FACULTAD DE MEDICINA

GRADO EN MEDICINA
TRABAJO DE FIN DE GRADO

Impacto de la Cirugía de Intervalo en la Supervivencia del Cáncer de Ovario

Impact of Interval Surgery on the Survival of Ovarian Cancer

Autora

Estrella Varga López

Director: José Manuel López Vega

Supervisor: Ana de Juan Ferré

Departamento de Medicina y Psiquiatría

Santander, Junio de 2019

The dopamine rush from a job well done, that's free. And it is one of the very best parts of being alive. *Grey's Anatomy*

ÍNDICE

1. Resumen y abstract …… 4

2. Introducción …….. 6

2.1. Epidemiología y factores de riesgo
2.2. Diagnóstico
2.3. Estadificación
2.4. Enfoque terapéutico
2.4.1. Cirugía de entrada y cirugía de intervalo
2.4.2. Tratamiento sistémico
2.4.3. Recaída

3. Justificación ……. 15

4. Objetivos ……... 16

5. Metodología ……. 17

6. Resultados …… 25

7. Discusión ……... 38

8. Conclusiones ……. 43

9. Anexo: Tablas y algoritmos……. 44

10. Bibliografía …….. 46

11. Agradecimientos …… 49

Acrónimos

CO: cáncer de ovario

COA: cáncer de ovario avanzado

ESGO: European Society of Gynaecologic Oncology

HUMV: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

ILTp: intervalo libre de tratamiento desde la última dosis de platino

PET: tomografía por emisión de positrones

QT: quimioterapia

QTNA: quimioterapia neoadyuvante

RE: receptor de estradiol

RM: resonancia magnética

RP: receptor de progesterona

SLE: supervivencia libre de enfermedad

SLP: supervivencia libre de progresión

SG: supervivencia global

TC: tomografía computarizada

1. Resumen

Tres cuartas partes de las pacientes con cáncer de ovario (CO) se diagnostican en etapas avanzadas (III-IV). Su tratamiento estándar consiste en cirugía de máximo esfuerzo, seguida de quimioterapia adyuvante *(Santaballa et al, 2016)*.

La factibilidad de la cirugía depende de la propia enfermedad (resecabilidad) y de la situación general de la paciente (operabilidad). En ocasiones, la quimioterapia se administra a título preoperatorio, y la cirugía (llamada 'de intervalo') se efectúa después *(Vergote et al, 2016)*.

Se revisan retrospectivamente 64 pacientes con CO etapa III-IV tratadas en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de 2014 a 2018 y se analiza la incidencia de cirugía de entrada (39%) y de intervalo (61%), así como la tasa de cirugías óptimas (80% en cirugías de entrada y 64% en las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante (QTNA)). La mediana de supervivencia libre de enfermedad (SLE) en toda la serie es de 40,2 meses (IC 95%: 27,4-52,9) y la de supervivencia global (SG) no se ha alcanzado. En las pacientes tratadas con cirugía de entrada la mediana de SLE es de 45,5 meses (IC 95%: 27,3-63,8) y en las tratadas con QTNA es de 13,9 meses (IC 95%: 9,1-19,9) (p 0,04). La mediana de SG en las pacientes tratadas con cirugía de entrada no se ha alcanzado y en las que reciben QTNA es de 43,6 meses (IC 95%: 34,4-52,8) (p 0,015).

En conclusión, la tasa de cirugías de entrada está por debajo de lo recomendado en las guías europeas (*Querleu et al, 2016)*, pero con una tasa de cirugía óptima y resultados a largo plazo superiores a los comunicados en los estudios más relevantes. Es posible que esto sea debido a que los criterios de selección quirúrgica en nuestro centro son muy estrictos.

PALABRAS CLAVE: cáncer de ovario, quimioterapia neoadyuvante, cirugía de intervalo, supervivencia libre de progresión, supervivencia global.

1. Abstract

Three quarters of patients with ovarian cancer are diagnosed in advanced stages (III-IV). Its standard treatment consists of maximum effort surgery, followed by adjuvant chemotherapy *(Santaballa et al, 2016)*.

The feasibility of surgical removal depends both on the disease (resectability) and the general situation of the patient (operability). Ocasionally, chemotherapy is administered preoperatively, and operation, so called interval surgery, is performed afterwards *(Vergote et al, 2016)*.

We retrospectively reviewed 64 patients with stage III-IV ovarian cancer treated at the Marqués de Valdecilla University Hospital from 2014 to 2018. Incidence of upfront surgery (39%) and interval debulking (61%) were analized, as well as the optimal surgery rate: 80% in upfront and 64% after neoadjuvant chemotherapy. The median disease-free survival in the whole series is 40,2 months (27,4-52,9; 95% CI), whereas median overall survival has not been reached. In patients treated with upfront surgery the median DFS is 45.5 months (27,3-63,8; 95%CI) and it is 13,9 months (9,1-19,9; 95% CI) among those treated with neoadjuvant chemotherapy (p 0.04). The median OS in patients treated with upfront surgery have not been reached and in those receiving neoadjuvant chemotheraphy is 43,6 months (34,4-52,8; 95% CI) (p 0.015).

In conclusion, the rate of upfront resection is lower than recommended in the European Guidelines (*Querleu et al, 2016*), but we obtained an optimal surgery rate and long-term results better than previously reported. Main reason could be the very strict criteria for surgical selection in our center.

KEY WORDS: ovarian cancer, neoadjuvant chemotherapy, interval surgery, progression-free survival, overall survival.

2. Introducción

2.1. Epidemiología y factores de riesgo

El cáncer de ovario (CO) representa según estimaciones americanas de 2019 (*Siegel et al, 2019*) la quinta neoplasia femenina con mayor número de muertes anuales y SEOM la sitúa como la octava neoplasia con 1.960 muertes (*SEOM, www.seom.org*). Es la neoplasia ginecológica más letal: anualmente en el mundo, se diagnostican 230 000 mujeres y fallecen 150 000 (*Lheureux et al, 2019*). Ocasiona sintomatología insidiosa por su localización pélvica que provoca retrasos en el diagnóstico, por lo que casi un 75% de los casos debutan en etapas avanzadas, con supervivencias del 29% a 5 años. Esto contrasta con el pronóstico de las etapas iniciales, casi un 92% de SG a 5 años. Desgraciadamente, de momento no existe un método implementado para su detección precoz.

Los factores de riesgo en el CO están poco claros. Muchos de ellos son reproductivos u hormonales. Los procesos que disminuyen el número de ciclos ovulatorios son protectores. Para el cáncer epitelial de ovario se proponen (*Van der Burg et al, 2018*):

- Teoría de la ovulación incesante. El microtrauma producido durante la rotura de la cápsula ovárica que ocurre en cada ovulación sería un estímulo para la aparición de CO. El riesgo está aumentado en nulíparas y ciertas condiciones ginecológicas benignas (enfermedad pélvica inflamatoria, endometriosis, síndrome de ovario poliquístico).
- La historia familiar figura como uno de los factores de riesgo más importantes en el CO, con mayor significación que aquellos relacionados con el estilo de vida y el medioambiente (*Mallen et al, 2018*). Las mujeres con una historia familiar de primer grado tienen un riesgo triplicado de desarrollar enfermedad comparado con las mujeres que no tienen historia familiar. Aproximadamente entre un 5-10% de todos los casos son de origen familiar.
- Cáncer hereditario de ovario. Las mutaciones de BRCA-1 y BRCA-2 son genes de herencia autosómica dominante y son los factores más influyentes en el riesgo de CO hereditario. Estos predisponen tanto al cáncer de mama como al CO. El riesgo general de CO en las mujeres con mutación de BRCA-1 es aproximadamente 39%-46% y 10% a 27% para el BRCA-2 para la edad de 70 años. En las mujeres con mutaciones de BRCA-1 o BRCA-2 debe completarse la sapingo-ooforectomia bilateral profiláctica en torno a los 40 años de edad teniendo siempre en cuenta el deseo genésico de la paciente.

2.2. Diagnóstico

- **Diagnóstico clínico y radiológico**

El cáncer epitelial de ovario típicamente se presenta en mujeres menopáusicas, con síntomas inespecíficos e insidiosos que generalmente aparecen incluso meses antes del diagnóstico. Incluyen distensión abdominal, plenitud postprandial, náuseas, cambios en el ritmo intestinal, síntomas urinarios, dolor de espalda, astenia y pérdida de peso. Frecuentemente, se atribuyen a patología banal de origen intestinal como el síndrome de colon irritable (*Lheureux et al, 2019).*

Esta sintomatología poco específica y no muy sintomática, dificulta el diagnóstico precoz y es el principal motivo por el que cerca de tres cuartas partes de las mujeres con CO, trompa o peritoneo se presenten en etapas III y IV (*Vergote et al, 2010*). La diseminación de la enfermedad es frecuentemente por extensión local, diseminación intraabdominal en la cavidad peritoneal (**Figura 1**), y por diseminación linfática a los ganglios pélvicos y paraaórticos en el retroperitoneo.

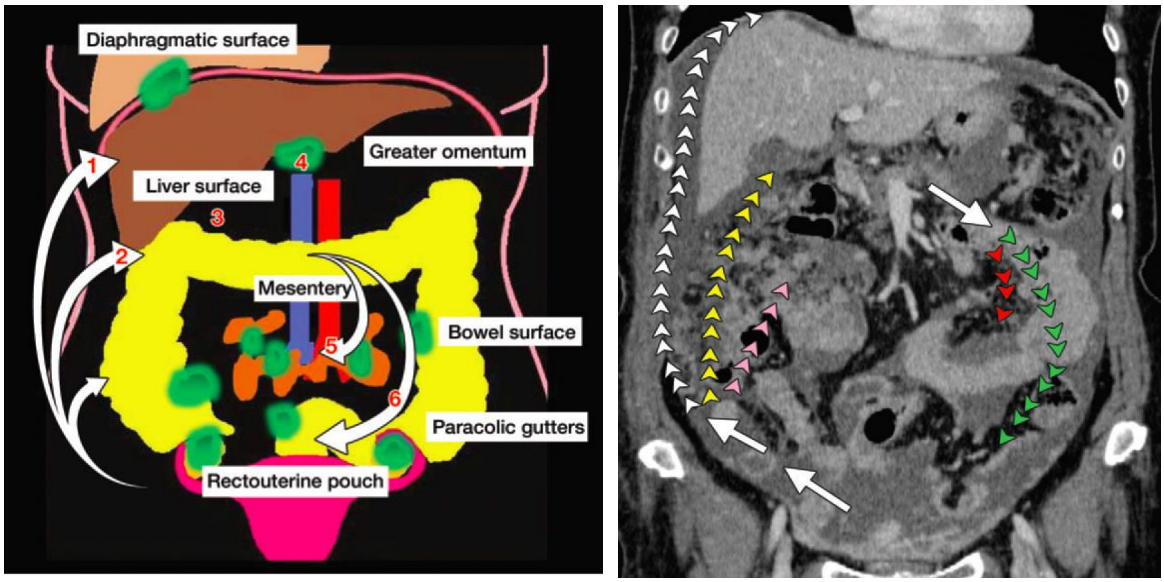


Figura 1: Patrón de diseminación peritoneal y correlato radiológico (*Nougaret et al, 2012)*

Tras un examen físico y ginecológico, en la aproximación diagnóstica inicial se incluyen la determinación serológica de marcadores tumorales como el CA125, CEA (para diagnóstico diferencial con tumores digestivos) y CA 19.9 (frecuentemente elevado en tumores mucinosos) y la ecografía abdomino-pélvica. Para definir con precisión la extensión de la enfermedad, las imágenes adicionales deben incluir tomografías computarizadas (TC) de tórax y abdomen o

pelvis para la estadificación, y en muchas ocasiones también una resonancia magnética (RM) pélvica.

- **Diagnóstico histológico**

Aproximadamente el 90% de los tumores de ovario son epiteliales. El resto lo constituyen los tumores germinales y los tumores de los cordones sexuales-estroma. Los tumores epiteliales engloban un conjunto de tumores derivados del epitelio de revestimiento del ovario, y es posible encontrar las siguientes variantes histológicas: serosos de alto grado (70-75%); serosos de bajo grado (<5%); endometrioides (10-15%); células claras (10-15%) y mucinosos (3%), entre otros (**Figura 2**).

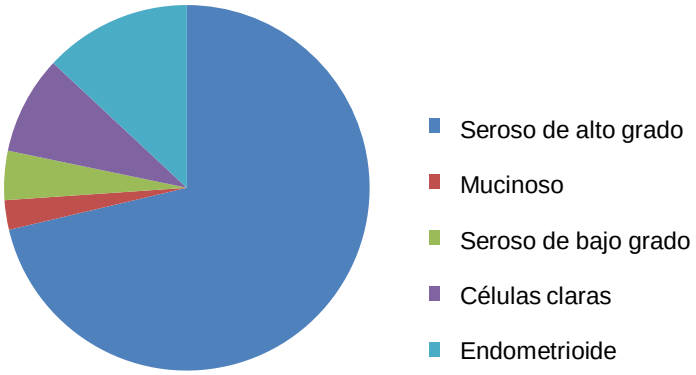


Figura 2: Cáncer epitelial de ovario: Tipos histológicos.

A continuación se detallan las características inmunohistoquímicas que ayudan al diagnóstico diferencial de las diferentes histologías (**Tabla I**).

Tabla I: Porcentaje de expresión de los marcadores de inmunohistoquímica en los diferentes tipos histológicos de CO (*Oaknin et al, 2018*).

	Seroso de alto grado %	Seroso bajo grado %	Células claras %	Endometr. %	Mucinoso %
WT-1 (Wilms Tumor 1)	97	98	1	10	1
p53	94	0	12	15	61
Napsina A	2	0	92	8	3
Receptor progesterona	40	60	7	85	4

El cáncer seroso de alto grado supone un 75% de los CO, una enfermedad caracterizada por alteraciones en el gen p53, presentes también en tumores endometrioides y otras histologías indiferenciadas de alto grado (*Jayson et al, 2014*). A pesar de la creencia de que estos tumores se desarrollaban en el epitelio ovárico, la implantación de la salpingo-ooforectomia profiláctica en aquellas con riesgo familiar ha demostrado una alta prevalencia de carcinoma tubárico o precursor de carcinoma intraepitelial en el tejido resecado resultando en la hipótesis de que las fimbrias podrían ser el verdadero origen de la mayoría de los CO seroso de alto grado.

Las mutaciones deletéreas en BRCA1 y BRCA2, y otros genes pertenecientes al sistema de reparación homóloga de las roturas de ADN de doble cadena, se asocian en gran medida con la susceptibilidad de subtipo CO seroso de alto grado. Los cánceres de alto grado se caracterizan por su quimiosensibildad a agentes alquilantes.

2.3. Estadificación

La estadificación del CO es quirúrgica, bien por laparoscopia o bien con laparotomía supra-infraumbilical con revisión sistemática de toda la cavidad, con evaluación de todos los órganos y superficies intraabdominales, biopsias seriadas del peritoneo subdiafragmático y de las gotieras paracólicas, del peritoneo pélvico (peritoneo vesical, fondo de saco de Douglas) y de cualquier zona sospechosa. La denominada cirugía reglada incluye histerectomía abdominal total, salpingooforectomía bilateral, omentectomía, inspección de superficies peritoneales con biopsia o extirpación de cualquier área sospechosa, y disección paraaórtica y ganglios linfáticos pélvicos, si estos son visibles. Si la cirugía no cumple estos requisitos existe el riesgo de realizar una estadificación incorrecta hasta en un 30% de los casos. Se ha demostrado que las pacientes mal estadificadas tienen peor pronóstico, siendo un factor independiente para la SLE y SG.

La cirugía debe ser realizada por equipos quirúrgicos capacitados y experimentados con el objetivo de esfuerzos quirúrgicos que no dejen residuo tumoral *(du Bois et al, 2009*). El procedimiento de estadificación establecerá la etapa quirúrgica, convencionalmente con la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO, por sus siglas en inglés) de CO (*Berek et al, 2018*) (**Anexo 1**).

2.4. Enfoque terapéutico

El manejo óptimo del CO avanzado (COA) tiene como eje central la cirugía de máximo esfuerzo, como se ha comentado previamente, y la administración de quimioterapia (QT) complementaria (con o sin bevacizumab).

2.4.1. Cirugía de entrada y cirugía de intervalo

La citorreducción de entrada sin residuo tumoral, se sigue considerando el principal factor pronóstico y uno de los objetivos primordiales en el enfoque terapéutico del COA. Las pacientes que son intervenidas sin dejar residuo tumoral macroscópico (cirugía óptima) tienen mejor SG que aquellas en las que queda un residuo tumoral superior a 1 cm (cirugía subóptima). Así, en la serie alemana que incluye 3128 pacientes de 3 estudios randomizados prospectivos la mediana de SG en el grupo de cirugía sin residuo tumoral es de 99,1 meses frente a las pacientes operadas con residuo tumoral de más de 1 cm que solo alcanzan medianas de SG de 29,6 meses (*Du Bois et al, 2009)*.

A pesar del valor reconocido de citorreducción primaria, existen enfermas diagnosticadas de CO en etapas III o IV en las que la cirugía no es factible, bien por la localización o bien por la extensión de la enfermedad. Para ellas, cabe considerar la quimioterapia neoadyuvante (QTNA).

Uno de los momentos clave en el enfoque terapéutico del CO es decidir si el tumor es resecable de entrada o no. Existen varios factores que ayudan a tomar esta decisión. Por un lado, pruebas radiológicas como la TC, la RM (más sensible para detectar implantes peritoneales) y la tomografía por emisión de positrones (PET) (que aumenta el diagnóstico de etapas IV) ayudan a predecir la resecabilidad. Por otro lado, tanto la laparoscopia como la propia laparotomía evalúan la localización de los implantes así como la carga tumoral en diferentes scores (índice de carcinomatosis peritoneal, o índice de Fagotti). Con ellos, se puede predecir si una cirugía puede ser óptima con bastante precisión. La evaluación de la resecabilidad se establece por comités multidisciplinares con equipos quirúrgicos entrenados y especializados (*du Bois et al, 2009*). El centro hospitalario como predictor quirúrgico ha demostrado un impacto en SG: la infraestructura hospitalaria y la pericia quirúrgica de los especialistas impactan en los resultados.

Por lo tanto, en aquellas situaciones que tras biopsia inicial, estudio radiológico (TC, RM o PET), laparoscopia o incluso cirugía abierta se demuestre una imposibilidad para la citorreducción primaria óptima (criterios de irresecabilidad), se puede considerar QTNA. Por otra parte, en ocasiones la situación general de la paciente y las comorbilidades asociadas (criterios de inoperabilidad) pueden

contraindicar una cirugía de entrada. También para ellas la QT preoperatoria es de elección (**Tabla II**).

Tabla II. Criterios de irresecabilidad, inoperabilidad e insuficiencia técnica

Irresecabilidad (Cirugía técnicamente no factible)	Inoperabilidad (Situación clínica paciente)	Insuficiencia (Sin capacitación)
Invasión eje mesentérico Infiltración difusa de la raíz del mesenterio de intestino delgado Enfermedad visceral extraabdominal (salvo bazo, adenopatías inguinales…) Múltiples metástasis hígado Carcinomatosis masiva de la serosa intestinal	Índice de Karnofsky Edad avanzada Estado nutricional TEP recién diagnosticado Comorbilidades	Sin disponibilidad quirófanos Cirujanos “no expertos”

La QTNA persigue, a través de la respuesta tumoral, facilitar una cirugía óptima, disminuyendo la morbilidad y mortalidad asociadas a cirugías extensas, ultra-radicales y mejorando la calidad de vida. El estudio EORTC (*Vergote et al, 2010*) mostró SLE y SG similares con ambas estrategias quirúrgicas en pacientes diagnosticadas con CO estadios IIIC o IV de la FIGO, con menor morbilidad operatoria y postoperatoria en el brazo con QTNA. Estos resultados fueron también confirmados con el estudio CHORUS (*Kehoe et al, 2015*) llevando a la aceptación de QT preoperatoria seguida de cirugía de intervalo como una alternativa a la cirugía de entrada en mujeres con etapas III y IV. Concretamente, las pacientes que se benefician más de este abordaje con QTNA son aquellas consideradas irresecables de entrada: bien etapas IV o III con alta carga tumoral o bien, pacientes que por su situación general tienen un riesgo quirúrgico muy alto.

Una vez que se hayan completado la QTNA, de nuevo se reevaluarán desde el punto de vista clínico, serológico y radiológico, y por un equipo quirúrgico experimentado, las opciones quirúrgicas. Aquellas pacientes que respondan, serán candidatas a cirugía de intervalo. Por el contrario, aquellas pacientes que

progresen en el seno de la QTNA, no serán candidatas a cirugía y se tratarán, si su situación general lo permite, como pacientes refractarias a platino (**Algoritmo 1**).

2.4.2. Tratamiento sistémico

Los esquemas de QT endovenosa son de elección en pacientes con COA tras una cirugía de máximo esfuerzo, así como en el contexto neoadyuvante. Desde hace más de 2 décadas, se adoptó la QT basada en platino como tratamiento estándar del COA, al demostrarse una ventaja sobre otros esquemas basados en agentes alquilantes y otras familias de citostáticos. La combinación de cisplatino o carboplatino y ciclofosfamida fue el tratamiento de elección durante años.

En 1996, se publicaron los resultados del estudio GOG 111 (*Piccart et al, 2000*), en el que 410 pacientes con COA y citorreducción subóptima fueron aleatorizadas a recibir la combinación de cisplatino-ciclofosfamida o cisplatino-paclitaxel. La nueva combinación con taxano obtuvo un mayor porcentaje de respuestas (60 *vs* 73%; p = 0,01) y una mayor SG (24 *vs* 38 meses; p < 0,001), por lo que se convirtió en el nuevo tratamiento estándar. Posteriormente varios estudios aleatorizados compararon la combinación cisplatino y paclitaxel frente a carboplatino-paclitaxel *(Ozols et al, 2003)*. En general, la combinación basada en carboplatino mostró una eficacia similar en cuanto a SLP y SG, pero con una menor toxicidad y mayor comodidad en su administración. Desde entonces, se ha sido considerado universalmente como el esquema de primera elección para el tratamiento del COA.

La incorporación bevacizumab, un anticuerpo anti-VEGF (*Vascular Endothelial Grouth Factor*), en CO es una realidad. Dos estudios han evaluado su papel como tratamiento de mantenimiento en primera línea. En el estudio GOG 218 (*Burger et al, 2011*) se compararon tres brazos:

a) carboplatino y paclitaxel;

b) carboplatino, paclitaxel y bevacizumab concomitante; y

c) carboplatino, paclitaxel con bevacizumab concomitante y secuencialmente bevacizumab de mantenimiento hasta completar 15 meses.

El estudio se diseñó para comparar la QT frente a QT y bevacizumab, y en caso de superioridad, se comparaban los dos brazos experimentales entre sí. Se incluyeron 1873 pacientes con COA y enfermedad residual macroscópica. Con una mediana de seguimiento de 17,4 meses, se encontró una diferencia significativa

en SLE a favor del brazo con bevacizumab de mantenimiento (10,3 meses; 11,2 meses y 14,1 meses, respectivamente, HR: 0,717; p < 0,001), sin alcanzarse diferencias en SG, si bien es cierto que sí se evidenció en un subanálisis *post hoc* en el subgrupo de pacientes con etapa IV.

Un segundo estudio, el ICON-7 (*Perren et al, 2011*) incluyó a 1528 pacientes en estadios Ic-IV (70% etapas IIIc y IV), utilizó dosis menores de bevacizumab y comparó sólo dos brazos, QT frente a QT y bevacizumab (concomitante y mantenimiento de un año). Los resultados mostraron también una reducción del riesgo de recaída (20,3 frente 21,8 meses, HR: 0,81 (IC 0,70-0,94), p = 0,004), más evidente en la población del alto riesgo (14,5 frente 18,1 meses). No se alcanzaron diferencias en SG en la población global, pero en el subgrupo de alto riesgo sí (34,5 frente 39,3 meses, p 0,03).

Otros esquemas terapéuticos se han estudiado intentando mejorar los resultados en primera línea. Algunos no se ha demostrado su superioridad en estudios randomizados (incorporación de un tercer quimioterápico, dosis densas) y otros como la QT intraperitoneal no se han estandarizado bien por mayor complejidad en la administración, mayor toxicidad y estudios discordantes (*Marth et al, 2017*).

2.4.3. Recaída

A pesar de la alta tasa de respuestas conseguida con la QT basada en platino y taxanos, un alto porcentaje de pacientes (más del 70% de los estadios avanzados y un 20-30% de los estadios iniciales), van a recaer de su enfermedad y precisarán tratamientos de segunda línea. Muchas de ellas pueden estar asintomáticas en el momento de la recaída y tener una elevación progresiva del marcador CA125 con pruebas radiológicas normales. En estos casos, la instauración de un tratamiento con QT no está justificada.

El tratamiento de la recaída es variable según la situación clínica de la paciente (comorbilidades, toxicidades acumuladas, preferencias de la paciente) y de las características de cada tumor (localización, extensión, histología, intervalo libre de tratamiento desde la última dosis de platino (ILTp)).

Los pacientes con recaída con un ILTp menor de 6 meses tienen mal pronóstico. La cirugía solo tiene un papel paliativo, y los tratamientos sistémicos no están estandarizados. En general, consiste en una mono-quimioterapia secuencial, con el objetivo de mejorar los síntomas sin empeoramiento de la calidad de vida. Los fármacos disponibles (adriamicina liposomal pegilada, paclitaxel semanal, topotecan, gemcitabina…), tienen una actividad modesta, con sólo 10-25% de respuestas objetivas, con mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 3-4 meses y de SG de 9-12 meses. También se puede considerar la adición de

bevacizumab a la QT en pacientes que no tengan contraindicación o no lo hayan recibido previamente. Esta combinación mejora los síntomas, la SLP (6,7 meses) y la SG (16,7 meses).

En las pacientes con una recaída con ILTp mayor de 6 meses se puede valorar el rescate quirúrgico, sobre todo si el intervalo libre de enfermedad es prolongado y si la paciente tiene buen estado general, no tiene ascitis y se consiguió una cirugía óptima al diagnóstico. El tratamiento sistémico consiste en una combinación basada en platino (con paclitaxel, gemcitabina o doxorrubicina liposomal pegilada). Si la paciente responde a la QT basada en platino se puede considerar mantenimiento con inhibidores de PARP (olaparib, niraparib o rucaparib) o la adición de bevacizumab. La probabilidad de respuesta a platino disminuye cuando la recaída se produce a los 6-12 meses y en este contexto (junto a otros como la hipersensibilidad a platino u otras toxicidades acumulativas), una opción es la utilización de una combinación que evite este fármaco (trabectedina y adriamicina liposomal pegilada).

3. Justificación

Hoy en día, sigue existiendo debate acerca de la conveniencia de la cirugía de entrada o de intervalo en las pacientes diagnosticadas de COA.

Por un lado, se han publicado dos estudios randomizados con diseño de no inferioridad (EORTC y CHORUS) en los que no se han demostrado diferencias en SLE ni SG. Estos trabajos han sido criticados por su lento reclutamiento, por la baja incidencia de cirugías óptimas, tiempos quirúrgicos inferiores a los comunidados en centros con gran experiencia quirúrgica, y SG menores a las esperadas…, pero por otra parte, las pacientes incluidas eran de especial mal pronóstico (más del 60% en el estudio de la EORTC tenían implantes de más de 10 cm y hasta un 20% de las pacientes del estudio CHORUS tenían un *performance status* de 2), hecho que pudiera explicar los resultados desfavorables.

Por otra parte, estudios observacionales con equipos quirúrgicos reconocidos siguen indicando una mejor SLE cuando la primera aproximación es quirúrgica, sobre todo si ésta no deja residuo tumoral *(Du Bois et al, 2009; Chiva et al, 2016).*

Esta controversia se resolverá con el estudio fase III TRUST, que está reclutando pacientes con CO que se randomizan a cirugía de entrada o cirugía de intervalo pero solo en hospitales que cumplen ciertos criterios de “calidad quirúrgica” (número de cirugía al año, tasa de cirugías de entrada, tasa de cirugías óptimas y capacitados para ciertas técnicas quirúrgicas).

Aunque la QTNA ha ganado adeptos en la mayoría de centros, no se ha universalizado. Así, su implementación es muy variable según diferentes países: en centros alemanes la indicación de QTNA es sólo del 16%, frente a 100% en hospitales belgas (*Cornelis et al, 2012*). Globalmente, se acepta que la cirugía de entrada es recomendable en las pacientes en las que se pueda realizar una intervención sin residuo tumoral (cirugía óptima) y en cambio para aquellas etapas III con alta carga tumoral y IV se aconseja comenzar con QTNA (*Wright et al, 2016*).

Por estas razones, se decide analizar cuál es la tasa de cirugías de intervalo en nuestro centro, qué criterios se siguen para la evaluación de resecabilidad y cuáles son los resultados a largo plazo.

4. Objetivos

a) Describir la población de pacientes tratadas en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) entre los años 2014 y 2018, con el diagnóstico de CO etapas III y IV de la FIGO candidatas a cirugía de entrada o que son potencialmente resecables tras QTNA.

b) Determinar la incidencia de cirugías de entrada y de intervalo.

c) Cuantificar la tasa de resección óptima tanto en las cirugías de entrada como en las cirugías de intervalo.

d) Calcular la SLE y la SG global y según el momento de la cirugía realizada (entrada o intervalo) y la calidad de la resección (óptima o subóptima).

5. Metodología

- **Diseño del estudio**

Se realiza un estudio observacional retrospectivo en pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario en estadios III y IV candidatas a cirugía, bien de entrada o bien de intervalo en el HUMV desde el 1 de enero de 2014 hasta el 31 de diciembre de 2018.

- **Criterios de inclusión**

- Mujeres mayores de 18 años.
- Estadio funcional ECOG 0 a 2.
- Confirmación histológica preferentemente por biopsia o bien por citología (si asocia masa ovárica y CA 12.5 > 500 U/ml) de carcinoma epitelial de ovario, carcinoma peritoneal primario o carcinoma de trompa de Falopio de alto grado.
- Tumores evaluables por TC o RM abdomino-pélvica.
- Diagnosticadas en el periodo comprendido entre 2014-2018 (ambos incluidos).
- Cirugía de intervalo planeada.
- Etapa III-IV resecables de entrada o potencialmente resecables tras QTNA.
- Esperanza de vida de más de 12 semanas.

- **Criterios de exclusión**

- Cáncer no epitelial de ovario o tumores epiteliales de bajo grado.
- Tumores borderline de ovario (tumores de bajo potencial maligno).
- Etapa III-IVb no candidatas a cirugía de entrada ni potencialmente rescatables tras QTNA.
- Pacientes inoperables.
- Contraindicación para la administración de QT.
- Tratamiento previo con QT.

- **Variables analizadas**

Las pacientes se seleccionan gracias a un listado facilitado por el Departamento de Anatomía Patológica. Además, se revisan todas las pacientes citadas en la consulta de Oncología Médica en el periodo mencionado. Se recogen variables relacionadas con las características de la paciente, del tumor, así como las relacionadas con el tratamiento: edad, paridad, antecedentes familiares y personales, histología e inmunohistoquímica (ki67, RE, RP, p53), CA-125 pre y post-tratamiento, número de ciclos de QTNA, tipo de cirugía (entrada o intervalo), residuo tumoral, etapa de la FIGO, toxicidades, complicaciones quirúrgicas y evolución.

- **Consideraciones técnicas**

El diagnóstico radiológico basal (y la reevaluación si procede) se realiza con TC corporal y con RM abdomino-pélvica. La TC se realiza con un escáner multidetector de 64 canales (Philips Ingenuity) con una colimación del detector de 2,5 mm, un grosor de sección de 3 mm y un intervalo de reconstrucción de sección de 2 mm. Se inyecta 120 mL de material de contraste no iónico por vía intravenosa a una velocidad de 3 mL/s. Las imágenes se realizan en fase venosa a los 60 segundos después de la inyección. Las imágenes tanto axiales como multiplanares son revisadas en una estación de trabajo.

El estudio de RM abdomino pélvica se realiza con un equipo de 1,5 Tesla (Philips Ingenia), se utilizan secuencias convencionales en T1 y T2, así como secuencias de difusión y T1 gradiente con contraste paramagnético, que incluyen saturación grasa. El contraste paramagnético utilizado es el gadoterato de meglumina. La preparación previa consiste en la ingesta de 1-1,5 litros de agua para distender las asas intestinales, y la introducción de buscapina como antiperistáltico.

Los criterios de irresecabilidad se establecen por TC, RM y, en ocasiones, por laparoscopia o incluso laparotomía. A continuación se enumeran los más extendidos y que son los que han utilizado en nuestro centro: invasión eje mesentérico, infiltración difusa de la raíz del mesenterio de intestino delgado, enfermedad visceral extraabdominal (salvo bazo, adenopatías inguinales…), múltiples metástasis hepáticas y carcinomatosis masiva de la serosa intestinal **(Figuras 3-5).**

Figura 3: Ejemplo de irresecabilidad: afectación masiva de serosa intestinal.

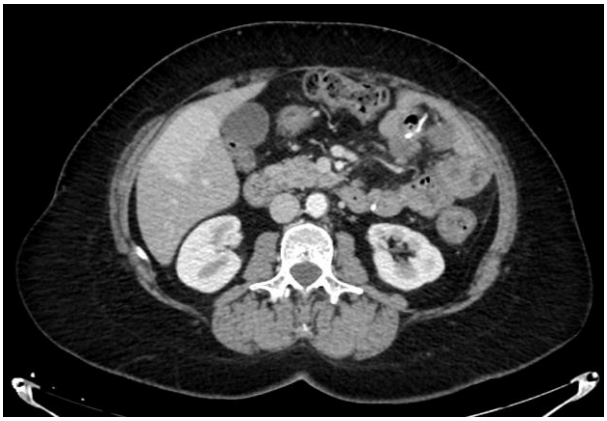


Figura 4: Ejemplo de irresecabilidad: infiltración del eje mesentérico.

Figura 5: Implantes subcapsulares hepáticos.

El diagnóstico patológico se basa en los criterios morfológicos y en la mayoría de los casos, y a criterio del anatomo-patólogo se realizan diversas técnicas inmunohistoquímicas, entre otras Ki67, receptor de estrógeno (RE) y de progesterona (RP), p53... A continuación se reflejan varios ejemplos **(Figuras 6-9)**

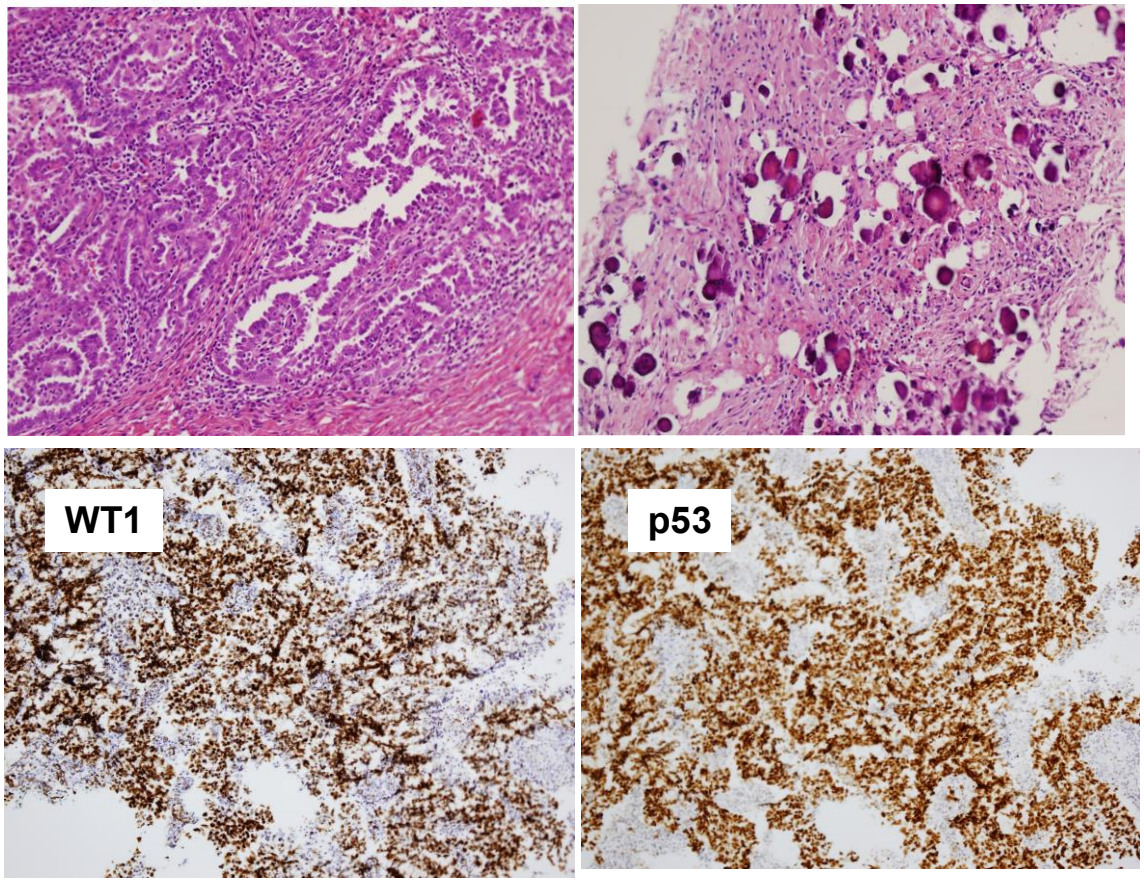


Figura 6: Características histológicas de carcinoma seroso de alto grado y de sus marcadores inmunohistoquímicos

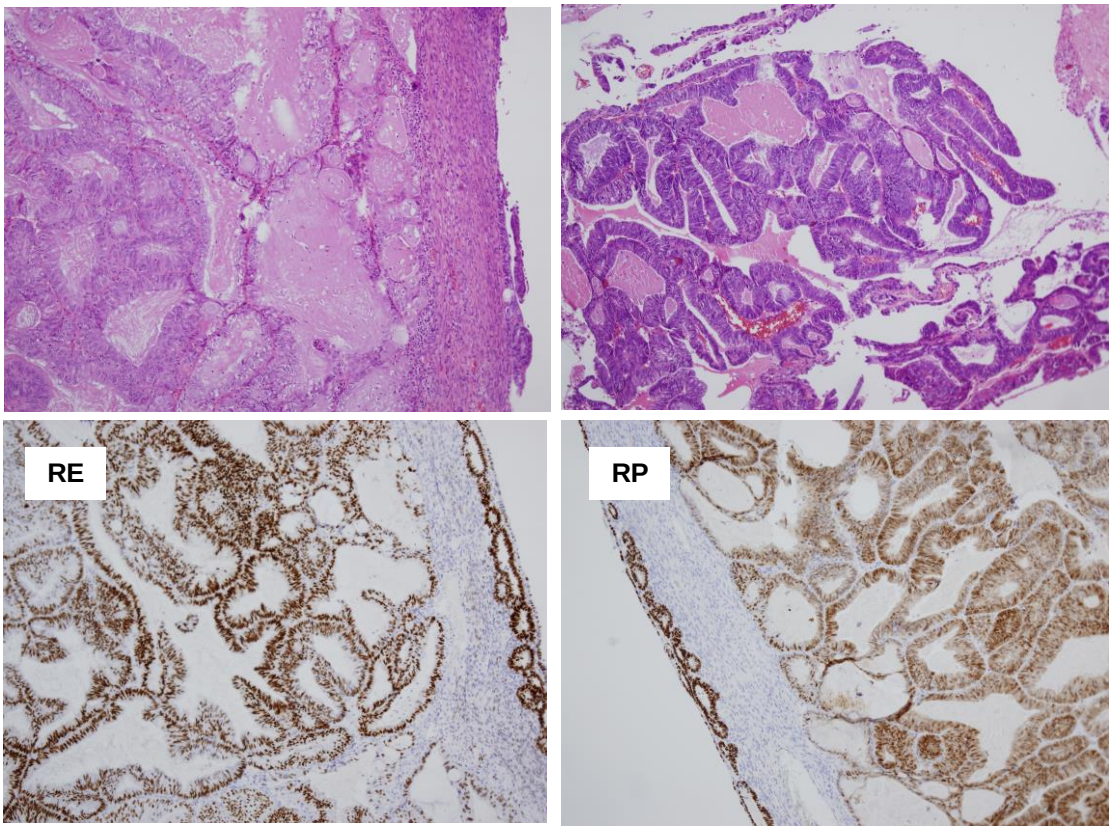


Figura 7: Carcinoma endometrioide y marcadores inmunohistoquímicos

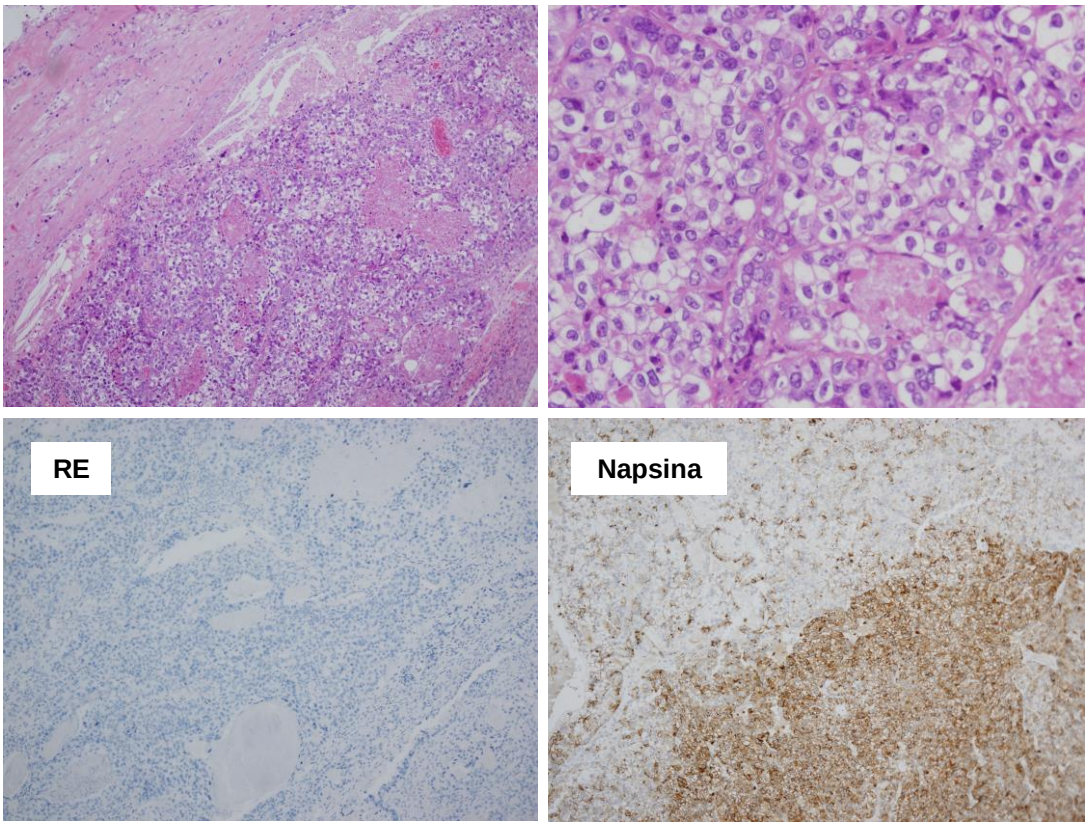


Figura 8: Carcinoma de células claras y marcadores inmunohistoquímicos

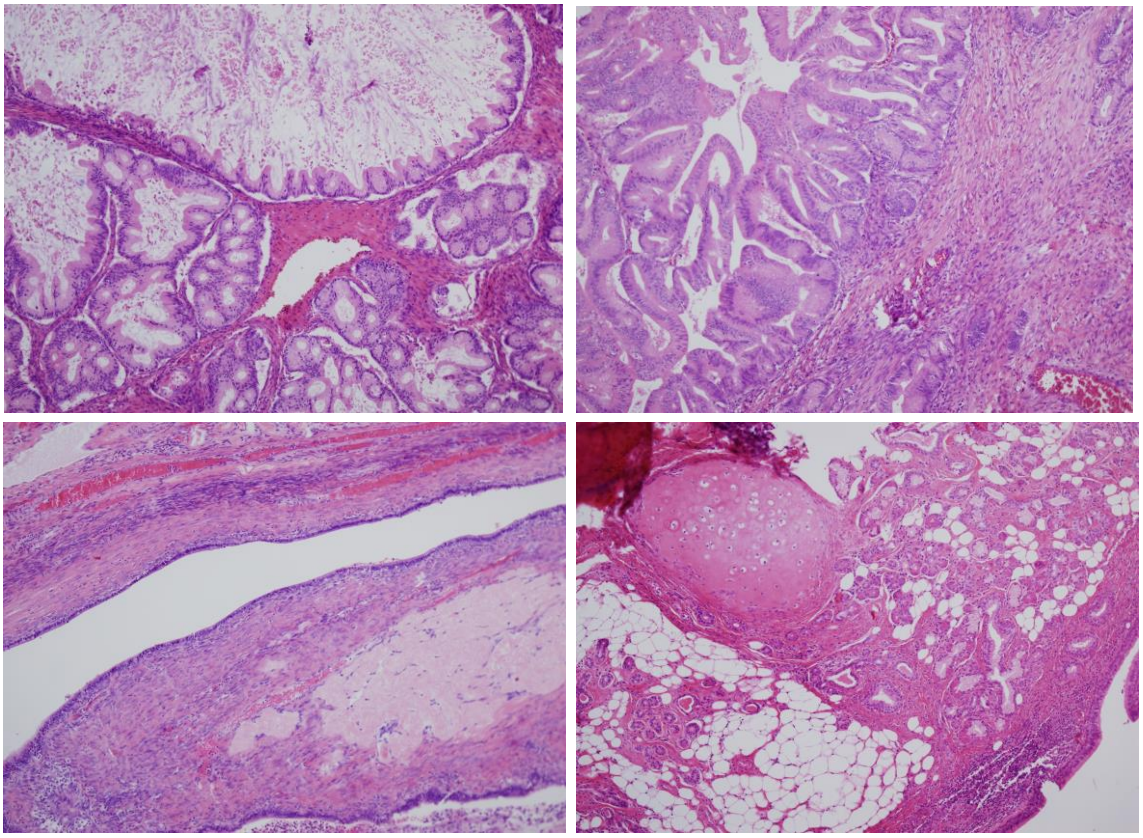


Figura 9: Carcinoma mucinoso

- La derivación a la Unidad de Asesoramiento Familiar para determinación de mutaciones germinales en BRCA 1 y BRCA2 se realiza a criterio de la sesión multidisciplinar o del médico responsable. Son pacientes candidatas todas aquellas con tumores epiteliales de ovario no mucinosos de alto grado.

- **Tipos de cirugía y tratamiento sistémico**

La **cirugía de entrada** es aquella que se realiza justo tras el diagnóstico de la enfermedad. La **cirugía de intervalo** es la que se practica tras 3-4 ciclos de QTNA. Se considera **cirugía óptima** cuando el cirujano tras la intervención evalúa toda la cavidad abdominal y retroperitoneal y no queda residuo tumoral (citorreducción completa). Aquellas pacientes en las que tras la cirugía, bien de entrada o bien de intervalo, queda residuo tumoral independientemente de la cuantía, se considera **cirugía subóptima**.

Las decisiones terapéuticas se consensuan en la sesión multidisciplinar constituida por especialistas en Radiodiagnóstico, Oncología Médica y

Radioterápica, Ginecología, Cirugía General y Anatomía Patológica. Los elementos de juicio incluyen datos clínicos de las pacientes que valoran la operabilidad, y aspectos relacionados con la localización y extensión del tumor, evaluados por técnicas de imagen (TC y/o RM abdomino-pélvica). Si hay dudas de resecabilidad se realiza laparoscopia. Cuando la probabilidad de citorreducción completa de entrada es baja, se indica QTNA. Tras ella, de nuevo se reevalúa a la paciente con técnicas de imagen y se decide si es candidata a cirugía de intervalo o si se considera definitivamente irresecable. Los criterios de resecabilidad y operabilidad considera en nuestro centro se describen en la **Tabla II.**

Por lo tanto, se establecen dos cohortes de pacientes:

a) Pacientes en las que se realiza una cirugía de entrada seguida de QT adyuvante;

b) Pacientes que reciben QTNA y posteriormente se valora si son candidatas a cirugía de intervalo o no (por falta de respuesta a QT o enfermedad progresiva).

Las pacientes reciben QT con carboplatino (AUC de 5 o 6 mg/mL.min) y paclitaxel 175 mg/m^2 cada 3 semanas. Se permitía monoterapia con carboplatino si la paciente no era candidata a biterapia y también esquemas con dosis densas con paclitaxel semanal, manteniendo el carboplatino cada 3 semanas. La adición de bevacizumab a dosis de 15 mg/kg durante 15 meses, se consideraba en etapas IV y en etapas III con residuo tumoral.

- **Consideraciones prácticas y estadísticas**

Los datos clínicos, los tratamientos administrados y los resultados se obtienen a partir de la información contenida en las historias clínicas de las pacientes. La identidad de las enfermas incluidas permanecerá en todo momento oculta.

Se genera una ficha informatizada usando el paquete estadístico SPSS (versión 25.0).

La SLE se define como el intervalo de tiempo desde la fecha de diagnóstico por biopsia hasta la fecha de la primera recaída o progresión, muerte o último seguimiento. La fecha de progresión se determina por elevación de los niveles séricos de CA-125 (criterios de Rustin) corroborado por TC o RM. La SG se define como el intervalo desde el diagnóstico por biopsia y la muerte o último seguimiento, lo que ocurriera antes.

Las tasas de supervivencia se calculan utlizando el método de Kaplan-Meier y las diferencias entre las curvas de supervivencia con la prueba del log Rank.

6. Resultados

Se analizan un total de 86 pacientes diagnosticadas de CO, trompa o peritoneal primario etapa III y IV tratadas en el HUMV del 1 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2018. De estas, se excluyen 22 pacientes por histología no epitelial (n=1, tumor de células sertroli), tumores epiteliales de bajo grado (n=1, seroso de bajo grado) o tumores borderline (n=3). Otras 17 pacientes no son elegibles porque en ellas no estaba planificada la cirugía de intervalo al diagnóstico, bien por etapa IVb irresecable (n=14) o bien por considerarse inoperable por su situación general (n=3). Por lo tanto, el análisis final se realiza en 64 pacientes resecables o potencialmente resecables.

- **Características generales de las pacientes y de los tumores**

La edad media de las pacientes es de 62,1 años (rango 33-81 años). Cuarenta y cinco (70,3%) pacientes tienen tumores con histología de seroso de alto grado, en 4 pacientes (6,3%) la histología es endometrioide, y en otras 4 (6,3%) son tumores mucinosos, en 3 tumores (4,6%) la histología es de células claras, una paciente (1,5%) presenta un tumor con histología mixta y 6 (9,4%) presentan tumores indiferenciados. Sesenta pacientes (92,3%) debutan con etapas III al diagnóstico y concretamente un 81,5% lo hacen con etapa IIIC. Cinco pacientes (7,7%) se diagnostican con etapa IV al diagnóstico. El CA 125 basal (mediana) es de 362 U/ml (8-10272 U/ml). Las pacientes tratadas con cirugía de entrada tienen un CA 12.5 basal de 91,5 U/ml (8-4171 U/ml) y las candidatas a cirugía de intervalo 381 U/ml (11-10272). Las características clínicas de las pacientes y de los tumores se resumen en la **Tabla III**. En ella también se detallan las características de las pacientes y de los tumores según el tipo de cirugía.

Se analiza la mutación de BRCA1 y BRCA2 en todas las pacientes menos en 18 (28,1%), bien porque eran histologías mucinosas o porque no se ha considerado. Se han identificado 7 mutaciones en BRCA1 (10,9%) y 1 en BRCA2. En 36 pacientes (56,3%) no se ha identificado mutación (BRCAwt). La determinación está pendiente en 2 pacientes (3,1%).

Tabla III: Características globales de las pacientes y por brazo de tratamiento: cirugía de entrada y QTNA.

	Global n=64	Cirugía Entrada n=25	QTNA n=39
Edad media, años	62,1 (33-81)	59,8 (33-81)	63,6 (38-81)
Tipo histológico			
- **seroso alto grado**	46 (71,9 %)	17 (68,0 %)	29 (74,4 %)
- **mucinoso**	4 (6,3 %)	2 (8,0 %)	2 (5,1 %)
- **endometrioide**	4 (6,3 %)	3 (12,0 %)	1 (2,6 %)
- **células claras**	3 (4,7 %)	1 (4,0 %)	2 (5,1 %)
- **mixto**	1 (1,6 %)	1 (4,0 %)	0
- **indiferenciado**	6 (9,4 %)	1 (4,0 %)	5 (12,8 %)
Origen tumoral			
- **ovario**	57 (89,1 %)	19 (76,0 %)	38 (97,4 %)
- **trompa**	6 (9,4 %)	5 (20,0 %)	1 (2,6 %)
- **peritoneal primario**	1 (1,6 %)	1 (4,0 %)	0
Mutación BRCA 1 o 2			
- **sí**	8 (18,2 %)	4 (25,0 %)	4 (14,3 %)
- **no**	36 (81,8 %)	12 (75,0 %)	24 (85,7 %)
Etapa			
- **III**	60 (92,7 %)	23 (92,0 %)	37 (94,9 %)
- **IV**	4 (6,3 %)	2 (8,0 %)	2 (5,1 %)
CA 12.5 (U/ml)			
- **basal**	362 (8-10272)	91,5 (8-4171)	381 (11-10272)
- **tras QTNA**			14,8 (2-1347)
Nº de ciclos QTNA			
- **< 4**	24 (75,0 %)		24 (61,5 %)
- **> 4**	8 (25,0 %)		8 (20,5 %)
- **No Aplica**	32 (50 %)		7 (17,9 %)
Tiempo quirúrgico, minutos			
- **Media**	260,5	229	287,4
- **Mediana**	255 (40-540)	200 (120-410)	270 (40-540)

En la **Tabla IV** se detallan las características clínicas de las pacientes tratadas con QTNA y de los tumores (n=39). De estas, 27 (42,2%) son intervenidas (cirugía de intervalo) y 12 (18,8%) se consideran irresecables.

Tabla IV: Características de las pacientes y de los tumores que reciben QTNA (n=39).

	Pacientes tratadas con QTNA n = 39	
	Cirugía de intervalo n = 27	Irresecables n = 12
Edad media	61,1(38-79)	69,2 (51-81)
Tipo histológico		
- **seroso**	20 (74,1 %)	9 (75,0 %)
- **mucinoso**	1 (3,7 %)	1 (8,3 %)
- **endometrioide**	1 (3,7 %)	0
- **células claras**	1 (3,7 %)	1 (8,3 %)
- **mixto**	0	0
- **indiferenciado**	4 (14,8 %)	1 (8,3 %)
Origen tumoral		
- **ovario**	26 (96,3 %)	12 (100 %)
- **trompa**	1 (3,7 %)	0
- **peritoneal primario**	0	0
Mutación BRCA 1 o 2		
- **sí**	3 (11,1 %)	1(12,5 %)
- **no**	17 (63,0 %)	7 (87,5 %)
Etapa		
- **III**	26 (96,3 %)	11 (91,7 %)
- **IV**	1 (3,7 %)	1 (8,3 %)
CA 12.5		
- **basal**	431,0 (11-10272)	366 (32-3148)
- **tras QTNA**	10,0 (2-142)	
Número de ciclos neoadyuvante		
- **< 4**	19 (70,4 %)	
- **> 4**	8 (29,6 %)	

- **Tipo de cirugía y tratamiento**

De las 64 pacientes elegibles, 25 (39,1%) se tratan con cirugía de entrada y 39 (60,9%) reciben QTNA. La tasa de resección óptima (sin residuo tumoral) en las pacientes tratadas con cirugía de entrada es del 80% (**Figura 10**). En contraste, la resección óptima se logra en un 64% de las que reciben QTNA. No obstante, en esta población hay dos subgrupos: aquellas en las que efectivamente se puede actuar durante la cirugía de intervalo (27 pacientes, 69,2%) y aquellas que fueron definitivamente irresecables (12 pacientes, 30,8%). En las primeras, se alcanza una resección completa en el 92% (**Figura 10**).

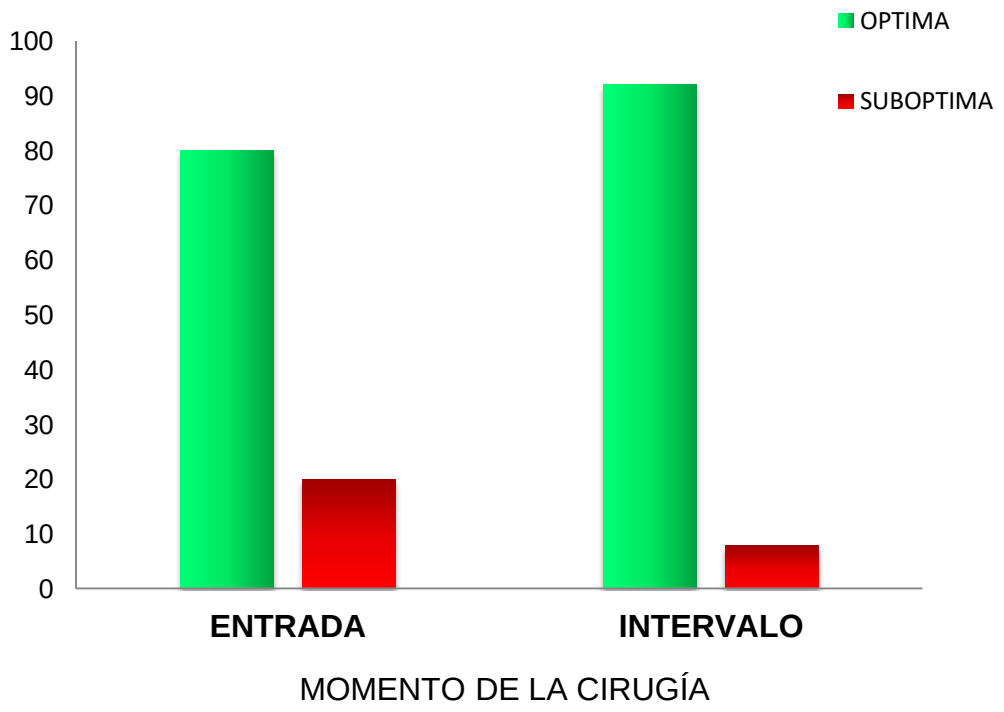


Figura 10: Tasa de cirugías óptimas y subóptimas según el momento de cirugía

Cuarenta y ocho pacientes (75,0%) reciben QT con carboplatino (AUC de 5 ó 6) y paclitaxel 175 mg/m^2 cada 3 semanas. Siete (10,9%) pacientes reciben QT en régimen de dosis densas (carboplatino trisemanal y paclitaxel semanal). Y 6 (9,4%) pacientes reciben monoterapia con carboplatino. El resto de pacientes (3, 4,7%) rechazan tratamiento quimioterápico (**Figura 11**). Nueve pacientes (14,1%) reciben bevacizumab a dosis de 15 mg/kg durante 15 meses (**Tabla V**).

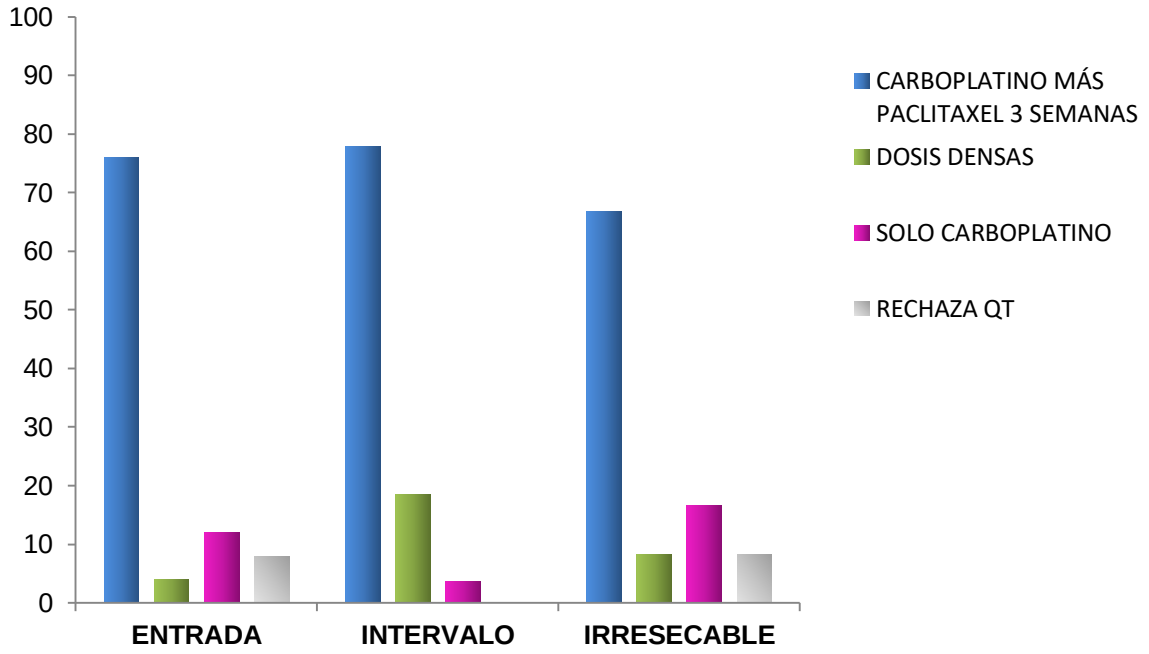


Figura 11: Esquemas de quimioterapia según tipo de cirugía

Tabla V: Esquemas de quimioterapia

Tipo de quimioterapia	Global	Cirugía entrada	Cirugía de intervalo	Irresecables
- Carboplatino monoterapia	6 (9,4%)	3 (12,0%)	1 (3,7%)	2 (16,7%)
- Carbo y paclitaxel	48 (75%)	19 (76,0%)	21 (77,8%)	8 (66,7)
- Dosis densas	7 (10,9%)	1 (4,0%)	5 (18,5%)	1 (8,3%)
- Bevacizumab	9 (14,2%)	3 (12,0%)	5 (18,5%)	1 (8,3%)
- No recibe QT	3 (4,7%)	2 (8,0%)	0	1 (8,3%)

- **Toxicidades y complicaciones quirúrgicas**

La **Tabla VI** resume las principales toxicidades hematológicas. Sesenta y una (95,3%) pacientes reciben QT. De estas, 26 (44,1%) presentan anemia, 16 (27,1%) neutropenia, 11 (18,7%) plaquetopenia y 3 de ellas, presentan fiebre neutropénica.

Las toxicidades no hematológicas más frecuentemente reportadas son grado 1 y 2: alopecia (n 48; 85,4%), astenia (n 47; 77,1%), emesis (n 33; 54%), neurotoxicidad (n 33; 54%), mialgias (n 24; 39%) y gastro-intestinales (n 41;67%).

Tabla VI: Toxicidad hematólogica

Subtipo	Grado 1-2		Grado 3-4	
	n	%	n	%
- **Neutropenia**	16	27,1	11	18,6
- **Fiebre neutropénica**	3	5,1	0	0
- **Anemia**	26	44,1	5	8,5
- **Plaquetopenia**	11	18,7	1	1,7

La **Tabla VII** resume las complicaciones intraoperatorias y postoperatorias. Diecisiete pacientes (32,7%) presentan complicaciones: 6 (9,4%) presentan infección no relacionada con herida, 3 (16,7%) precisan trasfusiones de hemoderivados, 2 (11,1%) tienen dehiscencia de herida quirúrgica. Otras complicaciones menos frecuentes fueron: colecciones intraabdominales, perforación de víscera hueca, infección de herida quirúrgica, íleo, ictus, hematoma con fístula vaginal, flebitis, fiebre de origen desconocido y neumotórax.

Tabla VII: Complicaciones intraoperatorias y postoperatorias

Complicaciones intraoperatorias y postoperatorias	Global n (%)	Cirugía de entrada (n=25)	Cirugía de intervalo (n=27)
Relacionadas con cirugía	**6 (11,5%)**	**5 (20%)**	**2 (7,4%)**
- Colección intraabdominal	1 (1,9%)	0	1 (3,7%)
- Perforación víscera hueca	1 (1,9%)	0	1 (3,7%)
- Infección herida quirúrgica	1 (1,9%)	1 (4,0%)	0
- Dehiscencia herida quirúrgica	2 (3,8%)	2 (8,0%)	0
- Hematoma con fístula vaginal	1 (1,9%)	1 (4,0%)	0
- Íleo	1 (1,9%)	1 (4,0%)	0
Otras:	**13 (25%)**	**4 (16%)**	**9 (33,3%)**
- Trasfusión de hemoderivados	3 (5,7%)	2 (8,0%)	1 (3,7%)
- Ictus	1 (1,9%)	0	1(3,7%)
- Neumotórax	1 (1,9%)	0	1 (3,7%)
- Flebitis	1 (1,9%)	0	1 (3,7%)
- Infección no relacionada con herida	6 (9,4%)	2 (8,0%)	4 (14,8%)
- Fiebre de origen desconocido	1(1,9%)	0	1 (3,7%)
Ausencia de complicaciones	**35 (67,3%)**	**17 (68%)**	**18 (66%)**

- **Supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global**

La mediana de SLE (SLE) de la población global es de 40,2 meses (IC 95%: 27,4-52,9). La mediana de supervivencia global no se ha alcanzado.

De las pacientes tratadas con cirugía de entrada, 7 (28,0%) recaen o progresan a lo largo del seguimiento, frente a 16 (59,3%) de las pacientes que reciben QTNA. Dos (8,0%) de las pacientes tratadas con cirugía de entrada fallecen en el seguimiento frente a 8 (29,6%) de las pacientes tratadas con cirugía de intervalo.

La mediana de SLE de las pacientes tratadas con cirugía de entrada es de 45,5 meses (IC 95%: 27,3-63,8) y de las pacientes que reciben QTNA es de 13,9 meses (IC 95%: 9,1-19,9). Se alcanzan diferencias estadísticamente significativas (p=0,04) **(Figura 12).**

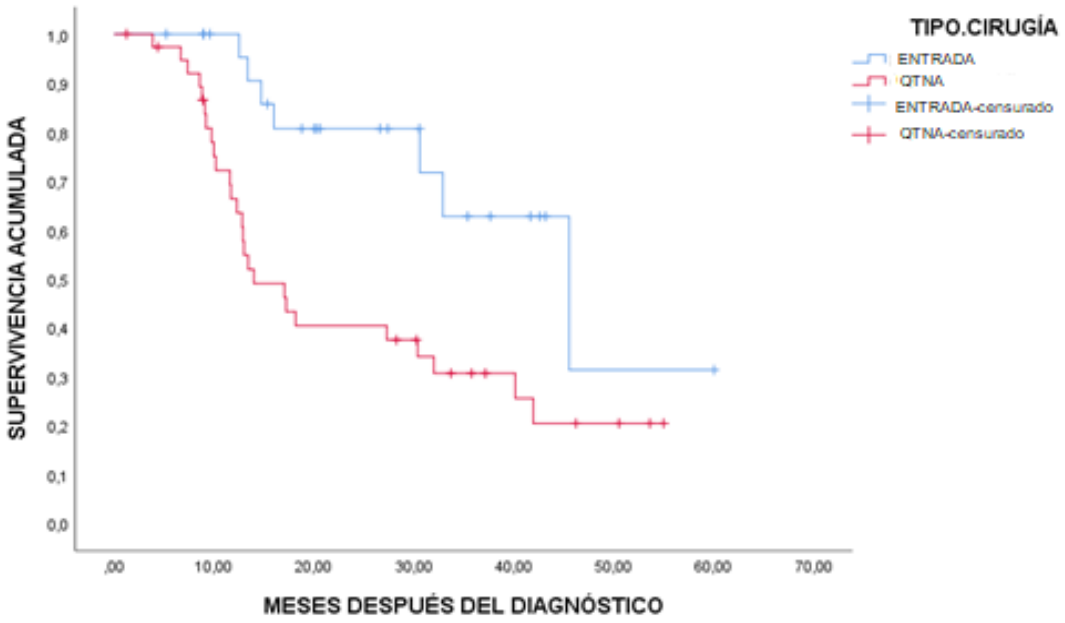


Figura 12: Supervivencia libre de enfermedad según el momento de cirugía

La mediana de SG en las pacientes tratadas con cirugía de entrada no se ha alcanzado y la mediana de SG de las pacientes que reciben QTNA es de 43,6 meses (IC 95%: 34,4-52,8), alcanzando diferencias significativas desde el punto de vista estadístico (p=0,015) **(Figura 13).**

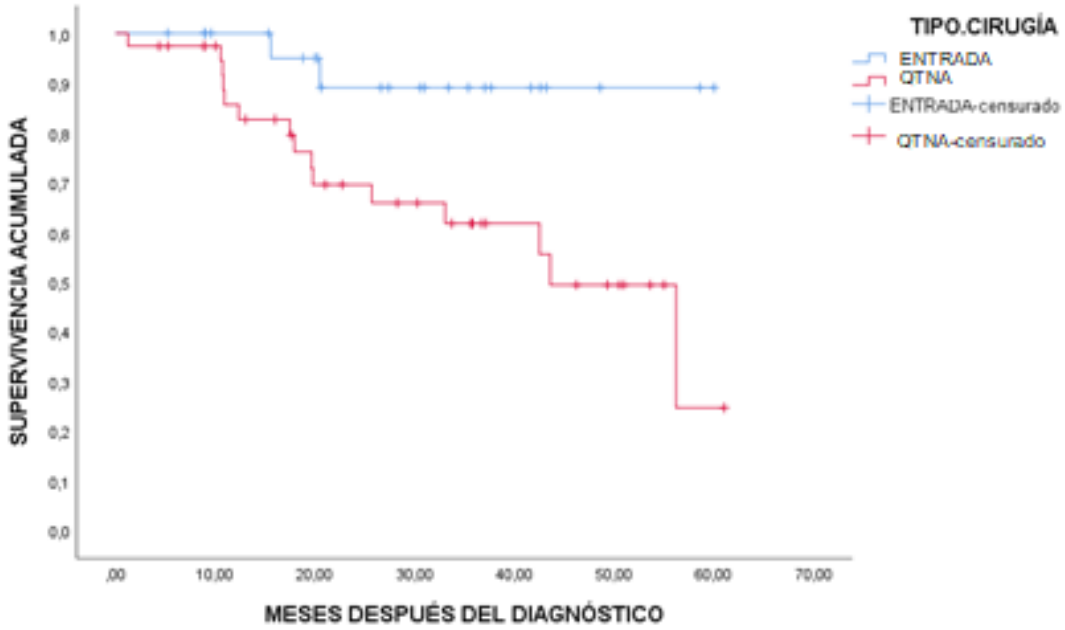


Figura 13: Supervivencia global según el momento de cirugía

Cuando se analizan las pacientes que reciben QTNA, las que finalmente se intervienen alcanzan una mediana de SLE de 30,4 meses (IC 95%: 10,0-50,8) frente a 9,8 meses (IC 95%: 8,8-10,7) en aquellas pacientes irresecables, con diferencias estadísticamente significativas (p=0,000).

En el análisis de SG de las pacientes tratadas con QTNA, la mediana de las pacientes intervenidas es de 56,2 meses (IC 95%: 38,1-74,3), frente a 12,4 meses (IC 95%: 1,4-23,3) de las pacientes consideradas irresecables. Se alcanzan diferencias estadísticamente significativas (p=0,000) **(Figura 14).**

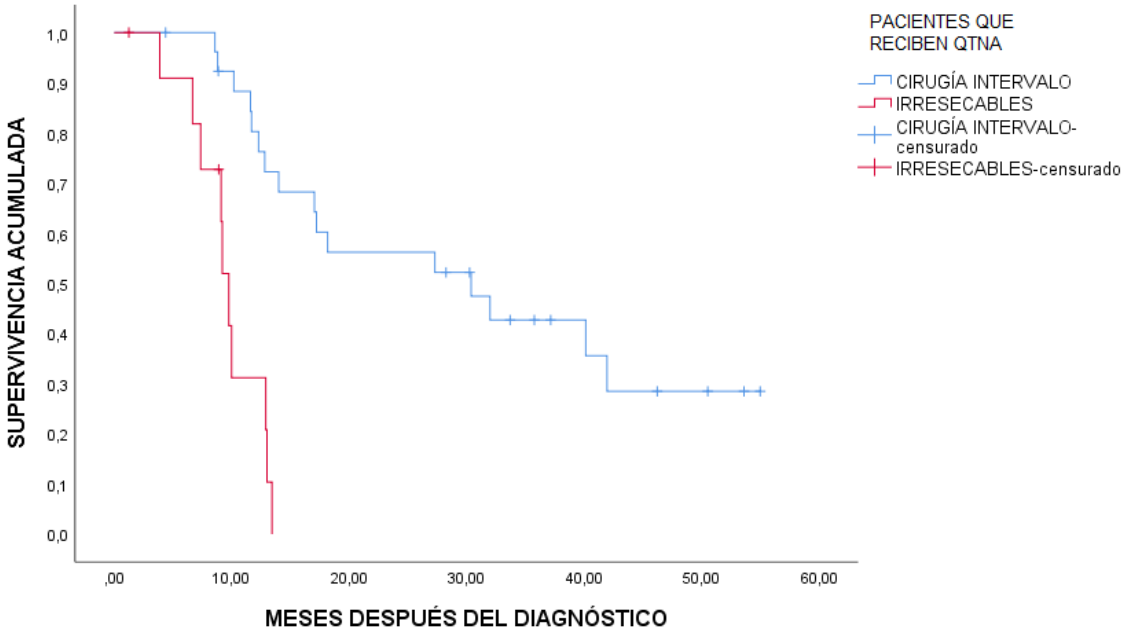


Figura 14: Supervivencia global en pacientes tratadas con QTNA

Por otra parte, cuando se excluyen las pacientes irresecables y se analizan la intervenidas de entrada frente a las operadas tras QTNA, se siguen manteniendo las diferencias en SLE (p=0,042) y SG (p=0,012) (**Figuras 15 y 16)**.

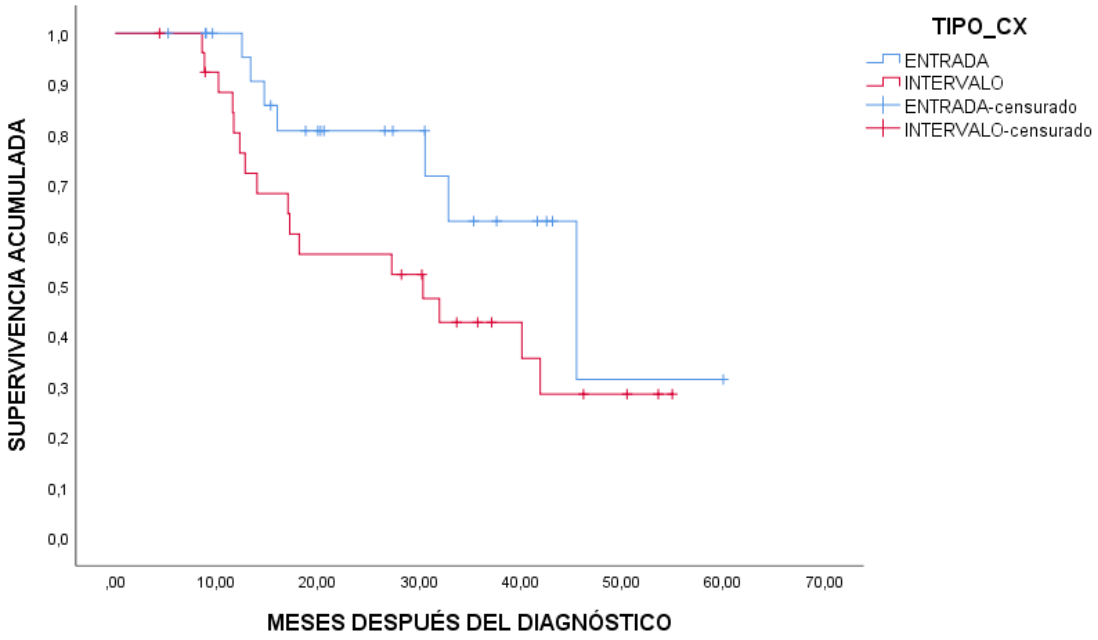


Figura 15: Supervivencia libre de enfermedad según el momento de cirugía (excluyendo irresecables)

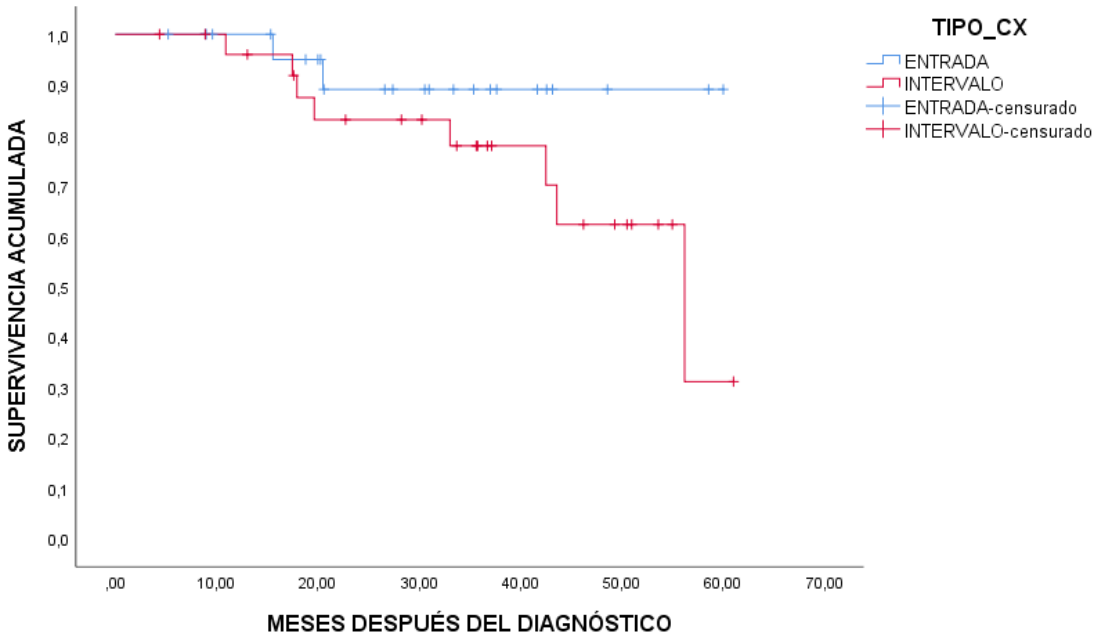


Figura 16: Supervivencia global según el momento de cirugía (excluyendo irresecables)

También se analiza la repercusión que tiene el residuo tumoral (cirugía óptima frente a subóptima) en supervivencia. No se alcanzan diferencias significativas en SLE (p 0,415), pero sí en SG (p=0,046) **(Figura 17).**

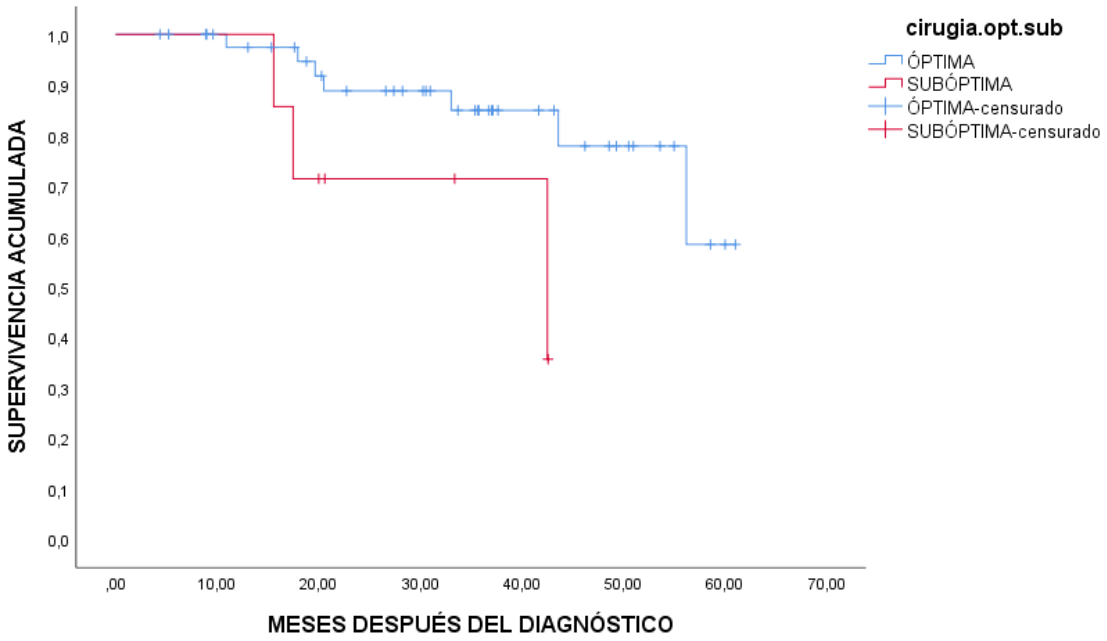


Figura 17: Supervivencia global según residuo tumoral

La **Tabla VIII** resume los resultados en SLE y SG según el momento de la cirugía (entrada e intervalo) y según el residuo tumoral (cirugía óptima y subóptima). Se alcanzan diferencias estadísticamente significativas tanto en SLE (p=0,011) como en SG (p=0,042) según el residuo tumoral, pero sólo en las pacientes tratadas con cirugía de intervalo.

Tabla VIII: SLE y SG según tipo de cirugía y residuo tumoral

	SLP (meses)	SG (meses)
Cirugía entrada		
- **Óptima**	45,5 (24,0-67,1)	56,9 (51,3-62,7)
- **Subóptima**	32,9 (4,5-61,3)	37,2 (27,7-46,6)
	p=0,72	*p=0,26*
Cirugía intervalo		
- **Óptima**	32,9 (25,4-40,4)	49,9 (42,8-57,1)
- **Subóptima (incluye irres.)**	11,3 (5,9-16,6)	29,9 (12,5-5,5)
	p =0,011	*p=0,042*

Cuando se analiza el tipo de tratamiento recibido, las pacientes que reciben tratamiento con carboplatino en monoterapia tienen peor SG **(Figura 18).**

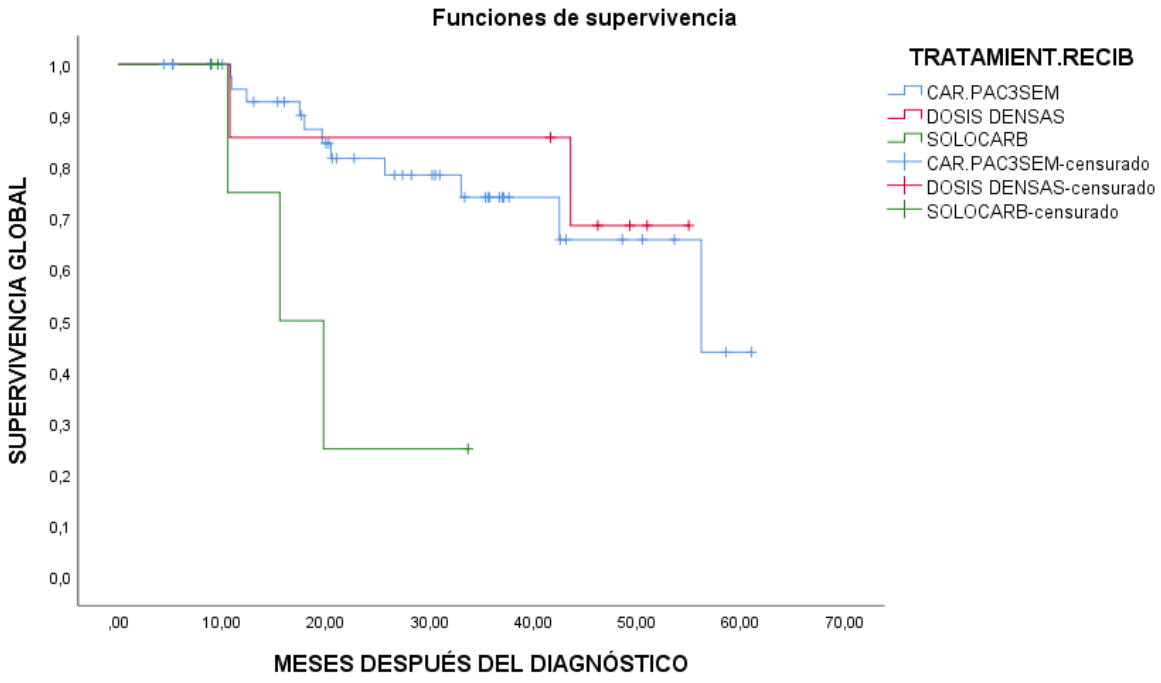


Figura 18: Supervivencia global según esquema de quimioterapia

El número de ciclos de QTNA (≤ 4 ciclos frente > 4 ciclos) no impacta en SLE ni SG. También se analiza como posible factor pronóstico el valor de CA12.5 basal (como indicador de carga tumoral), pero no se alcanzan diferencias estadísticamente significativas en SLE ni SG (aunque hay una tendencia).

7. Discusión

En comparación con otras series (*Vergote et al, 2010; Kehoe et al, 2015; Fagotti et al, 2016; Onda et al, 2016*). Las características de las pacientes y de los tumores es comparable, salvo la edad (algo menor) y el porcentaje de etapas IV (claramente menor).

Tabla IX. Características clínicas y de los tumores de los principales estudios que evalúan la cirugía de entrada frente a la cirugía de intervalo

Estudio	Brazo	n	Tipo seroso n (%)	Edad años	Etapa IV (%)
EORTC 55971 Vergote	QTNA	334	194 (58,1)	63	24
	Cirugía entrada	336	220 (65,5)	62	23
CHORUS Kehoe	QTNA	274	150 (71)	65	25
	Cirugía entrada	276	184 (74)	65	25
SCORPION Fagotti	QTNA	55	54 (98,1)	55	7
	Cirugía entrada	55	53 (96,3)	54	15
JCOG 06002 Onda	QTNA	152	110 (77,8)	61	30
	Cirugía entrada	149	116 (72,4)	59	32
Nuestra serie	QTNA	39	29 (74,4)	63,6	5
	Cirugía entrada	25	17 (68)	59,8	8

El porcentaje de cirugías de entrada en nuestro centro se sitúa en el 39% y de cirugías de intervalo en el 61%. De las pacientes que fueron a cirugía de intervalo un 21% fueron irresecables.

En el año 2016, se publican los indicadores de calidad quirúrgica de CO de la ESGO (European Society of Gynaecologic Oncology) proponiéndose una tasa de cirugía de entrada del 50% (*Querleu et al, 2016*). Posiblemente, nuestras cifras sean algo inferiores, ya que la selección de pacientes candidatas a cirugía de entrada es muy estricta, eligiéndose solo aquellas con baja carga tumoral en las que a priori la probabilidad de una resección sin residuo tumoral sea alta.

En nuestra serie, la proporción de pacientes tratadas con cirugía de entrada óptima (sin residuo tumoral) fue del 80% y del 64% en las pacientes que recibieron QTNA. De estas, un 79% se consideraron finalmente quirúrgicas y la tasa de cirugías óptimas alcanzó un 92,6%.

En los dos estudios fase III más relevantes que comparan la cirugía de entrada frente a la cirugía de intervalo, EORTC y CHORUS, consiguen una tasa de cirugías de entrada óptimas del 19,4% y del 17% respectivamente y con residuo <1 cm del 41% y del 41,6%, respectivamente. Las tasas de cirugía óptima tras QTNA ascienden al 73% (EORTC) y el 80,6% (CHORUS) (**Tabla X**).

Estos datos son discordantes a nuestro centro, ya que el porcentaje de cirugías óptimas de entrada es superior al descrito en estos estudios e incluso a lo sugerido en la publicación ESGO de los indicadores de calidad quirúrgica (*Querleu et al, 2016*), en la que otorgan máxima puntuación a la tasa de cirugía óptima por encima del 65%. En nuestra serie, estas cifras se superan y pudiera explicarse a la cuidadosa selección de pacientes y tumores, con criterios de quirúrgicos muy estrictos guiados no solo por pruebas radiológicas sino también por laparoscopia o incluso laparatomía. De esta forma, solo se operan de entrada aquellas pacientes con poca carga tumoral en las que la probabilidad de una cirugía sin residuo tumoral es muy alta.

En nuestro hospital, los tiempos quirúrgicos son más prolongados, independientemente del momento de la cirugía, respecto a los descritos en los estudios de la EORTC y CHORUS (**Tabla X**). De forma llamativa, en nuestra serie, el tiempo quirúrgico de la cirugía de intervalo es más prolongado respecto a la cirugía de entrada. Posiblemente, y tal como se ha mencionado, sea consecuencia de que las pacientes tratadas con cirugía de intervalo (a pesar de la respuesta a QT), tengan mayor carga tumoral y consecuentemente mayor complejidad quirúrgica.

Las toxicidades y las complicaciones relacionadas con la cirugía son similares a las ya descritas en otras series.

Tabla X: Características quirúrgicas de los principales estudios que comparan cirugía de entrada frente a cirugía de intervalo.

Estudio	Brazo	Duración de la cirugía (mediana, minutos)	Sin residuo tumoral (%)
EORTC 55971	QTNA	180	51
	Cirugía entrada	165	19
CHORUS	QTNA	120	39
	Cirugía entrada	120	17
SCORPION	QTNA	275	58
	Cirugía entrada	451	46
JCOG 06002	QTNA	302	63
	Cirugía entrada	240	30
Nuestra serie	QTNA	270	64
	Cirugía entrada	200	80

La mediana de SLE en toda la serie es de 40,19 meses (IC 95%: 27,4-52,9;) y la SG no se ha alcanzado. En las pacientes tratadas con cirugía de entrada la mediana de SLE es de 45,5 meses (IC 95%: 27,3-63,8;) y en las tratadas con QTNA es de 13,9 meses (IC 95%: 9,1-19,9) (p 0,04). La mediana de SG en las pacientes tratadas con cirugía de entrada no se ha alcanzado y en las que reciben QTNA es de 43,6 meses (IC 95%: 34,4-52,8) (p 0,015). La comparativa con los principales estudios publicados se refleja en la **Tabla XI**.

Tabla XI. SLP y SG de los de los principales estudios que comparan cirugía de entrada frente a cirugía de intervalo

Estudio	Brazo	SLE (mediana, meses)	SG (mediana, meses)
EORTC 55971	QTNA	12	30
	Cirugía entrada	12	29
CHORUS	QTNA	12	24,1
	Cirugía entrada	10,7	22,6
SCORPION	QTNA	14	41
	Cirugía entrada	15	No alcanzada
JCOG 06002	QTNA	-	44,3
	Cirugía entrada		49
Nuestra serie	QTNA	13,9	43,6
	Cirugía entrada	45,5	No alcanzada

La mediana SLE y SG de las pacientes tratadas con cirugía de entrada es claramente mejor en nuestra serie que en los dos estudios de referencia (*Vergote et al, 2010; Kehoe et al, 2015*). Posiblemente sea debido a que estamos comparando dos poblaciones diferentes: por un lado, pacientes más jóvenes (59,7 años (33-81)), con menor carga tumoral y consecuentemente mejor pronóstico y por otro pacientes mayores (63,59 (38-81)) con más carga tumoral, con alto porcentaje de etapas IV. Por lo tanto, hay un sesgo de selección que pudiera impactar en los mejores resultados de nuestro centro (y similar a lo reportado en otros trabajos unicéntricos de fase II).

En cambio, la mediana de SLE de las pacientes tratadas con QTNA en nuestro hospital son más similares a lo descrito en el estudio de la EORTC y CHORUS (en torno a 1 año de mediana de SLP), porque las características de las pacientes y de los tumores son más comparables. Por el contrario, la mediana de SG es superior la de nuestra serie si la comparamos con los estudios clásicos (EORTC y CHORUS) (**Tabla XI**), quizás explicado por la mayor tasa de cirugías sin residuo tumoral, o por los tratamientos subsiguientes. Al compararlo con estudios más modernos (ESCORPION y japonés), las medianas de SG son similares.

El número de ciclos pre-cirugía (menos o más de 4) no impacta en los resultados a largo plazo, a diferencia de lo descrito por otros autores: cada ciclo adicional de QTNA se asocia con una disminución de la supervivencia 4,1 meses (*Bristow et al, 2006*).

Se trata de un estudio retrospectivo, con poco seguimiento, pero relevante desde el punto de vista clínico: permite conocer la tasa de cirugía de intervalo de nuestro centro así como su repercusión en supervivencia. La cuidadosa selección de las pacientes (criterios de operabilidad) y de la extensión y localización de los tumores (criterios de irresecabilidad) con la ayuda de pruebas complementarias radiológicas y laparoscópicas, adquiere gran relevancia.

8. Conclusiones

1. Las características de las pacientes y de los tumores son comparables a las de otras series, pero nuestras enfermas son algo más jóvenes y la etapa IV es menos frecuente.

2. El porcentaje de cirugía de entrada es del 39% y el resto de las pacientes van a QTNA.

3. Con cirugía de entrada, la tasa de resección óptima es del 80%. Con QTNA la tasa de resección óptima es del 64%. Descartando las enfermas irresecables en última instancia, la tasa de resección óptima se incrementa a un 92%.

4. La mediana de SLE en toda la serie es de 40,2 meses (27,4-52,9; 95% CI) y la SG no se ha alcanzado.

5. Mediante cirugía de entrada, la mediana de SLE es de 45,5 meses (IC 95%: 27,3-63,8). En las pacientes tratadas con QTNA, es de 13,9 meses (IC 95%: 9,1-19,9) (p 0,04).

6. La mediana de SG en las pacientes tratadas con cirugía de entrada no se ha alcanzado y en las que reciben QTNA es de 43,6 meses (IC 95%: 34,4-52,8) (p 0,015). Interpretamos que los criterios de selección quirúrgica en nuestro centro son muy estrictos.

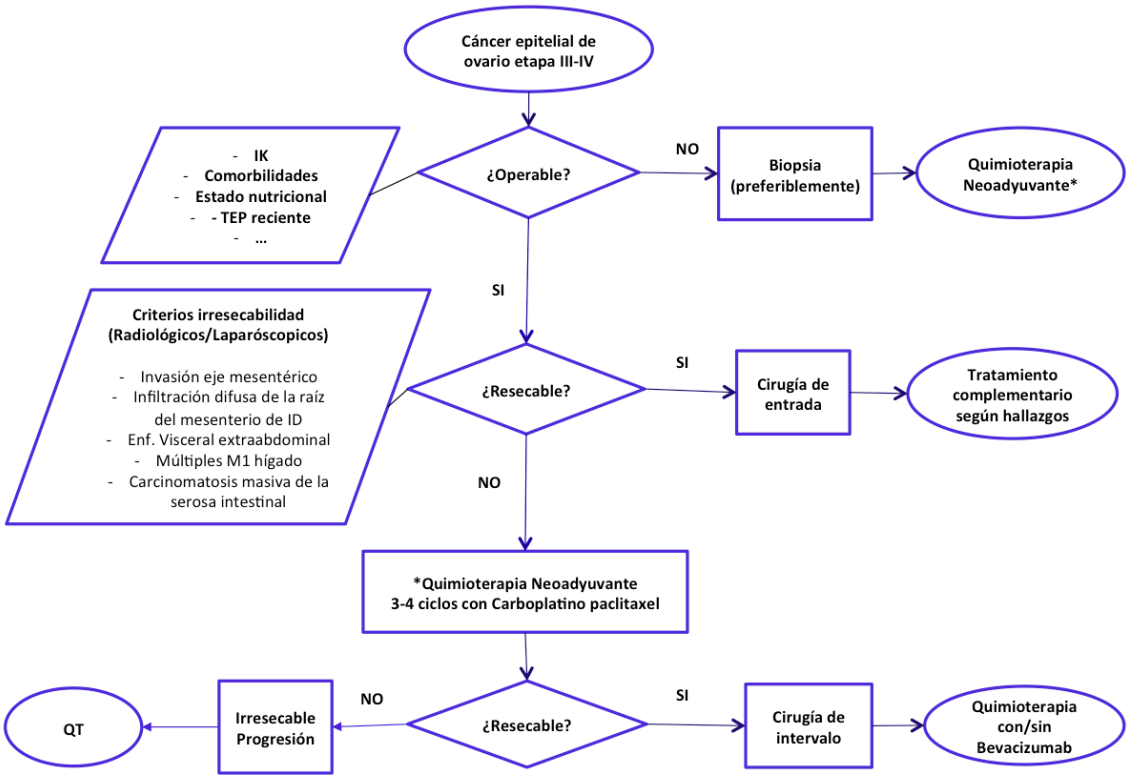
7. El número de ciclos pre-cirugía (menos o más de 4) no impacta en los resultados a largo plazo.

9. Anexo

Tabla 1: Estadificación FIGO del CO (*Berek et al, 2018*)

ESTADIO I: Tumor confinado a ovarios o trompas de falopio	
	T1-N0-M0
IA: Tumor limitado a un ovario (cápsula intacta) o trompa de falopio; no tumor en la superficie ovárica ni en trompa de falopio; no células malignas en el liquido ascítico o peritoneal	
	T1a-N0-M0
IB: Tumor limitado a ambos ovarios (cápsula intacta) o trompas de falopio; no tumor en superficie ovárica o trompa de falopio; no células malgignas en líquido ascítico o peritoneal	
	T1b-N0-M0
IC: Tumor limitaodo a 1 o ambos ovarios o trompas de falopio, con alguno de los siguientes:	
IC1: Derrame quirúrgico	
	T1c1-N0-M0
IC2: Ruptura de la cápsula antes de la cirugia o tumor en superficie ovárica o de trompa de falopio	
	T1c2-N0-M0
IC3: Células malignas en líquido ascítico o peritoneal	
	T1c3-N0-M0
ESTADIO II: el tumor compromete uno o ambos ovarios o trompas de falopio con extensión pélvica (debajo del borde pélvico) o cáncer peritoneal	
	T2-N0-M0
IIA: Extensión y/o implantes en útero y/o trompas de falopio y/o ovarios	
	T2a-N0-M0
IIB: Extensión a otros tejidos pélvicos intraperitoneales	
	T2b-N0-M0
ESTADIO III: compromiso de uno o ambos ovarios o trompas de falopio, o cáncer peritoneal, con citología o histología confirmada extendida al peritoneo fuera de la pelvis y/o metástasis a los nódulos linfáticos retroperitoneales	
	T1/T2-N1-M0
IIIA1: Solo nódulos linfáticos retroperitoneales positivos (confirmados citológica o histologicamente)	
IIIA1(i): Metástasis hasta 10 mm en la dimensión mayor	
IIIA(ii): Metástasis más de 10 mm en la dimensión mayor	
IIIA2: Compromiso peritoneal microscópico extrapélvico con o sin nódulos linfáticos retroperitoneales positivos	
	T3a2-N0/N1:M0
IIIB: Metastasis macroscópica peritoneal más allá de la pelvis hasta 2 cm en la dimensión mayor, con o sin metástasis en nódulos linfáticos retroperitoneales	
	T3b-N0/N1-M0
IIIC: Métastasis macroscópica peritoneal más allá de la pelvis mas de 2 cm en la dimensión mayor, con o sin nódulos linfáticos retroperitoneales (incluida extension del tumor a la capsula hepática y esplénica sin compromiso parenquimatoso de otro órgano)	
	T3c-N0/N1-M0
ESTADIO IV: metástasis distante excluyendo metástasis peritoneal	
Estadio IVA: derrame pleural con citología positiva	
Estadio IVB: metástasis parenquimatosas y metástasis a órganos extraabdominales (incluyendo nódulos linfáticos inguinales y nódulos linfáticos fuera de la cavidad abdominal)	
	Cualquier T, cualquier N, M1

Algoritmo 1: Esquema general del abordaje inicial del CO



10. Bibliografía

- Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Int J Gynaecol Obstet. 2018; 143: 59-78.
- Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. Gynecol Oncol. 2006; 103: 1070-6.
- Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med 2011; 365: 2473-83.
- Cornelis S, Van Calster B, Amant F, Leunen K, van der Zee AG, Vergote I. 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: 407-16.
- Chiva L, Lapuente F, Castellanos T, Alonso S, Gonzalez-Martin A. What should we expect after a complete cytoreduction at the time of interval or primary debulking surgery in advanced ovarian cancer? Ann Surg Oncol 2016; 23: 1666-73.
- 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'Ovaire (GINECO). Cancer 2009; 115: 1234-44.
- Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Chiantera V, et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. Eur J Cancer 2016; 59: 22-33.
- Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. Ovarian cancer. Lancet 2014; 384: 1376-88.
- Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet 2015; 386: 249-57.
- Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. Lancet 2019; 393: 1240-53.

- Mallen AR, Townsend MK, Tworoger SS. Risk factors for ovarian carcinoma. Hematol Oncol Clin North Am 2018; 32: 891-902.
- Marth C, Reimer D, Zeimet AG. Front-line therapy of advanced epithelial ovarian cancer: standard treatment. Ann Oncol 2017; 28:viii36-viii39.
- Nougaret S, Addley HC, Colombo PE, Fujii S, Al Sharif SS, Tirumani SH, et al. Ovarian carcinomatosis: how the radiologist can help plan the surgical approach. Radiographics 2012; 32: 775-1800.
- Oaknin A, Guarch R, Barretina P, Hardisson D, González-Martín A, Matías-Guiu X, et al. Recommendations for biomarker testing in epithelial ovarian cancer: a National Consensus Statement by the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. Clin Transl Oncol 2018; 20: 274-85.
- Onda T, Satoh T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nakamura K, 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 a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. Eur J Cancer 2016; 64: 22-31.
- Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2003; 21: 3194-200.
- Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med 2011; 365: 2484-96.
- Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 699-708.
- Querleu D, Planchamp F, Chiva L, Fotopoulou C, Barton D, Cibula D, et al. European Society of Gynaecologic Oncology quality indicators for advanced ovarian cancer surgery. Int J Gynecol Cancer 2016; 26: 1354-63.
- Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España, 2018. www.seom.org
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019; 69: 7-34.

- Van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, Mallen AR, Townsend MK, Tworoger SS. Risk factors for ovarian carcinoma. Hematol Oncol Clin North Am 2018; 32: 891-902.
- Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. N Engl J Med 2010; 363: 943-53.
- Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. Gynecol Oncol 2016; 143: 3-15.

11. Agradecimientos

Gracias a la Universidad de Cantabria y al Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, por haberme permitido lograr mi sueño y en ellos, a todas las personas que fueron partícipes de este proceso.

En especial agradecer todo el esfuerzo a la Dra. Ana de Juan Ferré, la tutora de mi trabajo, que sin importar el día o la hora, se encargó durante ocho meses de cuidar cada detalle. Por apoyarme cada semana y hacerme disfrutar esta oportunidad y cada paso avanzado en este trabajo. Agradecerle también, cada momento dedicado, mensaje o email, y todas las reuniones que me permitieron aprender mucho más que lo estudiado en el proyecto. Su paciencia, su dedicación y sus infinitas ganas de enseñar han derivado en el desarrollo de este trabajo con éxito. Naturalmente, agradecer al Dr. Jose Manuel López Vega, director de este trabajo, sus consejos, sugerencias y dedicación.

Gracias también al Dr. Héctor Vidal Trueba y a la Dra. Mª Pilar García Arranz, del servicio de Radiodiagnóstico y de Anatomía Patológica respectivamente, por colaborar y facilitarnos imágenes incorporadas en este trabajo. Y al Dr. Pedro Muñoz, por sus consejos estadísticos.

Sin olvidar a mis padres y a mi hermana Vanesa, sin ellos esto no hubiera sido posible. Han sido durante toda mi carrera mis mayores promotores, depositando su comprensión, apoyo, y confianza constantemente en mí. Quiero resaltar la labor de mis amigos, en especial a Antonio, Claudia y Ana, quienes han estado presentes durante toda la realización y desarrollo de este trabajo.