados por otros autores. Y de la misma forma sucede con el grupo control o de cirugía primaria: validar nuestro

GC requiere comprobar que los resultados obtenidos son adecuados y que coinciden con lo considerado “estándar”.

Por ello, a fin de validar nuestras ramas de estudio, empezamos comprobando si los resultados del total de nuestras pacientes en neoadyuvancia (GNACT) y los resultados de las pacientes sometidas a cirugía primaria (GC) eran concordantes con los publicados por los diferentes estudios. Así, considerando en primer lugar **las pacientes en neoadyuvancia**, respecto a los estudios randomizados existentes entre cirugía primaria y neoadyuvancia, y teniendo en cuenta la diferencia en el diseño de los estudios, sería lógico suponer una peor supervivencia para nuestra serie GNACT, puesto que en ella concentramos la mayoría de estadios avanzados, con un 27.7% de estadios FIGO IV, mientras que, en los randomizados, la aleatorización implica la presencia equitativa de estadios de mejor y peor pronóstico en cada una de las ramas. Sin embargo y al contrario de lo esperado, los resultados fueron favorables para nuestras pacientes. La EORTC-NCIC reportó una mediana de supervivencia de 30 meses para la rama de neoadyuvancia (Vergote I, 2010); los resultados de Kumar fueron algo inferiores, de 22 meses (Kumar L, 2010); y el estudio Chorus concluyó una supervivencia de 24,5 meses para estas pacientes. En nuestro grupo GNACT la supervivencia alcanzó los 36 meses. Posibles explicaciones a estas diferencias podrían ser, por una parte, la propia selección de las pacientes y, por otra, las diferencias en las tasas de R0 conseguidas en la cirugía de intervalo. En nuestro caso, la selección de histologías, todas G3, asegura una mayor probabilidad de respuesta del tumor a la QMT y, por tanto, mayor probabilidad de efectividad de la neoadyuvancia. Por el contrario, la mayoría de las series que hemos citado incluyen un pequeño porcentaje de tumores de bajo grado que no van a

responder a la QMT y que, por este mismo motivo, en estadios avanzados llevan implícito peor pronóstico. Por otra parte, las diferencias en supervivencia también podrían estar condicionadas por las diferencias en la tasa de consecución de cirugía completa, factor con valor pronóstico reconocido. En nuestro estudio la tasa R0 conseguida en la rama de neoadyuvancia fue del 81.6%, bastante superior, por ejemplo, al 50% reportado en el randomizado EORTC-NCIC (Vergote I, 2010).

Respecto al **Grupo Cirugía Primaria (Grupo Control)**, las 41 pacientes seleccionadas para el tratamiento estándar fueron aquellas, inicialmente, de mejor pronóstico inicial, en las que consideramos factible la cirugía completa asumiendo una morbilidad limitada. De hecho, en este grupo sólo hubo un 7% de estadios FIGO IV y ninguna de ellas requirió cirugías agresivas en abdomen superior. En nuestras manos, este grupo seleccionado obtuvo una supervivencia de 53 meses. Al comparar con los resultados de otras series nos encontramos con resultados tremendamente variables. La rama de cirugía de la EORTC-NCIC tuvo una mediana de supervivencia de 29 meses (Vergote I, 2010); peores fueron las de los otros estudios randomizados. En este caso las diferencias son lógicas y por el mismo motivo que el observado en los resultados de la neoadyuvancia. La randomización implica tener ramas homogéneas, con lo que la rama quirúrgica de EORTC incluía mayor proporción de estadios avanzados (FIGO IV: 22.9%) y mayor proporción de pacientes con estado general precario, mientras que la nuestra, correspondiente a un grupo seleccionado con objetivo R0, incluye un 7% de estadios FIGO IV y, por ello, menos pacientes con estado general deteriorado. Y un segundo motivo para las diferencias observadas en SG es la diferencia significativa en la tasa de cirugías completas conseguidas en la cirugía

primaria, que en nuestro caso alcanzó el 80.5%, frente al 20.4% del randomizado de EORTC (Vergote I, 2010).

Los mejores resultados en cirugía primaria los encontramos reportados en estudios de series retrospectivas y, entre ellos, destacan los publicados por el grupo del MSKCC, con una supervivencia global de 50 meses (Chi DS, 2012), resultado, aparentemente, muy equiparable al nuestro (53 vs. 50 meses). Pero hay diferencias importantes a destacar, como que la serie de Chi incluía un 15% de tumores de grado 1 y 2, que pueden verse más beneficiados de un tratamiento quirúrgico y que la media de Ca125 fue de 610 U/dL, frente a 2365 U/dL de nuestra serie, lo que, de entrada, permite suponer una carga tumoral más baja en sus pacientes. Por el contrario, nuestra tasa de cirugía completa fue superior, con un 80,5% de R0 frente al 71% de cirugías óptimas (R1) en su serie (con un 24% de R0).

En conclusión, podemos decir que los resultados de la rama de tratamiento estándar de nuestro estudio, eso sí, muy seleccionada, obtuvo unos resultados equiparables a las mejores series publicadas en la literatura.

Las conclusiones principales del más importante estudio randomizado entre cirugía primaria y neoadyuvancia fueron la ausencia de diferencias significativas en supervivencia entre ambas opciones de tratamiento y el valor de la consecución de cirugía completa en el procedimiento quirúrgico principal (de forma primaria o en el intervalo), como factor con valor pronóstico independiente (Vergote I, 2010). Frente a estas conclusiones, nuestro estudio, mediante la selección previa de las pacientes, demuestra mejores resultados en SG para

ambas opciones terapéuticas. Quizá relacionado con las altas tasas de R0 conseguidas, superiores al 80% en toda la serie, o, quizá, por la intervención de otros factores que se irán comentando. Pero, en cualquier caso, consideramos que estos resultados avalan nuestra serie y dan pie a considerar que, probablemente, el éxito del tratamiento esté en la selección de la opción terapéutica más adecuada considerando las características del tumor y de la paciente.

Teniendo esto en cuenta, sería más lógico comparar nuestros resultados con los estudios de cohortes publicados, en su mayoría retrospectivos, que tienen en común con el nuestro que el grupo de neoadyuvancia concentra los estadios más avanzados y de peor pronóstico inicial. Y prácticamente todos coinciden en que la neoadyuvancia es una alternativa válida en pacientes con cáncer de ovario avanzado, permitiendo mayores tasas de cirugía óptima y sin comprometer los resultados en supervivencia de estas pacientes. Así pues, Schwartz, en 1999, aunque reporta supervivencias bajas (<24 meses), no encuentra diferencias significativas en SG entre cirugía primaria y neoadyuvancia a pesar de sí haberlas en edad y performance status entre ambos grupos y en contra de las pacientes en neoadyuvancia (Schwartz PE, 1999); Kuhn, en su estudio prospectivo, reporta 43 meses de SG para la neoadyuvancia frente a los 23 meses del tratamiento convencional, en pacientes en estadio FIGO IIIC y con volumen de ascitis superior a 500cc (Kuhn W, 2001); Hegazy, también en un estudio prospectivo, obtiene las mismas supervivencias para ambas ramas, con 28 y 21 meses para la cirugía primaria y NACT respectivamente (Hegazy M, 2005); y Hou informa de supervivencias significativamente superiores para la NACT frente a la cirugía primaria (31 vs 20 meses) en presencia de enfermedad

extraabdominal (FIGO IV) (Hou JY, 2007). En un intento de evaluar la situación, en 2006 Bristow publica un metanálisis incluyendo 22 de estas cohortes, con un total de 835 pacientes, correspondientes a los años 1989-2005, concluyendo una supervivencia global para la neoadyuvancia de 24.5 meses, inferior a la de la cirugía de citorreducción primaria (Bristow RE, 2006) y sin evidencia de beneficio de la NACT frente a la cirugía primaria. Sin embargo, estas conclusiones fueron rebatidas por un metanálisis posterior que concluyó, respecto a los estudios del mismo período de tiempo, que el beneficio de la NACT derivaba del número de cirugías subóptimas que evitaba (Kang S, 2009). En el año 2012 y solamente para estadios FIGO IV, Rauh-Hain reportó una SG de 33 meses para la NACT frente a los 29 meses de la cirugía primaria (Rauh-Hain JA, 2012).

Los resultados en SG de la NACT de estas series citadas se acercan más a los nuestros, probablemente por el hecho ya citado de compartir características de diseño y criterios de inclusión. Y, en conclusión, todos coinciden en observar beneficio de la NACT sobre el grupo de pacientes con más carga tumoral y mayor extensión de enfermedad, probablemente, por disminuir el porcentaje de cirugías no óptimas de forma primaria. Por el contrario, los resultados en SG de la cirugía primaria son inferiores. En este caso, quizá, por el motivo inverso; es decir, por incluir en tratamiento estándar mayor número de pacientes que finalizan en cirugía no óptima.

Pero lo más destacable de todos estos estudios, incluido el nuestro, es que, entre dos ramas constituidas en base a un sesgo de selección y de pronóstico (cirugía primaria vs neoadyuvancia), las diferencias en SG pierden, sistemáticamente, la significación. Este hecho, unido a que los randomizados también coinciden en no obtener diferencias significativas en SG entre ambas ramas terapéuticas,

permite aventurar que, de alguna forma, la NACT permite “rescatar” aquellos casos de tumores sensibles a la QMT pero con una carga tumoral extensa que, en caso de cirugía primaria, muy probablemente habrían acabado con un resultado de cirugía subóptima. Y, quizá por ello, mejora los resultados finales.

En base a esta suposición buscamos un criterio que nos seleccionara este grupo de tumores con especial “sensibilidad a la quimioterapia” y que nos delimitara el grupo de “buena respuesta a la quimioterapia”.

¿Cómo establecimos el criterio para la definición de “respuesta a la quimioterapia?”

Decidimos utilizar el criterio FIGO patológico post-QMT. A lo largo de los años se han intentado utilizar muchos sistemas para “medir” el grado de respuesta del tumor a la quimioterapia con la finalidad de delimitar grupos pronóstico. Así por ejemplo, se ha sugerido la determinación absoluta de los niveles séricos de Ca125, la velocidad de descenso de los niveles del marcador, la negativización del marcador a niveles de normalidad, el volumen máximo de los nódulos de tumor residuales, la localización intraabdominal del tumor persistente, etc. todos con resultados dispares y, además, con la dificultad añadida de no poder “comparar” con los criterios pronóstico utilizados en el momento del diagnóstico, de los cuales, el más importante, es el estadio FIGO.

Ya había algún trabajo, antiguo pero relevante, que evaluó la distribución y tamaño de la enfermedad peritoneal en el momento del diagnóstico, con el tamaño y distribución de la enfermedad residual después de la cirugía de citorreducción primaria, concluyendo que el pronóstico de la enfermedad con nódulos en abdomen superior no superiores a 1cm en el momento del

diagnóstico, era completamente distinto al pronóstico de enfermedad residual en abdomen superior <1cm después del tratamiento quirúrgico (Hoskins WJ, 1992). En este momento, además de la importancia de la enfermedad residual, ya se empezaba a entrever la importancia de la biología del tumor como factor pronóstico. Pero eran situaciones y criterios difícilmente comparables.

Así pues, nosotros decidimos seguir esta línea y utilizar el criterio FIGO patológico, el sistema reconocido y utilizado internacionalmente, con la finalidad de unificar criterios pronóstico y tener un parámetro objetivo mediante el cual “medir” la cantidad de tumor residual o el grado de respuesta del tumor a la quimioterapia. Así quedaba establecido:

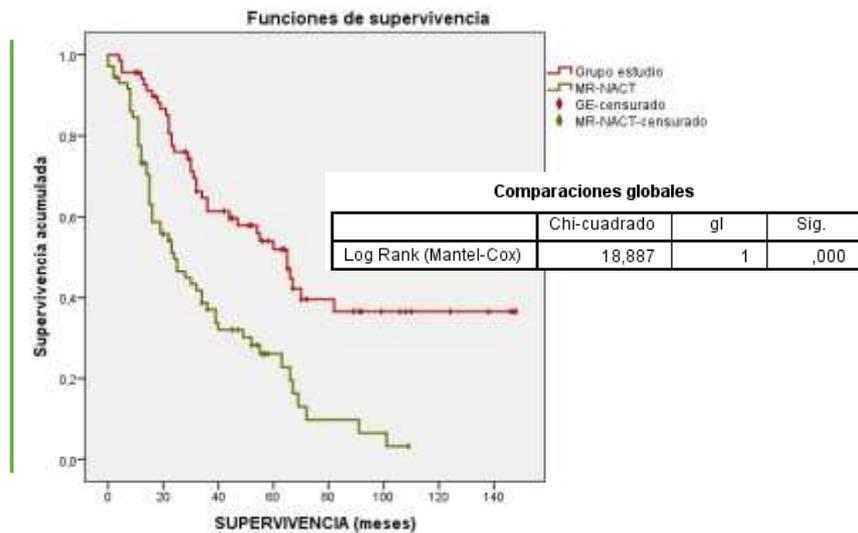
- ✓ Todas las pacientes incluidas en el estudio eran FIGO IIIC peritoneal en el momento del diagnóstico (criterio de inclusión), es decir, todas tenían volumen de enfermedad en abdomen superior de más de 2cm.
- ✓ El estudio patológico de volumen y localización de la enfermedad tras el tratamiento quimioterápico definía el FIGO post-QMT, con los mismos criterios que para la enfermedad primaria.
- ✓ El descenso mínimo de un subestadio (es decir, a FIGO IIIB), era la constatación patológica de que existía respuesta medible.
- ✓ Ello nos podía permitir, además, comparar estadios entre enfermedad primaria y post-tratamiento quimioterápico.

El punto de corte establecido en ≤ 2 cm de enfermedad residual en abdomen superior nos distribuyó a las pacientes en 2 grupos pronóstico completamente distintos, con la curiosidad de que fueron 2 grupos numéricamente iguales: el

50% de los tumores respondían suficientemente a la QMT como para disminuir el estadio respecto al diagnóstico, entrañando este parámetro buen pronóstico (SG de 65 meses), y el 50% de los tumores no lo hacían, constituyendo, éste último, un grupo de peor pronóstico (SG de 24 meses), resultados altamente significativos ($p < 0.0001$) (Gráfica 6).

Gráfica 6.

Supervivencia entre el grupo de buena respuesta a la NACT (GE) y el grupo de mala respuesta a la NACT (MR-NAC) ($p < 0.0001$). Fuente y elaboración propias.



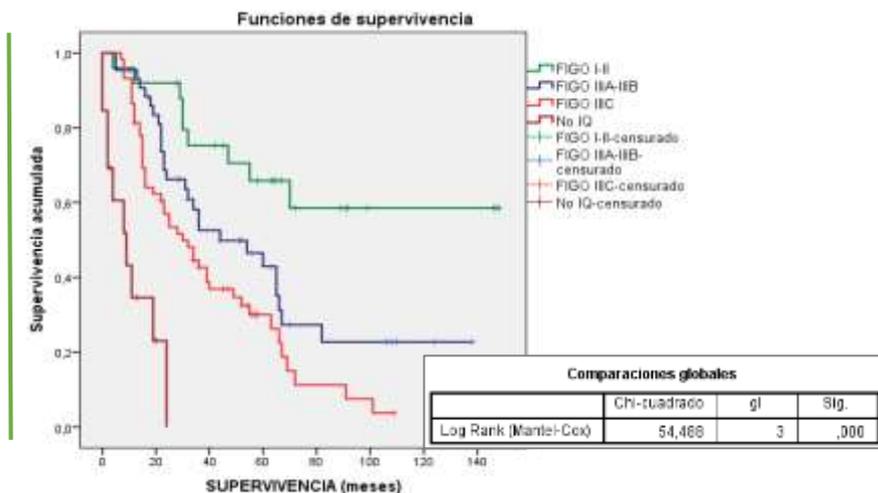
Ante estos resultados concluimos que las pacientes que entran en un grupo o protocolo de neoadyuvancia constituyen un grupo heterogéneo en cuanto a pronóstico. El mal pronóstico inicial basado en la extensión del tumor puede verse contrarrestado por una muy buena sensibilidad del tumor a la QMT. El hecho de que la supervivencia global se equipare a la del grupo control va a favor de ello (Gráfica 4). O, lo que sería lo mismo, que la respuesta del tumor o la sensibilidad del tumor a la quimioterapia, parece tener valor pronóstico por sí misma.

Incluso podríamos ir más allá e intentar extrapolar estas conclusiones al grupo de cirugía primaria. Probablemente, siendo tumores que comparten las mismas

características histológicas que las del grupo de neoadyuvancia, engloban tumores con mayor y menor sensibilidad a la QMT. Además, dado que son pacientes con menor extensión de tumor y aquí puede intervenir la agresividad intrínseca a la enfermedad (biología del tumor), este grupo podría incluir mayor proporción de tumores “respondedores” a la QMT. Por el contrario, quimiorresistencias desconocidas serían una posible explicación a aquellos casos que muestran una evolución desfavorable a pesar de recibir el tratamiento estándar y tener un pronóstico inicial presumiblemente más favorable.

Pero dado que la respuesta a la QMT probablemente constituye un espectro lineal más que una situación dicotómica de “sí” o “no”, también comprobamos el comportamiento, en parámetros de supervivencia, en función del estadio FIGO post-QMT de todas las pacientes en neoadyuvancia. El resultado fue muy demostrativo: la supervivencia correlacionó de forma altamente significativa ($p < 0.0001$) con el estadio FIGO post-QMT (Gráfica 7), igual que sucede al considerar el estadio de la enfermedad al diagnóstico.

Gráfica 7. Supervivencia en función del estadio FIGO post-QMT, tras la cirugía de intervalo ($p < 0.0001$). Fuente y elaboración propias.



Así, las pacientes que reducían la enfermedad a estadios FIGO I-II (tumor limitado a pelvis o ausencia de tumor residual, n= 25, 17.4%) no alcanzaban la mediana de supervivencia, es decir, al final del periodo de seguimiento, más de la mitad de ellas seguían vivas; las que quedaron en estadio FIGO IIIA-B, con una mediana de supervivencia de 44 meses, constituían un grupo de pronóstico intermedio (n= 44, 31.3%); aquellas con estadio FIGO IIIC post-QMT mantenían una supervivencia de 30 meses (n= 59, 41.9%); y el grupo de peor pronóstico, con una supervivencia de 9 meses, eran las 13 pacientes (9.3%) que no llegaron a la cirugía de intervalo por haber progresión del tumor durante el tratamiento quimioterápico (quimiorresistentes).

En supervivencia a 5 años estos datos equivaldrían a 68% para los estadios FIGO I-II, 50% para los estadios FIGO IIIA-B, 34% para los estadios FIGO IIIC y 0% para las pacientes que no responden a la QMT. Evidentemente los resultados de los estadios incipientes son inferiores a las supervivencias de las pacientes en estadios FIGO I-II en el momento del diagnóstico, pero no hay que olvidar que estamos ante un grupo de pacientes con enfermedad tan avanzada en el momento del diagnóstico que fueron consideradas irresecables de forma primaria. Una supervivencia a 5 años del 68% y del 50% para los estadios post-QMT FIGO I-II y FIGO IIIA-B respectivamente, es un pronóstico muy favorable en comparación al que les correspondería teniendo en cuenta el estadio real de la enfermedad.

Por todo ello, consideramos que el criterio definido y utilizado para evaluar la respuesta del tumor a la quimioterapia neoadyuvante, el estadio FIGO patológico, nos seleccionó, de forma adecuada, el grupo de pacientes que queríamos delimitar, aquellas que, por presentar buena respuesta a la QMT,

podían beneficiarse especialmente de un esquema de neoadyuvancia. Por el contrario, en aquellas que mantuvieron un estadio FIGO IIIC post-QMT, su pronóstico de supervivencia a 5 años del 34% no difería excesivamente del que les correspondía por el estadio real de la enfermedad, aunque había mejorado algo si tenemos en cuenta la alta proporción de estadios FIGO IV inicial en este grupo.

Y haciendo otras reflexiones, respecto a la supervivencia del grupo de mala respuesta a la quimioterapia comprobamos que era equiparable a las globales de la neoadyuvancia reportadas por los estudios randomizados citados. La mediana de supervivencia global alcanzó los 24 meses en el análisis por intención de tratar. Es un resultado excelente teniendo en cuenta que incluye las pacientes de peor pronóstico inicial, con un 29% de estadios FIGO IV y, aun así, iguala las supervivencias de 24.5 meses reportadas por el estudio randomizado CHORUS (Kehoe s, 2013) sobre el total de la rama de neoadyuvancia. Tal como se ha comentado previamente, excluyendo del análisis las pacientes que progresaron con la quimioterapia y no llegaron a la cirugía de intervalo, la supervivencia de este grupo alcanzó los 36 meses. Esto parece implicar que, aun a pesar de la pobre respuesta del tumor, el efecto de la quimioterapia puede, de alguna forma, directa o indirectamente, ser beneficioso. Quizá la explicación viene dada por la implicación de otros factores con valor pronóstico reconocido, como es la mayor consecución de cirugía completa en nuestra serie y que se discute más adelante.

Además, habiendo analizado los resultados por intención de tratar, comprobamos también que un pequeño número de pacientes (n= 13, 9.3%) con tumores resistentes a la QMT y, por ello, con progresión durante el tratamiento,

era el grupo más desfavorable y con supervivencia de 0% a 5 años, supervivencia muy baja que contribuía a disminuir la global del grupo. Es decir, que el hecho de no responder a la QMT sentaba, por sí mismo, el pronóstico de la enfermedad. Y este porcentaje de quimiorresistencias y fallos de la neoadyuvancia coincidía con los reportados en los estudios previos, como fue el 10% reportado por la EORTC-NCIC (Vergote I, 2010).

Quizá es mucho suponer, pero es posible que en la historia natural de la enfermedad, aproximadamente un 10% de los cánceres de ovario avanzados sean quimiorresistentes a los tratamientos habituales desde el momento del diagnóstico.

Las repercusiones globales en supervivencia de nuestra serie de 110 pacientes correspondientes a los grupos favorables del estudio (cirugía primaria y buena respuesta a la quimioterapia), fue una SG de 60 meses, con una supervivencia a 5 años del 53.6%. Sólo para el grupo de cirugía primaria la supervivencia global fue de 53 meses y la supervivencia a 5 años del 48.7%. Y el grupo de buena respuesta a la quimioterapia, el que consideramos beneficiado por la NACT, fue el que ofreció los mejores resultados, con una supervivencia global de 65 meses y una supervivencia a 5 años del 56.5%. Para todo el grupo, y para cada uno de ellos de forma independiente, los consideramos unos muy buenos resultados en comparación a los reportados en la literatura.

Pero quizá sea más importante aún, concluir con que estos resultados no van en detrimento ni de las pacientes que responden mal a la quimioterapia ni de la serie completa. La SG de las primeras fue de 24 meses, con supervivencia a 5 años

del 31.9% y las de la serie completa de 182 pacientes, SG de 39 meses y supervivencia a 5 años del 45%. Los resultados de todos los grupos y del total de pacientes quedan recogidos en la Tabla 10.

Tabla 10. Resultados de las variables definidas para cada uno de los grupos del estudio y para el total de las pacientes.

	GC	GNACT			Total de pacientes
		Todas	GE	MR-NACT	
SG (meses)	53	36	65	24	39
ILE (meses)	18	12	18	10	14
R0 (%)	80.5	81.5	100	63.9	81.3
Supervivencia 5 años	48.7%		56.5%	31.9%	45%
Extensión cirugía, n (%)	17 (41.5)	27 (19.1)	8 (11.6)	19 (26.4)	44 (24.2)
Complicaciones, n (%)					
• todas	17 (41.5)	35 (24.8)	18 (26.1)	17 (27.9)	-
• mayores	8 (21)	17 (13.1)	11 (16.1)	6 (9.8)	
Transfusiones	4 (0-14)	2.5 (0-20)	2 (0-17)	3 (0-20)	-
Días ingreso, m (sd)	14.7 (20.6)	8.4 (5.4)	8.7 (6.4)	8.0 (3.9)	-

GC: Grupo Control. GNACT: Grupo Neoadyuvancia. GE: Grupo Estudio, con buena respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. MR-NACT: Grupo con mala respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics. SG: supervivencia global. ILE: intervalo libre de enfermedad. R0: citorreducción completa (ausencia de tumor residual macroscópico al final de la cirugía). m: media aritmética. SD: desviación estándar. Fuente y elaboración propias.

En resumen, en nuestra serie demostramos que las pacientes con tumores sensibles, determinados por la buena respuesta a la quimioterapia, tenían la misma supervivencia (o incluso mejor) tratadas mediante un esquema de neoadyuvancia que mediante el tratamiento estándar de cirugía de

citoreducción primaria. Y que estos resultados no iban en detrimento sino a favor de los resultados en supervivencia global de toda la serie.

Respecto al **intervalo libre de enfermedad, fue idéntico para el grupo de cirugía primaria y el grupo estudio, de 18 meses para ambos ($p= 0.743$).**

Una de las principales críticas a la neoadyuvancia en cáncer de ovario es la posibilidad de facilitar la selección de clonas celulares resistentes a la quimioterapia. Esto se basa en una hipótesis formulada por Skipper según la cual, a mayor volumen de tumor hay más probabilidad de que haya células quimiorresistentes y que la proporción de células eliminadas con cada ciclo de quimioterapia es constante. Ello conlleva que solamente sea posible eliminar todo el tumor en el caso de que la carga tumoral al inicio del tratamiento sea baja, y que, en caso de cargas tumorales elevadas, se destruyan las células sensibles a la vez que se van seleccionando las quimiorresistentes con capacidad de regenerar el tumor (Skipper HE, 1978). Un año después Goldie publicó un modelo matemático intentando dar explicación a este fenómeno de forma numérica (Goldie JH, 1979). Desde entonces, y a pesar de que son hipótesis hasta el momento no demostradas, éste ha sido uno de los argumentos esgrimidos en contra de la quimioterapia neoadyuvante, justificando la máxima reducción de volumen tumoral de forma primaria con la finalidad de disminuir la probabilidad de que queden células susceptibles de desarrollar quimiorresistencia.

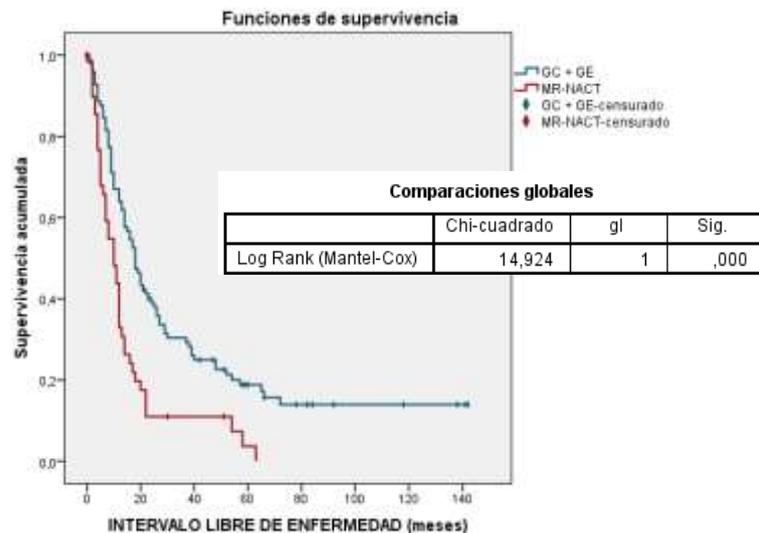
Más recientemente ha surgido la teoría de las “stem cell”, células responsables de la iniciación, mantenimiento y crecimiento del tumor, con capacidad de evadirse de los procedimientos de citorreducción y de los tratamientos quimioterápicos (Curley MD, 2011). La ausencia de terapias diana contra esta población celular sería el motivo de los fallos terapéuticos y de las recurrencias de la enfermedad (Dean M, 2005). Y, según esta nueva hipótesis, el beneficio clínico de una citorreducción máxima sería más difícil de justificar.

Pero, sea como sea, sería lógico suponer que, en caso de que un esquema de quimioterapia neoadyuvante fuera capaz de seleccionar clonas celulares resistentes a la quimioterapia, la primera manifestación la tendríamos en un acortamiento del período libre de enfermedad, es decir, en la aparición más temprana de la primera recidiva. De hecho, la definición de quimiorresistencia vs quimiosensibilidad se basa simplemente en el factor tiempo. Y esto no sucedió en nuestra serie. Las pacientes seleccionadas como grupos de buen pronóstico, cirugías primarias y buenas respuestas a la quimioterapia neoadyuvante, tuvieron períodos libres de enfermedad idénticos, de 18 meses, apoyando la idea de que la resistencia a la quimioterapia no va ligada al orden de aplicación de los tratamientos. Además, las pacientes que de entrada tuvieron mala respuesta a la quimioterapia neoadyuvante vieron muy acortado este período libre, con una mediana de 10 meses y significativamente más bajo que el del grupo previo ($p < 0.0001$) (Gráfica 8), lo que apoyaría el hecho de que la quimiorresistencia o “el grado de quimiosensibilidad” fuera un factor implícito a la biología del tumor y presente desde el momento del diagnóstico.

Gráfica 8.

Intervalo libre de enfermedad entre los grupos favorables (GC + GE) y el de mala respuesta a la QMT (MR-NACT). ($p < 0.0001$).

Fuente y elaboración



Es difícil comparar nuestros datos con otros reportados en la literatura debido a las diferentes formas de estratificar a las pacientes. No hay ninguna serie que haya seleccionado un grupo en función del grado de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante para comparar los resultados en periodo libre de enfermedad con los del grupo de cirugía primaria. Considerando la cirugía primaria vs neoadyuvancia, algunos estudios retrospectivos reportan periodos libres de enfermedad similares para ambos grupos (Inciura A, 2006; Hou JY, 2007), a pesar de los estadios más avanzados y con enfermedad extraperitoneal entre las pacientes en neoadyuvancia. Otros, sin embargo, reportan periodos libres de enfermedad más bajos para las pacientes en neoadyuvancia (Luyckx M, 2012), esto sí, fácilmente comprensible por el mayor número de pacientes con tumores mucho más avanzados. Y, en esto, coincidirían con nuestros resultados globales, con un intervalo libre de 18 meses para el grupo de cirugía primaria y de 12 meses para el de neoadyuvancia ($p=0.342$), diferencia que parece evidente aunque no llegara a alcanzar significación estadística. En los estudios

randomizados no hubo diferencias significativas en periodo libre de enfermedad entre ambos grupos (Vergote I, 2010; Kumar L, 2010).

En resumen, sobre nuestra serie demostramos que el esquema terapéutico, es decir, el orden en que se aplicaron los tratamientos, no estuvo relacionado con el momento de aparición de las recidivas, lo que permite suponer que la neoadyuvancia no favorece la aparición de quimiorresistencias. Y apoyado, además, también por el hecho demostrado con la hipótesis principal, de que las pacientes con buena respuesta a la neoadyuvancia mantuvieron las mismas supervivencias que el grupo de cirugía primaria.

7.2. Hipótesis secundaria:

Respecto a la cohorte de tratamiento estándar, el grupo estudio se beneficia de la quimioterapia neoadyuvante, puesto que demuestra:

- 1. Una tasa de citorreducción completa (R0) superior.**
- 2. Unos resultados quirúrgicos más favorables, evaluados en:**
 - a. Menor extensión quirúrgica**
 - b. Menor morbilidad quirúrgica**
 - c. Menores requerimientos transfusionales**
 - d. Menor estancia hospitalaria**

Los resultados confirmaron la hipótesis secundaria del estudio: se demostró una **tasa global de citorreducción completa y resultados quirúrgicos superiores para el grupo estudio respecto al grupo de cirugía primaria, por lo que pudimos considerar que el grupo estudio se beneficiaba de un esquema de quimioterapia neoadyuvante.**

7.2.1. Tasa de citorreducción completa (R0) superior

Todos los estudios publicados apoyan que la supervivencia se correlaciona con el volumen de enfermedad residual. Estudios clásicos (Griffiths CT, 1975; Hoskins WJ, 1992; Chi DS, 2001; Hoskins WJ, 1994), retrospectivos (Chi DS, 2012; Luyckx M, 2012; Inciura A, 2006; Hou JY, 2007) y randomizados (Vergote I, 2010; Kumar L, 2010; Kehoe S, 2013) han demostrado relación directa e inversa entre volumen de enfermedad residual y supervivencia e intervalo libre de enfermedad. Aunque se ha sugerido que los mecanismos de acción implicados serían facilitar la acción y efecto de la quimioterapia y disminuir el riesgo de desarrollar quimiorresistencias, esto no se ha demostrado. Y, probablemente, influyen otros mecanismos intrínsecos a la biología del tumor.

En base a la evidencia retrospectiva, la consecución de cirugía completa (R0) es considerada, actualmente, el principal factor pronóstico en cáncer de ovario. Y así fue apoyado por el randomizado de EORTC-NCIC, que concluyó que el principal factor pronóstico independiente en términos de supervivencia era la consecución de R0, ya fuera mediante cirugía primaria o después de neoadyuvancia (Vergote I, 2010).

Nuestros resultados van a favor de estas conclusiones. Los dos grupos del estudio, cirugía primaria y buena respuesta a la quimioterapia, obtuvieron tasas de R0 muy altas, de 80.5% y 100% respectivamente, pero significativamente más altas para el último ($p < 0.0001$). Es decir, de entre el total de pacientes con peor pronóstico inicial por tener enfermedad más avanzada, conseguimos delimitar un grupo en las que conseguimos R0 en el 100% de ellas y, de esta forma, equiparar su pronóstico en supervivencia e intervalo libre de enfermedad al del grupo que, inicialmente, tenía menor extensión de enfermedad y, por ello, mejor pronóstico.

En las pacientes que tuvieron mala respuesta a la quimioterapia obtuvimos una tasa de R0 del 63.9%, muy alta considerando las características del grupo: un 29% de estadios FIGO IV y pobre respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. Quizá relacionado con esta alta tasa de R0, la mediana de supervivencia de estas pacientes alcanzó los 24 meses. Es evidente que, sin tratamiento neoadyuvante, la mayoría de estas pacientes habrían resultado en cirugía subóptima ante un intento de citorreducción primaria, por lo que pudimos concluir un efecto beneficioso de la neoadyuvancia por permitir altas tasas de R0.

Nuestra tasa global de R0 fue del 80.5%, en el análisis sobre las 182 pacientes y por intención de tratar. Chi et al, reportaron una tasa global de cirugía óptima del 71%, pero con R0 en un 24%, para su serie de cirugías primarias. Y estos resultados analizados sobre las pacientes operadas, después de haber descartado un 19% de las pacientes que, por enfermedad muy avanzada o mal estado general, no cumplían criterios quirúrgicos. La supervivencia global de su serie fue de 50 meses, resultados muy buenos, pero sobre una serie muy seleccionada, que incluía tumores de bajo grado y con media de Ca125 de 610

U/dL. Y, como se discute más adelante, con altos requerimientos quirúrgicos y morbilidad asociada (Chi DS, 2012). El randomizado de EORTC-NCIC reportó un 43% de cirugías óptimas (Vergote I, 2010) y el de Kumar, un 23% (Kumar L, 2010). Sin embargo, la tasa de cirugías completas (R0) fue muy similar entre Chi y Vergote (25% vs. 19%), a pesar de las enormes diferencias en la selección y constitución de los grupos quirúrgicos. La rama de Vergote, randomizada, incluía un 23.5% de estadios FIGO IV, con una media de Ca125 inicial de 1130 U/dL, mientras que la de Chi incluía un 13% de estadios FIGO IV, con una media de Ca125 de 610 U/dL. Es evidente que las series no son comparables y que la del MSKCC, seleccionada, probablemente tenía mayor número de pacientes con menor volumen y menor extensión de enfermedad. Si aun así el porcentaje de R0 conseguido fue similar, es muy lícito considerar que otros factores ajenos al procedimiento o a las manos quirúrgicas influyen en la posibilidad de citorreducción.

Estos resultados permiten muchas reflexiones. Por una parte, apoyar los resultados ofrecidos por los estudios randomizados, es decir, que el objetivo del tratamiento debe ser conseguir R0 independientemente del orden de los tratamientos. Pero, por otra, plantearnos que quizá y con las armas terapéuticas disponibles actualmente, es el propio tumor, por su capacidad de resistencia a los mismos, el que marca el pronóstico de la paciente. O sea, que los tumores que se dejan extirpar completamente en una cirugía primaria y aquellos que reducen significativamente su volumen con la neoadyuvancia permitiendo la erradicación de la enfermedad en una cirugía de intervalo, son los que llevan implícito mejor pronóstico. Y cuál de los dos factores, R0 o respuesta a la QMT,

tiene mayor potencia como factor pronóstico, es una cuestión aún pendiente de responder.

7.2.2. Resultados quirúrgicos favorables

En el grupo estudio se requirió de menor extensión de cirugía para conseguir los mismos resultados en supervivencia. Para conseguir el 80.5% de R0 en el grupo de cirugía primaria se requirió de extensión de la cirugía (respecto a los procedimientos estándar definido por la FIGO) en el 41,5% de las pacientes. Y el único procedimiento requerido fue la resección colorectal. O sea, eran pacientes con carga tumoral elevada, pero con menor volumen en abdomen superior, ya que, las que tenían mucha afectación de abdomen superior pasaron a neoadyuvancia. Para conseguir el 100% de R0 en el grupo de buena respuesta a la quimioterapia se requirió de extensión de la cirugía en el 11,6% de las pacientes, diferencia altamente significativa respecto al GC ($p < 0,0001$). La resección colorectal fue también el procedimiento más frecuente, pero en este grupo, con mayor afectación de abdomen superior inicial, se requirieron dos resecciones hepáticas. Estos resultados son tremendamente demostrativos de cuanto se ve facilitada la cirugía de intervalo en caso de respuesta del tumor a la quimioterapia, lo que se traduce en una disminución muy importante de la extensión quirúrgica. Probablemente, en caso de someter a cirugía primaria a las pacientes incluidas en el grupo de neoadyuvancia, dado que la carga tumoral inicial era superior, los números habrían revelado mayor número de resecciones colorectales asociado a mayor radicalidad en abdomen superior. Y también podemos interpretarlo de otra forma: cuántas pacientes del grupo de

neoadyuvancia, con toda su enfermedad en abdomen superior, habrían resultado en una cirugía subóptima (>R1) en caso de cirugía primaria? Las previsiones no dejan de ser lógicas, la respuesta más probable es que habríamos incrementado la radicalidad (y con ello la morbilidad) a la vez que habríamos disminuido el porcentaje de R0 conseguido (y, con ello, también la supervivencia).

Un 41.5% del grupo de cirugía primaria presentó algún tipo de complicación, frente al 26,1% de las pacientes con buena respuesta a la quimioterapia ($p=0.041$), diferencia significativa. Sin embargo, esta diferencia fue debida al mayor número de complicaciones menores en el grupo de cirugía primaria, ya que, al evaluar las complicaciones mayores (21% vs. 16.1% respectivamente) se perdió la significación.

Los días totales de ingreso hospitalario sumaron 546 días para las 41 pacientes del grupo de cirugía, frente a 584 días para las 69 pacientes de neoadyuvancia, con una diferencia claramente significativa a favor de éste último ($p=0,030$). Aunque la mitad de las pacientes de cada grupo tuvo una estancia de 8 y 7 días (para el GC y GE respectivamente), el GC concentró mayor número de pacientes con largas estancias derivadas de complicaciones y/o de periodos de recuperación largos. Además de la repercusión en aumento de estancias, estas pacientes vieron retrasado el inicio del tratamiento adyuvante, hecho que, muy probablemente, tuvo repercusiones en el pronóstico final (Wright JD, 2012).

No obtuvimos diferencias en cuanto al número de pacientes que requirió algún tipo de transfusión: un 89,5% de las pacientes del GC frente al 85,5% de las pacientes del GE ($p=0,397$). Sin embargo, sí hubo diferencias en la distribución

y requerimientos individuales en función del grupo: a solo 5 (14.7%) pacientes del GC se les transfundió 1 ó 2 CH, frente a 27 pacientes (45,7%) del GE. Por el contrario, un 70% del GC requirió de la transfusión de 4 o más CH, frente al 44% del GE. Las transfusiones entre las pacientes del GC estuvieron más relacionadas con sangrados agudos, mientras que las del GE, quizá por partir de niveles analíticos más justos, requirieron transfusiones de menor cuantía.

Nuestros resultados son concordantes con los publicados por casi todos los estudios que han evaluado la necesidad de radicalidad quirúrgica y morbilidad entre cirugía primaria y neoadyuvancia en cáncer de ovario avanzado. Estudios retrospectivos como el de Hou et al, que concluyó menor morbilidad y menor radicalidad para la neoadyuvancia con los mismos resultados en supervivencia; incluso con mejor supervivencia que la cirugía primaria al evaluar únicamente los estadios FIGO IV (Hou JY, 2007); o los resultados del análisis sobre 6844 pacientes de la SEER *database*, concluyendo que la cirugía de intervalo después de neoadyuvancia se asoció a menor morbilidad quirúrgica que la cirugía primaria, con una disminución del riesgo de muerte del 15% en las pacientes en estadio FIGO IV de enfermedad (Thrall MM, 2011). Los randomizados han concluido resultados similares. El de EORTC-NCIC reportó mayor mortalidad (2.5% vs. 0.7%) y morbilidad quirúrgica (infecciones, trombosis, hemorragias) en el grupo de cirugía primaria respecto al de neoadyuvancia. En este estudio hay que añadir que a un 19% de las pacientes asignadas a la rama de cirugía primaria en las cuales el resultado fue de cirugía subóptima, se les ofreció la posibilidad de una segunda cirugía post-quimioterapia adyuvante. Por tanto, considerándolo sobre 100 pacientes y para obtener los mismos resultados en supervivencia, la rama de cirugía primaria requirió de 119 intervenciones en

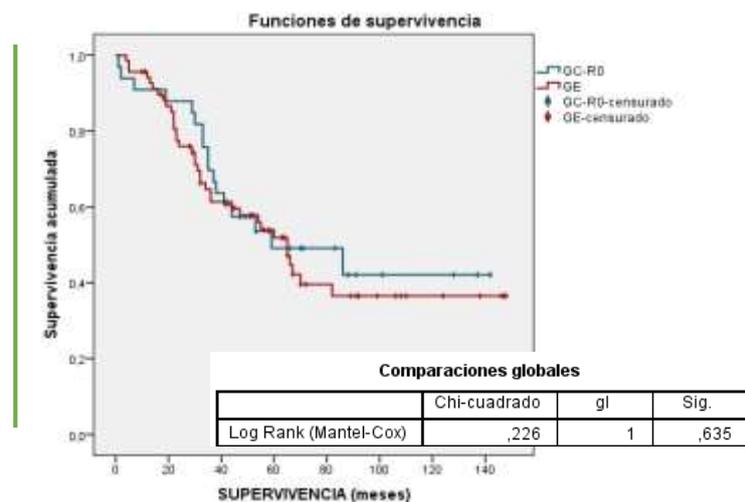
comparación a las 90 requeridas en el grupo de neoadyuvancia, puesto que un 10% de las pacientes progresaron y no llegaron a la cirugía (Vergote I, 2010).

En conclusión, nuestros resultados apoyan los de la mayoría de estudios publicados Y la evidencia es bastante clara en este sentido. En el cáncer de ovario avanzado, la cirugía de intervalo después de quimioterapia neoadyuvante se asocia a menores requerimientos de radicalidad quirúrgica y a menor morbilidad, con las repercusiones que esta disminución de morbilidad puede tener tanto sobre la supervivencia de las pacientes, de forma directa o indirecta por retraso del tratamiento adyuvante (Wright JD, 2012), como sobre los costes del tratamiento de las mismas.

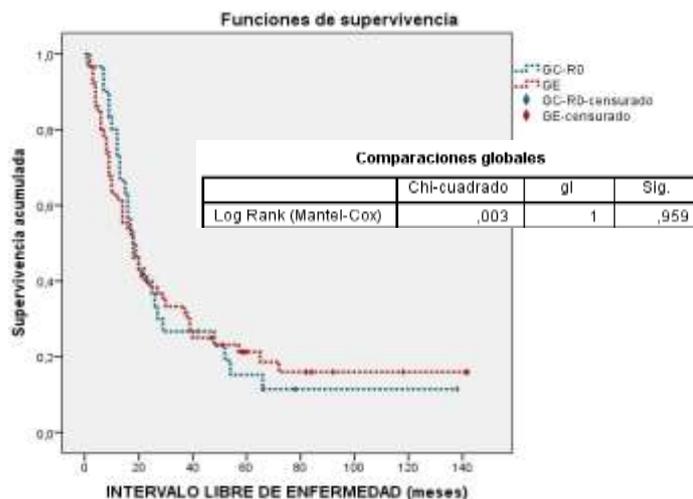
Como última consideración, hemos comentado a lo largo de todo el trabajo que la consecución de cirugía completa (R0) es considerada el principal factor pronóstico en cáncer de ovario. Y prácticamente la totalidad de los trabajos que se publican evalúan la neoadyuvancia en función de la capacidad que tiene de aumentar la tasa de consecución de R0. Tanto es así, que los detractores del uso de la neoadyuvancia consideran que se utiliza como sistema de paliación de déficits quirúrgicos. Por ello, un riesgo que corríamos era que se restara valor a nuestras conclusiones por comparar dos grupos en los que las tasas de R0 no eran equivalentes. Realmente es así, no lo son, pero tampoco eran equivalentes las condiciones de selección de las pacientes en función a los criterios de constitución de los grupos: las pacientes en neoadyuvancia constituían un grupo con más carga de volumen tumoral y peor pronóstico inicial.

A fin de evitar la crítica y dar un paso más allá en la evaluación de la respuesta del tumor a la quimioterapia como factor con valor pronóstico, homogeneizamos los grupos en función del principal factor pronóstico reconocido. Y evaluamos el grupo estudio de buena respuesta a la QMT frente al grupo control, pero seleccionando solamente aquellas pacientes en las que se había conseguido R0 en el procedimiento quirúrgico. Nos quedamos, entonces con 33 pacientes del GC con R0 (GC-R0) y 69 pacientes del GE, todas ellas R0. Los resultados en supervivencia global se mantuvieron sin diferencias significativas (59 vs. 65 meses respectivamente, $p=0.635$) (Gráfica 9) a pesar de haber, lógicamente, un cierto incremento en la mediana de supervivencia del GC-R0 (59 meses). Y el intervalo libre de enfermedad se mantuvo exactamente igual para los dos, en 18 meses ($p=0.959$) (Gráfica 10).

Gráfica 9.
Supervivencia entre el Grupo Control con cirugía completa (GC-R0) y el Grupo de buena respuesta a la quimioterapia (GE) ($p=0.762$).



Gráfica 10.
Intervalo libre de enfermedad entre el grupo control con cirugía completa (GC-R0) y el grupo de buena respuesta a la quimioterapia (BR-NAC)



Estos resultados van aún más a favor de que la buena respuesta del tumor a la quimioterapia puede tener valor pronóstico por sí misma, ya que es capaz de seleccionar, entre pacientes de peor pronóstico, aquel grupo en el cual supervivencia e intervalo libre de enfermedad se equiparan completamente a los de las pacientes consideradas como “ideales” por ser, inicialmente, las que menor carga tumoral tienen y siguen el protocolo terapéutico considerado el estándar de tratamiento por ofrecer los mejores resultados.

No pudimos demostrar su valor como factor pronóstico independiente entre estos grupos puesto que desconocíamos la variable “respuesta a la QMT” en el GC. Pero en el análisis multivariable entre la totalidad de pacientes en neoadyuvancia (n= 141), la única que demostró valor pronóstico independiente en términos de supervivencia global fue la respuesta del tumor a la quimioterapia (p= 0.002, IC: 1.54-6.65, OR: 3.2), mientras que la edad, estadio FIGO al diagnóstico (FIGO IIIc o FIGO IV) y consecución de R0, con valor pronóstico reconocido, no lo demostraron. Y para intervalo libre de enfermedad, la única que demostró valor pronóstico independiente fue la consecución de R0 (p< 0.0001, IC: 0.02-0.19, OR: 3.6).

Conclusiones

C

onclusiones

8

... y posibles implicaciones clínicas

Mediante la respuesta patológica del tumor a la quimioterapia identificamos una cohorte de pacientes que, en un protocolo de quimioterapia neoadyuvante, demuestran una supervivencia global e intervalo libre de enfermedad equivalentes a los de la cohorte sometida al tratamiento estándar de cirugía de citorreducción primaria.

Esta cohorte seleccionada en función de la respuesta del tumor a la quimioterapia se beneficia de un esquema de neoadyuvancia puesto que demuestra:

- Una tasa de citorreducción completa superior.
- Unos resultados quirúrgicos más favorables, con menor necesidad de extensión de la cirugía, menor morbilidad quirúrgica, menores requerimientos transfusionales y disminución de los días de ingreso hospitalario.

... posibles implicaciones clínicas

Como línea de futuros estudios sería muy interesante evaluar, de forma pre terapéutica, el grado de sensibilidad del tumor a la quimioterapia. Disponer de la información de cuál o de que magnitud va a ser la respuesta del tumor a la quimioterapia permitiría planificar el tratamiento del cáncer de ovario avanzado de forma mucho más estricta que basándose únicamente en el criterio de extensión del tumor.

El primer paso es, sin duda, profundizar en las diferentes entidades englobadas por el término “cáncer de ovario”, distintas entre ellas y caracterizadas morfológica y molecularmente, y en el estudio y evaluación de los factores pronóstico de cada una de ellas, entre los que puede encontrarse la sensibilidad a la quimioterapia.

Y quizá, ante aquellos tumores de tipo II, de alto grado, que constituyen el grupo más numeroso y más susceptible de presentar una buena respuesta a la quimioterapia, podría no ser muy descabellado, mientras no se disponga de otros medios, practicar pruebas de quimiosensibilidad “in vivo” tal y como se ha hecho con tumores de otras localizaciones.

Bibliografía

Bibliografía

9

- Aletti GD, Dowdi SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope CR, Wilson TO et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 77-85.
- Aletti GD, Santillan A, Eisenhauer EL et al. A new frontier for quality of care in gynecologic oncology surgery: multi-institutional assessment of short-term outcomes for ovarian cancer using a risk-adjusted model. *Gynecol Oncol* 2007; 107: 99-106.
- Ansquer Y, Lebalnc E, Clough K, Morice P, Dauplat J, Mathevet P, et al. Neoadjuvant chemotherapy for unresectable ovarian carcinoma. *Cancer* 2001; 91:2329–34.
- Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: A metanalysis. *J Clin Oncol* 2002; 20(5): 1248-59.
- Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 1070-76.

- Chan YM, Ng TY, Ngan HYS, Wong LC. Quality of life in women treated with neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: a prospective longitudinal study. *Gynecol Oncol* 2002; 88:9–16.
- Chi DS, Liao JB, Leon LF, Venkatraman ES, Hensley ML, Bhaskaran D, et al. Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 532-7.
- Chi DS, Franklin CC, Levine DA, et al. Improved optimal cytoreduction rates in stage IIIC and IV epithelial ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer: a change in surgical approach. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 650.
- Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol*. 2006; 103: 559-564.
- Chi DS, Eisenhauer E, Zivanovic O, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol*. 2009; 114: 26-31.
- Chi DS, Bristow RE, Armstrong DK, Karlan BY. Is the easier way ever the better way? *J Clin Oncol* 2011; 29:4073.
- Chi DS, Musa F, Dao F, et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of primary debulking surgery vs. neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol* 2012; 124:10-4.
- Colgan TJ, Murphy J, Cole DE, Narod S, Rosen B. Occult carcinoma in prophylactic oophorectomy specimens: prevalence and association with

- BRCA germ line mutation status. *Am J Surg Pathol.* 2001; 25(10): 1283–9.
- Cornelis S, Van Calster B, Amant F et al. Role of neoadjuvant chemotherapy in the management of stage IIIc-IV ovarian cancer: survey results from the members of the European Society of Gynecological Oncology. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 407.
 - Crum CP, McKeon FD, Xian W. BRCA, the oviduct, and the space and time continuum of pelvic serous carcinogenesis. *Int J Gynecol Cancer.* 2012; 22 Suppl 1:S29–34.
 - Curley MD, Garrett LA, Schorge JO, et al. Evidence for cancer stem cells contributing to the pathogenesis of ovarian cancer. *Front Biosci,* 2011; 16: 368-92.
 - Dean M, Fojo T, Bates S. Tumour stem cells and drug resistance. *Nat Rev Cancer,* 2005; 5: 275-84.
 - Dewdney SB, Rimel BJ, Reinhart AJ et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of patients with advanced stage ovarian cancer: survey results from members of the Society of Gynecological Oncologist. *Gynecol Oncol* 2010; 119: 18.
 - Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d' Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovarie (GINECO). *Cancer* 2009; 115:1234-44.

- Du Bois A, Marth C, Pfisterer J et al. Neoadjuvant chemotherapy cannot be regarded as adequate routine therapy strategy of advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 182-185.
- Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 1998; 69: 103-108.
- Engel J, Eckel R, Schubert-Fritschle G, Kerr J, Kuhn W, Diebold J, et al. Moderate progress for ovarian cancer in the last 20 years: prolongation of survival, but no improvement in the cure rate. *Eur J Cancer* 2002; 38: 2435-45.
- Farias-Eisner R, Teng F, Oliveira M et al. The influence of tumor grade, distribution, and extent of carcinomatosis in minimal residual stage III epithelial ovarian cancer after optimal primary cytoreductive surgery. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 108-110.
- Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010; 46: 765-781.
- Fhatalla MF. Incessant ovulation: a factor in ovarian neoplasia. *The Lancet* 1971; 298: 163.
- Freedman OC, Dodge J, Shaw P, et al. Diagnosis of epithelial ovarian carcinoma prior to neoadjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2010; 119: 22-25.
- Goldie JH, Coldman AJ. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 1727-33.
- Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975; 42: 101-4.

- Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD et al. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 413-420.
- Hegazy M, Hegazy R, Elshafei M, Setit A, Elshamy M, Eltatoongy M, Halim A. Neoadjuvant chemotherapy versus primary surgery in advanced ovarian carcinoma. *World J Surgical Oncology* 2005; 3: 57.
- Heintz APM, Hacker NF, Berek JS, et al. Cytoreductive surgery in Ovarian-Carcinoma-Feasibility and Morbidity. *Obstet Gynecol* 1986; 67(6): 783-8.
- Hoskins PJ. Which is the better surgical strategy for newly diagnosed epithelial ovarian cancer: primary or interval debulking? *Current Opinion in Oncology* 2011; 23: 501-506.
- Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT et al. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 159-66.
- Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:974-979.
- Hou JY, Kelly MG, Yu H, McAlpine JN, Azodi M, Rutherford TJ, Schwartz PE. Neoadjuvant chemotherapy lessens surgical morbidity in advanced ovarian cancer and leads to improve survival in stage IV disease. *Gynecol Oncol*, 2007; 105: 211-217.
- Inciura A, Simavicius A, Juozaityte E, Kurtinaitis J, Nadisauskiene R, Svedas E, Kajenas S. Comparison of adjuvant and neoadjuvant

chemotherapy in the management of advanced ovarian cancer: a retrospective study of 574 patients. *BMC Cancer*, 2006; 6: 153.

- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *Cancer J Clin* 2010; 60:277-300.
- Jordan S, Siskind V, Green AC, et al. Breastfeeding and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Causes Control*. 2010; 21:109–116.
- Kang S, Nam B. Does Neoadjuvant Chemotherapy Increase Optimal Cytoreduction Rate in Advanced Ovarian Cancer? Meta-Analysis of 21 Studies. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2315-2320.
- Kehoe S, Hook J, Nankivell M et al. Chemotherapy or upfront for newly diagnosed advanced ovarian cancer: Results from the MRC CHORUS trial. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 5500).
- Köbel M, Kalloger SE, Boyd N, McKinney S, Mehl E, Palmer C, et al. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies. *PLoS Med*. 2008; 5(12): e232.
- Köbel M, Kalloger SE, Huntsman DG, Santos JL, Swenerton KD, Seidman, JD, Gilks CB. Differences in Tumor Type in Low-stage Versus High-stage Ovarian Carcinomas. *Inter J Gyn Patho* 2010; (23) Issue 3: 203-211.
- Kosary CL. Cancers of the ovary. In: Ries LA, Young JL, Keel GE, et al. SEER survival monograph: cancer survival among adults: US SEER program, 1988-2001, patient and tumor characteristics. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2007. P 133-44.
- Kuhn W, Rutke S, Späthe K, Schmalfeldt B, Florack G, von Hundelshausen B, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by tumor debulking prolongs survival for patients with poor prognosis in

International Federation of Gynecology and Obstetrics stage IIIC ovarian carcinoma. *Cancer* 2001; 92:2585–91.

- Kumar L, Hariprasad R, Kumar S. Upfront surgery vs. neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian carcinoma (EOC): a randomized study. IGCS 13. Prague; 2010 (A824).
- Kurman RJ, Shih IM. Molecular pathogenesis and extra ovarian origin of epithelial ovarian cancer-shifting the paradigm. *Hum Pathol.* 2011; 42(7):918–31.
- Luyckx M, Leblanc E, Filleron T et al. Maximal cytoreduction in patients with FIGO stage IIIC to IV ovarian, fallopian and peritoneal cancer in day-to day practice. A retrospective French multicentric study. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 1337-1343.
- Malpica A, Deavers MT, Tornos C, Kurman RJ, Soslow R, Seidman JD, et al. Interobserver and intraobserver variability of a two-tier system for grading ovarian serous carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2007; 31(8): 1168–74.
- Malpica A. Grading of ovarian cancer: a histotype-specific approach. *Int J Gynecol Pathol.* 2008; 27(2): 175–81.
- Medeiros F, Muto MG, Lee Y, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30: 230–236.
- Meigs JV. Tumors of the Female Pelvic Organs. New York: MacMillan; 1934.

- Narod SA, Sun P, Ghadirian P, et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *The Lancet*. 2001; 357: 1467–1470.
- Omura GA, Brady MF, Homesley HD, Yordan E, Major FJ, Buchsbaum HJ, et al. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991; 9:1138-50.
- Oncoguía SEGO: “Cáncer Epitelial de Ovario 2014”. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2014.
- Onda T, Yoshikawa H, Shibata T et al. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in phase III randomized trial. JCOG0602. *J Clin Oncol* 2014; 32: 5508a.
- Rauh-Hain JA, Rodríguez N, Growdon WB, Goodman AK, Boruta II, Horowitz NS, Del Carmen MG, Schorge JO. Primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy in stage IV ovarian cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2012; 19 (3): 959-965.
- Robinson R. Neoadjuvant chemotherapy is rarely the Easy Way Out. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1563.
- Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, et al. A phase III randomized study of interval secondary cytoreduction in patients with advanced stage ovarian carcinoma with suboptimal residual disease: a Gynecologic Oncology Group study. *Proceedings of ASCO* 2002; 21(Abstract 802): 201a.

- Schildkraut JM, Calingaert B, Marchbanks PA, et al. Impact of progestin and estrogen potency in oral contraceptives on ovarian cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94: 32–38.
- Schwartz PE, Rutherford TJ, Chambers JT, Kohorn EI, Thiel RP. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: long-term survival. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 93-99.
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *Cancer J Clin* 2012; 62: 10-19.
- Shih IM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol.* 2004; 164(5): 1511–8.
- Shimizu Y, Kamoi S, Amada S, Akiyama F, Silverberg SG. Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma: testing of a proposed system in a series of 461 patients with uniform treatment and follow-up. *Cancer.* 1998; 82(5): 893–901.
- Skipper HE. Adjuvant chemotherapy. *Cancer* 1978; 41: 936-40.
- Stuart GC, Kitchener H, Bacon M et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 750.
- Tavassoli FA, Deville P. World health organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the breast and female genital tract. Lyon: IARC Press; 2003.

- Thrall MM, Golf BA, Symons RG et al. Thirty-day mortality after primary cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer in the elderly. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 537-547.
- Van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1995; 332(10): 629-34.
- Van Meurs HS, Tadjik P, Hof MH, Vergote I, Kenter GG, Mol BW, Buist MR, Bossuyt PM. Which patients benefit most from primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC or IV ovarian cancer? An exploratory analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 55971 randomised trial. *Eur J Cancer* 2013; 49 (15): 3191-201.
- Vergote I, De Weber I, Tjalma W, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients. *Gynecol Oncol* 1998; 71(3): 431-6.
- Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363: 943-953.
- Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao Y, Tse K, Zeng T, et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med*. 2010; 363(16):1532–43.
- Wright JD, Lewin SN, Deutsch I et al. Defining the limits of radical cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 123; 467-473.

- Wright JD, Herzog TJ, Neugut AL et al. Effect of radical cytoreductive surgery on omission and delay of chemotherapy for advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 871-881.
- Yemelyanova AV, Cosin JA, Bidus MA, Boice CR, Seidman JD. Pathology of stage I versus stage III ovarian carcinoma with implications for pathogenesis and screening. *Int J Gynecol Cancer*. 2008; 18(3): 465–9.

Abreviaturas

A

breviaturas

10

ACOs:	Anticonceptivos orales
Ca125:	Antígeno carbohidratado 125
CCC:	Carcinoma de Células Claras
CEn:	Carcinoma Endometrioide
CMu:	Carcinoma Mucinoso
cm:	centímetros
EORTC:	<i>European Organization for the Research and Treatment of Cancer</i>
ESGO:	<i>European Society of Gynecological Oncology</i>
FIGO:	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
GC:	Grupo Control
GCIG:	<i>Gynecologic Cancer InterGroup</i>
GCR0:	Grupo Control seleccionando las cirugías de citorreducción completas
GE:	Grupo Estudio (Buena respuesta a la quimioterapia neoadyuvante)
GNACT:	Grupo total de quimioterapia neoadyuvante
GOG:	<i>Gynecologic Oncology Group</i>
G1:	Grado 1

G2:	Grado 2
G3:	Grado 3
HGSC:	Carcinoma Seroso de Alto Grado
HUB:	<i>Hospital Universitari de Bellvitge</i>
IDS:	Cirugía de intervalo (<i>Interval Debulking Surgery</i>)
IQs:	Intervenciones quirúrgicas, procedimientos quirúrgicos
LGSC:	Carcinoma Seroso de Bajo Grado
MR-NAC:	Grupo de mala respuesta a la quimioterapia neoadyuvante
MSKCC:	<i>Memorial-Sloan Kettering Cancer Center</i>
NACT:	Quimioterapia Neoadyuvante
PDS:	Cirugía de citorreducción primaria (<i>Primary Debulking Surgery</i>)
postQMT:	post quimioterapia
Qol:	Calidad de vida
QMT:	Quimioterapia
R0:	Cirugía completa: ausencia de tumor residual macroscópico
R1:	Cirugía óptima: volumen tumoral residual de diámetro <1cm
RM:	Resonancia Magnética
SEER:	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results database</i>
SEGO:	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SGO:	<i>Society of Gynecologic Oncologist</i>
STIC:	Carcinoma seroso intraepitelial de trompa
TAC:	Tomografía Axial Computerizada
WHO:	Organización Mundial de la Salud

Índice de tablas, gráficas y figuras

Índice de tablas, figuras y gráficas

Tablas	Página
Tabla 1: Sistema de Estadificación FIGO 2009.5
Tabla 2: Distribución de los tipos histológicos de cáncer de ovario en función del estadio FIGO.10
Tabla 3: Características principales de cada tipo molecular de cáncer de ovario.15
Tabla 4: Criterios de irreseabilidad quirúrgica en cáncer de ovario avanzado.33
Tabla 5: Criterios de irreseabilidad quirúrgica considerados en el estudio, con finalidad de Citorreducción Completa (R0).49
Tabla 6: Procedimientos quirúrgicos marcados por la FIGO para una correcta estadificación del cáncer de ovario.54
Tabla 7: Descripción de la muestra. Características de las pacientes.60
Tabla 8: Resultados globales: resultados del análisis de las variables por grupos y estudio inferencial entre GC y GE ("p").61

	Página
Tabla 9: Estancia hospitalaria media en días (SD) para cada grupo en función de la presencia de complicaciones.68
Tabla 10: Resultados de las variables definidas para cada uno de los grupos del estudio y para el total de las pacientes.85

Figuras	Página
Figura 1: Esquema STIC (Serous tubarian intraepithelial carcinoma).8
Figura 2: Microscopia STIC (Serous tubarian intraepithelial carcinoma). Tinciones Hematoxilina-Eosina y P53.13
Figura 3: Vías de carcinogénesis en cáncer de ovario.14
Figura 4: Constitución del Grupo de cirugía primaria (Grupo control) y Grupo de Neoadyuvancia (GNACT) en función de la evaluación de resecabilidad primaria.50
Figura 5: Estratificación de las pacientes en neoadyuvancia en función del estadio FIGO post-quimioterapia, tras la cirugía de intervalo (IDS).51
Figura 6: Constitución de los grupos de estudio: Grupo Control (cirugía primaria o tratamiento estándar) y Grupo Estudio (grupo neoadyuvancia con buena respuesta a la quimioterapia).52
Figura 7: Estudio inferencial entre los dos grupos del estudio (GC vs. GE) para comprobación de la hipótesis principal.58

Gráficas	Página
Gráfica 1: Supervivencia global por intención de tratar entre las ramas de Cirugía y Neoadyuvancia del estudio randomizado de EORTC (Vergote I, 2010). Fuente: N Engl J Med, 2010; 2: 943-953.29
Gráfica 2: Curva de supervivencia e intervalo libre de enfermedad del grupo de pacientes de cirugía primaria (grupo control).62
Gráfica 3: Curva de supervivencia e intervalo libre de enfermedad del grupo de pacientes con buena respuesta a la NACT (Grupo Estudio).63
Gráfica 4: Supervivencia entre el Grupo Control (GC) y el Grupo de buena respuesta a la quimioterapia (Grupo Estudio -GE-) ($p=0.762$).65
Gráfica 5: Intervalo libre de enfermedad entre el Grupo Control (GC) y el Grupo de buena respuesta a la quimioterapia (Grupo Estudio, GE) ($p=0.743$).66
Gráfica 6: Supervivencia entre el grupo de buena respuesta a la NACT (Grupo Estudio) y el de mala respuesta a la NACT (MR-NACT).80
Gráfica 7: Supervivencia en función del estadio FIGO post-QMT, tras la cirugía de intervalo.81
Gráfica 8: Intervalo libre de enfermedad entre los grupos del estudio (GC + GE) y el grupo con mala respuesta a la quimioterapia.88
Gráfica 9: Supervivencia entre el Grupo Control con cirugía completa (GC-R0) y el Grupo de buena respuesta a la quimioterapia (GE).97
Gráfica 10: Intervalo libre de enfermedad entre el Grupo Control con cirugía completa (GC-R0) y el Grupo de buena respuesta a la quimioterapia (GE).98